



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BARRETT ÖZOFAGUS OLGULARINDA İNTERSELLÜLER
ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (ICAM) GEN
EKPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. EBRU ÖKSÜZLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ENSTİTÜ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep 2011

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BARRETT ÖZOFAGUS OLGULARINDA İNTERSELLÜLER
ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (ICAM) GEN
EKPREZYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. EBRU ÖKSÜZLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMAKOLOJİ ENSTİTÜ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Gaziantep 2011

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF.10.24 no'lu proje ile desteklenmiştir.

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

BARRETT ÖZOFAGUS OLGULARINDA İNTERSELÜLER ADEZYON
MOLEKÜLLERİNİN (ICAM) GEN
EKPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Ebru ÖKSÜZLER

Tez Savunma Tarihi: 10.11.2011

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Şükrü AYNACIOĞLU
Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi imzası

Prof.Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK

Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Yrd. Doç. Dr. İrfan KORUK

ÖNSÖZ

Farmakoloji yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana destek veren kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ'ye, tez çalışmalarım sırasında değerli vaktini ve bilimsel desteğini sunan Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek'e, bilgi ve deneyimleri ile bana destek veren Farmakoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyesi hocalarıma en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitim süresince bana verdikleri destek ve güven ile her zaman yanımda olan sevgili hocam Uzm. Ecz. Elif OĞUZ'a, aileme, tüm zamanlarda samimiyetleriyle yanımda hissettiğim tüm arkadaşlarıma ve sevgili eşim Uzm. Dr. Cevdet ÖKSÜZLER'e ve kızım Ece'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TF.10.24 no'lu proje ile desteklenmiştir. Teşekkür ederiz.

Ecz. Ebru ÖKSÜZLER
Gaziantep, 2011

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından, yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışının olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

10.11.2011

Ecz. Ebru ÖKSÜZLER

ÖZET

BARRETT ÖZOFAGUS OLGULARINDA İNTERSELLÜLER ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (ICAM) GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI

Ecz. Ebru ÖKSÜZLER

Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Kasım 2011, 55 sayfa

Normal skuamoz epitelin metaplastik değişimle farklılaşım göstererek barsak epiteline dönüşmesi olarak tanımlanan Barrett Özofagus gastroözofajiyal reflünün en önemli komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmektedir. Hücre adezyon molekülleri, hücre aktivasyonu, göçü, büyümesi, farklılaşması, ölümü gibi birçok olayın düzenlenmesinde yer almaktadır. Hücre adezyon moleküllerinin immünglobulin (Ig) süpergen ailesi içinde yer alan intersellüler adezyon moleküllerinin (ICAM), inflamasyon ve kanserle ilişkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı premalign bir lezyon olarak tanımlanan Barrett Özofagusta ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3'ün olası rolünü saptamaktır. Çalışmaya Barrett Özofagus tanısı almış olan 18 hasta ve Barrett Özofagus tanısı almamış 25 gönüllü dahil edilmiştir ve kontrol grubundan alınan biyopsi materyalleri gen ekspresyonu analizi için uygun şartlarda saklandı. Real time PCR kullanılarak gen ekspresyonu analizi yapıldı. Verilerin analizinde iki grubun karşılaştırmasında eşlenmemiş Student t-testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanılırken, gen ekspresyonu analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yapılan araştırmada hasta grubunda ICAM-1 gen ekspresyonu anlamlı olarak artarken ICAM-2 ve ICAM-3 ekspresyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz verilerin adezyon moleküllerinin Barrett Özofagusun kansere doğru ilerleyişinin tespiti için yeni bir değerlendirme ölçütü olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan bu araştırma Barrett Özofagus'unun oluşumu ile ilgili moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında yardımcı olabilir. Ayrıca uzun vadede ICAM inhibitörlerinin kullanılması ile Barrett Özofagusun özofagus adenokarsinomuna ilerlemesinin önlenmesi mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Barrett, Ekspresyon, Hücre adezyon molekülleri, Kanser.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES (ICAMs) GENE EXPRESSIONS IN BARRETT’S OESOPHAGUS PATIENTS

Ecz. Ebru ÖKSÜZLER

Master Thesis, Health Sciences Enstitute

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

November 2011, 55 pages

Barrett's Oesophagus is the most important complication of reflux, a metaplastic change of the lining of the oesophagus, such that the normal squamous epithelium is replaced by specialised or intestinalised columnar epithelium. The cell adhesion molecules are ubiquitous recognition molecules that allow cells to communicate with one another and their environment and can lead to profound alterations in cell division, differentiation, behaviour, and function. The relationship between cancer, inflammation and intercellular adhesion molecules (ICAM), which are immunoglobulin supergene family of cell adhesion molecules, have been shown in many studies. The aim of this study was to investigate the possible effects of ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in Barrett's Oesophagus. Eighteen patients with Barrett's Oesophagus according to endoscopy and twenty five volunteer without Barrett's Oesophagus disease included. Tissue samples supplied by biopsy and used for the gene expression assay. The significance of differences between two groups was assessed by Student t-test and Fisher's Ki-square test, and in gene expression analysis Mann-Whitney U test used. In this study, we found significant increase in ICAM-1 expression but there was no significant differences in ICAM-2 and ICAM-3 expressions compared with control group. We think that the data originated from this study will be useful for new evaluation in determining the prognose of Barrett's Oesophagus to cancer. This study may also help to explain the molecular mechanism of occurrence of Barrett's Oesophagus. Over the long term, progression of esophageal adenocarcinoma in Barrett's Oesophagus may be prevented by ICAM inhibitors.

Keywords: Barrett, Expression, Cell adhesion molecules, Cancer.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Barrett Özofagus	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2. Patogenez	6
2.1.3.Tanı	8
2.1.4. Tedavi	9
2.2. Adezyon Molekülleri	10
2.2.1. İntegrinler.....	11
2.2.2. Kadherinler	14
2.2.3. Selektinler	16
2.2.4. İmmünglobulin (Ig) Süpergen Ailesi	19
2.3. İnterselüler Adezyon Molekülleri (ICAM) ve Kanser.....	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Grubu	27
3.2. Parafin kesitten RNA eldesi.....	27
3.3. cDNA eldesi.....	28
3.4. Real Time PCR ile Gen ifadesinin tespiti	28
3.5. İstatistiksel analizler	29
4. SONUÇLAR.....	30
4.1. Endoskopik ve Patolojik İnceleme	30
4.2. Real Time PCR Analiz Sonuçları	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

AÖS	: Alt Özofagus Sfinkter
APC	: Antijen Sunan Hücre
CAM-DR	: Hücre Adezyon Aracılı İlaç Direnci
CRP	: Kompleman Reseptör Domeyini
CT	: Threshold Cycle
CpG	: Cytidine Phosphate Guanosine
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EGF	: Epidermal Growth Factor
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
E-selektin	: Endotelyal Selektin
ESD	: Endoskopik Submukozal Diseksiyon
FICE	: Fuji Intelligent Chromo Endoscopy
GÖRS	: Gastroözofageal Reflü Sendromu
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	: Hücrelerarası Adezyon Molekülleri 1,2,3
IL-1 α	: İnterlökin 1 α
IL-8	: İnterlökin-8
IL-21	: İnterlökin-21
IL-23	: İnterlökin-23
IFN- γ	: İnterferon- γ
KSBÖ	: Kısa Segment Barrett Özofagus
LFA-1	: Lenfosit İlişkili Antijen-1
Mac-1	: Makrofaj Antijen-1
MHC	: Major Histo Compatibility Complex
miR-375	: mikro RNA-375
NBI	: Narrow Band Imaging
NCAM	: Sinirsel Hücre Adezyon Molekülü
N-Kadherin	: Nöronal Kadherin
NIRF	: Near-Infrared Fluorescence
NO	: Nitrik Oksit
OSCC	: Özofageal Skuamöz Hücre Karsinomu

OCT	: Optik Koherens Tomografi
ÖAK	: Özofageal Adenokarsinom
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
PECAM-1	: Trombosit Endotel Adezyon Molekülü-1
PRG	: Prostaglandin
ROS	: Reactive Oxygen Species
SCJ	: Skuamo-Kolumnar Bağlantı
sICAM	: Solubl İnterselüler Adezyon Molekülü
TCR	: T hücresi Antijen Reseptörü
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- alfa
USBÖ	: Uzun Segment Barrett Özofagus
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLA	: Very Late Activation Antigen
YDD	: Yüksek Dereceli Displazi
μ l	: Mikro litre
5-ALA	: Aminolevulonik Asid

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1: Hücre adezyon moleküllerinin sınıflandırılması.....	11
Tablo 4-1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	30
Tablo 4-2: Barrett Özofaguslu hastaların ve kontrollerin ICAM-1 mRNA düzeyinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4-3: Barrett Özofaguslu hastaların ve kontrollerin ICAM-2 mRNA düzeyinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4-4: Barrett Özofaguslu hastaların ve kontrollerin ICAM-3 mRNA düzeyinin karşılaştırılması.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2-1: İnsan integrin yapısı.....	12
Şekil 2-2: İnsan kadherin yapısı	15
Şekil 2-3: İnsan E-selektinin yapısı.....	18
Şekil 2-4: İnsan L-selektin yapısı	18
Şekil 2-5: İnsan P-selektin yapısı	18
Şekil 2-6: İnsan VCAM-1 yapısı.....	20
Şekil 2-7: İnsan PECAM-1 yapısı	21
Şekil 2-8: ICAM-1, 2 ve 3'ün yapısı	24
Şekil 4-1: Beta Aktin gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları.....	31
Şekil 4-2: ICAM-1 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları	32
Şekil 4-3: ICAM-2 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları	32
Şekil 4-4: ICAM-3 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları	33
Şekil 4-5: Barrett Özofagus olgularında ve kontrollerde ICAM-1 ekspresyonu.....	34
Şekil 4-6: Barrett Özofagus olgularında ve kontrollerde ICAM-2 ekspresyonu.....	35
Şekil 4-7: Barrett Özofagus olgularında ve kontrollerde ICAM-3 ekspresyonu.....	36

RESİM LİSTESİ

Resim 2-1: Barrett Özofagus.....	3
Resim 4-1: Glandüler metaplazi ve goblet hücreleri.....	30
Resim 4-2: Skuamoz epitel ve metaplastik kolumnar epitelyum, kolumnar mukozada intestinal goblet hücreleri	31

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, günümüzde, önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunudur. Ölüm nedeni olarak, kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir. Özofagus kanseri görülme sıklığı açısından kanserler arasında 8. sırada yer almaktadır. Dünyada her yıl yaklaşık 500.000 birey özofagus kanseri ile karşı karşıya kalmaktadır (1). Yüzde seksenlere varan 5 yıllık mortalite oranıyla en önemli gastrointestinal sistem tümörü olarak kabul edilmektedir (2). Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom olmak üzere iki major histolojik tipe ayrılmaktadır. Adenokarsinomun major risk faktörü olarak gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve onun en önemli komplikasyonu olan Barrett Özofagus suçlanmaktadır. Özofagus karsinomu zayıf prognozundan dolayı çoğunlukla ölümle sonuçlanan bir hastalık olduğundan Barrett Özofagus'un erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır (3,4).

Barrett Özofagus distal özofagusta normal skuamöz epitelin kolumnar epitele dönüşümü olarak tanımlanmaktadır (5). Kronik gastroözofageal reflüsü olan hastaların yaklaşık olarak %10-20'sinde Barrett Özofagus gelişmektedir (6). Kronik inflamasyonun Barrett Özofagus'un başlangıcında anahtar rol oynadığı belirtilmektedir. İnflamatuvar sinyalin epitelyum ve immün hücre kökenli tümörlerin oluşumuna katıldığı bilinmektedir (7). Yapılan bir çalışmada Barrett ile ilişkili adenokarsinomlu hastaların hayatta kalması ile Prostaglandin (PRG), İnterlökin 1 α (IL-1 α), İnterlökin-8 (IL-8), İnterlökin-21 (IL-21), İnterlökin-23 (IL-23), İnterferon- γ (IFN- γ), ve mikro RNA-375 (miR-375), ekspresyonları arasında ilişki olduğu kaydedilmiştir (8). Bu bulgu ışığında inflamatuvar genlerinin Barrett ile ilişkili adenokarsinomlu hastalarda moleküler patogenez, klinik kanser progresyonu ve prognozda önemli rolünün olabileceği belirtilmektedir (8).

Hücre adezyon molekülleri hücre aktivasyonu, göçü, büyümesi, farklılaşması, ölümü gibi birçok olayın düzenlenmesinde yer almaktadır (9). Bu durumun adezyon moleküllerinin farklı sitokin ve büyüme faktörlerinin de etkisiyle sinyal iletebilme ve sinyal mekanizmalarını düzenleyebilme özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (10). Çeşitli enfeksiyon, enflamasyon ve kanser hastalıklarında serumda solubl interselüler adezyon molekülü (sICAM) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Over kanser hücrelerinin ve malign melanom hücrelerinin interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) salgıladığı

ve metastaz durumlarında sICAM-1'in arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar hücreler tarafından salgılanan TNF- α ve IL-1 sitokinlerinin inflamasyonlu dokunun vasküler endotelyumunda ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonlarını upregüle ettiği belirtilmektedir (11). Astma olgularında TNF- α ile ilişkili olarak vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ve ICAM-1 düzeyinin arttığı belirtilmektedir (12). Alveoler sICAM'ın pulmoner inflamasyon modülasyonunda rolü olduğu bildirilmiştir (13). Bu bulgular ICAM düzeylerinin inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Hücrel hasarın eşlik ettiği hücrel bütünlüğün bozulması, kanser progresyonu ve metastazdan sorumlu olabilir. Kanser gelişimi, progresyonu ve metastazını kolaylaştırması nedeniyle, hücre-hücre adezyonunun tahribi ve dolayısıyla tümör araştırmaları için hücre adezyon moleküllerinin rolü önemlidir. Yapılan çalışmalarda ICAM-1, 2 ve 3 düzeylerinin tümör prognozu ve metastazı ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (14,15,16). Kammerer ve ark. (17) tarafından meme ve prostat kanserlerinde ICAM-1, 4 ve 5'in etkili olduğu gösterilmiş, Ke JJ ve ark. (18). tarafından da gastrik karsinomada E-selektin, ICAM-1 ve integrin β 1'in hastalığın prognozunda etkili olduğu ve bunların düzeylerinin hastalığın durumu, seviyesi ve prognozunda belirleyici markırlar olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

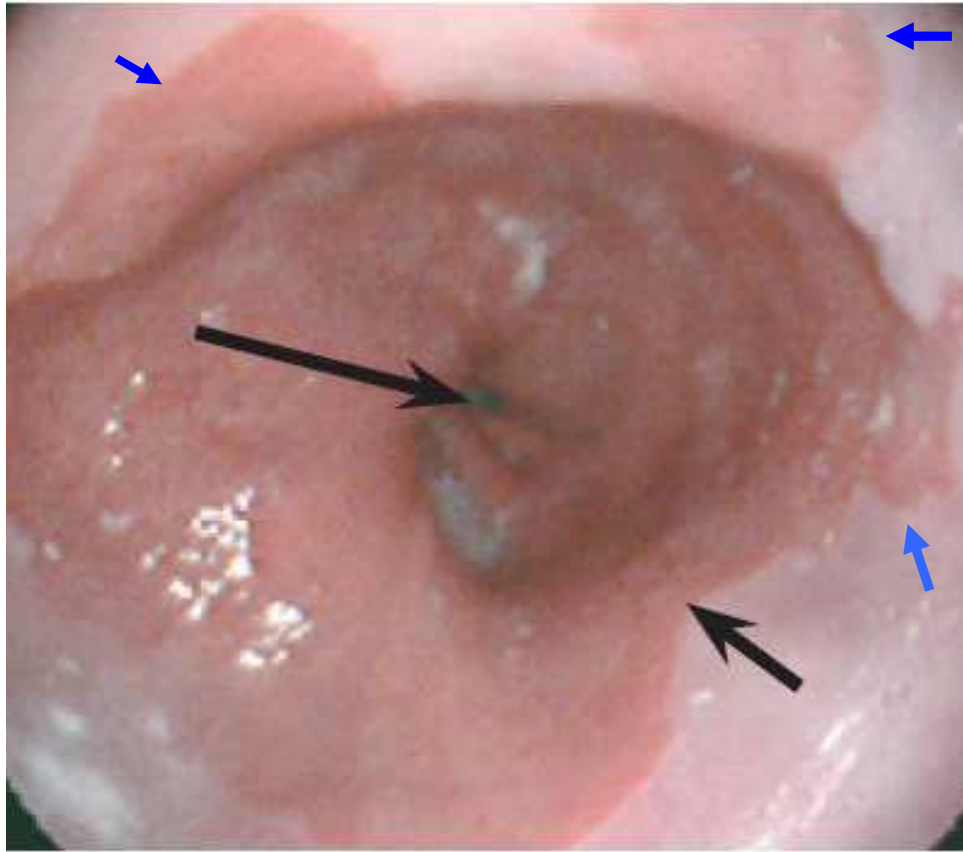
Barrett Özofagusun özofagus adenokarsinomu için iyi bilinen öncü lezyon olarak tanımlanması ve aynı zamanda inflamasyonla da ilişkili olması, ICAM moleküllerinin de her iki süreçte rollerinin olduğuna dair kanıtlar bulunması nedeniyle bu çalışmada Barrett Özofagus ve ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 ekspresyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Barrett Özofagus

Barrett Özofagusu özofagusun distal kısmındaki normal skuamöz epitelin intestinal metaplazi içeren normal olmayan kolumnar epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır (19). Barrett Özofagusu, gastroözofagial reflü sendromu (GÖRS)'nun bir komplikasyonu olup gastrik kardiyanın ve özofagusun adenokarsinomuna öncülük edebilir. Barrett Özofagus, multifaktoriyel bir hastalıktır ve gelişmesinde kronik GÖR, özofagus alt uçta Barrett epiteli ve metaplazi önemli rol oynar.

Geleneksel Barrett özofagus tanımı, skuamo-kolumnar bağlantı (SCJ)'dan proksimale doğru uzanan en az 3 cm'lik kolumnar mukoza alanı bulunması ve bu bölgeden alınan biyopsilerde intestinal metaplazi saptanmasıdır (Resim-2.1.).



Resim 2.1: Barrett Özofagus Gastroözofageal bağlanma bölgesi (uzun siyah ok), skuamo kolumnar bağlanma bölgesi (kısa siyah ok), Skuamo kolumnar bölgesinin proksimaline uzanan Barrett mukozası (mavi oklar) (20).

Metaplastik farklılaşmanın yerleşimine göre Barrett Özofagus'un “uzun segment” (≥ 3 cm), “kısa segment” (<3 cm) ve ultra-kısa segment (gastroözofageal

bileşke endoskopik olarak normal olup biyopsi ile intestinal metaplazi görülür) olarak sınıflandırılabilceği bildirilmektedir (21). Fakat bugün için Barrett Özofagusunun tanısında özofagusta hangi uzunlukta olursa olsun goblet hücrelerinin bulunduğu intestinal metaplazinin varlığı, gerekli olan tek ölçüttür. Bugün kabul edilen Barrett Özofagus tarifi uzunluk belirtmeksizin özofagusta intestinal metaplazinin saptanmasıdır (22, 23).

