

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSER HASTALARI VE MİDE**  
**KANSERİ HASTALARINDA ANTİNÜKLEER**  
**ANTİKORLARIN İNDİREKT İMMÜNFLORESAN**  
**YÖNTEMİ KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Merve ÖZDERYA**

**TRABZON-2025**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSER HASTALARI VE MİDE**  
**KANSERİ HASTALARINDA ANTİNÜKLEER**  
**ANTİKORLARIN İNDİREKT İMMÜNFLORESAN**  
**YÖNTEMİ KULLANILARAK ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Merve ÖZDERYA**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA**

**TRABZON-2025**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tez sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her türlü sorunumda yanımda olan, onunla birlikte tez çalışması yapmaktan çok mutlu olduğum pek kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA'ya

Uzmanlık eğitimimdeki katkıları ve bana her konuda daima destek verdikleri için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Faruk AYDIN, Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ, Prof. Dr. İlknur TOSUN, Prof. Dr. Gülçin BAYRAMOĞLU, Prof. Dr. C. Kurtuluş BURUK, Doç. Dr. Esra ÖZKAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Metin SANCAKTAR'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım ve tüm mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına;

Tez çalışmam sürecindeki desteklerini unutmayacağım arkadaşlarım Dr. Enis TOPCU, Dr. Aysun KÜÇÜKALİ, Dr. Esra KUDU ve Dr. Bilal ALKAŞ'a;

Hem tezimde hem asistanlık hayatımda her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Serranur ALTUN SARP ve Uzm. Dr. Mustafa Erdem SARP'a;

Tez çalışmamda bilgilerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Ali GÜNER, Prof. Dr. Evren FİDAN, Doç. Dr. Mehmet Arif Usta, Doç. Dr. Seher Nazlı KAZAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep SAĞNAK YILMAZ'a;

Tez çalışmamı Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA yönetiminde TTU-2024-11155 kodlu proje ile destekleyen Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Birimi'ne;

Sevgiyle büyüterek bugünlere gelmemi sağlayan ve üzerimde çok emeği olan annem ve babama, iyi ki varlar dediğim canım kardeşlerime;

Tüm hayatımda, asistanlık ve tez sürecinde bana her zaman sonsuz destek veren, hep yanımda olan hayattaki şansım sevgili eşim ve canımız kızıma;

Teşekkürlerimi sunarım.

Merve ÖZDERYA/Mayıs-2025

## ÖZET

**Amaç:** Kolorektal kanser (KRK) ve mide kanseri (MK) toplumda sık görülen ve en sık ölüm sebebi olan kanserler arasındadır. Bu kanserlerin tanısında ve prognozunu tahmin etmede kullanılacak birçok parametre tanımlanmasına rağmen erken evrede asemptomatik olmalarından dolayı yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda KRK ve MK hastalarının antinükleer antikor (ANA) ve alt parametreleri, histopatoloji sonuçları, biyokimyasal test sonuçlarıyla kanser varlığı ve prognostik faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Medical Park Karadeniz Hastanesinde Ocak 2024-Nisan 2025 tarihleri arasında yeni tanı almış KRK (60 hasta), MK hastaları (30 hasta) ve kontrol grubu (60 gönüllü) ile yapıldı. İndirekt immünfloresan yöntemi ile ANA varlığı ve paternleri, immüno blot yöntemi ile ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı gelişen antikorlar incelendi. Histopatoloji ve biyokimya test sonuçları hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

**Bulgular:** Kanser hastalarında ANA pozitifliği %62,2; anti-ENA pozitifliği %36,6 saptandı. Kontrol grubunda ise ANA pozitiflik oranı %28,3 saptanırken anti-ENA pozitiflik oranı %13,3 olarak bulundu. ANA pozitifliği tüm kanser grubunda, KRK grubunda ve MK grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Anti-ENA pozitifliği tüm kanser grubunda, KRK grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptanırken MK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark saptanmadı. KRK grubunda benekli, nükleolar ve hücreler arası köprü paternleri; MK grubunda benekli, iğsi iplikçikler, sitoplazma retiküler, sitoplazma yoğun ince benekli ve hücreler arası köprü paternleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. KRK grubunda Mi-2 ve PM/Sc1100; MK grubunda Mi-2, PM/Sc1100 ve CENP B kontrol grubuna göre daha sık saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca ANA, anti-ENA ve laktat dehidrogenaz (LDH) kanser varlığının bağımsız öngörücüsü olarak bulundu. Anti-ENA pozitifliği ile MSH-2 (MutS homolog 2) ve MSH-6 (MutS homolog 6) arasında ilişki izlendi. Tümör evrelemesi ile otoantikor varlığı arasında ilişki bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda otoantikor pozitifliğinin KRK ve MK saptanmasında bir öngörücü olabileceği ancak otoantikor varlığının hastanın klinik durumu, histopatolojik inceleme ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

## ABSTRACT

**Objective:** Colorectal cancer (CRC) and gastric cancer (BC) are among the most common cancers in the population and are among the most common causes of death. Although many parameters have been identified for the diagnosis and prognosis of these cancers, their asymptomatic nature in the early stages necessitates further research. Our study aimed to investigate the relationship between antinuclear antibody (ANA) and its subparameters, histopathology results, biochemical test results, and the presence of cancer and its prognostic factors in CRC and BC patients.

**Materials and Methods:** Our study was conducted at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine and Medical Park Karadeniz Hospital between January 2024 and April 2025 with newly diagnosed CRC (60 patients), BC patients (30 patients), and a control group (60 volunteers). The presence and patterns of ANA were examined using indirect immunofluorescence, and antibodies to extractable nuclear antigens (ENA) were examined using immunoblot. Histopathology and biochemistry test results were obtained from hospital records.

**Results:** ANA positivity was found to be 62.2% in cancer patients and 36.6% in anti-ENA positivity. In the control group, ANA positivity rate was found to be 28.3%, while the anti-ENA positivity rate was found to be 13.3%. ANA positivity was found to be higher and statistically significant in the all cancer group, CRC group, and MC group compared to the control group. Anti-ENA positivity was found to be higher and statistically significant in the all cancer group, CRC group compared to the control group, while no statistically significant difference was found in the MC group compared to the control group. Speckled, nucleolar, and intercellular bridge patterns were found in the CRC group; speckled, spindle fibers, reticular cytoplasm, dense fine speckled cytoplasm, and intercellular bridge patterns were found to be statistically significant in the MC group compared to the control group. Mi-2 and PM/Sc1100 were detected more frequently in the CRC group; Mi-2, PM/Sc1100, and CENP B were detected more frequently in the MC group compared to the control group and were found to be statistically significant. Additionally, ANA, anti-ENA, and lactate dehydrogenase (LDH) were found to be independent predictors of cancer presence. Anti-ENA positivity was associated with MSH-2 (MutS homolog 2) and MSH-6 (MutS homolog 6). No association was found between tumor staging and the presence of autoantibodies.

**Conclusion:** In our study, it was found that the presence of autoantibodies may be a predictor in the detection of CRC and MC. Autoantibodies can be used to predict the presence of cancer in daily practice by correlating with the patient's history, clinic and other laboratory findings.

# İÇİNDEKİLER

|                                                | <u>Sayfa no</u> |
|------------------------------------------------|-----------------|
| <b>ÖNSÖZ</b>                                   | i               |
| <b>ÖZET</b>                                    | ii              |
| <b>ABSTRACT</b>                                | iii             |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                             | iv              |
| <b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>                      | vii             |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b>                         | x               |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>                         | xi              |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                | <b>1</b>        |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                       | <b>2</b>        |
| 2.1. Kanser                                    | 2               |
| 2.1.1. Kanser Tanımı, Patofizyolojisi ve Önemi | 2               |
| 2.1.2. Gastrointestinal Sistem Kanserleri      | 2               |
| 2.1.2.1. Kolorektal Kanserler                  | 2               |
| 2.1.2.1.1. Kolorektal Anatomi                  | 2               |
| 2.1.2.1.2. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi   | 3               |
| 2.1.2.1.3. Kolorektal Kanser Etiyolojisi       | 4               |
| 2.1.2.1.4. Kolorektal Kanser ve PatogeneZ      | 4               |
| 2.1.2.1.5. Kolorektal Kanser Klinik Bulgular   | 5               |
| 2.1.2.1.6. Kolorektal Kanser Tanı              | 5               |
| 2.1.2.1.7. Kolorektal Kanser Evreleme          | 5               |
| 2.1.2.1.8. Kolorektal Kanser Tedavi            | 8               |
| 2.1.2.2. Mide kanserleri                       | 8               |
| 2.1.2.2.1. Mide Anatomisi                      | 8               |

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.2.2.2. Mide Kanseri Epidemiyolojisi               | 8         |
| 2.1.2.2.3. Mide kanseri Etiyolojisi                   | 9         |
| 2.1.2.2.4. Mide Kanseri ve Patogenez                  | 9         |
| 2.1.2.2.5. Mide Kanseri Klinik Bulgular               | 9         |
| 2.1.2.2.6. Mide Kanseri Tanı                          | 10        |
| 2.1.2.2.7. Mide Kanseri Evreleme                      | 10        |
| 2.1.2.2.8. Mide Kanseri Tedavi                        | 12        |
| 2.2. İmmün Sistem                                     | 13        |
| 2.2.1. İmmün Tolerans                                 | 14        |
| 2.2.2 Otoimmünite                                     | 15        |
| 2.2.2.1. Otoantikor                                   | 16        |
| 2.2.2.2. Antinükleer Antikor                          | 16        |
| 2.2.2.2.1. Antinükleer Antikor Genel Bilgiler         | 16        |
| 2.3. Otoimmünite ve Kanseri İlişkisi                  | 20        |
| 2.3.1. Otoantikor ve Kanseri                          | 21        |
| 2.3.1.1. Antinükleer Antikor ve Kanseri               | 22        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                             | <b>24</b> |
| 3.1 Etik Kurul Onayı                                  | 24        |
| 3.2 Çalışma Tasarımı                                  | 24        |
| 3.3 Çalışmaya Dahil Edilen Gruplar                    | 24        |
| 3.4.Çalışmaya Kabul Edilme/Edilmeme Ölçütleri         | 24        |
| 3.5. Laboratuvar ve Patolojik Değerlendirme           | 25        |
| 3.6.Örneklerin Toplanması                             | 26        |
| 3.7.Örneklerin Saklanması                             | 26        |
| 3.8.Örneklerin Stoklanması                            | 26        |
| 3.9.Örneklerin Çalışıldığı Testler ve Çalışma Yöntemi | 26        |
| 3.9.1 Antinükleer Antikor Testi                       | 27        |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 3.9.1.1. Test Prensibi                                 | 27        |
| 3.9.1.2. Test Kitinin İçeriği                          | 27        |
| 3.9.1.3. Kit Dışında Kullanılan Malzemeler             | 28        |
| 3.9.1.4. Çalışma Basamakları                           | 28        |
| 3.9.2. Anti-Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Testi | 30        |
| 3.9.2.1. Test Prensibi                                 | 30        |
| 3.9.2.2. Test Kitinin İçeriği                          | 31        |
| 3.9.2.3. Kit Dışında Kullanılan Malzemeler             | 31        |
| 3.9.2.4. Çalışma Basamakları                           | 32        |
| 3.10. İstatiksel Analiz                                | 32        |
| <b>4. BULGULAR</b>                                     | <b>33</b> |
| <b>5. TARTIşMA</b>                                     | <b>56</b> |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>                            | <b>63</b> |
| <b>7. KAYNAKÇA</b>                                     | <b>66</b> |
| <b>8. EKLER</b>                                        |           |

## KISALTMALAR DİZİNİ

AC: Anti-hücre  
AFP: Alfa feto protein  
AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi  
ALBIA: Addressable laser bead immunoassay  
ALT: Alanin aminotransferaz  
AMA: Anti-mitokondriyal antikor  
ANA: Antinükleer antikor  
Anti-RNAP-III: Anti-RNA polimeraz III antikor  
APC: Antijen sunucu hücre  
APS: Anti-fosfolipid sendromu  
AST: Aspartat aminotransferaz  
c-ANCA: Sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor  
CA 15-3: Karbonhidrat Antijeni 15-3  
CA 19-9: Karbonhidrat Antijeni 19-9  
CA125 Karbonhidrat Antijeni 125  
CEA Karsinoembriyonik antijen  
CENP: Sentromer  
CIEP: Karşı-immünoelektroforez  
CIM: Serrated neoplazi  
CIN: Kromozomal instabilite  
CRP: C-reaktif protein  
DLBCL: Yaygın büyük B hücreli lenfoma  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
dsDNA: Çift sarmallı DNA  
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay  
ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijenler  
FITC: Floresein izotiyosiyanat  
GİS: Gastrointestinal sistem  
GLOBOCAN: Küresel Kanser İnsidansı

His: Histon  
IARC: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı  
ICAP: The International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns  
IgG: İmmünglobulin G  
IIF: İndirekt immünfloresan  
IM: İnflamatuvar miyozit  
KBH: Kronik böbrek hastalığı  
KRK: Kolorektal kanser  
KTÜ: Karadeniz Teknik Üniversitesi  
KVH: Kardiyovasküler hastalık  
LDH: Laktat dehidrogenaz  
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol  
LE: Lupus eritematozus  
MCTD: Mikst bağ dokusu hastalığı  
MK: Mide kanseri  
MSH-2: MutS homolog 2  
MSH-6: MutS homolog 6  
MSI: Mikrosatellit instabilitesi  
Nuc: Nükleozom  
p-ANCA: Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor  
PBİ: Prognostik beslenme indeksi  
PCNA: Proliferatif hücre nükleer antijeni  
RA: Romatoid artrit  
Rib: Ribozomal protein  
RNA: Ribonükleik asit  
RNP: Ribonükleoprotein  
SDS-PAGE: Sodyum dodeasil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi  
SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi  
SLE: Sistemik lupus eritematozis  
Sm: Smith antijeni  
SS: Sjögren sendromu  
SSA: Sjögren sendromu tip A

SSB: Sjogren sendromu tip B

TgAb: anti-tiroglobulin antikoru

TNM: Tumor lenf nodu metastaz

TPOAb: Anti-tiroid peroksidaz antikoru

TRAb: Anti-tirotropin reseptör antikoru

TGF $\beta$ : Dönüştürücü büyüme faktörü beta

VKİ: Vücut kitle indeksi



## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Kolorektal kanser evreleme, primer tümör skorlaması                                                             | 6  |
| <b>Tablo 2:</b> Kolorektal kanser evreleme, bölgesel lenf nodu skorlaması                                                       | 6  |
| <b>Tablo 3:</b> Kolorektal kanser evreleme, uzak metastaz skorlaması                                                            | 7  |
| <b>Tablo 4:</b> Kolorektal kanser evreleme, prognostik evre grupları                                                            | 7  |
| <b>Tablo 5:</b> Mide kanseri evreleme, primer tümör skorlaması                                                                  | 10 |
| <b>Tablo 6:</b> Mide kanseri evreleme, bölgesel lenf nodu skorlaması                                                            | 11 |
| <b>Tablo 7:</b> Mide kanseri evreleme, uzak metastaz skorlaması                                                                 | 11 |
| <b>Tablo 8:</b> Mide kanseri evreleme, prognostik evre grupları                                                                 | 11 |
| <b>Tablo 9:</b> ANA pozitiflik titreleri (1/100 tarama dilüsyonuna göre)                                                        | 29 |
| <b>Tablo 10:</b> Çalışma popülasyonunun demografik verilerinin karşılaştırılması                                                | 33 |
| <b>Tablo 11:</b> Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması                                          | 34 |
| <b>Tablo 12:</b> Kanser hastaları ile kontrol grubunun ANA ve paternleri açısından karşılaştırılması                            | 36 |
| <b>Tablo 13:</b> Kanser hastaları ile kontrol grubunun ENA ve alt parametreleri açısından karşılaştırılması                     | 38 |
| <b>Tablo 14:</b> Kolorektal ve mide kanseri hastalarının kanser belirteçleri ile ANA ve anti-ENA panellerinin karşılaştırılması | 39 |
| <b>Tablo 15:</b> Çalışma popülasyonunun ANA pozitiflik durumu ve paternlerinin sonuçları                                        | 40 |
| <b>Tablo 16:</b> Çalışma popülasyonunun anti-ENA pozitiflik ve alt tiplerinin sonuçları                                         | 47 |
| <b>Tablo 17:</b> Kanser grupları ile ANA ve anti-ENA pozitifliği arasındaki korelasyonun karşılaştırılması                      | 52 |

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 18:</b> Kanser varlığını öngörmek için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi | 53 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 19:</b> Kanser hastalarının histopatoloji sonuçlarının ANA ve anti-ENA pozitifliği ile karşılaştırılması | 54 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 20:</b> Kanser hastalarında inflamatuvar indeksler ile ANA ve anti-ENA pozitifliğinin karşılaştırılması | 55 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### **Sayfa No:**

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Ülkemizde en sık görülen on kanserin yaşa standardize edilmiş hızları (T.C. Sağlık Bakanlığı Veri Tabanı) | 3  |
| <b>Şekil 2:</b> AC-1; Nükleer homojen patern                                                                              | 17 |
| <b>Şekil 3:</b> HEp-2 IIF paternlerinin organize edilmiş sınıflandırma ağacı                                              | 18 |
| <b>Şekil 4:</b> Kanser ve otoimmünite arasındaki dinamik ilişkinin şematik gösterimi                                      | 21 |
| <b>Şekil 5:</b> Çalışmadaki bazı hastaların IIF yöntemi ile 40x objektifle bakılan ANA görüntülerine örnekler             | 46 |
| <b>Şekil 6:</b> Çalışmadaki bazı hastaların immüno blot yöntemi ile değerlendirilen ENA sonuçları                         | 52 |

# 1. GİRİŞ

Kanser dünyada önde gelen ölüm sebeplerinden biri olarak bilinmekte ve yapılan güncel analizlere göre kansere bağlı ölüm sayısı her geçen gün artmaktadır (1,2,3). Kanser türleri arasında gastrointestinal sistem kanserleri (GİS), büyük bir yer kaplamaktadır ve tüm dünyada önemli tıbbi ve ekonomik yük oluşturmaktadır. GİS kanserleri sıklık ve ölüm oranı olarak ilk üç kanser türü arasındadır (4-6). GİS kanserleri arasında ise kolorektal kanser (KRK) ve mide kanseri (MK) en sık görülen kanserlerdir (7). KRK ve MK tiplerine bakıldığında gastrointestinal stromal tümör, nöroendokrin tümör, lenfoma ve sarkomlar gibi türleri olsa da hem KRK hem MK'da en sık görülen tip adenokarsinomdur (8,9). KRK ve MK hastalarda erken evrede bulgu verebileceği gibi uzun zaman boyunca asemptomatik kalarak son evrede de karşımıza çıkabilmektedir (10). Bu nedenle kanser hastalarında tarama, tanı ve evreleme için kullanılacak testler günümüzde önemli bir araştırma konusu olmuştur (11,12).

Antinükleer antikor (ANA) bir hücrenin çekirdeğindeki protein, DNA, RNA ve nükleik asit-protein kompleksleri dahil olmak üzere çeşitli bileşenlere bağlanan antikorlara verilen genel bir isimdir (13). ANA birçok otoimmün bağ dokusu hastalıkları ile ilişkilendirilmiş ve ANA'nın hem tanısal hem prognostik önemi gösterilmiştir (14). Ayrıca ANA pozitifliğinin koroner arter hastalığı, enfeksiyon hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalık gruplarıyla birliktelik gösterdiğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (15-17). Otoantikorların kanser ile olan ilişkisi ortak bir genetik yatkınlık veya aynı etiyolojik faktörlerin iki hastalığa da sebebiyet vermesi olarak düşünülse de otoantikorların neden olduğu doku hasarının kanser patogenezinde rol alabileceği de düşünülmektedir (18).

Kanser ile otoantikorlar arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırma konusu olmuştur. KRK ve MK ile otoantikorlar arasındaki ilişki de ayrı ayrı çalışmalarla ortaya koyulmuştur (19,20). Çalışmamızda hem KRK hem MK hastalarını birlikte ve ayrı ayrı değerlendirerek; kanser tanısında ve evrelemesinde ANA ve alt parametrelerinin kullanılabilir olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kanser**

#### **2.1.1. Kanser Tanımı, Patofizyolojisi ve Önemi**

Kanser; normal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyen ve çevre dokulara invaze olabilen hücrelere dönüşmeleridir (21). Kanserin patofizyolojisi için birçok mekanizma tanımlanmış olsa da tüm kanser tiplerini içeren tek bir süreç tanımlamak mümkün değildir. Kanser tipine ve lokalizasyonuna göre; programlanmış hücre ölümünden kaçınma, sınırsız kopyalama yeteneği, immünomodülasyon, büyümeyi inhibe eden sinyallere duyarsızlık, kontrolsüz doku invazyonu gibi birçok moleküler ve biyokimyasal süreç tanımlanmıştır (22,23).

Kanser tüm dünyada önde gelen ölüm sebeplerinden biridir. Kanseri vakalarının ve kansere bağlı ölümlerin sayısı hızla artmaktadır (1). 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık görülen ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (7).

#### **2.1.2. Gastrointestinal Sistem Kanseri**

GİS kanserleri en sık görülen kanserler arasındadır (4). GİS kanserleri lokalizasyon olarak ayrı ayrı isimlendirilmiş ve epidemiyolojik analizleri genellikle bölgesel olarak çalışılmıştır. Ancak GİS kanserlerinin sıklık olarak tüm kanser vakalarının dörtte birinden fazlasını ve mortalite olarak kanserle ilişkili ölümlerin üçte birini oluşturduğu bilinmektedir (24). GİS kanserleri mide, kolorektal, özefagus, intestinal sistem ve pankreas olmak üzere lokalizasyonu göre ayrı ayrı tanı almaktadır (4). GİS kanserleri tümör baskılayıcı genler, mismatch tamir genleri ve onkogenlerin genetik varyasyonu sonucu hücre proliferasyonu ve apoptoz arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar (25,26). Bu moleküler süreç fazla yağlı beslenme, obezite, alkol tüketimi, mikrobiyom ve enfeksiyon veya genetik yatkınlık gibi bireysel ve kalıtsal faktörler katkı sağlamaktadır (26,27). GİS kanserleri arasında en sık KRK ve MK karşımıza çıkmaktadır (28).

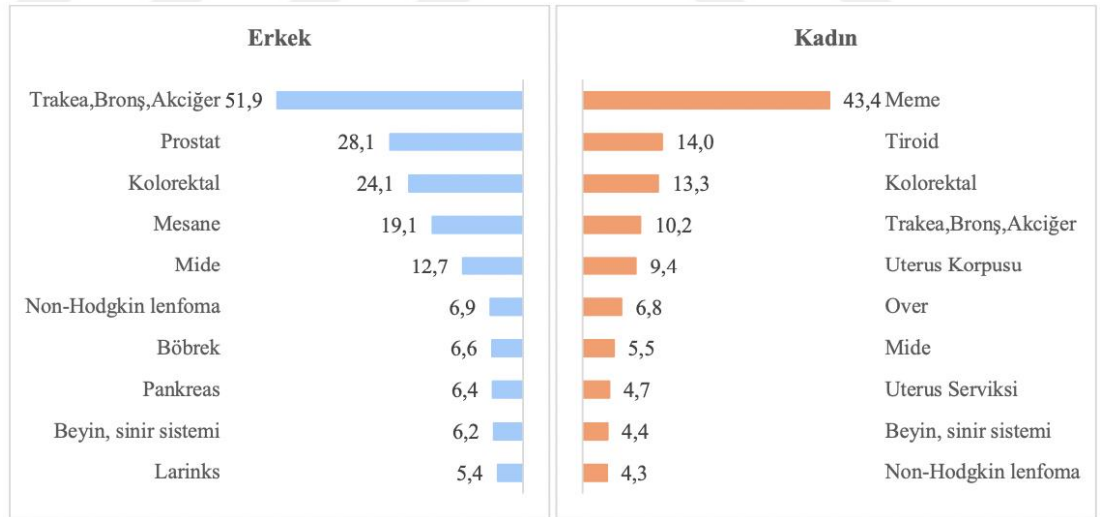
##### **2.1.2.1. Kolorektal Kanseri**

###### **2.1.2.1.1. Kolorektal Anatomi**

İleoçekal valvden başlayıp anüse kadar uzanan; çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal kısımlardan oluşan yaklaşık 1,5 metre uzunluğunda olan gastrointestinal sistemin son organıdır. İntraperitoneal yerleşimli olduğu kabul edilse de inen kolon ve çıkan kolon posterior bölümleri sekonder retroperitoneal yerleşimlidir. En geniş bölümünü başlangıç kısmı olan çekum oluştururken en dar bölümünü sigmoid kolon oluşturmaktadır (29).

