T. C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE ADENOKANSERİ GELİŞİMİ ÜZERİNE NERVUS VAGUSUN ETKİSİNİN ANALİZİ

Dr. Salih KARA

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN

Uzmanlık Tezi

Erzurum/2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 24.08.2017 tarih ve 42190979-01-02/ 1700236348 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Salih Kara'nın "Mide adenokanseri gelişimi üzerine nervus vagusun etkisinin analizi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 11.09.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi A.D.
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Durkaya ÖREN
Erzincan Mengücek Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.D.
Jüri Üyesi

Prof.Dr.S.Selçuk ATAMANALP
Genel Cerrahi A.D.
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **VI**

ÖZET ..... **VII**

ABSTRACT ..... **VIII**

KISALTMALAR ..... **IX**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Tarihçe 3

2.2. Midenin Histolojisi, Embriyolojisi ve Fizyolojisi 4

2.3. Midenin Anatomisi 6

2.3.1. Midenin Arter ve Venleri 7

2.3.2. Midenin Lenfatikleri 9

2.3.3. Midenin İnervasyonu 9

2.4. Midenin Kanseri 10

2.4.1. İnsidansı 10

2.4.2. Etyolojisi 11

2.4.3. Midenin Prekanseröz Lezyonları 12

2.4.4. Mide Kanserinin Histopatolojisi 16

2.4.4.1. Erken gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu 17

2.4.4.2. İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu 17

2.4.4.3. Erken evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler; 18

2.4.4.4. İleri evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler 18

2.4.4.5. Diğer Mide Karsinomları 20

2.4.5. Mide Kanseri Evrelemesi 21

2.4.5.1. Primer tümör 23

2.4.5.2. Nodal Tutulum 23

2.4.5.3. Uzak Metastaz 24

2.5. Enterik Sinir Sistemi 24
2.5.1. Enterik Sinir Sisteminin Refleks Devresi 25
2.5.2. Gastrik Motilite 26
2.5.3. Gastrik Rezervuar Fonksiyonu 26
2.5.4. Beyin Sapında Bulunan Vagus Sinirleri Ve Merkezlerinin Gastrik Hareketliliğin Kontrolü Üzerindeki Etkisi 27
3. MATERYAL VE METOD 29
4. BULGULAR 32
4.1. Demografik Bulgular 32
4.2. Radyoloji Bulguları 32
4.3. Endoskopi Bulguları 33
4.4. Patoloji Bulguları 33
4.4.1. Genel Patoloji Bulguları 33
4.4.2. Nöropatolojik Analiz 34
5. TARTIŞMA 39
6. KAYNAKLAR 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Midenin Arterleri (26) 8
Şekil 2.2 Midenin sinirleri (26) 10
Şekil 3.1. Normal bir gastrik arter ve vazospasm indeksi ve formülü izlenmektedir. Halka alanın lümen alanına oranı VSI olarak kabul edilmektedir 29
Şekil 3.2. Habis tümörlü vagal sinirlerin deforme olduğu doku örneğinde ileri derecede konstrüksiyona uğramış bir gastrik arter dalında hipertrofiye spastik damar duvarı ve ileri derecede azalmış lümen izlenmektedir(IM, H-E x10) 30
Şekil 3.3. Normal bir vagal sinirde akson sayımı için kullandığımız yöntem görülmektedir. 45^0 lik bir alanda sayılan akson sayısı 360^0'ye tamamlanarak ya da 8 ile çarpılarak total akson sayısı bulunmuştur. 30
Şekil 3.4. Tümörlü bir vakada hasarlanmış vagal sinir demeti görülmektedir. Koyu renkliler aksonları göstermektedir. Boş olanlar fibrozisi gösterir. Şekil 3'teki yöntemle vagal sinirlerin lifleri sayılmıştır. 31
Şekil 4.1. Mide Tümörünün Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü 33
Şekil 4.2. Tümörün kuşattığı bir arterde (T) adventisyel infiltrasyon (I) ve intimal kopma (kırmızı ok) izlenmektedir. (IM, H-Ex10) 35
Şekil 4.3. Grade yüksek bir tümörlü dokuda vagal sinirlerin infiltre olduğu vakada spasma ve hipertrofiye gitmiş gastrik arter dalı(Siyah ok)(IM, H-Ex4/A), hipertrofiye dejenere endotel (HE), hipertrofiye myositler(HM) izlenmektedir(IM, H-Ex10/B) 35
Şekil 4.4. Tümörlü bir dokuda gastrik arter cidarındaki hasarlı vagal lifler (NF) Hipertrofik intima(yeşil çarpı) ve spasma uğramış arter(SA) izlenmektedir. (IM, H-E x10) 36
Şekil 4.5. Kanserli bir vakada vagal sinirin uzunlama kesitinde kalınlaşmış, hipertrofiye epinöryum(EN), inflame ve infiltre epinöryum ve dış katman aksonları (IN)(IM, H-E x4 /A) ve bazal resimde magnifiye şekilde infiltrasyona uğramış interfasiküler alan ve harab olmuş vagal akson kalıntıları izlenmektedir(NF) (IM H-E x10/B) 36
Şekil 4.6. Tümör tarafından infiltre edilmiş vagal sinirlerin yatay kesitleri izlenmektedir. Tümör dokusunu besleyen konstrükte arter(CA), epinöryumu infiltre edilmiş beslenmesi bozulmuş vagal bir demet (ENF)(IM, H-E x4 /A) ve infiltrasyon ve kanama odaklarıyla kuşatılmış ödemli vagal demetin magnifiye formu bazalde izlenmektedir(IM, H-E x10 /B) 37

Şekil 4.7. Daha habis bir tümörde birden fazla tutulmuş vagal demet(INF)(IM, H-Ex4/A) lümenleri daralmış atrofiye gitmiş arteryel nervorumlar (AN), Epinöryumu lizise uğratılmış vagal sinir paketi(LNF) izlenmektedir.(IM, H-E x10 /B) 37
Şekil 5.1. İleri derecede spasma gitmiş arterler, artan basınç ve infiltrasyon, inflamasyon sonucu kanamış rüptüre arterler(RA) (IM, H-Ex4) ve magnifiye formda mikro ve makrohemorajik odaklar (H) izlenmektedir(IM, H-Ex10) 41
Şekil 5.2. Abdominal parasempatik ganglionların (AG)fazla olduğu vakalarda bulunduğu tahmin ettiğimiz (IM, H-Ex4/A) müsinöz adenokarsinom(MAC) izlenmektedir. (IM H-E x 10) 41

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Mide Tümörlerinin Tümör Boyutuna Göre Sınıflaması 23
Tablo 2.2. Mide Tümörlerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sınıflandırılması 24
Tablo 2.3. Mide Tümörlerinin Metsataz Durumuna Göre Sınıflandırılması 24
Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı 32
Tablo 4.2. Radyolojik Olarak Saptanan Tümörlerin Yerine Göre Dağılımı 32
Tablo 4.3. Endoskopik Olarak Saptanan Mide Tümörlerinin Yerlerine Göre Dağılımı 33
Tablo 4.4. Patolojik tanılara göre mide adenokanserlerin dağılımı 34
Tablo 4.5. Vagal sinirlerin mm^2 başına normal ve degenere akson sayıları, Gastrik arter branşlarının vasospasm index değerleri (VSI), vagal axon kalınlığı ve tümör skala puanları izlenmektedir. Mann-Witney-U testi kullanılmıştır**.** 34

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen sayın hocalarım; Prof. Dr. Durkaya Ören, Prof. Dr. Sabri Selçuk Atamanalp, Prof. Dr. Mehmet İlhan Yıldırgan (Tez Danışmanım), Prof. Dr. Müfide Nuran Akçay, Prof. Dr. Bülent Aydınlı, Prof. Dr. Gürkan Öztürk, Prof. Dr. Yavuz Albayrak, Yrd. Doç. Dr. Ercan Korkut, Yrd. Doç. Dr. Erdem Karadeniz, Yrd. Doç. Dr. Nurhak Aksungur, Yrd. Doç. Dr. Esra Dişçi'ye, ve Patoloji A.D.'dan Yrd. Doç. Dr. Betül Gündoğdu'ya ve bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

Tez konumun olgunlaşmasından, bulguların değerlendirilmesine kadar, tez yazma sürecinin her aşamasında değerli katkılarını benden esirgemeyen, Beyin Cerrahisi A.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Dumlu Aydın'a en derin saygılarımı sunuyorum.

Dr. Salih KARA

ÖZET

Amaç: Organların otonom sinirlerinin arızalanması, enflamatuar ve tümoral proçesi davet eder. Elektriki potansiyellerin artışı, apopitozisin azalmasına ve tümorogenezise neden olur. Bu bağlamda, vagal hiperaktivite mide adenokarsinomlarına neden olabilir. Biz de bu çalışmada vagal sinirlerin nöroelektriksel aktivitesini yaratan histolojik kompozisyonlarındaki bir değişiklik ile mide tümörü arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve yöntem: Tümör hücreleri ve tümöre yakın yerleşimli veya tümör invazyonu olan sinir hücreleri 4x ,10x, 20x ve 40x büyütmelerle steorotipik sayım için ardışık kesitlerde fotoğrafları çekilmiştir. Vagal sinirin seyri boyunca milimetrekareye düşen akson dansitesi, gastrik ganglionların sayı ve nöron dansiteleri sayıldı. Vasospazm indeksi(VSI) ve harap olan akson sayısı ile tümörün malignite kriterlerine (evre 1-2-3-4:10) puan verilerek dejenere akson sayısı, VSI ve tümörün gradelerin toplamına göre istatistiği yapılmıştır.

Bulgular: Tümörün evresi artıkça normal axon sayıları arasındaki fark anlamlı olarak saptandı. Degenere axon sayıları arasındaki fark anlamlı olarak saptandı. ($p<0.0001$); Böylelikle vagal sinir harabiyetinin tümör oluşumuna neden olabileceği gibi habis tümörlerde vagal sinirlerin daha fazla dejenere olabileceği sonucuna varıldı.

VSI farkları anlamlı olarak saptandı. ($p<0.0005$); bu sonuca göre daha habis tümörlerde vagal sinir hasarına bağlı olarak gastrik arterlerde daha fazla vazokonstruksiyon yaptığı bunun da tümör beslenmesi bozarak tümörü nekroza götürebileceği düşünüldü. Böylelikle vagal sinirlerin invazyonu malignite kriteri olabilir ve bu invazyon önceleri tümör lehine iken daha sonra tümörü besleyen arterlerin denervasyonu ve vazospazmı sonucu tümörün nekroza gitmesi de tümörü küçültebileceği düşünülerek avantaj olarak yorumlanabilir.

Sonuç: Vagal sinir harabiyetinin tümör seyrine katkıda bulunabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mide adenokarsinom, nervus vagus, tümorogenezis

ABSTRACT

Purposes: Failure of the autonomic nerves of the organs invites the inflammatory and tumoral process. Increased electrical potentials lead to a decrease in apoptosis and an increase in tumorogenesis. In this contect, vagal hyperactivity may cause gastric adenocarcinomas. In this study we investigated whether there was an association between a change in the histological composition of the neuroelectrical activity of the vagal nerves and the gastric tumor.

Materials and Methods: Tumor cells and nerve cells with near-localized or tumor invasion were photographed in successive sections at 4x, 10x, 20x and 40x magnifications for sterotypic counts. During the course of the vagal nerve, axon density per milimeter squared, number of gastric ganglia, and neuronal densities were counted.

Findings: As the tumor grade increased, the difference between the normal axon numbers was found to be significant. The difference between the degenerated axon numbers was found to be significant ($P < 0.0001$); Thus, it is concluded that; vagal nerve destruction may lead to tumor formation and also vagal nerve degeneration may be more in malignant tumors.

VSI differences were found to be significant ($P < 0.0005$); more malignant tumors are likely to cause more vasoconstriction in the gastric arteries due to vagal nerve damage, which is thought to impair tumor feeding and may result in tumor necrosis. Thus, the invasion of the vagal nerves may be the criterion for malignancy, at first vagal nerve invasion has been evaluated for tumor while later as a result of denervation and vasospasm of the arteries feeding the tumor may reduce tumor size and this can be counted as an advantage.

Conclusion: It is concluded that, vagal nerve injury may contribute to the progression of tumors.

Key words: Gastric adenocarcinoma, tumorogenesis, vagal nerve

KISALTMALAR

M.Ö. :	Milattan önce
UICC:	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
HP:	Helicobakter Pylori
KAG:	Kronik atrofik gastrit
IM:	İntestinal metaplazi
WHO:	Dünya sağlık örgütü
TNM:	Tümör nod metastaz
AJCC:	Amerikan ortak kanser komitesi
IGCA:	Uluslararası mide kanseri derneği
EPSP:	Eksitatör postsinaptik potansiyel
ICC:	Cajal'ın interstisyel hücreleri
VSI:	Vasospazm indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Yeni yayımlanan dünya kanser istatistiklerine göre; ölüm nedenleri arasında kanser ilk sırada yer almaktadır. Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur (1). Türkiyede, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm nedenlerinden sonra kanser 2. sıklıkla görülen ölüm nedenidir (2).Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine dayanarak, mide kanseri erkeklerde akciğer prostat, mesane ve kolerektal kanserlerden sonra, kadınlarda da meme, tiroid, kolerektal, uterus, akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür (3).

Mide karsinomu sinsi seyirli bir hastalıktır. Genellikle oldukça geç belirti verir ve belirtiler hastalığa özgü değildir. Erken mide kanseri aşamasında yakalandığında, bu hastalığın 5 yıllık sağ kalımı %90'lara ulaşmaktadır. Bu nedenle, Japonya gibi mide karsinomunun sık görüldüğü bazı ülkelerde tarama programları uygulanmakta ve erken evrede tanı başarısı elde edilmektedir(4). Mide kanseri etyolojisinde birden fazla neden rol oynamaktadır. Büyük çoğunluğunda H.pylori enfeksiyonunun kanser gelişiminde katkısı söz konusu iken, diyet özellikleri, yaşam tarzı, obezite, sigara içimi, genetik ve çevresel diğer özellikler de mide kanseri gelişiminde rol almaktadır (5). H. pylori kronik aktif gastrit ve atrofik gastrit, karsinogenesis dizisinde erken adımlara neden olabilir. Hayvan modellerinde, H. pylori enfeksiyonu mide adenokarsinomuna neden olduğu gösterilmiş olup ayrıca, insanlarda bir dizi çalışma H. pylori enfeksiyonu ve mide adenokarsinomu arasında açık bir ilişki gösterilmiştir (6).

Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (7).

Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanseri kan grubu A olanlarda sık olduğu gözlenmiştir. Lynch sendromu II'de mide kanseri sık görülür.

Beynin motor korteksinin ve motor sinirlerinin primer tümörü yoktur. Tümörler duyu korteksi ve duyu sinirlerinden çıkar. Organların otonom sinirlerinin arızalanması, enflamatuar ve tümoral proçesi davet eder. Elektriki potansiyellerin artışı, apopitozisin azalmasına ve tümorogenezise neden olur. Bu bağlamda, vagal hiperaktivite mide adenokarsinomlarına neden olabilir.

Sinir sistemi epitelyal homeostazi farklı şekillerde regüle etmektedir ve sinir sistemi tarafından yapılan bu regülasyon kısmen kök hücre ve progenitor hücrelerin modülasyonunu (değişimini) içermektedir (8,9). Aynı zamanda tümör hücreleri ve sinir hücreleri arasında ikili ilişki mevcuttur, öyle ki tümörler aktive nörojeneze neden olmakta, bu da preneoplastik ve neoplastik dokularda nöronal hücre yoğunluğunda artışa neden olmaktadır. Aynı zamanda, Muskarinik reseptörlerin aktivasyonunun hücre transformasyonunu ve kanser progresyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda cerrahi ya da farmakolojik denervasyonun mide tümörogenezisini baskıladığını göstermektedir. Denervasyon tedavisi hem erken preneoplazi hem de geç neoplazi / displazide etkili olmuştur. Mide kanseri olan hastaların analizinde de vagotomize midede tümör riskinin azaltıldığı, daha ileri tümörler ile artmış innervasyon arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (11). Tek taraflı vagotomi uygulanmış hastalarda midenin vagotomize edilmiş bölümünde kanser görülmediği bildirilmiştir (12).

Bu çalışmadaki amacımız, mide tümörlerinin gelişiminde, vagal sinirlerin nöroelektriksel aktivitesini yaratan histolojik kompozisyonlarındaki bir değişiklik ile mide tümörü arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Mide kanseri insanoğlunun eski zamanlardan beri yakalandığı bir hastalıktır. Ancak semptomlarının çok ileri evrelere kadar ortaya çıkmaması, mide kanserinin tanısı ve tedavisi hakkındaki bilimsel gelişmeleri geciktirmiştir. Mide kanseri ile ilgili ilk olgular M.Ö. 1660 yıllarında yazılan Ebers yazıtlarında rastlanmıştır. Mide kanseri tanımına uyan bazı bulgular 11. yüzyılda İbni Sina tarafından İbni Sina Tıp Ansiklopedisine geçirilmiş ve mide kanserinin semptom ve bulgularının erken ve doğru tanınması gerektiğine değinilmiştir (13). Dr. Cruveilhier, 1835'te midenin selim ve habis ülserlerinin tanımını yapmıştır (14).

Cruveilhier'in mide kanserinin anatomik tarifi ve 1839 yılında Bayle'nin mide kanserinin klinik tablosunu tarif etmesi bu konuda yeni bir dönemi başlatmış olmakla birlikte, 9 Nisan 1879'da Fransız cerrah Jules Emile Pean'ın mide kanseri nedeniyle ilk mide rezeksiyonunu yapmasıyla bu konudaki çalışmalar hızlandı (15). 22 Ocak 1881 günü Viyanalı cerrah Theodor Billroth mide kanserli hastasına subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi ameliyatını ilk kez başarıyla yaptı (16). Daha sonra 1885'te Billroth, parsiyel gastrektomi sonrası anastomozu gastrojejunostomi şeklinde yapmış ve literatüre Billroth I ve Billroth II ameliyatları olarak geçmiştir (17). 1897 yılında Zürihli cerrah Kari Schlatter ilk total gastrektomiyi başarıyla gerçekleştirdi. Mide kanserinin makroskobik sınıflaması ilk kez 1926 yılında Borrmann yapılmıştır (18) .

Türk Cerrahlardan M. Kemal Öke 1925 yılında pilor tümörü için gastrektomi olgusunu yayınladı. Dr. Burhanettin Toker 1930 yılında, Dr. Cafer Kankat 1937 yılında, Dr Kazım İsmail Gürkan 1941 yılında ve Dr. Bedii Gorbon 1951 yılında mide kanserinde gastrektomi ile ilgili sonuçlarını yayınlayarak mide cerrahisinin ülkemizde gelişmesine katkıda bulunmuşlardır.

1967 yılında Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) tarafından TNM evreleme sistemi kabul edildi. 1997 yılında revizyona tabi tutulan TNM evreleme sistemi, Ocak 2010'da yenilenerek yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlk kez 1984 yılında Japon gastroenterolog Tada tarafından iyi diferansiye mukozal mide kanserlerinde (T1 NO) endoskopik mukozal rezeksiyon gerçekleştirildi. Bugün minimal invaziv bir işlem olarak kanıtlanan endoskopik mukozal rezeksiyon,

cerrahi rezeksiyona eşdeğer sağ kalım sağlamaktadır. Günümüzde yaygınlaşan bir diğer işlem de erken mide kanserlerinde yapılan laparoskopik cerrahi girişimlerdir. Erken evre mide kanserlerinde laparoskopik wedge rezeksiyon buna örnektir. İleri evre mide kanserlerinde de laparoskopik cerrahi uygulanması tartışmalı olmakla beraber, kuşkusuz gelecekte teknolojik gelişmeye paralel olarak daha az invaziv cerrahi yöntemler kullanılacaktır

2.2. Midenin Histolojisi, Embriyolojisi ve Fizyolojisi

Sindirim sisteminin epiteli ve parankimi endodermden, kas ve periton elemanları mezodermden köken alır. Yaşamın ilk aylarında ön bağırsak faringealdir. Mide ön bağırsağın kaudal kısmından gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Basit tübüler bir yapı şeklinde görülen ön bağırsakta 4. hafta sonlarında orta kesimde bir dilatasyon meydana gelir. Bu bölge midenin gelişeceği bölgedir. Bu dilatasyon alanının genişlemeye başlamasıyla dorsal kısmın ventral kısımdan daha hızlı geliştiği dikkati çekmektedir. 7.-8. haftalarda, mide ekseninde kraniokaudal ekseni boyunca görülen dönme hareketi ile midenin ventral kısmı sağa doğru, dorsal kısmı sol tarafa doğru yer değiştirir (19). Bu rotasyonun dorsal mezogastriumun çekme hareketine bağlı olduğu düşünülmektedir (20). Bu rotasyon süresince kranial kısım sola ve hafifçe aşağıya doğru hareket ederken kaudal kısmı sağa ve yukarı doğru yön değiştirir. Aynı zamanda sol nervus vagus midenin ön duvarını inerve ederken sağ nervus vagus midenin arka duvarını innerve etmeye başlar (21). 8. ve 9.haftalarda mukozal ve submukozal gelişim görülür. 10. hafta civarında pariyetal hücreler pilor ve kardiada ortaya çıkar. 32. hafta civarında asit salgısı başlar. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama doğum anına kadar pepsinojen içermeye başladığı dönem görülmez (19).

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur (22). Mide mukozası ise histolojik olarak yüzey epiteli, lamina propria, muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur (Şekil 1). Aynı zamanda mide mukozası aralarında keskin bir sınır olmayan dört farklı bölge içerir. Bunlar kardiya, fundus, korpus ve antrumdur. Mide mukozasının yüzeyi foveolar mukuslu yüksek kolumnar epitel hücreleri ile örtülüdür. Mide mukoza bezleri foveolar ve sekretuar kısım olarak iki esas komponente sahiptir (23). Üst yarıda foveolar, alt yanda dallanmış müküs salgılayan bezler bulunur. Bez sayısı kardiya bölgesinde antrum bölgesine göre daha azdır ve bu bölgenin en belirleyici özelliği

mukuslu epitelle örtülü kistik bezlerin olmasıdır. Kardiyada endokrin ve bazen paryetal hücreler görülebilir, esas hücreler ise nadirdir. Antrum mukozasında paryetal hücreler ve sıklıkla endokrin hücreler (özelikle G hücreleri) bulunur. Esas hücreler sadece fundus mukozasında bulunur. Fundus mukozasında foveolar yapı, mukoza kalınlığının yaklaşık dörtte biri kadardır. Bu bölgede dört tip hücre vardır. Bunlar paryetal hücreler, müköz boyun hücreleri, esas hücreler ve endokrin hücrelerdir. Fundus bezleri tanımlayıcı olması açısından taban, boyun ve gövde olarak üç bölgeye ayrılabilir. Taban kısmında esas olarak pepsinojen üreten esas hücreler, gövde kısmında ise asit ve intrensik faktör üreten paryetal hücreler bulunur, boyun kısmında müköz hücreleri daha fazla olmakla beraber esas ve paryetal hücreler bir arada bulunur. Endokrin özelliğe sahip hücreler ise mide bezlerinin taban kısmında esas hücreler arasında dağılmıştır. Pilorik mukozadaki endokrin hücrelerin %50'si G hücreleri, %30'u serotonin salgılayan enterokromafin hücreler ve %15'i de somatostatin salgılayan D hücreleridir. Boyun ve gövde kısmında stern cell-progenitor hücreler yer alır ve proliferasyon ile mukozal rejenerasyonu sağlar. Bunlar kök hücreleri olup, mukus üreten yüzey epitelini yenileyebilir veya paryetal ya da endokrin hücrelere farklılaşabilir. Yüzey epiteli bir haftada yenilenirken, paryetal ve esas hücrelerde bu süreç iki yıl civarındadır (22,23).

Mide sekresyonu olan asit, pepsinojen, intrensik faktör ve elektrolitler kısmen vagal sinir, kısmen antrumdaki nöroendokrin G hücrelerinden salınan gastrinin kontrolündedir. Mide sekresyonu; mukus hücreleri, gastrik bez (oksintik) hücreleri ve pilorik (esas) bez hücreleri tarafından olur. Oksintrik (paryetal hücreler) hücreler hidroklorik asit ve intrensik faktör, peptik hücreler (esas) ise pepsinojen salgılar. Hidroklorik asit salınımı hidrojen/potasyum ATP az (proton) pompası ile olur. Lamina propriadaki plazma hücreleri kan grubu proteini ve IgA salgılar. Sekretin HCl salınımını azaltıp intrensek faktörü arttırır.

Özelikle gastrin, asetil kolin ve histamin, asit sekresyonunu artırır. Vagal uyarı asetil kolin ile, lokal uyarı histamin reseptörleri ile, gastrin ise kan yolu ile etki yapar.

Prostoglandinler ve somatostatin asit salınımını azaltır. Günlük mide sekresyonu 1500 cc civarındadır. Gastrik asit salgısı üç fazda olur; sefalik, gastrik ve intestinal fazlar. Mide periltastizmi myenterik pleksuslar ile her 3 dakikada bir tekrar eder.

Mide mukozasının iki komponenti lamina propria ve muskularis mukozadır. Lamina propria mukozanın destek doku komponentidir. Lamina propriada fibroblastlar,

histiositler, plazma hücreleri ve lenfositlerin yer aldığı çok sayıda hücre vardır. Çok az sayıda polimorf nüveli lökositler ve mast hücreleri de bulunur (23). Mukoza altında ince düz kas liflerinden oluşan muskularis mukoza yer alır. Submukoza, muskularis mukoza ve muskularis propria arasında yer alır. Bu tabaka elastik liflerden zengin bağ dokusundan oluşur ve meisnerin otonomik sinir pleksusu, ven, arter ve lenfatik ağını içerir. Muskularis propria dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç tabakadan oluşur. İçteki sirküler tabaka gastroduodenal bileşke ve pilor sfinkterini oluşturur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında myenterik pleksus yer alır. Muskularis propria dışında ince, gevşek bağ dokusundan oluşan seroza yer alır (24).

2.3. Midenin Anatomisi

Mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solunda yer alan yumuşak yapıdaki midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden geçen yatay hat arasında kalan bölgeye denir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur (24).

Mide, yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır. Alt özofagiyal sfinkter, yüksek basınç bölgesinden oluşan gerçek bir sfinkterdir. Dinlenme halinde iken kapalı olan bu sfinkter yutulan gıda ve salgının mideye geçişine yukarıdan peristaltik dalga ile açılarak izin verir. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kas adalesinin yoğunlaşmasından meydana gelmiştir.

Özofagus mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapıdır. Bunun dışında mideyi yerinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar periton tarafından oluşturulur. Visseral periton karaciğeri ön ve arka yüzden örttükten sonra karaciğerin alt kenarı hizasında birleşerek mideye (hepatogastrik ligament, küçük omentum) ve duodenum birinci kıtasına (hepatoduodenal ligament) kadar uzanır. Bursa omentalis vasıtasıyla mide arka yüzü pankreasla komşuluk halindedir. Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak mide ön yüzünü, kardiyayı ve abdominal özofagusu, arka yaprak ise midenin sadece arka yüzünü örter. Kardiyanın ve abdominal özofagusun arka kısmı ise peritonsuzdur. Kardiya bölgesini ve abdominal özofagusu ön yüzden örten periton buradan diyafragmaya atlar (gastrofrenik ligament). Midenin ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük kurvaturda

birbirine yaklaşır. Büyük kurvaturun üst kısmındaki yapraklar dalağa giderek dalağı sarar (gastrosplenik ligament). Büyük kurvaturun aşağı kısmındaki periton yaprakları ise transvers kolona uzanır (gastrokolik ligament).

Transvers kolonu saran periton yaprakları aşağı doğru serbestçe uzanarak büyük omentumu oluşturur. Küçük ve büyük kurvaturdaki periton yaprakları arasında yağlı gözeli doku ile midenin damar, sinir ve lenf bezleri bulunur

2.3.1. Midenin Arter ve Venleri

Mide arterleriyel kanlanmasını 5 ana kaynaktan alır

1) Sol Gastrik Arter: Trunkus çöliakusun bir dalı olup küçük kurvaturun üst kısmını kanlandırır. Önemli bir değişkenlik sol hepatik arterin olguların (% 15-20) sinde aberan olarak sol gastrik arterden köken almasıdır ki, bu hastalarda sol gastrik arter dikkatsizce kökünden bağlanırsa, karaciğer sol lob perfüzyonu bozulabilir (25).

