



T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ÖZOFAGUS KANSERİ HASTALARINDA TOTAL SÜLFHİDRİL
(TSH) DİNAMİK TİYOL (-SH) ,DİSÜLFİT (-S-S) ,TOTAL TİYOL (TT) VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin AKBAŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. M. Naci ALDEMİR

VAN 2023



T.C
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ÖZOFAGUS KANSERİ HASTALARINDA TOTAL SÜLFHİDRİL
(TSH) DİNAMİK TİYOL (-SH) ,DİSÜLFİT (-S-S) ,TOTAL TİYOL (TT) VE
İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA) DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahsin AKBAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Naci ALDEMİR

VAN 2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ramazan ESEN'e asistanlık eğitimimizdeki yol göstericiliği, katkıları için çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamda emeğini, ilgisini ve desteğini sürekli yanımda hissettiğim birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez danışmanım Doç. Dr. M. Naci ALDEMİR ve Prof. Dr. Halit DEMİR, istatistik hesaplanmasında Doç.Dr.Canan DEMİR, asistanlık sürecim boyunca tüm bilgi ve birikimlerini bana aktaran Prof. Dr. Yasemin USUL SOYORAL, Prof. Dr. Mehmet ASLAN, Doç. Dr. Saliha YILDIZ, Doç. Dr. Murat ALAY, Doç. Dr. Mesut AYDIN, Doç. Dr. Ali DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Cebail KARACA, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERDEM, Dr. Öğr. Üyesi Yaren DİRİK hocalarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Mesai arkadaşlarımız; teknisyen ve teknikerlerimize, hemşire, sekreter ve tüm personele,

Emeklerini asla ödeyemeyeceğim, sevgilerini benden esirgemeyen, canım annem ve babam Havva-Abdi AKBAŞ, destekleriyle hep yanımda olan sevgili kardeşlerime, hayat arkadaşım, her zaman olduğu gibi tez yazma sürecinde de sevgisi, bilgisi ve hoşgörüsüyle yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Uzm. Dr. Ümran AKBAŞ' a teşekkür ederim.

Dr. Tahsin AKBAŞ

ÖZET

Amaç: Özofagus kanseri, yaygınlığı giderek artan ve mortalitesi dünya genelinde azımsanmayacak derecede fazla olan bir hastalıktır.

Kanser hastalığında erken tanı onkolojik olarak amaçlanan ilk hedeflerdendir. Son zamanlarda yapılmış olan birçok çalışmada sistemik oksidatif stresin biyobelirteçleri olan total sülfhidril (TSH), dinamik tiyol (-SH) ,disülfid (-S-S) ,total tiyol (TT) ve iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyleri proliferasyon ve metastazın önemli bir göstergesi olarak ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızda yeni tanı özofagus kanseri ön tanısıyla klinik şüphe varlığında belirtilen biyobelirteçler istenerek tetkik edilmesi, hastaların erken evrede tespit edilmesi ve tedavi edilmesine katkı sağlayabilir. Çalışmada elde edilecek netice; sağ kalım, iş gücü ve sağlık harcamaları alanında faydalı olmayı hedeflemektedir.

Yöntem: Bu tez çalışmasında Van YYÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliğine başvuran patolojik olarak yeni tanı özofagus kanser tanısını alan 43 hasta üzerinde yapıldı. Kontrol grubu olarak 58 sağlıklı birey dahil edildi. Her iki çalışma grubu bireylerden Biyokimya tüplere 1 ml periferik kan alındı. Kan örneklerinin çalışma grubu bireylerden alındığı gün -80°C'ye kaldırılarak saklandı. Saklanan kan örnekleri 43 sayısına ulaşınca biyokimya çalışma sürecine geçildi. Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni bir spektrofotometrik yöntemle kan örnekleri analiz edildi.

Elde edilen tüm bilgiler bilgisayar ortamına taşındı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklere bakıldığında; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Bütün analizlerde SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda oksidatif stres markerı olarak belirlediğimiz TSH, -SH, -S-S, TT ve İMA düzeyleri kontrol ve hasta grubunda tüm belirteçlerde anlamlı bulundu (medyan TSH: 0.25-0.488 $p < 0.001$; medyan -SH: 346.86-589.24 $p < 0.001$; medyan -S-S: 15.92-7.895 $p < 0.001$; medyan TT: 352.95-705.43 $p < 0.001$; medyan İMA: 0.325-0.702 $p < 0.001$).

Hasta grubunda kontrole kıyasla TSH,-SH, TT ve İMA değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunurken ; -S-S değeri yüksek olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunda onkolojik takiplerde kullandığımız hematolojik ve biyokimyasal parametereleri kıyasladığımızda; CA19-9, CEA, WBC, NEU, MPV, LDH ve CRP değerleri özofagus CA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; LYM, HGB, KRE, ALT ve AST değerleri özofagus CA hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu.

Sonuçlar: Oksidatif stres belirteci olarak çalıştığımız parametreler hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu belirteçlerin direk ölçümü özofagus kanserinin erken tanı, takip ve prognozu belirlenmesinde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres belirteçleri, özofagus kanser



ABSTRACT

Objective: Esophageal cancer is a disease with an increasing prevalence and a substantial mortality worldwide.

Early diagnosis of cancer is one of the first oncological targets. In many recent studies, total sulfhydryl (TSH), dynamic thiol (-SH), disulfide (-S-S), total thiol (TT) and ischemia modified albumin (IMA) levels, which are biomarkers of systemic oxidative stress, have been found to be important indicators of proliferation and metastasis. stands out.

In our study, in the presence of clinical suspicion with a preliminary diagnosis of newly diagnosed esophageal cancer, the requested examination of the indicated biomarkers may contribute to the early detection and treatment of patients. The result to be obtained in the study; aims to be beneficial in the field of survival, workforce and health expenditures.

Method: In our study, 43 patients with pathologically newly diagnosed esophageal cancer who applied to the Van YYU Medical Faculty Hospital Medical Oncology Outpatient Clinic were performed. 58 healthy individuals were included as the control group. 1 ml of peripheral blood was collected into tubes containing EDTA from individuals in both study groups. The blood samples were stored at -80°C on the day they were taken from the individuals in the study group. When the stored blood samples reached the number of 43, the biochemistry study process was started. Blood samples were analyzed with a new automated method developed by Erel and Neselioğlu.

All the information obtained was transferred to the computer environment. Descriptive statistics were used in the analysis of the data. Looking at the descriptive statistics; expressed as mean, standard deviation, minimum, maximum, number (n) and percentage (%). SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) statistical package program was used in all analyzes and a p value of <0.05 was considered significant for the level of significance.

Results: TSH, -SH, -S-S, TT and IMA levels, which we determined as oxidative stress markers in our prospective study, were found to be significant in all markers in the control and patient groups (median TSH: 0.25-0.488 p < 0.001; median -SH: 346.86-589.24 p). < 0.001; median -S-S: 15.92-7.895 p < 0.001; median TT: 352.95-705.43 p < 0.001; median IMA: 0.325-0.702 p < 0.001).

TSH,-SH, TT and IMA values were found to be lower in the patient group compared to the control group;

When we compare the hematological and biochemical parameters used in oncological follow-ups in the patient and control groups; While CA19-9, CEA, WBC, NEU, MPV, LDH and CRP values were found to be higher in esophageal CA patients compared to the control group; LYM, HGB, CRE, ALT and AST values were found to be lower in esophageal CA patients compared to the control group.

Conclusions: The parameters we studied as oxidative stress markers were found to be statistically significant in the patient group. Direct measurement of these markers can be used for early diagnosis, follow-up and prognosis of esophageal cancer.

Key words: Oxidative stress markers, esophageal cancer



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Özofagusun Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Özofagus Kanserlerinin Epidemiyolojisi	5
2.3. Özofagus Kanserlerinin Etyolojisi	6
2.3.1. Skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri.....	6
2.3.2. Adenokarsinom için risk faktörleri	8
2.4. Özofagus Kanserlerinin Patolojisi.....	8
2.5. Özofagus Kanserlerinde Klinik.....	10
2.6. Özofagus Kanserlerinde Teşhis.....	10
2.7. Özofagus Kanserlerinin Evrelemesi.....	12
2.8. Özofagus Kanserinde Tedavi	18
2.8.1. Cerrahi tedavi.....	18
2.8.2. Endoskopik tedavi.....	19
2.8.3. Radyoterapi	19
2.8.4. Kombine tedavi.....	19
2.8.5. Lokal olarak ileri veya metastatik hastalıkta sistemik kemoterapi	19
2.8.6. Hedefe yönelik tedaviler	19

2.9. Serbest Oksijen Radikalleri	20
2.10. Oksidatif Stres	20
2.11. Antioksidan Sistem	21
2.11.1. Total tiyol dengesi	21
2.11.2. İskemi modifiye albümin dengesi	22
2.12. Kanser ve Antioksidan Sistem	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar	23
3.2. Verilerin İstatiksel Analizi	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	37
7. KAYNAKLAR	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanında 2020'de Türkiye’de tahmini yaşa göre standardize edilmiş insidans ve ölüm oranları.....	6
Tablo 2. Özofagus tümörlerinde WHO klasifikasyonu.....	9
Tablo 3. Özofagus kanserinde TNM evrelemesi (Özofagus ve özofagogastrik bileşke kanserleri TNM evrelemesi AJCC UICC 8. baskı)	13
Tablo 4. Özofagus kanserlerinde klinik, patolojik ve postneoadjuvan tedavi sonrası evrelemesi (Özofagus ve özofagogastrik bileşke kanserleri TNM evrelemesi AJCC UICC 8. baskı).....	14
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı.....	25
Tablo 6. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	25
Tablo 7. Özefagus CA hastalarda TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA arasındaki korelasyon analizi	28
Tablo 8. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	29
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda anlamlı olan parametrelerin korelasyon analizi.....	31
Tablo 10. Hastalığın metastaz durumuna göre oksidatif stress biyobelirteçlerin karşılaştırılması	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Özofagusun anatomisi	4
Şekil 2. Distal özofagusta ülseratif malign özofagus kitlesi.....	11
Şekil 3. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için TSH düzeyi.....	26
Şekil 4. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için -SH düzeyi.....	26
Şekil 5. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için SS düzeyi	27
Şekil 6. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için TT düzeyi.....	27
Şekil 7. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için IMA düzeyi.....	28



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl	Mikrolitre
µmol/L	Mikromol Litre
ABSU	Absorbans Birimi
AC	Adenokarsinom
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ALT	Alanin Amino Transaminaz
AST	Aspartat Amino Transaminaz
BE	Barrett Özofagus
BMI	Body Mass Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	Kanser Antijen 19-9
CA	Kanser
CAT	Glutasyon, Katalaz
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
CRP	C-Reaktif Protein
cTNM	Klinik Evreleme
CYS	Sistein
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DTNB	Ditiyobis-2-Nitrobenzoik Asit
EC	Özofagus Kanseri
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
EMR	Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET/CT	Pozitron Emission Tomography
G	Grade
GLOBOCAN	Küresel Kanseri Gözlem Verisi
GÖB	Gastroözofageal Bileşke
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
HGB	Hemoglobin
HPV	İnsan Papilloma Virüsü
İMA	İskemi Modifiye Albümin
K	Potasyum
KRE	Kreatinin
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LYM	Lenfosit
ML	Mililitre
mM	Mili Molar
MMR	Mismatch Repair
MPV	Mean Platelet Volume
MSI	Mikrosatellit İstabilite

NA	Sodyum
NaBH₄	Sodyum Borohidrat
NaCl	Sodyum Klorür
NEC	Nöroendokrin Karsinoma
NET	Nöroendokrin Tümör
NEU	Notröfil
NM	Nanometre
PD-L1	Programlanmış Ölüm Proteini Ligandı 1
PJS	Peutz-Jeghers Sendromu
pTNM	Patolojik Evreleme
R	Reaktif
RPM	Revolutions Per Minute
RT	Radyoterapi
SCC	Skumöz Hücreli Kanser
SH	Dinamik Tiyol
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikali
S-S	Disülfid
TDH	Tiyol-Disülfid Homeostazı
TNB	5-Tiyo-2-Nitrobenzoik Asit
TNM	Tümör Boyutu, Lenf Nodu, Metastaz
TSH	Total Sülfhidril
TT	Total Tiyol
UICC	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization
yp TNM	Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri, global çapta sekizinci en sık kanser ve altıncı en yaygın mortalite sebebidir (1). 20. yüzyılın büyük bölümünde skuamoz hücreli kanser (SCC), küresel olarak özofagus kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturuyordu. Bununla birlikte, son otuz yılda özofagus ve özofagogastrik bileşke (GÖB) adenokarsinomunun ve mide kardiya kanserlerinin sıklığı çarpıcı biçimde artmıştır; bu bulgu başlangıçta Batı ülkelerinde ve daha yakın zamanda bazı Doğu ülkelerinde de gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tahmini 20.640 özofagus kanseri vakası teşhis edilmekte ve hastalıktan 16.410 ölüm gerçekleşmektedir (2).