#### 2.1.2.1.2. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

KRK, Küresel Kanser İnsidansı (GLOBOCAN) güncel verilerine göre dünyada en sık tanı koyulan üçüncü kanser (1.sırada akciğer kanseri, 2.sırada meme kanseri) olduğu bilinmektedir. Mortalite açısından değerlendirildiğinde ise sıklık olarak ikinci sıraya yükselmektedir (28). Cinsiyet olarak sıklık farkları değerlendirildiğinde ise erkeklerde dünyada saptanan üçüncü en sık kanser iken kadınlarda ikinci en sık kanser olarak dikkat çekmektedir (30). Ayrıca kadın cinsiyette mortalite oranı erkeklere göre daha düşük saptanmaktadır (31). Ülkemizdeki kanser veri tabanına göre en sık görülen kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş oranları karşılaştırıldığında; KRK hem erkeklerde (%24,1) hem kadınlarda (%13,3) sıklık olarak üçüncü sıradadır (Şekil 1).



**Şekil 1.** Ülkemizde en sık görülen 10 kanserin yaşa standardize edilmiş hızları (T.C. Sağlık Bakanlığı Veri Tabanı)

KRK'ların bölgesel yerleşimleri araştırıldığında ise rektal bölgede %49,66, kolonda %49,09 ve ikisinin beraber olduğu %1,25 olarak görülmüştür. Kolon

bölgesindeki kanser sıklığına bakıldığında ise en sık sigmoid kolon (%55), ikinci en sık çıkan kolon (%23,3) olarak izlenmektedir (32).

Mevcut epidemiyolojik çalışmalarla saptanan oranlar dışında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın (IARC) yapmış olduğu çalışmalara göre 2040 yılına kadar KKK vakalarında tanı almada %63, ölüm oranında ise %73 artış olacağı öngörülmektedir (30).

#### **2.1.2.1.3. Kolorektal Kanser Etiyolojisi**

KKK etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olarak değerlendirilmektedir (33). Genetik faktörlerin KKK'ların %20-25'inde etkin rol oynadığı düşünülmektedir (33,34). Ancak vakaların %70'ini sporadik kanserler oluşturmaktadır. Yaş, yaşam tarzı, beslenme, bağırsak hastalıkları ve bağırsak mikrobiyotası, insülin direnci, radyasyon öyküsü, alkol kullanımı gibi birçok etkene bağlı olarak da KKK vakaları karşımıza çıkabilmektedir (35-42).

KKK'ların %5-7'sinde ise direk olarak kalıtsal sendromlar rol oynamaktadır. En yaygın olarak görülen, kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanser sendromu olarak da bilinen MLH1, MSH2, MSH6, EpCAM ve PMS2 genleri ile ilişkili olan Lynch sendromudur. Otomozal dominant kalıtılır ve genellikle MLH1 ve MSH2 mutasyonları ile karşımıza çıkar (43). Lynch sendromu dışında ailesel adenomatöz polipozis, Gardner sendromu, Turcot Sendromu, Peutz-Jeghers sendromu gibi kalıtsal sendromlar ile gösterilmiştir (44).

#### **2.1.2.1.4. Kolorektal Kanser ve Patogenez**

KKK genetik veya epigenetik değişiklikler neticesinde epitelyal hücrelerde proliferasyon sonucu meydana gelir. Epitelyal hücrelerdeki büyüme sonucunda adenomlar oluşur ve bu adenomlar kansere ilerleyebilme ve metastaz yapabilme özelliğine sahiptir.

KKK'ların başlangıç ve progresyonundan sorumlu üç ana moleküler yolak vardır. Bu üç ana yol; kromozomal instabilite (CIN), serrated neoplazi (CIMP) ve mikrosatellit instabilite (MSI) olarak isimlendirilir (45). KKK vakalarının %70'inden CIN yolu sorumludur ve bu yol aneuploidi veya yapısal kromozomal anormallikler, tümör baskılayıcı gen lokuslarında sık heterozigotluk kaybı ve kromozomal yeniden

düzenlemelerle patogenetik olarak ilişkilidir (46). Diğer ana moleküler yollar; CpG ada metilasyon yolu ve DNA uyumsuzluk onarımı proteini genlerinde bozukluk sonucu ortaya çıkan mikrosatellit instabilite yoludur (47,48). Patogenez bazen tek bir yolak üzerinden ifade edilebilse de moleküler düzeyde yolların birbirleri ile olan ilişkisi nedeni ile bazı kanserlerde birden fazla yolak patogeneze rol oynayabilmektedir (49).

#### **2.1.2.1.5. Kolorektal Kanser Klinik bulgular**

KRK'lar erken evrede genellikle asemptomatiktir (49). Ancak kanserin evresi ilerledikçe tümörün lokalizasyonuna ve hastada oluşturduğu etkilere göre semptomlar oluşturmaktadır. Karın ağrısı, karında şişkinlik, bulantı, kusma gibi bağırsak tıkanıklığı bulgularıyla veya kanlı dışkı, mukuslu kanlı dışkı ve reçel benzeri dışkı gibi invazyona bağlı lokal semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. İleri evre kanser durumlarında ise kaşeksi, anemi gibi sistemik semptomlar eşlik edebilmektedir (50,51).

#### **2.1.2.1.6. Kolorektal Kanser Tanı**

Karın ağrısı, dışkılama değişiklikleri, kansızlık ve kilo kaybı gibi semptomlar eşliğinde klinik şüphenin oluşması ile tanı süreci başlar. Ancak kesin tanı için histopatolojik değerlendirme esastır. Kolonoskopi sırasında alınan biyopsi veya cerrahi rezeksiyon sonrasında gönderilen örnek ile patolojik inceleme yapılır. Karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) pozitifliği de klinik şüphe durumunda destekleyici fikir oluşturabilmektedir. CEA ve CA19-9'un birlikte pozitif olmasının duyarlılığı daha fazladır (52).

#### **2.1.2.1.7. Kolorektal Kanser Evreleme**

KRK'da evreleme; Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) tanımladığı TNM evrelemesine göre yapılmaktadır. T, tümör boyutunu (Tablo 1); N, bölgesel lenf nodu tutulumunu (Tablo 2); M, metastaz varlığını (Tablo 3) ifade etmektedir (53). Kanser prognostik evrelemesi TNM evrelemesine göre yapılmaktadır (Tablo 4).

**Tablo 1.** Kolorektal kanser evreleme, primer tümör skorlaması

| Primer Tümör (T) |                                                                                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx               | Primer tümör değerlendirilemez                                                                                       |
| T0               | Primer tümör yok                                                                                                     |
| Tis              | Karsinoma in situ (intramukozal karsinom)                                                                            |
| T1               | Tümör submukozaya invaze                                                                                             |
| T2               | Tümör muskularis propriaya invaze                                                                                    |
| T3               | Tümör muskularis propriayı aşmış, subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze |
| T4               | Tümör visseral peritona veya çevre doku/organlara invaze                                                             |
| T4a              | Tümör visseral peritona invaze                                                                                       |
| T4b              | Tümör komşu organ veya yapılara doğrudan invaze                                                                      |

**Tablo 2.** Kolorektal kanser evreleme, bölgesel lenf nodu skorlaması

| Bölgesel Lenf Nodu (N) |                                                                                                                                                   |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nx                     | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez                                                                                                           |
| N0                     | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                  |
| N1                     | 1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut (lenf nodlarında tümör $\geq 0.2$ mm) veya tüm lenf nodları negatif olup tümör depoziti mevcut            |
| N1a                    | 1 bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                                    |
| N1b                    | 2-3 bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                                  |
| N1c                    | Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan mezenter, subseroza veya nonperitoneal perikolik veya perirektal /mezorektal dokularda tümör depoziti mevcut |
| N2                     | 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                    |
| N2a                    | 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                                  |
| N2b                    | 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                    |

**Tablo 3.** Kolorektal kanser evreleme, uzak metastaz skorlaması

| Uzak Metastaz (M) |                                                                                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Mx                | Uzak metastaz değerlendirilemez                                                |
| M0                | Uzak metastaz yok                                                              |
| M1                | 1 veya daha fazla alanda/organda uzak metastaz veya peritoneal metastaz mevcut |
| M1a               | Peritoneal metastaz olmadan 1 organ metastazı                                  |
| M1b               | Peritoneal metastaz olmadan 2 veya daha fazla organ metastazı                  |
| M1c               | Tek başına veya diğer organ metastazı ile birlikte olan peritoneal metastaz    |

**Tablo 4.** Kolorektal kanser evreleme, prognostik evre grupları

| Prognostik Evre Grupları |                |                |     |
|--------------------------|----------------|----------------|-----|
| Evre                     | T              | N              | M   |
| 0                        | Tis            | N0             | M0  |
| 1                        | T1-T2          | N0             | M0  |
| 2A                       | T3             | N0             | M0  |
| 2B                       | T4a            | N0             | M0  |
| 2C                       | T4b            | N0             | M0  |
| 3A                       | T1-T2          | N1-N1c         | M0  |
| 3A                       | T1             | N2a            | M0  |
| 3B                       | T3-T4a         | N1-N1c         | M0  |
| 3B                       | T2-T3          | N2a            | M0  |
| 3B                       | T1-T2          | N2b            | M0  |
| 3C                       | T4a            | N2a            | M0  |
| 3C                       | T3-T4a         | N2b            | M0  |
| 3C                       | T4b            | N1-N2          | M0  |
| 4A                       | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1a |
| 4B                       | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1b |

|    |                |                |     |
|----|----------------|----------------|-----|
| 4C | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1c |
|----|----------------|----------------|-----|

#### **2.1.2.1.8. Kolorektal Kanseri Tedavi**

KRK'da temel tedavi yöntemi cerrahidir (54). Ancak erken evrede saptanamayan hastalarda cerrahi tedavi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle kemoterapi ve radyoterapi cerrahi tedavi ile bazen kombine, bazen ise tek başına bir tedavi seçeneği olmaktadır (55). İlerlemiş metastatik hastalıklarda cerrahi seçenekler veya kombine kemoterapötikler kullanılabilse de asıl amaç semptomların hafifletilmesi, yaşam kalitesinin artırılmasıdır (56).

Günümüzde KRK tedavisinde bireyselleştirilmiş hasta yönetimi önerilmektedir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları kullanılabileceği gibi immünoterapi veya radyoimmünoterapi gibi seçenekler de literatürde mevcuttur (57,58).

#### **2.1.2.2. Mide Kanseri**

##### **2.1.2.2.1. Mide Anatomisi**

Mide; topografik olarak kardial, korpus, fundus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeden oluşmaktadır. Batın anatomisine bakıldığında, karın boşluğunda ve sol üst kadranda bulunmaktadır. Kardialözefagial sfinkter ile özefagus ve pilorik sfinkter ile duodenum bağlantılarını oluşturarak sindirim sisteminin devamlılığını sağlamaktadır. Mide anatomik yapısı gereği küçük ve büyük olmak üzere iki kurvatura sahiptir (59).

##### **2.1.2.2.2. Mide Kanseri Epidemiyolojisi**

MK; Küresel Kanseri İnsidansı güncel verilerine göre dünyada en sık tanı koyulan beşinci kanser türü olarak görülmektedir. En mortal kanser sıralamasında da MK aynı şekilde beşinci sırada bulunmaktadır. Cinsiyet farkları değerlendirildiğinde erkeklerde dördüncü en sık tanı alan ve aynı zamanda mortalite olarak dördüncü sırada olan kanserdir. Kadınlarda ise tanı alma olarak yedinci sırada saptanırken; mortalite olarak altıncı sırada bulunmaktadır (60). Ülkemizdeki kanser veri tabanına göre en sık görülen kanserlerin yaşa göre standardize edilmiş oranları karşılaştırıldığında; MK erkeklerde %12,7 oranı ile beşinci sırada bulunurken kadınlarda %5,5 oranı ile yedinci sırada yer almaktadır (Şekil 1).

Güncel verilere ek olarak 34 ülkenin kanser insidansı bilgilerinin dahil edildiği çalışmada 2035 yılında MK insidansının azalacağı hatta 16 ülkede nadir görülen hastalık sınırına geleceği öngörülmüştür. Ancak artan risk faktörleri nedeni ile genç hastalarda saptanma oranının artacağı düşünülerek halen önemini kaybetmeyeceği bildirilmiştir (61).

#### **2.1.2.2.3. Mide Kanseri Etiyolojisi**

MK çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir (62). İleri yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, beslenme faktörleri, sigara ve alkol kullanımı ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu MK gelişimine sebep olan veya katkıda bulunan faktörler olarak sayılmaktadır (63-67).

MK'da genetik yatkınlık dikkat çekmektedir. Birinci derece yakınlarında MK görülen kişide risk üç kat artmış olarak saptanmıştır (68). Ayrıca MK birçok genetik kanser sendromu ile ilişkilendirilmiştir. APC tümör supresör genindeki mutasyon ile oluşan familyal adenomatöz polipozis sendromu, STK11 gen mutasyonu ile Peutz-Jeghers sendromu, TP53 mutasyonu ile Li-Fraumeni sendromu, mismatch tamir genlerindeki (PMS1, PMS2, MSH2, MSH6 ve MLH1) mutasyon ile Lynch sendromu, SMAD4 mutasyonu ile Juvenil polipozis sendromu MK ile ilişkili genetik sendromlardır (69).

#### **2.1.2.2.4. Mide Kanseri ve Patogenezi**

MK patogenezinde kilit rol oynayan genellikle *Helicobacter pylori*'dir. Midede bulunan *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu E-kadherin parçalanmasına, B-kateninin hücre içinde birikmesine, TP53 mutasyonlarına ve p27 protein ekspresyonuna neden olarak midede kronik gastrit sürecini başlatır. Gastrite bağlı inflamasyon sonucunda midede asit üreten paryetal hücreler hasar görür ve mide asit üretiminin azalması meydana gelir. Mide asidindeki azalma, inflamatuvar mikrobiyotanın midede kolonize olmasına neden olur. Bu artan mikrobiyota genotoksik, proinflamatuvar metabolit ve karsinojenler üreterek epitel hücrelerinin malign hücrelere dönüşmelerine neden olmaktadır (70).

#### **2.1.2.2.5. Mide Kanseri Klinik Bulgular**

İlk evrelerde çoğu zaman klinik oluşturmadığı için MK hastalarına genellikle ileri evrede tanı koyulmaktadır (71). Ancak klinik oluşmaya başlayınca hastaların en sık başvuru sebebi karın ağrısı ve kilo kaybı olmaktadır. Bunun yanında yemek sonrası dolgunluk hissi, iştahsızlık, midede yanma hissi, hazımsızlık, yutma güçlüğü, bulantı ve kusma, ağızdan kan gelmesi veya daha genel bir semptom olarak halsizlik ile karşımıza gelebilmektedir. Şikayetler midenin tutulum bölgesine göre de değişiklik gösterebilmektedir. Kardiaözefagial bileşkede olan kanser yutma güçlüğü, pilor bölgesinde olan kanser tokluk hissi ve kusma şikayetleri ile ortaya çıkabilmektedir. İleri evre durumlarda sarılık, karında palpe edilebilen kitle görülebilmektedir (72).

#### 2.1.2.2.6. Mide Kanseri Tanı

Tanı hastaların şikâyeti olsun veya olmasın genellikle yapılan endoskopi sonrası koyulur. Günümüzde halen endoskopi ile mide mukozasının görülmesi en iyi tanı yöntemidir. Ancak kanser tanısı için biyopsi ve histopatolojik değerlendirme şarttır (73). Endoskopi sonrası bilgisayarlı tomografi ile lenf nodu ve diğer organ tutulumları mutlaka kontrol edilmelidir. Klinik olarak şüphe duyulan hastalarda tümör belirteçleri bakılabilir. Ancak tek başına kullanımları tanısız açıdan sınırlıdır (74).

#### 2.1.2.2.7. Mide Kanseri Evreleme

MK'larda evreleme genellikle AJCC'nin tanımladığı TNM evrelemesine göre yapılmaktadır. T, tümör boyutunu (Tablo 5); N, bölgesel lenf nodu tutulumunu (Tablo 6); M, metastaz varlığını (Tablo 7) ifade etmektedir (75). TNM evrelemesine göre kanser prognostik evrelemesi yapılmaktadır (Tablo 8).

**Tablo 5:** Mide kanseri evreleme, primer tümör skorlaması

| Primer Tümör (T) |                                                                          |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Tx               | Primer tümör değerlendirilemez                                           |
| T0               | Primer tümör kanıtı yok                                                  |
| Tis              | Karsinoma in situ: Lamina propria invazyonu olmadan intraepitelyal tümör |
| T1               | Tümör lamina propria, muskularis mukoza ya da submukozaya invaze         |
| T1a              | Tümör lamina propria veya muskularis mukozaya invaze                     |
| T1b              | Tümör submukozaya invaze                                                 |

|     |                                                                                               |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| T2  | Tümör muskularis propriaya invaze                                                             |
| T3  | Tümörün visseral periton veya komşu yapılara invazyonu olmadan subseröz bağ dokusuna yayılımı |
| T4  | Tümör visseral peritona veya çevre doku/organlara invaze                                      |
| T4a | Tümör visseral peritona invaze                                                                |
| T4b | Tümör komşu organ veya yapılara doğrudan invaze                                               |

**Tablo 6:** Mide kanseri evreleme, bölgesel lenf nodu skorlaması

| Bölgesel Lenf Nodu (N) |                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------|
| Nx                     | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez         |
| N0                     | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                |
| N1                     | 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı                |
| N2                     | 3-6 bölgesel lenf nodu metastazı                |
| N3                     | 7'den fazla bölgesel lenf nodu metastazı        |
| N3a                    | 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı               |
| N3b                    | 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı |

**Tablo 7:** Mide kanseri evreleme, uzak metastaz skorlaması

| Uzak Metastaz (M) |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| Mx                | Uzak metastaz değerlendirilemez |
| M0                | Uzak metastaz yok               |
| M1                | Uzak metastaz var               |

**Tablo 8:** Mide kanseri evreleme, prognostik evre grupları

| Prognostik Evre Grupları |     |    |    |
|--------------------------|-----|----|----|
| Evre                     | T   | N  | M  |
| 0                        | Tis | N0 | M0 |

|    |                |                |    |
|----|----------------|----------------|----|
| 1A | T1             | N0             | M0 |
| 1B | T2             | N0             | M0 |
| 1B | T1             | N1             | M0 |
| 2A | T3             | N0             | M0 |
| 2A | T2             | N1             | M0 |
| 2A | T1             | N2             | M0 |
| 2B | T4a            | N0             | M0 |
| 2B | T3             | N1             | M0 |
| 2B | T2             | N2             | M0 |
| 2B | T1             | N3             | M0 |
| 3A | T4a            | N1             | M0 |
| 3A | T3             | N2             | M0 |
| 3A | T2             | N3             | M0 |
| 3B | T4b            | N0             | M0 |
| 3B | T4b            | N1             | M0 |
| 3B | T4a            | N2             | M0 |
| 3B | T3             | N3             | M0 |
| 3C | T4b            | N2             | M0 |
| 3C | T4b            | N3             | M0 |
| 3C | T4a            | N3             | M0 |
| 4  | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

MK’da AJCC dışında Japon evreleme sistemi de sıkça kullanılmaktadır. Japon evreleme sistemi; klinik, cerrahi ve nihai histopatolojiyi de dahil eden daha ayrıntılı bir sınıflamadır. Ayrıca mukoza ve/veya muskularis mukoza veya submukozada tümör invazyonu grubu T1 olarak sınıflandırılmış olup bu gruba erken evre MK ismi verilmiştir. Erken evre MK prognozu ve tedavi seçenekleri açısından klinik önemi olduğu için Japon evreleme sistemi günümüzde sıkça kullanılmaktadır (76).

#### 2.1.2.2.8. Mide Kanseri Tedavi

MK’nın tedavisinde hastalığın evresine göre bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri önerilir. *Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavi başlangıcında önemlidir.

Devam tedavisinde kanser yayılımına, lenf nodu tutulumuna, metastaz varlığına, biyobelirteç pozitifliğine göre hekim farklı tedavi metotları tercih edebilmektedir. Erken evre hastalıkta; kemoterapiden daha çok tümör rezeksiyonu ön plana çıkmaktadır. Ancak cerrahi tedavinin küratif olmasına rağmen kemoterapinin pre-post veya perioperatif dönemde tedaviye eklenmesi sağkalımı artırmaktadır. Cerrahi tedavi olarak; standart cerrahi, modifiye cerrahi, genişletilmiş cerrahi, tedavi edici olmayan (palyatif, redüksiyon) cerrahi gibi seçenekler mevcuttur.

İleri evre kanserlerde ise ikili ve üçlü kemoterapi rejimleri önem kazanmaktadır. Uzun zamandır kullanılan tedavi yöntemlerine ek olarak seçici hasta gruplarında; tirozin kinaz inhibitörleri, hücre yapısı yeniden şekillendirme terapileri, DNA hasar onarım proteinlerinin hedeflenmesi ve immünoterapi gibi tedavi seçenekleri de mevcuttur (77).

## **2.2. İmmün sistem**

İmmün sistem birden fazla immün organ, immünoaktif maddeler ve immün hücrelerden meydana gelir. Bu kompleks sistem vücuttaki yabancı patojenleri, tümör hücrelerini ve yaşlanmış hücreleri tanıyarak bunları ortadan kaldırabilir. İmmün sistem ayrıca immün modülasyon ve immün tolerans sayesinde immün homeostazı da sağlayabilir (78).

İmmün sistemin doğal bağışıklık ve edinsel (adaptif) bağışıklık olmak üzere iki türü mevcuttur (79). Doğal bağışıklık vücutun halihazırda bulunan mukozal bariyerleriyle, bazı hücreleriyle (nötrofil, monosit, makrofaj vb.) ve bazı proteinlerle (sitokinler, akut faz proteinleri vb.) mikroorganizmalara karşı kendini korumasıdır. Enfeksiyona karşı ilk tepkiyi verir. Hızlıdır ancak özgül değildir, her antijene karşı aynı tepkiyi verir ve hafıza oluşturmaz. İki ana işlevi vardır; mikroorganizmaları öldürmek ve edinsel bağışıklığı aktive etmek. Edinsel bağışıklık ise B ve T lenfositleri kullanarak antijen spesifik reaksiyon oluşturur. B lenfositler tarafından üretilen antikorlar, yardımcı T lenfositler ve sitotoksik T lenfositler tarafından yönetilir. Hızlı değildir, oluşması haftalarca sürer. Ancak antijen ile tekrarlayan karşılaşmalar sonrasında hızla etkisi artar. Özgüdür ve hafıza oluşturur (80-82).

İmmün sistem fonksiyonları düzgün çalışmadığında yani immün yetmezlik durumunda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara, fazla çalıştığında ise alerji ve otoimmüniteye neden olabilir (81).

Timus ve kemik iliği primer lenfoid organlardır. Kemik iliği B lenfositlerin gelişmesini sağlar. Timus T lenfositlerin gelişimini, olgunlaşmasını, pozitif/negatif seleksiyona uğramasını ve düzenleyici T lenfosit (Treg) üretimini kontrol eder. Böylece, otoimmün hastalıklardan vücudu korur. Sekonder lenfoid organlar ise lenf nodları ve dalaktır.

### **2.2.1. İmmün tolerans**

İmmün tolerans bir antijene karşı yanıtızsızlık halidir. “Self tolerans” ise kendinden olanı ve olmayanı ayırabilme yeteneği ve vücudun kendi antijenlerine karşı immün yanıtızsızlığıdır. Vücutta immün toleransın bir denge içinde bulunması gerekmektedir. Bu dengenin bozulmasıyla vücut kendi hücrelerine saldırır ve bu durum otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlar (83).