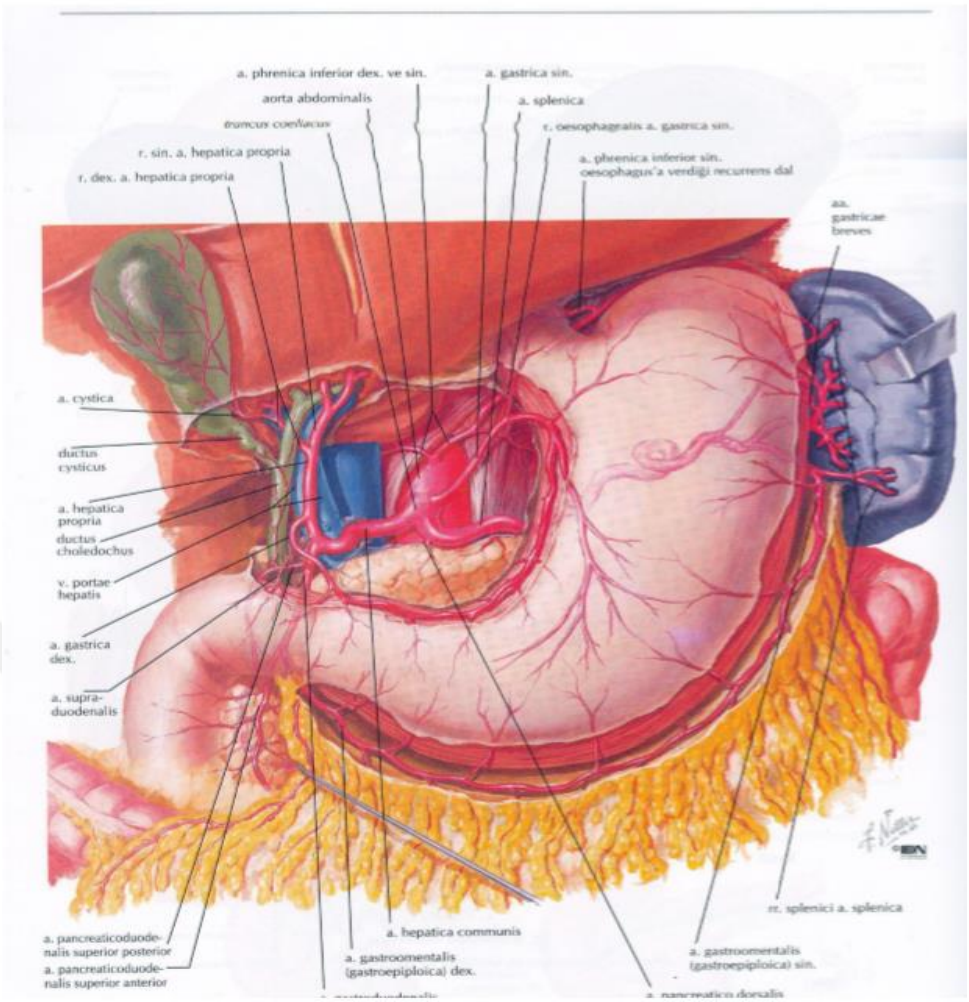
2) Sağ Gastrik Arter: Ana hepatik arterin dalı olup küçük kurvaturun kaudal kısmını besler.

3) Sağ Gastroepiploik Arter: Gastroduodenal arterin dalı olup antrum ve alt gövdeyi besler.

4) Sol Gastroepiploik Arter: Splenik arterin dalı olup üst gövdeyi besler.

5) Kısa Gastrik Arterler: Splenik arterin dalları olup midenin fundusunu kanlandırır.

Bu majör arterler arasında submukozada yaygın anastomozlar vardır. Bu nedenle midenin üç ana arteri bağlansa bile büyük ve küçük kurvatur boyunca uzanan arklar nedeniyle beslenme bozulmaz ve nekroz gelişmez.



Şekil 2.1 Midenin Arterleri (26)

Midenin venleri genellikle arterlerine eşlik eder

1) Sol Gastrik Ven: Genellikle portal vene, bazen superior mezenterik vene dökülür. Sol gastrik venin diğer adı koroner vendir.

2) Sağ Gastrik Ven: Genellikle portal vene, bazen mezenterik vene dökülür.

3) Sağ Gastroepiploik Ven: Genelde superior mezenterik vene dökülür.

4) Sol Gastroepiploik Ven : Midenin ön ve arka yüzünden, büyük omentum ve pankreastan dallar aldıktan sonra genellikle splenik venin distaline dökülür.

5) Kısa Gastrik Venler: Splenik vene dökülürler.

2.3.2. Midenin Lenfatikleri

Midenin lenfatik akımının bölgesel dağılımını anlamak amacıyla mide 4 bölgeye ayrılmaktadır. Kardiya ve korpusun medial yarısının lenfatikleri sol gastrik arter çölyak arter çevresindeki lenf bezlerine, antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine, korpusun alt dış yarısının lenfatikleri sağ gastroepiploik lenf bezlerine, korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri sol gastroepiploik lenf bezlerine akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır. En son olarak drenaj aort çevresindeki lenf bezlerine ulaşır (27). Mideyi drene eden lenfatikler arasında yaygın submukozal anastomotik ağların bulunması nedeniyle midenin distalinde yerleşmiş olan bir kanser, dalak hilusundaki lenf nodlarını tutmuş olabilir. Bu durum mide kanserlerini, hem mide duvarında tümörün uzağına direkt yayılabilir, hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir kılar.

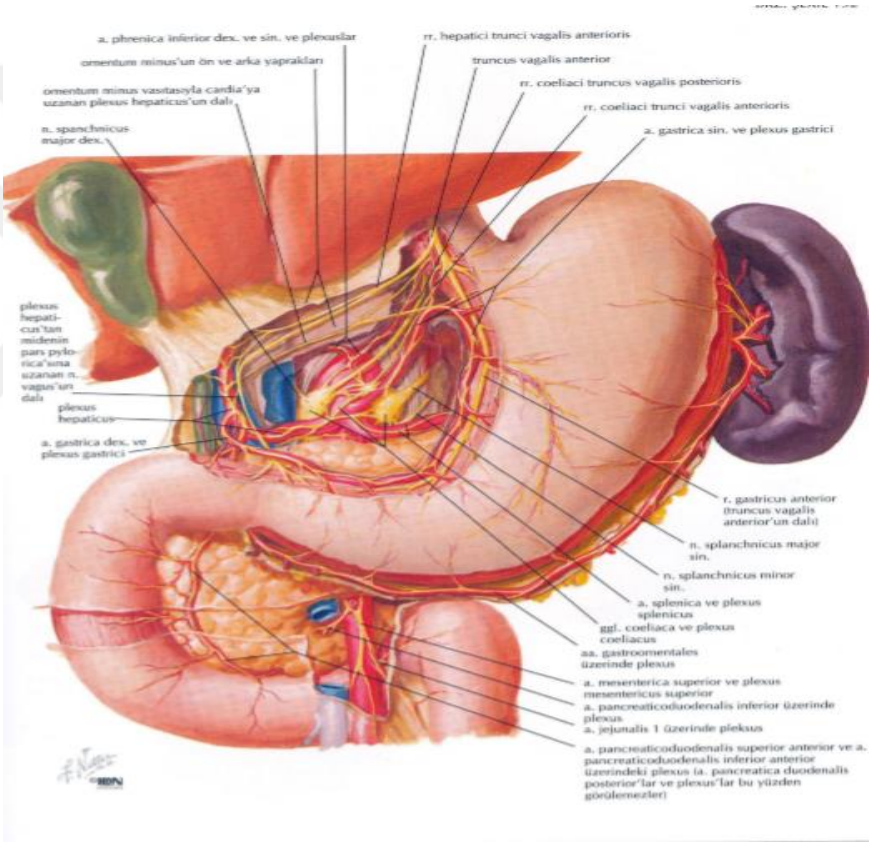
2.3.3. Midenin İnervasyonu

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla olur. Parasempatik lifleri vagal sinirden, sempatik sinir lifleri çölyak pleksusdan gelir. Midenin ekstrensek parasempatik innervasyonunu vagus siniri sağlamakta olup, asetil kolin de en önemli nörotransmiteridir. Vagus sinirleri özofagusun lateralinden aşağıya inerek diyafram seviyesinde sol (ön) ve sağ(arka) vagal kökleri yapar. Ön vagus kardiyaya birkaç dal verdikten sonra hepatik dalını verir ve küçük kurvaturu takip ederek incisura angularise ulaşır. Seyri boyunca mideye dallar verir. Bazen ön vagustan tek bir dal ayrılarak fundusa gider (Grassi'nin kriminal siniri). Ön vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederek porta hepatise gider ve orada dallara ayrılarak karaciğere, safra kesesine ve duodenumun birinci bölümüne giden dallar verir. Arka vagus, midenin arka yüzünde seyreder. Mide arka yüzüne dağılan gastrik dallar ve daha kalın olan çölyak dalı verir. Çölyak dal, çölyak pleksusun dalları arasında seyrederek pankreas, duodenum, ince bağırsaklar ve kolonun sağ tarafına giden lifler verir.

Sempatik sinirler mideye esas itibariyle çölyak pleksusdan, daha az oranda da hepatik pleksus ve frenik pleksusdan gelir. Çölyak pleksus otonom sinir sisteminin en büyük pleksusudur. Çölyak pleksus mide ve bursa omentalisin arkasında, diyafragma kruslarının ve abdominal aortun başladığı yerin önünde ve adrenal bezlerin arasında bulunur. Bu bölgede diseksiyon yapılırken dikkat edilmezse yaralanabilir. Çölyak

pleksusdan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil pleksuslar oluşturarak mide arterlerini takip eder ve mideye ulaşırlar. Mideye ulaşan sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte delerek önce midenin adalesi içinde miyenterik (Auerbach) sinir ağını ve bu pleksusdan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında submukoz (Meissner) sinir ağını yaparlar. Bu pleksuslar arasında ufak sinir gangliyonları veya gangliyon hücreleri bulunur.

Vaguslar midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını arttırırlar. Sempatik sinirler ise mide hareketlerini inhibe eder, fakat pilor sfinkterini aktive ederler.



Şekil 2.2 Midenin sinirleri (26)

2.4. Midenin Kanseri

2.4.1. İnsidansı

Yeni yayımlanan dünya kanser istatistiklerine göre; ölüm nedenleri arasında kanser ilk sırada yer almaktadır. Dünya'da toplam 2012 yılında, 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm olmuştur (1). Türkiyede,

kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm nedenlerinden sonra kanser 2. sıklıkla görülen ölüm nedenidir(2). Türkiye kanser insidansı, erkeklerde dünya insidansının üzerinde seyrederken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda olduğu görülmektedir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine dayanarak, mide kanseri erkeklerde akciğer prostat, mesane ve kolerektal kanserlerden sonra, kadınlarda da meme, tiroid, kolerektal, uterus, akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür (3).

Avrupa'da her yıl 192 bin yeni olgu gelişmesi düşünülmektedir. Bu sayı tüm kanserler icinde yaklaşık % 23'lük bir kesime tekabül etmektedir. Kadın erkek oranı ise 1.6 : 1 olarak belirlenmiştir (28).

ABD'de ise görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 14. sıradadır ve yılda 21 bin yeni olgu görülmesi beklenmektedir (29) Japonya'da ise kansere bağlı ölümlerde mide kanseri erkekler icin 1. kadınlar içinse 2. sırada yer almaktadır (30).

2.4.2. Etyolojisi

Mide kanseri insidansı orta yaşta ve erkeklerde daha yüksektir. Erkek/kadın oranı 2/1 dir. Mide kanseri altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar (31,32). Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine olan etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Yüksek risk bölgelerinden düşük risk bölgelerine göç edenlerin kuşaklarında mide kanseri insidansının azaldığı görülmüştür. Bu da genç yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etyolojik ajanın ne olduğu bilinmemekle birlikte diyetin önemi üzerinde durulmuştur (33-35). Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balığın mide kanseri riskini arttırırken süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının ise riski azalttığı gösterilmiştir (36,37). Besinlerde yağ oranının aşırı düşük ya da yüksek olması da kanser riskini yükseltmektedir. Yüksek miktarda tuz alımının kanser insidansını artırıcı etkisi vardır. Tuzun kanser yapıcı etkisi, tuzun kronik gastrit yapması daha sonra da atrofik gastrite neden olabileceği şeklindedir. Atrofik gastritte oluşacak hipoklorhidri ile mide lümeninde nitrozamin artışı olması sonucunda mide kanserinin görülmesinin artabileceği düşünülmektedir (38).

Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır.

Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (7). Midede hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir.

Soyalı gıdalar ile beslenmenin mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (39). C vitamini, reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etkisi gösterir ve böylece oksitatif DNA hasarını azaltır. Taze meyve ile sağlanandan daha az olmakla birlikte C vitamini mide gelişme riskini % 30-60 oranında azalttığı gösterilmiştir (40). Düşük sosyoekonomik düzeyde çalışan ve yaşayanlarda, kötü hijyenik koşullar, çevre kirliliği artmış mide kanseri oranıyla ilişkilendirilmiştir (41).

Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanseri kan grubu A olanlarda sık olduğu gözlenmiştir. Lynch sendromu II'de mide kanseri sık görülür. Ailesinde mide kanseri olanlarda 2-3 misli daha sık görülmesi ve ikizlerde de kanserin gözlenmesi genetik bir geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Aynı çevre koşullarında yaşamalarının da rol oynaması büyük olasılıktır. Ancak genel yargı, çevresel faktörlerin genetik yatkınlık üzerine superpoze olmasıdır.

2.4.3. Midenin Prekanseröz Lezyonları

1-Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Gastritleri aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür.

Atrofik olmayan gastrit

A. Pangastrit (asemptomatik)

B. Antral predominant gastrit (duodenal ülser) ikisi de HP ile ilişkilidir.

Atrofik Gastrit

A. Multifokal atrofik gastrit (MAG) (gastrik ülser, distal gastrik kanser);HP ile ilişkilidir

B. Korpus predominant gastrit (otoimmün diğer hastalıklar, pernisiyöz anemi, gastrik kanser)

Normal mide epitelinin ince barsak veya kolondakine benzer kolumnar epitelle yer değiştirmesidir. Çoğunlukla antrumda görülür ve sıklıkla KAG ile birliktedir (42).

Whiting ve arkadaşları gastrik atrofili ve intestinal metaplazili hastaların 10 yıllık takibinde %8.4 oranında gastrik kanser rapor etmiştir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin malignite riski %11'dir (43).

İntestinal metaplazi (IM): Mide mukozasının ışık ve elektron mikroskobik olarak bütün özelliklerini taşıyan intestinal epitel ile yer değiştirmesi olarak adlandırılır. Midede en sık görülen metaplazi tipidir. Bu durumun mide epitelinin mide asidinden korunmak amacıyla oluşturduğu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

IM gruplandırması temelde histopatolojik ve histokimyasal özelliklere dayanmaktadır.