Türkiye'de totalde 180.288 kişiye yeni kanser tanısı konulmuştur. Son beş yılın bilgileri incelendiğinde, hem erkeklerde hem

kadınlarda istatistiksel olarak kayda değer bir farklılık olmadığı görülmektedir. 2017 Türkiye kanser verileri; 2020 yılı GLOBOCAN verileri (ABD, Batı Asya, Orta ve Doğu Avrupadaki en son kanser verileri olan) ile kıyas edilmiştir. Türkiye'de illere göre ilk 5 kanser dağılımı incelendiğinde özofagus kanseri Artvin ve Ağrı'da en yaygın görülen ilk beş kanser arasında bulunmaktadır, bununla birlikte en sık görüldüğü iller Muş, Van, Ağrı, Hakkâri, Kars, Gümüşhane, Erzurum, Artvin, Bitlis ve Erzincan'dır (3).

Beslenme yetersizliği, meyve ve sebze tüketiminin az olması ve yüksek ısılarda içecek tüketilmesi sebep olarak görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri ve birkaç Batılı ülke gibi SCC için insidansi düşük olan coğrafyalarda, fazla alkol ve tütün tüketimi, tüm SCC vakalarının yaklaşık yüzde 90'ını meydana getirmektedir (4). Özofagus adenokarsinom (AC) için insidans oranları, kısmen yüksek body mass index (BMI) gibi bilinen risk faktörlerindeki artışlara bağlı olarak bazı Batı ülkelerinde çarpıcı biçimde artmıştır (5). AC insidansı artışına rağmen, SCC dünya çapında en yaygın histoloji olmaya devam etmektedir.

Son zamanlarda yapılmış olan birçok çalışmada sistemik oksidatif stresin biyobelirteçleri olan total sülfhidril (TSH), dinamik tiyol (-SH), disülfid (-S-S), total tiyol (TT) ve iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyleri mide kanserli olgularda (6) serviks kanserli olgularda (7), akciğer kolorektal ve prostat kanserli olgularda (8), meme kanserli olgularda (9) proliferasyon ve metastazın önemli bir göstergesi olarak ön plana çıkmaktadır.

Özofagus kanseri olan hastalarda belirtilen oksidatif stress biyobelirteçlerinin, tedaviye tümör yanıtını değerlendirmede rol oynamanın yanı sıra, potansiyel olarak daha erken evrede tanıya yol açabilecek bir araştırma alanıdır. Yeni tanı özofagus kanserli hastalarda çalışacağımız parametrelerle bu alanda kullanılabilecek alternatif prediktif ve prognostik

biyobelirteçler hedeflenmektedir. Hastaların erken dönemde özofagus kanseri ön tanısıyla klinik şüphe varlığında belirtilen biyobelirteçler istenerek tetkik edilmesi, hastaların erken evrede tespit edilmesi ve tedavi edilmesine katkı sağlayabilir. Çalışmada elde edilecek netice; sağ kalım, iş gücü ve sağlık harcamaları alanında faydalı olmayı hedeflemektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagusun Anatomi ve Fizyolojisi

Özofagus boyunda farinks ve karında mideyi birbirine bağlayan düz kastan oluşan tüp şeklinde bir organdır. Ortalama uzunluğu 25-30 cm olup erkeklerde kesici dişlerden gastroözofageal bileşkeye kadar olan uzaklık 40 cm iken kadınlarda bu uzaklık 37 cm'dir. Özofagus arka mediastende bulunmaktadır.

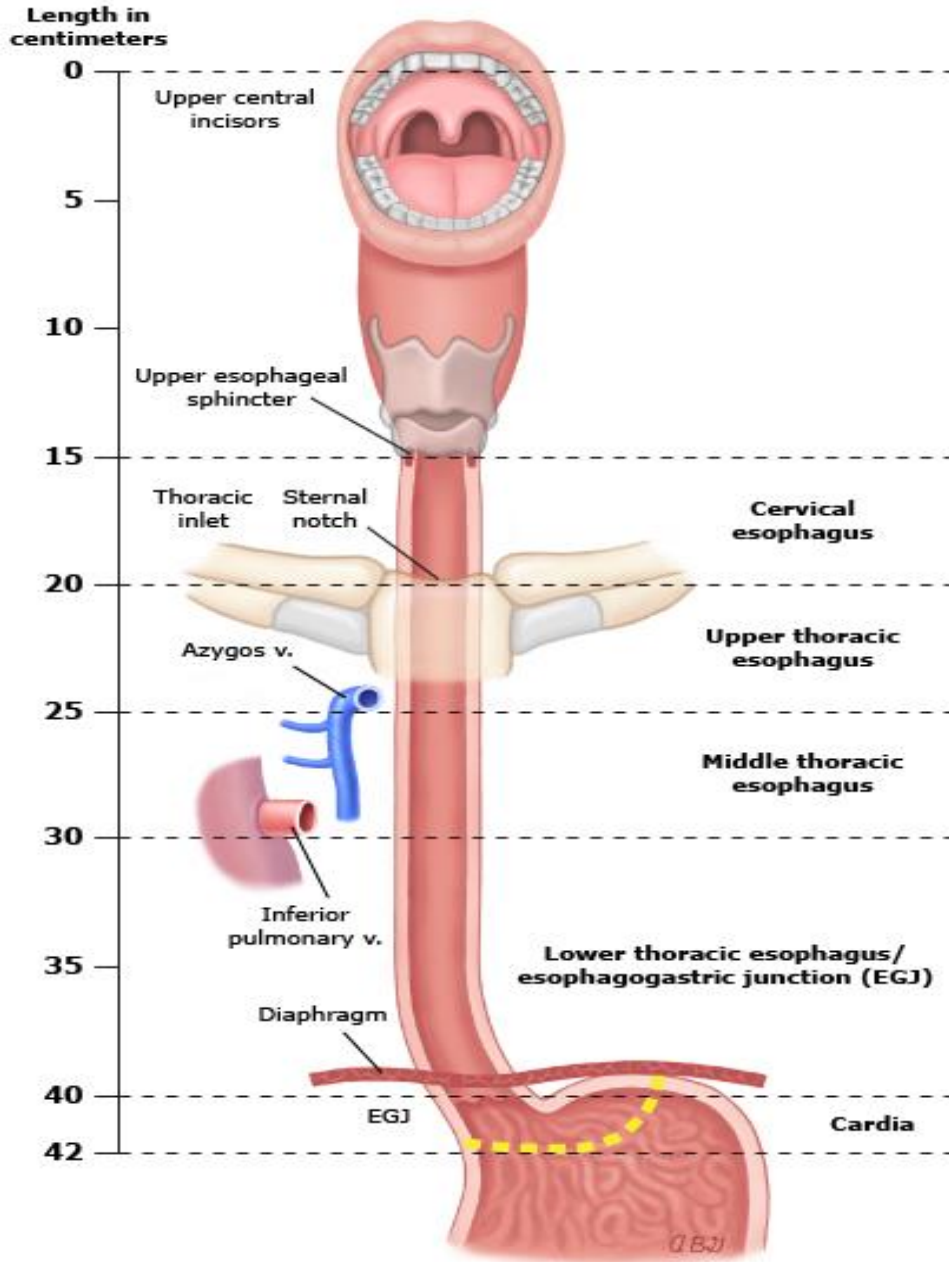
Özofagus kesici dişlerden itibaren üç bölüme ayrılmaktadır.

- Servikal özofagus
- Torakal (mediastinal) özofagus
- Abdominal özofagus

Özofagusun lümeninde 3 farklı yerde anatomik darlık bulunmaktadır.

- Krikofaringeal darlık
- Bronkoaortik darlık
 - Aortik darlık
 - Bronşial darlık
- Diyafragmatik darlık

AJCC 8. baskı yemek borusu bölgeleri



Şekil 1. Özofagusun anatomisi (10)

Özofagusun histolojisine bakıldığında yapı olarak dört tabakadan oluşmaktadır:

- Mukoza
- Submukoza
- Muskularis propia
- Adventisya

Özofagusun gastrointestinal sistem organlarından farkı seroza tabakası yoktur.

Özofagus kanlanması, venöz ve lenfatik drenajına bakıldığında her bir bölümün farklı olduğu görülmektedir.

- Servikal kısmı inferior tiroid arterden,
- Torakal kısmı bronşial arterler, aorta ve sağ interkostal arterlerden
- Abdominal kısmı ise sol gastrik arter ve frenik arterden beslenmektedir.
- Venöz drenajı azygos venler
- Lenfatik drenajı ise boyuna bir şekilde olmaktadır.

Özofagus nervus vagus ve plexus özofagus tarafından innerve edilmektedir.

Özofagus gıdaları primer peristaltik dalgalarla mideye ulaştırırken sekonder dalgalarla lümeni temizler.

Mideye ulaşan gıdaların geriye doğru hareketini engelleyerek reflü oluşmasını engeller. Bu fonksiyonlar için yutma, peristaltizm ve alt özofageal sfinkterin koordineli bir şekilde çalışması gerekmektedir

2.2. Özofagus Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Dünyada en sık görülen 8. kanser ve 6. en sık mortalite sebebi özofagus kanseridir (1). 20. Yüzyılda, yemek borusu kanserlerinin büyük çoğunluğunu SCC oluşturunuyordu. Son otuz yılda bakılan verilere göre, özofagus ve GÖB adenokarsinomu ve mide kardias kanserlerinin sıklığı, başlangıçta Batı ülkelerinde ve daha yakın zamanda bazı Doğu ülkelerinde de tedrici bir şekilde artmıştır.

Dünya çapındaki vakaların çoğu SCC histolojisidir. Bununla birlikte, insidans ve histoloji bölgeye göre değişir.

İnsidans oranları uluslararası olarak yaklaşık 16 kat değişmektedir; en düşük oranlar Batı ve Orta Afrika ile Orta Amerika'da her ikisinde de bulunmakta iken; en yüksek oranlar Doğu Asya, Grönland, Güney, Kuzey ve Doğu Afrika (Malavi ve Svaziland dahil) da tespit edilmiştir (11,12). Kuzey İran'dan Orta Asya cumhuriyetlerinden Kuzey-Orta Çin'e uzanan en yüksek riskli bölgede (genellikle "yemek borusu kanseri kuşağı" olarak bilinir), vakaların yüzde 90'ı SCC'dir (13, 14).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanında 2020'de Türkiye’de tahmini yaşa göre standardize edilmiş insidans ve ölüm oranları

Kanser	İnsidans	Ölüm oranı
Meme	43.8	13.0
Prostat	24.4	6.6
Akciğer	22.7	18.6
Kolorektum	18.8	8.8
Rahim ağzı	13.0	7.1
Karın	12.3	8.6
Karaciğer	10.3	9.4
Korpus rahim	7.7	1.7
Özofagus	7.1	6.3
Tiroid	6.6	0.44

2.3. Özofagus Kanserlerinin Etiyolojisi

Kalıtsal faktörler: SCC insidansının artmış olduğu Çin gibi bölgelerde özofagus kanserinin (EC) familial kümelenmesi raporlanmıştır (15,16). Aynı zamanda Barrett özofagusunun (BE) ailesel kümelenmesi de tarif edilmiştir (17,18). Yapılan araştırmalarda bu bilgilerin kalıtsal yatkınlığı mı yoksa ortak çevresel risk faktörlerini mi temsil ettiği bilinmemektedir. Bu verilerle bağdaşmayan çalışmalar, Amerika Birleşik Devletleri ve İsveç dahil olmak üzere diğer bölgelerden gelen raporlarda yayınlanmaktadır (19,20). Sonuç olarak, kalıtsal faktörlerin EC'nin patogeneğinde ne ölçüde yer aldığı hala net anlaşılamamıştır.

Özofagus kanser ile ilişkilendirilen iki kalıtsal sendrom vardır.

- Peutz-Jeghers sendromu (PJS): Gastrointestinal sistemdeki çoklu hamartomatöz polipler, mukokutanöz pigmentasyon ve gastrointestinal ve gastrointestinal olmayan kanser riskinde artış ile karakterize otozomal dominant bir sendrom
- Cowden sendromu: Tümör baskılayıcı genlerdeki germ hattı mutasyonları, hamartomatöz gastrointestinal tümörler, dermatolojik anormallikler ve nörolojik semptomlar ile karakterize bir sendrom

Özofagus kanserlerinde etyolojik faktörler kanserin tipine göre farklılıklar göstermektedir.