Otoimmünite oluşum mekanizmaları oldukça karmaşıktır ve birçok sebepten kaynaklanabilir. İmmün toleransın bozulması timus, kemik iliği, sekonder lenfoid organlar veya otoimmünite bölgesinde olabilir. T lenfosit aktivasyonu, T lenfosit toleransı ve T lenfosit yeniden uyarımı bir denge içindedir ve bu dengenin bozulmasıyla otoimmünite tetiklenir. T lenfosit ve antijen sunucu hücre (APC) arasındaki etkileşim burada anahtar role sahiptir. T lenfosit aktivasyonu için, APC ve T lenfosit arasında peptit-MHC kompleksi ve kostimulatör (CD80, CD86) etkileşimi gerekir. T lenfosit toleransı için ise, tolerojenik T lenfosit ve APC arasında inhibitör koreseptör (PD1 ve PDL1, CTLA-4 ve CD80/CD86) etkileşimi gerekir ve Treg, APC’lerdeki kostimulatörleri inhibe eder ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF $\beta$ ) salgılar (84).

İmmün toleransın korunması için bazı mekanizmalar vardır. En sık görülen ikisi; merkezi tolerans ve periferik toleranstır. Merkezi tolerans, spesifik antijenlerin olgunlaşmamış lenfositlerde (kemik iliği veya timusta) apoptoza uğraması ve klonal delesyonuyla öz antijenini tanıyan lenfositlerin ortadan kaldırılmasıdır. Timusta yaklaşık %90 kadar lenfosit bu şekilde öldürülür. Periferik tolerans ise periferik lenfoid organlarda öz antijenini tanıyan lenfositlerin ortadan kaldırılmasıdır. İmmün toleransın

korunmasında bir başka mekanizma ise, timus gelişiminde öz antijeni tanıyan T lenfositlerin Treg hücrelerine dönüştürülmesidir. Diğer bir mekanizma da periferde otoreaktif T lenfosit uyarımıyla Treg üretilmesidir. (81,85).

### 2.2.2. Otoimmünite

İmmün sistem hücreleri kendi öz antijenleri ile yabancı antijenleri ayırt etme yeteneğine sahiptir. Ancak otoimmünite durumunda immün tolerans bozulur ve otoantijenlere karşı immün yanıt oluşur (78). Otoimmün hastalıklarda immün sistemin kontrolünden kaçan hiper reaktif hücrelerin (otoantikörlerin) aşırı üretimi söz konusudur. Böylece, immün sistem yanıtının kontrolsüz artışı ve kronik inflamasyon sonucunda birden fazla organ ve sistemde hasar oluşur. Bu otoimmün hastalıklardan bazıları romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve sistemik sklerozdur (skleroderma).

Genetik, enfeksiyonlar, mikrobiyom, yaşam tarzı (obezite, uyku bozukluğu vb.) çevresel faktörler (hava kirliliği, iklim değişiklikleri) gibi birçok sebep otoimmüniteye sebep olabilir (86,87).

Otoimmünite oluşumuna neden olan birçok mekanizma vardır. Moleküler benzeşmede, mikroorganizmalar bazı antijenlerle çapraz reaksiyon vererek bağışıklık hücrelerini uyarır ve immün yanıtı açar. Başka bir mekanizma da ilaçların proteinlere bağlanarak normal proteinleri immünojenik hale getirmesidir. Ayrıca immünolojik korunmuş bölgelerde proteinler bir hasar sonrası kana karışıp immünojenik hale gelebilir. Bir diğer otoimmünite oluşum mekanizması da epitop yayılımıdır. Burada viral enfeksiyon sonucunda korunmuş antijenlere karşı maruziyet sonrasında otoreaktif T lenfositlerce immün yanıt oluşur. Bunlara ek olarak otoimmünite Treg hücre yetmezliğinden de kaynaklanabilir (80).

Otoimmüniteyle ilgili çalışmalar devam etmektedir, henüz açığa kavuşmamış birçok mekanizma ileride yapılacak çalışmalarda neden sonuç ilişkisine katkıda bulunabilir. İnsan genomu projesinde birçok genetik faktörün otoimmüniteye yatkınlık sebebi olabileceği ve çevresel maruziyetlerin de ciddi rolünün olduğu gösterilmiştir (87). Otoimmün hastalıkların görülme sıklığı yaklaşık %5-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (88).

### **2.2.2.1. Otoantikor**

İlk kez Hargraves ve arkadaşları tarafından lupus eritematozus (LE) hastalığında nükleer antijenlere bağlanabilen LE hücre faktörleri otoantikor olarak tanımlanmıştır (89). Otoimmün hastalıkların en önemli belirteçlerinden biri otoantikorlardır. Bunlar patojenik B hücrelerince üretilen ve bireyin kendi hücrelerini hedef alan anormal yapıda antikorlardır. Otoimmün B hücreleri, B hücre reseptörleri (BCR) ve CD4+ T hücrelerinin hücre-hücre teması veya sitokin etkileri yardımıyla nükleik asitler ve proteinler gibi otoantijenleri tanır.

Çok çeşitli otoantikor tipleri vardır. Bu otoantikor tiplerine örnekler verecek olursak en önemli olan ve birçok otoimmün hastalığın tanısında ayırt edici bir rol üstlenen ANA'dır (90,91). Anti-tirotropin reseptör antikorları (TRAb), anti-tiroid peroksidaz antikorları (TPOAb) ve anti-tiroglobulin antikorları (TgAb) anti-tiroid otoantikorlarındandır. Bu otoantikorlar Hashimoto tiroiditinde ve Graves hastalığında sıklıkla mevcuttur (92). Anti-trombin antikorları trombotik olaylarla ve SLE ile ilişkili olan trombine karşı oluşmuş otoantikorlardır (93). Anti-fosfolipid antikorları hiperkoagülabilité ile karakterize bir hastalık olan anti-fosfolipid sendromunda (APS) görülebilir (94). Sitoplazmik anti-nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) olmak üzere iki farklı ANCA tanımlanmıştır. c-ANCA polianjitisli granülomatozis ile ilişkilirken, p-ANCA eozinofilik polianjitisli granülomatozis ile ilişkilidir (95). Anti-mitokondriyal antikorlar (AMA) karaciğer hücrelerinin mitokondrileriyle ilişkilidir ve primer biliyer siroz belirteçlerindendir (96).

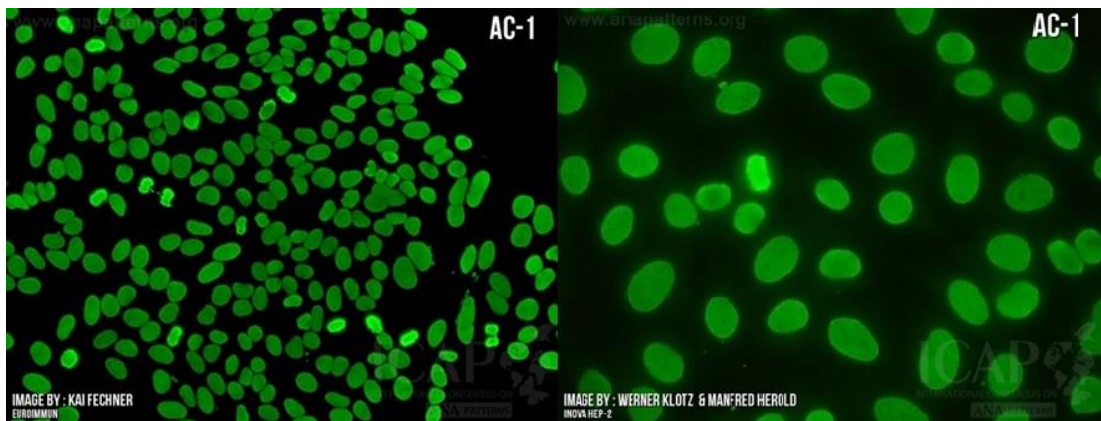
### **2.2.2.2. Antinükleer Antikor**

#### **2.2.2.2.1. Antinükleer Antikor Genel Bilgiler**

ANA ilk kez Coons ve Kaplan tarafından tanımlanmıştır (97). ANA hücrenin çekirdeğinde yerleşen nükleik asitlere ve çeşitli nükleer proteinlere bağlanan büyük bir otoantikor ailesini temsil eder (98,99).

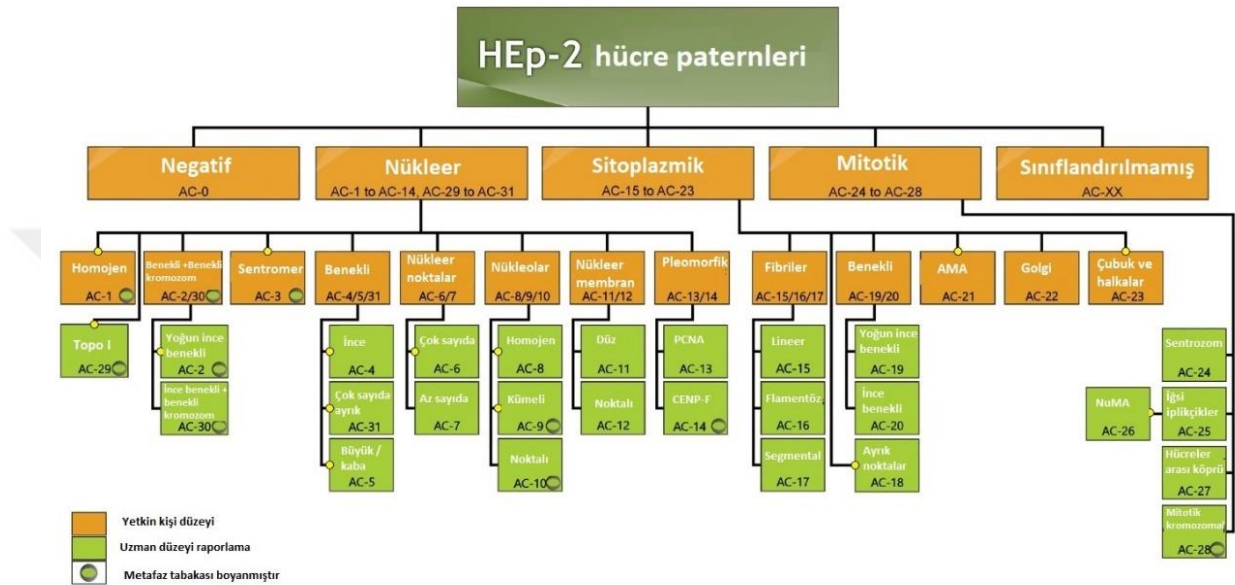
HEp-2 veya HEp-2000 hücrelerinin kullanıldığı indirekt immünfloresan (IIF) yöntemi, ANA tespitinde kullanılan en duyarlı ve tanıda altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. HEp-2 hücrelerinin büyük ve belirgin çekirdekleri sayesinde nükleer boyanmaların daha iyi görselleştirilmesi sağlandığı için bu hücreler tercih edilir. Hasta serumundaki otoantikorlar, insan immünglobulin G'sinin (IgG) Fc kısmına özgü floresanla işaretli ikincil bir antikor tarafından tanınan hedef antijene bağlanır. Hedef antijenler hücrenin nükleer veya sitoplazmik bölümlerinde bulunabilir. DNA, RNA ve bunların bağlayıcı proteinleri ile splisozom kompleksindeki antijenler nükleer antijenlerdendir. Sitoplazmik antijenler arasında mitokondriyal, golgi ve lizozomal proteinler bulunur (100,101).

ANA'nın çeşitli morfolojik paternleriyle ilgili uzlaşi sağlamak için ilk rapor 2014-2015 yılında ICAP (The International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns) tarafından yayınlanmıştır (102). Yapılan çok sayıda toplantılar, yayınlar ve gerçekleştirilen eğitim modülleriyle birlikte ICAP, en ilişkili, benzer ve yaygın HEp-2 IIF desenlerini kapsamlı bir şekilde sınıflandırmıştır. Her bir desen sayısal bir anti-hücre (AC) kodu (AC-#) ile isimlendirilmiştir. Yapılan son ICAP çalıştayında AC-30 ve AC-31 paternlerinin eklenmesiyle birlikte HEp-2 IIF paternlerinin sayısı 31'e ulaşmıştır (103). Şekil 2'de nükleer homojen paterne ait görüntü verilmiştir (104).



**Şekil 2.** AC-1: Nükleer homojen patern (104)

ICAP tarafından oluşturulan bir web sitesinde ( [www.anapatterns.org](http://www.anapatterns.org) ) HEp-2 IIF paternlerini içeren, hiyerarşik şekilde organize edilmiş sınıflandırma ağacı bulunmaktadır (104) (Şekil 3).



**Şekil 3.** HEp-2 IIF paternlerinin organize edilmiş sınıflandırma ağacı (104)

ANA; sjögren sendromu (SS), sistemik lupus eritematozis (SLE), inflamatuvar miyozit (IM), skleroderma, polimiyozit /dermatomyozit, romatoid artrit (RA) ve mikst bağ dokusu hastalığı (MCTD) gibi sistemik otoimmün romatizmal hastalıklarda tarama, tanı ve takip için kullanılır (105). ANA yalnızca otoimmün hastalıkları olanlarda değil, akut veya kronik enfeksiyon hastalarında, kanser hastalarında, kullanılan ilaçların yan etkisiyle ve hatta sağlıklı bireylerde de pozitif bulunmuştur. Sağlıklı popülasyonda ANA testinin pozitiflik oranıyla ilgili epidemiyolojik veriler oldukça değişken olmakla birlikte yetersizdir. Çin Halk Cumhuriyeti'nde 2019-2020 yılları arasında 7884 erkek ve 6302 kadından oluşan 14.186 sağlıklı katılımcının dahil edildiği kapsamlı bir çalışmada ANA pozitifliği prevalansı ve demografik faktörlerle ilişkisi belirlenmiştir. Bu çalışmada sağlıklı popülasyonda ANA'nın pozitiflik oranının

%7,09 olduğu bulunmuş aynı zamanda kadınların pozitiflik oranı (%10,2) erkeklerinkinden (%4,6) daha yüksek olarak belirtilmiştir (106). Yine aynı bölgede yapılan 25110 katılımcının olduğu başka bir çalışmada ANA titresini >1:100 pozitiflik oranı %14,01(bunların %9,04'ü erkek, %19,05'i kadın), ANA titresini >1:320 pozitiflik oranı %5,93 (bunların %3,21'i erkek, %8,68'i kadın) olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (107). 2223 Kafkasyalı sağlıklı kontrolün katıldığı bir çalışmada sağlıklı popülasyonun yaklaşık %26'sının ANA pozitif olduğu gösterilmiştir (108). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada farklı kliniklerden 7406 hastanın ANA IIF sonucu 1902 (%25,68) hastada pozitif olarak bulunmuştur. ANA sonucu pozitif olanlar arasında kadın hastaların oranının yüksek olması (%80,8) ilgi çekici olarak görülmüştür (109).

Otoimmün bağ dokusu hastalıklarının taranması ve tanısında ANA testine ek olarak ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı oluşan antikor testleri (anti-ENA) de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kılavuzlara göre pozitif bir ANA sonucunda tanıyı doğrulamak için daha spesifik bir test olan ENA antikor testi istenilmesi önerilmesine rağmen genellikle ENA antikor testi ANA testi ile eş zamanlı veya ANA testi negatif olması durumunda istenmektedir (110,111).

Anti-ENA testleri ilk kez 1959 yılında Holman ve Robbins tarafından tanımlanmıştır (112). Anti-ENA; hücrelerinin parçalanması sonrasında çözünen [Sjogren sendromu tip A (SS-A), Sjogren sendromu tip B (SS-B), ribonükleoprotein (RNP), Smith antijeni (Sm), histidil-tRNA sentetaz (Jo-1), skleroderma/topoizomera antijeni (Scl-70) gibi]ve çözünmeyen (dsDNA, histon gibi) kısımlarından elde edilen hem nükleer hem de sitoplazmik antijenlere karşı spesifik olan otoantikor grubunu içeren bir test panelidir (113,100). ENA antikorlarını tespit etmek için kullanılan yöntemler arasında karşı-immünoelektroforez (CIEP) (114), ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), (115) immüno blot (116), ALBIA (*addressable laser bead immunoassay*) (117) yer almaktadır.

İmmüno blot yönteminde sodyum dodeasil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) yardımıyla antijenler boyutlarına göre ayrılır ve bu ayrılan antijenler nitroselüloz bir membran üzerine aktarılır. Membran hasta serumuyla inkübe edildikten sonra eğer hastada antikor mevcutsa bu antijene bağlanır. Bu antikoru

görünür hale getirilmesi için insan antikorlarına özgül olan ve bir haberci enzimle (örneğin yaban turbu peroksidazı) konjuge edilen ikincil bir antikor eklenir. İkincil antikor anti-insan antikoruna bağlanır ve enzim yardımıyla görünür hale gelir. İmmünblot yönteminde bu reaksiyon sonucu pozitif ise koyu renk bir bant şeklinde görülür (118,119).

İmmünblot yönteminde kullanılan antijenlere örnek olarak Sm, RNP, SS-A, rekombinant Ro-52 (Ro-52), SS-B, skleroderma/topoizomeras antijeni (Scl-70), Jo-1, sentromer (CENP), histonlar (his), proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA), çift sarmallı DNA (dsDNA), nükleozomlar (Nuc), ribozomal protein (Rib) ve polimiyoit/skleroderma (PM-Scl) verilebilir (120).

Avustralya Monash Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 4248 ANA testi ile eş zamanlı olarak anti-ENA testi istenmiştir. ANA 2520 hastada (%59,3) ve ENA 1980 hastada (%46,6) pozitif olarak tespit edilmiştir. ANA sonucu pozitif hastalardan 1563'ünde (%62,0) anti-ENA testi de pozitif olarak bulunmuştur. ANA sonucu negatif olan hastalar arasında 417 (%24,1) hastanın anti-ENA sonucu pozitif olarak saptanmıştır (121). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ANA testi pozitif hastalardan rastgele örneklem ile seçilen 414 örneğe anti-ENA test profili çalışılmıştır. Çalışılan 414 örneğin 131'inde (%31,6) anti-ENA pozitif olarak bulunmuştur. En sık görülen dört antikorun SS-A (%34,4), SS-A ve SS-B (%16,8), Scl-70 (%16) ve Sm/RNP (%9,2) antijenlerine karşı olduğu tespit edilmiştir (122). Yine ülkemizde otoimmün hastalıkları düşündüren semptomlara sahip hastalarla ile yapılan bir çalışmada ANA testi yapılan 3320 hastanın 909'u (%27,4) pozitif olarak sonuçlanmıştır. Kızlarda erkeklere göre ANA pozitifliği daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Çalışmada anti-ENA test paneli 153 hastada yapılmış olup 41 (%26,8) hastada pozitif olarak sonuçlanmıştır. 13 hastada anti-histon, 13 hastada anti-Sm/RNP, 10 hastada anti-ribozomal P, yedi hastada anti-SS-A, altı hastada anti-nükleozom, beş hastada anti-sentromer, beş hastada anti-Scl-70, üç hastada anti-SS-B, iki hastada anti-Sm ve bir hastada anti-Jo-1 alt grup pozitifliği bulunmuştur (123).

### **2.3. Otoimmünite ve Kanser İlişkisi**

Otoimmün hastalığı olan popülasyonda genel popülasyona göre kanser riski artmıştır. Otoimmün romatizmal hastalıklar veya bu hastalıkların tedavilerinden

Otoimmünite lenfoma gibi hematolojik maligniteler ve solid tümörlerin de dahil olduğu birçok kanser türüyle ilişkilendirilmiştir (125). Otoimmün hastalıklardan biri olan inflamatuvar bağırsak hastalığına sahip kişilerde KRK'nın 23 kat daha fazla görüldüğü bulunmuştur (126). Sistemik lupus eritematozus hastalığına sahip olan kişilerde Hodgkin dışı lenfoma riski üç kat artmış olarak bulunurken, romatoid artrit hastalarında risk neredeyse dört kat artmış olarak bulunmuştur (126,127). Ancak otoimmünite ve kanser arasındaki ilişki dinamik ve iki yönlüdür (124) (Şekil 4).

**OTOİMMÜNİTE**

Ekspresyon durumu: Düşük  
Proinflamatuar yanıtları baskılar  
Lokal ve sistemik inflamasyonu  
baskılayarak doku toleransını destekler

tümör büyümesi

inflamasyon

**KANSER**

Ekspresyon durumu: Yüksek  
Anti-tümör etkenler fonksiyonları baskılar  
Tümör kaçışını destekler

### 2.3.1. Otoantikör ve Kanser

21

açıklanamamıştır. Otoantikör oluşumu için birkaç teori öne sürülmüştür: hücreSEL ölüm mekanizmaları, değişen antijen ekspresyonu, immün tolerans kusurları, inflamasyon, antijene maruz kalma ve antijen sunumundaki değişiklikler (128).

Tümör ilişkili antijenlere karşı gelişen immün yanıt tümör oluşumu sırasında erken bir aşamada oluşur. Bundan dolayı tümör ilişkili antijenlere karşı üretilen otoantikörler hastada bir semptom oluşmadan önce tespit edilebilir. Otoantikörlerdeki bu özellik önemli bir avantajdır çünkü kanser hastalığı erken tespit edilirse kanser hastalığına bağlı ölüm oranı ciddi ölçüde azalır (129).

Tümör ilişkili antijenlere karşı gelişen otoantikörlerin farklı türde kanser hastalıklarında görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Bu kanser türlerinden birkaçına örnek olarak akciğer kanseri (130,131), meme kanseri (132,133), KRK (134), özefagus kanseri (135) ve hepatoselüler karsinom (136) verilebilir.

#### **2.3.1.1. Antinükleer Antikör ve Kanser**

ANA otoimmün hastalıkların sınırlarını aşarak kanser gibi çok karmaşık ve oldukça geniş bir alanla ilişkilendirilmiştir. Kanser patogenezinin araştırıldığı çalışmalarda ANA'ların, tümör oluşumunun karmaşıklığında gizemli rolleri olduğu zamanla ortaya çıkmıştır. ANA'lar ve kanser arasındaki ilişki çok yönlüdür ve henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Onkolojik alanlarda ANA'ların potansiyel biyobelirteç ve prognoza etki eden faktör olarak rolleri merak konusudur ve daha çok araştırılması gerekmektedir (17).

Meme kanseri hastalarıyla yapılan bir çalışmada ANA %44,4 oranında pozitifken kontrollerin %5,4'ünde ANA pozitifliği bulunmuştur ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (137). Lazzaroni ve arkadaşları (138) yaptıkları çalışmada anti-RNA polimeraz III (anti-RNAP-III) antikörleri pozitif olan hastalarda meme kanseri sıklığına vurgu yapmıştır ve anti-RNAP-III pozitif olan hastaların meme kanseri açısından taranmasını önermiştir. Gauderon ve arkadaşları (139) yaptıkları bir çalışmada ANA testinde nükleoler paterni pozitif olan hastaların %10,4'ünde malign bir hastalık saptamıştır. Skare ve arkadaşlarının (140) yaptığı bir çalışmada ANA testi pozitiflik oranı servikal intraepitelyal neoplazi ve invaziv kanserli hastalarda %15,1 iken kontrol grubunda %5,8 olarak bulunmuştur ( $p=0,001$ ).