Başlıca üç tipe ayrılır:

1. Tip I (Komplet Tip): Sıklıkla ince barsağa benzeyen, düz ve düzenli kriptleri vardır. Kriptleri matür absortif hücreler ve goblet hücreleri döşer. Müsin histokimyası ince barsağa benzer. Genellikle paneth hücreleri de bulunur.

2. Tip II: Kriptlerde hafif derecede biçim bozukluğu ve hafif düzensizlik mevcuttur. Kriptlerde goblet hücreleri ve kolumnar mukus hücreleri bulunur. Paneth hücreleri çok nadir görülür.

3. III veya Tip II B (İnkomplet Tip): Eosin ile yapılan mikroskopik incelemede epitel çoğunlukla hiperplastik kolon mukozasına benzer. Kriptlerde değişik derecelerde biçim bozukluğu görülür. Hücresel atipi ve farklılaşma bozukluğu TipII İM' den daha fazladır. Paneth hücrelerinin sayısı azalmıştır. Mide kanseri oluşumu bilindiği gibi çok basamaklıdır ve intestinal metaplazi de bu aşamalardan birini oluşturur. Slovenya' da yapılan on yıllık takip süreli bir çalışmada intestinal metaplazisi olan hastalarda olmayanlara göre mide kanseri riskinin on kat arttığı bildirilmiştir (44).

Gastrik kanser riski intestinal metaplazinin tipiyle de ilişkilidir. Özellikle Tip III varyantın; displazi ve erken mide kanseri alanları etrafında daha sık saptandığı belirtilmektedir. Bu hastalarda intestinal tip karsinoma gelişme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (44). Tip III IM 'de tip I 'e göre mide kanseri riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir (45). Bu nedenle özellikle tip III intestinal metaplazide endoskopik takip

yapılmasının uygun olacağı bildirilmektedir. Kesin bir zaman verilememekle birlikte tüm IM 'li hastaların 1, 5-3 yılda bir izlenmesinin uygun olacağı belirtilmektedir (46). Cassaro ve arkadaşlarının alışmasında kardiadan pilora kadar küçük kurvaturayı tutan intestinal metaplazi ya da tüm midede izlenen intestinal metaplazinin; ya da antral intestinal metaplaziye göre daha yüksek mide kanseri riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (47).

2-Pernisiyöz Anemi:

Pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri sıklığı %2-10 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) daha sık gözlenir (48).

Yapılan bir çalışmada pernisiyöz anemili 71 hasta yedi yıl süre ile izlenmiş ve %4 oranında mide karsinoid tümör, %3 oranında mide adenokarsinomu saptanmıştır. (49). Geniş vaka sayılı çalışmalar, pernisiyöz aneminin, mide kanseri için risk faktörü olduğunu, bu nedenle endoskopik takip yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (50).

3-Hipertrofik Gastrit:

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir (51). Bu hastalarda hem intestinal hem de diffüz tipte mide karsinomu görülebilmektedir. Bu hastalık nadir olarak görülür.

4-Mide Polipleri:

Mide polipleri çoğunlukla asemptomik olup genelde gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında rastlantısal olarak bulunurlar. Genel populasyonda %1'den az görülürler (52). Gastrik poliplerin %70-90, hiperplastik veya fundik gland polipleri, %10-20'si ise adenomatöz poliplerdir (53).

Midede en sık antrumda (%58.8) lokalize olurlar (54). Üst gastrointestinal sistem poliplerinden adenomatöz poliplerde malignite gelişim riski özellikle polibin büyüklüğü ile alakalıdır. Eğer polip 2 cm'den büyük ise in situ kanser riski %60'ların üzerine çıkmaktadır (55).

5-Postgastrektomi:

Selim lezyonlardan dolayı yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı artmaktadır (56). Daha çok Billroth II operasyonundan sonra görülen remnant

mide kanseri süreyle doğrudan ilgilidir (57). İlk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyattan sonra geçen sürenin kanser oluşumunda önemli olduğu, özellikle postoperatif 20 yıldan sonra risk arttığı vurgulanmıştır (58). Gastrektomi sonrası atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Remnant mide kanseri safra ve pankreas salgıları ile özel olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

6-Gastrik Displazi:

Displazi, epitelyal hücrelerin noninvaziv, neoplastik değişiklikleridir. Displazi metaplazik veya metaplazi bulunmayan mukozadan gelişebilir. Endoskopik olarak mukoza çöküklüğü, ülser, polipoid veya düz renk değişikliği şeklinde görülebilir. Prospektif çalışmalar göstermiştir ki; düşük derecede gastrik displazi %60 vakada tedavi ile düzelmiş, %10-20 vakada yüksek derecede displaziye ilerlemiştir. Yüksek derecede displazilerin %75-100'ü takip eden 2 yıl içinde kanserleşmiştir (52).

7 -Kronik Peptik Ülser:

Geçmiş yıllarda gastrik ülserlerin % 10 oranında kansere dönüştüğü inanılırdı. Endoskopik ve radyolojik tetkiklerdeki gelişmeler bu olguların çoğunun ülserle beraber görülen gastrik kanserler olduğunu göstermiştir (60). Kronik benign ülserler pratik olarak kanserleşmezler, ancak kansere bağlı ülserler benign görünümde olabilir ve bazen medikal tedavi ile geçici olarak iyileşebilirler. Mide ülserlerinde endoskopik biyopsi alınarak histolojik ayırım mutlaka yapılmalıdır. İlk biyopsi negatif olsa bile tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilerek biyopsiler tekrarlanmalıdır.

8-Helikobakter Pilori:

H. pylori kronik aktif gastrit ve atrofik gastrit, karsinogenesis dizisinde erken adımlara neden olabilir. İnsanlarda bir dizi çalışma H. pylori enfeksiyonu ve mide adenokarsinomu arasında açık bir ilişki gösterilmiştir (6).

Yapılan iki metaanaliz çalışmada H.pylori pozitifliği olan grupta mide adenokarsinom riskinde iki kat artış saptandı (61). Duodenal ülserli hastalarda %95, gastrik ülserlilerde %70-80 oranında saptanırken; ülseri olmayan dispepsili hastalarda saptanma oranı %50'dir (62).

H.pylori ile başlayan patogenetik süreçin daha sonraki basamaklarında mikrosatellit instabilitesi ve genetik değişiklikler (p53 ve APC/ß-Catenin) rol oynamaktadır. H. pilori, mide epitel DNA'sının mutasyonu, serbest oksijen radikallerinin artması, interlökin düzeylerinin değişmesi, sitoprotektif maddelerin azalması ve mide mikroçevresinin değişmesi gibi birçok basamakta rol oynayarak epitel displazisine yol açmaktadır (63).

2.4.4. Mide Kanserinin Histopatolojisi

Gastrik karsinomlar, klinik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak, yıllar içerisinde değişik biçimlerde sınıflandırılmışlardır. Geçmişten günümüze gelen bu sınıflamalar;

• Borrmann sınıflaması 1926, (makroskopik görünümüne göre): Tip I (polipoid), Tip II (fungiform-ülserovejetan), Tip III (ülsere), Tip IV (İnfiltratif).

•Stout (Tümör Patolojisi Atlası) sınıflaması 1953, (makroskopik görünümüne göre): Ülsero-vejetan, Penetran yayılan, Yüzeyel yayılan, Linitis plastika, Özgü olmayan tip.

• Lauren sınıflaması 1965, (histolojik özelliklerine göre): İntestinal ve Diffüz tip.

• Ming sınıflaması 1977, (büyüme patternine göre): Ekspansif ve infiltratif.

• Gastrik Kanser için Japon topluluğu 1981: Papiller, Tubuler, Az Differansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli.

• Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması 2000: Adenokarsinom (İntestinal, Difiliz), Papiller, Tübüler, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli, Adenoskuamöz karsinom, Skuamöz Hücreli Karsinom, İndifferansiye karsinom.

• İnvazyon derinliğine göre: Erken Gastrik Karsinom, İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom.

• Differansiasyon derecesine göre: İyi Differansiye, Orta Derecede Differansiye, Az Differansiye.

• Tümör lokalizasyonuna göre: Proksimal ve Distal

Tedavi ve prognoz açısından en önemli sınıflama invazyon derinliğine göre yapılan erken ve ileri evre gastrik karsinom sınıflamasıdır. Erken evre mide kanseri lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın mukoza ve submukoza ile sınırlı mide kanseri olarak tanımlanır.

2.4.4.1. Erken gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu

Erken evre mide kanseri için, Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneğinin önerdiği sınıflama kullanılmaktadır (64).

- Tip I; Polipoid

• Tip II; Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyal tip. Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tipi (Tip IIa). Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip (Tip IIb). Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre depresse olmuş tip (Tip IIc).

• Tip III: Ülsere olan tip. Bu lezyonlar endoskopik olarak gözlendiği zaman, biyopsi yapıldığında yüksek bir kanser varlığı saptanmıştır.

2.4.4.2. İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik klasifikasyonu

Submukozayı aşmış tümörler ise ileri evre mide kanseri olarak tanımlanırlar ve ileri evre mide kanseri makroskopik olarak, Borrmann sınıflamasına göre 4 tipe ayrılmaktadır (65).

- Tip I: Ülserasyon içermeksizin nodüller, geniş tabanlı, polipoid bir lezyondur.

• Tip II: Bir malign ülser veya kubbesinde bir ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).

- Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip ülsere tümör.

• Tip IV: Mukozal bir kitle veya ülserasyon olmaksızın gastrik duvarın diffüz kalınlaşmasıdır.

2.4.4.3. Erken evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler;

Hastaların büyük bir çoğunluğunun cerrahi tedaviden fayda görmesi ve ileri mide kanserlerinden yaşam sürelerinin dramatik olarak farklı oluşu nedeniyle erken mide kanserlerinin, ileri mide kanserlerinden ayrımı önem taşımaktadır. Bu gruba boyutları ve bölgesel lenf bezi tutulumuna bakılmaksızın lamina propria ve/veya submukozaya invazyon gösteren tümörler dâhil edilmektedir. Endoskopik inceleme yönteminin gelişmesi ve mide kanseri riski yüksek olan popülasyonlarda asemptomatik hastalarda bile endoskopik tarama yönteminin uygulanması ile bazı ülkelerde erken mide kanserinin insidansı % 30-50'lere yükselmektedir. Tümörlerin % 10'u multisentriktir. Sıklıkla midenin distalinde, küçük kurvatur boyunca yerleşim gösterirler. Genellikle 2 cm veya daha küçük boyutta karşımıza çıkmakla birlikte 8 cm boyuta ulaşan olgular da mevcuttur. Histolojik incelemede tüm karsinom tipleri görülebilir. İntramukozal tümörlerin yüksek dereceli displazi ile ayırımında güçlüklerle karşılaşılabilmektedir.

2.4.4.4. İleri evre mide kanserlerinde mikroskobik özellikler

Mide mukozasının hücresel çeşitliliği ve tümörlerin önemli bir kısmının intestinal metaplazi zemininde gelişmesi, bu tümörlerin oldukça geniş morfolojik spektrum göstermesine neden olmaktadır. Müköz boyun bölgesinde bulunan proliferatif hücreler iki yönde differansiasyon göstererek hem yüzey epiteli ve foveolar bölge hücrelerinin, hem de alt mukozadaki bez epitel hücrelerinin gelişiminde kök hücre görevi üstlenmektedir. Bu da tümörlerin heterojen karakterde olmasına yol açmaktadır. Özellikle epidemik bölgelerde intestinal metaplazinin eşlik ettiği tümörlerde morfoloji, intestinal epiteli hatırlatır niteliktedir. Mide tümörlerinin histolojik sınıflandırılmasında günümüze kadar pek çok sınıflama ortaya atılmış olmakla birlikte, hiçbiri tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmamaktadır. Bunlardan günümüzde kullanılanları Lauren(66) ve WHO (67) sınıflamalarıdır. Bunların dışında Mulligan, Ming, Jass, Japon Araştırma Grubu, Carneiro ve Goseki sınıflamaları mevcuttur.

Lauren Sınıflaması: 1965 yılında ortaya atılan ve kabul gören bu sınıflamaya göre temel olarak tümörler intestinal ve diffüz olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. Lauren sınıflamasına göre tümörlerin yaklaşık % 25'i hem intestinal hem diffüz tümör özellikleri içermekte olup bu tümörler diffüz gruba

alınmaktadır. Geniş alanda intestinal tip, fokal alanda diffüz tip morfoloji içeren tümörlerde bu sınıflamanın tam anlamıyla uygulanması problem oluşturmaktadır. Üçüncü tip ise, morfolojik olarak bu iki gruba alınamayan ve sınıflandırılamayan (indeterminate) tümörlerdir. İntestinal tipte E/K oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 55'tir. Genellikle lümen içine doğru gelişen ve duvarı infiltre eden kitle oluştururlar. Tipik olarak intestinal metaplazi ve HP gastriti zemininde gelişirler. Tümör hücreleri tübüler, papiller ve solid yapılar oluşturur. Döşeyici hücreler kolumnar nitelikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücre benzeri hücreler görülebilir. Müsin fenotipi gastrik, intestinal ve mikst tipte olabilir. Bez benzeri yapıların lümenlerinde ve stromada müsin birikimleri görülebilir. Diffüz tipte cinsiyet dağılımı eşit olmakta veya hafif kadın üstünlüğü görülmektedir. Hastalar intestinal tipe göre daha genç yaşta olup tanı aldıklarında ortalama yaş 48'dir. İntestinal tipe oranla HP gastriti ve intestinal metaplazi ile birliktelik düşüktür. Muhtemelen çevresel faktörlerle desteklenmiş genetik etiyolojik faktörler tümör oluşumundan sorumludur. Yaşam süresi intestinal tipe göre düşüktür. Lauren sınıflaması mide kanserlerinin çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, yaşam süresi, cinsiyet ve yaş dağılımı açısından değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır.

WHO Sınıflaması: Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar:

Tübüler adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tübüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaşmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Tümör stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az diferansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak adlandırılırlar. Bazen lenfoid stroma oldukça belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünhistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.

Papiller adenokarsinom; Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silendirik küboidal hücrelerden oluşan parmaksı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde tübüler yapılar eşlik eder ve bunlar papillotubuler tümör olarak adlandırılır. Nadiren mikropapillller yapı bulunur.