Alt özofagusta kolumnar epitel hattını ilk tanımlayan Tileston olmakla birlikte, lezyon ilk kez 1950’de Norman Barrett tarafından intratorasik midenin eşlik ettiği bir doğuştan kısa özofagus olarak tanımlanmış, 1953 yılında Allison ve Johnstone özofagusta skuamöz epitelin kolumnar epitele değişimini göstermişler ve bunun gastroözofageal reflü sonucu oluştuğunu bildirmişlerdir. Barrett daha sonra hastalığın edinsel olduğunu açıklamıştır (24). Günümüzde Barrett Özofagus tanımlaması için, hem özofagusta endoskopik olarak kolumnar hattın görülmesi ve hem de biyopsi ile intestinal metaplazi (goblet hücresi) varlığının tespit edilmesi gereklidir (25, 26, 27).

Barrett hastalığında, metaplaziden kansere gidiş birbiri ile korelasyon gösteren multistep işlemlerle olmaktadır. Oksidatif DNA hasarı, telomerazda kısalmaya neden olan önemli bir faktördür ve GÖR’ü olan hastalarda intestinal metaplazi varlığından bağımsız olarak, telomerazda kısalma mevcuttur. Barrett’li hastalarda telomeraz kısalması, 17p (p53) ve 11q (cyclin D1) lokusunda, kromozomal instabilite ile birliktedir, bu da sırasıyla kromozom kaybı ve kazancına neden olmaktadır. Epigenetik değişimler (histon metilasyonu, ROS ve NO aberant CpG ada metilasyonu gibi) kanserde gen ekspresyonunu etkileyen ilave mekanizmalardır. Tümör süpresör gen p14ARF, histon metilasyonu ve DNA metilasyonu kombinasyonu, özofagusda metaplaziden kansere gidişte, progresif down-regülasyona neden olmaktadır (28).

GÖR’lü hastalarda Barrett Özofagus gelişme riski hiatal herni, duodenogastrik reflü varlığı, özofagus asit klirensinde azalma ve alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncında azalma ile ilişkilidir (29). Barrett Özofagus zemininde adenokanser gelişme riski genel popülasyona göre 30-125 kat artmış olarak bulunmuştur (22). Shaheen ve arkadaşları (30) Barrett Özofagus’da yılda %0.2-2.0 oranında adenokarsinom gelişme riski olduğunu belirtmişlerdir. Bu veriler ışığında Barrett Özofagus’nun tanısının konması ve takip prensipleri giderek artan bir önem kazanmaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Barrett Özofagusunun gerçek prevelansı bilinmemekle birlikte, genel toplumun %0.2-2'sinde ve GÖR nedeniyle endoskopi yapılan hastaların %5-15'inde Barrett Özofagus'a rastlanmaktadır (26,31,32,33). Erkeklerde kadınlara göre 2-4 kat daha sık görülmektedir (34). Prevelans yaşla birlikte artmaktadır. Çocukluk çağında oldukça nadirdir, gelişme yaşı genellikle beş yıldan fazla reflü semptomlarını takiben ortalama 40 yaş civarı olarak tahmin edilmekle birlikte tanı konma ortalama 60 yaşında olmaktadır (35). Ülkemizde gastroözofageal reflü prevalansı %20'dir. Yılmaz ve ark. (26) yapmış oldukları çalışmada 18.766 endoskopik incelemenin 84'ünde (%0.4) histopatolojik Barrett Özofagus olgusu tespit etmişlerdir. Gelişmiş ülkelerde Barrett Özofagus görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Barrett Özofagusu sıklığının Türkiye'de, gelişmiş ülkelerden, daha az olduğu kaydedilmiştir (24). Özofageal adenokarsinomun (ÖAK) Amerika ve Avrupa kıtasında kanser insidansını en hızlı yükselten kanser tipi olduğu bildirilmiştir (36). Cameron ve ark. (34) Barrett Özofagusunun genel popülasyonda prevalansını 100.000'de 22.6 olarak saptamışlardır ki bu oran otopsi serilerinde 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Toplumda gerçek Barrett Özofagus sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Uygulanan rutin endoskopik uygulamalarda, Barrett Özofagus sıklığı %2 civarındadır. Toplumdaki Barrett Özofagus sıklığı değişmekle beraber 27/100.000 ve otopsilerde 376/100.000 olarak saptanmıştır (28).

Barrett Özofagus'da kalıtsal yatkınlık üzerinde de durulmuştur. İki veya daha çok akrabasında Barrett Özofagus olan 10'dan fazla aile taranmış diğer aile bireylerinde de Barrett Özofagus olmaksızın reflü varlığı saptanmıştır (37). Reflü hastalığında monozigot ikizlerde dizigotlara göre daha yüksek konkordans bulunmuş ve genetik faktörlerin reflüye yatkınlık oranı %31 olarak değerlendirilmiştir (38). Reflüsü olan hastaların birinci derece akrabalarında reflü görülme prevalansı kontrol grubuna göre 2.2-4.8 kat daha yüksek bulunmuştur (39). Semptomatik Barrett Özofagus'u olan hastaların akrabalarında da Barrett Özofagus olasılığı reflüsü olan diğer hastalardan 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (40).

2.1.2. Patogenezi

Barrett Özofagus'un en sık nedeni gastrik asit ve safra reflüsüdür. GÖR vakalarında reflü epitelyal hasar, proliferasyon ve stem veya pluripotent hücrelerde

farklılaşmaya neden olmaktadır. GÖR’da mide asiti ve safra içeriğinin özofagusu reflüsü, özofagusun skuamöz özofageal epitelinin yüzeyel tabakalarında hasar yaparak, intersellüler aralıkta dilatasyona neden olur, bu inflamatuvar cevabı tetikler, mide asiti ile safra tuzlarının derin differansiye olmuş epitelyal ve stem-pluripotent hücrelere maruziyetine neden olur (28). Barrett Özofaguslu hastalarda özofagusu asit reflü epizodunun süresinin ve sıklığının arttığı gösterilmiştir. Sık reflü semptomları gösteren hastaların %5’inde USBÖ (Uzun segment barrett özofagus) saptanmıştır (41). Öncesinde Barrett Özofagus tanısı almamış adenokarsinomlu hastalarda yapılan bir çalışmada da hastaların %60’ında kronik reflü semptomları bulunmaktadır (42). On yıldan uzun süren reflü semptomları olan hastalarda USBÖ gelişim oranı %10.3 iken 10 yıldan kısa süreli reflü semptomları olanlarda bu oran %2.2 bulunmuştur (40). Özofagus adenokarsinomu olan hastalarda GÖR prevalansı, Barrett Özofagus olanlarda %39 iken, olmayanlarda %8 bulunmuştur (43). Gastrik asit reflüsünün yanı sıra safra ve pankreas sıvısı içeren duodenogastroözofageal reflü patogeneizde önemli rol oynamaktadır.

Günümüzde Barrett Özofagus oluşumunda 3 hipotez mevcuttur.

- 1- Skuamöz epitelial “Stem Cell” in anormal farklılaşması.
- 2- Özofagus submukozal bezlerinin anormal farklılaşması
- 3- Midedeki proksimal “Stem Cell” in farklılaşmasındaki bozukluklar ve yanlış migrasyonu.

Etyopatogeneizde etkili faktörler midedeki proksimal ya da skuamöz epitelial Stem Cell hücrelerini yanlış yönde stimüle ederek anormal farklılaşmalarına ve yanlış migrasyonlarına neden olabilir. Böylece distal özofagusta kolumnar epitel gelişimi sağlanabilir. Aynı şekilde distal özofagusun submukozal bezleri de etyopatogeneizdeki faktörlerin etkisi altında kolumnar epitele dönüşebilir (29,43).

Barrett Özofagusunda kanser gelişiminin patogenezinde genotipik ve fenotipik özelliklerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Genetik yapı değişikliklerinin Barrett Özofaguslu hastalarda sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu genetik değişikliklerin neden mi sonuç mu olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Normal özofagus epitelinin asit etkisine uzun süre hasara uğramadan dayanabildiği gösterilmiştir. Henüz bilinmeyen genetik bazı değişikliklerle skuamöz epitel asit etkisine daha duyarlı hale gelebilir. Özellikle metaplazik epitelde displazi derecesi arttıkça genetik değişikliklerin

de sık görüldüğü bilinmektedir. Bu genetik değişiklikler sonucu hücrede moleküler değişiklikler görülmektedir. Displazi derecesi arttıkça anaploidi sıklığı, hücrede proliferasyon ve siklus anomalilerinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle G1 ve S fraksiyonunun artışı displazi derecesi ile paraleldir. Adenokarsinoma yaklaştıkça hücrelerde p53 mutasyon sıklığının arttığı ortaya koyulmuştur (44). Deoksiribonükleik asit (DNA) ploidi çalışmalarında anaploid olgularda kanser gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Ki-67 ile proliferen olan hücrelerin oranının yüksek olması ve p53 protein ekspresyonunun artması neoplastik progresyonun göstergesidir (45, 46). TP53 geninin kaybı neoplastik progresyondaki en belirgin özellik olup büyümenin baskılanması üzerinde hücre stresine yol açar. C-erb-B2 ve transforme edici büyüme faktörünün ekspresyonlarındaki artışın yüksek riskli grubu belirlediği düşünülmektedir. Barrett Özofagusunda en sık görülen genetik defektin 9p kromozomu üzerindeki p16INK4A/CDKN2A inaktivasyonu olduğu bildirilmiştir (45, 46). Çok az sayıda olguda ailesel kolumnar epitel alanlarının varlığı tanımlanmış ve bu olgularda otozomal dominant geçiş gösterilmiştir (37).

Barrett Özofagusu olan hastalarda telomeraz kısalması, 17p (p53) ve 11q (cyclin D1) lokusunda, kromozomal instabilite ile birliktedir. Bu da sırasıyla kromozom kaybı ve kazancına neden olmaktadır. Epigenetik değişimler (histon metilasyonu, ROS ve NO aberant CpG ada metilasyonu gibi) kanserde gen ekspresyonunu etkileyen ilave mekanizmalardır. Tümör süpresör gen p14ARF, histon metilasyonu ve DNA metilasyonu kombinasyonu, özofagusda metaplaziden kansere gidişte, progresif down-regülasyona neden olmaktadır. Toplum temelli çalışmalara göre, uzun dönemde proton pompa inhibitörleri ile asit süpresyonu, özofagus kanserinde artışa neden olmaktadır. Ancak medikal veya cerrahi olarak asit süpresyonu, ÖAK için risk faktörü değildir (28). GÖR'da mide asiti ve safra içeriğinin özofagusa reflüsü, özofagusun skuamöz özofageal epitelin yüzeyel tabakalarında hasar yaparak, intersellüler aralıkta dilatasyona neden olurlar. Bu inflamatuvar cevabı tetikler, mide asiti ile safra tuzlarının derin differansiye olmuş epitelyal ve stem-pluripotent hücrelere maruziyetine neden olur. İnflamatuvar sitokinler ve kemokinler, NF-kappaB yoluyla CDX genlerini indükler, oysa mide asiti ve safra tuzları, promotor demetilasyon veya ara yolların aracılığıyla, skuamöz fenotip determinantlarını (p63) ve intestinal farklılaşmanın pozitif düzenleyicisini (CDX), süprese eder (28).

Üç önemli gende (p16, RUNX3 ve HPP1) metilasyon, Barrett karsinogenezinde rol oynar ve bu metilasyonlar, erken dönem Barrett Özofagus'da yüksek dereceli displazi (high grade displazi) ve karsinom gelişimi ile birlikte. Ayrıca, DNA anöploidi, 17p LOH (LOH: heterozigosite kaybı) ve 9p LOH bulunması, özofagus malignite olasılığını arttırmaktadır (28).

2.1.3. Tanı

Barrett Özofagus tanısı ve maligniteye gidişte, yüksek dereceli displazi (YDD) ve erken malignitenin saptanmasında günümüzde, bir çok yeni tanı metodu mevcuttur (28).

Standart endoskopi: Kronik reflü semptomları bulunan hastalarda mutlaka üst sindirim sistemi endoskopisi yapılmalıdır. Endoskopi esnasında, Barrett mukozal segmentin uzunluğu ölçülmelidir. Muhtelif biyopsiler alınarak patolojik olarak teşhis onaylanmalıdır.

Kromoendoskopi: Basit, kolay ve ucuz bir yöntemdir. İşlem için 2-5 mg midazolam İ.V. uygulanır. Birtakım kimyasal boyalarla (metilen mavi, lugol, indigo carmine ve asetik asit gibi) işlem yapılır. Metilen mavisi en popüler boya olup, YDD ve kanserde boya tutulumu olmazken, nondisplastik alanlar metilen mavisi ile boyanma gösterir.

Magnifiye endoskopi: Mukozada endoskopi esnasında, ileri derecede büyütme yapılarak inceleme imkanı sağlar.

Dar bant görüntüleme (Narrow Band Imaging: NBI) yöntemi: NBI beyaz ışığı mavi (B: 400-430 nm), yeşil (G:430-460 nm) ve kırmızı (R: 485-515 nm) renklere ayırıştırarak, mukozal yapı ve vasküler patern hakkında daha detaylı bilgiler verir.

FICE (Fuji Intelligent Chromo Endoscopy): NBI'e benzer şekilde, mukozal yüzey veya vasküler pattern hakkında bilgiler verir.

Spektroskopi: Malign yapı ile normal mukozanın ayırımında, dokunun yapısal ve moleküler kompozisyonlarını inceleyerek kullanılır.

Otofloresan (Autofluorescence) bold: Mavi ışık kullanılarak doğal yapı incelenir.

Optik koherens tomografi (OCT): Dokuda yüksek rezolüsyonlu kesitsel (cross-sectional) görüntüler elde etme imkanı sağlar.

Lazer konfokal mikroskopi: Mukozayı 1000 kere büyütebilir ve hücresel yapılar hakkında bilgi verir.

Kapsül endoskopi: Özofageal kapsül endoskopi yeni bir tekniktir. Ancak biyopsi alma ve histoloji imkanı olmaması dezavantajdır.

Moleküler yöntemler: NIRF (Near-infrared fluorescence) uygulaması, proteaz ekspresyon özelliğine göre malign ve normal yapıları ayırır. Bu yöntem özellikle Barrett Özofagus’da displazik alanların gösterilmesinde yararlıdır.

Flow sitometri: Normalde diploid görünüm mevcutken, anormal (premalign ve malign) olgularda anöploidi veya tetradiploidi saptanır (28).

2.1.4. Tedavi

Günümüzde altta yatan özofajitin tedavisi haricinde spesifik bir medikal tedavisi yoktur. Buna rağmen pek çok kaynak GÖR’de olduğu gibi asit baskılayıcı tedavi uygulamada hem fikirdir. Asid supresyonuna ilaveten safra ve pankreatik salgıların da patogeneizde önemi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sadece asit supresyonundan ziyade antireflü cerrahisinin daha avantajlı olduğu düşünülebilir (47).

Barrett Özofagusu’nda tedavi yaklaşımının şunları amaçlaması gerekmektedir:

- i. Reflü semptomlarını gidermek.
- ii. Asit ve duodenal içeriğin özofagusa reflüsünü engellemek.
- iii. Erozyon, peptik ülser ve striktür gibi komplikasyonları önlemek.
- iv. İntestinal metaplazinin proksimale ilerlemesini durdurmak.
- v. İntestinal metaplazinin normal mukozaya gerilemesini hızlandırmak.
- vi. Displaziye gidişi durdurmak.
- vii. Displazinin nondisplastik hücrelere gerilemesini hızlandırmak.
- viii. Adenokarsinoma gidişi durdurmak (48, 49).

Barrett Özofagusu’nun tedavisini YDD’nin olup olmadığı belirler. YDD bulunmayan Barrett Özofagus’da çoğunlukla tercih edilen seçenek medikal tedavidir. Gelişen medikal ilaçlar hastaların birçoğunda semptomları önlemeye yeterlidir. Medikal tedavi yalnızca tipik reflü semptomlarını önlemede değil aynı zamanda komplikasyon gelişmiş olguları da tedavi etmekte başarılı olabilmektedir. Proton pompa inhibitörleri (PPI)’nin H₂ reseptör blokerlerine kıyasla reflü semptomlarını gidermede daha etkili olduğu bildirilmiştir (25).

YDD nin eşlik ettiği ve adenokarsinomun olmadığı Barrett Özofagus'un idaresinde takip, endoskopik ablasyon veya özofajektomi tercih edilebilmektedir. YDD lerin %40 kadarında hastalık medikal tedavi sırasında gerilemektedir (50).

Tedavide 3 strateji mevcuttur. Bunlar; a) cerrahi özofajektomi, b) belli aralıklarla takip ve c) endoskopik tedavilerdir. Endoskopik tedavide, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) ve ablasyon tedavileri kullanılmaktadır. Endoskopik tedavi olarak, multipolar elektrokoagulasyon, lazer tedavisi, sıvı nitrojen ile birlikte kriyoterapi, argon plazma koagulasyon, fotodinamik tedavi ve radyofrekans dalga ablasyonu kullanılmaktadır. Fotodinamik tedavide, lazer öncesi özofagusa fotosensitize ajan verilerek (5-ALA: aminolevulonik asid) uygulanan tedavide YDD de kanser gelişimi %50'den %13-28'lere Barrett Özofagus'da başarı sağlamaktadır. Genç ve multifokal YDD li hastalarda, cerrahi veya endoskopik tedavi uygulanmaktadır (51, 52).

2.2. Adezyon Molekülleri

Adezyon molekülleri; hücre yüzeyinde yapısal olarak var olan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşmesinde rol alan moleküllerdir. Adezyon molekülleri; hücre korunmasında, yara iyileşmesinde, doku bütünlüğünün sağlanmasında görev alırlar. Hücrelerin çoğalması ve göçü gibi önemli hareketlerin başlatılması, endotel ve epitel hücrelerinin seçici bir bariyer oluşturması, hücrelerin birbirlerine ve matrikse bağlanması, adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleştirilir (53, 54). Ayrıca, apoptozis ve gen transkripsiyonuna ve buna ek olarak hücre motilitesine, migrasyonuna, sinyalleme ve diferansiyasyonuna da etkilerinin var olduğu belirtilmektedir. Bu fonksiyonları farklı sitokin ve büyüme faktörlerinin de etkisiyle sinyal iletebilme ve sinyal mekanizmalarını düzenleyebilme özelliklerine bağlıdır. Tüm bunlara ek olarak, hücre iskeleti aracılığıyla hücre hareketinin organizasyonunda önemli görevleri vardır. Hücre adezyon molekülleri ve onların ligandları; gelişim, farklılaşma, göç, tümör oluşumu ve metastazı gibi olayların gelişmesinde organizmadaki çeşitli kontrol fonksiyonlarına sahiptirler. (10, 55). Tümör yayılması, ekstraselüler matriks ile kötü huylu hücrelerin ilişkilerine bağlı olarak gerçekleşmektedir. Yaygın tümör görüntüsünde de bazı adezyon reseptörlerinin ekspresyonu gösterilmiştir. Adezyon moleküllerinin immün ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında da önemli görevleri olduğu bilinmektedir. Lökositler bulundukları

bölgeyi; bakteri, virus, tümör hücreleri gibi yabancı hücrelerden korumak için, damar dışına çıkıp, ara dokuya geçme ve hedef hücreye yapışıp sitotoksik etkiyle bu hücreyi parçalama işini adezyon molekülleri sayesinde gerçekleştirmektedir (56,53,54).