Buna göre servikal lezyona sahip hastalarda ANA prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve ayrıca invaziv olmayan lezyonlara göre invaziv lezyonlarda ANA pozitifliği daha sık saptanmıştır. Barreno-Rocha ve arkadaşlarının (141) otoimmün hastalığa sahip olmayan non-Hodgkin lenfoma hastaları ile yaptığı çalışmada hastaların %57'sinde ANA testinde pozitiflik bulunmuştur. Yaygın büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) hastalarında yapılan bir çalışmada DLBCL'li 82 hastadan 25'inde (8 kadın ve 17 erkek) (%30,5) ve kontrol grubundaki 120 katılımcıdan 9'unda (5 kadın ve 4 erkek) (%7,5) ANA sonucu  $\geq 1:100$  olarak bulunmuştur (142). MK hastaları ve kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada ANA (%57,3'e karşı %14,0,  $p<0,0001$ ) ve anti-ENA (%38,7'ye karşı %13,9,  $p<0,01$ ) kanser grubunda anlamlı bir şekilde yüksek olarak bulunmuştur (143). 45 KKK hastasının dahil edildiği bir çalışmada IIF yöntemiyle 23 hastada ANA testi pozitif bulunmuştur (144). Tüm bu çalışmalar eşliğinde ANA ve kanser arasındaki ilişki hem literatürde hem kliniklerde önemli bir yer almıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Etik Kurul Onayı**

Tez çalışmasının etik kurul onayı, Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.12.2023 tarihli 2023/250 karar numarası ile verilmiştir. Etik kurul onayı EK-1’de sunulmuştur.

#### **3.2 Çalışma Tasarımı**

Çalışmamız prospektif olarak planlanmış tek merkezli kesitsel bir çalışmadır. KTÜ Tıp Fakültesi genel cerrahi ve onkoloji bölümlerinde ve Medical Park Karadeniz Hastanesi onkoloji bölümünde Ocak 2024-Nisan 2025 tarihleri arasında yeni tanı almış ve herhangi bir kanser tedavisi görmemiş olan 60 KRK hastası, 30 MK hastası ve hastanemiz polikliniklerine başvuran 60 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ve gönüllülerin demografik verileri hastane bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi ve kayıt altına alındı.

#### **3.3 Çalışmaya Dahil Edilen Gruplar**

Hasta grubu 60 kolorektal adenokarsinom hastası ve 30 mide adenokarsinom hastasından oluşturuldu. Kontrol grubu hastanemiz polikliniklere başvuran bireylerden seçilen demografik özellik açısından hasta grubuna benzer olan, gastrointestinal sistem şikâyeti olmayan, daha önce kanser tanısı almamış olan, ailesinde KRK ve MK öyküsü olmayan 60 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Toplam çalışma popülasyonumuz 150 birey olarak belirlendi.

#### **3.4.Çalışmaya Kabul Edilme/Edilmeme Ölçütleri**

Çalışma kabul edilme ölçütleri

- ✓ Çalışmaya gönüllü olması
- ✓ 18 yaşından büyük olması
- ✓ Hasta grubu için kolorektal adenokarsinom veya mide adenokarsinomu tanısı almış olması

#### Çalışma dışlama ölçütleri

- ✓ Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması
- ✓ 18 yaşından küçük olması
- ✓ Daha önce otoimmün bağ dokusu hastalığı olması
- ✓ Daha önce biyolojik ilaçlar kullanmış olması
- ✓ Daha önce kanser tanısı ve tedavisi almış olması
- ✓ Gebe olması
- ✓ Aktif bir enfeksiyon geçiriyor olması
- ✓ Kontrol grubu için gastrointestinal sistem şikâyeti olması
- ✓ Kontrol grubu için ailesinde KRK veya MK öyküsü olması

#### 3.5. Laboratuvar ve patolojik değerlendirme

Çalışmamız için her hastadan bir tüp kan numunesi alındı. Alınan numuneden indirekt immünfloresan yöntemiyle ANA ve immünoblot yöntemiyle anti-ENA testleri çalışıldı. Çalışmamızdaki diğer laboratuvar parametreler için hastane veri tabanı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun hastaneye başvurusundan sonraki ilk hafta içerisindeki tam kan sayımı, açlık kan glukozu, böbrek/ karaciğer fonksiyon testleri, total protein, albümin, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, sodyum ve potasyum değerleri, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) ve laktat dehidrogenaz (LDH) parametreleri kayıt altına alındı.

Kanser hasta grubu için tümör belirteçlerinden olan ve son 1 ay içerisinde tetkik edilmiş CEA, CA19-9, karbonhidrat antijeni 15-3 (CA 15-3), karbonhidrat antijeni 125 (CA125), alfa feto protein (AFP) kayıt edildi.

Kanser grubundaki hastaların histopatoloji raporları incelendi. Tümör boyutları, histolojik tip ve dereceleri, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, mismatch onarımı proteinleri (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) ve C-erbB-2 pozitifliği çalışmamıza dahil edildi. Tümör evresi hastaların dosyalarındaki histopatoloji raporları incelenerek AJCC'nin tümör evreleme kriterlerine göre hesaplandı (53,75).

Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII); trombosit sayısı ile nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Prognostik nutrisyon indeksi

(PNİ); serum albümininin (g/dL), 5x lenfosit sayısı (/mm<sup>3</sup>) ile toplanması ile hesaplandı.

### **3.6.Örneklerin Toplanması**

Polikliniğe başvuran ve servislerde takip edilen hastalar ve gönüllü bireyler çalışmanın süreci hakkında bilgilendirildi ve gönüllülük onamı alınan kişilerin kan numuneleri toplandı. Bu numuneler steril, vakumlu, antikoagülan içermeyen (sarı kapaklı) jelli tüplere alındı.

### **3.7.Örneklerin Saklanması**

Kan örneklerine numara verildi. Bu numaralar excel dosyasına yazılıp dosya numarası, ad-soyadına göre verilmiş kod, demografik özellikleri ve biyokimya sonuçları eklendi. Kan örnekleri, mikrobiyoloji laboratuvarında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri aynı gün içinde -80 °C dondurucuya kaldırılana kadar kısa bir süre +4 °C'de bekletildi.

### **3.8.Örneklerin Stoklanması**

Numuneler en az iki alikot olacak şekilde eppendorf tüplere 300 µL otomatik pipet ile pipetlendi ve numuneler iki ayrı -80 °C dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı.

### **3.9. Örnekleri Çalışma Yöntemi**

Dondurularak saklanmış hasta ve kontrol grubu serumları çalışma günü oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Saklanan serumlardan ayrılan alikotlar üretici firma önerileri doğrultusunda IIF yöntemiyle ANA varlığını araştırmak için Mosaic HEp-20-10/Liver (Monkey) (Euroimmun, Lübeck, Almanya) ve immüno blot yöntemiyle anti-ENA antikor varlığını araştırmak için EUROLINE ANA Profil Plus Mi-2, Ku, DFS70 (IgG) (Euroimmun, Lübeck, Almanya) test kiti kullanılarak değerlendirildi.

ANA sonucunda paternleri belirlemek için ICAP tarafından yayınlanan rapor esas alındı.

### **3.9.1. Antinükleer Antikor Testi**

Mosaic: HEp-20-10/Liver test kiti birçok otoimmün hastalığın özellikle de romatizmal otoimmün hastalıkların tanısını desteklemek için, hücrenin çekirdeğini hedefleyen IgG sınıfı insan antikorlarını kalitatif veya semikantitatif in vitro tespit eder.

#### **3.9.1.1. Test prensibi**

Test alanlarının seyreltilmiş hasta numuneleriyle inkübasyonu sağlanır. Reaksiyon pozitifse spesifik antikorlar antijenlere bağlanır. Sonraki aşamada bağlanan antikorlar floresein izotiyosiyanat (FITC) işaretli anti-insan antikorları ile boyanırlar ve bir floresan mikroskobu ile görülebilir duruma getirilirler.

#### **3.9.1.2. Test kitini içeriği**

1. Her biri HEp-20-10 hücreleri ve primat karaciėeri ile kaplı 10x2 BIOCHIP içeren slaytlar
2. FITC-işaretli anti-insan IgG (keçi)
3. Pozitif kontrol
4. Negatif kontrol
5. PBS pH 7,2 için tuz
6. Tween 20
7. Kapama medyumunu
8. Lameller (62mm x 23mm)
9. Test talimatı

### **3.9.1.3. Kit dışında kullanılan malzemeler**

1. Otomatik pipet ve pipet uçları
2. Distile su
3. Reaktif tepsileri
4. Vorteks cihazı
5. EUROStar I floresan mikroskop

### **3.9.1.4. Çalışma Basamakları**

1. Reaktifler ve slaytlar kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce oda sıcaklığına (+18°C ile +25°C) getirildi. Reaktifler kullanılmadan önce iyice karıştırıldı.
2. 1 litre distile suda 1 paket “PBS için tuz” çözündürüldü ve 2 ml Tween 20 ile karıştırılarak PBS-Tween tampon çözeltisi hazırlandı.
3. Hasta numuneleri PBS-Tween tampon çözeltisi içinde 1:100 oranında dilüe edildi ve vorteks ile iyice karıştırıldı.
4. Pipetleme: 30 µl seyreltilmiş numune hava kabarcığı oluşturmada reaktif tepsisindeki reaksiyon alanlarına pipetlendi.
5. İnkübasyon: BIOCHIP slaytları reaktif tepsisinde karşılığı olan girintilere yerleştirildi ve reaksiyon başlatıldı. Oda sıcaklığında (+18°C ile +25°C) 30 dakika inkübe edildi.
6. Yıkama: BIOCHIP slaytlarının bir beher kullanılarak üzerlerine PBS-Tween döküp durulandı ve hemen sonrasında PBS-Tween içeren küvete daldırılıp 5 dakika bekletildi.
7. Pipetleme: 25 µl konjugat temiz bir reaktif tepsisindeki alanlara pipetlendi.

8. İnkübasyon: Öncesinde küvete daldırılmış olan bir BIOCHIP slaytı çıkarıldı ve 5 saniye içinde bir kâğıt havlu ile dikkatli bir şekilde arka ve uzun olan kenarları kurulandı. Bu slayt hemen reaktif tepsisinin karşılığı olan girintilerine yerleştirildi. Oda sıcaklığında (+18°C ile +25°C) 30 dakika inkübasyonu sağlandı.
  9. Yıkama: Küvet yeni PBS-Tween ile dolduruldu. BIOCHIP slaytlarının bir beher kullanılarak üzerlerine PBS-Tween döküp durulandı ve hemen sonrasında PBS-Tween içeren küvete daldırılıp 5 dakika bekletildi.
  10. Kapama: Kapama medyumunu lamele pipetlendi (her alana yaklaşık 10 µl). BIOCHIP slaytlarının her biri sırasıyla PBS-Tween'den çıkartıldı, arkası ve her kenarı kâğıt havluyla kurulandı. BIOCHIP slaytları BIOCHIP'ler aşağı bakacak şekilde hazırlanan lamele yerleştirildi.
  11. Değerlendirme: Her bir slayt EUROStar I marka floresan mikroskopta ile 20x ve 40x objektif lens ile değerlendirildi.
- 1:100 dilüsyonda çalışılan ANA testinin pozitiflik titresini belirlerken pozitif kontrolün floresans yoğunluğu “++++” kabul edildi.

**Tablo 9:** ANA pozitiflik titreleri (1/100 tarama dilüsyonuna göre)

| Titre            | < 1/100 | 1/100         | 1/100-<br>1/320 | 1/320-<br>1/1000 | 1/1000-<br>1/3200 | > 1/3200             |
|------------------|---------|---------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------|
| Floresan şiddeti | -       | (+)           | +               | ++               | +++               | ++++                 |
| Sonuç            | Negatif | Zayıf pozitif | Pozitif         | Pozitif          | Kuvvetli pozitif  | Çok kuvvetli pozitif |

### **3.9.2. Anti-Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Testi**

EUROLINE test kiti immüno blot yöntemiyle 18 farklı antijene (Mi-2, Ku, nRNP/Sm, Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl100, Jo-1, CENP B, PCNA, dsDNA, nükleozom, histon, ribozomal P-protein, AMA-M2 ve DFS70) karşı oluşan IgG sınıfı insan otoantikörlerini kalitatif in vitro olarak tespit eder.

#### **3.9.2.1. Test Prensibi:**

Test kitinde yüksek oranda saflaştırılmış antijenlerle paralel çizgiler şeklinde kaplanmış test stripleri vardır. İlk reaksiyon sırasında immüno blot striplerinin seyreltilmiş hasta numuneleriyle inkübasyonu sağlanır. Numuneler eğer pozitifse spesifik IgG antikörleri ilgili antijenik bölgeye bağlanır. Bağlanan antikörleri tespit etmek için renk reaksiyonu katalize eden enzim-işaretleli anti-insan IgG (enzim konjugat) kullanılarak ikinci bir inkübasyon uygulanır.

#### **3.9.2.2. Test Kitinin İçeriği**

1. Test stripleri
2. Pozitif kontrol
3. Enzim konjugat
4. Numune tamponu
5. Yıkama tamponu
6. Substrat solüsyonu
7. Test talimatı

#### **3.9.2.3. Kit Dışında Kullanılan Malzemeler**

6. Otomatik pipet ve pipet uçları
7. Distile su

8. 30 kanallı inkübasyon tepsisi
9. Yeşil kâğıt
10. Yapışkan folyo
11. Vorteks cihazı
12. EUROLİne Scan ve Barkod Okuyucu

#### **3.9.2.4. Çalışma Basamakları**

12. Tüm reaktifler, kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce oda sıcaklığına (+18°C ile +25°C) getirildi ve vorteksle iyice karıştırıldı.
13. Hasta numuneleri, örnek tamponu ile 1:101 oranında dilüe edildi ve vorteks ile iyice karıştırıldı.
14. 10 kat konsantre olan yıkama solüsyonu, distile su ile 1:10 oranında seyreltildi.
15. Test striplerinin her biri inkübasyon tepsisindeki boş bir kanala yerleştirildi.
16. İnkübasyon tepsisinin kanalları 1,5 ml numune tamponu ile dolduruldu.
17. Örnek inkübasyonu: Temiz bir pipet ucu kullanarak her bir kanal 1,5 ml seyreltilmiş serum numunesi ile dolduruldu ve oda sıcaklığında sallanan çalkalayıcıda 30 dakika inkübe edildi.
18. Yıkama: Her bir kanaldaki sıvı aspire edildi ve her birine 1,5 ml yıkama solüsyonu eklenip 5 dakika çalkalayıcıda inkübe edildikten sonra sıvı aspire edildi. Bu işlem 3 kez tekrarlandı.
19. Konjugat inkübasyonu: Her bir kanala 1,5 ml seyreltilmiş enzim konjugatı (alkalin fosfataz işaretli anti-insan IgG) pipetlendi ve oda sıcaklığında sallanan çalkalayıcıda 30 dakika inkübe edildi.

20. Yıkama: Sıvı her bir kanaldan aspire edilip yukarıda tarif edildiği gibi yıkama aşaması tekrarlandı.
21. Substrat inkübasyonu: Her bir kanala 1,5 ml substrat solüsyonu pipetlendi ve oda sıcaklığında sallanan çalkalayıcıda 10 dakika inkübe edildi.
22. Reaksiyonu durdurma: Sıvı her bir kanaldan aspire edildi ve her bir strip 3 kez 1 dakika boyunca distile su ile yıkandı.
23. Değerlendirme: Stripler değerlendirme protokolüne yerleştirildi ve havayla kurutulduktan sonra EUROLİNE Scan ve Barkod Okuyucu ile bantlar tarandı, görselleştirilerek analiz edildi. Bant üzerindeki yoğunluklara göre sonuçlar üreticinin belirlediği talimatlara göre negatif (0), pozitif ((+), +, ++, +++)) şeklinde yorumlandı. Panelde en az bir antijen pozitifliği olması anti-ENA test sonucunun pozitifliği olarak yorumlandı.

### **3.10. İstatiksel Analiz**

Çalışmamız istatistiksel analizi için SPSS 24.0 (Windows için, Statistical Package for the Social Science Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve (%) olarak verildi ve ki kare testi ile karşılaştırmaları yapıldı. Sayısal değişkenler için öncelikle parametrik ve non-parametrik ayrımı yapmak amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve varyansların homojenliği testleri yapıldı. Parametrik sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri verilerek bağımsız örneklem T testi ile karşılaştırıldı. Parametrik olmayan sayısal testler ile ortanca (minimum ve maksimum) değerleri verilerek Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin korelasyonu için Phi ve Cramer'in V testi kullanıldı. Kanser varlığının öngörücülerini saptamak amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli (adım adım) regresyon analizi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 60 KRK hastası (19 kadın ve 41 erkek; yaş ortalaması  $68,03 \pm 10,68$  yıl), 30 MK hastası (8 kadın ve 22 erkek; yaş ortalaması  $67,13 \pm 12,28$  yıl) ve kontrol grubu için 60 kişi (18 kadın ve 42 erkek; yaş ortalaması  $65,10 \pm 12,39$  yıl) olmak üzere toplam 150 kişi dahil edildi. Tüm popülasyonda 73 kişide (%48,7) ANA pozitifliği, 41 kişide (%27,3) anti-ENA pozitifliği saptandı. Kanser hastalarında 56 hastada (%62,2; 17 kadın, 39 erkek) ANA pozitifliği, 33 hastada (%36,6; 9 kadın, 24 erkek) anti-ENA pozitifliği saptandı. Kontrol grubunda 17 kişide (%28,3; 8 kadın, 9 erkek) ANA pozitif, 8 kişide (%13,3; 4 kadın, 4 erkek) anti-ENA pozitif olarak bulundu.

Çalışma popülasyonundaki kanser hastalarının kontrol grubu ile demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterildi. KRK grubu, MK grubu ve tüm kanser grubu ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi (sırasıyla;  $p=0,047$ ,  $p=0,021$ ,  $p=0,036$ ) istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi.

**Tablo 10:** Çalışma popülasyonunun demografik verilerinin karşılaştırılması

|                                    | Kolorektal<br>Kanser<br>Grubu<br>n= 60 | p<br>değeri<br>* | Mide Kanseri<br>Grubu<br>n= 30 | p<br>değeri<br>** | Tüm<br>Kanser<br>Grubu<br>n= 90 | p<br>değeri<br>*** | Kontrol<br>Grubu<br>n= 60 |
|------------------------------------|----------------------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Yaş (yıl)                          | 68,03±10,68                            | 0,169            | 67,13±12,28                    | 0,464             | 67,73±11,18                     | 0,180              | 65,10 ±12,39              |
| Cinsiyet (K/E)<br>(n)              | 19 / 41                                | 0,843            | 8 / 22                         | 0,742             | 27 / 63                         | 0,999              | 18 / 42                   |
| Hipertansiyon n<br>(%)             | 34 (56)                                | 0,920            | 18 (60)                        | 0,940             | 53 (58,8)                       | 0,224              | 35 (58,3)                 |
| Diyabet n (%)                      | 16 (26,6)                              | 0,120            | 7 (23,3)                       | 0,330             | 23 (25,5)                       | 0,114              | 9 (15)                    |
| KBH n (%) $\alpha$                 | 4 (6,6)                                | 0,980            | 1 (3,3)                        | 0,515             | 5 (5,5)                         | 0,792              | 4 (6,6)                   |
| KVH n (%) $\beta$                  | 18 (30)                                | 0,320            | 11 (36,6)                      | 0,110             | 29 (32,2)                       | 0,154              | 16 (26,6)                 |
| VKİ (kg/cm <sup>2</sup> ) $\gamma$ | 26,46 (19,53-<br>45,71)                | <b>0,047</b>     | 26,12 (17,72-<br>33,71)        | <b>0,021</b>      | 26,75 (17,72-<br>45,71)         | <b>0,036</b>       | 27,75 (16,8-<br>48,83)    |

\* Kolorektal kanser grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*Mide kanseri grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*\*Tüm kanserler grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

$\alpha$  KBH: Kronik böbrek hastalığı

$\beta$  KVH: Kardiyovasküler hastalık

$\gamma$  VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametreleri Tablo-11’de verildi. Kanser gruplarının ayrı ayrı ve birlikte kontrol grubu ile karşılaştırılması yapıldı. Hemoglobin, hematokrit, beyaz kan hücresi, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz) ve CRP, tüm kanser gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı. MK ve tüm kanser grubunda diğer anlamlı parametrelere ek olarak total protein ve albümin de kontrol grubuna göre anlamlı çıkarken; KRK ve tüm kanser grubunda ise yine diğer anlamlı parametrelere ek olarak sedimentasyon ve LDH kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

**Tablo 11:** Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

|                                       | Kolorektal        | p      | Mide              | p      | Tüm               | p      | Kontrol          |
|---------------------------------------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|------------------|
|                                       | Kanser            | değeri | Kanseri           | değeri | Kanser            | değeri | Grubu            |
|                                       | Grubu             | **     | Grubu             | ***    | Grubu             | *      | n= 60            |
|                                       | n= 60             |        | n= 30             |        | n= 90             |        |                  |
| Hemoglobin (g/dL)                     | 11,85 (6,4-16,6)  | <0,001 | 11,15 (4,7-15,5)  | <0,001 | 11,6 (4,7-16,6)   | <0,001 | 14 (8,8-17,5)    |
| Hematokrit (%)                        | 36,5 (21,1-48,3)  | <0,001 | 35,8 (16,1-48,2)  | 0,001  | 36,2 (16,1-48,3)  | <0,001 | 42,1 (26,5-51,2) |
| Ortalama eritrosit hacmi (fl)         | 84,15 (64,8-95,1) | 0,200  | 86,8 (72,1-107,3) | 0,168  | 85,9 (64,8-107,3) | 0,114  | 87,95 (59-98)    |
| Trombosit ( $\times 10^9/l$ )         | 239 (103-537)     | 0,173  | 267,5 (81-635)    | 0,459  | 259 (81-635)      | 0,184  | 272,5 (152-423)  |
| Ortalama trombosit hacmi (fl)         | 10 (8,3-12,3)     | 0,532  | 9,7 (6,1-11,1)    | 0,075  | 9,9 (6,1-12,3)    | 0,207  | 10,1 (6,32-13,7) |
| Beyaz kan hücresi ( $\times 10^9/l$ ) | 9,24 (4,57-16,96) | 0,001  | 8,72 (4,5-17,97)  | 0,038  | 9,08 (4,5-17,97)  | 0,001  | 7,4 (1,97-17,75) |

|                                    |                       |                  |                       |              |                       |                  |                       |
|------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Lenfosit<br>(x10 <sup>3</sup> /µl) | 1,74 (0,69-<br>3,7)   | <b>0,019</b>     | 1,73 (0,52-<br>5,68)  | 0,131        | 1,74 (0,52-<br>5,68)  | <b>0,017</b>     | 2,21 (0,47-<br>8,78)  |
| Nötrofil<br>(x10 <sup>3</sup> /µl) | 5,78 (0,56-<br>14,84) | <b>&lt;0,001</b> | 5,74 (2,44-<br>13,05) | <b>0,016</b> | 5,78 (0,56-<br>14,84) | <b>&lt;0,001</b> | 4,27 (0,44-<br>16,15) |
| Monosit<br>(x10 <sup>3</sup> /µl)  | 0,66 (0,26-<br>13,94) | <b>&lt;0,001</b> | 0,68 (0,27-<br>1,26)  | <b>0,005</b> | 0,67 (0,26-<br>14,84) | <b>&lt;0,001</b> | 0,49 (0,09-<br>1,26)  |
| Açlık kan<br>glukozu<br>(mg/dL)    | 98 (67-<br>13,94)     | 0,112            | 103,5 (77-<br>210)    | 0,355        | 100,5 (67-<br>279)    | 0,117            | 107 (75-<br>368)      |
| Kreatin<br>(mg/dL)                 | 0,89 (0,47-<br>4,51)  | 0,127            | 0,94 (0,47-<br>1,47)  | 0,678        | 0,93 (0,47-<br>4,51)  | 0,194            | 0,94 (0,55-<br>3,39)  |
| ALT (IU/l)                         | 14 (6-82)             | <b>0,001</b>     | 14,5 (5-33)           | <b>0,013</b> | 14 (5-82)             | <b>0,001</b>     | 20 (9-105)            |
| AST (IU/l)                         | 20 (10-96)            | <b>0,002</b>     | 19,5 (11-49)          | <b>0,002</b> | 20 (10-96)            | <b>&lt;0,001</b> | 24,5 (11-<br>206)     |
| Total protein<br>(g/l)             | 67,95 (45,4-<br>80,2) | 0,052            | 66,4 (49,3-<br>77,8)  | <b>0,003</b> | 67,3 (45,4-<br>80,2)  | <b>0,008</b>     | 69 (51-79)            |
| Albumin (g/dl)                     | 38,5 (17,9-<br>49,3)  | 0,082            | 37,75 (27-<br>47,2)   | <b>0,032</b> | 38,2 (17,9-<br>49,3)  | <b>0,028</b>     | 39,9 (29-<br>47)      |
| CRP (mg/l)                         | 15,65 (0,8-<br>232)   | <b>&lt;0,001</b> | 11,1 (0,4-<br>137)    | <b>0,028</b> | 13,6 (0,4-<br>232)    | <b>&lt;0,001</b> | 3,95 (0,7-<br>33,8)   |
| Sedimentasyo<br>n (mm/saat)        | 29 (13-61)            | <b>0,016</b>     | 18 (6-31)             | 0,209        | 27 (6-61)             | <b>0,013</b>     | 7 (2-17)              |
| Na (mmol/l)                        | 137 (128-<br>142)     | 0,116            | 138 (132-<br>142)     | 0,499        | 137,5 (128-<br>142)   | 0,140            | 139 (128-<br>142)     |
| K (mmol/l)                         | 4,2 (3,1-5,4)         | 0,481            | 4,2 (2,8-5,7)         | 0,216        | 4,2 (2,8-<br>5,7)     | 0,285            | 4,15 (3,2-<br>5)      |
| LDL (mg/dl)                        | 97 (92-102)           | 0,303            | 151 (160-<br>262)     | 0,134        | 131 (92-<br>262)      | 0,452            | 164 (58-<br>254)      |
| LDH (U/L)                          | 200 (73-<br>1112)     | <b>0,004</b>     | 187 (127-<br>410)     | <b>0,013</b> | 192 (73-<br>1112)     | <b>0,007</b>     | 166 (107-<br>283)     |

\*Tüm kanserler grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*Kolorektal kanser grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*\*Mide Kanseri grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

Kanser hastaları ve kontrol grubunun ANA ve paternleri açısından karşılaştırılması Tablo 12’de verildi. ANA pozitifliği tüm kanser grubunda ( $p<0,001$ ), KKK grubunda ( $p<0,001$ ) ve MK grubunda ( $p<0,001$ ) kontrol grubuna göre daha

yüksek saptandı. ANA pozitifliğinin paternlerine bakıldığında; KRK grubunda benekli (p=0,002), nükleolar (p=0,011) ve hücreler arası köprü (p=0,028) paternleri kontrol grubuna göre bu istatistiksel farkı oluştururken; MK grubunda benekli (p=0,002), içsi iplikçikler (p=0,043), sitoplazma retiküler (p=0,023), sitoplazma yoğun ince benekli (p=0,013) ve hücreler arası köprü (p=0,023) paternleri kontrol grubu ile olan istatistiksel farkı oluşturdu.