Müsinöz adenokarsinom; Tümör içeren alanın yarısından fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri bulunur. Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez

yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar. Dağınık taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, fakat bunlar hiçbir zaman baskın olmazlar.

Taşlı yüzük hücreli karsinom; Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrektir ve tek tek dağılım gösterirler. Rutin hematoksilen eozin (H&E) boyalı kesitlerde hücreler rahatlıkla gözden kaçabilir. Bu durum, endoskopik biyopsilerin ve radikal materyallerde cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilmesini güçleştirir. Bu tip olgularda periyodik asitt schiff (PAS), alsian blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemler yanı sıra CK antikoru ile immünhistokimyasal boyama gerektirebilir. Beş farklı tip tümör hücresi karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en tipik olanı sitoplazma içindeki müsin nedeniyle nükleusları bir kenara itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir. Sitoplazmalarında AB ile boyanan asit müsin bulunur. Bu hücrelerin dışında nükleusları ortada, mitoz içermeyen ya da seyrek mitotik aktivite gösteren histiosit benzeri hücreler, koyu eozinofilik sitoplazmalı, bir miktar sitoplazmik granül içeren, sitoplazmalarında PAS pozitif nötral müsin bulunan ufak hücreler, çok az miktarda müsin içeren ya da müsin içermeyen ufak hücreler ya da müsin içermeyen, iri anaplastik hücreler örülebilmektedir. Taşlı yüzük hücreli lenfoma, lamina propriada müsifaj varlığı, ksantom, dökülmüş ve ölü yüzey epitel hücrelerinin eşlik ettiği gastritler taşlı yüzük hücreli karsinomun ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken lezyonlardır.

2.4.4.5. Diğer Mide Karsinomları

Nöroendokrin Tümörler: Geçmişte mide yerleşimli nöroendokrin tümörler tüm gastrointestinal sistem nöroendokrin tümörleri arasında % 3-4 sıklıkta görülmekte iken, günümüzde endoskopik tarama yöntemlerinin gelişmesi yanı sıra immünhistokimyanın patoloji rutinine girmesi ile bu oran %11-41'lere ulaşmaktadır(68). İyi diferansiye, az diferansiye ve mikst tip nöroendokrin tümörler olmak üzere üçe ayrılırlar.

Hepatoid Adenokarsinom: İmmunohistokimyasal olarak alfa-1antitripsin, alfa fetoprotein, transferin işaretleyicileri ile pozitif sonuç verirler. Sitoplazmalarında bol miktarda glikojen içerirler (69).

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferensiye Karsinom: Medüller karsinom olarak da adlandırılan bu kanser Ebstain-Barr virüsü ile ilişkilidir. Hücre tipi olarak lenfomalar ile karışabilir (70).

Parietal Hücreli Karsinom: Kanser hücresinin sitoplazmasında bol miktarda eozinofilik granüler bulunur (71).

Skuamöz Karsinom: Bu tanıyı koymada karsinom yerleşimi önemlidir. Kardioözefagal yerleşimli bu tümörler mide karsinomu olarak kabul edilmemektedir. Tanıda Sitokeratin 13-18, Keratin 16 gibi işaretleyiciler kullanılmaktadır (72).

Adenoskuamöz Karsinom: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran formudur (73).

Koryokarsinom: Bu tümörlerde beta-HCG, human plasental laktojen gibi maddeler saptanmaktadır (74). Bunlar dışında; Sarkomatoid karsinom Rabdoid özellikli adenokarsinom Osteklast tipinde dev hücreler içeren mide karsinomu gibi mide karsinomu tipleri de vardır.

2.4.5. Mide Kanseri Evrelemesi

Kanserde evreleme kavramı, tümörlerin uygun şekilde tanımlanmalarını sağlamak, tedavide ortak dili oluşturmak, prognozu belirlemek ve standart çalışma protokolleri oluşturmak amacına yönelik olarak önem kazanmaktadır.

Tümör Nod Metastaz(TNM) evreleme sistemi ilk olarak Pierre Denoix tarafından 1943-1952 yılları arasında tüm solid tümörler için tasarlanmıştır (75). Primer tümörün yayılımı, lenfatik tutulumu ve metastaz durumu değerlendirir. TNM evreleme sistemi en uygun tedavi modalitesi seçimi için rehberlik yapar. Bununla beraber, hem doktorlar hem de hastalar için prognoz hakkında bilgi verir. Farklı bölgelerdeki hastaneler arasında tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında yardımcı olur (76).

AJCC tarafından yapılan TNM evreleme sistemi, mide kanseri için en önemli bağımsız prosnogtic faktördür. Son 30 yıl boyunca çok defa değişikliğe uğramış olup,

6.yayın 2002 yılında yapılmıştır. TNM sisteminin 6.yayınının birçok çalışmada diğer TNM evreleme sistemi versiyonlarına göre prognozu daha iyi göstermesi ve daha üretken olması gösterilmiş olsa da, bu yayın bazı kısıtlamalara sahipti. Prognozu daha iyi gösterme amaçlı olarak, pT2 kategorisinin pT2a (muskularis propria, MP) ve pT2b (subseroza,SS) olarak alt sınıflandırılması gerekiyordu. Aynı şekilde çıkarılan lenf nodu sayısının da alt gruplarına ayrılmasında değişikliklere ihtiyaç duyuldu.

Sonuç olarak, Ocak 2010'da AJCC tarafından TNM sisteminin 7.yayını oluşturuldu (77). Bununla birlikte, klinik başvuru sürecinde mide kanseri TNM evreleme sisteminin 7.baskılarının bazı eksiklikleri olduğu ve bu eski evreleme sisteminin klinik ihtiyaçları karşılayamadığı yayınlandı. Kansere İlişkin Amerikan Ortak Komitesi (AJCC), Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) ve Uluslararası Mide Kanseri Derneği (IGCA) işbirliği ve teşvik ile mide kanseri büyük verilerin birikimi ve analizi yoluyla 8.TNM Evreleme sistemi 2016 yılının sonunda kitap olarak yayınlandı (78) .

2.4.5.1. Primer tümör

Birincil faktör kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

Tablo 2.1. Mide Tümörlerinin Tümör Boyutuna Göre Sınıflaması

TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değildir
Tis	İn situ karsinom: Lamina propriaya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza,ya da submukozaya invazedir.
T1a	Tümör lamina propria or muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muscularis propria'ya invaze
T3	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserozal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4	Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmiştir
T4a	Tümör serozayı (viseral periton) invaze etmiştir
T4b	Tümör çevre yapılara invazedir

2.4.5.2. Nodal Tutulum

Büyük ve küçük kurvatur boyunca bulunan lenf nodları, çölyak, splenik, hepatik, sol gastrik arter boyunca uzanan lenf nodlarıdır. Diğer intraabdominallenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilmiştir (79).

Tablo 2.2. Mide Tümörlerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sınıflandırılması

NX	Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0	Regional lenfnodu metastazı mevcut değildir
N1	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2	Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥7
N3b	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥16
N3b	Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥16

2.4.5.3. Uzak Metastaz

Tablo 2.3. Mide Tümörlerinin Metsataz Durumuna Göre Sınıflandırılması

M0	Uzak metastaz değerlendirilemedi
M1	Uzak metastaz mevcuttur

2.5. Enterik Sinir Sistemi

Enterik sinir sistemi, binlerce küçük gangliyon (çoğunlukla myenterik ve submukozal sinir pleksuslarında bulunur), gangliyonları bağlayan sinir lifleri ve bağırsak duvarı kasını temin eden sinir lifleri, mukozal epitel, arterioller ve diğer efektör dokulardan oluşur. Gangliyonlarda sinir ve glial hücreler bulunur, ancak bağ

dokusu elemanları yoktur ve birçok bakımdan merkezi sinir sistemine benzerlik gösterirler. Enterik sinir sistemi içerisindeki sinir lif demetleri, enterik nöronların aksonlarından, bağırsak duvarına çıkan ekstrinsik nöronların aksonlarından ve glial hücrelerden oluşur. Myenterik pleksus, üst özefagustan internal anal sfinktere kadar uzanan sürekli bir ağ oluşturur. Gangliyonlaşmış submukozal pleksus,ince ve kalın bağırsaklarda bulunur, ancak özefagustan yok olup midede çok az ganglia içerir.

Enterik sinir sisteminde çok sayıda nöron bulunmaktadır, insan için yaklaşık 200-600 milyon tane bulunur. Bu, diğer periferik organlardan çok daha fazla sayıda nöron olup omurilikteki nöron sayısına benzerdir. Nöronal pleksuslar, Hydra gibi en basit hayvanlardan en gelişmiş memelilere kadar bağırsak tüpünün çevresinde oluşur. Memelilerde, enterik gangliyonların genel yapıları, bağırsaklar boyunca karşılaştırılabilir, ancak fonksiyonel rolleri ayrılmıştır.

2.5.1. Enterik Sinir Sisteminin Refleks Devresi

Midenin motiliteye bağlı olarak iki ana rolü vardır; önce hacmini gastrik içeriğin miktarındaki değişikliklere uyacak şekilde ayarlamak, içeriği pilorik sfinktere karşı itmek ve ikinci olarak gıdayı karıştırmaktır.

Gastrik hacimde ayarlama esas olarak, iki reseptör tarafından algılanır. Reseptör gevşemesinin yansıması ve konaklama refleksidir. Her iki bulgu da vagus vasıtasıyla sağlanır ve merkez sinir sistemi içindeki kontrol merkezlerini içerir. Vagotomi, midenin rezervuar işlevini bozar. Midenin içeriğini pilora doğru iten ritmik hareketler (gastrik peristaltizm) elektriksel aktivitesi Cajal'ın interstisyel hücreleri tarafından belirlenen düz kas içinde üretilmiş gibi gözükmektedir. Kasılmalar kas içindeki depolarizasyon dalgaları (yavaş dalgalar) ile çakışır; Bunlar korpusun proksimal kısmından başlar ve antrumdan pilora yayılırlar. Ritmik mide hareketlerinin yoğunluğu enterik nöronlar tarafından modüle edilir. Bağırsağın aksine mide peristaltizminin ilerlemesi myenterik pleksusun sürekliliğine bağlı değildir. Dolayısıyla myenterik pleksustaki kesikler gastrik peristaltizmi etkilemez. Gastrik peristaltik aktivite, kombine vagotomi ve splanknik sinir kesimi sonrasında da devam eder. Bu veriler midede itici dalgaların midenin enterik sinir sistemi içindeki yansımalarına veya ekstrinsik inervasyona bağlı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, mide yavaş dalgaları tarafından tetiklenen kasılmaların yoğunluğunun düzenlenmesi kısmen vagal yolaklar ve kısmen de lokal enterik refleksler vasıtasıyla

oluşur. Böylelikle kasılmaların güçlü yönleri enterik nöronlarla açıkça etkilenir ve gastrik kasları uyaran bileşiklerle de gelişebilir.

Gastrik hareketliliğin ekstrinsik sinirler yoluyla sağlanmasına ilişkin esaslı düzenlemeye rağmen, midenin myenterik gangliyonlarının ekstrinsik nöronlar ve kas arasında basitçe yer aldığı olası değildir, zira iç kaynaklı ganglionlarda önemli bir innervasyon mevcuttur.

2.5.2. Gastrik Motilite

Motilite, insan ve köpek gibi monogastrik türlerin mideleri için tartışılmıştır. Midenin rezervuar işlevi vardır; Dolduğunda hacmi arttırır ve gıda gelmeden önce gevşer. Aynı zamanda gıdayı gastrik suları ile karıştırıp gastrik sindirim ürünlerini duodenuma itmek için bir fonksiyona sahiptir.

Bu fonksiyonların sıklıkla bölgeyle ilişkili olduğu düşünülür; fundus (proksimal mide) öncelikle gastrik rezervuar fonksiyonu ile ilişkilidir ve korpus ve antrum (distal mide) gastrik karıştırma ile ilişkilidir (80). Bu kullanışlı bir kuraldır, ancak mide korpus doldurduğunda hacim artar ve kasılma dalgaları üretir. Bu hacimsel barınak için gerekli gastrik gevşeme, enterik önleyici kas motor nöronları aracılığı ile gerçekleşir. Karıştırma gastrik peristaltik kasılmalarla ilişkilidir ve içindekileri pilorik sfinktere karşı iter, bu da az miktarda sıvının her daralma ile duodenuma girmesine ve katı maddenin midede tutulmasına neden olur. Bölgesel farklılıkların temelinde, yavaş dalgaların fundusta görülmediği, ancak korpusun distal evresine kadar gönderildiği görülmektedir (81).

2.5.3. Gastrik Rezervuar Fonksiyonu

Cenon (1898), radyogram ile yemek sonrası midenin fundik bölgesinin hacminin arttığını ve daha az dolduğunda azaldığını gözlemledi. Gastrik korpusdaki değişiklikler daha az belirgindir ve antral hacmi değişmez. Dahası, midede bulunan basınç, dolmasıyla birlikte artmaz (82), proksimal mide kasının yemek yemesi için rahatladığı ima edilir. Bu durum, Cannon ve Lieb (1911) tarafından gösterildi ve gevşemenin, gıdalar gelmeden önce oluştuğunu, bu yazarlar tarafından reseptör gevşeme adı verilen bir fenomen olduğunu gösterdi. Gevşeme, gırtlak veya özofagus şiştiğinde ve yemek borusu kesildiğinde ve yiyecek mideye ulaşmadığında bile gözlenebilir (83). Vagus sinirleri kesilirse tekrarlama engellenir. Proksimal mide gevşemesi, mide hacminin arttırılması, örneğin intragastrik balon ile şişme sonucu

ortaya çıkar. Bir köpekte balon hacmi 1'den 300 ml'ye yükseltildiğinde, intragastrik basınç yalnızca biraz yükselir ve balon hacmi 800 ml'ye kadar yükseldiğinde sabit kalır. Kedi, köpek ve insanda vagotomi sonrası bu konaklama miktarı önemli ölçüde azaltılır . Eğer distansiyon antruma ayarlanırsa, vagal aracılı bir gastro-gastrik relaksasyon ortaya çıkabilir (84).