2.3.1. Skuamöz hücreli karsinom için risk faktörleri

SCC insidansı bölgelere göre önemli derecede farklılıklar göstermektedir (21, 22).

- **Demografik ve sosyoekonomik faktörler:** İnsidansı yüksek olan bölgelerde cinsiyet farkı yokken düşük insidans bölgelerinde erkeklerde daha fazla görülmektedir (23). Kentsel alanlarda kırsal alanlara göre daha sık görülmekte ve yapılan geniş bir çalışmada düşük sosyoekonomik durum SCC ile ilişkilendirilmiştir (24).
- **Sigara ve alkol:** Sigara ve alkol sinerjik olarak riski arttırır. Tüketilen alkol miktarına ve türüne göre risk artmaktadır (25,26).
- **Beslenme faktörleri:** Asya kıtasında yapılan bir çalışmada N-nitroso içeren gıdaların tüketimi, DNA'da alkil eklentilerini indükleyerek kanserojen etki yapar (27). N-nitroso içeren gıdalara baktığımızda salamura ve bazı mantar çeşitleridir (28, 29).

Yüksek sıcaklıktaki içecek ve yiyecekler özofagus mukozasında hasar oluşturarak riski arttırır (30). İran'da yapılan bir çalışmada aşırı sıcak çay tüketimi SCC ile ilişkili bulunmuştur (31). Diğer risk faktörlerine baktığımızda fazla kırmızı et tüketimi, düşük selenyum seviyeleri, çinko eksikliği, folat eksikliği ve düşük meyve sebze tüketimidir (32-36).

- **Altta yatan özofagus hastalığı:** Akalazya ve kostik striktörü olan hastaların takibinde SCC sıklığı artmıştır (37) .
- **Geçirilen cerrahi öykü:** Kısmi gastrektomili hastalarda risk artmıştır (38).
- **Atrofik gastrit:** Atrofik gastrit ve buna sebep olan durumlar ortalama 2 kat artmış SCC ile ilişkilidir (39).
- **İnsan papilloma virüsü (HPV):** HPV serotip 16 ve 18 SCC patogenezinde rol oynamaktadır. Yapılan birçok metanalizde anlamlı ilişki bulunmuştur (40).
- **Tilozis:** Ayak içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz ve SCC riskinde artışla karakterize bir hastalıktır (41).
- **Bifosfanatlar:** Oral bifosfanatlar özofajit zemininde SCC riskini arttırmaktadır (42).
- **Üst solunum yolu kanseri:** Baş ve boyun, akciğer ve özofagusun eşzamanlı veya metakron SCC arasında ilişki bulunmuştur. Bu ilişki ortak etyolojik faktörlere bağlanmıştır (43).
- **Kötü ağız hijyeni:** Yeterli veri olmamak ile ilişkili bulunduğu birkaç çalışma bulunmaktadır(44).

2.3.2. Adenokarsinom için risk faktörleri

Yirminci yüzyılın büyük bir bölümünde SCC, özofagus kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluştuyordu (45). Son yapılan birçok epidemiyolojik seride, AC insidansı daha yaygın olan SCC'nin insidansını geçmiştir (46).

Gastroözofageal reflü hastalığı(GÖRH) ve Barrett metaplazisi: Asit salgılamasının arttığı veya gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkili diğer durumları olan hastalar, özofagus AC için yüksek risk altındadır. Çoğu özofagus AC'leri, kronik GÖRH'den kaynaklanan Barrett metaplazisinin bir bölgesinden kaynaklanır. Barrett özofagusu olan hastalarda risk otuz kat fazladır (47).

- **Sigara:** Sigara özellikle barrett özofagus zemininde AC riskini arttırmaktadır (48).
- **Obezite ve metabolik sendrom:** Obezite özofageal ve GÖB, AC için artan risk ile ilişkilidir (49).
- **Epidermal büyüme faktörü polimorfizmleri:** Özellikle barrett özofagus zeminindeki özofageal AC hastalarında epidermal büyüme faktörü yüksek serum seviyeleri ile ilişkilidir (50) .
- **Helikobakter pylori enfeksiyonu:** *H.pylori*, GÖB'deki AC'nin öncü lezyonu olan kardiya inflamasyonu ve bağırsak metaplazisi için önemli bir faktördür (51).
- **Human papilloma virüsü (HPV):** Hpv'nin özofagus AC ile ilişkisi belirsizdir.

2.4. Özofagus Kanserlerinin Patolojisi

Özofagus kanserlerini histopatolojik olarak sınıflandırdığımızda çoğunlukla karşılaştığımız SCC ve AC türleridir ve bu türler arasında belirgin etyolojik ve epidemiyolojik farklılıklar vardır. Bunların yanı sıra az da olsa adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, nöroendokrin neoplaziler, lenfoma, metastatik tümörleri ve melanomu da görmekteyiz (52, 53).

SCC en sık görülen tür olup makroskopisine baktığımızda sıklıkla özofagus orta 1/3 kısmında görülmektedir (54). Çok odaklı gördüğümüz vakalar az sıklıkta olup çoğunlukla süperfasiyal tümörlerde olmaktadır (55). Tümör invazyon derinliğine göre süperfasiyal ve ilerlemiş tümörler olmak üzere ikiye ayrılır. Mikroskopisi incelendiğinde tek hücre keratinizasyonu, keratin incileri şeklinde konsantrik keratinizasyon gösteren veya hücreler arası köprüleşmeler, squamöz hücre diferansiyasyonu barındıran malign epitelyal tümörler olarak

görülmektedir. SCC çoğunlukla bölgesel lenf düğümlerine yayılım gösterir. Hematojen yayılım olarak akciğer ve karaciğer gibi organlara metastaz yapar.

AC sıklıkla barrett özofagus zemininde gelişir ve özofagusun alt 1/3 kısmında yerleşme eğilimi gösterir. Makroskopisine baktığımızda düzensiz mukozal kabarıklık, küçük plak benzeri kalınlaşma halinde görülebilir. Mikroskopik incelemede çoğunlukla papiller veya tübüler tipte izlenmektedir. Yayılım alanları incelendiğinde öncelikle özofagus duvarına lokal yayılım mideye distal yayılım görülmektedir (56).

Bütün gastrointestinal nöroendokrin neoplazilerin %0.05' ini özofageal nöroendokrin neoplaziler oluşturur. Çoğunlukla asemptomatiktir. Makroskopik olarak küçük, polipoid nadiren ülseratif lezyonlar şeklinde görülür (57).

Tablo 2. Özofagus tümörlerinde WHO klasifikasyonu

Epitelyal tümörler
Premalign lezyonlar 1.Yassı hücreli karsinoma • İntraepitelyal Neoplaziler (Displazi), Low grade • İntraepitelyal Neoplaziler (Displazi), High grade 2.Adenokarsinoma • Displaziler (İntraepitelyal Neoplazi), Low grade • Displaziler (İntraepitelyal Neoplazi), High grade
Karsinomalar 1.Yassı hücreli karsinoma Çeşitleri: Verrüköz karsinoma Spindle hücreli karsinoma Bazaloid karsinoma 2.Adenokarsinoma 3.Adenoskuamoz karsinoma 4.Adenoidkistik karsinoma 5.Mukoepidermoid karsinoma 6.Andiferansiye karsinoma
Nöroendokrin neoplaziler 1.Nöroendokrin tümör (NET) NET G1 (Karsinoid) NET G2 2.Nöroendokrin karsinoma (NEC) Büyük hücreli NEC Küçük hücreli NEC 3.Mikst adenonöroendokrin karsinoma

2.5. Özofagus Kanserlerinde Klinik

Özofagus kanserlerinde klinik tümörün yerleşim yeri, invazyon derecesi ve metastaz alanına göre farklılık gösterir. Torasik yerleşimli tümörlerde farklı histopatolojiye rağmen ortak semptomlar görülür. Çoğunlukla ilerleyici yutma güçlüğü ve kilo kaybı görülür.

Lokal olarak ilerlemiş özofagus kanseri olan hastalarda, özofagusun tümör tarafından obstrükte edilmesi, yutma güçlüğü ile kilo kaybının ortaya çıkmasına sebep olur. Yutma güçlüğü özofagus lümen çapı 13 mm'den (lümen çapının yaklaşık yüzde 70'i oranında azalma) daha az olduğunda ortaya çıkar. Kilo kaybı ise, yutma güçlüğü olan hastada semptomları azaltmak için diyetle yaptığı değişikliklerden kaynaklanır ve tümörle ilişkili iştahsızlık da katkıda bulunabilir. Hastaların yaklaşık % 20'sinde ağrılı yutma görülür.

Özofagus kanserinin erken belirtileri hafif veya aşikâr olmayabilir. Yemeklerin uzun süreli ağız sindiriminden geçirilmesi ve yemeğin yavaşlatılmasıyla üstesinden gelinebilecek olan katı yiyeceklerin geçici "yapışması", belirgin yutma güçlüğü meydana gelmeden önce farkedilebilir. Yutma güçlüğü yavaş yavaş sert gıdalardan sıvılara doğru progresyon gösterir. Hastalar ayrıca retrosternal baskı hissi veya pirozis de fark edebilirler.

Disfajisi olan hastada ayırıcı tanıda düşünülecek öntanılara baktığımızda malign olmayan striktürler, akalazya ve diğer özofagus motilite bozuklukları, özofajit ve özofagus halkalarını içerir.

Servikal özofagus kanserleri yemek borusunun 6 ila 8 cm uzunluğundaki ve hipofarinksten sternal çentiğe uzanan servikal kısmında ortaya çıkar (58). Çoğunlukla tanı anında lokal olarak ilerlemiş hastalık vardır. Retrospektif serilerde, en sık görülen şikayetler kilo kaybı ve disfajidir. Bazı hastalarda başvuru semptomu olarak ses kısıklığı da görülmüştür (59).

2.6. Özofagus Kanserlerinde Teşhis

Özofagus kanserleri erken evrede asemptomatik olup ileri evrede hastalar genelde yutma güçlüğü, ağrılı yutma, kilo kaybı ve halsizlik şikayetleri ile sağlık kurumlarına başvururlar. Özofagus kanseri ön tanısıyla değerlendirilen hastalarda takip edeceğimiz işlemler aşağıda sıralanmıştır.

- **Anamnez ve fizik muayene:** Detaylı bir anamnez semptomların varlığını, süresini, yapısını ve şiddetini belirlemizde yardımcı olur. Fizik muayenede vital bulgular, detaylı sistem muayenesi, boy ve ağırlık ölçümleri yapılır.

- **Hemogram ve geniş biyokimya:** Kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Biyokimya testlerinde hastalığın metastazına veya paraneoplastik sendroma bağlı belirteçler görülebilir.
Kanser antijen 19-9 (CA 19-9) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) istenir. Bu belirteçler tanı anında yüksekse takipte kullanılabilir.
- **Üst gastrointestinal endoskopi ve biyopsi:** Özofagus kanser şüphesi olan tüm hastalarda mutlak yapılması gereken işlemdir. Endoskopi, organların mukozasını incelemek ve herhangi bir kanser belirtisi veya genişlemiş kan damarları veya ülserler gibi diğer anormallikleri araştırmak için kullanılır. İşlem sırasında patolojik görünen alanlardan biyopsi alınır.



Şekil 2. Distal özofagusta ülseratif malign özofagus kitlesi

- **Bilgisayarlı tomografi (BT):** İntravenöz ve oral kontrastlı toraks ve abdomen gerekirse kontrastlı pelvis BT çekimi yapılır. Lokal veya uzak metastazlar hakkında bilig verir.
- **Pozitron emission tomography (FDG-PET/CT):** Metastatik hastalık belirtisi var ise çekilir.
- **Endoskopik ultrason:** Metastatik rezeke edilemeyen hastalık kanıtı yoksa lezyonun derinliği, komşu organlara yayılımı ve bölgesel lenf bezlerine metastaz durumunu saptamada önemli rol oynar.
- **Metastatik odaklardan gerekirse biyopsi alınması**

- **MSI, MMR ve PD-L1:** Metastatik hastalık var veya şüphesi var ise istenir.
- **HER2:** Metastatik adenokarsinom veya şüphesi var ise istenir.
- **Bronkoskopi:** Tümör karina hizasında veya üzerinde ise ve metastatik hastalık bulgusu yoksa
- **Beslenme değerlendirilmesi ve danışmanlığı**
- **Performans değerlendirilmesi:** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) veya Karnofsky skoruna göre değerlendirilme yapılır.

2.7. Özofagus Kanserlerinin Evrelemesi

Özofagus kanserinin prognozu, hastalığın evresi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hem bölgesel tümör boyutunun hem de uzak metastazların varlığının veya yokluğunun doğru klinik evrelemesi, prognozu tahmin etmek ve uygun tedavi stratejisini seçmek için kritik öneme sahiptir.