Adezyon molekülleri, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre dört gruba ayrılmaktadır (57) (Tablo 2.1)

- 1- İntegrinler
- 2- Selektinler
- 3- İmmunglobulin süper ailesi
- 4- Kadherinler

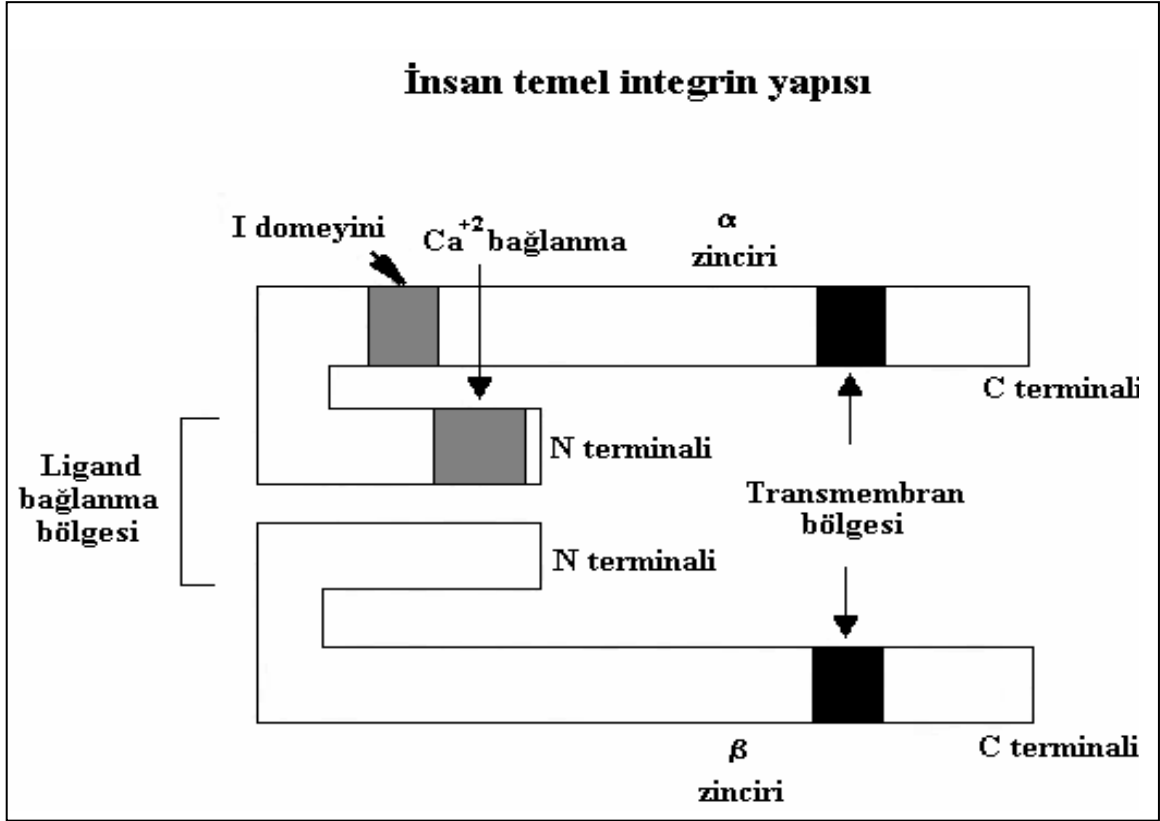
Tablo 2.1: Hücre adezyon moleküllerinin sınıflandırılması

<i>İntegrinler</i>	<i>Selektinler</i>	<i>İmmunglobulin Süper Ailesi</i>	<i>Kadherinler</i>
*β-1 İntegrinler	*L-Selektin	*L1-CAM *VCAM	*E-Kadherin
*β-2 İntegrinler	*E-Selektin	*NCAM *PECAM	*P-Kadherin
*β-3 İntegrinler	*P-Selektin	*ICAM *LFA	*N-Kadherin

L-Selektin: Lökosit Selektin, **E-Selektin:** Endotelial Selektin, **P-Selektin:** Trombosit Selektin **L1-CAM:** L1-Hücre adezyon molekülü, **NCAM:** Sinirsel hücre adezyon molekülü, **ICAM:** Hücreler arası adezyon molekülü, **VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü, **PECAM:** Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü, **LFA:** Lökosit fonksiyonlu adezyon molekülü **E-Kadherin:** Epitelial kadherin, **P-Kadherin:** Plasental kadherin, **N-Kadherin:** Nöronal kadherin (57).

2.2.1. İntegrinler

İlk defa Hynes tarafından bir hücrenin diğer bir hücreye entegre olmasını sağlayan moleküller olarak tanımlanmıştır (58). İnsan integrin yapısında 2 zincir bulunmaktadır. Bunlar α ve β zincirleridirler. Bu 2 zinciri birbirine bağlayan ise ligand bağlanma bölgesidir. Birbirlerine yakın olan uçları N terminallerini oluştururken; C terminallerinde de transmembran bölgeleri bulunmaktadır. I domeyini sadece α zincirinde bulunur ve buraya da Ca^{+2} bağlanabilmektedir (Şekil-2.1.) (59).



Şekil 2-1: İnsan integrin yapısı (59)

Bugüne kadar 24 α , 9 β zinciri tanımlanmıştır (60). Farklı α , β kombinasyonları ile farklı integrin molekülleri oluşur ve β alt ünitelerine göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmaya göre aynı grupta α alt üniteleri aynıdır ancak β alt üniteleri değişkendir. İntegrinler yapılarında bulundurdıkları β alt ünitelerine göre sınıflandırılırlar (61).

Beta-1 integrinler; De novo sentez nedeniyle geç eksprese edildiklerinden "çok geç aktive olan antijen" (VLA) integrinleri olarak da bilinirler. VLA 1-6 olarak isimlendirilen 6 üyesi vardır. Endotel hücreleri, santral sinir sistemindeki gliyal ve menengiyal hücreler, lökosit, trombosit, monosit, bazofil ve eozinofillerde bulunur. Hücre-matriks etkileşiminde rol oynarlar. Fibronektin, laminin, kollajen gibi konnektif dokuda yer alan makromoleküllere bağlanırlar. Yara iyileşmesinde ve embriyogenezde hücre göçünde fonksiyon görürler (61).

İntegrinler kalsiyuma bağlı hücre-hücre ve hücre matriksi etkileşmesi sağlayan heterodimerik yüzey membran reseptörleridir. Yani, ekstraselüler matriks ile

intraselüler ortam arasında integrasyonu sağlayan hücre yüzey glikoproteinlerdir. Bu sebeple “integrin ailesi” denmektedir. Ancak integrinler, hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri kadar hücre-hücre etkileşimlerinde de önemlidir. Integrinler birbirlerine non-kovalen olarak bağlanan alfa ve beta zincirlerinden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptirler. Integrinler bazı büyüme faktörlerinin (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor ve EGF; Epidermal Growth Factor) reseptörüdür. Bu yolla sinyal iletiminde rol oynamaktadırlar, hücre içi etkilere protein kinazlar aracılık etmektedir. Farklı 14 adet alfa ve 8 adet beta zincirinin değişik kombinasyonu ile 20 adet integrin oluşmuştur (62, 63, 64). Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite de gereklidir, ancak bağlanma özgüllüğünün β alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (65,59).

Beta-2 integrinler; Heterodimerik glikoproteinler olup sadece lökositlerde bulunduklarından, lökosit integrinler olarak da bilinirler. Lökosit adezyonu ve lökositlerin endotel hücresi veya diğer hücrelere bağlanmasından sorumludur. Sabit bir beta zinciri ve değişken bir alfa zincirinden oluşurlar. Tüm lenfositlerden eksprese edilirler, destek hücrelerinin de endotel hücrelerine daha sıkı bağlanmasını sağladıklarından hücre göçünde önemli role sahiptirler (66). Kemik iliğinden köken alan miyeloid hücrelerin hemen hemen tamamında bulunur. Hücre-hücre adezyonunda rol oynar. Bu grupta yer alan lökosit fonksiyon antijeni (LFA-1 $\alpha_L\beta_2$ integrin, CD11a/CD18) tüm lökositlerin üzerinde eksprese edilir. Antijen sunumu sırasında T hücre yüzeyindeki LFA-1, antijen sunan hücre (APC) yüzeyindeki interselüler adezyon molekülleri (ICAM) ICAM-1 ve ICAM-2 ile, APC yüzeyindeki LFA-1 molekülü ise T hücredeki ICAM-3 ile bağlanır. Bu bağlantı antijen sunumunda T hücre reseptörü (TCR) ve APC yüzeyindeki "major histocompatibility complex" (MHC) birleşmesinden sonra olur ve enflamatuvar sitokinlerin (IL-12, interferon- γ) salınımı gerçekleşir. Bunlardan, LFA-1, immünglobulin süpergen ailesinden ICAM molekülleri ile birleşme özelliği ile, lökositlerin inflamasyon alanına göçünde, NK ve sitotoksik T lenfositlerinin hedef hücreleri öldürmesinde önem taşır. Beta-2 integrinlerin ortak zinciri olan CD18 genindeki mutasyonlar bu moleküllerin eksikliğine yol açar. Hayatı tehdit edici enfeksiyonların görüldüğü “lökosit adezyon eksikliği hastalığı” ortaya çıkar. Lökositlerin endotele yapışmaması nedeniyle periferik kanda lökositoz olmasına karşın enfeksiyon bölgesinde lökositler birikemezler (61).

Beta-3 integrinler; İntegrinlerden glikoprotein IIb/IIIa trombositlerin en önemli integrini olup, trombosit agregasyonunda rol oynar ve genetik eksikliği “Glanzman trombastenisi” ne neden olur (62).

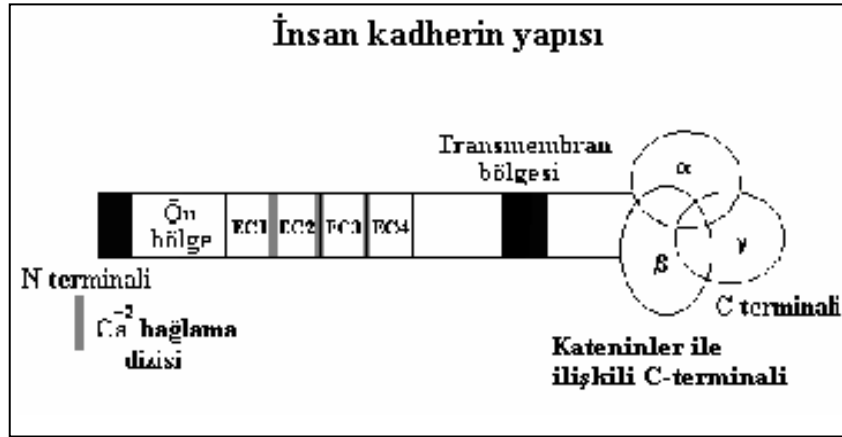
Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlayan integrinler (67,68), dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar (69,68).

İntegrinlerin azalıp çoğalmasının tümörlerin progresyonunda önemli olduğu bildirilmektedir. $\beta 1$ -integrin alt ünitesinde ortaya çıkan heterozigot mutasyonların dilin skuamöz hücreli kanserinin oluşmasında etkili olduğu gösterilmiş ve bu alt ünitenin multipl myelomalarda ortaya çıkan hücre adezyon aracılı ilaç direncinde (CAM-DR) önemli rolü olduğu bulunmuştur (68). Pek çok integrin reseptöründe değişimin hücre invazyonuna ve metastaza yol açabileceği kaydedilmiştir (70).

Beta-7 integrinler; Bu grubun iki üyesi $\alpha_4\beta_7$ ve $\alpha_E\beta_7$ bazı lökosit alt grupları tarafından eksprese edilirler. Mukozal immün sistemde yer alan lenfositlerin yüzeyinde bulunurlar. Böylece lenfositlerin fizyolojik koşullarda Peyer plaklarında ve intraepitelyal tutulumu sağlanır. $\alpha_4\beta_7$ integrin Peyer plaklarında ve mezenterik lenf nodlarında eksprese edilen MAdCAM-1 ile etkileşime girer. Bu grup integrinlerin ekspresyonu barsak (örn. Crohn hastalığı) veya sinoviyal membranı etkileyen (örn. romatoid artrit) enflamasyon varlığında artar (61).

2.2.2. Kadherinler

Kadherinler, moleküler ağırlıkları 120,000-140,000 arasında değişen, yapı ve fonksiyonları açısından Ca^{+2} bağımlı transmembran proteinlerdir (68). Kadherinlerin yapısında da iki uç bulunmaktadır. Karboksil ucunda; α , β ve γ denen üç bölge yer alır. Bu bölgeler kateninlerin kadherine bağlanabilmesi için özelleşmiş olan bölgelerdir. Kateninler bu bölgelerden kadherinlerle kontak kurabilirler. Amino ucunda ise ilk bağlanma bölgesi bulunmaktadır ve bu bölgeye ön bölge denilir. 4 ekstraselüler bölge arasında da Ca^{+2} bağlama dizileri yer almaktadır (Şekil-2.2.) (59).



Şekil 2-2: İnsan kadherin yapısı (59).

Embriyogenik dokuların oluşumu ve stabilite için gerekli, hücreler arası yapışma olaylarının başlaması ve devamı için kritik öneme sahip olan hücrelerdir. Homofilik hücre-hücre adezyonunu sağlayan Ca^{+2} bağımlı transmembran glikoproteinleridir. Bu ailenin bireyleri, sıçan embriyosunun blastomerlerinde tek hücre aşamasında saptanmıştır ve hücrelerin implantasyonu ve sonraki morfojeneze yol açan olaylarda vazgeçilmez yapılardır. Kadherinlere karşı oluşmuş antikorlar, embriyonik dokulara eklendiğinde, hücre-hücre yapışmasının kopması sonucu doku yapısında şiddetli bozulmalara neden olur.

Üç büyük alt grubu vardır:

E-Kadherin-Epitelde bulunan kadherindir.

P-Kadherin-Plasental kadherin

N-Kadherin-Nöral kadherin.

Son zamanlarda endotelde V-kadherin, retinada R-kadherin, beyin dokusunda B-kadherin, kas dokusunda M-kadherin tanımlanmıştır. Kadherinler tripeptitlerden his-ala-val'ni kullanarak homofilik hücre-hücre ilişkisini başlatırlar. Düzenli kadherin oluşumu hücre polaritesini kontrolde ve morfogeneziste önemlidir (62, 70).

İki nöronun birbiriyle bağlantı kurduğu yerde ilk bağlantıyı sağlayan yapılar, ortamda bulunan kadherin molekülleridirler. Bu moleküller sayesinde iki nöronun birbiriyle olan ilk kontağı gerçekleştirilir. Kadherin moleküllerinin birbirleriyle olan

trans pozisyonları sayesinde nörotransmitterin salınacağı aktif zon bölgesinin sınırlarının çizildiği belirtilmektedir (71).Yapısal ve fonksiyonel çalışmalar kadherinlerin santral sinir sistemi gelişimi sırasında aksonların büyümesi ve sinapsların formasyonunu kontrol ettiğini göstermiştir (72).

E-kadherinin düşük regülasyonu ile tümör invazyonu ve metastaz arasında kuvvetli bir korelasyon vardır. Hücre-hücre adezyonunun kaybı karsinoma hücrelerinde invaziv ve metastatik fenotip için çok önemlidir. Nitekim düşük E-kadherin ekspresyonu nedeniyle hücre-hücre kontağının koptuğu ve bunu takiben de invazyon ve metastazın geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle E-kadherine metastaz supresor geni denmektedir (62, 70).

N- kadherin ve E-kadherin'in sitoplazmik bölgeleri, benzer yönleri olan fakat farklı bir protein grubu olan kateninlerle birleşmektedir (α katenin, β katenin, γ katenin) (73).

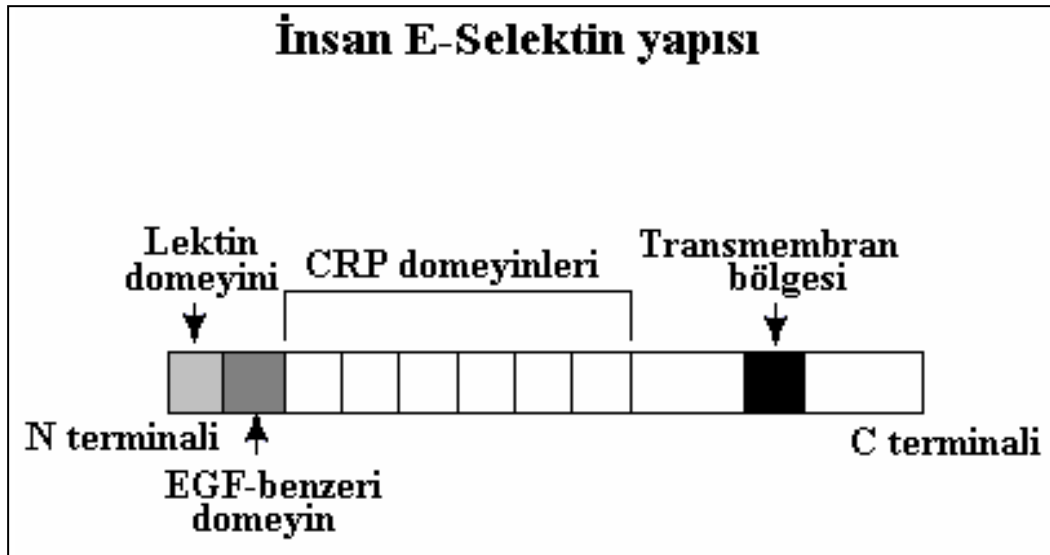
2.2.3. Selektinler

Selektinler endotelial hücrelerin, lökositlerin ve trombositlerin yüzeyinden eksprese olurlar (74). Farklı hücre gruplarında bulunabilmelerine karşın selektinlerin ortak özellik olarak lökosit resirkülasyonu ve ekstrasvazasyonunu kontrol eden mekanizmalardan birini oluşturdıkları kabul edilmektedir (75).