2.5.4. Beyin Sapında Bulunan Vagus Sinirleri Ve Merkezlerinin Gastrik Hareketliliğin Kontrolü Üzerindeki Etkisi

Mide sıvı ile şiştiğinde mide kasılmalarının güçlendirilmesi hemen hemen bütünüyle vago-vagal reflekslerinden geçer (85). Antrum veya tüm mideye dıştan denervasyon yapıldığında, antral peristaltik kontraksiyonlar daha küçüktür ve katıların boşalma süreleri uzar (86). Vagotomi sonrası zamanla büzülme amplitüdünde bir miktar restorasyon olmasına rağmen sıvıların pilorun ötesine geçerken peristaltik dalgalar daha az yoğunlaşır ve daha az etkili olur (87). Antrumdaki kasılmaların kuvvetleri, antruma giren vagal dallar proksimalden distale kesildiğinde azalır (88). İlaç tedavileri geliştirilmeden önce, binlerce hastada peptik ülser tedavisinde vagotomi kullanıldı ve bu hastaların çoğunda pilorik sfinktere, gastrik stazın hafifletilmesi için piloroplasti yapılmaktaydı. (89). İlk çalışmalarda 1943 ve 1944 yıllarında yapılan operasyonlarda, piloroplasti yapılmıyordu ve hastalar gastrik retansiyondan muzdaripti (90).

Münferit gastrik nöronlardan hücre içi mikroelektrot kayıtları gastrik nöronların çoğunluğunun en az üçte ikisinin vagustan direkt kolinerjik eksitatör sinaptik girdiler aldığını göstermektedir (91). Morfolojik çalışmalar ayrıca gastrik nöronların çoğunun vagal girdisi aldığını ve hatta vagal girdilerin intragastrik nörondan daha fazla olduğunu belirtmektedir (92). Bu vagal liflerden bazılarının, korpusdaki nöronların hemen hemen üzerinde olan inhibe edici kas motor nöronlarını ve nöronların yaklaşık% 40'ı olan eksitatör kas motor nöronlarını doğrudan innerve etmek olduğu tahmin edilmektedir (93). Bununla birlikte, bir dizi çalışma eksitatör kolinerjik nöronların intrensek aktivitesinin, tamamen izole edilmiş midede bile olduğunu göstermektedir. Hücre içi mikroelektrotlar, izole midesinde bazı enterik nöronlarda hızlı EPSP'lerin spontan oluşumunu göstermiştir (94) ve diğer araştırmalar, tetrodotoksin veya muskarinik veya nikotinik reseptörlerin antagonistleri tarafından azaltılmış eksitatör bir ton gösterdi (95). Hennig'in deneyleri, eksitatör nörondan kasa aktarımın tetrodotoksin tarafından engellendiği zaman, kontraktil dalgaların amplitüdlerinin oluşum

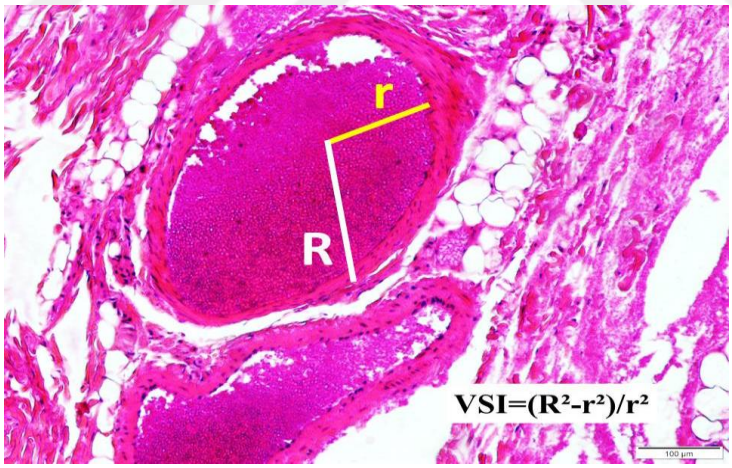
frekanslarını değil, aynı frekansların azaltıldığını göstermektedir. Heyecan verici nöronların etkinliği, muhtemelen onların doluluk oranlarının artması nedeniyle mide şiştiğinde artar (96).

Akut vagotomiden sonra gastrik distansiyon, vagal innerve midesinde görülenden çok daha zayıf fazik kasılmalara neden olur (85). Mide peristaltik dalgalarının iletimi, myenterik pleksusu kesmekten etkilenmez; bu iletim, bu prosedürle önlenen ince bağırsakta ve kalın bağırsakta peristaltik yansıma üzerindeki etkiden farklıdır (97). Ayrıca muskarinik reseptör agonisti karbakol, tetrodotoksin tarafından tüm sinir aracılı olayların önlendiği izole mide üzerine uygulandığında gastrik peristaltik dalgalar restore edilir (96). Bu, peristaltik hareketi koordine etmek için nöronal devrelere ihtiyaç duyulmadığını düşündürmektedir. Refleks yanıtları karında midede lokal distansiyonla uyarılmasına karşın, bu yanıtlar bağırsakta ortaya çıkabilen reaksiyonlarda olduğu gibi midede etki sağlamak için sağlam veya açıkça organize edilmemiştir (98). Fundus veya antrumun distansiyonu korpusta inhibisyona neden olmuş ve korpus distansiyonu fundusta inhibisyona neden olurken antrumdan yanıt gelmemiştir. Korpus distansiyonu antrumdaki yavaş dalgaları etkilemez. Gastrik peristaliteyi artırabilecek aşağıya inen eksitatör bir refleks için bir kanıt bulunmamaktadır. Sonuç olarak, gastrik peristalsis, ICC'nin pacemaker aktivitesi tarafından kendiliğinden üretilen yavaş dalgalar ile kas içerisinde uyarılan kasılmaların bir sonucudur. Yavaş dalgalar normal olarak kasta kasılmalar üretmek için eşiğe yakındır ve bazıları midesi boş olsa bile bunu yapar. Midedeki besinler, yavaş dalgaları artırmak ve peristaltik dalgaların amplitüdlerini artırmak olan etkileri enterik kolinerjik eksitatör motor nöronları aktive eden bir vago-vagal reaksiyonunu uyandırır. Motor nöronların arka plan aktivitesi, mideyi şiştiğinde içsel reaktiflerin aktivasyonu ile gelişebilir, vagal eksitatör etkiye katkıda bulunabilir.

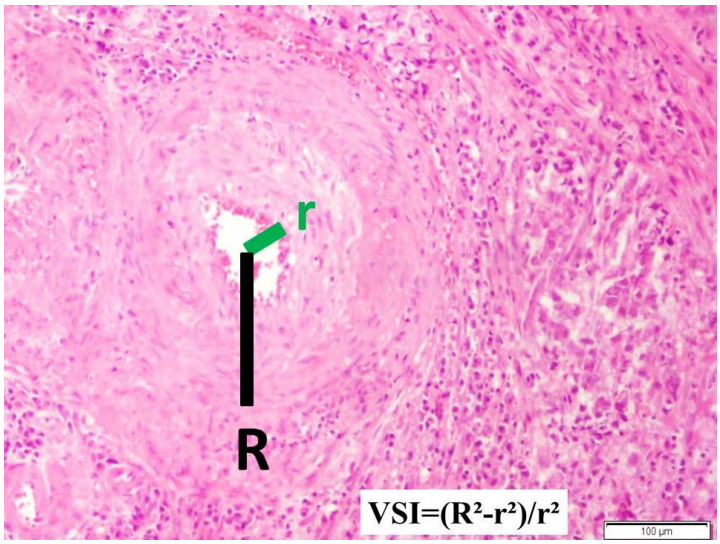
3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif olup, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi servisine Ocak 2010 ile Ocak 2017 tarihleri arasında mide adenokanser tanısıyla yatıp ameliyat olmuş hastalardan alınan tümör numunelerinden yapılmıştır.

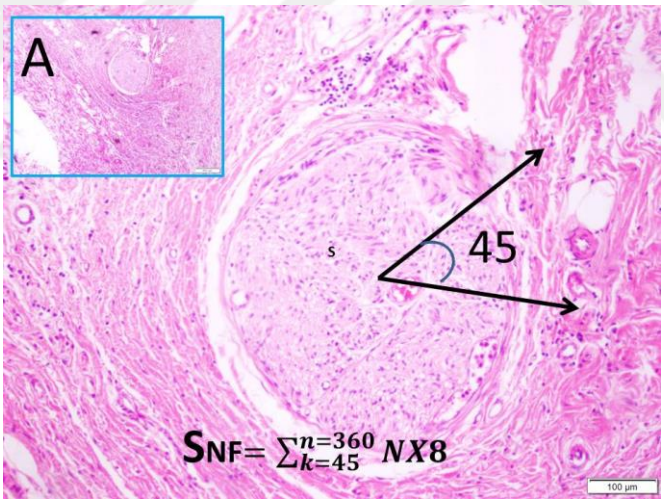
Çalışmaya patolojik olarak mide adenokarsinom tanısı konmuş 27 ardışık hasta alındı. Çalışma grubu mide kanserli hastalardan seçildi. Mide adenokanser patolojisi tanısı konulmuş olan ve intraoperatif olarak değerlendirilip total gastrektomi yapılmış olan hastalardan alınan nervus vaguslar ile tümör hücrelerindeki değişiklikler histopatolojik olarak karşılaştırıldı. Hematoksilen eozin boyasıyla boyanmış tümör hücreleri ve tümöre yakın yerleşimli veya tümör invazyonu olan sinir hücrelerinin 4x, 10x, 20x ve 40x büyütmelerle steorotipik sayım için ardışık kesitlerde fotoğrafları çekildi. Vagal sinirin seyri boyunca milimetrekareye düşen akson dansitesi, gastrik ganglionların sayı ve nöron dansiteleri sayıldı. Vasospazm indeksi (VSI) ve harap olan akson sayısı ile tümörün boyutuna göre (tümör 1-2-3-4:10) puan verilerek dejenere akson sayısı, VSI ve tümörün gradelerin toplamına göre istatistiği yapıldı (şekil 4, şekil 5, şekil 6 ve şekil 7).



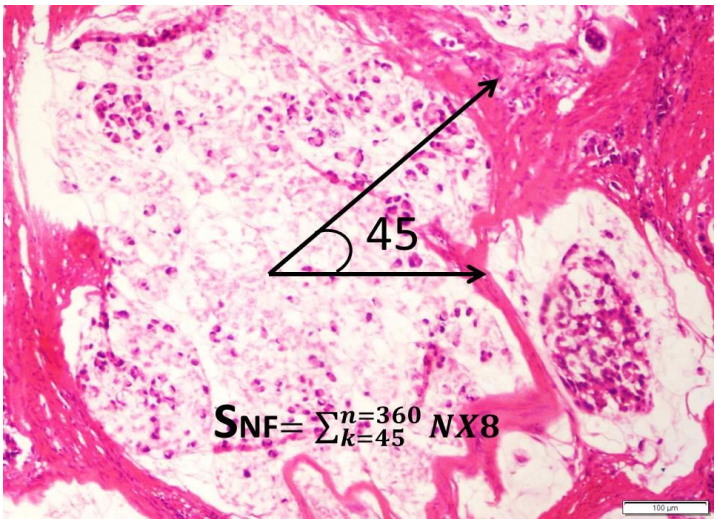
Şekil 3.1. Normal bir gastrik arter ve vazospasm indeksi ve formülü izlenmektedir. Halka alanın lümen alanına oranı VSI olarak kabul edilmektedir



Şekil 3.2. Habis tümörlü vagal sinirlerin deforme olduğu doku örneğinde ileri derecede konstrüksiyona uğramış bir gastrik arter dalında hipertrofiye spastik damar duvarı ve ileri derecede azalmış lümen izlenmektedir(IM, H-E x10)



Şekil 3.3. Normal bir vagal sinirde akson sayımı için kullandığımız yöntem görülmektedir. 45^0 lik bir alanda sayılan akson sayısı 360^0'ye tamamlanarak ya da 8 ile çarpılarak total akson sayısı bulunmuştur.



Şekil 3.4. Tümörlü bir vakada hasarlanmış vagal sinir demeti görülmektedir. Koyu renkliler aksonları göstermektedir. Boş olanlar fibrozisi gösterir. Şekil 3'teki yöntemle vagal sinirlerin lifleri sayılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın 12 (% 44,4) tanesi kadın olup 15 (%55,6) tanesi erkektir. Ortalama yaş 63,4 olup hastalar 46 ila 79 yaş aralığındadır. Hiçbir hastamızda aile öyküsü bulunmamaktadır. Hastalarımızın 11 (% 40,7) tanesinde sigara kullanım öyküsü vardır.

Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

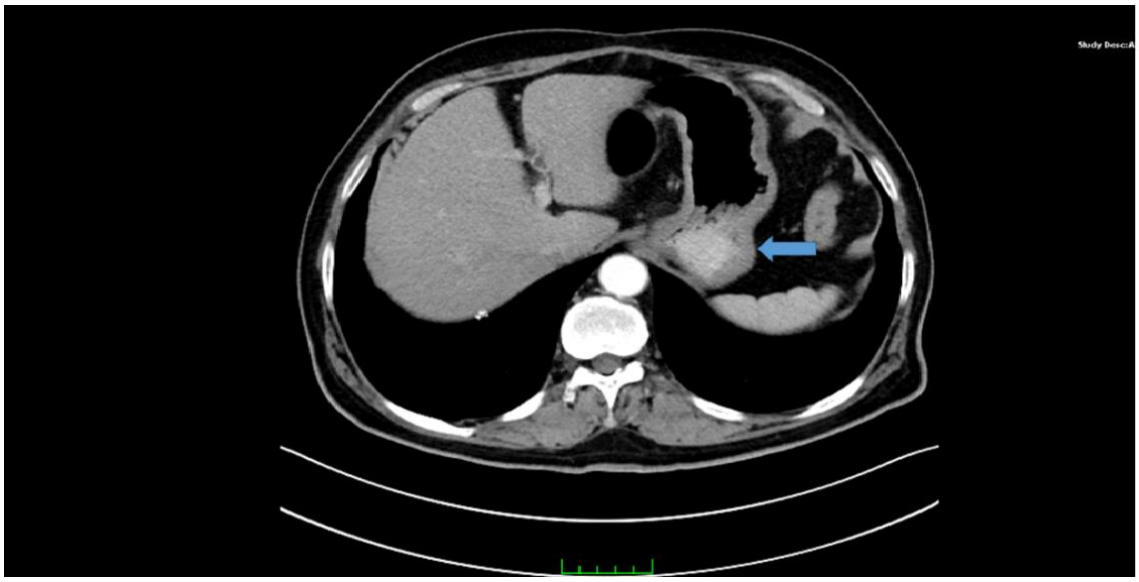
Cinsiyet	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Kadın	12	44,4
Erkek	15	55,6
Toplam	27	100

4.2. Radyoloji Bulguları

Radyolojik olarak yapılan incelemelerde hastalarımızın 17 (% 62,9) tanesinde herhangi bir radyolojik bulguya rastlanılmadı. 4 (%14,8) tanesinde mide kardiyada duvar kalınlaşması, 2 (%7,4) tanesinde küçük kurvaturda duvar kalınlaşması, 3 (% 11,1) tanesinde gastroözefageal bileşkede duvar kalınlaşması, 1 (%3,7) tanesinde büyük kurvaturda duvar kalınlaşması saptandı. Ayrıca vakaların 2 (%7,4) tanesinde karaciğer metastazı saptanmış olup bu hastalarda obstrüksiyon bulgusu olması üzerine total gastrektomi yapılmıştır.