Özofagus kanseri için global olarak Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin (UICC) tümör boyutu, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır.

En son (2017, sekizinci baskı) revizyonunda (60), proksimal mide içine 2 cm'den daha fazla olmayan tümör merkez üssü ile GÖB'ü içeren tümörler özofagus kanseri olarak kabul edildi. Buna karşılık, merkez üssü mide proksimaline 2 cm'den daha fazla yerleşmiş olan GÖB tümörleri, GÖB'ün 2 cm yakınında olsalar bile, GÖB'ü içermeyen tüm kardial kanserlerinde olduğu gibi, mide kanseri olarak kabul edildi. Bu nedenle, histolojiden bağımsız olarak, servikal, torasik veya abdominal özofagustan kaynaklanan tüm özofagus tümörleri ve merkez üssü GÖB'ün 2 cm yakınında bulunan GÖB'ü içerenler T, N ve M evresi için aynı kriterleri paylaşır. Ancak, yerleşim yerine bakılmaksızın SCC ve AC için ayrı evre grupları vardır.

Tablo 3. Özofagus kanserinde TNM evrelemesi (Özofagus ve özofagogastrik bileşke kanserleri TNM evrelemesi AJCC UICC 8. baskı)

Primer tümör (T), skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom	
T kategorisi	T kriterleri
Tx	Tümör değerlendirilemez
T0	Tümör kanıtı mevcut değil
Tis	High dereceli displazi
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze eder
T1a	Tümör lamina propria veya muskularis mukozayı invaze eder
T1b	Tümör submukozayı invaze eder
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör adventisyayı işgal eder
T4	Tümör bitişik yapıları işgal eder
T4a	Tümör plevra, perikard, azygos ven, diyafram veya peritonu invaze eder.
T4b	Tümör aort, vertebral cisim veya hava yolu gibi diğer komşu yapıları invaze eder.
Bölgesel lenf düğümleri (N), skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom	
N kategorisi	N kriter
NX	Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemez
N0	Rejyonel lenf nodu metastazi yok
N1	1 veya 2 rejyonel lenf nodunda metastazlar
N2	3 ila 6 rejyonel lenf nodunda metastazlar
N3	7 veya daha fazla rejyonel lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz (M), skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom	
M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Histolojik derece (G), skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom	
G	G tanımı
GX	Not değerlendirilemez
G1	İyi farklılaşmış
G2	Orta derecede farklılaşmış
G3	Kötü farklılaşmış, farklılaşmamış
Konum, skuamöz hücreli karsinom	
Lokasyon özofagus skuamöz kanserlerinin evre gruplandırmasında rol oynar.	
Konum kategorisi	Konum kriterleri
X	Konum bilinmiyor
Üst	Azigos venin alt sınırına servikal özofagus
Orta	Azigos venin alt sınırı ile inferior pulmoner venin alt sınırı arasında
Daha düşük	Gastroözofageal bileşke dahil olmak üzere inferior pulmoner venin mideye olan alt sınırı
NOT: Konum, yemek borusundaki tümörün merkez üssünün konumu ile tanımlanır.	

Klinik Evreleme (cTNM): Klinik evreleme, büyük ölçüde histopatolojik verilerin yokluğunda yapılır, çünkü TNM kategorileri tipik olarak bir rezeksiyon örneğinin mikroskopik incelemesiyle değil, radyolojik görüntülemeyle evrenir. Benzer olmayan evre grubu içeriği ve hayatta kalma profilleri, patolojik evre gruplarından (pTNM) ayrı klinik evre gruplarını (cTNM) gerektirmiştir (Tablo 4) (61).

Patolojik Evreleme (pTNM): Postneoadjuvan tedavi tek başına özofajektominin yerini aldığından, patolojik evreleme ileri evre kanser için klinik önemini kaybetmektedir. Erken evre kanserler için önemli bir evreleme ve mortaliteyi belirleyicisi olarak ilgili olmaya devam etmektedir (Tablo 4) (61).

Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme (yp TNM): Postneoadjuvan tedavi görmüş ve rezeksiyon örneğinin patolojik incelemesinden geçmiş özofagus kanserli hastaların evre gruplamasıdır (Tablo 4) (61).

Tablo 4 .Özofagus kanserlerinde klinik, patolojik ve postneoadjuvan tedavi sonrası evrelemesi (Özofagus ve özofagogastrik bileşke kanserleri TNM evrelemesi AJCC UICC 8. baskı)

Prognostik evre grupları, skuamöz hücreli karsinom			
Klinik (cTNM)			
cT	cN	cM	EVRE
Tis	N0	M0	0
T1	N0-1	M0	II
T2	N0-1	M0	II
T3	N0	M0	III
T3	N1	M0	III
T1-3	N2	M0	III
T4	N0-2	M0	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

Tablo 4. Devamı

Patolojik (pTNM)					
pT	pN	pM	Grade	Konum	Evre
Tis	N0	M0	Yok	Herhangi	0
T1a	N0	M0	G1	Herhangi	IA
T1a	N0	M0	G2-3	Herhangi	IB
T1a	N0	M0	GX	Herhangi	IA
T1b	N0	M0	G1-3	Herhangi	IB
T1b	N0	M0	GX	Herhangi	IB
T2	N0	M0	G1	Herhangi	IB
T2	N0	M0	G2-3	Herhangi	IIA
T2	N0	M0	GX	Herhangi	IIA
T3	N0	M0	Herhangi	Daha düşük	IIA
T3	N0	M0	G1	üst/orta	IIA
T3	N0	M0	G2-3	üst/orta	IIB
T3	N0	M0	GX	Herhangi	IIB
T3	N0	M0	Herhangi	Konum X	IIB
T1	N1	M0	Herhangi	Herhangi	IIB
T1	N2	M0	Herhangi	Herhangi	IIIA
T2	N1	M0	Herhangi	Herhangi	IIIA
T2	N2	M0	Herhangi	Herhangi	IIIB
T3	N1-2	M0	Herhangi	Herhangi	IIIB
T4a	N0-1	M0	Herhangi	Herhangi	IIIB
T4a	N2	M0	Herhangi	Herhangi	IVA
T4b	N0-2	M0	Herhangi	Herhangi	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	Herhangi	Herhangi	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi	Herhangi	IVB

Tablo 4. Devamı

Post-neoadjuvan tedavi (ypTNM)			
ypT	ypN	ypM	Evre
T0-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-2	M0	IVA
T4a	NX	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Herhangi T	N3	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB
Prognostik evre grupları, adenokarsinom			
Klinik (cTNM)			
cT	cN	cM	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIIB
T2	N1	M0	III
T3	N0-1	M0	III
T4a	N0-1	M0	III
T1-4a	N2	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Herhangi T	N3	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

Tablo 4. Devamı

Patolojik (pTNM)				
pT	pN	pM	pGrade	Evre
Tis	N0	M0	Yok	0
T1a	N0	M0	G1	IA
T1a	N0	M0	GX	IA
T1a	N0	M0	G2	IB
T1b	N0	M0	G1-2	IB
T1b	N0	M0	GX	IB
T1	N0	M0	G3	IC
T2	N0	M0	G1-2	IC
T2	N0	M0	G3	IIA
T2	N0	M0	GX	IIA
T1	N1	M0	Herhangi	IIB
T3	N0	M0	Herhangi	IIB
T1	N2	M0	Herhangi	IIIA
T2	N1	M0	Herhangi	IIIA
T2	N2	M0	Herhangi	IIIB
T3	N1-2	M0	Herhangi	IIIB
T4a	N0-1	M0	Herhangi	IIIB
T4a	N2	M0	Herhangi	IVA
T4b	N0-2	M0	Herhangi	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	Herhangi	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi	IVB

Tablo 4. Devamı

Post-neoadjuvan tedavi (ypTNM)			
ypT	ypN	ypM	Evre
T0-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-2	M0	IVA
T4a	NX	M0	IVA
T4b	N0-2	M0	IVA
Herhangi T	N3	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

2.8. Özofagus Kanserinde Tedavi

Özofagus ve GÖB kanserli hastaların yönetimi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Cerrahi onkoloji, tıbbi onkoloji, gastroenteroloji, radyasyon onkolojisi, radyoloji ve patoloji bilimlerinin ortak çalışmasıyla tedavi stratejisi belirlenir. Ayrıca beslenme servislerinin, sosyal hizmet görevlilerinin, hemşirelerin, palyatif bakım uzmanları ve diğer destekleyici disiplinler de tedavide önemli rol oynamaktadır.

Hastaların tedavi seçiminde hastanın kendi kararı, hastalığının evresi, metastaz varlığı, yaş ve performans durumu gibi birçok faktör etkilidir.

2.8.1. Cerrahi tedavi

Lokorejyonel özofagus ve GÖB kanserlerinin tedavisinin önemli bir bileşenidir. Evreleme tekniklerindeki gelişmeler, hasta seçimi, cerrahi sonrası bakım ve cerrahi deneyim son yıllarda cerrahi morbidite ve mortalitede belirgin azalmaya yol açmıştır. Ayrıca, randomize çalışmalar rezeke edilebilir, lokorejyonel olarak ilerlemiş özofagus ve GÖB kanserli hastalarda preoperatif kemoradyoterapinin ve perioperatif kemoterapinin sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (62).

2.8.2. Endoskopik tedavi

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ve endoskopik ablasyon (kriyoablasyon) dahil olmak üzere endoskopik tedaviler cerrahiye alternatif olarak kullanılmaktadır.

Erken evre özofagus ve GÖB kanserlerinin tedavisi için kullanılan EMR cerrahi rezeksiyondan daha az morbiditeye sahiptir. EMR, Japonya'da erken özofageal SCC'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Batı ülkelerinde de barrett özofagus ve özofagus yüzeysel adenokarsinomların tedavisi için ilk aşamada tercih edilen işlemdir (63, 64).

Erken evre hastalık (yani, pTis, pT1a, lenfovasküler invazyon olmadan yüzeysel pT1b) EMR ve/veya ablasyon ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir (65, 66).

2.8.3. Radyoterapi

Özofagus ve GÖB kanserlerinde cT4 tümörü olan veya tıbbi olarak ameliyat için uygun olmayan olumsuz özelliklere sahip hastalarda RT (preoperatif, postoperatif veya palyatif) tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır (67).

2.8.4. Kombine tedavi

Kombine modalite tedavisinin, tek başına rezeksiyona kıyasla lokorejyonel özofagus ve GÖB kanserli hastalarda sağkalımı önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.

Ameliyat öncesi kemoradyoterapi lokalize rezeke edilebilir AC için tercih edilen yaklaşımdır (68).

2.8.5. Lokal olarak ileri veya metastatik hastalıkta sistemik kemoterapi

Sistemik tedavi palyasyon ve iyileştirilmiş sağkalım sağlayabilir. İki sitotoksik ilaç içeren birinci basamak sistemik tedavi rejimleri, ileri derecede hastalığı olan hastalarda daha düşük toksisite nedeniyle tercih edilmektedir.

Üç sitotoksik ilacın kullanımı ise performans durumu iyi ve toksisite değerlendirmeleri için kolay erişime sahip tıbben uygun hastalar için kullanılmaktadır (69).

2.8.6. Hedefe yönelik tedaviler

Günümüzde, hedefe yönelik terapötik ajanlardan, trastuzumab, pembrolizumab, nivolumab ve entrectinib/larotrectinib ilerlemiş özofagus ve GÖB kanserlerinde kullanım için FDA tarafından onay almıştır (70, 71).

2.9. Serbest Oksijen Radikalleri

Mitokondri biyoenerjik ve biyosentetik bir organel olarak birincil işlevine ek olarak, çoğalma, farklılaşma ve strese uyum dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçlerin merkezinde yer alır.

Normal biyolojik koşullarda oksijen, enzimatik olmayan otooksidasyonlarla diğer moleküllerden elektronları çalmayı başarır. Spin eşleşmeli bir çift barındıramadığı için, elektronları birer birer çalmakla yetinmek zorundadır. Elektron çiftlerinin bu şekilde parçalanması serbest oksijen radikallerin (SOR) oluşumuyla sonuçlanır.

Mitokondri hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda hücrede SOR' un ana kaynağı olarak kabul edilir (72). SOR' un birden çok etkisi vardır. Proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere zarar verebilirler. SOR' lar canlı sistemlerde ikili bir rol oynarlar: oksidatif hasar yaparak doku disfonksiyonuna neden olurlar ve faydalı stres tepkilerini aktive eden moleküler sinyaller olarak hizmet ederler. Bu nedenle mitokondrinin birçok hastalıkta ve yaşlanma sürecinde ana rolü oynadığı düşünülmektedir (73).