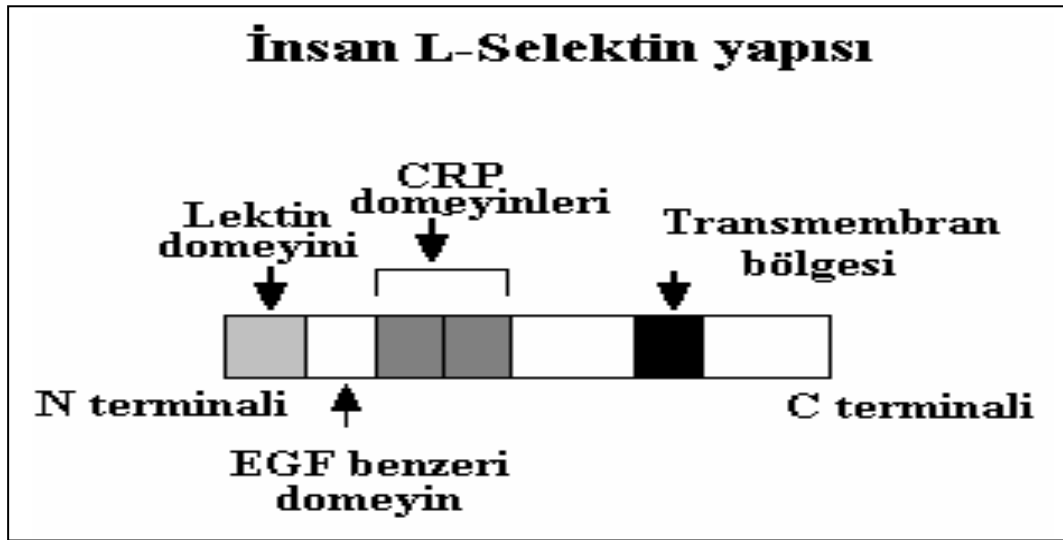
Selektinler (P, E ve L) ve onların ligandları vasküler duvarda lökosit yuvarlanması ve bağlanması için gereklidir. Hücrel adezyon moleküllerinin selektin ailesi, lökositler ve endotel hücreleri üzerindeki karbohidrat ligandları ile etkileşirler. Bulundukları hücre tipine göre Endotelial (E-Selektin), Lökosit (L-Selektin) ve Trombosit (P-Selektin) olarak isimlendirilirler. Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda gereklidirler. Diğer adezyon moleküllerinde protein-protein bağlanması gibi bir gereklilik ve özellik olmasına karşın, selektinler karbohidrata bağlanabilir proteinler olarak etkilerini gösterirler (62).

Molekülün N terminalinde "lektin" benzeri bir yapı vardır. Bu yüzden bu gruba selektinler denilmektedir. İnsan E-selektininin yapısında amino ucunda lektin domeyini yer almaktadır. Hemen ikinci domeyini ise EGF benzeri domeyindir. altı tane kompleman reseptör domeyini (CRP) bulunmaktadır. Karboksil ucunda da

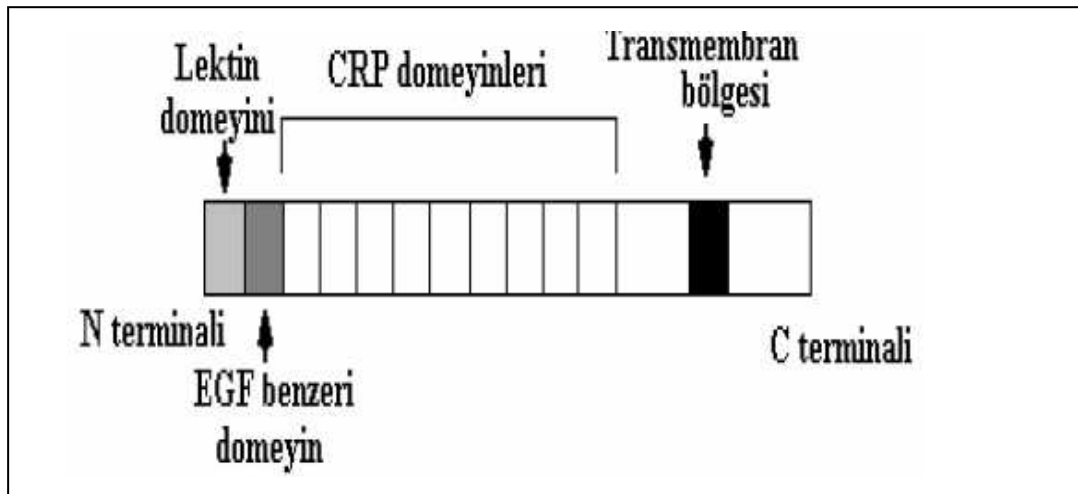
transmembran bölgesi yer alır. İnsan L-selektinin yapısı da E- selektinin yapısına çok benzer ancak iki tane CRP domeyini bulunur. İlk domeyini lektin domeyini ve ikinci domeyini de FGF benzeri domeyindir. İnsan P-selektinin yapısında da diğer selektinler gibi lektin içeren bir bölge bulunur. CRP domeynleri sayısı ise dokuz tanedir. Karboksil ucunda da transmembran bölgesi yer almaktadır (Şekil-2.3, Şekil-2.4, Şekil 2.5) (59).



Şekil 2-3: İnsan E-selektininin yapısı (59).



Şekil 2-4: İnsan L-selektin yapısı (59)



Şekil 2-5: İnsan P-selektin yapısı (59)

L-Selektin (CD62L): Bu ailenin ilk tanımlanmış üyesidir. Lökositlerde yapısal olarak bulunur ve endotel hücresindeki ligandı ile etkileşir. L-selektin lenfosit resirkülasyonu sırasında lenfositlerin lenf düğümlerine göçü olayında rol alır (75). Nötrofiller ve monositlerde, T ve B lenfositlerin büyük bölümünde ve doğal öldürücü hücrelerinin (NK) bir alt grubunda eksprese olurlar (68).

P-Selektin (CD62P): Trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. Bu gruptaki selektinler trombin, histamin, protein kinaz C, kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilir. Ancak endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan granüllerde P-selektinler hazır olarak da bulunur. Böylece, bu granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler çok hızlı şekilde eksprese olma özelliği gösterirler (68).

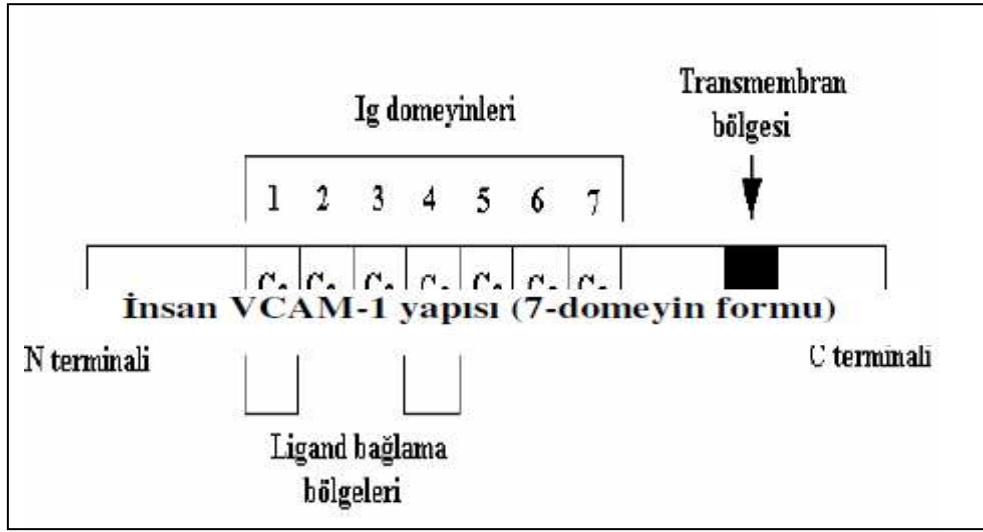
E-Selektin (CD62E): Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunur, lökositlerin gevşek olarak endotele tutunmasını sağlar. Ayrıca sadece tümör hücrelerinden açığa çıkan sinyal Lewis A molekülünü de tanımaktadır. Bu da kanser metastazlarından sorumlu tutulmaktadır. Ekspresyonu IL-1, TNF- α gibi inflamatuvar uyaranlara cevaben artar (76).

2.2.4. İmmünglobulin (Ig) Süpergen Ailesi

Ig süpergen ailesinin üyeleri; morfojen, inflamasyon, hemostaz ve immünite sırasında birçok hücre tanıma olaylarını yönetir. Ig üyelerinin ligandlarına bağlanması proteindeki bir veya birden çok Ig alanı ile gerçekleşir. Bu aile üyelerinin ortak özellikleri Ig yapısında bulunan ve 90-100 aminoasitten oluşan, disülfid bağıyla stabilize olmuş domain yapısına sahip olmalarıdır. Oldukça kalabalık olan bu ailenin iyi tanınan üyelerinden Ig'lerin hafif ve ağır zincirleri, T hücresi antijen reseptörü (TCR), CD4, CD8, MHC sınıf I ve II molekülleri immün sistemin antijeni tanımada rol oynar. Normal immün ve inflamatuvar reaksiyonların oluşumunda özellikle hücre-hücre etkileşimlerinde rol alan diğer önemli üyeler, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-3 (LFA-3) ve CD2 (LFA-2)'dir (62).

VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1): ICAM-1'e benzer şekilde aktive endotel hücre yüzeyinde bulunurlar. Lökositlerin damar dışına göçünde ligandı olan

VLA-4 ile bağlantı kurarak fonksiyon görür. VCAM-1; aktif endotel hücrelerinde, doku makrofajlarında, dendritik hücrelerde ve kemik iliği fibroblastlarında bulunur. Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. IL-1, IL-4 ve TNF- α gibi sitokinlerin uyarısıyla 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde belirir. IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine sebep olur ve VLA-4 aracılığıyla eozinofillerin ortamda birikmesini sağlar. VCAM-1'in yapısı 6 ve 7 domeynli olmak üzere iki formda bulunur. Bu iki form da yapı olarak birbirine benzer. Şekil (2.6.) (59).

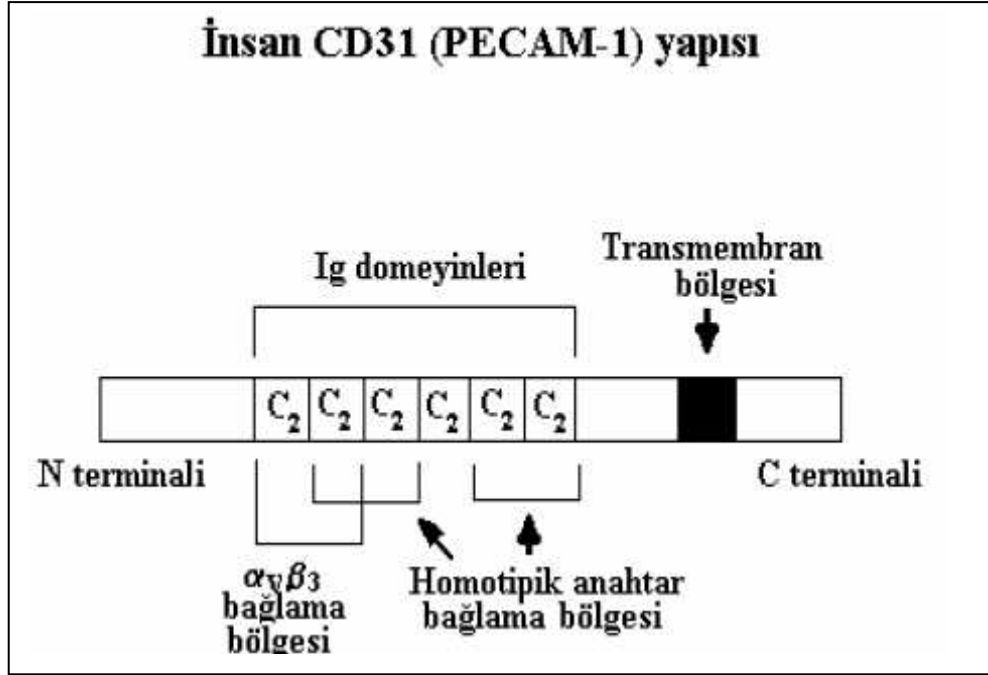


Şekil 2-6: İnsan VCAM-1 yapısı

PECAM-1 (trombosit- endotel hücre adezyon molekülü-1); CD31 ve endoCAM olarak da bilinen, 130 kilodalton (kDa) ağırlığında, 711 aminoasit uzunluğunda immünglobulin süperaillesinden bir moleküldür. PECAM-1 ilk olarak insan umbilikal ven endotel hücrelerinden klonlanmıştır. Fibroblast, epitelyum hücresi, kas ve diğer damarsal olmayan hücrelerin yüzeyinde bulunmaz. Özellikle endotel hücreleri üzerinde bulunan hücre-hücre adezyon molekülüdür. Dolaşımdaki trombositler, monositler, nötrofiller ve bazı T lenfositlerin yüzeylerinde bulunur.

Endotel hücreleri üzerinde bağlantıyı sağlayan en önemli bileşendir. Lökosit ve endotel hücre yüzeyindeki PECAM-1'ler arasındaki homotipik bağlanma ile endotel hücreleri arasından nötrofil migrasyonu gerçekleşir. İnflamasyonun transmigrasyon basamağında lökositlerin PECAM-1'e ihtiyacı vardır (62, 61).

PECAM'ın yapısında bir kaboksil grubu ve bir de amino grubu vardır. Karboksil grubunun olduğu a bölgesidir. Bölgede transmembran bölgesi bulunmaktadır. 6 Ig domeyni içermektedir. Bu domeyn bölgelerinin ilk ikisi $\alpha_v\beta_3$ bağlanma bölgesidir. Aynı şekilde 2. ve 3. domeynlerin olduğu bölgeler ve 5. ve 6. domeynleri içeren bölgeler de homotipik bağlanma bölgeleridir (59) (Şekil 2.7).



Şekil 2-7: İnsan PECAM-1 yapısı

ICAM-1 (intersellüler adezyon molekülü-1); bir amino ucu ve bir de karboksil ucu içermektedir. Karboksil ucunun olduğu yerde transmembran bölgesi bulunur. 5 Ig domeyni vardır. Bu domeynlerden de ilk ikisi; LFA-1 (lökosit fonksiyon antijeni) için bağlanma bölgesidir. Üçüncü domeyn ise; Mac-1'in bağlanma bölgesini oluşturur (59, 77). (Şekil 2.8).

Endotel hücre, epitel hücreleri, lenfosit ve makrofajlarda eksprese edilir. β_2 integrinlerin ligandıdır. Lökosit- lökosit ve lökosit- endotel hücre adezyonunda yer alır.

Spesifik olarak lökositlerin yüzeyinde bulunan LFA-1'e, monosit ve nötrofillerdeki Mac-1'e bağlanırlar. Nötrofillerin hasarlı dokuya göçü sırasında aktive

lökosit yüzeyindeki β_2 integrin ile birleşerek aktive endotelle lökosit arasında sıkı bağlantı kurulmasını sağlar (61).

ICAM-1 fibroblastlar, endotel hücreler ve lökositlerde düşük seviyelerde sürekli eksprese edilmekte, iltihabi dokularda IFN, IL-1 ve TNF alfa gibi para-inflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla indüklenerek yoğunluğu artmaktadır. Uyarı sonucu, ICAM-1'in hücre yüzeyinde belirmesi, 2-4 saatte başlar ve 12-16 saat süreyle plato çizer. Ortamda sitokin varlığında ise, 24-72 saat kadar devam eder. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidirler (78).

İnflamatuvar ve immün cevaplar esnasında ICAM-1, lökositlerde bulunan ve immün hücrelerin hasarlı dokuya invazyonunu kolaylaştıran LFA-1 ve Mac-1 (makrofaj antijen-1) ile birlikte eksprese edilmektedir (59). Böylece lökositlerin yapışması, migrasyonu ve immün ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. ICAM 1 immün cevapta önemli bir rol oynamakta aynı zamanda çeşitli kanser tiplerinde tümör prognoz ve progresyonunun belirlenmesine önemli bir parametre olmaya adaydır (13,14, 15).

ICAM-1 geni (CD54) 19. kromozom (19 p13.3-13.2) üzerinde yer almakta olup 15775 bp uzunluğundadır. Gen, 7 ekson ve 6 introndan ibaret olup 532 amino asit uzunluğunda bir protein kodlamaktadır (www.ncbi.nlm.nih.gov). ICAM-1 geninin +241G/A (G241R) ve +469A/G (K469E) olmak üzere iki SNP'si bulunmaktadır (www.ncbi.nlm.nih.gov).

ICAM-2 (intersellüler adezyon molekülü-2); ICAM-1 gibi bir amino, bir de karboksil ucu bulunur ve karboksil ucunda transmembran bölgesi vardır. Ancak ICAM-1'den farkı 2 Ig domeyini içermesidir. Bu 2 domeyin bölgesi de ICAM-1 de olduğu gibi LFA-1 bağlanma bölgesini oluşturur. ICAM-2'nin Mac-1 bağlanma bölgesi o domeyini olmadığından bulunmamaktadır (59) (Şekil-2.8).

Dinlenme halindeki lökosit ve aktive olmamış endotel hücresinde bulunmaktadır. Dinlenme halindeki endotel hücrelerdeki seviyesinin ICAM-1'den yaklaşık olarak 10-15 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. ICAM-2 dinlenme halindeki endotel hücrelerinde LFA-1 ligandı ve lenfosit ve monositlerin basal

ekstravazasyonunu kolaylaştırmaya aday olarak göze çarpmaktadır (79). Lökosit-lökosit ve lökosit-endotel hücre bağlanmasında rol oynamaktadır (61). ICAM-2 geni 17. kromozom (17 q23-q25) üzerinde yer almakta olup 18040 bp uzunluğundadır. Gen, 5 ekson ve 4 introndan ibaret olup 275 aa uzunluğunda bir protein kodlamaktadır (www.ncbi.nlm.nih.gov). Preklinik metastatik nöroblastoma modelinde yapılan bir çalışmada nöroblastom hücrelerinin ICAM-2 eksprese ettiği ve bu ekspresyonun aktin fiberlerin jukstamembrana dağılımı ile ilişkili olduğu, in vitro olarak hücre motilitesini azalttığı ve dissemine tümörlerin gelişimini suprese ettiği kaydedilmektedir (80).

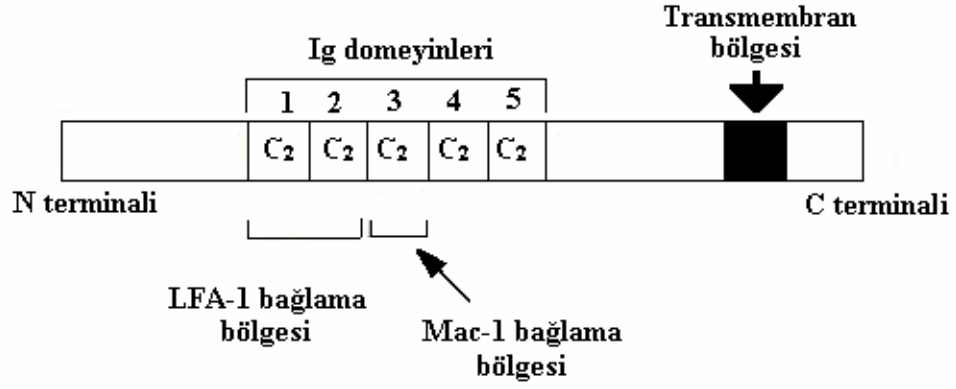
ICAM-3 (intersellüler adezyon molekülü-3); Sadece Langerhans hücreleri ve kemik iliği kökenli hücrelerde bulunmaktadır. Lökosit-lökosit bağlantılarında önem taşır. ICAM-3, LFA-1 ile adezyon sağlanmasında ve immün cevabın başlatılmasında görev almaktadır (61). ICAM-3, ICAM-1'e çok benzer, ancak tek farkı 3. Ig domeyinine Mac-1 bağlanamaz. Geri kalan tüm yapısal özellikleri birbirinin aynısıdır (59). (Şekil-2.8).