**Tablo 12:** Kanser hastaları ve kontrol grubunun ANA ve paternleri açısından karşılaştırılması

|                                          | Kolorektal<br>Kanser<br>Grubu<br>n= 60 | p<br>değeri<br>* | Mide<br>Kanseri<br>Grubu<br>n= 30 | p<br>değeri<br>** | Tüm<br>Kanser<br>Grubu<br>n= 90 | p<br>değeri<br>*** | <b>Kontrol<br/>Grubu<br/>n= 60</b> |
|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| ANA n (%)                                | 38 (63,3)                              | <b>&lt;0,001</b> | 18 (60)                           | <b>0,004</b>      | 56 (62,2)                       | <b>&lt;0,001</b>   | 17 (28,3)                          |
| Benekli<br>(AC-4/5/31) (n)               | 27                                     | <b>0,002</b>     | 15                                | <b>0,002</b>      | 42                              | <b>&lt;0,001</b>   | 11                                 |
| Nükleolar (n)                            | 14                                     | <b>0,011</b>     | 4                                 | 0,295             | 18                              | <b>0,024</b>       | 4                                  |
| Homojen<br>(AC-8) (n)                    | 12                                     | <b>0,013</b>     | 4                                 | 0,164             | 16                              | <b>0,021</b>       | 3                                  |
| Kümelili (AC-9) (n)                      | 2                                      | 0,154            | 0                                 | -                 | 2                               | 0,245              | 0                                  |
| Noktalı (AC-10) (n)                      | 0                                      | 0,315            | 0                                 | 0,477             | 0                               | 0,219              | 1                                  |
| Homojen (AC-1) (n)                       | 2                                      | 0,154            | 0                                 | -                 | 2                               | 0,245              | 0                                  |
| Yoğun ince<br>benekli (AC-2) (n)         | 0                                      | 0,079            | 1                                 | 0,718             | 1                               | 0,148              | 3                                  |
| Sentromer (AC-3) (n)                     | 1                                      | 0,315            | 1                                 | 0,155             | 2                               | 0,245              | 0                                  |
| Az sayıda nükleer<br>noktalar (AC-7) (n) | 1                                      | 0,315            | 1                                 | 0,155             | 2                               | 0,245              | 0                                  |
| Düz nükleer<br>Membran (AC-11) (n)       | 2                                      | 0,154            | 0                                 | -                 | 2                               | 0,245              | 0                                  |

|                                           |   |              |   |              |    |              |   |
|-------------------------------------------|---|--------------|---|--------------|----|--------------|---|
| Noktalı nükleer membran (AC-12) (n)       | 1 | 0,315        | 0 | -            | 1  | 0,413        | 0 |
| PCNA (AC-13) (n)                          | 1 | 0,315        | 0 | -            | 1  | 0,413        | 0 |
| CENP-F (AC-14) (n)                        | 1 | 0,315        | 1 | 0,155        | 2  | 0,245        | 0 |
| Sitoplazma Filamentöz (AC-16) (n)         | 0 | -            | 1 | 0,155        | 1  | 0,413        | 0 |
| Sitoplazma ayrık noktalar (AC-18) (n)     | 2 | 0,154        | 0 | -            | 2  | 0,245        | 0 |
| Sitoplazma yoğun ince benekli (AC-19) (n) | 2 | 0,114        | 3 | <b>0,013</b> | 5  | 0,063        | 0 |
| Sitoplazma ince benekli (AC-20) (n)       | 1 | 0,315        | 0 | -            | 1  | 0,413        | 0 |
| Sitoplazma retiküler (AC-21) (n)          | 5 | 0,094        | 4 | <b>0,023</b> | 9  | 0,045        | 1 |
| Golgi (AC-22) (n)                         | 2 | 0,154        | 1 | 0,155        | 3  | 0,153        | 0 |
| Çubuk ve halkalar (AC-23) (n)             | 1 | 0,315        | 1 | 0,155        | 2  | 0,245        | 0 |
| Sentrozom (AC-24) (n)                     | 0 | 0,315        | 3 | 0,071        | 3  | 0,535        | 1 |
| İğsi iplikçikler (AC-25) (n)              | 2 | 0,154        | 2 | <b>0,043</b> | 4  | 0,098        | 0 |
| Hücreler arası köprü (AC-27) (n)          | 7 | <b>0,028</b> | 4 | <b>0,023</b> | 11 | <b>0,020</b> | 1 |

\*Kolonorektal kanser grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*Mide Kanseri grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*\*Tüm kanserler grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

Kanser hastaları ve kontrol grubunun anti-ENA ve alt parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 13'te verildi. Anti-ENA pozitifliği tüm kanser grubunda ( $p=0,002$ ), KRK grubunda ( $p<0,001$ ) kontrol grubuna göre daha yüksek saptanırken

MK grubunda ( $p=0,057$ ) kontrol grubuna göre numerik olarak daha yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ENA paneline bakıldığında KRK grubunda Mi-2 ( $p=0,003$ ) ve PM/Scl100 ( $p=0,006$ ) kontrol grubuna göre daha sık saptandı. MK grubunda Mi-2 ( $p=0,013$ ), PM/Scl100 ( $p=0,043$ ) ve CENP B ( $p=0,043$ ) kontrol grubuna göre daha sık saptandı. Tüm kanser hastalarının kontrol grubuna göre kıyaslanmasında ise Mi-2 ( $p=0,005$ ) ve PM/Scl100 ( $p=0,043$ ) kanser hasta grubunda daha sık saptandı.

**Tablo 13:** Kanser hastaları ve kontrol grubunun ENA ve alt parametreleri açısından karşılaştırılması

|                     | Kolorektal<br>Kanser<br>Grubu<br>n= 60 | p değeri*    | Mide<br>Kanseri<br>Grubu<br>n= 30 | p<br>değeri*<br>* | Tüm<br>Kanser<br>Grubu<br>n= 90 | p<br>değeri<br>*** | Kontrol<br>Grubu<br>n= 60 |
|---------------------|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|
| ENA n (%)           | 24 (40)                                | <b>0,001</b> | 9 (30)                            | 0,057             | 33 (36,6)                       | <b>0,002</b>       | 8 (13,3)                  |
| Mi-2 (n)            | 8                                      | <b>0,003</b> | 3                                 | <b>0,013</b>      | 11                              | <b>0,005</b>       | 0                         |
| Ku (n)              | 4                                      | 0,171        | 2                                 | 0,213             | 6                               | 0,155              | 1                         |
| nRNP/SM (n)         | 1                                      | 0,315        | 1                                 | 0,155             | 2                               | 0,245              | 0                         |
| Sm (n)              | 0                                      | -            | 1                                 | 0,155             | 1                               | 0,413              | 0                         |
| SS-A (n)            | 0                                      | 0,315        | 0                                 | 0,477             | 0                               | 0,219              | 1                         |
| Ro-52 (n)           | 3                                      | 0,309        | 0                                 | 0,477             | 3                               | 0,535              | 1                         |
| SS-B (n)            | 1                                      | 0,315        | 0                                 | -                 | 1                               | 0,413              | 0                         |
| Scl-70 (n)          | 0                                      | 0,315        | 1                                 | 0,613             | 1                               | 0,771              | 1                         |
| PM/Scl100 (n)       | 7                                      | <b>0,006</b> | 2                                 | <b>0,043</b>      | 9                               | <b>0,012</b>       | 0                         |
| Jo-1(n)             | 1                                      | 0,999        | 2                                 | 0,213             | 3                               | 0,535              | 1                         |
| CENP B (n)          | 2                                      | 0,154        | 2                                 | <b>0,043</b>      | 4                               | 0,098              | 0                         |
| PCNA (n)            | 2                                      | 0,154        | 0                                 | -                 | 2                               | 0,245              | 0                         |
| dsDNA (n)           | 0                                      | -            | 1                                 | 0,155             | 1                               | 0,413              | 0                         |
| Nükleozom (n)       | 0                                      | -            | 0                                 | -                 | 0                               | -                  | 0                         |
| Histon (n)          | 1                                      | 0,315        | 0                                 | -                 | 1                               | 0,413              | 0                         |
| Rib. P-proteini (n) | 3                                      | 0,079        | 0                                 | -                 | 3                               | 0,153              | 0                         |
| AMA-M2 (n)          | 1                                      | 0,315        | 0                                 | -                 | 1                               | 0,413              | 0                         |
| DFS70 (n)           | 1                                      | 0,309        | 0                                 | 0,213             | 1                               | 0,148              | 3                         |

\*Kolorektal kanser grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*Mide Kanseri grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

\*\*\*Tüm kanserler grubu ile kontrol grubunun ikili karşılaştırmasının p değeridir.

Tablo 14’de KRK ve MK arasında kanser belirteçleri ile ANA / anti-ENA parametreleri karşılaştırıldı. CEA ve CA19-9 KRK grubunda daha yüksek saptanırken ANA ve ENA pozitifliğinde iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. MK grubunda %10 oranda sentrozom paterni pozitifliği saptanırken KRK grubunda saptanmaması dikkat çekti (p=0,013).

**Tablo 14:** Kolorektal ve Mide kanseri hastalarının kanser belirteçleri ve ANA / ENA panellerinin karşılaştırılması

| Değişken                      | Kolorektal Kanser    | Mide Kanseri      | P değeri     |
|-------------------------------|----------------------|-------------------|--------------|
| CEA                           | 4,04 (0,51-43302,01) | 1,87 (0,31-65,87) | <b>0,020</b> |
| CA19-9                        | 19,4 (0,3-10080)     | 10 (0,3-250,5)    | <b>0,015</b> |
| CA15-3                        | 11,53 ± 4,12         | 9,01 ± 5,10       | 0,123        |
| CA125                         | 11,6 (6,3-19,5)      | 14,9 (5,4 (67,2)  | 0,357        |
| AFP                           | 1,91 (0,62-7,18)     | 2,57 (1,07-6,4)   | 0,315        |
| ANA                           | 38 (63,3)            | 18 (60)           | 0,758        |
| Benekli (AC-4/5/31)           | 27                   | 15                | 0,654        |
| Nükleolar (AC-8/9/10)         | 14                   | 4                 | 0,264        |
| Homojen (AC-1)                | 2                    | 0                 | 0,312        |
| İğsi iplikçikler (AC-25)      | 2                    | 2                 | 0,469        |
| Sitoplazmik retiküler (AC-21) | 5                    | 4                 | 0,456        |
| Sentrozom (AC-24)             | 0 (-)                | 3 (10)            | <b>0,013</b> |
| ENA                           | 24                   | 9                 | 0,353        |
| Mi-2                          | 8                    | 3                 | 0,649        |
| Ku                            | 4                    | 2                 | 0,999        |
| Ro-52                         | 3                    | 0                 | 0,213        |
| PM/Scl100                     | 7                    | 2                 | 0,456        |
| Rib. P-proteini               | 3                    | 0                 | 0,213        |

Çalışmamıza dahil edilen hem hasta bireylerin hem de kontrol grubunun ANA pozitiflik durumu ve ANA paternleri Tablo 15 ile verildi. Çalışma hastalarımızın IIF yöntemi ile bakılan ANA görüntüleri (40x objektifle bakılan) Şekil 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 15.** Çalışma popülasyonun ANA pozitiflik durumu ve paternlerinin sonuçları

| Hasta Kodu | ANA | ANA paterni (AC kodu) ve titresi                             |
|------------|-----|--------------------------------------------------------------|
| KRK1       | -   |                                                              |
| KRK2       | +   | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                      |
| KRK3       | +   | Benekli (AC-4/5/31) +                                        |
| KRK4       | +   | Benekli (AC-4/5/31) +                                        |
| KRK5       | +   | Nükleolar (AC-8) (+)                                         |
| KRK6       | +   | Benekli (AC-4/5/31) +                                        |
| KRK7       | -   |                                                              |
| KRK8       | +   | Nükleolar (AC-8) (+), Sitoplazma retiküler (AC-21) +         |
| KRK9       | +   | Nükleolar(AC-8) +                                            |
| KRK10      | -   |                                                              |
| KRK11      | +   | Benekli (AC-4/5/31) (+), Sitoplazma ince benekli (AC-20) (+) |
| KRK12      | +   | Nükleolar (AC-8) (+), Sitoplazma retiküler (AC-21) (+)       |
| KRK13      | +   | Benekli (AC-4/5/31) (+), Nükleolar (AC-8) (+)                |
| KRK14      | -   |                                                              |
| KRK15      | +   | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                      |
| KRK16      | +   | Noktalı nükleer membran (AC-12) +                            |
| KRK17      | +   | Benekli (AC-4/5/31) +++                                      |
| KRK18      | -   | İğsi iplikçikler (AC-25) +, Golgi (AC-22) +                  |
| KRK19      | -   | Golgi (AC-22) (+)                                            |
| KRK20      | +   | Benekli (AC-4/5/31) ++, PNCA (AC-13) ++                      |

|       |   |                                                                                             |
|-------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| KRK21 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Sitoplazma retiküler (AC-21) +                                     |
| KRK22 | - |                                                                                             |
| KRK23 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                     |
| KRK24 | - |                                                                                             |
| KRK25 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Düz nükleer membran (AC-11) (+)                                    |
| KRK26 | + | Nükleolar (AC-8) ++                                                                         |
| KRK27 | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Az sayıda nükleer noktalar (AC-7) ++, Sitoplazma retiküler (AC-21) + |
| KRK28 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), sentromer (AC-3) (+)                                               |
| KRK29 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                     |
| KRK30 | + | Benekli (AC-4/5/31) ++, Nükleolar (AC-8) +, Sitoplazma ayrık noktalar (AC-18) ++            |
| KRK31 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Nükleolar (AC-8) (+)                                               |
| KRK32 | - |                                                                                             |
| KRK33 | - | Sitoplazma yoğun ince benekli (AC-19) ++                                                    |
| KRK34 | - |                                                                                             |
| KRK35 | - |                                                                                             |
| KRK36 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                     |
| KRK37 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                     |
| KRK38 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                     |
| KRK39 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Nükleolar (AC-8) ++                                                |
| KRK40 | - |                                                                                             |
| KRK41 | + | Nükleolar (AC-8) (+)                                                                        |
| KRK42 | - |                                                                                             |
| KRK43 | - |                                                                                             |
| KRK44 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Nükleolar (AC-8) (+), Sitoplazma ayrık noktalar (AC-18) +          |
| KRK45 | + | Benekli (AC-4/5/31) ++, Nükleolar (AC-8) ++, Sitoplazma yoğun ince benekli (AC-19) +        |
| KRK46 | - | İğsi iplikçikler (AC-25) ++                                                                 |
| KRK47 | - |                                                                                             |
| KRK48 | - |                                                                                             |

|       |   |                                                                                                |
|-------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KRK49 | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Sitoplazma retiküler (AC-21) +++ (Şekil 5A)                             |
| KRK50 | + | Nükleolar (AC-9) +++ (Şekil 5B)                                                                |
| KRK51 | - |                                                                                                |
| KRK52 | + | Benekli (AC-4/5/31) +++ (Şekil 5C)                                                             |
| KRK53 | + | Düz nükleer membran (AC-11) (+)                                                                |
| KRK54 | - | Hücreler arası köprü (AC-27) (+)                                                               |
| KRK55 | - | Hücreler arası köprü (AC-27) (+)                                                               |
| KRK56 | - | Hücreler arası köprü (AC-27) +, Çubuk ve halkalar (AC-23) +                                    |
| KRK57 | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Homojen (AC-1) +, Hücreler arası köprü (AC-27) +                        |
| KRK58 | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Homojen (AC-1) +, Hücreler arası köprü (AC-27) +                        |
| KRK59 | + | Nükleolar (AC-9) +, Hücreler arası köprü (AC-27) ++                                            |
| KR60  | + | Hücreler arası köprü (AC-27) ++, CENP-F (AC-14) (+)                                            |
| MK1   | + | Benekli (AC-4/5/31) ++                                                                         |
| MK2   | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Sitoplazma retiküler (AC-21) +, Çubuk ve halkalar (AC-23) ++ (Şekil 5D) |
| MK3   | - | Sitoplazma retiküler (AC-21) (+)                                                               |
| MK4   | + | Yoğun ince benekli (AC-2) ++                                                                   |
| MK5   | - |                                                                                                |
| MK6   | + | Benekli (AC-4/5/31) ++, Sitoplazma yoğun ince benekli (AC-19) +                                |
| MK7   | - |                                                                                                |
| MK8   | + | Benekli (AC-4/5/31) +,                                                                         |
| MK9   | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Nükleolar (AC-8) ++                                                     |
| MK10  | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Sentrozom (AC-24) +                                                   |
| MK11  | - | Sitoplazma retiküler (AC-21) +                                                                 |
| MK12  | + | Sentromer (AC-3) +++ (Şekil 5E)                                                                |
| MK13  | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                        |
| MK14  | + | İğsi iplikçikler (AC-25) +, Benekli (AC-4/5/31) (+)                                            |
| MK15  | - |                                                                                                |
| MK16  | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Sentrozom (AC-24) (+)                                                   |

|      |   |                                                                                                                                                     |
|------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MK17 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                                                                             |
| MK18 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Golgi (AC-22) +                                                                                                            |
| MK19 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Nükleolar (AC-8) (+)                                                                                                       |
| MK20 | - |                                                                                                                                                     |
| MK21 | - |                                                                                                                                                     |
| MK22 | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Az sayıda nükleer noktalar (AC-7) +                                                                                          |
| MK23 | - | Sitoplazma filamentöz (AC-16) (+)                                                                                                                   |
| MK24 | - |                                                                                                                                                     |
| MK25 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Sitoplazma retiküler (AC-21) (+), Sitoplazma yoğun ince benekli (AC-19) (+), Sentrozom (AC-24) (+)                         |
| MK26 | + | Nükleolar (AC-8) +                                                                                                                                  |
| MK27 | - | Hücreler arası köprü (AC-27) (+)                                                                                                                    |
| MK28 | - | İğsi iplikçikler (AC-25) ++, Hücreler arası köprü (AC-27) ++                                                                                        |
| MK29 | - | Hücreler arası köprü (AC-27) ++                                                                                                                     |
| MK30 | + | Benekli (AC-4/5/31) +, Nükleolar (AC-8) +, Sitoplazma yoğun ince benekli (AC-19) +, Hücreler arası köprü (AC-27) +++, CENP-F (AC-14) +++ (Şekil 6F) |
| KG1  | + | Benekli (AC-4/5/31) (+), Nükleolar (AC-10) (+)                                                                                                      |
| KG2  | + | Benekli (AC-4/5/31) +                                                                                                                               |
| KG3  | - |                                                                                                                                                     |
| KG4  | + | Nükleolar (AC-8) (+)                                                                                                                                |
| KG5  | + | Sitoplazma retiküler (AC-21) (+), Yoğun ince benekli (AC-2) ++                                                                                      |
| KG6  | - |                                                                                                                                                     |
| KG7  | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)                                                                                                                             |
| KG8  | - |                                                                                                                                                     |
| KG9  | - |                                                                                                                                                     |
| KG10 | - |                                                                                                                                                     |
| KG11 | + | Yoğun ince benekli (AC-2) (+)                                                                                                                       |
| KG12 | - |                                                                                                                                                     |
| KG13 | - |                                                                                                                                                     |

---

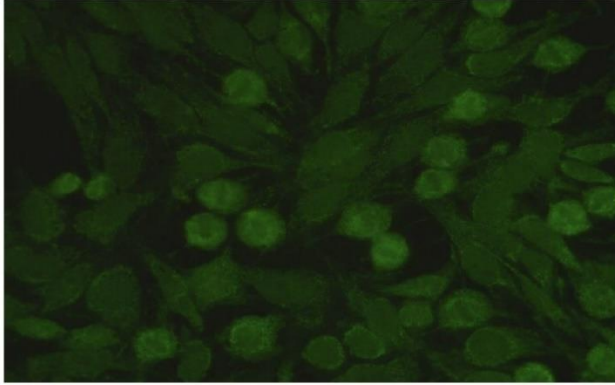
|      |   |                             |
|------|---|-----------------------------|
| KG14 | - |                             |
| KG15 | - |                             |
| KG16 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)     |
| KG17 | - |                             |
| KG18 | - |                             |
| KG19 | - |                             |
| KG20 | - |                             |
| KG21 | - |                             |
| KG22 | - |                             |
| KG23 | - |                             |
| KG24 | - |                             |
| KG25 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)     |
| KG26 | - |                             |
| KG27 | - |                             |
| KG28 | - |                             |
| KG29 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)     |
| KG30 | - |                             |
| KG31 | - |                             |
| KG32 | - |                             |
| KG33 | - |                             |
| KG34 | - |                             |
| KG35 | - |                             |
| KG36 | - |                             |
| KG37 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)     |
| KG38 | - |                             |
| KG39 | + | Yoğun ince benekli (AC-2) + |
| KG40 | - |                             |
| KG41 | - |                             |
| KG42 | - |                             |
| KG43 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)     |
| KG44 | + | Nükleolar (AC-8) (+)        |
| KG45 | - |                             |

---

|      |   |                                  |
|------|---|----------------------------------|
| KG46 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)          |
| KG47 | + | Benekli (AC-4/5/31) (+)          |
| KG48 | - |                                  |
| KG49 | - |                                  |
| KG50 | - |                                  |
| KG51 | - |                                  |
| KG52 | + | Benekli (AC-4/5/31) +            |
| KG53 | - |                                  |
| KG54 | - |                                  |
| KG55 | - | Sentrozom (AC-24) +              |
| KG56 | - |                                  |
| KG57 | + | Nükleolar (AC-8) (+)             |
| KG58 | - |                                  |
| KG59 | - |                                  |
| KG60 | - | Hücreler arası köprü (AC-27) (+) |