2.10. Oksidatif Stres

Organizmalarda oksidan-antioksidan dengesinin korunması, sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir. Fizyolojik şartlarda, hücrelerde devamlı olarak meydana gelen SOR ile onlarla tepkimeye geçen antioksidanlar arasında bu denge vardır. Ancak serbest radikallerin aşırı üretimi veya antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması ile pro-anti oksidan dengenin bozulması sonucu oluşan yüksek seviyelerdeki SOR hücrel yapıları etkileyerek hücre hasarına yol açar. Aşırı artan SOR'un bu zararlı etkisi oksidatif stres olarak tanımlanır (74).

Oksidatif stresin sebep olduğu hücre hasarı reversible veya irreversible ve bu hasar erken ya da geç dönem olabilir. Oksidatif stres iskemi ve erken dönem inflamasyonda kısa vadeli iken; uzun dönem inflamasyonda ve malignitelerde uzun vadeli bir süreçten bahsedilebilir (75). Maligniteler, diyabet, koroner arter hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi çoğu hastalıkta SOR seviyesinin artışı, hastalığın nedeni değildir, birincil bozukluğa bağlı olarak oluşmakta ve sonrasında patogeneze bulunmaktadır.

2.11. Antioksidan Sistem

SOR' un üretimini baskılamak, bu maddelerin oluşturduğu patolojik süreci engellemek ve toksin maddelerden arındırmayı yapmak üzere vücutta işlev gören mekanizma “antioksidanlar” olarak tanımlanır (76). SOR ile çok seri bir şekilde tepkimeye girerek otooksidasyon/peroksidasyonun progresyonunu engelleyen maddelerdir (77). Antioksidanların vazifeleri arasında SOR'un büyük kısmını zararsız hale getirmek, hasar verici etkilerine karşı hücreleri savunmak ve hastalıkları önlemede fayda temin etmek sayılabilir (78).

Antioksidanlar, enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere sınıflandırılır. Enzimatik antioksidanlara birkaç misal olarak; glutatyon, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) glutatyon redüktaz (GR), hidroperoksidaz ve mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi verilebilir.

Nonenzimatik antioksidanlara örnek olarak; ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), α -Tokoferol (Vitamin E), β -karoten (Vitamin A), melatonin, askorbik asit (Vitamin C), seruloplazmin, miyogloblin, transferin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, ürat, sistein, metiyonin, laktoferrin, albümin ve bakır, çinko, demir, selenyum gibi mineraller ve folik asit (Vitamin B9) sayılabilir.

Tiyoller temel olarak hem enzimatik hem de nonenzimatik intrasellüler antioksidasyon sisteminin bir üyesidir.

2.11.1. Total tiyol dengesi

Merkaptanlar olarak da bilinen tiyoller, hücresel oksidatif stresi önlemede önemli rol oynayan sülfhidril grubu bulunduran organik bir bileşiktir. Sistein, fonksiyonel tiyol grubu aracılığıyla vücuttaki oksidatif hasarın önlenmesinde önemli bir rol oynar (79).

Tiyoller ve disülfidler, protein yapılarının kararlılığında ve protein ve enzim fonksiyonlarının, reseptörlerin, taşıyıcıların, Na-K kanalının ve transkripsiyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), toksin maddelerden arındırma, antioksidan savunma, apoptoz, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücresel uyarı iletim mekanizmaları için hayati öneme sahiptir (71). TDH bozulması diyabet, kalp damar hastalıkları, kanser, romatoid artrit, kronik renal yetmezliği, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların etyolojisinde rol oynar. TDH; TSH, -SH, -S-S ve TT hesaplanarak ölçülür.

Plazma tiol havuzu esas olarak albümin tiyollerinden, protein tiyollerinden oluşurken az miktarda sistein (Cys), sisteinilglisin gibi düşük moleküler ağırlıklı tiyoller de bulunmaktadır (80).

2.11.2. İskemi modifiye albümin dengesi

İskemi modifiye albümin (İMA), hipoksinin neden olduğu hücresel boyuttaki farklılıkların albüminin N-terminal bölgesinin bakır, kobalt ve nikel için bağlanma kabiliyetini düşürmesi sonucu ortaya çıkar. Bu fizyolojik süreç, hipoksi ile oluşan patolojik durumlarda İMA seviyesindeki değişikliklerin araştırılmasına sebep olmuştur.

İnme ve serebrovasküler olay, mezenterik iskemi, miyokardiyal iskemi ve kas-iskelet iskemisi gibi birçok durumda kullanılabilecek bir göstergedir (81).

2.12. Kanser ve Antioksidan Sistem

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmalar, çoğu sindirim sistemi tümörünün sigara, obezite, oksidatif stres, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve uygunsuz beslenmeden kaynaklandığını göstermiştir (82). Bunlar içerisinde, oksidatif stres birçok tümörün oluşumu ve gelişimi ile yakından bağlantılıdır. Kapsamlı deneysel çalışmalar, oksidatif stresin sindirim sistemi tümörünün başlaması ve ilerlemesindeki rolünü göstermiştir (83).

Oksidatif stres altında, hücre içi SOR seviyeleri, antioksidan savunma mekanizmalarını devre dışı bırakır. SOR, mitokondriyal ve genomik DNA'ya zarar vererek DNA hasarına, moleküler mutasyonlara ve tümör oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olan sinyal yollarında değişikliklere yol açabilir (84) .

SOR, tümörlerin gelişimine katkıda bulunduğundan, antioksidanlar, reaktif oksijen türlerini nötralize eden maddeler olarak gastrointestinal kanserlerin tansında ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 30.11.2022 tarihinde alınan B.30.2.YYU.0.01.00.00/140 No.lu onay sonrası başlandı. Çalışmamızda Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi özofagus kanseri tanısını alan toplam 43 hasta üzerinde yapıldı.

Vaka grubu olarak yeni tanı özofagus kanseri tanısı almış olan 43 hasta ve kontrol grubu olarak özofagus kanseri tanısı olmayan 58 hasta dahil edildi.

Her iki çalışma grubu bireylerden biyokimya tüplere 1 ml periferik kan alındı. Kan örneklerinin çalışma grubu bireylerden alındığı gün -80°C'ye kaldırılarak saklandı. Saklanan kan örnekleri 43 sayısına ulaşınca biyokimya çalışma sürecine geçildi.

Tiyol düzeyi ölçümü: TT ve -SH ölçümünde kullanılacak birincil reaktifler [(TT hesaplaması için reaktif 1 (R1), -SH hesaplaması için reaktif 1' (R1')] değişik iken, diğer iki reaktif benzerdi. R1, 378 mg sodyum borohidrat (NaBH_4) son düzeyi 10 mM olacak şekilde, 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 volüm oranında) içinde eritilerek taze olarak hazırlandı. R1', son düzeyi 10 mM olacak şekilde 585 mg sodyum klorür (NaCl), 1000 ml su-metanol solüsyonu (1/1 volüm oranında) içinde eritilerek hazırlandı. Reaktif 2 (R2), hem TT hem de -SH hesaplamasında kullanıldı. 0.5 ml formaldehit (son düzeyi 6.715 mM) ve 3.8 gr EDTA (son düzeyi 10 mM), 1000 ml Tris tamponunda, 100 mM ve pH 8.2'de eritilerek hazırlandı. Reaktif 3 (R3)'de hem TT hem de -SH hesaplamasında kullanıldı ve 3.963 gr 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB), 1000 ml metanol içinde eritilerek DTNB'nin son düzeyi 10 mM olacak şekilde hazırlanarak hazır olarak kullanıldı.

Total ve serbest tiyol hesaplama kriterleri: TT hesaplaması için 10 µl R1 (-SH hesaplaması için 10 µl R1' kullanılır) ile 10 µl örnek karıştırıldı. İşlem sonrasında R2 ve R3 eklenerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak yapıldı. (İkinci absorbans (A2) okuması ise tepkimenin plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı. TT ve -SH düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1 cm-1 kullanıldı. -S-S düzeyi, (total disülfid-serbest disülfid)/2 formülünden ölçüldü. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak dökümente edildi (85,86).

İskemi modifiye albümin tayini: 200 µl serum 1 g/l kobalt klorür solüsyonundan 50 µl ilave edildi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 1, 5

g/l DTT solüsyonundan 50 µl ilave edildi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. NaCl'ün 9.0 g/l solüsyonundan 1 ml ilave edildi. Örnek körleri de aynı şekilde DTT ilave edilmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbensları 470 nm'de raporlandı. Sonuçlar, absorbens ünitelerinde incelendi. Her hastanın ve sağlıklı kontrol gruplarının İMA ve albüminine göre Düzeltilmiş-İMA (D-İMA) düzeyleri [$D-İMA = İMA \times (Albümin / Grubun\ Albümin\ Ortancası)$] formülü ile hesaplanarak, absorbens birimi (ABSU) olarak dökümanite edildi.

Total Sülfidril Gruplarının Tayini (TSH): Metod ELLMAN reaktifinin (DTNB) sülfidril grupları ile redükte olarak 2-nitro-5-merkaptobenzoik asit oluşturma ilkesine dayanmaktadır. Nitro merkaptobenzoik asit anyonu açık sarı renktedir ve plazmadaki sülfidril gruplarının spektrofotometrik olarak ölçülmesine istinat edilir. Standart olarak redükte (indirgenmiş) glutatyon kullanılır.

Bu amaçla:

- 1- Santrifüj tüplerine 0,5 ml serum konuldu.
- 2- İçine 1,5 ml 0,2 M Tris tamponu (pH:8,2) eklendi.
- 3- Üzerine 0,1 ml 0,01 M DTNB eklendi.
- 4- Daha sonra tüpler vortekslenerek iyice karışması sağlandı.
- 5- İçine 7,9 ml metanol eklendi.
- 6- Solüsyon 15 dakika dinlendirilerek renk oluşması sağlandı. Solüsyon oda sıcaklığında 10 dakika 4500 rpm'de santrifüj edildi.
- 7- 412 nm'de köre karşı okundu.
- 8- Köre serum yerine disodyum EDTA, DTNB yerine distile su eklendi.

3.2. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışılmak istenen özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma ve median olarak ifade edilmiştir. Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov, varyansların homojenliği Levene testi ile test edildi. Bağımsız ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki bağlantıyı hesaplamak için gruplar arasında Spearman sıra korelasyon katsayısı ölçülmüştür. Ölçümlerde istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiş ve ölçümler için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın 30'u (% 69.8) kadın 13'ü (% 30.2) erkektir. Kontrol grubunda 58 kişi bulunup 22'si (%37.9) kadın 36'sı (% 62.1) erkektir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu ilk defa tanı almış ve henüz tedavi verilmemiş özofagus CA hastalarından seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 21'i (% 48.8) metastaz olmayan, 22' si (%51.1) metastatik evredeydi. Çalışmaya ait yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

		Hasta	Kontrol	t	p
Yaş	Ortalama±Std.sapma	65.6047±8.82405	65.6207±6.93789	-0.010	0.736
	Medyan(Min-Max)	64(45-87)	66(50-76)		
				X ²	p
Cinsiyet	Kadın	30(%69.8)	22(%37.9)	10.020	0.002
	Erkek	13(%30.2)	36(%62.1)		

**Bağımsız T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Koyu p-değerleri istatistik olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterir (p<0,05)

Bu çalışmada, antioksidan marker olarak çalıştığımız TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

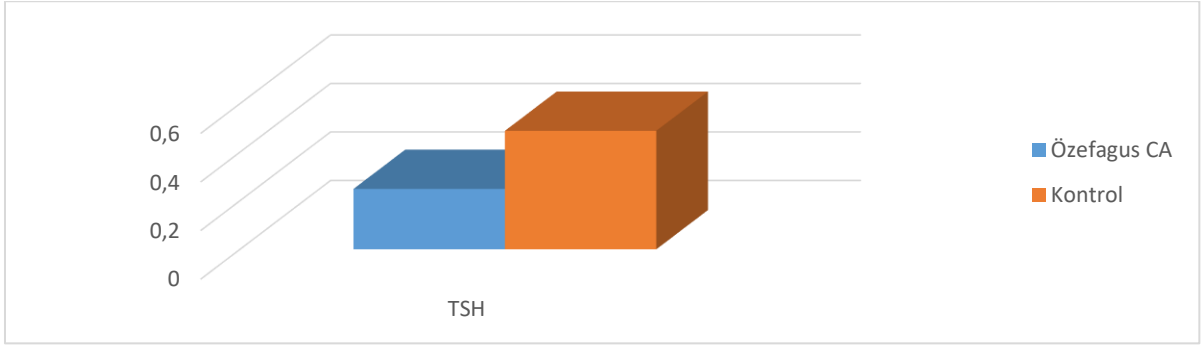
Tablo 6. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Grup	n	Mean±Std. Deviation	Median	p
TSH	Özofagus CA	43	0.2485±0.02729	0.25	<0.001
	Kontrol	58	0.4879±0.00360	0.488	
-SH	Özofagus CA	43	346.4594±3.03292	346.86	<0.001
	Kontrol	58	589.2919±6.48864	589.24	
-S-S	Özofagus CA	43	15.7904±0.26807	15.92	<0.001
	Kontrol	58	7.9360±0.22899	7.895	
TT	Özofagus CA	43	353.1181±1.68450	352.95	<0.001
	Kontrol	58	705.9606±2.92128	705.43	
IMA	Özofagus CA	43	0.3252±0.01978	0.325	<0.001
	Kontrol	58	0.7042±0.00711	0.702	