ICAM-3'e CD50 de denilmektedir. 120 kDa ağırlığındaki molekülün aktif formu 518 aminoasit uzunluktadır. Bunun 456 aminoasitlik kısmı ekstraselüler segmentte, 25 aminoasitlik kısmı transmembran bölgesinde, 37 aminoasitlik kısmı ise sitoplazmik kısımda bulunur. İntrinsik tirozin kinaz aktivitesi olmamasına rağmen, sitoplazmik tirozin kinazlarla bağlantı kurabilme yeteneğine sahiptirler. ICAM-3 için, β_2 integrinlerden LFA-1 ve $\alpha_D\beta_2$ ligand olarak bilinmektedir. LFA-1 molekülü, T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller ve monositlerde bulunurken, $\alpha_D\beta_2$ molekülü; aktif granüositler, makrofajlar ve monositlerde bulunmaktadır (59).

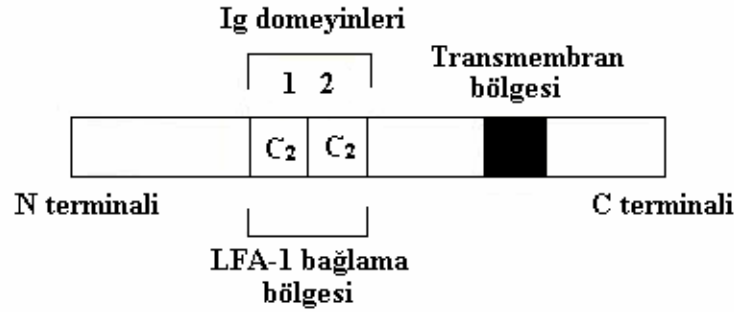
ICAM-3'ün, fonksiyonel olarak erken T hücre etkileşimlerinde, özellikle dinlenmekte olan T hücrelerinde önemli roller oynadığı bilinmektedir (59). ICAM-3 geni (CD209) 19. kromozom (19 p13.3-13.2) üzerinde yer almakta olup 5894 bp uzunluğundadır. Gen, 5 ekson ve 4 introndan ibaret olup 547 aa uzunluğunda bir protein kodlamaktadır (www.ncbi.nlm.nih.gov).

İnsan ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3 yapıları

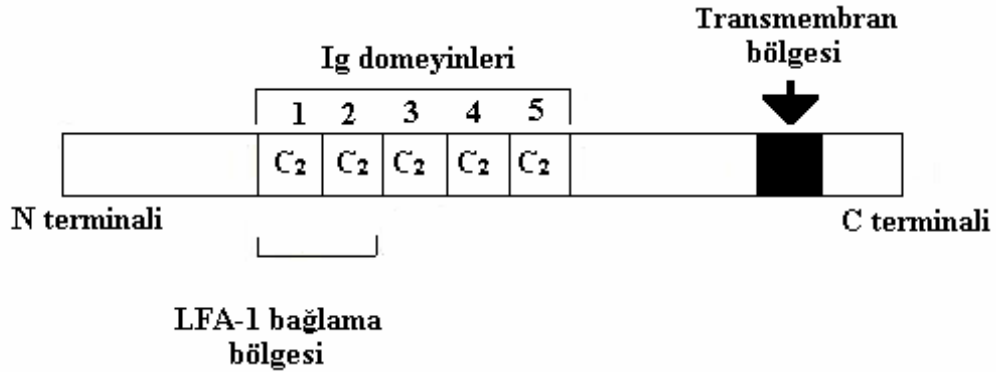
A) ICAM-1



B) ICAM-2



C) ICAM-3



Şekil 2-8: ICAM-1, 2 ve 3'ün yapısı (59).

2.3. İnterselüler Adezyon Molekülleri (ICAM) ve Kanser

Hücre adezyon moleküllerinin Ig süpergen ailesi içinde yer alan interselüler adezyon moleküllerinin kanserle ilişkisi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.

ICAM 1, 2 ve 3'ün çeşitli kanser tiplerinde tümörün prognozu ve metastazının açıklanmasında rolünün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14, 16). Meme kanserinde (81), pankreas kanserinde (82), akciğer adenokarsinomu (83), gastrik karsinom (84, 85), metastatik melanomada (86) ICAM ekspresyonlarının artmış olduğu gösterilmiştir.

Hosch ve arkadaşları (87) özofageal karsinomda, özellikle özofageal skuamoz hücre karsinomunda HLA sınıf I negatif tümörlerde ICAM-1 ekspresyonunun tümörün kötüleşme riskindeki artış ile ilişkili iken HLA sınıf I ve ICAM-1'in ekspresyonunun tümörün tekrar etme riskinde düşüşün bir göstergesi olduğunu kaydetmişlerdir. ICAM-1'in ko-ekspresyonu özofagus kanserinde lenfosit infiltrasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Yoon ve arkadaşları (78), ICAM-2 ekspresyonunun nöroblastom hücrelerinde hücre motilitesi ve metastazda önemi olduğunu göstermişlerdir. Bu etkisini ICAM2/ α aktinin/ aktin etkileşmesi ile oluşturduğunu kaydetmişlerdir. Bunun yanında ICAM-1 ve ICAM-2 ekspresyonunun pankreatik kanser hücrelerinde yayılımı tespit etmede önemli olduğu belirtilmektedir. Pankreas kanserinde ICAM-1 ve ICAM-2 ekspresyonunun $\gamma\delta$ -T hücre duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da $\gamma\delta$ -T hücrelerinin malign dönüşüme uğramış hücreleri öldürmesi ve böylece çeşitli epitelyum kaynaklı solid tümörlerin tedavisinde kullanılmasından dolayı önem arz etmektedir (88).

Park ve arkadaşlarının (89) çalışmalarında ICAM-3'ün ICAM-3/Akt/CREB/MMP yoluyla kanser hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu stimule ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle ICAM-3'ün antikanser ilaç geliştirilmesinde aday ve kanser teşhisi için gösterge olabileceğini bildirmişlerdir.

Ayrıca meme kanseri olan kadınlar ve sağlıklı gönüllülerde ICAM-1 gen +241G/A ve +469A/G polimorfizminin araştırıldığı bir çalışmada A alleli ve A/G haplotipine sahip olan bireylerde meme kanseri riskinin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiş (90), yine bir başka polimorfizm çalışmasında da kolorektal kanserli

olgularda ICAM-1 R241 ve K469 allelleri kontrollere göre yüksek olarak bulunmuştur (91).

Bu veriler kanser ile ICAM molekülleri arasındaki iliŖkiyi ortaya koymaktadır. ICAM moleküllerinin birçok kanser tipinde tümörün prognozu, ilerleyiŖi hakkında bir yargıya varabilmek için önemli bir teŖhis aracı olmaya aday gösterilmeleri bu moleküllerin önemini artırmaktadır. Ayrıca tümör prognozu ve metastazında rol oynuyor olmaları bu molekülleri kanser tedavisi ve metastazların önlenmesi açısından yeni hedef moleküller haline getirmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Barrett Özofagus ön tanısı ve patolojik tetkik sonucu Barrett Özofagus tanısı almış olan 18 yaş üzeri 18 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Gastroenteroloji kliniğine gastroözefageal reflü şikayeti ile başvuran hastaların bilgilendirilmeleri ve onamalarının alınmasını takiben yapılan endoskopi sonucu uygulanan endoskopik tetkik ve takiben alınan biyopsi materyalinin patolojik tetkiki ile Barrett Özofagus tanısı kesinleşen dokular ekspresyon analizi için kullanıldı. Aynı klinikten endoskopi sonucu ve patolojik incelemeleri normal olarak değerlendirilen, benzer yaş grubundan yaklaşık 25 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06-2009/285 nolu kararı ile Etik kurul onayı almıştır.

3.2. Parafin kesitten RNA eldesi

Parafin blokdan alınan kesitlerdeki dokudan High Pure RNA Paraffin kit (Roche, Cat. No. 03 270 289 001) kullanılarak RNA izolasyonu yapıldı. Parafin blok kesitlerine ksilen (55 °C'de ısıtılmış) eklendi ve parafin eritelene kadar 70 °C'de bekletildi. Erime işlemi sonrasında dokuya 400 µl %96'lık etanol eklendi, vortekslendi ve santrifüj edildi ve tekrar 1 ml %96'lık etanol eklendi. Supernatant atıldı ve alkolü tamamen uzaklaştırmak için 55°C'de 10 dakika bekletildi. Pellete 100 µl tissue lysis buffer, 16 µl %10'luk SDS, 40 µl proteinaz K eklendi ve 1 gece 55°C'de inkübasyona bırakıldı. 325 µl binding buffer, 325 µl ethanol eklendi ve filtreli tüplere transfer edilerek santrifüj edildi. 500 µl Wash buffer I, 500 µl Wash buffer II, 300 µl Wash buffer II ilave edilerek yıkama işlemleri tamamlandı ve 90 µl elution buffer eklendi. 10 µl Dnase incubation buffer ve 1 µl Dnase I eklenerek 37°C'de 1 saat bekletildi. 20 µl Tissue lysis buffer, 18 µl %10'luk SDS, 40 µl proteinaz K eklendi ve 1 saat 55°C'de inkübe edildi. 325 µl binding buffer , 325 µl ethanol eklendi ve filtreli tüplere transfer edildi. 500 µl Wash buffer I, 500 µl Wash buffer II, 300 µl Wash buffer II ilave edilerek yıkama işlemleri yapıldı. RNA eldesi için filtreli tüplere 50 µl elution buffer eklendi ve santrifüj edildi. Elde edilen RNA (-80°C)'de daha sonra kullanılmak üzere saklandı.

3.3. cDNA eldesi

İzole edilen RNA'lar çalışma yapılacağı ana kadar -80°C de bekletildi. Daha sonra spektrofotometre de ölçümü yapılan RNA'ların yoğunluğuna göre 0,2 lik PCR tüplerine konularak ilk başta denatürasyon aşaması yapıldı (Denatürasyon aşaması: 65°C de 5 dakika). Denatürasyon aşamasından sonra tüpler hemen buz bloğu üzerine alındı. Daha sonra cDNA aşaması için her hasta için karışım hazırlandı.

cDNA karışımının hazırlanması:

Reverse Transkriptase 5x buffer	= 5 µl
dNTP	= 2,5 µl
Random nanomer	= 5,25 µl
RNAse inhibitör	= 0,5 µl
Reverse Transkriptase	= 0,5 µl

Hazırlanan karışım denatüre olmuş RNA'lar üzerine toplam hacim kadar dağıtıldı ve geri kalan kısım dH₂O ile tamamlandı (toplam hacim dH₂O ile birlikte 25 µl ye tamamlandı). PCR cihazına yerleştirilerek cDNA aşaması yapıldı. cDNA protokolü: 42°C de 60 dakika, 85 °C de 5 dakika ve 4 °C olarak kullanıldı.-20'de saklandı.

3.4. Real Time PCR ile Gen ifadesinin tespiti

ICAM-1, 2 ve 3 gen bölgelerinin amplifikasyonu için primer ve prob setleri hazırlandı. Housekeeping gen olarak beta aktin geni kullanıldı. Primer design Precision 2X qPCR karışımı kullanılarak PCR yapıldı.

Precision 2X qPCR karışımı:	10 µl
Primer karışımı:	1 µl
Distile su:	4 µl
Beta Aktin karışımı:	
Precision 2X qPCR karışımı :	10 µl
Beta Aktin Primer karışımı:	1 µl
Distile su:	4 µl

Çalışma Rotorgene 9600 real time PCR cihazında yapıldı. Hazırlanan her bir karışımı her hasta için 15 µl 0.1 lik tüplere dağıtıldı üzerine 5 µl 50 ng'a dilüe edilmiş

cDNA ilave edildi. 95 °C’de 10 dak, 50 siklus 15 sn 95 °C, 60 sn 60 °C PCR şartlarına tabi tutuldu. Sonuçlar yine aynı cihazda analiz edilerek delta Ct değerleri hesaplanarak gen ekspresyon düzeyleri tespit edildi.

Her örnek için hedef gen CT (Threshold Cycle) ve hamarat gen CT değerleri tespit edilip Δ CT oranları hesaplandı (Roche Applied Science, Technical Note, No. LC 16/2005)

$$\Delta\text{CT (örnek)} = \text{CT (Hedef gen)} - \text{CT (hamarat gen)}$$

Kopya sayısı = $2^{-\Delta\text{CT}}$ formülü ile hesaplandı.

3.5. İstatistiksel analizler

Tüm örneklerden elde edilen veriler GraphPad InStat (v.3.05, GraphPad Software Inc, San Diego, CA) istatistik programı kullanılarak analizleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Student’s unpaired t-testi ve Fisher’in kesin Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmış, gen ekspresyon çalışmalarından elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

4. SONUÇLAR

Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4-1:Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

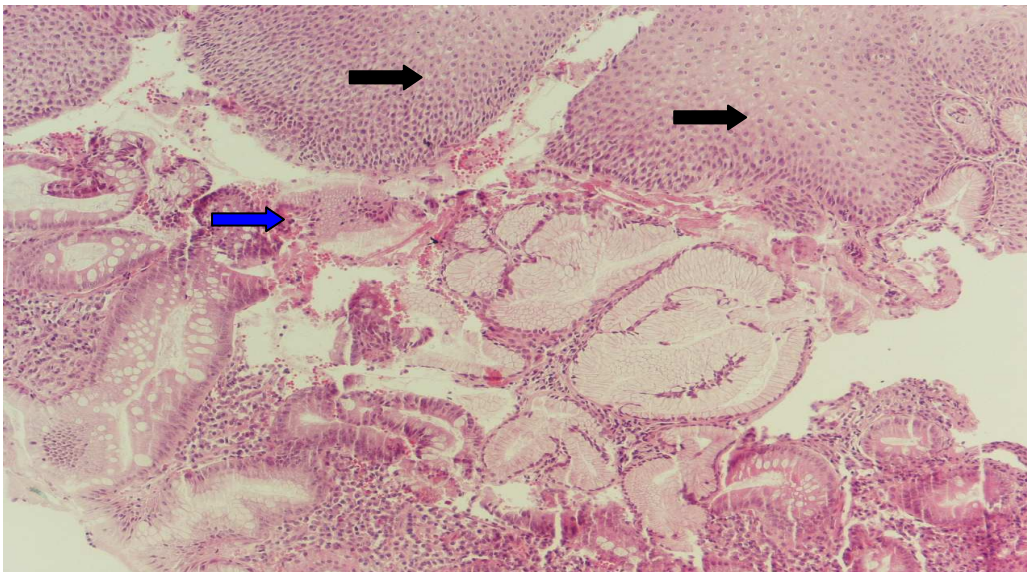
	Kontrol (n= 18)	Hasta (n=25)	P
Yaş (yıl)*	56.44±3.5	53.80±2.9	0.5655
Cinsiyet⁺			
Erkek	11 (%61)	17 (%68)	
Kadın	7 (%39)	8 (%32)	0.7497

Değerler ortalama±SEM olarak verilmiştir.

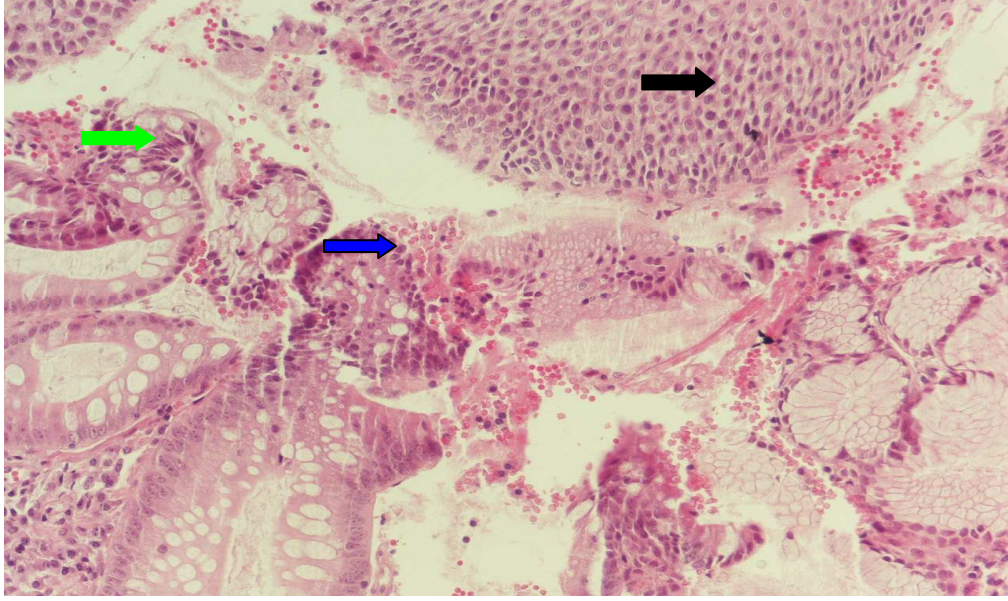
*Student's unpaired t-testi; ⁺Fisher'in kesin Ki-kare testi

4.1. Endoskopik ve Patolojik İnceleme

Gastroözofageal reflü şikayeti ile başvuran hastalardan Z line üzerinde, Barrett mukozası ile uyumlu olabilecek dilsiz uzantılar veya adacıklarlardan muhtelif biyopsiler alınarak biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde intestinal metaplazi ve goblet hücrelerinin varlığı ile Barrett Özofagus tanısı konulmuştur. Histopatolojik görüntülere ait resimler aşağıda gösterilmektedir.