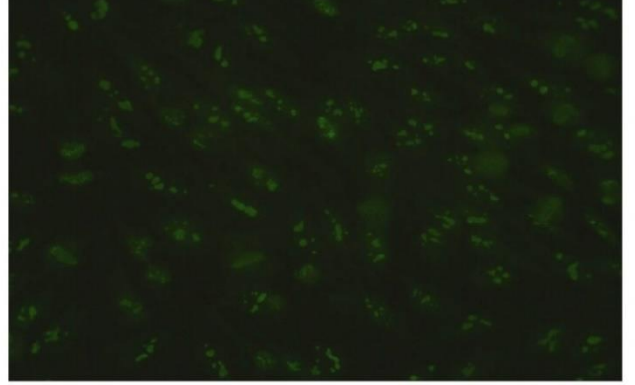
(+): zayıf pozitif

A



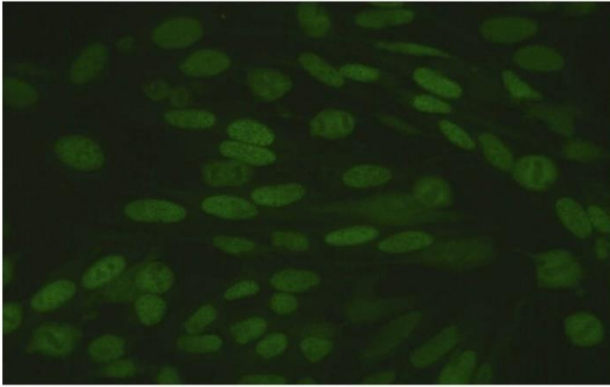
KRK49: AC-4/5/31 +, AC-21 +++

B



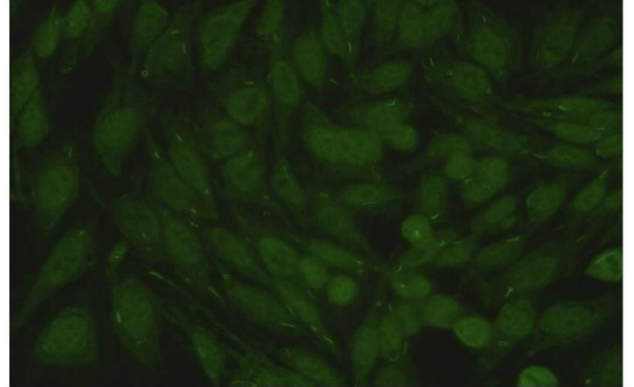
KRK50: AC-9 +++

C



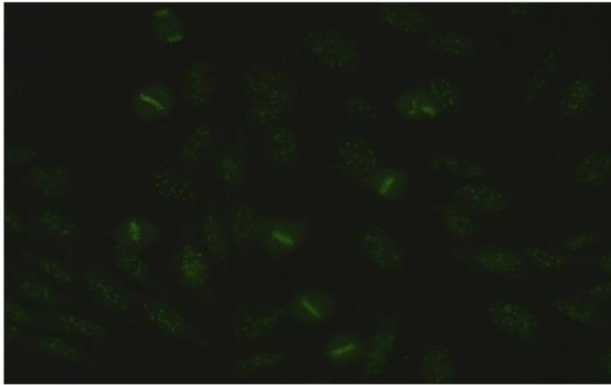
KRK52: AC-4/5/31 +++

D



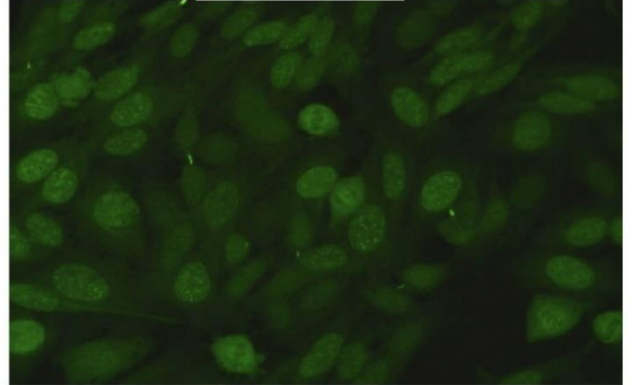
MK2: AC-4/5/31 +, AC-21 +, AC-23 ++

E



MK12: AC-3 +++

F



MK30: AC-4/5/31 +, AC-8 +, AC-19 +, AC-14 +, AC-27 +++

Şekil 6. Çalışmadaki bazı hastaların IIF yöntemi ile 40x objektifle bakılan ANA görüntülerine örnekler

Çalışmamıza dahil edilen hem hasta hem de kontrol grubunun anti-ENA pozitiflik durumu ve alt grup sonuçları Tablo 16’da verildi. Çalışmadaki bazı hastaların immüno blot yöntemi ile değerlendirilen ENA sonuçları Şekil 6’da gösterildi.

**Tablo 16.** Çalışma popülasyonunun anti-ENA pozitiflik durumu ve alt tiplerinin sonuçları

| Hasta Kodu | ENA | ENA alt grup                                       |
|------------|-----|----------------------------------------------------|
| KRK1       | -   |                                                    |
| KRK2       | +   | Mi-2 (+)                                           |
| KRK3       | -   |                                                    |
| KRK4       | +   | Mi-2 (+), Ku (+), PM-Scl100 +, Rib. P-proteini (+) |
| KRK5       | -   |                                                    |
| KRK6       | +   | Rib. P-proteini +, DFS70 +                         |
| KRK7       | +   | Ku (+)                                             |
| KRK8       | +   | Mi-2 (+), AMA-M2 + (Şekil 6A)                      |
| KRK9       | +   | PM-Scl100 ++ (Şekil 6B)                            |
| KRK10      | -   |                                                    |
| KRK11      | +   | Jo-1 +                                             |
| KRK12      | -   |                                                    |
| KRK13      | +   | PM-Scl100 (+)                                      |
| KRK14      | -   |                                                    |
| KRK15      | +   | Ro-52 +                                            |
| KRK16      | -   |                                                    |
| KRK17      | +   | Mi-2 +                                             |
| KRK18      | +   | Histonlar (+)                                      |
| KRK19      | -   |                                                    |
| KRK20      | +   | PCNA +                                             |
| KRK21      | +   | Ku (+)                                             |
| KRK22      | -   |                                                    |
| KRK23      | +   | Mi-2 (+)                                           |

---

|       |   |                                                   |
|-------|---|---------------------------------------------------|
| KRK24 | - |                                                   |
| KRK25 | - |                                                   |
| KRK26 | + | PM-Scl100 +                                       |
| KRK27 | - |                                                   |
| KRK28 | + | CENP B (+)                                        |
| KRK29 | + | Mi-2 +, SS-B +, PM-Scl100 (+)                     |
| KRK30 | - |                                                   |
| KRK31 | + | PM-Scl100 (+)                                     |
| KRK32 | - |                                                   |
| KRK33 | - |                                                   |
| KRK34 | - |                                                   |
| KRK35 | - |                                                   |
| KRK36 | + | Ro-52 (+)                                         |
| KRK37 | - |                                                   |
| KRK38 | - |                                                   |
| KRK39 | + | CENP B (+)                                        |
| KRK40 | - |                                                   |
| KRK41 | + | PM-Scl100 +                                       |
| KRK42 | - |                                                   |
| KRK43 | - |                                                   |
| KRK44 | + | Ku (+)                                            |
| KRK45 | + | Mi-2 (+), Ro-52 (+), PCNA (+), Rib. P-protein (+) |
| KRK46 | - |                                                   |
| KRK47 | - |                                                   |
| KRK48 | - |                                                   |
| KRK49 | - |                                                   |
| KRK50 | - |                                                   |
| KRK51 | - |                                                   |
| KRK52 | - |                                                   |
| KRK53 | - |                                                   |
| KRK54 | - |                                                   |
| KRK55 | - |                                                   |

---

---

|       |   |                              |
|-------|---|------------------------------|
| KRK56 | - |                              |
| KRK57 | + | nRNP/Sm (+)                  |
| KRK58 | - |                              |
| KRK59 | - |                              |
| KRK60 | - |                              |
| MK1   | - |                              |
| MK2   | + | Jo-1 (+)                     |
| MK3   | - |                              |
| MK4   | - |                              |
| MK5   | - |                              |
| MK6   | - |                              |
| MK7   | - |                              |
| MK8   | - |                              |
| MK9   | - |                              |
| MK10  | - |                              |
| MK11  | - |                              |
| MK12  | + | CENP B +++ (Şekil 6C)        |
| MK13  | + | Mi-2 ++, Sm (+), PM-Scl100 + |
| MK14  | + | Jo-1 (+)                     |
| MK15  | + | dsDNA (+)                    |
| MK16  | + | Ku (+)                       |
| MK17  | - |                              |
| MK18  | - |                              |
| MK19  | - |                              |
| MK20  | - |                              |
| MK21  | - |                              |
| MK22  | - |                              |
| MK23  | - |                              |
| MK24  | - |                              |
| MK25  | + | Mi-2 +, Ku (+), nRNP/Sm +    |
| MK26  | - |                              |
| MK27  | + | Scl-70 (+), CENP B (+)       |

---

---

|      |   |                        |
|------|---|------------------------|
| MK28 | - |                        |
| MK29 | - |                        |
| MK30 | + | Mi-2 (+), PM-Scl100 ++ |
| KG1  | + | Scl-70 +++             |
| KG2  | - |                        |
| KG3  | - |                        |
| KG4  | - |                        |
| KG5  | + | DFS70 ++               |
| KG6  | - |                        |
| KG7  | - |                        |
| KG8  | - |                        |
| KG9  | - |                        |
| KG10 | - |                        |
| KG11 | - |                        |
| KG12 | - |                        |
| KG13 | - |                        |
| KG14 | - |                        |
| KG15 | - |                        |
| KG16 | - |                        |
| KG17 | - |                        |
| KG18 | - |                        |
| KG19 | - |                        |
| KG20 | - |                        |
| KG21 | - |                        |
| KG22 | - |                        |
| KG23 | - |                        |
| KG24 | - |                        |
| KG25 | - |                        |
| KG26 | - |                        |
| KG27 | - |                        |
| KG28 | - |                        |
| KG29 | + | Ro-52 +                |

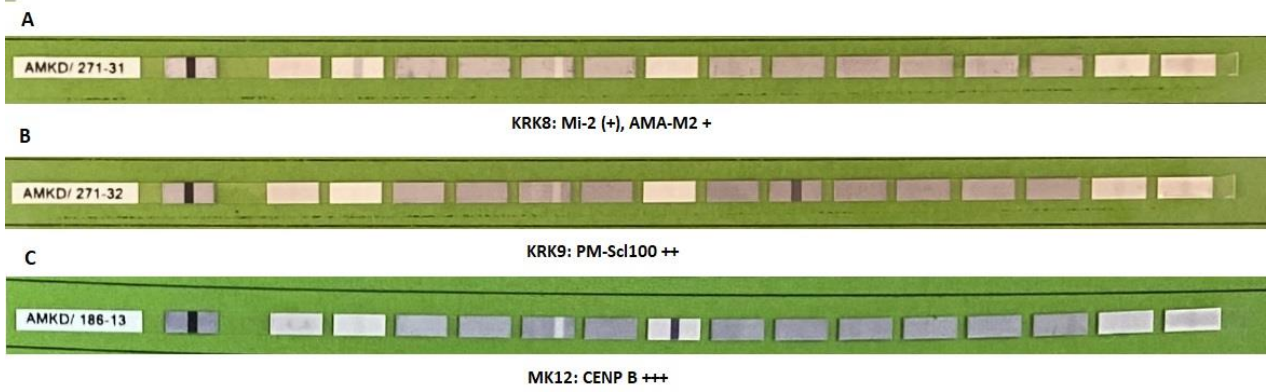
---

---

|      |   |           |
|------|---|-----------|
| KG30 | - |           |
| KG31 | - |           |
| KG32 | - |           |
| KG33 | - |           |
| KG34 | - |           |
| KG35 | - |           |
| KG36 | - |           |
| KG37 | - |           |
| KG38 | - |           |
| KG39 | + | DFS70 ++  |
| KG40 | - |           |
| KG41 | - |           |
| KG42 | - |           |
| KG43 | - |           |
| KG44 | - |           |
| KG45 | - |           |
| KG46 | + | SS-A +    |
| KG47 | - |           |
| KG48 | - |           |
| KG49 | - |           |
| KG50 | - |           |
| KG51 | - |           |
| KG52 | + | Ku +++    |
| KG53 | - |           |
| KG54 | - |           |
| KG55 | + | DFS70 (+) |
| KG56 | - |           |
| KG57 | + | Jo-1 (+)  |
| KG58 | - |           |
| KG59 | - |           |
| KG60 | - |           |

---

(+): zayıf pozitif



**Şekil 6.** Çalışmadaki bazı hastaların immüno blot yöntemi ile değerlendirilen ENA sonuçları

Çalışma grubumuzdaki bireylerde kanser varlığı, KRK varlığı ve MK varlığı ile ANA/anti-ENA pozitifliği arasında korelasyon incelendi. ANA pozitifliğinin üç grupta da anlamlı korelasyonu saptandı. Anti-ENA pozitifliği ile tüm kanser ve KRK grubu ile anlamlı korelasyon bulunurken, MK ile korelasyonu anlamlı bulunmadı (Tablo 17).

**Tablo 17:** Kanser grupları ve ANA / anti-ENA pozitifliği arasındaki korelasyonun karşılaştırılması

|                           | ANA      |                  | Anti-ENA |              |
|---------------------------|----------|------------------|----------|--------------|
|                           | R değeri | p değeri         | R değeri | p değeri     |
| Tüm Kanser Varlığı        | 0,632    | <b>&lt;0,001</b> | 0,556    | <b>0,002</b> |
| Kolorektal Kanser Varlığı | 0,651    | <b>&lt;0,001</b> | 0,602    | <b>0,001</b> |
| Mide Kanseri Varlığı      | 0,606    | <b>0,004</b>     | 0,201    | 0,058        |

Çalışma popülasyonumuzda kanser varlığının öngörücü parametrelerini saptamak için regresyon analizi yapıldı. Yapılan tek değişkenli regresyon analizinde; vücut kitle indeksi ( $p=0,044$ ), hemoglobin ( $p<0,001$ ), lenfosit sayısı ( $p=0,033$ ), nötrofil sayısı ( $p=0,001$ ), ALT ( $p=0,028$ ), total protein ( $p=0,006$ ), CRP ( $p<0,001$ ), LDH ( $p=0,033$ ), ANA ( $p<0,001$ ) ve anti-ENA ( $p=0,002$ ) bir kişide kanser varlığının bağımlı öngörücüleri olarak saptandı (Tablo 19). Çok değişkenli regresyon analizinde ise LDH ( $p=0,032$ ), ANA ( $p=0,041$ ) ve anti-ENA ( $p=0,020$ ) kanser varlığının bağımsız öngörücüleri olarak saptandı (Tablo 18).

**Tablo 18:** Kanser varlığını öngörmek için yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

| Değişken        | Tek değişkenli |             |                  | Çok değişkenli |              |              |
|-----------------|----------------|-------------|------------------|----------------|--------------|--------------|
|                 | OR             | CI95%       | p                | OR             | CI95%        | p            |
| VKİ             | 0,934          | 0,874-0,998 | <b>0,044</b>     | 0,908          | 0,807-1,021  | 0,105        |
| Hemoglobin      | 0,682          | 0,580-0,803 | <b>&lt;0,001</b> | 0,874          | 0,638-1,198  | 0,404        |
| Lenfosit Sayısı | 0,656          | 0,446-0,966 | <b>0,033</b>     | 2,077          | 0,774-5,575  | 0,147        |
| Nötrofil Sayısı | 1,306          | 1,112-1,533 | <b>0,001</b>     | 0,990          | 0,727-1,348  | 0,949        |
| ALT             | 0,976          | 0,955-0,997 | <b>0,028</b>     | 0,974          | 0,936-1,013  | 0,193        |
| Total Protein   | 0,911          | 0,852-0,974 | <b>0,006</b>     | 0,931          | 0,826-1,048  | 0,236        |
| CRP             | 1,082          | 1,036-1,130 | <b>&lt;0,001</b> | 1,037          | 0,989-1,088  | 0,133        |
| LDH             | 1,010          | 1,001-1,019 | <b>0,033</b>     | 1,019          | 1,002-1,037  | <b>0,032</b> |
| ANA             | 4,166          | 2,059-8,431 | <b>&lt;0,001</b> | 3,181          | 1,114-12,498 | <b>0,041</b> |
| Anti-ENA        | 3,763          | 1,594-8,884 | <b>0,002</b>     | 7,700          | 1,097-32,320 | <b>0,020</b> |

Kanser hastalarında ANA ve anti-ENA pozitifliği ile hastaların histopatolojik değerlendirmeleri ve tümör evreleri arasındaki ilişki Tablo 19’da verildi. ANA pozitifliği ile kanserin boyutu, histolojik tipi, histolojik derecesi, lenfovasküler invazyonu, perinöral invazyonu, MMR protein immünohistokimyasal analizleri ve tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19). Anti-ENA pozitifliği ile sadece MSH-2 pozitifliği ve MSH-6 pozitifliği arasında fark

saptandı. Diğer parametreler ile anti-ENA pozitifliği arasında fark saptanmadı (Tablo 19).

**Tablo 19:** Kansere hastalarının patoloji sonuçlarının ANA ve anti-ENA pozitifliği ile karşılaştırılması

|                        | ANA +         | ANA -            | p     | ENA +         | ENA -         | p            |
|------------------------|---------------|------------------|-------|---------------|---------------|--------------|
| Endoskopi / Rezeksiyon | 9 /47         | 11 / 22          | 0,059 | 7 / 26        | 13 /43        | 0,827        |
| Tümör boyutu           | 21,06 (2-500) | 19,52 (1,08-247) | 0,837 | 21,13 (2-500) | 21 (0,88-247) | 0,908        |
| Histolojik Tip         |               |                  | 0,233 |               |               | 0,166        |
| Adenokarsinom          | 33 (58,9)     | 21 (61,7)        |       | 19 (57,5)     | 35 (61,4)     |              |
| Zayıf koheziv karsinom | 7 (12,5)      | 3 (9)            |       | 5 (15,1)      | 5 (8,7)       |              |
| Mikst karsinom         | 1 (1,8)       | 4 (11,7)         |       | 0 (-)         | 5 (8,7)       |              |
| Tübüler adenokarsinom  | 8 (14,2)      | 4 (11,7)         |       | 3 (9)         | 9 (15,8)      |              |
| Müsinöz adenokarsinom  | 6 (10,7)      | 1 (3)            |       | 4 (12,1)      | 3 (5,2)       |              |
| Serrated adenokarsinom | 1 (1,8)       | 0 (-)            |       | 1 (3)         | 0 (-)         |              |
| Papiller adenokarsinom | 0 (-)         | 1 (3)            |       | 1 (3)         | 0 (-)         |              |
| Lenfovasküler invazyon | 22 (46,8)     | 12 (54,5)        | 0,549 | 13 (50)       | 21 (48,8)     | 0,925        |
| Perinöral invazyon     | 21 (44,6)     | 8 (36,3)         | 0,514 | 12 (46)       | 17 (39,5)     | 0,589        |
| Histolojik derece      |               |                  | 0,285 |               |               | 0,661        |
| 1                      | 4 (9,7)       | 5 (21,7)         |       | 2 (9,5)       | 7 (16)        |              |
| 2                      | 27 (65,8)     | 11 (47,8)        |       | 14 (66)       | 24 (55,8)     |              |
| 3                      | 10 (24,4)     | 7 (30,43)        |       | 5 (23,8)      | 12 (27,9)     |              |
| MLH-1                  | 5 (9,8)       | 4 (15,3)         | 0,471 | 4 (13,3)      | 5 (10,6)      | 0,720        |
| MSH-2                  | 4 (7,6)       | 1 (3,7)          | 0,490 | 5 (16,1)      | 0 (-)         | <b>0,004</b> |
| MSH-6                  | 3 (5,7)       | 1 (3,7)          | 0,691 | 4 (13)        | 0 (-)         | <b>0,011</b> |
| PMS-2                  | 4 (8,3)       | 5 (18,5)         | 0,193 | 4 (13,7)      | 5 (10,8)      | 0,704        |
| C-erbB-2 pozitifliği   | 8 (15)        | 8 (32)           | 0,084 | 6 (20)        | 10 (21)       | 0,929        |
| Tümör Evre             |               |                  | 0,903 |               |               | 0,245        |
| 1                      | 3 (18,7)      | 2 (10)           |       | 1 (3,7)       | 4 (10)        |              |
| 2                      | 17 (36,9)     | 7 (35)           |       | 7 (27)        | 17 (42,5)     |              |
| 3                      | 19 (41,3)     | 7 (35)           |       | 14 (54)       | 12 (30)       |              |
| 4                      | 7 (15,2)      | 4 (20)           |       | 4 (16,3)      | 7 (17,5)      |              |

Kanser grubunda ANA ve anti-ENA pozitifliğinin sık kullanılan inflamatuvar ve nütisyon-inflamatuvar indeksleriyle arasındaki ilişki Tablo 20’de karşılaştırıldı. ANA ve anti-ENA pozitifliği ile hem SII hem de PNİ arasında anlamlı ilişki saptandı.

**Tablo 20:** Kanser hastalarında inflamatuvar indeksler ve ANA / ENA pozitifliğinin karşılaştırılması

|     | ANA +             | ANA -             | p            | ENA +              | ENA -                 | p            |
|-----|-------------------|-------------------|--------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| SII | 848 (29,5-4479,6) | 537,9 (33,1-5818) | <b>0,022</b> | 861,1 (198,2-4160) | 599,3 (29,55-5818,37) | <b>0,049</b> |
| PNİ | 40,3 (28,7-62,15) | 51,2 (26,5-67,2)  | <b>0,010</b> | 41,05 (28,7-62,15) | 52,5 (26,5-67,2)      | <b>0,003</b> |

## 5. TARTIŞMA

Kanser, vücuttaki normal bir hücrenin transformasyonu ile beraber normal hücrelerle koordine olmayan ve durmadan büyüyen hücrelere dönüşmesidir. Son yılların morbidite ve mortalitesi en yüksek hastalıklarından biridir ve gün geçtikçe sıklığı artmaktadır (21,22).

Kanser birçok farklı mekanizma ile oluşabilmektedir ve otoimmünite ile ilişkisi hala araştırma konusudur. Bağışıklık sistemi hem otoimmünite hem de kanser için çok önemlidir. Otoimmünite bağışıklık sisteminin kendinden olanı tanıyamamasıyla, kanser ise bağışıklık sisteminin malign hücreleri tanıyamamasıyla oluşur (124,128).

Kanser hastalarında otoantikorların yeri birçok çalışma ile araştırılmıştır (130,132,136). Otoantikorlar arasında klinikte en yaygın olarak kullanılan ANA da birçok kanser çalışmasına konu olmuştur (137-139). Çalışmamızda en yaygın kanserler arasında bulunan KRK ve MK'nın hem kontrol grubu hem de birbirleri ile otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırılması yapılmıştır (60). IIF yöntemi ile saptanan ANA pozitifliği ve ANA paternleri incelenmiştir. ANA pozitifliğinden bağımsız olarak tüm hastaların anti-ENA profili ve alt parametreleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın metodolojisi hem otoantikor kapsamı hem de kanser gruplarının birbiri ile farklılıklarını incelemek adına literatürde daha önce bulunmamaktadır. Çalışmamızda kanser hastalarını kontrol grubundan ayırma konusunda hem ANA hem de anti-ENA'nın başarılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca her iki kanser türünde de ANA ve anti-ENA; kanser varlığının bağımsız öngörücüleri olarak bulunmuştur.