**Bağımsız T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Koyu p-değerleri istatistik olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterir (p<0,05)

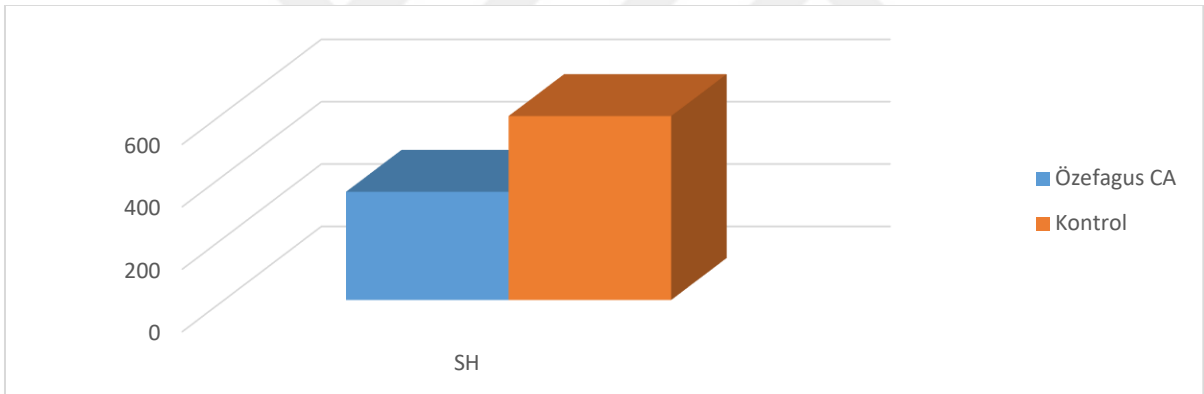
Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için TSH düzeyi Şekil 3’te verilmiştir.



Şekil 3. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için TSH düzeyi

Bu çalışmada TSH değeri Özofagus CA olan hastalar ve kontrol grup arasında kıyaslanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre Özofagus CA olan hastalarda TSH seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük görülmüştür.

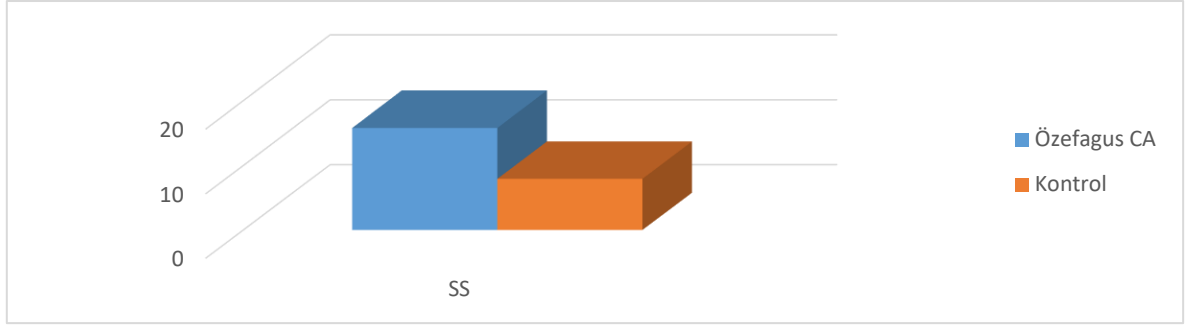
Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için -SH düzeyi Şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 4. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için -SH düzeyi

Bu çalışmada, -SH değeri Özofagus CA olan hastalar ve kontrol grup arasında kıyaslanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre Özofagus CA olan hastalarda -SH seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük görülmüştür.

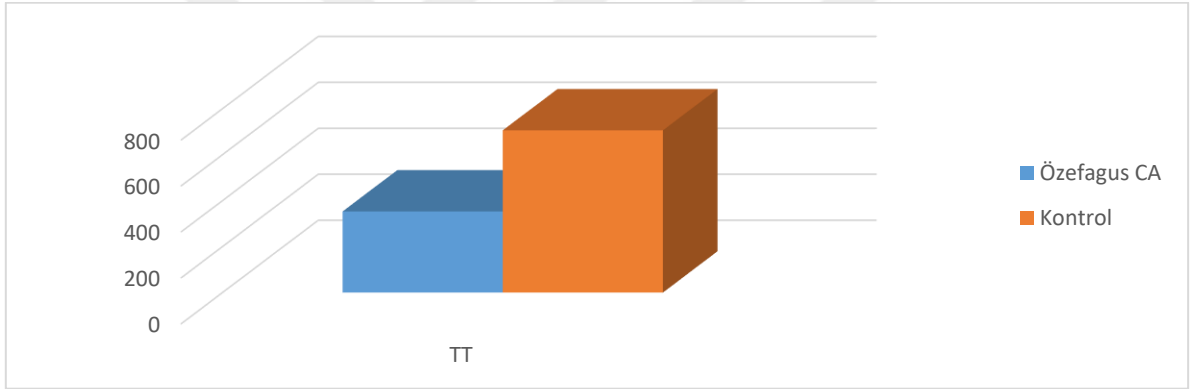
Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için -S-S düzeyi Şekil 5’te verilmiştir.



Şekil 5. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için SS düzeyi

Bu çalışmada, -S-S değeri Özofagus CA olan hastalar ve kontrol grup arasında kıyaslanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Buna göre Özofagus CA olan hastalarda SS seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür.

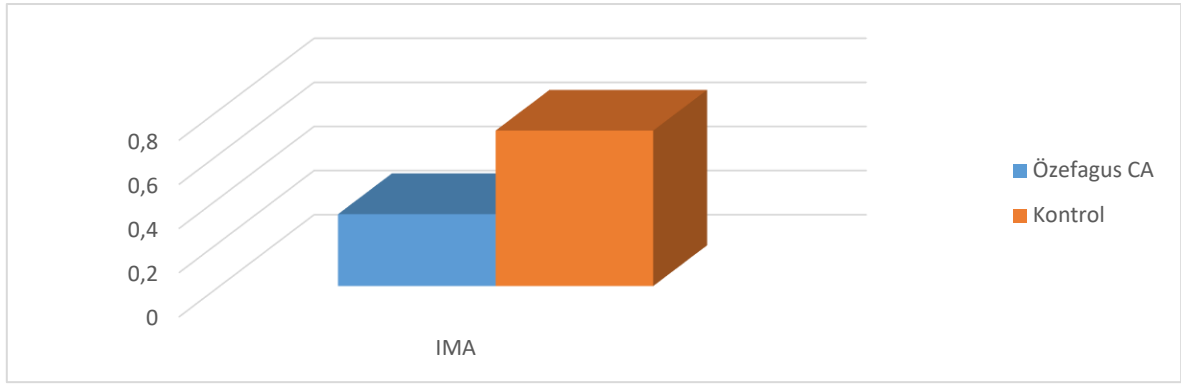
Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için TT düzeyi Şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için TT düzeyi

Bu çalışmada, TT değeri Özofagus CA olan hastalar ve kontrol grup arasında kıyaslanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre Özofagus CA olan hastalarda TT seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük görülmüştür.

Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için IMA düzeyi Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Özofagus CA hastalar ve kontrol grubu için IMA düzeyi

Bu çalışmada, IMA değeri Özofagus CA olan hastalar ve kontrol grup arasında kıyaslanmış olup elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Buna göre Özofagus CA olan hastalarda IMA seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük görülmüştür.

Özofagus CA hastalarda TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA için korelasyon analiz neticesi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Özefagus CA hastalarda TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA arasındaki korelasyon analizi

	TSH	SH	SS	TT	IMA
TSH	1.000				
SH	-.007	1.000			
SS	-.030	-.078	1.000		
TT	-.099	-.010	-.207	1.000	
IMA	.280	.061	-.244	.221	1.000

Bu çalışmada, baz olarak aldığımız TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA değerleri arasındaki korelasyonlar anlamlı değildi.

Bu çalışmada, onkolojik takiplerde kullandığımız bazı parametreler için Tablo 8’de tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo 8. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Grup	n	Mean±Std. Deviation	Median(min-max)	p
CA19-9	Hasta	43	33.3458±133.43974	4.49(0-869)	0,007
	Kontrol	58	13.3310±7.36664	13.4(1-27)	
CEA	Hasta	43	3.0442±4.57270	2.3(0-28.7)	0,001
	Kontrol	58	0.8707±0.69409	1(0-2.1)	
WBC	Hasta	43	8406.7442±2361.57506	8220(4900-13910)	0,001
	Kontrol	58	6416.9138±1382.49038	6266.5(4222-9662)	
NEU	Hasta	43	5853.0000±2130.89984	5310(2560-11289)	0,001
	Kontrol	58	4293.1724±1806.39663	3883(1833-7422)	
LYM	Hasta	43	1856.2791±851.11978	1620(630-4050)	0,001
	Kontrol	58	2725.2931±919.37757	2629.5(1356-4582)	
HGB	Hasta	43	13.7658±1.80039	14(7.5-16.5)	0,019
	Kontrol	58	14.4690±1.15215	14.7(13-16.8)	
HTC	Hasta	43	40.9186±7.66092	42.3(4.3-50.6)	0,237
	Kontrol	58	41.0586±3.41627	40.8(36-48)	
MPV	Hasta	43	10.0095±1.09116	9.9(7.9-13.3)	0,001
	Kontrol	58	8.3759±0.76601	8.2(7.4-10.5)	
PLT	Hasta	43	287441.8605±99539.00942	264000(134000-693000)	0,995
	Kontrol	58	280862.0690±81015.14874	277500(170000-420000)	
KRE	Hasta	43	0.8481±0.33915	0.78(0.5-2.52)	0,006
	Kontrol	58	0.9016±0.16499	0.95(0.65-1.24)	
URE	Hasta	43	35.6674±17.67049	31(10.7-97)	0,001
	Kontrol	58	24.2414±6.93658	25(15-36)	
ALT	Hasta	43	12.6233±5.83817	11(2-27)	0,001
	Kontrol	58	16.8759±6.42318	15(8.2-29)	
AST	Hasta	43	18.0651±8.30728	15(6-47)	0,001
	Kontrol	58	27.2069±7.88905	25.5(15-40)	
ALB	Hasta	43	4.2814±0.45474	4.4(2.9-5.2)	0,437
	Kontrol	58	4.2931±0.53929	4(3.5-5.2)	
LDH	Hasta	43	188.2857±49.11226	183(122-396)	0,028
	Kontrol	58	168.7414±32.87006	175(116-215)	
CRP	Hasta	43	20.9384±33.71869	6(1.05-150)	0,001
	Kontrol	58	0.5483±0.22104	0.55(0.1-0.9)	

*Bağımsız T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Koyu p-değerleri istatistik olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterir ($p<0,05$)

Tabloyu incelediğimizde CA19-9, CEA, WBC (White Blood Cell), NEU (Notröfil), LYM (Lenfosit), HGB (Hemoglobin), MPV (Mean Platelet Volume), KRE (Kreatinin), ÜRE, ALT (Alanin Amino Transaminaz), AST (Aspartat Amino Transaminaz), LDH (Laktat Dehidrojenaz) ve CRP (C-Reaktif Protein) değerlerinin Özofagus CA olan hastalar ve kontrol grubu kıyaslamalarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0,05**).

CA19-9, CEA, WBC, NEU, MPV, LDH ve CRP değerleri özofagus CA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. LYM, HGB, KRE, ALT ve AST değerleri özofagus CA hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, Tablo 9’da anlamlı bulunan değerlerin korelasyon analizi gösterilmiştir.



Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda anlamlı olan parametrelerin korelasyon analizi

Spearman's rho		CA19	CEA	KRE	ALT	AST	LDH	CRP	TSH	SH	SS	TT	IMA
Jhgfdsa --*	r	1	.658**	-0.078	0.035	0.037	0.093	0.002	0.026	-0.155	-0.093	0.074	-0.166
	p		0	0.621	0.826	0.812	0.559	0.99	0.87	0.32	0.552	0.636	0.286
	n		43	43	43	43	42	43	43	43	43	43	43
CEA	r		1	-0.166	0.108	0.098	0.286	0.054	-0.091	-0.006	-0.225	-0.05	0.048
	p			0.287	0.49	0.533	0.066	0.733	0.56	0.969	0.147	0.749	0.76
	n			43	43	43	42	43	43	43	43	43	43
KRE	r			1	0.048	0.038	-0.032	-0.072	0.02	0.082	-0.041	0.273	0.221
	p				0.758	0.811	0.839	0.648	0.898	0.602	0.794	0.076	0.155
	n				43	43	42	43	43	43	43	43	43
ALT	r				1	.486**	0.084	-0.057	-0.251	-0.013	-0.051	0.041	0.009
	p					0.001	0.596	0.716	0.104	0.932	0.744	0.796	0.957
	n					43	42	43	43	43	43	43	43
AST	r					1	0.269	-0.025	0.076	0.133	0.042	-0.211	-0.119
	p						0.085	0.872	0.627	0.395	0.789	0.175	0.446
	n						42	43	43	43	43	43	43
LDH	r						1	0.218	-0.163	-0.115	-0.057	-0.048	-0.013
	p							0.166	0.301	0.469	0.722	0.761	0.937
	n							42	42	42	42	42	42
CRP	r							1	-0.081	-0.199	-0.278	0.091	-0.127
	p								0.604	0.202	0.071	0.562	0.415
	n								43	43	43	43	43
TSH	r								1	-0.033	-0.018	-0.148	0.285
	p									0.834	0.909	0.342	0.064
	n									43	43	43	43
SH	r									1	-0.048	-0.035	0.061
	p										0.762	0.822	0.696
	n										43	43	43
SS	r										1	-0.196	-0.249
	p											0.209	0.107
	n											43	43
TT	r											1	0.206
	p												0.185
	n												43
IMA	r												1
	p												
	n												

Korelasyon analizine göre CEA ve CA19-9 değerleri ve ALT ve AST değerleri arasında anlamlı bağlantı bulunmuştur. Diğer değerler arasında korelasyon anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 10’da hastalığın metastaz durumuna göre TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo 10. Hastalığın metastaz durumuna göre oksidatif stress biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Metastaz durumu	n	Mean±Std. Deviation	Median(min-max)	p
TSH	Yok	21	0.2579±0.02455	0.263(0.2-0.29)	0.027
	Var	22	0.2412±0.02728	0.24(0.2-0.29)	
SH	Yok	21	346.6381±2.93033	346.86(341.14-351.08)	0.714
	Var	22	346.2555±3.39073	346.6(341.14-351.08)	
SS	Yok	21	15.8129±0.25340	15.89(15.23-16.04)	0.798
	Var	22	15.7623±0.29562	15.9050(15.23-16.04)	
TT	Yok	21	353.0095±1.58196	352.95(350.87-355.85)	0.864
	Var	22	353.1568±1.86344	353.11(350.87-355.85)	
IMA	Yok	21	0.3194±0.00878	0.323(0.31-.033)	0.492
	Var	22	0.3306±0.02680	0.325(0.31-0.38)	

**Bağımsız T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Koyu p-değerleri istatistik olarak anlamlı farklılık olduğunu gösterir (p<0,05)

Grup ortalamaları arasındaki fark -SH, -S-S, TT ve IMA için istatistik olarak anlamlı bulunmaz iken, TSH için istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.027**). Buna göre metastaz olmayan hasta grubunda TSH değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan detaylı araştırmalar, sürekli olan oksidatif stresin kronik enflamasyona neden olduğunu ve bunun da kanser, diyabet, kardiyovasküler, nörolojik ve akciğer hastalıkları dahil olmak üzere çoğu kronik hastalığa aracılık edebileceği öngörülmüştür. Oksidatif stres çeşitli transkripsiyon faktörlerini aktive ederek bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, büyüme faktörleri, enflamatuar sitokinler ve mediatörler, hücre siklus düzenleyici moleküller ve anti-enflamatuar moleküller dahil olmak üzere beşyüzden fazla değişik genin ekspresyonuna sebep olur.

Oksidatif stres, oksidan ile antioksidant dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak bilinir. Normal bir hücrenin tümör hücresine dönüşmesine, tümör hücresinin hayatta kalmasına, çoğalmasına, kemorezistansına, radyodirencine ve metastazına yol açan enflamatuar yolları nasıl aktive eder diye yapılan araştırmalarda bunu anjiyogeneze yaparak oluşturduğu bulunmuştur. Yapılan araştırmaların çoğunda gözlemler oksidatif stres, kronik inflamasyon ve kanserin yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (87).

Organik bileşikler olan dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), üzerinde birçok çalışma yapılan yeni bir alandır. Uzun yıllar boyunca, tiyol seviyeleri çeşitli yöntemlerle ölçülürken son zamanlarda, disülfid düzeylerinin ölçümleri, Erel ve Neselioğlu tarafından ortaya konulan yeni bir spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir. Bu metotta tiyol (native tiyol olarak adlandırılan) seviyelerine ek olarak disülfid seviyeleri de ölçülmüş ve nativ tiyol ve disülfid seviyelerinin toplamı total tiyol olarak belirlenmiştir (88).

Sağlıklı bireylerde TDH belirli bir aralıkta tutulur. Aralığın dışında bulunan dinamik TDH seviyeleri, etiyolojisi bilinmeyen çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. TDH' nin diabetes mellitus, hipertansiyon, birçok organ kanseri, romatolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, meslek hastalıkları ve obstetrik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda yer aldığını gösteren artan sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan yola çıkılarak birçok etiyolojisi bilinmeyen hastalıklar aydınlatılabilir. Neticede, TDH' nin stabilitesi insan için büyük önem taşımaktadır (88).

Literatürde oksidatif stres ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır.

TDH kanserde önemlidir. Kanser hastalarında biyobelirteç olması için çalışmalar sürmektedir. Kanser ile bağlantısını çalışan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bundan dolayı bu çalışma literatürde yerini alacaktır.

Özdemir ve arkadaşlarının meme kanseri ve TDH arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmanın literatürde ilk çalışma olduğunu görmekteyiz. Çalışmada 39 meme kanserli hasta ile 41 sağlıklı kontrol grubu seçilmiş olup; gruplar arasında CEA, CA15-3, SH, TT, İMA, SS ve albümin seviyeleri kıyas edilmiştir. Meme kanseri grubunda İMA, albümin ve CA-15-3 açısından kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0.05$). Gruplar arasında tiyol-disülfid parametreleri ile tümör belirteçleri arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır (89).

Sezgin ve arkadaşlarının serviks kanserinde yaptığı çalışmada 62 hasta ve 61 sağlıklı kadın vaka olarak alınmıştır. Serviks kanser grubunun ortalama plazma –S-S düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Serviks kanser hastalarında plazma -SH ve TT düzeyleri kontrollere göre daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). İMA düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). (90)

Sezgin ve arkadaşları aynı oksidatif stres belirteçlerini endometrium kanserinde çalışmıştır. Çalışma 57 endometrium kanseri 60 sağlıklı birey üzerinde yapılmıştır. Endometrium kanseri hastalarında, sağlıklı gruba göre serum -SH ve TT seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ölçülmüştür. –S-S/-SH oranı ile endometrium kanserinin evresi arasında güçlü ve pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0.001$) (91).

Şener ve arkadaşları akciğer kanseri ve TDH ilişkisini araştırmıştır. Araştırmada 50 akciğer kanseri hastası ve 50 sağlıklı birey bulunmaktadır. Tiyol seviyeleri hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Disülfid parametresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiş olup tümör boyutu ile genel sağkalım ve total tiyol, dinamik tiyol ve disülfür seviyeleri arasında hiçbir korelasyon bulunmamıştır (92).

Literatürü incelediğimizde gastrointestinal sistemde sadece mide ve kolorektal kanser üzerinde çalışma yapıldığını görmekteyiz.

Bilgin ve arkadaşları kolorektal kanserde TDH rolünü araştırmak için 88 kolorektal kanserli hastayı ve 110 sağlıklı bireyi baz almıştır. -SH, -S-S ve TT seviyeleri kontrol koluyla karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,003$, $p = 0,011$, $p = 0.001$). Tiyol-disülfid seviyeleri ile tümör evresi arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (93).

Hizal ve arkadaşlarının ileri evre mide kanseri hastalarında yaptığı çalışmaya yeni tanı almış 30 mide adenokarsinomu ve 28 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grubunun -SH ve TT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$). CEA ve disülfid seviyeleri arasındaki korelasyon da anlamlı bulunmuştur ($p = 0.02$) (94).

Bildiğimiz kadarıyla özofagus kanseri ile TDH arasındaki ilişki daha önce araştırılmamış olup çalışmamız literatürde ilk olarak geçmektedir.

Bu çalışma 43 özofagus kanser hastası ile 58 sağlıklı birey arasında yapıldı. Oksidatif stres markeri olarak belirlediğimiz TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA düzeyleri karşılaştırıldı. Özofagus kanser hastalarında TSH,-SH, TT ve IMA değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken ; -S-S düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ölçüldü. (medyan TSH: 0.25-0.488 $p < 0.001$; medyan -SH: 346.86-589.24 $p < 0.001$; medyan -S-S: 15.92-7.895 $p < 0.001$; medyan TT: 352.95-705.43 $p < 0.001$; medyan IMA: 0.325-0.702 $p < 0.001$).

Malign hastalıkların patogeneğinde oksidatif stresin önemi bilinmekte ve araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Erel ve Neselioğlu, dinamik TDH' nin iki taraflı ölçümü için yeni bir otomatik ve spektrofotometrik metod geliştirmeden önce oksidatif stres indirekt olarak ölçülebildiği gibi teknik ve metodolojik sorunlar nedeniyle oksidan ve antioksidan kapasite dengesi de ölçülemiyordu. Bu çalışmada yeni yöntem kullanılarak biyokimyasal parametreler tayin edildi.

Oksidatif stres belirteçlerinin çalışmamızda düşük bulunması tiyol gruplarının çoğalan tüketimine bağlandı.

Hastalığın evresine göre yapılan analizde sadece TSH düzeyi metastatik hastalarda anlamlı derecede daha düşüktü. Diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuçlar özofagus kanserinde evreden bağımsız olarak TSH, -SH, -S-S, TT ve İMA'nın yol gösterici olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada cinsiyet dağılımına baktığımızda kadın oranı %69.8 iken erkek hasta oranı % 30.2 olarak görülmektedir. Literatüre baktığımızda insidansı yüksek olan bölgelerde cinsiyet farkı yokken düşük insidans bölgelerinde erkeklerde daha fazla görülmektedir (95).

Fakat Van ve çevresinde özofagus kanser insidansı yüksek olduğu halde Ayvaz Yeler tarafından 2020 yılında yapılan "Van ili ve çevresindeki malign tümörlerin demografik özelliklerine göre dağılımının belirlenmesi" isimli tez çalışmasında özofagus Ca hastalarındaki cinsiyet dağılımında kadın oranı %62.6 iken erkek oranı % 37.3 olarak bulunmuştur (96).

Hasta ve kontrol grubunda onkolojik takiplerde kullandığımız hematolojik ve biyokimyasal parametreleri kıyasladığımızda; CA19-9, CEA, WBC, NEU, MPV, LDH ve CRP

değerleri özofagus Ca hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; LYM, HGB, KRE, ALT ve AST değerleri özofagus Ca hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu. CRP bir akut faz reaktanı olup tümörlerin prognozunda değerli bir belirteçtir. Yapılan çalışmada artmış CRP konsantrasyonu ile bağışıklığı bozulmuş özofagus hastaları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (97). LDH piruvatı laktata dönüşümlü olarak katalize eder ve bir hipoksi belirtecidir. Yüksek serum LDH seviyeleri kötü prognoz ve kemoterapiye direnç ile ilişkilendirilmiştir (98). Neutrofil (NEU), peritümöral enflamatuar hücrenin bir infiltratıdır ve bu infiltrat kanser hücresinin aktivitesinin doğrudan bir sonucudur. Bu da neutrofillerin varlığının tümör büyümesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (99). Bu çalışmada CRP, LDH ve NEU değerleri bazında literatürle uyumlu bulundu.

Anemi kanser hastaları arasında sıklıkla karşılaştığımız bir durumdur. Birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Olası faktörler kanama, malnutrisyon, hemoliz, azalmış eritropoietin seviyeleri, artmış hepsidin aktivitesi ile iltihaplanma ve kemik iliği öncüllerinde kemoterapinin toksik etkileri yer alır (100). Çalışmamızda HGB değerleri hasta grubunda düşük bulunmuştur. Hasta grubunda KRE değerinin düşük bulunması malnutrasyona bağlı kaşeksi ve buna sekonder düşük kas kitlesine bağlanabilir.