Tablo 4.2. Radyolojik Olarak Saptanan Tümörlerin Yerine Göre Dağılımı

Cinsiyet	GÖB	Kardiya	Küçük Kurvatur	Büyük kurvatur	Normal
Kadın	1	2	0	1	8
Erkek	2	2	2	0	9
Toplam	3	4	2	1	17



Şekil 4.1. Mide Tümörünün Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

4.3. Endoskopi Bulguları

Preoperatif olarak yapılan endoskopide vakaların %66,6'sinde lezyon kardiyada, % 25,9'unda küçük kurvaturda, %7,4'ünde büyük kurvaturda saptanmıştır.

Tablo 4.3. Endoskopik Olarak Saptanan Mide Tümörlerinin Yerlerine Göre Dağılımı

Cinsiyet	**Kardiya**	**Korpus**	
		Küçük Kurvatur	**Büyük Kurvatur**
Kadın	10	2	1
Erkek	8	5	1
Toplam	18	7	2

4.4. Patoloji Bulguları

4.4.1. Genel Patoloji Bulguları

Patoloji sonucuna göre yaptığımız analizlerde vakaların hepsinde sonuç adenokarsinom gelmiş olup 4 (%14,8) hastamızda alt tip olarak müsinöz adenokarsinom, 1 (%3,84) hastamızda erken gastrik karsinom ve yine 1 (%3,7) hastamızda nöroendokrin differansiasyonlu adenokarsinom gelmiştir. Vakalarımızın %

22,2'ünde çeşitli oranlarda müsinöz komponent mevcuttu. Ayrıca vakaların %48,1 sinde perinöral invazyon mevcuttu.

Tablo 4.4. Patolojik tanılara göre mide adenokanserlerin dağılımı

Cinsiyet	Müsinöz adenokarsinom	Erken Gastrik Karsinom	Nöroendokrin Differansiasyonlu Adenokarsinom
Kadın	2	-	-
Erkek	2	1	1
Toplam	4	1	1

4.4.2. Nöropatolojik Analiz

Mide adenokanserli olgularda steorotipik olarak fotoğraflanmış vagal sinir ve gastrik arter dalları içeren preparatlarda vagal sinirlerin mm^2 başına normal ve degenere akson sayıları sayılarak, vagal axon kalınlığı ölçülerek, gastrik arter branşlarının vasospasm index değerleri (VSI) değerleri ve tümör skala puanları hesaplanarak Mann-Witney-U testi kullanılarak istatistiki veriler karşılaştırılmıştır (Tablo 7).

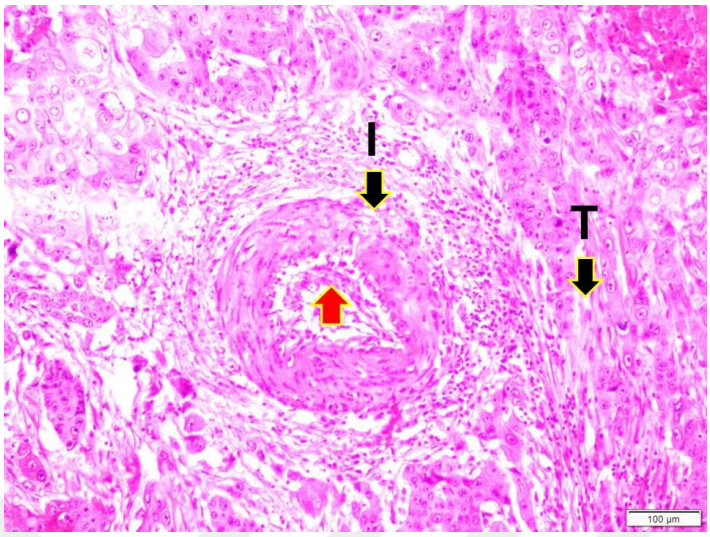
Tablo 4.5. Vagal sinirlerin mm^2 başına normal ve degenere akson sayıları, Gastrik arter branşlarının vasospasm index değerleri (VSI), vagal axon kalınlığı ve tümör skala puanları izlenmektedir. Mann-Witney-U testi kullanılmıştır**.**

	T 1-2 tümörler	T 3-4 tümörler
VS normal axon sayısı (n/mm²)	34.234±4.320	21.543±3.943
VS degenere axon (n/mm²)	245±34	11.876±1.234
GAB VSI	0.432±0.034	3.850±0.76
Vagal axon kalınlığı (µm)	>2.3±0.95	<1.8±0.07
Tümör Skala Puanı (0-10)	<4	>6

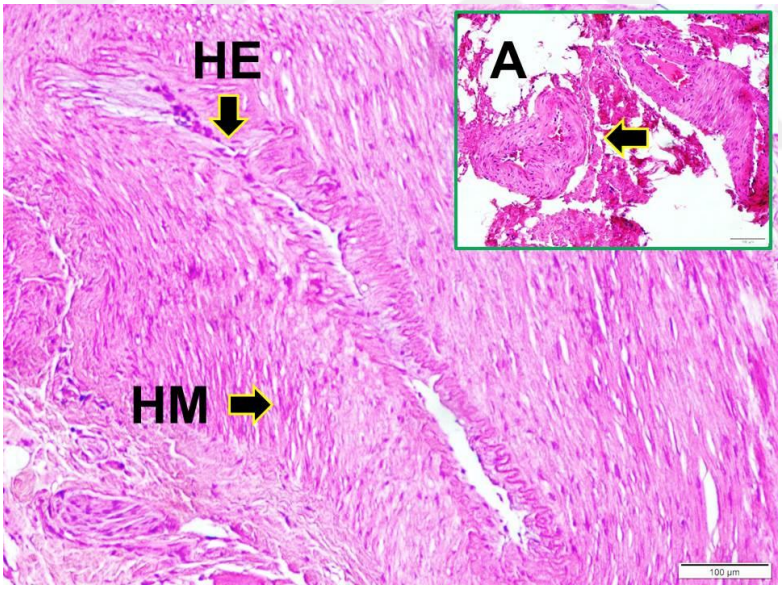
Tümörün boyutu ile normal axon sayıları arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p<0.0001$).

Tümör boyutu ile dejenere axon sayıları arasındaki fark anlamlı olarak saptandı. ($p<0.0001$).

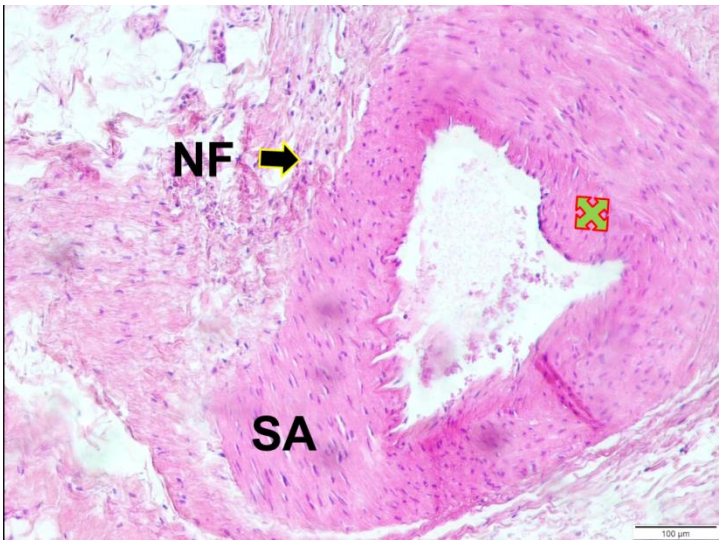
Tümör boyutunun evresine göre VSI farkları anlamlı olarak saptandı. ($p<0.0005$).



Şekil 4.2. Tümörün kuşattığı bir arterde (T) adventisyel infiltrasyon (I) ve intimal kopma (kırmızı ok) izlenmektedir. (IM, H-Ex10)

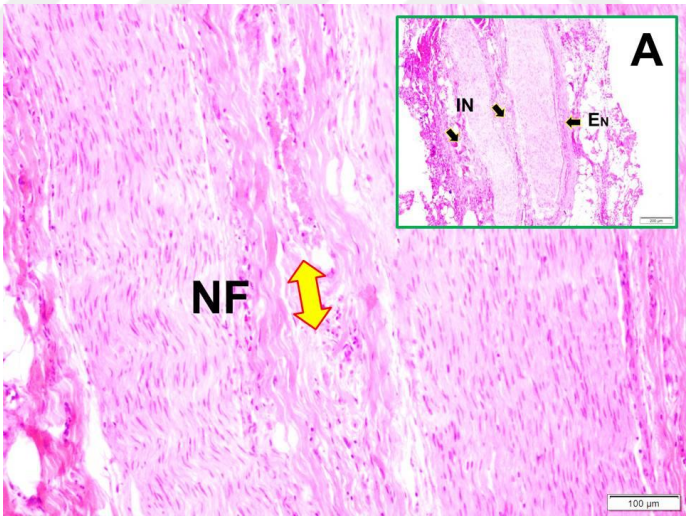


Şekil 4.3. Grade yüksek bir tümörlü dokuda vagal sinirlerin infiltre olduğu vakada spasma ve hipertrofiye gitmiş gastrik arter dalı(Siyah ok)(IM, H-Ex4/A), hipertrofiye dejenere endotel (HE), hipertrofiye myositler(HM) izlenmektedir(IM, H-Ex10/B)

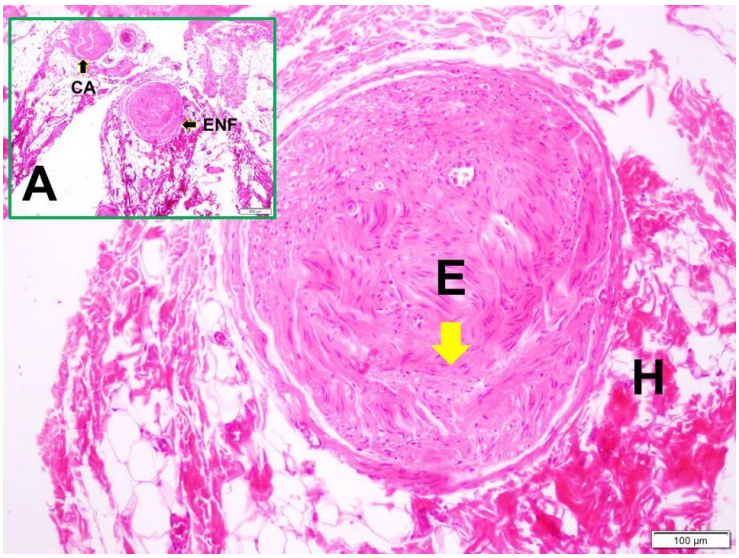


Şekil 4.4. Tümörlü bir dokuda gastrik arter cidarındaki hasarlı vagal lifler (NF) Hipertrofik intima(yeşil çarpı) ve spasma uğramış arter(SA) izlenmektedir. (IM, H-E x10)

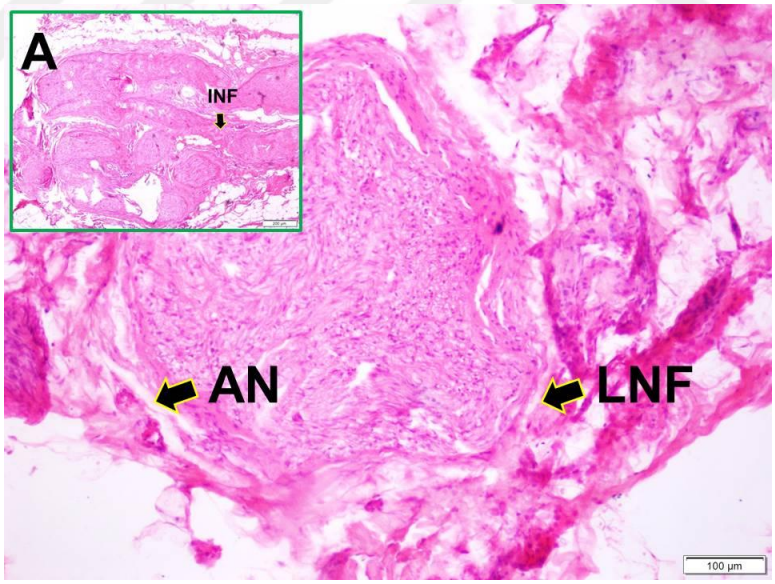
Tümör boyutu ile axon kalınlığı farkları anlamlı olarak saptandı. ($p<0.001$)



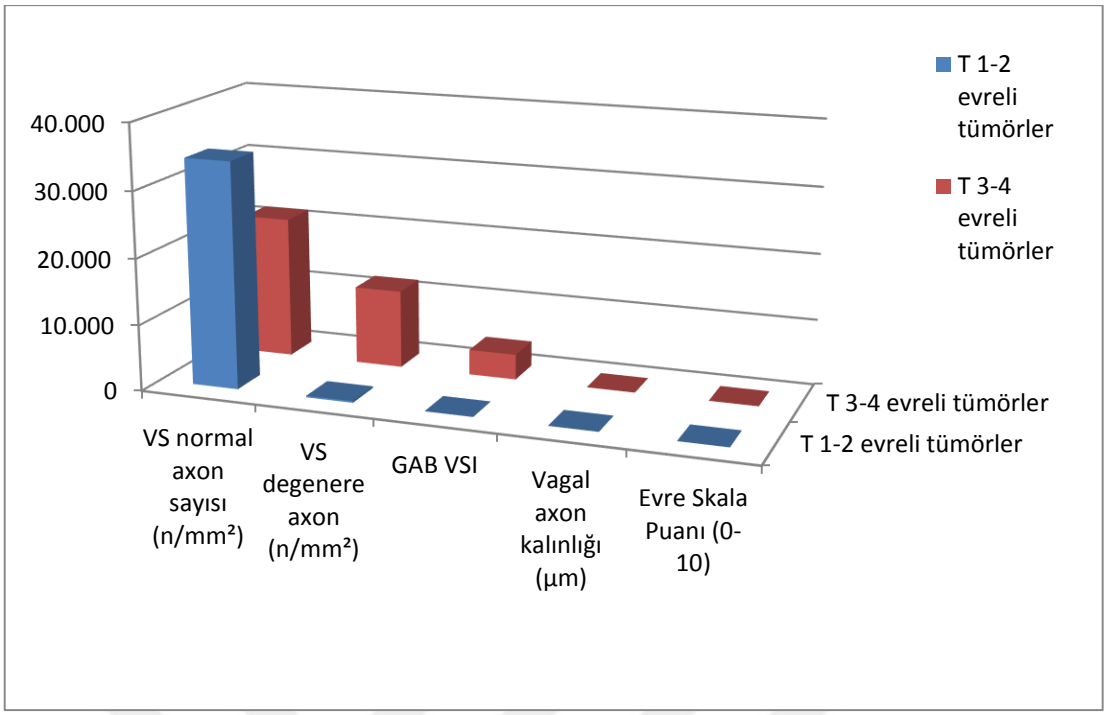
Şekil 4.5. Kanserli bir vakada vagal sinirin uzunlama kesitinde kalınlaşmış, hipertrofiye epinöryum(EN), inflame ve infiltre epinöryum ve dış katman aksonları (IN)(IM, H-E x4 /A) ve bazal resimde magnifiye şekilde infiltrasyona uğramış interfasiküler alan ve harab olmuş vagal akson kalıntıları izlenmektedir(NF) (IM H-E x10/B)