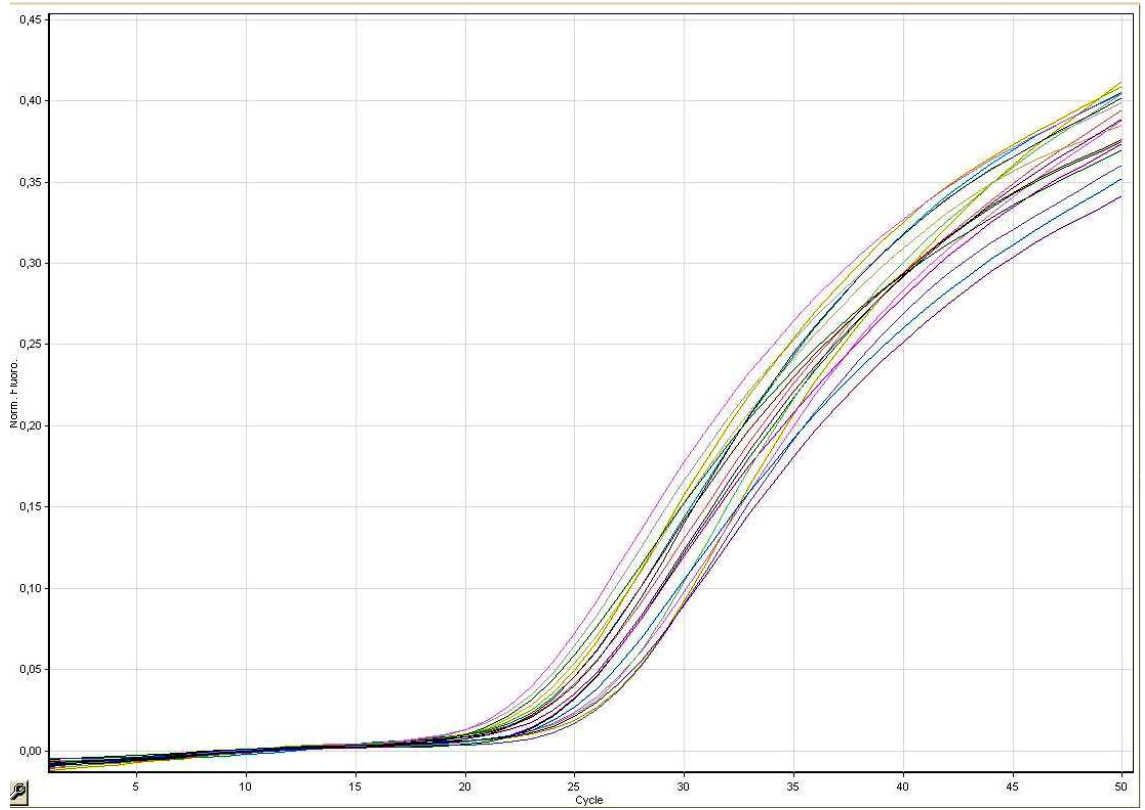


Resim 4.1: Glandüler metaplazi ve goblet hücreleri (HEx100) (Siyah ok: squamöz epitelyum, Mavi ok: glandüler metaplazi).

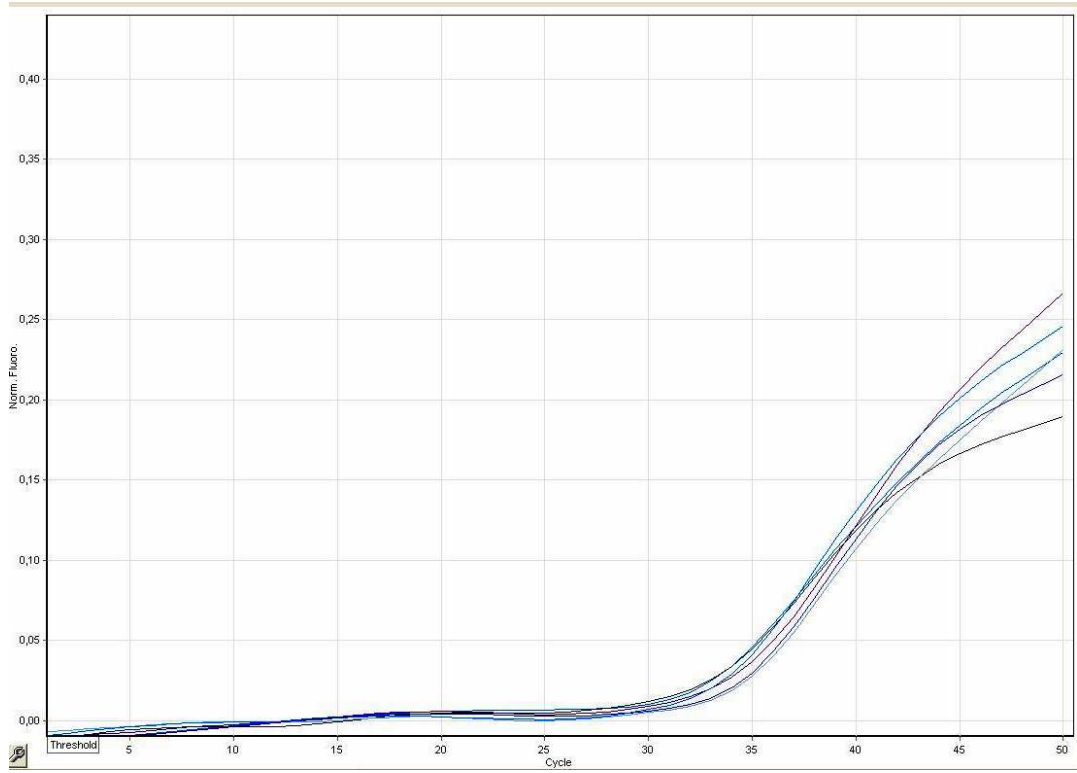


Resim 4.2: Skuamoz epitel ve metaplastik kolumnar epitelyum, kolumnar mukozada intestinal goblet hücreleri (HEx200) (Siyah ok: skuamoz epitelyum, Yeşil ok: goblet hücreleri, Mavi ok: glandüler metaplazi).

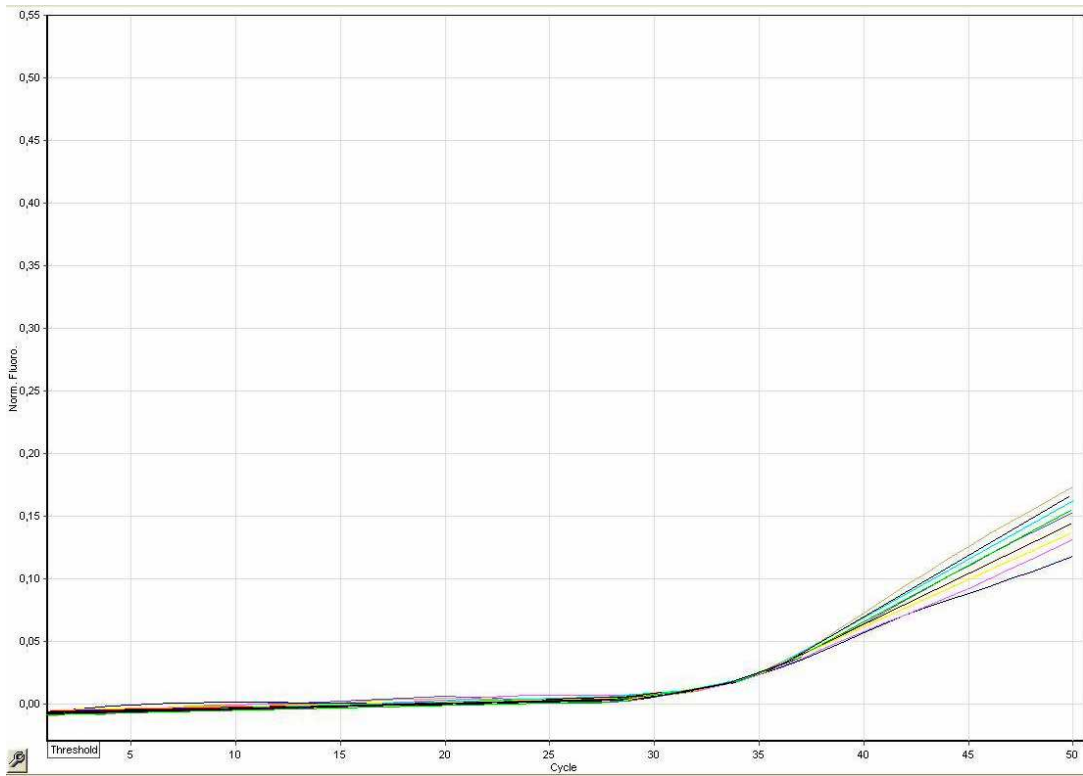
4.2. Real Time PCR Analiz Sonuçları



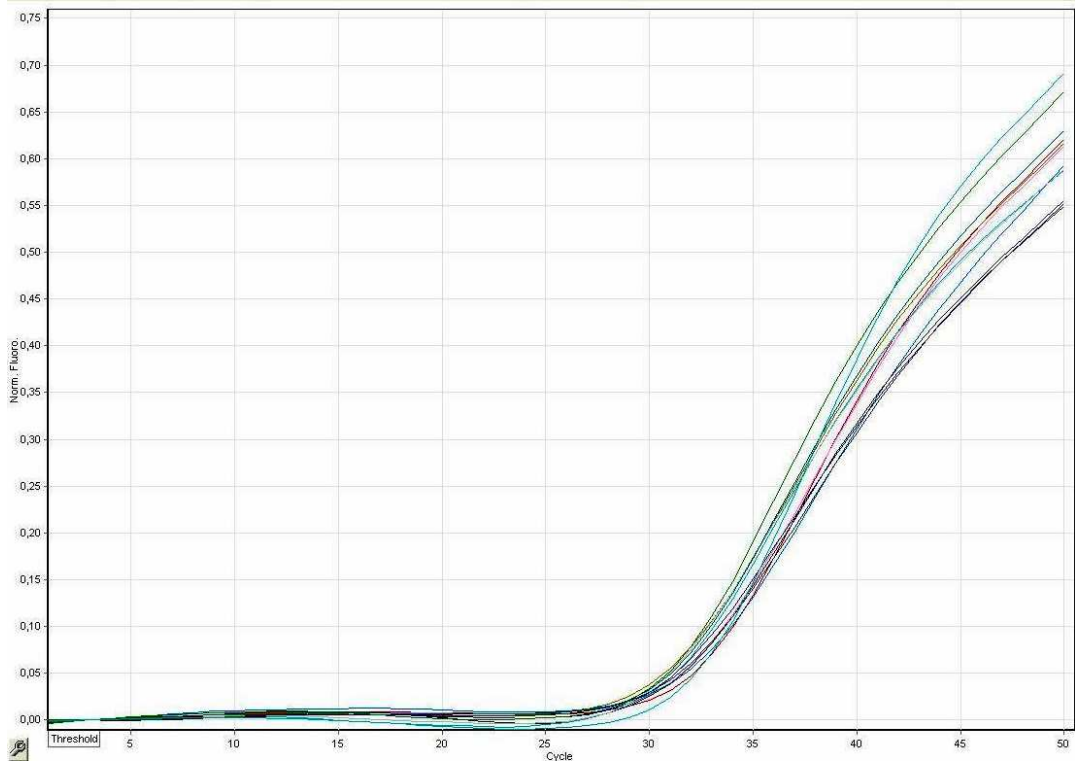
Şekil 4-1: Beta Aktin gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları.



Şekil 4-2: ICAM-1 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları.



Şekil 4-3: ICAM-2 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları.



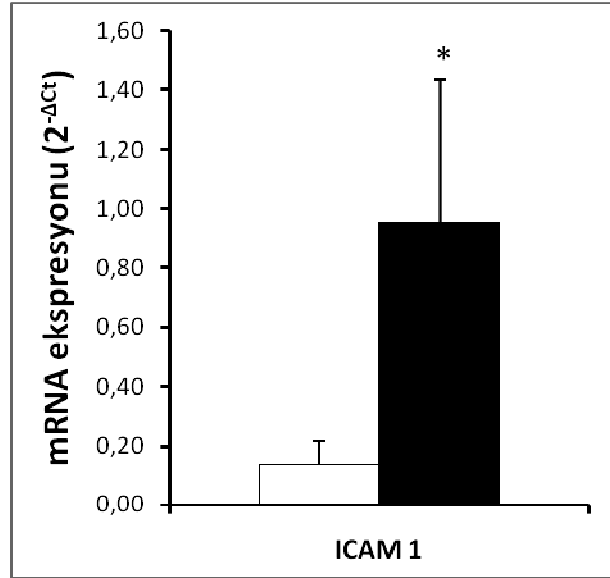
Şekil 4-4: ICAM-3 gen ifadesi real time PCR analiz sonuçları.

Barrett Özofagus olgularında ICAM-1 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 4.2, Şekil 4.5). ICAM-2 ekspresyonunda yükselme bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.3, Şekil 4.6). ICAM-3 ekspresyonunda ise hiçbir farklılık kaydedilmemiştir (Tablo 4.4, Şekil 4.7).

Tablo 4-2: Barrett Özofaguslu hastaların ve kontrollerin ICAM-1 mRNA düzeyinin karşılaştırılması

ICAM-1	Kontrol (n=11) Medyan (min–maks)	Hasta (n=22) Medyan (min–maks)		P*
$\Delta CT = Ct(\text{hedef}) - Ct(\text{kontrol})$	10.850 (6.81-24.44)	8.740 (3.25-23.23)	$\Delta\Delta CT: 10.85 - 8.74 = 2.11$	0.0397
$2^{-\Delta CT}$	0.054 ($4.39 \cdot 10^{-6}$ -0.89)	0.242 ($1.02 \cdot 10^{-5}$ -10.51)	Katı: $0.054/0.242=0.223$	0.0397

*Mann–Whitney U testi



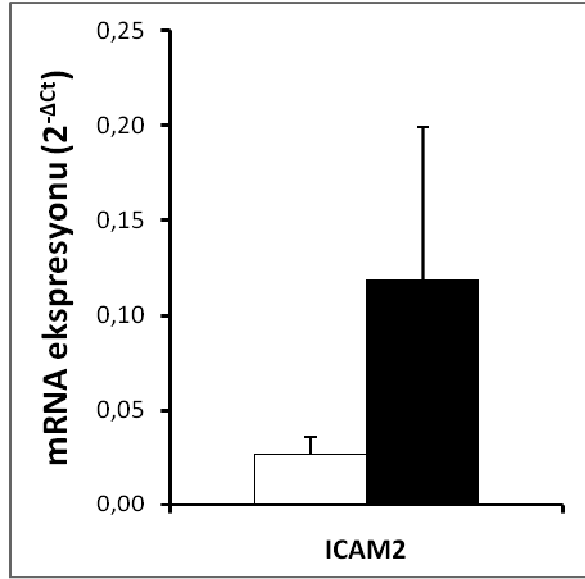
Şekil 4-5: Barret Özofagus olgularında ve kontrollerde ICAM-1 ekspresyonu
Şekilde değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

□ Beyaz: kontrol (n=11), ■ Siyah: hasta (n=22)

Tablo 4-3: Barrett Özofaguslu hastaların ve kontrollerin ICAM-2 mRNA düzeyinin karşılaştırılması.

ICAM-2	Kontrol (n=13) Medyan (min-maks)	Hasta (n=22) Medyan (min-maks)		P*
$\Delta CT = Ct$ (hedef geni) – Ct (kontrol geni)	12.810 (9.71-23.57)	12.695 (5.81-21.04)	$\Delta\Delta CT$:12.81- 12.695=0.115	0.9329
$2^{-\Delta CT}$	0.014 ($8.03 \cdot 10^{-6}$ -0.11)	0.015 ($4.64 \cdot 10^{-5}$ -1.78)	Katı: 0.014/0.015=0.93	0.9329

*Mann-Whitney U testi



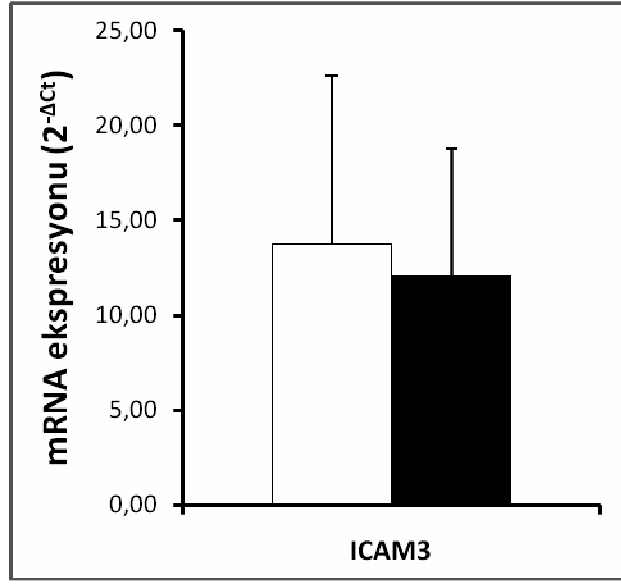
Şekil 4-6: Barret Özofagus olgularında ve kontrollerde ICAM-2 ekspresyonu
Şekilde değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

□Beyaz: kontrol (n=13), ■Siyah: hasta (n=22)

Tablo 4-4: Barrett Özofaguslu hastaların ve kontrollerin ICAM-3 mRNA düzeyinin karşılaştırılması

ICAM-3	Kontrol (n=18) Medyan (min–maks)	Hasta (n=25) Medyan (min–maks)		P*
$\Delta CT = Ct(\text{hedef}) - Ct(\text{kontrol})$	6.245 (-0.67-9.06)	5.820 (-0.69-8.04)	$\Delta\Delta CT: 6.245 - 5.82 = 0.425$	0.2898
$2^{-\Delta CT}$	1.319 (0.19-159.11)	1.770 (0.38-161.33)	Katı: $1.319/1.77 = 0.745$	0.2898

*Mann–Whitney U testi



Şekil 4-7: Barret Özofagus olgularında ve kontrollerde ICAM-3 ekspresyonu
Şekilde değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

□Beyaz: kontrol (n=18), ■Siyah: hasta (n=25)

5. TARTIŞMA

Adezyon molekülleri hücre ile matriks arasındaki ilişkiyi sağlayarak embriyogenez, morfogenez, inflamatuvar cevap, doku devamlılığı ve farklılaşması gibi geniş bir çerçevede fonksiyon gösteren moleküllerdir. Bu moleküller özellikle inflamasyon ve neoplastik hastalıklar gibi patolojik durumlarda önemli rol oynamaktadır (74, 92, 68). Barrett Özofagus, özofagus adenokanseri için premalign bir durumdur ve ÖAK (özofageal adenokarsinom)'nin bilinen tek öncü lezyonudur ve genellikle GÖR'ye bağlı olarak ortaya çıkar (25). Ancak, inflamasyondan metaplazi ve adenokarsinomaya gidişte rol alan moleküler olaylar henüz tam olarak açık değildir. Hücre-hücre ve hücre-matriks iletişimini sağlayan adezyon moleküllerinin disregülasyonunun Barrett Özofagustaki inflamasyon ve kansere gidişte rolü olabileceği düşünülerek bu çalışmada Barrett Özofagus tanısı almış olan hastalarda adezyon molekülleri Ig süpergen ailesi üyeleri olan ICAM-1, ICAM-2, ve ICAM-3 ekspresyon düzeyleri araştırılmıştır. Kronik inflamasyonun tümör gelişiminde etkili olduğu, neoplastik dönüşümü kolaylaştırdığı ve kanserin ilerlemesini artırdığı bilinmektedir (93). Barrett Özofagus ile özofageal adenokarsinom arasında bir bağlantı olduğu birçok kişi tarafından kabul edilmektedir. Bununla beraber Barrett Özofagus'un etyopatogenezi henüz açıklığa kavuşmamıştır (94). Barrett Özofagus'un başlangıcında kronik inflamasyonun anahtar rolü olduğu belirtilmektedir. İnflamatuvar sinyalin aynı zamanda epitelyal ve immün hücre kaynaklarından tümör oluşumunda rolü olduğu bildirilmiştir (7). Barrett Özofagusta ve adenokarsinomda immünsupresyon olduğu gösterilmiştir. Barrett Özofagustaki displazik özofageal bölgenin displazik olmayan bölgelere göre yüksek seviyelerde hücre ilişkili immünsupresif sitokin olan IL-10 ürettiği gösterilmiştir (95). Barrett Özofagus ile reflü özofajit arasındaki farkın muhtemelen skuamöz epitelyumun kolumnar epitelle yer değiştirmesinden ziyade inflamatuvar cevapla ilişkili olduğu düşünülmektedir (96).