Bu çalışmada, incelediğimiz diğer parametreler ile oksidatif stres markerleri arasında yapılan korelasyon analizde anlamlı ilişki bulunmadı.

6. SONUÇ

Literatürde oksidatif stres ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Tiyol/disülfür homeostazı (TSH, -SH, -S-S, TT) ve İMA düzeyleri kanserde önemlidir. Kanser hastalarında biyobelirteç olması için çalışmalar sürmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma özofagus kanseri ve tiyol bileşiklerini Erel ve Neşelioğlunun metoduna göre inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışılan TSH, -SH, -S-S, TT ve İMA değerleri hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tiyol değerlerinin düşük bulunması kanser hastalarında artan tüketime bağlandı. Bu çalışmada, özofagus kanseri ve tiyol-disülfid hemostazı arasındaki ilişki ile ilgili başlangıç olabilecek sonuçlar bulduğumuzu düşünüyoruz.

Sonuç olarak özofagus kanserinin erken tanısı, takibi ve prognozunda tiyol parametreleri ve İMA düzeylerinin kullanılması için daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Herruzo JS. Current indications of liver biopsy. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2006;98(2):122.
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*, 2001; 344:495-500. doi: 10.1056/NEJM200102153440706.
3. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. Perkütan karaciğer biyopsisi sonrası 21 yıllık majör kanama deneyimi. *Gastroenteroloji* 1990; 99:1396.
4. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G, Battocchia A, Bernardi M et al. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73
5. Dicle O, Obuz F, Küçükler C, Tankurt E, Pınar T. Transfemoral karaciğer biyopsisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 1995;1(1):389-92.
6. Parente FVC, Moura EA, Santos JAMD, Lima MVA. USguided percutaneous core liver biopsy: analysis of 171 cases from a single oncology service. *Arq Gastroentero*, 2018;55:208-211. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-55.
7. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*, 2009;49:1017-1044. doi: 10.1002/hep.22742.
8. Mahadevan V. Anatomy of the liver. *Surgery (Oxford)*. 2020;38(8):427-31.
9. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *The Surgical clinics of North America*. 2010;90(4):643.
10. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World journal of surgery*. 1982;6(1):3-9.
11. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3):493.
12. Sibulesky L. Normal liver anatomy. *Clinical liver disease*. 2013;2(1):1.
13. http://www.aboutcancer.com/Segmental_anatomy_of_liver.jpg
14. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra-and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2008;291(6):628-35.
15. 16. Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. I. Development of the hepatic diverticulum. *American Journal of Anatomy*. 1971;131(2):133-58

16. L. Mescher A. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 15 ed. Philadelphia: McGraw-Hill Education; 2018. 335-45.
17. Gartner LP. Textbook of Histology E-Book. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2017. 481-90.
18. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo) fibroblastic cell subpopulations involved. The international journal of biochemistry & cell biology. 2006;38(2):135-51.
19. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. Developmental cell. 2010;18(2):175-89.
20. Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the human liver— exploring the hidden interfaces. Hepatology. 1999;30(6):1339-46.
21. Blumgart LH, Belghiti J. Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas: Saunders Elsevier Philadelphia, PA; 2007. 3-30.
22. Ger R. Surgical anatomy of the liver. Surgical Clinics of North America. 1989;69(2):179-92.
23. K.L. Moore AFD. Clinically oriented anatomy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006. 293-5.
24. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. Annals of surgery. 1987;206(1):30-9.
25. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. Sabiston's textbook of surgery, the biological basis of modern surgical practice. Appendix WB Saunders Company Philadelphia. 2001;16(2):997-1059.
26. Mitra V, Metcalf J. Functional anatomy and blood supply of the liver. Anaesthesia & intensive care medicine. 2009;10(7):332-3.
27. Guyton A. Liver. In: Guyton AC (Ed.). Text Book of Medical Physiology (7th ed.). WB Saunders, Philadelphia; 1986. 1203-8.
28. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy N Engl J Med 2001; 344(7); 495-500.
29. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. Gut. 2020;69(8):1382-403.
30. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. Curr Opin Gastroenterol. 2020;36(3):184-91.

31. Fiel MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Clinics in liver disease*. 2010;14(4):555-75.
32. Ishak K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22:696-9.
33. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 1993; 233: 7-12.
34. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 96-8.
35. Van Thiel DH, Gavalier JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy: its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993; 55: 1087-90
36. Lichtenstein DR, Kim D, Chopra S. Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy. *Am J of Gastroenterol* 1992; 87(12): 1833-8.
37. Ruben RA, Chopra S. Bile peritonitis after liver biopsy: nonsurgical management of a patient with an acute abdomen: a case report with review of the literature. *Am J of Gastroenterol* 1987; 82(3): 265-8
38. Reddy KR, Schiff ER. Complications of liver biopsy. In: Taylor G. Ed. *Gastrointestinal emergencies*. 2.ed Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 959-63.
39. Maccallum FO. Homologous Serum Hepatitis. *Proc R Soc Med*. 1946 Aug;39(10):655–7.
40. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973 Dec;182(4116):1026–8.
41. Klevens RM, Miller JT, Iqbal K, Thomas A, Rizzo EM, Hanson H, et al. The evolving epidemiology of hepatitis a in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. *Arch Intern Med*. 2010 Nov;170(20):1811–8.
42. Samandari T, Bell BP, Armstrong GL. Quantifying the impact of hepatitis A immunization in the United States, 1995-2001. *Vaccine*. 2004 Oct;22(31– 32):4342–50.
43. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han S-H, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1589–97.
44. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Jan;14(1):38–58.

45. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis.* 1995 Mar;171 Suppl:S15-8.
46. Chang MS, Nguyen MH. Epidemiology of hepatitis B and the role of vaccination. *Best practice & research Clinical gastroenterology.* 2017;31(3):239- 47.
47. Irmak H, Yardım N, Keklik K, Temel F. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı. Sağlık Bakanlığı Yayın. 2019.
48. Alter MJ, editor *Epidemiology and prevention of hepatitis B. Seminars in liver disease;* 2003: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York.
49. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age and regionspecific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011 Dec;11:337.
50. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):529–38.
51. Global hepatitis report. *World Heal Organ.* 2017;).
52. Glebe D, Bremer CM, editors. *The molecular virology of hepatitis B virus. Seminars in liver disease;* 2013: Thieme Medical Publishers.
53. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *J Hepatology international.* 2017;11(6):500-8.
54. Gish RG, Given BD, Lai C-L, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, et al. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Research.* 2015;121:47-58.
55. Liu Y, Cheng L-s, Wu S-d, Wang S-q, Li L, She W-m, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection. *J Clinical Science.* 2016;130(11):907-19.
56. Kılınçalp S BO. Karaciğer testleri ve klinik kullanımları. Ğn: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği,* 2013;139-157.
57. Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *J Polish Journal of Microbiology.* 2020;69(4):391.
58. Sümer Ş, Ural O. Akut viral hepatitler. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi.* 4 ed2017. p. 1077-90.

59. Maruyama T, Schödel F, Iino S, Koike K, Yasuda K, Peterson D, et al. Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1006-15.
60. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *J Hepatology international*. 1988;8(4):766-70.
61. Lok Anna SF, McMahon Brian J., Brown Robert S. Jr., Wong John B., Ahmed Ahmed T. , Farah Wigdan, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatology international*. 2016;63(1).
62. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Mar;20(1):47–61.
63. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assessment. *J Hepatol*. 2006;44:S71-6.
64. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği,. 2015;)
65. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392(10161):2313-24.
66. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr;244(4902):359–62.
67. Ray SC TD. Hepatitis C. In: Mandell GL BJ, Dolin R, editor *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8 th.*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1904–27.
68. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Aug;55(2):245–64.
69. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318–27.
70. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
71. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık Ğ, Tekeli E, eds, *Viral Hepatit*. Oban Matbaası; 2007. 10–50 p.

72. Thomas DL LSHC. Hepatitis C. Mand G, Bennet J Princ Pract Infectious Dis 5th ed. 2000;849.
73. Quer J EJ. Epidemiology. Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Third Edition. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005. 407–425 p.
74. Lo III R V KJ. Management of chronic hepatitis C. Postgraduate medical journal, {postgr Med J}. 81(956):81:376.
75. Akıncı E, Bodur H, Tabak F, Balık Ğ TE. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Viral Hepatit, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul; 2007. 208– 219 p.
76. Lee M-H, Yang H-I, Yuan Y, L'Italien G, Chen C-J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2014 Jul;20(28):9270–80.
77. Yenen Oğ, Topçu AW, Söyletir G D. Hepatit C virüsü. In: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Ankara: NobelTıp Kitabevleri; 2002. p. 820– 35.
78. SG. W. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. Ed: McNally PR, Rheumatology Secre. Philadelphia: Hanley& BelfusInc; 2002. 161–165 p.
79. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jun;39(12):1363–75.
80. Wedemeyer H, Dore GJ, Ward JW. Estimates on HCV disease burden worldwide - filling the gaps. J Viral Hepat. 2015 Jan;22 Suppl 1:1–5.
81. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. Gut Liver. 2020;14(4):430-8.
82. Fan JH, Liu GF, Lv XD, Zeng RZ, Zhan LL, Lv XP. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. World J Hepatol. 2021;13(8):879-86.
83. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. Lancet. 1956;271(6957):1323-6.
84. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet. 1959;1(7063):65-9.
85. Kim BH, Choi HY, Ki M, Kim KA, Jang ES, Jeong SH. Population-based prevalence, incidence, and disease burden of autoimmune hepatitis in South Korea. PLoS One. 2017;12(8):e0182391.
86. Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, et al. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. Journal of gastroenterology. 2017;52(5):631-40.
87. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Tohma S, Yatsushashi H, Migita K. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. Hum Genomics. 2021;15(1):6.

88. Duarte-Rey C, Pardo AL, Rodríguez-Velosa Y, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):325-31.
89. Wang Q, Yang F, Miao Q, Krawitt EL, Gershwin ME, Ma X. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity.* 2016;66:98-107.
90. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet (London, England).* 2013;382(9902):1433-44.
91. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2004;2(7):625-31.
92. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *The American journal of gastroenterology.* 2007;102(11):2459-63.
93. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology.* 1999;31(5):929-38.
94. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research.* 2019;2019:9437043.
95. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2008;48(1):169-76.
96. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2009;50(2):538-45.
97. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1993;18(4):998-1005.
98. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(1):60- 83.

99. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):435-40.
100. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *Journal of hepatology*. 2011;55(3):636-46.
101. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(8):887-913.
102. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1999;30(3):394-401.
103. Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, Xiao X, Zhang HY, Huang SS, et al. Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience. *Journal of digestive diseases*. 2013;14(4):175-80.
104. Nguyen Canh H, Harada K, Ouchi H, Sato Y, Tsuneyama K, Kage M, et al. Acute presentation of autoimmune hepatitis: a multicentre study with detailed histological evaluation in a large cohort of patients. *Journal of clinical pathology*. 2017;70(11):961-9.
105. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2017;30(5):773-83.
106. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1992;103(4):1290-5
107. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut*. 1998;42(5):721-6.
108. Michael A Heneghan M, Sanjiv Chopra M, Rand EB, Kristen M Robson M. Autoimmune hepatitis treatment. ©2022 UpToDate2022.
109. Altundiş M, Yoldaş Ö. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler testler. *Viral Hepatit* 2013; 161-80.

110. The Patient Care Committee of American Gastroenterological Association, in USA, www.gastro.org/percutanliverbiopsy
111. Butler JA, Smith C. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of recurrent and metastatic intraabdominal malignancies. *Am J Surg* 1989; 158:589-592.
112. Fornari F, Civardi G, Cavanna L, Rossi S, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy: a highly diagnostic procedure for hepatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1009-1013.
113. Röcken C, Meier H, Klauck S, Wolff S, Malfertheiner P, Roessner A. Large-needle biopsy versus thin-needle biopsy in diagnostic pathology of liver diseases. *Liver* 2001; 21:391-397.
114. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy: a review. *Radiology* 1991; 178:253-258.
115. Gazelle GS, Haaga JR, Rowland DY. Effect of needle gauge, level of anticoagulation, and target organ on bleeding associated with aspiration biopsy. *Radiology* 1992; 183:509- 513.
116. Coral GP, Antunes A D P, Serafini A P A. Araujo F B, Mattos A. Liver biopsy: importance of specimen size in the diagnosis and staging of chronic viral hepatitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2016; 58: 10.
117. Söğütçü, Nilgün, and Şafak Kaya. "Kronik Hepatit B Hastalarında Karaciğer Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi." *Van Tıp Dergisi* 27.4 (2020): 403-406.