Çalışma popülasyonumuz incelendiğinde KRK hastalarında %63,3, MK hastalarında ise %60 ANA pozitifliği saptanmıştır. Bu pozitiflik hem kolorektal hem mide hem de her iki kanser grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda KRK hastalarında %51,1 ANA pozitifliği ve MK hastalarında %57,3 ANA pozitifliği saptanmıştır (143,144). Kontrol grubu kanser grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olarak seçilmiştir. Kontrol

grubuna aktif enfeksiyon, gastrointestinal kanser veya otoimmün hastalık şüphesi olduğu düşünülen bireyler dahil edilmemiştir. Kontrol grubunda ANA pozitifliği %28,3 olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında sağlıklı popülasyonlarda ANA pozitifliği %7 ile %26 arasında değişmektedir (106,108). Çalışmamızdaki kontrol grubunda bu oranın yüksek olmasının nedeni; kontrol grubunun kanser grubu ile yaş olarak eşleştirilmiş bir grup olarak seçilmiş olması ve ileri yaş sebebiyle bu bireylerde ek hastalıklar varlığı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız demografik verileri arasında hasta grupları arasında farklılık izlenmemiştir. Vücut kitle indeksinin kanser hastalarında daha düşük saptanması hastalık patogenezinin doğal bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda KRK grubunda hemoglobin ortalama değeri 11,85 g/dL ve MK grubunda 11,15 g/dL iken kontrol grubunda 14 g/dL olarak tespit edilmiştir. Aynı şekilde hematokrit değeri de her iki kanser grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ölçülmüştür. Zhang ve arkadaşları (145) yaptıkları bir çalışmada 4955 kanser hastasından 1717'sine anemi tanısı koymuştur bu da mevcut bulgularımızı desteklemektedir. Tam kan parametrelerinden bir diğer dikkat çekici sonuçlar beyaz küre değeri ve bunun alt gruplarında olmuştur. Beyaz küre değeri yüksek inflamasyonun en temel göstergelerinden olup kanser gruplarında daha yüksek olması klinik olarak da önceki çalışma sonuçları ile uyumlu olmuştur (146). Ancak genel olarak beyaz küre değeri kanser gruplarında yüksek saptansa da lenfosit sayısının bu hastalarda bariz düşük olduğu izlenmiştir. Literatüre bakıldığında; Constantinescu ve arkadaşları (147) beyaz küre hücrelerinin KRK üzerinde koruyucu etkisi olduğunu saptamıştır. Kanser gruplarında bizim çalışmamızda olduğu gibi daha düşük lenfosit sayıları izlenmiştir. Bu etkiyi de tümör infiltre eden lenfositlerin etkisinin KRK'daki rolleri üzerinden patogenetik olarak açıklayan meta analizler vardır (148). Karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları ve LDH düzeyleri arasında iki kanser grubunda da fark görülmüştür. Karaciğer fonksiyon testlerinin düşüklüğünün KRK varlığını öngörme konusunda önemli bir ipucu olabileceği 2021 yılında He ve arkadaşları (149) tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da hem AST hem de ALT değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Yine çalışmalarla gösterilmiştir ki kanser tanısı sonrasında yüksek karaciğer fonksiyon testleri prognoz açısından risk oluşturmaktadır (150,151). Akut faz reaktanlarının tek

bir ölçümle uzun vadeli bir hastalık sürecine olan etkisini belirlemek sınırlı olsa da CRP'nin yüksek olmasının MK ve KRK ile ilişkisi çalışmamızda olduğu gibi literatürde de gösterilmiştir (152). LDH, pirüvati laktata dönüştürerek glikolitik sürecin bir parçası olarak rol oynar ve kanser metabolizmasında bu sürecin artışı önemlidir. Bu nedenle LDH birçok kanser türünde anormal derecede yüksek saptanmıştır (153). Çalışmamızda LDH; KRK ve MK hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olmakla birlikte kanser varlığını öngörmeye bağımsız bir öngörücü olarak saptanmıştır. MK hastalarında albümin ve total protein düşüklüğü çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. MK hastalarında albümin hem tanısal hem prognostik bir parametre olarak klinik öneme sahiptir (154). Çalışmamızda KRK hastalarında albümin ve total protein numerik olarak daha düşük izlense de MK grubunda oluşan istatistiksel fark bu grupta oluşmamıştır. Beslenme üzerine yapılan çalışmalarda MK hastalarında yetersiz beslenmenin KRK hastalarına göre daha sık saptandığının ifade edilmesi çalışmamızdaki iki kanser grubu arasındaki farkın açıklayıcısı olmuştur (155).

Çalışmamızdaki asıl amacın kanser hastalarında ANA'nın önemini araştırmak olduğu aşikârdır. Bu nedenle ANA pozitifliğini değerlendirmek için kullanılacak metot çalışmamızın kanıt seviyesi için önem oluşturmaktadır. ANA tespiti için en sık kullanılan yöntem indirekt immünfloresan (IIF) yöntemidir. IIF yöntemi dışında; çift yönlü immünodifüzyon, radyoimmunoassay, kemiluminesan immunoassay, enzim işaretli immünosorbent assay (ELISA), immünodot, immünoblot, mikro array, multipleks lazer florometri yöntemleri de mevcuttur (156). Amerikan ve Avrupa Romatoloji Dernekleri tarafından ANA saptanmasında kabul edilen altın standart yöntem IIF yöntemidir (157). Çalışmamızda HEp-2 hücre substratı üzerinden ANA-IIF yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmamızın hasta ve kontrol gruplarındaki ANA pozitiflik oranlarından yukarıda bahsedilmiştir. ANA paternleri incelendiğinde; KRK ve MK hasta gruplarında en çok görülen nükleer paternler benekli ve nükleoler olarak bulunmuştur. Benzer şekilde kontrol grubunda da en çok görülen nükleer paternleri benekli ve nükleoler paternler oluşturmaktadır. Kanser hastaları ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada kanser grubunda da kontrol grubunda da en çok görülen

nükleer paternler benekli, homojen ve nükleoler paternler olarak görülmüştür (142). Çalışmamızda ise homojen patern KRK grubunda ve sadece iki hastada görülmüştür.

Sistemik romatizmal hastalığı olmayan 45 KRK hastası ile yapılan bir çalışmada, IIF yöntemiyle çalışılan ANA testi pozitifler arasında benekli patern çalışmamızdaki gibi en çok görülen patern olarak bulunmuştur (146).

Al-Shukaili ve arkadaşlarının (143) MK hastalarında yaptıkları bir çalışmada kanser ve kontrol gruplarında en çok görülen ANA paterni yine bizim çalışmamızdaki gibi benekli olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hem kanser hastalarında hem de kontrol grubunda en sık görülen nükleer patern benekli patern olmakla birlikte kanser gruplarında daha yüksek oranda (KRK %45, MK %50) benekli patern saptandığı görülmüştür. Kontrol grubunda bu oran %18,3 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki tüm katılımcıların tek tek ANA sonuçlarına bakıldığında ise kontrol grubundaki pozitiflik titrelerinin kanser grubundaki pozitiflik titre sonuçlarına kıyasen daha düşük olduğu da görülmektedir.

Amandine ve arkadaşlarının (139) yaptığı çalışmaya göre nükleoler paterni pozitif kişilerin %10,4'ünde kanser saptanmış ve bu homojen ve benekli paterni (%5) olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da kanser gruplarında homojen ve benekli paterne birlikte sahip yalnızca iki tane KRK hastası varken nükleoler paterne sahip kanser hastası sayısı toplamda 18 olarak ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Nükleer paternlerden biri olan CENP-F ile kanser arasında çok güçlü bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Anti-CENP-F pozitif olan hastalarda malignite saptanma oranı %50-80 arasında olduğu saptanmış ve hatta anti-CENP-F'nin kanser erken teşhisinde klinik önemi olabileceği belirtilmiştir (158, 159). Bizim çalışmamızda bir KRK, bir MK olmak üzere toplam iki hastada anti-CENP-F saptanmıştır.

Çalışmamızda sitoplazmik patern pozitifliği KRK grubunda %23,3, MK grubunda %33,3 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise %1,66 oranında ve sadece bir kişide pozitif bulunmuştur. Lang ve arkadaşlarının (142) yapmış olduğu çalışmada kanser hastalarında sitoplazmik paternlerin saptanma oranı %21,95 ile dikkat çekmektedir. Çalışmamızdaki sitoplazmik paternler detaylı incelendiğinde en çok

görülen paternler sitoplazma retiküler ve sitoplazma yoğun ince benekli olarak tespit edilmiştir. Sitoplazma retiküler patern görülme sıklığı MK grubunda kontrol grubuna kıyasen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla izlenmiştir.

Çalışmamızdaki mitotik paternler incelendiğinde; hücreler arası köprü en sık saptanan patern olarak karşımıza çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. KKK grubunda %11,6 oranında, MK grubunda %13,3 oranında saptanırken kontrol grubunda %1,6 oranında saptanmıştır. Hücreler arası köprü paterni ile kanser varlığı arasındaki ilişkiye Staruszkiewicz ve arkadaşlarının (160) 2023'te yapmış olduğu derlemede yer verilmiş olup çalışmamız da bu nadir görülen ANA paterninin kanser ile ilişkisini ortaya koymuştur. İgşi iplikçikler iki kanser grubunda da ikişer hastada pozitif saptanırken; sentrozom MK grubunda üç hastada saptanmış olup KKK grubunda hiç saptanmamıştır. İki kanser grubu arasında ANA paternlerinin farklılığı incelendiğinde MK grubunda sentrozom varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Mitotik patern pozitifliği nükleer ve sitoplazmik patern pozitifliğine göre daha düşük saptanmış olsa da mitotik paternler ile kanser arasındaki ilişki de çalışmalar ile gösterilmiştir (158).

Çalışmamızda kanser hastalarında görülüp kontrol gruplarında görülmeyen paternler mevcuttur. Bunlar; homojen, PCNA, igşi iplikçikler, nükleer membran, few nükleer dots, sitoplazma yoğun ince benekli, sitoplazma ince benekli, sitoplazma ayırık noktalar, sitoplazma filamentöz, sentromer, golgi, CENP-F, çubuk ve halkalar paternlerinden oluşmaktadır. Al-Shukaili ve arkadaşlarının (143) çalışmasında ise kanser grubunda görülüp kontrol grubunda görülmeyen paternler: sentrozom, multipl nükleer dots ve sitoplazmik paternler olarak bulunmuştur.

ENA' lar otoimmün ve çeşitli bağ dokusu hastalıklarında tanımlanmış olsa da ENA' ların ANA' ya benzer şekilde kanser hastalarında da klinik önemleri saptanmıştır (161). Çalışmamızda ENA paneli ile 18 farklı antijene karşı gelişen antikorlar araştırılmıştır. Bir çalışmada MK hastalarında anti-ENA %38,7 oranında pozitif bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda KKK grubunda %40, MK grubunda %30 anti-ENA pozitifliği saptanırken iki kanser birlikte değerlendirildiğinde %36,6 oranında anti-ENA pozitifliği saptanmıştır. KKK grubunda anti-Mi-2 ve anti-PM/Sc1100; MK grubunda ise anti-Mi-2, anti-PM/Sc1100 ve anti-CENP B kontrol

grubuna göre yüksek saptanmıştır. Anti-Mi-2 çalışmamızda kanser grubunda en sık saptanan ENA antikoru oldu. Anti-Mi-2 miyozit ilişkili hastalıkların tanısı ve prognozunda önemli rol oynarken anti-Mi-2 pozitif hastalarda kanser gelişiminin daha yüksek olduğu ve bu otoantikorun kanser patogenezeine etkisi olabileceği saptanmıştır (162). Anti-PM/Scl'nin kanser ile ilişkisi Bernal-Bello ve arkadaşlarının (163) skleroderma ile ilgili yapmış olduğu derlemede vurgulanmıştır. Anti-PM-Scl pozitif olan hastalarda kanser oranı 2,7 kat artmış olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da PM/Scl100 pozitifliği hem KRK hem de MK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı saptanmıştır. Çalışmamızda dikkat çeken diğer bir anti-ENA da anti-CENP B olarak görülmüştür. CENP B'ye karşı gelişen otoantikorun kanser ile olan ilişkisi Atalay ve arkadaşlarının (164) ülkemizde yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada anti-CENP B'nin meme kanserinde kontrol grubuna göre hem yüksek pozitiflik gösterdiği hem de sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise KRK hastaları ile kontrol grubu arasında fark saptanmaz iken MK hastaları ile kontrol grubu arasında anti-CENP B pozitifliği açısından istatistiksel fark saptanmıştır.

Çalışmamızda kanser gruplarındaki anti-ENA pozitifliğinin yanında kontrol grubunda da %13,3 oranında anti-ENA saptanmıştır. Bu oranı oluşturan otoantikorların hangi antijenlere karşı geliştiğine bakıldığında; Ku, SS-A, Ro-52, Scl-70, Jo-1 %1,6 oranında DFS-70 ise %5 oranında saptanmıştır. Anti-DFS-70 pozitifliği kontrol grubunda en sık saptanan anti-ENA olarak dikkat çekmiştir. Literatüre bakıldığında ise sağlıklı popülasyonda en sık saptanan anti-ENA'lar: anti-nükleozom (%1,9), anti-histon (%1,6) ve anti-PM/Scl (%1,5) olarak görülmektedir (165). Çalışmamızda kontrol grubunda saptanan anti-DFS-70 pozitiflik oranı açısından literatür tarandığında Watanabe ve arkadaşlarının (166) 2004 yılında 597 sağlıklı hastane çalışanında yapmış olduğu araştırmada %11 oranında anti-DFS-70 pozitifliği saptanmıştır. Bu da çalışma popülasyona bağlı olarak anti-DFS-70 pozitiflik oranının geniş bir aralıkta olacağının göstergesi olmuş ve bizim çalışmamızdaki oranın normal aralıkta sayılabileceğini göstermiştir.

ANA paternleri ve anti-ENA alt grup parametreleri ile çalışmamıza konu olan kanser grupları arasındaki ilişki detaylıca gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda ANA ve anti-ENA pozitifliği ile kanser varlığı arasındaki gücü sayısal olarak ortaya koymak

için korelasyon ve regresyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde ANA pozitifliği iki kanser türü ile orta derecede korelasyon (KRK R değeri=0.651, p değeri <0.001 ; MK R değeri=0.606, p değeri=0.004) sağlanmıştır. ENA pozitifliği ise KRK ile orta derecede korelasyon (R değeri=0.602, p=0.001) sağlarken MK ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon (R değeri=0.201, p değeri=0.058) sağlanmamıştır. Çalışmamızdaki tüm parametrelerin dahil edildiği tek değişkenli regresyon analizinde çalışma popülasyonumuzda kanser varlığını öngören birçok önemli parametre bulunmuştur. Anlamlı bulunan tüm bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği çok değişkenli analiz sonrasında ANA, anti-ENA ve LDH bağımsız olarak kanser varlığını öngören parametreler olarak dikkat çekmiştir.

Kanser hastalarının patoloji sonuçlarının ANA ve anti-ENA varlığı ile ilişkisi araştırıldığında; MK hastalarında DNA uyumsuzluk onarım genlerinden olan MSH-2 ve MSH-6 pozitifliği ile anti-ENA antikor pozitifliği arasında ilişki saptanmıştır. MK tedavisinde MSH-2 ve MSH-6 gibi mikrosatellit instabilitesi olan hastaların tedavi prosedürlerinin rutin uygulamalara göre farklılık içerdiği bilinmektedir (167). Bu hastaların kemoterapi süreçlerinin yeniden gözden geçirilmesi ve hatta immünoterapi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (168). Çalışmamızda saptanan anti-ENA pozitifliği ve mikrosatellit instabilite arasındaki bu ilişki daha büyük klinik çalışmalar ile teyit edilebilirse MK tedavisini yönlendirme açısından anti-ENA pozitifliğinin önemi olabileceğini düşünebiliriz.

Kanser hastalarında inflamatuvar ve beslenme indekslerinin mortalite ile ilişkisi önemlidir. En sık kullanılan inflamatuvar indekslerden biri SII 'dır. İnflamatuvar parametrelere beslenme faktörü olarak albüminin de eklenmesi ile literatürde en sık kullanılan indekslerden biri olan PNI hesaplanmaktadır. KRK ve MK hastalarında da SII ve PNI'nin mortalite ve morbidite ile ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (169,170,171,172). Çalışmamızda ANA ve anti-ENA pozitifliğinin bu kanser gruplarında daha yüksek SII ve daha düşük PNI oranları ile ilişkili olacağı saptanmıştır. Çalışmamızın metodolojisi gereği prognoz çalışması yapmış olmasak da bu veriler doğrultusunda otoantikor varlığının kanser hastalarındaki mortalite ile de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar;

Çalışmamızda KRK ve MK gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla sayıda ANA ve anti-ENA pozitifliği saptanmıştır. ANA pozitifliği tüm kanser grubunda, KRK grubunda ve MK grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Anti-ENA pozitifliği açısından KRK grubu ve tüm kanser grubu kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıyken MK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak yine de MK grubunda numerik olarak kontrol grubuna göre daha fazla sayıda Anti-ENA pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca ANA ve anti-ENA pozitifliği kanser varlığının bağımsız öngörücüleri olarak bulunmuştur

KRK hastalarında ANA paternleri incelendiğinde nükleer paternlerden benekli ve nükleolar patern; mitotik paternlerden hücreler arası köprü paterni kontrol grubuna göre kıyaslandığında daha fazla sayıda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

MK hastalarında ANA paternleri incelendiğinde nükleer paternlerden benekli, sitoplazmik paternlerden sitoplazma retiküler ve sitoplazma yoğun ince benekli, mitotik paternlerden iğsi iplikçikler ve hücreler arası köprü paternleri kontrol grubuna göre kıyaslandığında daha fazla sayıda görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

KRK ve MK hastalarının ANA paternleri birbirleri ile kıyaslandığında MK grubunda %10 oranında sentrozom pozitifliği saptanırken KRK grubunda sentrozom pozitifliği saptanmaması dikkat çekmiştir. KRK ve MK grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

KRK grubunda anti-Mi-2 ve anti-PM/Sc1100; MK grubunda anti-Mi-2, anti-PM/Sc1100 ve anti-CENP B kontrol grubuna göre daha fazla sayıda saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tüm kanser grubunun kontrol grubuna göre kıyaslanmasında ise anti-Mi-2 ve anti-PM/Sc1100 kanser grubunda daha sık bulunmuştur ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Çalışma popülasyonunda kanser varlığı, KRK varlığı ve MK varlığı ile ANA/anti-ENA pozitifliği arasındaki korelasyon incelendiğinde ANA pozitifliğinin üç grupta da anlamlı korelasyonu saptanmıştır. Anti-ENA pozitifliği ile tüm kanser varlığı ve KRK varlığı ile anlamlı korelasyonu bulunurken, MK varlığı ile korelasyonu anlamlı bulunmamıştır.

Çalışma popülasyonunda kanser varlığını öngörücü parametreleri saptamak için yapılan tek değişkenli regresyon analizinde vücut kitle indeksi, hemoglobin, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, ALT, total protein, CRP, LDH, ANA ve anti-ENA bir kişide kanser varlığının bağımlı öngörücüleri olarak saptanırken, çok değişkenli regresyon analizinde LDH, ANA ve anti-ENA kanser varlığının bağımsız öngörücüleri olarak saptanmıştır.

DNA uyumsuzluk onarım genlerinden olan MSH-2 ve MSH-6 varlığı ile anti-ENA antikor varlığı arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

ANA ve anti-ENA testlerinin kanser varlığı ile ilişkisi bulunurken kanser evrelemesi ile ilişkisi bulunmamıştır.

Her iki kanser türünde de inflamatuvar ve beslenme indeksleri ile otoantikorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

#### Öneriler;

ANA testi sonucunda, nükleer paternlerden benekli ve nükleoler; sitoplazmik paternlerden sitoplazma retiküler ve sitoplazma yoğun ince benekli; mitotik paternlerden iğsi iplikçikler ve hücreler arası köprü paternleri tespit edildiğinde diğer klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve neticesinde kanser varlığı açısından tarama yapılabilir. Özellikle sitoplazma retiküler, sitoplazma yoğun ince benekli paterni ve iğsi iplikçikler paterni MK varlığı açısından, nükleoler patern de KRK varlığı açısından tek başına olmasa da destekleyici klinik ve laboratuvar bulgular ile birlikte dikkat çekici olabilir.

ENA paneli sonucunda anti-Mi-2 ve anti-PM/Scl100 ve anti-CENP B antikorlarında pozitiflik bulunduğunda kanser varlığı açısından önemli olabilir, özellikle KRK ve MK ile ilgili klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmelidir.

Anti-ENA ve mikrosatellit instabilite ilişkisinin kanser tedavi protokolünü etkilemesini araştıracak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otoantikörler ile kanserler arasındaki ilişkinin netlik kazanması için daha fazla sayıda hasta ve kontrol gruplarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılığı kısa örnek toplama süresi ve buna bağlı örneklem büyüklüğünün az olmasıdır. İleriki çalışmalarda bunlar göz ardı edilmemelidir.



## 7. KAYNAKÇA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Jan;25(1):16-27.
2. Yan F, Yu L, Liu Z, Qi J, Wang L, Zhou M, et al. Subnational trend and driving factors for pancreatic cancer burden in China, 1990-2021: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *Ann Med.* 2025 Dec;57(1):2484465.
3. Zhang Q, Yu H, Zhong J, Cheng W, Qi Y. Global, regional, and national burden of brain and central nervous system cancer: a systematic analysis of incidence, deaths, and DALYS with predictions to 2040. *Int J Surg.* 2025 Jun 1;111(6):4033-8.
4. Al-Ishaq RK, Overy AJ, Büsselberg D. Phytochemicals and Gastrointestinal Cancer: Cellular Mechanisms and Effects to Change Cancer Progression. *Biomolecules.* 2020 Jan 8;10(1):105.
5. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2011;4(4):175-85.
6. Xie Y, Shi L, He X, Luo Y. Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2021 Apr;9(2):91-104.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-49.
8. van der Kaaij RT, Koemans WJ, van Putten M, Snaebjornsson P, Luijten JCHBM, van Dieren JM, et al. A population-based study on intestinal and diffuse type adenocarcinoma of the oesophagus and stomach in the Netherlands between 1989 and 2015. *Eur J Cancer.* 2020 May;130:23-31.
9. Hu X, Li YQ, Li QG, Ma YL, Peng JJ, Cai S. Mucinous Adenocarcinomas Histotype Can Also be a High-Risk Factor for Stage II Colorectal Cancer Patients. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(2):630-40.
10. Park EJ, Baek JH, Choi GS, Park WC, Yu CS, Kang SB, et al. The Role of Primary Tumor Resection in Colorectal Cancer Patients with Asymptomatic,

- Synchronous, Unresectable Metastasis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 16;12(8):2306.
11. Ogunwobi OO, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 27;21(15):5311.
  12. Lu X, Li Y, Li Y, Zhang X, Shi J, Feng H, et al. Prognostic and predictive biomarkers for anti-EGFR monoclonal antibody therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Nov 16;23(1):1117.
  13. Nosal RS, Superville SS, Amraei R, Varacallo MA. Biochemistry, Antinuclear Antibodies (ANA) [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Dec 29 [cited 2025 Jun 26].
  14. Kumar NN, Ahmad Dit Al Hakim S, Grygiel-Górniak B. Antinuclear Antibodies in Non-Rheumatic Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2025 Jan 1;73(1)
  15. Antony M, Thymalil C, Nagy S, Amini K, Kesselman MM. Prevalence of Antinuclear Antibodies in Patients With Coronary Artery Disease: A Scoping Review. *Cureus*. 2025 Feb;17(2):e78915.
  16. Araújo FC, Amaral ACD, Silva HJ, Santos JNV, Mendonça VA, Oliveira VC, et al. Autoantibodies as potential prognostic factors for clinical outcomes related to COVID-19: a systematic review of inception prospective cohort studies with GRADE recommendations. *Braz J Med Biol Res*. 2025;58:e13965.
  17. Kraev K, Hristov B, Uchikov P, Kraeva M, Basheva-Kraeva Y, Valova S, et al. Comprehensive Exploration of Antinuclear Antibodies (ANAs): Unveiling Clinical Significance, Associations with Cancer, and the Nuances of Differential Diagnosis in Positive ANA Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 1;14(3):320.
  18. Fiorentino DF, Casciola-Rosen L. Autoantibodies and Cancer Association: the Case of Systemic Sclerosis and Dermatomyositis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Dec;63(3):330-41.