Normal özofagus, özofajit ve Barrett metaplazisindeki inflamatuvar sitokinlerin ekspresyon düzeylerinin her evrede farklı olduğu belirtilmektedir. NF kappa B gibi inflamasyonda anahtar rolü olan mediyatörler CDX genlerinin indüksiyonu ile bağlantılıdır. Bu genler Barrett metaplazisinin başlangıcında önemli role sahiptirler. COX-2 inhibitörleri gibi antiinflamatuvar ajanların özofageal kanser riskini azalttığı kaydedilmekle beraber hangi noktada inhibisyonun etkili olduğu bilinmemektedir (97).

Özofageal karsinom kötü prognozu olan bir hastalıktır. Gecikmiş semptomlardan dolayı hastaların çoğuna hastalığın son evresinde, metastaz ve organ infiltrasyonu olduktan sonra teşhis konulabilmektedir. Metastatik kaskadda ilk basamağın normal hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinin bozulması ile tümör hücrelerinin primer tümörden ayrışması olduğu kaydedilmektedir (73). Hücre adezyon moleküllerinin bu etkileşimlerde aracılık rolünün olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda 50'den fazla adezyon molekülü tanımlanmıştır. ICAM molekülleri, kadherinler, selektinler ve integrinler yaygın olarak görülen büyük alt gruplardır (98).

Biz bu çalışmada prekanseröz bir lezyon olan ve aynı zamanda patogenezinde kronik inflamasyonun rolünün olduğu bilinen Barrett Özofagus'da Ig süpergen ailesine ait hücre adezyon moleküllerinden ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3' ün ekspresyon düzeylerini kontrol grubu olarak aldığımız normal özofagus örnekleri ile karşılaştırdık. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre hasta grubunda ICAM-1 ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre beş misli yükselmişti. ICAM-2 düzeylerinde bir yükselme vardı ama bu yükselme anlamlı değildi, ICAM-3 düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Literatürde hücre adezyon moleküllerinden olan kadherin alt grubunda daha çok N-kadherin ve E-kadherin ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Nair ve ark. (73) çalışmalarında E-kadherinin azalmış ekspresyonlarının çeşitli insan tümörlerinde epitelyal hücre invazyonlarını, de-diferansiyasyonlarını ve metastazını ilerlettiği gösterilmiştir. E-kadherin normal prostat dokusunda luminal epitelin lateral bölgesinde lokalize olmaktadır. Bununla beraber prostat tümöründe E-kadherin mRNA'sı ile tümörün metastatik yayılımı arasında ters bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak E-kadherin ekspresyonunun azalmasının hücre-hücre bağlantısını bozarak tümörün ilerleyişine katılabileceği kanısına varılmıştır (99). Başka bir çalışmada prostat kanserinde E-kadherin ekspresyonunun azalması ya da hiç olmamasının tümörün derecesi, klinik evresi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (100). Yapılan diğer bir çalışmada E-kadherin ve kateninlerin ekspresyonlarının hepatosellüler karsinomda azaldığı fakat E-kadherinin tümör derecesi ve büyüklüğü ile ilişkili olduğu vurgulanmış ve sonuç olarak hepatosellüler kanserde E-kadherin/katenin kompleksinin ekspresyonunun yaygın olarak artmış olduğu bildirilmiştir (101). E-kadherinin meme kanseri ile ilişkisinin incelendiği diğer bir çalışmada ise normal ve tümörlü meme

dokusunda E kadherin, α -, β ve γ -katenin ekspresyonlarının farklılık göstermediği tespit edilmiş ve bu moleküllerin ekspresyonlarının ölçümünün meme kanserinin uzun dönemdeki sonuçlarının tahmini için bir belirteç olamayacağı belirtilmiştir (102). Barrett Özofagusun adenokarsinoma ilerleyişinde E ve P kadherinlerin ve kateninlerin ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada Barrett metaplazi-displazi-adenokarsinom zincirinin ilerleyişi esnasında E-kadherin ekspresyonlarının anlamlı olarak azaldığı, kateninlerin ekspresyonlarının azaldığı ya da normalin dışında lokalizasyon gösterdiği kaydedilmektedir. P-kadherinin ise up-regüle olduğu bildirilmektedir (103). Zhao ve arkadaşlarının (104) yapmış olduğu bir çalışmada ise E-kadherin ve β -katenin ekspresyonlarının özofageal skuamöz hücre karsinomu (OSCC) ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan diğer bir çalışmada OSCC’de α katenin, β katenin ve γ kateninlerin her üçünün de ekspresyonlarının azaldığı fakat α katenin’in prognozda daha iyi bir belirleyici olduğu kaydedilmektedir (105). Bunun yanında Kadowaki ve arkadaşları (106) OSCC’de invaziv fenotipli ve lenf nodu metastazında α kateninin kadherine göre daha sıkı korelasyon gösterdiğini kaydetmişler. Başka bir çalışmada özofageal adenokarsinomda E-kadherin, α katenin, β katenin ekspresyonlarındaki düşüş ile yaşam süresindeki azalmanın ilişkili olduğu gösterilmiştir (107).

Bu sonuçlar göstermektedir ki E-kadherin ve kateninlerin ekspresyonları her tümör dokusu için değişmektedir. Bir tümör için önemli bir belirteç olurken farklı bir tümör dokusu için önemli olmayabilmekte ayrıca tümör derecesi ve büyüklüğü ile ilişkili olarak ekspresyon derecesi değişmektedir.

Miller SE. ve ark. (108) diğer bir hücre edezyon molekül alt grubunu oluşturan integrinlerin OSCC’deki düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada, normal özofageal dokuda α V integrin alt grubu ekspresyonu görülmezken, OSCC’de güçlü bir şekilde eksprese olmakta ve böylece, α V integrinin malign fenotipin bir göstergesi olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir. Aynı araştırmacılar α_2 ve β_1 integrin alt ünitelerinde down-regulasyon olduğunu kaydetmişlerdir. Bu integrinlerdeki azalmanın da metastazla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca integrinlerdeki bu farklı ekspresyonların doku türü ile ilişkili olabileceğini ve bunun fonksiyonel aktiviteyle açıklanabileceğini kaydetmişlerdir. Takayama ve arkadaşları (109) da çalışmalarında OSCC’de β_1 integrinin azalmış ekspresyonunun lenf nodu metastazıyla pozitif korelasyon

gösterdiğini bulmuşlardır. Barrett Özofagusta β_1 integrinlerin immünohistokimyasal analizinin yapıldığı bir çalışmada bu proteinlerin ekspresyonlarının hastalık ile korele olmadığı ve dolayısıyla bu moleküllerin bu hastalığı belirlemede bir değeri olmadığı belirtilmiştir (110). Başka bir çalışmada ise tümör hücrelerinin invazyonuna katıldığı bilinen ve laminin için majör reseptör olan α_6 integrinin aşırı ekspresyonunun özofageal adenokarsinomu olgularında %87 civarında olduğu tespit edilmiştir. Bu veri doğrultusunda bu proteinin özofageal tümör invazyonunda etkili olabileceği kanısına varılmıştır (111).

İnterselüler adezyon molekülleri (ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3) lökosit integrinleri, LFA-1 ve Mac-1'e bağlanırlar. Vasküler epitelde ICAM-1 ekspresyonu inflamatuvar immün cevabın göstergesidir ve integrinlere bağlanarak lökositler ve endotelial hücreler arasındaki iletişime aracılık ederler. ICAM-1 skuamöz hücre karsinomları ve melanomların çeşitli tiplerinde eksprese olmaktadır. Malign melanomda ICAM-1 ekspresyonunun metastaz riskinin artışıyla bağlantılı olduğu kaydedilmektedir (73). Yapılan diğer bir çalışmada hücre yüzeyindeki ve serumdaki sICAM-1'in akciğer kanserinde alternatif bir teşhis aracı olabileceği ileri sürülmektedir (112).

Özofagus kanserinde yapılan bir çalışmada ICAM-1 ekspresyonunun adenokarsinomlarda çok düşük olduğu, skuamöz hücre karsinomlarının büyük bir kısmında ise hiç görülmediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada Barrett özofagusta ICAM-1 düzeyleri düşük bulunmuş ve bunun sınırlı immün cevapla ilişkili olabileceği kaydedilmiştir. Aynı zamanda bu araştırmada çalışılan Barrett Özofagus olgusunun sadece 5 tane olması da dikkat çekicidir (113).

Özofagus kanserinde ICAM-1 ekspresyonunun araştırıldığı diğer bir çalışmada ise araştırmaya dahil edilen karsinomların %60'ında ICAM-1 ekspresyonlarının skuamöz hücre karsinomu ve adenokarsinom arasında farklılık göstermeden yüksek olmasının bu adezyon molekülünün özofagus kanserinde değeri olduğunu göstermektedir. Lenf nodu varlığı, tümör derecesi ve evresiyle de herhangi bir korelasyon göstermediği tespit edilmiştir. Bu çalışmada HLA sınıf I ve ICAM-1 ko-ekspresyonunun tümör rekürrensi oluşma riskinin belirlenmesinde prognostik bir faktör olduğu belirtilmektedir. HLA sınıf I ve ICAM-1 ko-ekspresyonunun tümörün lenfosit infiltrasyonu ile ilişkili olduğu kaydedilmektedir (87).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ICAM-1 ekspresyon düzeyi 5 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu bulgu ICAM-1'in inflamasyona immün yanıt olarak yükselmesi şeklinde yorumlanabildiği gibi hastalığın metaplaziden displazi ve kansere geçişi için bir gösterge de olabilir (114). ICAM-1'in hem inflamatuvar süreçlerde hem de karsinogeneziste yüksek miktarda eksprese olması Barrett Özofagusta yüksek oluşunu açıklamaktadır.

Bu araştırmada ICAM-1'in yanında ICAM-2 ve ICAM-3'ün de Barrett Özofagus olgularındaki ekspresyonu da araştırıldı. Bu çalışma Barrett Özofagusta ICAM-2 ve ICAM-3 ekspresyonlarının incelendiği ilk çalışmadır. ICAM-2 ekspresyon düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. ICAM-3 ekspresyon düzeyleri ise her iki grupta farklı değildi. Wang ve arkadaşlarının (115). yapmış olduğu bir çalışmada da CD4+ T hücrelerini içeren çeşitli hücre tiplerine dentritik hücre ile ilişkili HIV-1 taşınması esnasında ICAM-1, 2 ve 3 ekspresyonu ölçülmüş ve sadece ICAM-1 ekspresyonunda artış görülmüştür. ICAM-1–LFA-1 bağlantısının dentrik hücre vasıtası ile HIV-1 taşınmasında kritik bir nokta olduğu ortaya konmuş. ICAM-1'in dentrik hücreyle ilişkili HIV-1 taşınmasına katıldığı ve bunun anlamlılık gösterdiği, ICAM-2 ve ICAM-3'ün ise ilişkili olmadığını kaydetmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise pulmoner fibrozis vakalarında ICAM-1 ve ICAM-2 seviyeleri yüksek bulunmuş, ICAM-2'nin daha kötü bir klinik seyirle ilişkisinin olabileceği öne sürülmüştür. ICAM-3 seviyelerinde ise herhangi bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (116). Bu çalışmalardan inflamatuvar süreçlerde ICAM-1 ve ICAM-2'nin yükseldiği ICAM-3'ün ise değişmediği anlaşılmakta bu da bizim elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir. Kanser olgularında ise ICAM-2 ekspresyonunun araştırıldığı pek az çalışma mevcuttur. Peritoneal metastazlı ve primer gastrik karsinomda ICAM-2 ekspresyon seviyelerine bakılmış ve peritoneal metastazlarda primer lezyonlara göre daha düşük ekspresyon olduğu görülmüştür. Bu sonuçtan yola çıkılarak kanser hücre yüzeyinde ICAM-2 ekspresyonunun antimetastatik etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (78). ICAM-3'ün normal endotelial hücrelerde bulunmadığı fakat benign ya da neoplastik proliferasyonunda indüklendiği kaydedilmektedir. Endotel hücrelerinde ICAM-3'ün inflamatuvar infiltrasyonla ilişkili olarak eksprese olmadığı fakat bunun aksine E-kadh erinin ekspresyonunun inflamatuvar reaksiyonla ilişkili olduğu kaydedilmektedir (117). Yapılan başka bir çalışmada kronik inflamatuvar hastalıklar olan ülseratif kolit ve Crohn

hastalığında P-selektin, PECAM-1, ICAM-1, ICAM-2 ve ICAM-3 düzeyleri incelenmiştir. ICAM-1 ülseratif kolit hastalarında ve Crohn hastalarında yüksek bulunmuş, ICAM-3'ün Crohn hastalığı olanlarda up-regüle olduğu kaydedilmiş. ICAM-2 düzeylerinde ise herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (118).

Aynı zamanda ICAM-1'in farklı kanser tiplerindeki ekspresyonlarının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda gastrik kanser (84) ve tiroid kanserinde (119) ekspresyonunun arttığı bunun aksine ovaryum kanseri (120) ve meme kanserinde (121) ise azaldığı görülmüştür.

Bu sonuçlar toplu olarak ele alındığında hücre adezyon moleküllerinin farklı patolojik durumlarda ve farklı kanser tiplerinde ekspresyonlarının aynı olmadığı görülmektedir. Nitekim bizim sonuçlarımızda da Barrett Özofagusta ICAM-1 ekspresyonunun arttığı fakat ICAM-2 ve ICAM-3 ekspresyonunun ise anlamlı olarak değişmediği görülmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar bir başka açıdan bakıldığında Barrett Özofagusun metaplazi-displazi-kanser gidişinde disregüle olduğu şeklinde açıklanabilir. Bununla birlikte bu çalışmada hasta grubundan alınan doku örnekleri Barrett Özofagus var ya da yok şeklinde incelenmiş ve hücresel düzeyde bir evrelendirme yapılmamıştır. Bu nedenle adezyon moleküllerinin ekspresyon düzeylerinin hastalığın evresi ile değişebileceğinden, ICAM-1 düzeyleri artarken ICAM-2 ve ICAM-3 düzeylerinin değişmemesi mümkün olabilir düşüncesindeyiz. Ayrıca bizim olgularımızın inflamasyonun hangi döneminde olduğunu ve tedavi (antiinflamatuvar vs) alıp almadığını bilmemekteyiz. Bu da ICAM moleküllerinin ekspresyonlarını etkilemiş olabilir. Nitekim Rockett ve arkadaşları (113) da Barrett Özofaguslu olgularda ICAM-1 ekspresyonunu düşük bulma nedenlerinin sınırlı immün cevaptan kaynaklanabileceğini söylemişlerdir.

Özofagus adenokarsinomu oldukça agresif, tedavi öncesi tanısı zor olan bir kanser türü olması nedeniyle hastalığın henüz çok erken safhalardayken teşhisi önemlidir. Son zamanlarda özofagus karsinomunun erken tanısı için yeni endoskopik görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesinin yanı sıra değişik biyomarkırların rolünün araştırılması Barrett Özofagus'dan kansere gitme riski yüksek olan hastalar için erken tanı açısından hayat kurtarıcı olabilecektir. Bu çalışmadan elde ettiğimiz verilerin Barrett Özofagusun kansere doğru ilerleyişinin tespiti için yeni bir değerlendirme ölçütü

olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma henüz tam olarak açıklanmamış olan Barrett Özofagusun fizyopatolojisinde ICAM-1'in rolünün olduğunu göstermektedir. Ayrıca ICAM ekspresyonu ile Barrett Özofagus arasındaki ilişkiden yola çıkılarak ICAM-1 inhibitörlerinin Barrett Özofagus da kullanılması ile özofagus adenokarsinomunun önlenmesi mümkün olabilir. Bizim çalışmamızda sadece ICAM-I gen ekspresyonu düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunması bu molekülün Barrett Özofagus da önemli rolü olabileceği kanısını uyandırmaktadır. Çalışmaların daha büyük hasta gruplarında ve tercihen detaylı histopatolojik ve klinik değerlendirmelerle tekrarlanması daha etkin sonuçlar alınmasına ve belki yeni tanı ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Lambert R, Hainaut P. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Epidemiology of oesophagogastric cancer. Best Pract Res Clin. Gastroenterol.* 2007; 21: 921-45.
2. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17: 2-9.
3. Hage M, Siersema PD, Van Dekken H, Steyerberg EW, Dees J, Kuipers EJ. Oesophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's oesophagus after a mean follow-up of 12.7 years. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(12): 1175-9.
4. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004; 53(8): 1070-4.
5. Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet.* 2009; 373(9666): 850-61.
6. Altorki NK, Oliveria S, Schrupp DS. Epidemiology and Molecular Biology of Barrett's Adenocarcinoma. *Seminars in Surgical Oncology.* 1997; 13: 270-280.
7. Abdel L, Mohamed MM, Shane D, John V R, Dermot K. Inflammation and esophageal carcinogenesis. *Current Opinion in Pharmacology.* 2009; 9: 396-404.
8. Nguyen GH, Schetter AJ, Chou DB, Bowman ED, Zhao R, Hawkes JE, Mathé EA, Kumamoto K, Zhao Y, Budhu A, Hagiwara N, Wang XW, Miyashita M, Casson AG, Harris CC. Inflammatory and microRNA gene expression as prognostic classifier of Barrett's-associated esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(23): 5824-34.
9. Freemont AJ. Adhesion molecules. *Mol Pathol.* 1998; 51(4): 175-84.
10. Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: Functions of Integrins, Cadherins, Selectins and Immunoglobulin Superfamily Member. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002; 42: 283-323.
11. Van Assche G, Rutgeerts P. Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases. Immunology and therapeutic potential of antiadhesion molecule therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 288: G169-G174.