19. Niloofa R, De Zoysa MI, Seneviratne LS. Autoantibodies in the diagnosis, prognosis, and prediction of colorectal cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(4):819-33.
20. Werner S, Chen H, Tao S, Brenner H. Systematic review: serum autoantibodies in the early detection of gastric cancer. *Int J Cancer.* 2015 May 15;136(10):2243-52.
21. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):57-70.
22. Yan W, Xiang S, Feng J, Zu X. Role of ubiquitin-specific proteases in programmed cell death of breast cancer cells. *Genes Dis.* 2025 May;12(3):101341.
23. Huang C, Li Y, He C. Oral microbes and gastrointestinal cancers: new strategies and insights. *Clin Transl Oncol.* 2025 Apr.
24. Huang J, Lucero-Prisno DE, Zhang L, Xu W, Wong SH, Ng SC, et al. Updated epidemiology of gastrointestinal cancers in East Asia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 May;20(5):271-87.
25. Zhou XM, Wong BC, Fan XM, Zhang HB, Lin MC, Kung HF, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in gastric cancer cells through up-regulation of bax and bak. *Carcinogenesis.* 2001 Sep;22(9):1393-7.
26. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer.* 2000 Feb 15;88(4):921-32.
27. Tong Y, Gao H, Qi Q, Liu X, Li J, Gao J, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. *Theranostics.* 2021;11(12):5889-910.
28. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer.* 2025 Apr 1;156(7):1336-46.
29. Carmichael JC, Mills S. Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus. In: Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow

- CB, editors. ASCRS textbook of colon and rectal surgery. 4th ed. Cham (Switzerland): Springer Nature Switzerland AG; 2022
30. Duan B, Zhao Y, Bai J, Wang J, Duan X, Luo X, et al. Colorectal cancer: an overview. In: Morgado-Diaz JA, editor. Gastrointestinal cancers [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Sep 30. Chapter 1.
  31. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-80.
  32. Wang X. Epidemiological characteristics and prevention and control strategies of colorectal cancer in China and American. *Chin J Colorectal Dis*. 2019;8(01):1–5.
  33. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, Mangiola F, Sinagra E, Hold G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Dec;17(12):1131-46.
  34. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197.
  35. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med*. 2019 Oct;69:2-9.
  36. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zaubler AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):544-73.
  37. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-99.
  38. Sugiyama H, Misumi M, Brenner A, Grant EJ, Sakata R, Sadakane A, et al. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958-2009. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):635-45.

39. Bardou M, Rouland A, Martel M, Loffroy R, Barkun AN, Chapelle N. Review article: obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Aug;56(3):407-18.
40. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Dec;13(12):691-706.
41. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015 Feb 3;112(3):580-93.
42. Murphy N, Song M, Papadimitriou N, Carreras-Torres R, Langenberg C, Martin RM, et al. Associations Between Glycemic Traits and Colorectal Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2022 May 9;114(5):740-52.
43. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2304-10.
44. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103.
45. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel).* 2022 Mar 29;14(7):1732.
46. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol.* 2021 Oct;21(10):653-67.
47. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology.* 2015 Jan;66(1):49-65.
48. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(9-S):97-101.
49. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11:967-76.

50. Fritz CDL, Otegbeye EE, Zong X, Demb J, Nickel KB, Olsen MA, et al. Red-flag signs and symptoms for earlier diagnosis of early-onset colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Aug 8;115(8):909-16.
51. Hortedahl K, Borgquist L, Donker GA, Buntinx F, Weller D, Campbell C, et al. Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care. *BMC Fam Pract.* 2021 Jul 8;22(1):148.
52. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Nov 5;1:15065.
53. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol.* 2021 Dec 13;28(6):5356-83.
54. Zhang J, Raju GS, Chang DW, Lin SH, Chen Z, Wu X. Global and targeted circulating microRNA profiling of colorectal adenoma and colorectal cancer. *Cancer.* 2018 Feb 15;124(4):785-96.
55. Messersmith WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 May 1;17(5.5):599-601.
56. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Cervantes A, Pentheroudakis G, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9.
57. Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci.* 2021;17(14):3837-49.
58. Shi J, Sun Z, Gao Z, Huang D, Hong H, Gu J. Radioimmunotherapy in colorectal cancer treatment: present and future. *Front Immunol.* 2023;14:1105180.
59. Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. *Surg Clin North Am.* 2005 Oct;85(5):875-94, v.
60. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
61. Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut.* 2020 May;69(5):823-9.
  62. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health.* 2020;42:e2020004.
  63. Hisamichi S, Sasaki R, Sugawara N, Yanbo T, Yamagata S. Stomach cancer in various age groups (Japan) as detected by gastric mass survey. *J Am Geriatr Soc.* 1979 Oct;27(10):439-43.
  64. Dockerty JD, Marshall S, Fraser J, Pearce N. Stomach cancer in New Zealand: time trends, ethnic group differences and a cancer registry-based case-control study. *Int J Epidemiol.* 1991 Mar;20(1):45-53.
  65. Mathew A, Gangadharan P, Varghese C, Nair MK. Diet and stomach cancer: a case-control study in South India. *Eur J Cancer Prev.* 2000 Apr;9(2):89-97.
  66. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev.* 2018 Mar;27(2):124-33.
  67. González CA, Sala N, Rokkas T. Gastric cancer: epidemiologic aspects. *Helicobacter.* 2013 Sep;18 Suppl 1:34-8.
  68. Yaghoobi M, Rakhshani N, Sadr F, Bijarchi R, Joshaghani Y, Mohammadkhani A, et al. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol.* 2004 Oct 27;4:28.
  69. Chun N, Ford JM. Genetic testing by cancer site: stomach. *Cancer J.* 2012;18(4):355-63.
  70. Drnovsek J, Homan M, Zidar N, Smid LM. Pathogenesis and potential reversibility of intestinal metaplasia - a milestone in gastric carcinogenesis. *Radiol Oncol.* 2024 Jun 1;58(2):186-95.
  71. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 4;21(11):4012.

72. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2008 Feb 28;14(8):1149-55.
73. Wang Z, Wu Q. Advancements in non-invasive diagnosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2025 Feb 14;31(6):101886.
74. Park SH, Ku KB, Chung HY, Yu W. Prognostic significance of serum and tissue carcinoembryonic antigen in patients with gastric adenocarcinomas. *Cancer Res Treat*. 2008 Mar;40(1):16-21.
75. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-9.
76. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021 Jan;24(1):1-21.
77. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1179-203.
78. Zhang A, Zou T, Guo D, et al. The immune system can hear noise. *Front Immunol*. 2021;11:619189. Published 2021 Feb 18.
79. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martínez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1526. Published 2023 Jan 12.
80. Levinson W. Medical microbiology and immunology. In: 14th ed.
81. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1777-89.
82. Alam R. A brief review of the immune system. *Prim Care*. 1998 Dec;25(4):727-38.
83. Pan PY, Ozao J, Zhou Z, Chen SH. Advancements in immune tolerance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008 Jan 14;60(2):91-105.
84. Jacobelli J, Buser AE, Heiden DL, Friedman RS. Autoimmunity in motion: Mechanisms of immune regulation and destruction revealed by in vivo imaging. *Immunol Rev*. 2022 Mar;306(1):181-99.

85. Montaña J, Garnica J, Santamaria P. Immunomodulatory and immunoregulatory nanomedicines for autoimmunity. *Semin Immunol*. 2021 Aug;56:101535.
86. Passeri L, Marta F, Bassi V, Gregori S. Tolerogenic Dendritic Cell-Based Approaches in Autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 5;22(16):8415.
87. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023 Feb;80:102266.
88. Pashnina IA, Krivolapova IM, Fedotkina TV, Ryabkova VA, Cheresheva MV, Churilov LP, et al. Antinuclear Autoantibodies in Health: Autoimmunity Is Not a Synonym of Autoimmune Disease. *Antibodies (Basel)*. 2021 Feb 25;10(1):9.
89. HARGRAVES MM, RICHMOND H, MORTON R. Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and the L.E. cell. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1948 Jan 21;23(2):25-8.
90. Xiao ZX, Miller JS, Zheng SG. An updated advance of autoantibodies in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021 Feb;20(2):102743.
91. Bossuyt X, Claessens J, Belmondo T, De Langhe E, Westhovens R, Poesen K, et al. Harmonization of clinical interpretation of antinuclear antibody test results by solid phase assay and by indirect immunofluorescence through likelihood ratios. *Autoimmun Rev*. 2019 Nov;18(11):102386.
92. Dwivedi SN, Kalaria T, Buch H. Thyroid autoantibodies. *J Clin Pathol*. 2023 Jan;76(1):19-28.
93. Shibata S, Sasaki T, Harpel P, Fillit H. Autoantibodies to vascular heparan sulfate proteoglycan in systemic lupus erythematosus react with endothelial cells and inhibit the formation of thrombin-antithrombin III complexes. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Feb;70(2):114-23.
94. Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Cherkasova MV, Glukhova SI, Lila AM, Nasonov EL. Antibodies to Domain I  $\beta$ 2-Glycoprotein 1 in Patients with Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Dokl Biochem Biophys*. 2023 Aug;511(1):219-26.

95. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet*. 2024 Feb 17;403(10427):683-98.
96. Gaiani F, Minerba R, Picanza A, Russo A, Melegari A, De Santis E, et al. Optimization of Laboratory Diagnostics of Primary Biliary Cholangitis: When Solid-Phase Assays and Immunofluorescence Combine. *J Clin Med*. 2022 Sep 5;11(17):5238.
97. COONS AH, KAPLAN MH. Localization of antigen in tissue cells; improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody. *J Exp Med*. 1950 Jan 1;91(1):1-13.
98. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol*. 2009 Jan 2;4:1.
99. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2194-202.
100. Ling M, Murali M. Antinuclear Antibody Tests. *Clin Lab Med*. 2019 Dec;39(4):513-24.
101. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):412-430.
102. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412.
103. Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Musset L, Damoiseaux J, Infantino M, et al. Reflecting on a decade of the international consensus on ANA patterns (ICAP): Accomplishments and challenges from the perspective of the 7th ICAP workshop. *Autoimmun Rev*. 2024 Sep;23(9):103608.
104. International Consensus on ANA Patterns (ICAP). ICAP international consensus on ANA pattern [Internet].
105. Sudheer P, Agarwal A, Vishnu VY. Antinuclear antibodies in neurology and their clinical application. *QJM*. 2023 Jun 8;116(6):415-20.

106. Ge Q, Gu X, Yu W, Zhang G, Liang W, Li M, et al. Antinuclear antibodies in healthy population: Positive association with abnormal tissue metabolism, inflammation and immune dysfunction. *Int Immunopharmacol.* 2022 Dec;113(Pt A):109292.
107. Li X, Liu X, Cui J, Song W, Liang Y, Hu Y, et al. Epidemiological survey of antinuclear antibodies in healthy population and analysis of clinical characteristics of positive population. *J Clin Lab Anal.* 2019 Oct;33(8):e22965.
108. Raj P, Li QZ, Karp Q, Olsen NP, et al. Antinuclear antibodies in general population: what does that mean? (P4535). *J Immunol.* 2013 May;190(Suppl 1):197.2.
109. Gurbuz M, Yıldırım BF, Cetinkol Y. Evaluation of Positive Cases for Dense Fine Speckled (DFS) Immunofluorescence Pattern and Anti-DFS70 Antibodies. *Pak J Med Sci.* 2025 Feb;41(2):580-4.
110. Ethington E, Melrose E, Stratman EJ. The Relative Timing, Outcomes, and Economic Impact of Anti-Nuclear Antibody (ANA) and Extractable Nuclear Antigen (ENA) Laboratory Ordering. *Clin Med Res.* 2024 Sep;22(3):123-6.
111. Alsubki R, Tabassum H, Alfawaz H, Alaqil R, Aljaser F, Ansar S, et al. Association between antinuclear antibodies (ANA) patterns and extractable nuclear antigens (ENA) in HEp-2 cells in patients with autoimmune diseases in Riyadh, Saudi Arabia. *Intractable Rare Dis Res.* 2020 May;9(2):89-94.
112. HOLMAN H, ROBBINS W. Antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1959 Oct;2:468-71.
113. Yeo AL, Leech M, Ojaimi S, Morand E. Utility of repeat extractable nuclear antigen antibody testing: a retrospective audit. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Mar 1;62(3):1248-53.
114. Kurata N, Tan EM. Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum.* 1976;19(3):574-80.
115. Delpech A, Gilbert D, Daliphard S, Le Loet X, Godin M, Tron F. Antibodies to Sm, RNP and SSB detected by solid-phase ELISAs using recombinant antigens: a comparison study with counter immunoelectrophoresis and immunoblotting. *J Clin Lab Anal.* 1993;7(4):197-202.

116. Prince HE, Hogrefe WR. Evaluation of a line immunoblot assay for detection of antibodies recognizing extractable nuclear antigens. *J Clin Lab Anal.* 1998;12(5):320-4.
117. Albon S, Bunn C, Swana G, Karim Y. Performance of a multiplex assay compared to enzyme and precipitation methods for anti-ENA testing in systemic lupus and systemic sclerosis. *J Immunol Methods.* 2011 Feb 28;365(1-2):126-31.
118. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 Sep;76(9):4350-4.
119. Phan TG, Wong RC, Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Jan;9(1):1-7.
120. Imran K, Loya A, Hameed M, Siddiqui IA, Sheikh UN. The Frequency of Immunofluorescence Antinuclear Antibody Patterns and Extractable Nuclear Antigen: Experience From a Large Laboratory in Pakistan. *Cureus.* 2023 Jan;15(1):e33343.
121. Yeo AL, Ojaimi S, Le S, Leech M, Morand E. Frequency and Clinical Utility of Antibodies to Extractable Nuclear Antigen in the Setting of a Negative Antinuclear Antibody Test. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Jul;75(7):1595-601.
122. Çelikkilek N, Özdem B, Açıkgöz Z. Evaluation of Anti-Nuclear antibody test results in clinical practice. *J Microbil Infect Dis.* 2015;5(2):63-8.
123. Şahin N, Kısaarslan AP, Çiçek SÖ, Pınarbaşı AS, Günay N, Yel S, et al. Clinical usefulness of anti-nuclear antibody in childhood: real-world experience at a tertiary care center : Usefulness of ANA in pediatric autoimmune diseases. *Eur J Pediatr.* 2023 Jul;182(7):3325-35.
124. Masetti R, Tiri A, Tignanelli A, Turrini E, Argentiero A, Pession A, et al. Autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev.* 2021 Sep;20(9):102882.
125. Soldin I, Pereira N. Autoimmunity and Cancer: Two Stations on the Same Continuum. *Cureus.* 2024 Feb;16(2):e54317.

126. Machado RI, Braz Ade S, Freire EA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(2):131-9.
127. Laredo V, García-Mateo S, Martínez-Domínguez SJ, López de la Cruz J, Gargallo-Puyuelo CJ, Gomollón F. Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Keys for Patient Management. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 31;15(3):871.
128. Zaenker P, Gray ES, Ziman MR. Autoantibody Production in Cancer--The Humoral Immune Response toward Autologous Antigens in Cancer Patients. *Autoimmun Rev*. 2016 May;15(5):477-83.
129. Yadav S, Kashaninejad N, Masud MK, Yamauchi Y, Nguyen NT, Shiddiky MJA. Autoantibodies as diagnostic and prognostic cancer biomarker: Detection techniques and approaches. *Biosens Bioelectron*. 2019 Aug 15;139:111315.
130. Brichory FM, Misek DE, Yim AM, Krause MC, Giordano TJ, Beer DG, et al. An immune response manifested by the common occurrence of annexins I and II autoantibodies and high circulating levels of IL-6 in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 14;98(17):9824-9.
131. Chapman CJ, Thorpe AJ, Murray A, Parsy-Kowalska CB, Allen J, Stafford KM, et al. Immunobiomarkers in small cell lung cancer: potential early cancer signals. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 15;17(6):1474-80.
132. Anderson KS, Sibani S, Wallstrom G, Qiu J, Mendoza EA, Raphael J, et al. Protein microarray signature of autoantibody biomarkers for the early detection of breast cancer. *J Proteome Res*. 2011 Jan 7;10(1):85-96.
133. Bassaro L, Russell SJ, Pastwa E, Somiari SA, Somiari RI. Screening for Multiple Autoantibodies in Plasma of Patients with Breast Cancer. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017;14(6):427-35.
134. Álvarez-Fernández SM, Barbariga M, Cannizzaro L, Cannistraci CV, Hurley L, Zanardi A, et al. Serological immune response against ADAM10 pro-domain is associated with favourable prognosis in stage III colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2016 Nov 29;7(48):80059-76.

135. Chen WX, Hong XB, Hong CQ, Liu M, Li L, Huang LS, et al. Tumor-associated autoantibodies against Fascin as a novel diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017 Jun;41(3):327-32.
136. Ying X, Han SX, He CC, Zhou CY, Dong YP, Cai MJ, et al. Autoantibodies against glucose-regulated protein 78 as serological biomarkers in metastatic and recurrent hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Apr 11;8(15):24828-39.
137. Nisihara R, Machoski MCC, Neppel A, Maestri CA, Messias-Reason I, Skare TL. Anti-nuclear antibodies in patients with breast cancer. *Clin Exp Immunol*. 2018 Aug;193(2):178-82.
138. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):639-47.
139. Gauderon A, Roux-Lombard P, Spoerl D. Antinuclear Antibodies With a Homogeneous and Speckled Immunofluorescence Pattern Are Associated With Lack of Cancer While Those With a Nucleolar Pattern With the Presence of Cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:165.
140. Skare TL, Neppel A, Machoski MCC, Maestri CA, Messias-Reason I, Nisihara R. Antinuclear antibodies in patients with cervical lesions and invasive cervical cancer. *Immunol Lett*. 2019 Apr;208:8-10.
141. C, et al. Frequency of Autoantibodies on Non-Hodgkin Lymphoma. *Healthcare (Basel)*. 2023 Aug 6;11(15):2210.
142. Lang J, Ma K, Guo J, Zhang J, Wang Q, Sun H. Clinical significance of elevated antinuclear antibodies in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A single center study. *J Cancer Res Ther*. 2018 Jan;14(1):213-9.
143. Al-Shukaili A, Al-Jabri AA, Al-Moundhri MS. Prognostic value of auto-antibodies in the serum of Omani patients with gastric cancer. *Saudi Med J*. 2006 Dec;27(12):1873-7.

144. Fernández-Suárez A, Muñoz-Colmenero A, Ocaña-Pérez E, Fatela-Cantillo D, Domínguez-Jiménez JL, Díaz-Iglesias JM. Low positive rate of serum autoantibodies in colorectal cancer patients without systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity*. 2016 Sep;49(6):383-7.
145. Zhang X, Huang JX, Tang M, Zhang Q, Deng L, Song CH, et al. A comprehensive analysis of the association between anemia and systemic inflammation in older patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2023 Dec 19;32(1):39.
146. Song M, Graubard BI, Loftfield E, Rabkin CS, Engels EA. White Blood Cell Count, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Incident Cancer in the UK Biobank. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2024 Jun 3;33(6):821-9.
147. Constantinescu AE, Bull CJ, Jones N, Mitchell R, Burrows K, Dimou N, et al. Circulating white blood cell traits and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation study. *Int J Cancer*. 2024 Jan 1;154(1):94-103.
148. Idos GE, Kwok J, Bonthala N, Kysh L, Gruber SB, Qu C. The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020 Feb 25;10(1):3360.
149. He MM, Fang Z, Hang D, Wang F, Polychronidis G, Wang L, et al. Circulating liver function markers and colorectal cancer risk: A prospective cohort study in the UK Biobank. *Int J Cancer*. 2021 Apr 15;148(8):1867-78.
150. Braicu V, Fulger L, Stelian P, Duta C, Verdes G, Brebu D, et al. Assessing the Prognostic Value of NLR, PLR, APRI, SII, and Liver Function Tests for Fistula Formation after Colorectal Cancer Surgery. *Chirurgia (Bucur)*. 2024 Jun;119(3):284-93.
151. Li L, Zeng Q, Xue N, Wu M, Liang Y, Xu Q, et al. A Nomogram Based on Aspartate Aminotransferase/Alanine Aminotransferase (AST/ALT) Ratio to Predict Prognosis After Surgery in Gastric Cancer Patients. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820954458.
152. Liu T, Zhang Q, Song C, Siyin ST, Chen S, Zhang Q, et al. C-reactive protein trajectories and the risk of all cancer types: A prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2022 Jul 15;151(2):297-307.

153. Feng Y, Xiong Y, Qiao T, Li X, Jia L, Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2018 Dec;7(12):6124-36.
154. Zhang L, Qin S, Chen H, Hu Z, Li S. Diagnostic Values of the Prealbumin-to-Fibrinogen, Albumin-to-Fibrinogen, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratios in Gastric Cancer. *Ann Clin Lab Sci.* 2021 May;51(3):385-92.
155. Al-Bayyari N, Hailat M, Baylin A. Gender-Specific Malnutrition and Muscle Depletion in Gastric and Colorectal Cancer: Role of Dietary Intake in a Jordanian Cohort. *Nutrients.* 2024 Nov 22;16(23):4000.
156. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD). Rehberler [Internet]. Available from: <https://www.klimud.org/content/44/rehberler> [cited 2023 Sep 18].
157. Alsaed OS, Alamlıh LI, Al-Radideh O, Chandra P, Alemadi S, Al-Allaf AW. Clinical utility of ANA-ELISA vs ANA-immunofluorescence in connective tissue diseases. *Sci Rep.* 2021 Apr 15;11(1):8229.
158. Betancur JF, Londoño A, Estrada VE, Puerta SL, Osorno SM, Loaiza A, et al. Uncommon patterns of antinuclear antibodies recognizing mitotic spindle apparatus antigens and clinical associations. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(34):e11727.
159. Welner S, Trier NH, Frisch M, Lochter H, Hansen PR, Houen G. Correlation between centromere protein-F autoantibodies and cancer analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay. *Mol Cancer.* 2013 Aug 26;12(1):95.
160. Staruszkiewicz M, Pituch-Noworolska A, Skoczen S. Uncommon types of autoantibodies - Detection and clinical associations. *Autoimmun Rev.* 2023 Mar;22(3):103263.
161. Gergely L, Dankó A, Csípő I, Váróczy L, Sipka S, Zeher M, et al. Antibodies against extractable nuclear antigen in non-Hodgkin lymphoma patients. *Scand J Immunol.* 2005 Apr;61(4):343-6.
162. Izuka S, Komai T, Shoda H, Fujio K. Long-term risks of malignancy in myositis-specific antibody-positive idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int.* 2023 Feb;43(2):335-43.

163. Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillén-Del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Callejas-Moraga EL, Marín-Sánchez AM, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2017 May;16(5):461-8.
164. Atalay C, Dogan L, Atalay G. Anti-CENP-B antibodies are associated with prolonged survival in breast cancer. *Future Oncol.* 2010 Mar;6(3):471-7.
165. Selmi C, Ceribelli A, Generali E, Scirè CA, Alborghetti F, Colloredo G, et al. Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev.* 2016 Feb;15(2):162-6.
166. Muro Y. [A newly identified anti-nuclear antibody "anti-DFS 70 antibody"; its clinical significance]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2000 Oct;23(5):425-34.
167. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 10;37(35):3392-400.
168. Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):264-79.
169. Zhang T, Miao YC. Prognostic evaluation of preoperative systemic immune inflammatory index in patients with colorectal cancer. *Front Oncol.* 2023;13:1260796.
170. Li J, Zhu N, Wang C, You L, Guo W, Yuan Z, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study. *Sci Rep.* 2023 Oct 12;13(1):17272.
171. Fu S, Yan J, Tan Y, Liu D. Prognostic value of systemic immune-inflammatory index in survival outcome in gastric cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2021 Apr;12(2):344-54.
172. Maejima K, Tani N, Yoshida H. The Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Gastric Cancer Progression and Recurrence. *J Nippon Med Sch.* 2022 Nov 9;89(5):487-93.