12. Babu SK, Puddicombe SM, Arshad HH, Wilson SJ, Ward J, Gozzard N, Higgs G, Holgate ST, Davies DE. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) autoregulates its expression and induces adhesion molecule expression in asthma. *Clin Immunol.* 2011; 140(1):18-25.
13. Mendez MP, Monroy YK, Du M, Preston AM, Tolle L, Lin Y, VanDussen KL, Samuelson LC, Standiford TJ, Curtis JL, Beck JM, Christensen PJ, Paine R 3rd. Overexpression of sICAM-1 in the Alveolar Epithelial Space Results in an Exaggerated Inflammatory Response and Early Death in GramNegative Pneumonia. *Respir Res.* 2011; 2: 12
14. Dymicka-Piekarska V, Kemon H. Does colorectal cancer clinical advancement affect adhesion molecules sP-selectin, sE-selectin and ICAM-1 concentration? *Thromb Res.* 2009; 124(1): 80-3.
15. Basoğlu S, Atamanalp SS, Yildirgan MI, Aydinli B, Öztürk G, Akcay F, Ören D. Correlation between the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and total sialic acid levels in patients with breast cancer. *Eur Surg Res.* 2007; 39: 136-140.
16. Hayes SH, Seigel GM. Immunoreactivity of ICAM-1 in human tumors, metastases and normal tissues. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009; 2: 553-560.
17. Kammerer S, Roth RB, Reneland R, Marnellos G, Hoyal CR, Markward NJ, Ebner F, Kiechle M, Schwarz-Boeger U, Griffiths LR, Ulbrich C, Chrobok K, Forster G, Praetorius GM, Meyer P, Rehbock J, Cantor CR, Nelson MR, Braun A. Large-Scale Association Study Identifies ICAM Gene Region as Breast and Prostate Cancer Susceptibility Locus. *Cancer Res.* 2004; 64(24): 8906-10.
18. Ke JJ, Shao QS, Ling ZQ. Expression of E-selectin, integrin β 1 and immunoglobulinsuperfamily member in human gastric carcinoma cells and its clinicopathologic significance. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(22): 3609-3611.
19. Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR. Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8(1): 1-17
20. Shalauta MD, Saad R. Barrett's Esophagus. *Am Fam Physician.* 2004; 69: 2113-8.
21. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus-the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(7):1033-6.

22. Wild CP, Hardie LJ. Reflux: Barrett's oesophagus and adenocarcinoma: burning questions. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 676-684.
23. Ödemiş B, Yüksel O, Oğuz D. Barrett özofagus. *Güncel Gastroenteroloji* 2002; 6: 195-199.
24. Streitz JM, Ellis HE. Barrett's esophagus. In: Shields TW, editor. *General thoracic surgery*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1994; 1612-21.
25. Yeğinsu A, Ergin M, Köseoğlu RD, Başsorgun Cİ. Barrett özofagusu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*. 2009;17(3): 221-228.
26. Yılmaz N, Tuncer K, Tunçyürek M, Özütemiz O, Bor S. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2006; 17: 79-83.
27. Geisinger KR. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. *Am J Clin Pathol*. 1995; 103(3): 295-9
28. Göral V. Barrett Özofagus; Patogenez, Tanı ve Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010; (14/1): 28-34.
29. Dent J, Bremner CG, Collen MJ. Working party report to the World Congresses of Gastroenterology Sidney 1990 Barret's esophagus. *J Gastroenterol Hepatol*.1991; 6: 1-22.
30. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barret's esophagus? *Gastroenterology*. 2000; 119: 333-8.
31. Sampliner RE. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of Barrett's esophagus: reducing mortality from esophageal adenocarcinoma. *Med Clin North Am*. 2005; 89: 293-312.
32. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129:1825-31.
33. Jankowski JA, Provenzale D, Moayyedi P. Esophageal adenocarcinoma arising from Barrett's metaplasia has regional variations in the west. *Gastroenterology*. 2002; 122: 588-90.
34. Cameron AJ, Lomboy CT. Barret's esophagus: age, prevalence and extend of columnar epithelium. *Gastroenterology*. 1992; 103:1241-5.
35. Falk JW. Barret's esophagus. *Gastroenterology*. 2002; 122:1569-9.

36. Paulson TG, Reid BJ. Barrett's esophagus. In: Shields TW. Locicero III J. Ponn RB. Rusch VW. Editors. General thoracic surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins. 2005; 2217-38.
37. Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barret's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1992; 102:1400-2.
38. Cameron AJ, Lagergen J, Henriksson C. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002; 122: 559.
39. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1172-8
40. Romero Y, Cameron A, McDonnell SK. Barret's esophagus: prevalence in relatives with and without frequent symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 1127-32.
41. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am*. 1997; 26: 487-94.
42. Van Sandick JW, Van Lanschot JJ, Kuiken BW. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barret's esophagus on pathologic stage and clinical outcome of Barret's carcinoma. *Gut* 1998; 43: 216-22.
43. Incarbone R, Bonavina L, Saino G. Outcome of esophageal adenocarcinoma detecting during endoscopic biopsy surveillance for Barret's esophagus. *Surg Endosc*. 2002;16; 263-6.
44. Younes M, Ertan A, Lechago LV. p53 accumulation in a specific marker of malignant potential in Barret's metaplasia. *Dig Dis Sci*. 1997; 42; 697.
45. Maley CC. Multistage carcinogenesis in Barret's esophagus. *Cancer Lett*. 2007 8; 245(1-2):22-32.
46. Fléjou JF, Svrcek M. Barret's oesophagus--a pathologist's view. *Histopathology*. 2007; 50(1): 3-14.
47. Maral S, Türkay C. Barret Özofagusunda Takip ve Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010;14/3:128-13.
48. Csendes A. Surgical treatment of Barret's esophagus: 1980-2003. *World J Surg*. 2004; 28: 225-31
49. DeMeester TR. Surgical therapy for Barret's esophagus: prevention, protection and excision. *Dis Esophagus*. 2002;15: 109-16.

50. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95: 1888-93.
51. Seewald S, Ang, TL, Groth S. Detection and endoscopic therapy of early esophageal adenocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24: 521-529.
52. May A, Ell C. Diagnosis and treatment of early esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22: 433-436.
53. Peach RJ, Hollenbaugh D, Stamenkovic I, Aruffo A. Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J Cell Biol.* 1993;122(1): 257-64.
54. Mackay CR, Imhof BA. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today.* 1993; 14(3): 99-102. 22.
55. Hemmerlein B, Scherbenig J, Kugler A. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E and P- Selectine and tumor- associated macrophages in renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2000; 37: 78-83.
56. Radi ZA, Kehrli ME, Jr, Ackermann MRJ. Cell adhesion molecules, leukocyte trafficking, and strategies to reduce leukocyte infiltration. *Vet Intern Med.* 2001;15(6):516-529.
57. Şensoy E, Öznurlu Y. Hücre adezyon Molekülleri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* Yıl: 2009; Cilt: 4 Sayı: 1 Sayfa: 57-68.
58. Saygılı Ö, Gültekin F. Hücre adezyon Molekülleri. *T Klin Tıp Bilimleri.* 1999, 19: 362-365.
59. Ergüler G, Demir N, Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T. Klin J. Med. Sci.* 2002; 22,313–327.
60. Flier van der A. Sonnenberg. Functions and interactions of integrins. *Cell Tissue Res.* 2001; 305: 285-98.
61. Darka Ö. Hücre adezyon molekülleri ve enflamasyondaki rolleri. *T Klinik Mikrobiyoloji Enfeksiyon* 2003; 2: 36-43.
62. Tekereci HM, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel med.* 2008; 4(1): 4-10.
63. Sims TN, Dustin ML. The immunological synapse: Integrins take the stage. *Immunol. Rev.* 2002; 186, 100–117.
64. Aytekin C, İkinciogulları A. Lökosit adezyonu ve lökosit adezyon defekti sendromları. *Astım Allerji İmmunoloji.* 2004; 2,157–166.

65. Atabekoğlu CS, Engin Y, Üstün Y, Aytaç R. Üreme fizyolojisi ve adhezyon molekülleri. A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası. 2002; 55, 85–92.
66. Bauer EM, Perks P, Lightman SL, Shanks N. Are adhesion molecules involved in stres induced changes in lymphocyte distribution? Life Sci. 2001; 69, 1167–1179.
67. Etzioni A. Adhesion molecules their role in health and disease. Ped. Res. 1996; 39: 191–198.
68. Güç D. Adezyon molekülleri. Astım Allerji İmmünoloji. 2004; 2, 95–102.
69. Malik AB, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. Pharmacol. Res. 1996; 48: 213–229.
70. Nurdan T, Ayhan OÇ. Adezyon Molekülleri ve metastaz. Ankara Tıp mecmuası (The Journal of the faculty of medicine). 1995; 48: 199-214,
71. Redies C. Cadherins in the central nervous system. Prog Neurobiol. 2000; 61(6): 611-48.
72. Ranscht B. Cadherins: molecular codes for axon guidance and synapse formation. Int J Dev Neurosci. 2000; 18(7): 643-51.
73. Nair KS, R Naidoo, R Chetty. Expression of cell adhesion molecules in oesophageal carcinoma and its prognostic value. J Clin Pathol. 2005; 58: 343–351.
74. C. S. Elangbam, C. W. Qualls, R. R. Dahlgren. Cell Adhesion Molecules—Update. Vet Pathol. 1997; 34, 1: 61-73.
75. Yörüker S, Akkuş M. Selektinler. Dicle Tıp Dergisi (Journal of Medical School). 2000; 27:2.
76. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. J Immunol. 1999; 162: 6755-62.
77. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW Blood. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. 2005; 106(2): 584-92.
78. Tanaka H, Yashiro M, Sunami. TCAM-2 Gene Therapy for Peritoneal Dissemination of Scirrhou Gastric Carcinoma. Clin Cancer Res. 2004; 10: 4885-4892.
79. DeFougerolles, Stacker SA, Schwarting R, Springer TA. Characterization of ICAM-2 and evidince for a third counter receptor for LFA-1. J Exp Med. 1991; 174: 253-267

80. Yoon JK, Phelps DA, Bush RA, Remack JS, Billups CAi, Khoury JD. Icam-2 expression mediates a membrane-actin link, confers: a nonmetastatic phenotype and reflects favorable tumor stage or histology in neuroblastoma. *Plos one*. 2008; 3(11): e3629
81. Fox SB, Turner GD, Gatter KC, Harris AL. The increased expression of adhesion molecules ICAM-3, E- and P-selectins on breast cancer endothelium. *Pathol*. 1995;177(4): 369-76.
82. Liu Z, Guo B, Lopez RDJ. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 or ICAM-2 is critical in determining sensitivity of pancreatic cancer cells to cytolysis by human gammadelta-T cells: Implications in the design of gammadelta-T-cell-based immunotherapies for pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(5): 900-11.
83. Jiang Z, Woda BA, Savas L, Fraire AE. Expression of ICAM-1, VCAM-1, and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observations on the expression of these adhesion molecules in non-neoplastic lung tissue. *Mod Pathol*. 1998;11(12): 1189-92
84. Maruo, A. Gochi, A. Kaihara. ICAM-1 expression and the soluble ICAM-1 level for evaluating the metastatic potential of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2002; 486–490.
85. Koyama S, Ebihara T, Fukao K. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) during the development of invasion and/or metastasis of gastric carcinoma. *Canser Res Clin Oncol*. 1992; 118(8): 609-14.
86. Hamaï A, Meslin F, Benlalam H, Jalil A, Mehrpour M, Faure F, Lecluse Y, Vielh P, Avril MF, Robert C, Chouaib S. ICAM-1 has a critical role in the regulation of metastatic melanoma tumor susceptibility to CTL lysis by interfering with PI3K/AKT pathway. *Cancer Res*. 2008; 68 (23): 9854-64.
87. Hosch SB, Meyer AJ, Schneider C, Stoecklein N, Prenzel KL, Pantel K, Broelsch CE, Izbicki JR. Expression and prognostic significance of HLA class I, ICAM-1, and tumor-infiltrating lymphocytes in esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 1997; 1(4): 316-323.
88. Liu Y, Ludes-Meyers J, Zhang Y. Inhibition of AP-1 transcription factor causes blockade of multiple signal transduction pathways and inhibits breast cancer growth. *Oncogene*. 2002; 21: 7680 –9.

89. Park JK, Park SH, So K, Bae IH, Yoo YD, Um HD. ICAM-3 enhances the migratory and invasive potential of human non-small cell lung cancer cells by inducing MMP-2 and MMP-9 via Akt and CREB. *Int J Oncol.* 2010; 36(1): 181-192.
90. Arandi N, Talei A, Erfani N, Ghaderi A. Intercellular adhesion molecule-1 genetic markers (+241G/A and +469A/G) in Iranian women with breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008; 183(1): 9-13.
91. Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Felekouras E, Nikiteas N, Karakitsos P, Panoussopoulos D, Lazaris ACh, Patsouris E, Bramis J, Gazouli M. Relation between common polymorphisms in genes related to inflammatory response and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(31): 5037-43.
92. Hanako K, Kimberly C. Boelte P. Charles Endothelial Cell Adhesion Molecules and Cancer Progression. *LinCurr Med Chem.* 2007; 14(4): 377-86
93. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860-867.
94. Nicholas J, Clemons, Rebecca C, Fitzgerald, Michael J. G. Farthing Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Pathogenesis of Barrett's Esophagus.* 2002; 711: 1032-1035.
95. Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliott M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut.* 2002; 50: 451-459.
96. Moons LMG, Kusters JG, Bultman E, Kuipers EJ, van Dekken H, Tra WMW, Kleinjan A, Kwekkeboom J, van Vliet AHM, Siersema PD. Barrett's oesophagus is characterized by apredominantly humoral inflammatory response. *J Pathol.* 2005; 207:269-276.
97. Colleypriest BJ, Stephen GW, David T. How does inflammation cause Barrett's metaplasia? *Current Opinion in Pharmacology.* 2009; 9: 721–726.
98. Okegawa T, Rey-Chen P, Yingming L, Jer-Tsong H. The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy. *Acta Biochimica Polonica.* 2004; 445–457
99. Bussemakers MJ, Van Moorselaar RJ, Girolodi LA, Ichikawa T, Isaacs JT, Takeichi M, Debruyne FM, Schalken JA. Decreased expression of E-cadherin in the progression of rat prostatic cancer. *Cancer Res.* 1992; 52(10): 2916-22.

100. Cheng L, Nagabhushan M, Pretlow TP, Amini SB, Pretlow TG. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol.* 1996; 148: 1375–80.
101. Zhai B, Yan HX, Liu SK, Chen L, Wu MC, Wang HY. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(37): 5665-5673.
102. Goyal A, Tracey AM, Robert EM, Wen G Jiang. Real time PCR analyses of expression of E-cadherin, alpha- beta and gamma-catenin in human breast cancer for predicting clinical outcome. *World Journal of Surgical Oncology.* 2008; 6: 56.
103. Bailey T, Leigh Biddlestone, Neil Shepherd, Hugh Barr, Philip Warner, Janusz Jankowski. Altered Cadherin and Catenin Complexes in the Barrett's Esophagus-Dysplasia- Adenocarcinoma Sequence Correlation with Disease Progression and Dedifferentiation. *Am J Pathol.* 1998; 152:135-14.
104. Zhao XJ, Li H, Chen H. Expression of E-cadherin and beta-catenin in human esophageal squamous cell carcinoma: relationships with prognosis. *World J Gastroenterol.* 2003; 9: 225–32.
105. Nakanishi Y, Ochiai A, Akimoto S. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and plakoglobin in esophageal carcinomas and its prognostic significance immunohistochemical analysis of 96 lesions. *Oncology.* 1997; 54: 158–65.
106. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M. E-cadherin and alpha-catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res.* 1994; 54: 291–6.
107. Krishnadath KK, Tilanus H, Van Blankenstein M. Reduced expression of the cadherin–catenin complex in oesophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis. *J pathol.* 1997; 182: 331–8.
108. Miller SE, Veale RB. Environmental modulation of alpha(v), alpha(2) and beta(1) integrin subunit expression in human oesophageal squamous cell carcinomas. *Cell Biol Int.* 2001; 25: 61–9.
109. Takayama N, Arima S, Haraoka S. Relationship between the expression of adhesion molecules in primary esophageal squamous cell carcinoma and metastatic lymph nodes. *Anticancer Res.* 2003; 23: 4435–42.

110. Bottger TC, Youssef V, Dutkowski P. Beta 1 integrin expression in adenocarcinoma of Barrett's esophagus. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 938–43.
111. Tanaka Y, Mimori K, Shiraishi T. Alpha 6 integrin expression in esophageal carcinoma. *Int J Oncol*. 2000;16: 725–9.
112. Gogali A, Charalabopoulos K, Zampira I, Konstantinidis AK, Tachmazoglou F, Daskalopoulos G, Constantopoulos SH, Dalavanga Y. Soluble adhesion molecules E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1, and E-selectin as lung cancer biomarkers. *Chest*. 2010;138 (5):1173-9.
113. Rockett JC, Darnton SJ, Crocker J, Matthews HR, Morris AGJ. Expression of HLA-ABC, HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 in oesophageal carcinoma. *Clin Pathol*. 1995; 48 (6): 539-44.
114. Zhang HY, Zhang Q, Zhang X, Yu C, Huo X, Cheng E, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Cancer-related inflammation and Barrett's carcinogenesis: interleukin-6 and STAT3 mediate apoptotic resistance in transformed Barrett's cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300(3): G454-60.
115. Wang Q, Bing-hui L, Bin L, Ya-bin L, Yue-Ping L, Sui- Bing M, Yi H, Jin-Kun W, Mei Han. Polymorphisms of the ICAM-1 exon 6 (E469K) are associated with differentiation of colorectal cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2009; 28: 139
116. Pelagia G, Tsoutsou K, I. Gourgoulisanis EP, Maria M, Smaragda E, Antonios M, Pashalis Adams M. ICAM-1, ICAM-2 and ICAM-3 in the Sera of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Inflammation. 2004; 28: 6.
117. Patey N, Vazeux R, Canioni tD, Potter T, Gallatin tW, M. Brousse N. Intercellular Adhesion Molecule-3 on Endothelial Cells Expression in Tumors but Not in Inflammatory Responses. *Am J Pathol*. 1996; 14&465-4 72.
118. Vainer B, Nielsen OH. Changed colonic profile of P-selectin, platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), ICAM-2, and ICAM-3 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 242-247.
119. Bassi V, De Riu S, Feliciello A, Altomonte M, Allevato G, Rossi G, Fenzi GF. Intercellular adhesion molecule-1 is upregulated via the protein kinase C pathway in human thyroid carcinoma cell lines. *Thyroid*. 1998; 8(1): 23-8.

120. JM Arnold, M Cummings, D Purdie, G Chenevix-Trench. Reduced expression of intercellular adhesion molecule-1 in ovarian adenocarcinomas. *British Journal of Cancer*. 2001; 85(9), 1351–1358.
121. Ogawa Y, Hirakawa K, Nakata B. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in invasive breast cancer reflects low growth potential, negative lymph node involvement, and good prognosis. *Clin Cancer Res*. 1998; 4: 31– 6.

7. ÖZGEÇMİŞ

15.11.1984 tarihinde Şanlıurfa'nın Birecik ilçesinde doğdum. İlköğretim ve lise eğitimi yine Birecik' de tamamladım. 2002 yılında Birecik Anadolu Lisesi'ni birincilikle bitirip ertesi yıl Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne kayıt yapturdım. Lisans eğitimimi 2007 yılında tamamlayıp Gaziantep/Nizip Devlet Hastanesi'ne atandım. Halen aynı sağlık kuruluşunda mesleğimi icra etmekteyim.

Ebru ÖKSÜZLER