Şekil 4.6. Tümör tarafından infiltre edilmiş vagal sinirlerin yatay kesitleri izlenmektedir. Tümör dokusunu besleyen konstrükte arter(CA), epinöryumu infiltre edilmiş beslenmesi bozulmuş vagal bir demet (ENF)(IM, H-E x4 /A) ve infiltrasyon ve kanama odaklarıyla kuşatılmış ödemli vagal demetin magnifiye formu bazalde izlenmektedir(IM, H-E x10 /B)



Şekil 4.7. Daha habis bir tümörde birden fazla tutulmuş vagal demet(INF)(IM, H-Ex4/A) lümenleri daralmış atrofiye gitmiş arteryel nervorumlar (AN), Epinöryumu lizise uğratılmış vagal sinir paketi(LNF) izlenmektedir.(IM, H-E x10 /B)



Grafik 1: Vagal sinirlerin histopatolojik bulguları ile mide adenokarsinomu arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Mide kanseri erkeklerde akciğer prostat, mesane ve kolerektal kanserlerden sonra, kadınlarda da meme, tiroid, kolerektal, uterus, akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür (3).

Mide karsinomu sinsi seyirli bir hastalıktır. Genellikle oldukça geç belirti verir ve belirtiler hastalığa özgü değildir. Erken mide kanseri aşamasında yakalandığında, bu hastalığın 5 yıllık sağ kalımı %90'lara ulaşmaktadır. Bu nedenle, Japonya gibi mide karsinomunun sık görüldüğü bazı ülkelerde tarama programları uygulanmakta ve erken evrede tanı başarısı elde edilmektedir(4). Mide kanseri etyolojisinde birden fazla neden rol oynamakla birlikte mide innervasyonunda önemli olan nervus vagusun kanser gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde yer alan çalışma sayısı az miktardadır.

Bu çalışmadaki amacımız tümörün evresi ile sinir harabiyeti arasındaki ilişkileri göstermekti. Böylece tümör gelişim sürecinde ve tümör ilerleme sürecinde sinir harabiyetinin yeri olup olmadığını ortaya koymaktı.

Vagal sinirlerinin antikanser riski mide kanserlerini önleyebilir. Mide kanserlerinde vagal zafiyetinin rolü olabileceği düşünülmektedir(99).

Akciğer kanserlerinde; sigaranın nikotinerjik reseptörleri bloke ederek vagal sinirlerin akciğer üzerindeki elektriki rezistans ve komplikasyonu azaltaraktan kansere zemin hazırladığı söylenmektedir(100,101) Bu nedenle aynı mekanizmanın mide kanserini de indükleyebileceği düşünülmektedir.

Vagal sinirin doğuştan zayıf oluşu ya da tümoral invazyonu mideye gastrik immuniteyi zayıflatarak kanser oluşumuna neden olacağını ya da var olan kanserin daha da progresyon göstereceğini öngören yayınlar vardır (102).

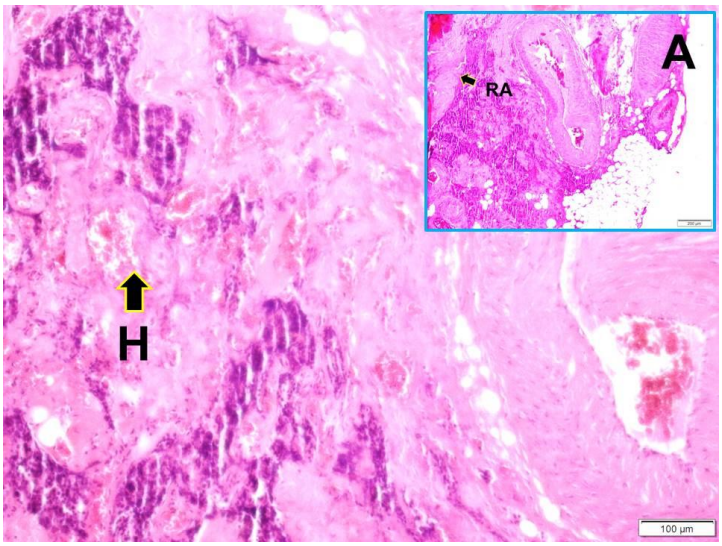
Vagal sinirler güçlü bir iradenin serebronörogastrik komponentini tespit edilen delilidir (103). Dolayısıyla anamnezde alıngan kişiliğinde vagal sinir daha zayıf olabileceğinden GİS immunitesi de azalacak ve kansere davetiye çıkaracaktır.

Tatsuta ve arkadaşlarının 1988 yılında yayınladığı bilateral veya unilateral vagotominin gastrik karsinojenez üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada vagotominin gastrik karsinogenez üzerine teşvik edici etkisi olduğu belirtilirken(104), Zhao ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınlanan çalışmasında vagal innervasyonun gastrik tümörogenezise katkıda bulunduğunu ve denervasyonun mide kanseri kontrolü için uygulanabilir bir strateji olduğu belirtilmiştir (11).

Bizim çalışmamızda ise akson sayıları ile tümör arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda tümör boyut evresinin ileri olduğu durumlarda dejenere akson sayısının fazla olduğunu gördük. Ayrıca akson kalınlığı ile tümör boyutunu karşılaştırdığımızda daha düşük dereceli tümörlerde axon kalınlığının daha fazla olduğu sonucuna vardık. Buna göre daha düşük dereceli tümörlerde vagal sinir iletiminin daha iyi olacağı, daha yüksek dereceli tümörlerde axon kalınlığı azaldığından vagal sinir iletiminin daha kötü olacağı sonucuna varıldı. Böylelikle vagal sinir harabiyetinin tümör progresyonuna neden olabileceği gibi yüksek evreli malign tümörlerde vagal sinirlerin daha fazla dejenere olabileceği sonucuna vardık.

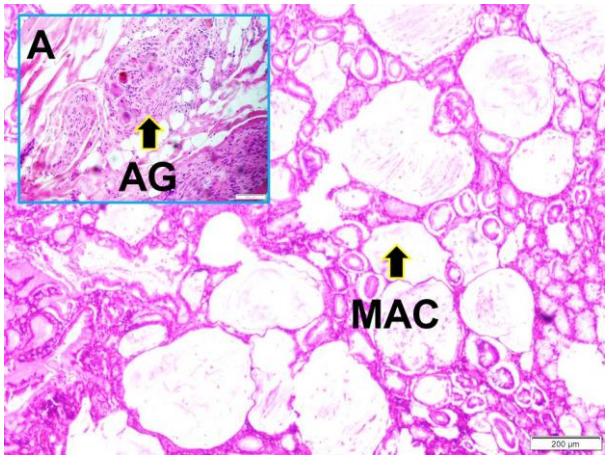
Mozsik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gastrik mukozal savunma gelişiminde vagal sinirin olası mekanizmalarını incelenmiş olup vagotomi sonrası gastrik mukoza üzerindeki koruyucu etkenlerin azaldığı ve mukoza hasarının arttığı tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak vagal sinir hasarlanmalarında GİS kanamaları daha fazla olabilir (105).

Bizim çalışmamızda VSI farkları tümör boyutuna göre karşılaştırıldığında istatiksel anlamlı bulundu. Böylece tümör boyutuna göre daha yüksek dereceli malign tümörlerde vagal sinir hasarına bağlı olarak, gastrik arterlerde daha fazla vazokonstruksiyon yaptığı, bunun da tümör beslenmesi bozarak tümörü nekroza götürebileceği düşünüldü. Böylelikle vagal sinirlerin invazyonu önceleri tümör lehine iken daha sonra tümörü besleyen arterlerin denervasyonu ve vazospazmı sonucu tümörün nekroza gitmesi de tümörü küçültebileceği düşünülerek avantaj olarak yorumlanabilir. Ayrıca vagal sinir harabiyeti olanlarda VSI artmış olduğundan dolayı ileri derecede spasma gitmiş arterlerde rüptüre olabileceği düşünüldü.



Şekil 5.1. İleri derecede spasma gitmiş arterler, artan basınç ve infiltrasyon, inflamasyon sonucu kanamış rüptüre arterler(RA) (IM, H-Ex4) ve magnifiye formda mikro ve makrohemorajik odaklar (H) izlenmektedir(IM, H-Ex10)

Parasempatik ganglionların fazlalığı yeterli veriye ulaşamadığımızdan istatiksel olarak bir çalışma yapamadığımızdan anlamlı olmasa da müsinöz ve hipersekresyonlu gastrik karsinomlardan sorumlu tutulabilir. Bazı müsinöz kanserlerde daha fazla parasempatik ganglionların varlığına dair veriler topladık. Bu konu ile ilgili önümüzdeki yıllarda çalışmalar yapılabilir.



Şekil 5.2. Abdominal parasempatik ganglionların (AG)fazla olduğu vakalarda bulunduğu tahmin ettiğimiz (IM, H-Ex4/A) müsinöz adenokarsinom(MAC) izlenmektedir. (IM H-E x 10)

Literatürde vagal sinirin gastrik karsinogenez üzerine etkisi ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalarla vagal sinirin mide adenokanseri üzerine etkisinin ortaya çıkarılabileceğini öngörmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013

2. TÜİK. "Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014

3. T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri 2014

4. Bonenkamp JJ, Songun I, ermans J, et al. Randomised comparison of morbitidy after D1 and D2 dissaction for gastric kanser in 996 Dutch patients, Lancet 1995

5. Gumuş M, Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2012;5(3):1-5

6. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer Gastroenterology. 1998;114(6):1169

7. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V. Intragastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. Gut 1984;25: 238-45.

8. Katayama Y, Battista M, Kao WM, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, Frenette PS. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. Cell. 2006; 124:407–421

9. Lundgren O, Jodal M, Jansson M, Ryberg AT, Svensson L. Intestinal epithelial stem/ progenitor cells are controlled by mucosal afferent nerves. PLOS One. 2011; 6:e16295

10. Raufman JP, Shant J, Xie G, Cheng K, Gao XM, Shiu B, Shah N, Drachenberg CB, Heath J, Wess J, Khurana S. Muscarinic receptor subtype-3 gene ablation and scopolamine butyl-bromide treatment attenuate small intestinal neoplasia in Apcmin/+ mice. Carcinogenesis. 2011; 32:1396– 1402

11. Zhao CM, Hayakawa Y,Kodama Y,Muthupalani S et. al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis HHS Public Access. 2014 August 20; 6(250)

12. Hanne-Line Rabbena, Chun-Mei Zhaoa, Yoku Hayakawab, Timothy C. Wangb, Duan Chena , Vagotomy and Gastric tumorigenezis, Current Neurofarmacology 2016;14(8):967-972

13. Dinçtürk C. Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara, Türk tarih kurumu basımevi 1989; s: 9-10

14. Cruveillhier J, 1835: Anatomie Patologique, 1. cilt, Baillere, Paris, 14-54

15. Pean J E,1879: De l'ablation des tumeurs de l'estomac par la gastrectomie. Gaz Hop 52, 473-475

16. Billroth T. Offenes schreiben an Herrn Dr. L Wittelshöfer. Wien Med Wochenschr 1881; 31:161-5

17. Billroth T, Uenereinen Fall von Gelungener Rezektion des Carcinomatösen Pyloris. Wien med. Wchnschr 31, 1427-881

18. Borrmann R, 1926: Gewillste des Magens und Duodenums İn Henke F.Handbuch der speziellen Pathologishen Anatomie und Histologie, Springer, 812-1050

19. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al.Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc, 1995: 181-185

20. Larsen WL. Human Embryo1ogy. In: Development of the Gastrointestinal Tract. New York: Churcill Livingstone Inc, 1993: 235-280

21. Moore KL and Persaud TVN. The Developing Human (Clinically Oriented Embryology). In: The Digestive System. Sixth Edition, WB Saunders Company, 1998:271-302

22. Fawcett DW. A Textbook of Histology (12 th ed). Chapman&Hall, New York 1994,pp 599-615

23. Whitehead R, Gastrointestinal and Oesaphageal Pathology. Churchill Livingstone, Edinburg 1989;pp:714-725

24. Rosia J. Ackerman's surgical Pathology,9th Ed. Mosby, New York, 2004,pp 616-620

25. David W. Mercer, MD. Emily K. Rabinson, MD.Text Book of Surgery 18. Baskı. Sabiston, Çevirici Editör Prof. Dr. Ali Naki Ulusoy, Nobel Tıp Kitapevleri, (2008);45:1265-1321.

26. Frank Netter MD, İnsan Anatomi Atlası 5. Baskı , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2011

27. Ernest W. April, Klinik Anatomi, 3. baskı, Çeviri Editörü Prof. Dr.MehmetYıldırım, Nobel Tıp Kitapevleri, (1998): 346–350.

28. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al: Gastric cancer. Crit RevOncol Hematol. (2005);54:209-241

29. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, CA Cancer J Clin. (2009) 59:225–249.

30. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. Gastric Cancer, (2009);12(1):52-53.

31. Whelen S, Parkin D, Masuyer E. Patterns of cancer incidence in five continents IARC. Ageney for Research on Cancer, 1990.

32. Farin K, Graça M. D, William F. A. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents.World Journal of Clinical Oncology, 2006;20:137-215

33. Haenszel W, Kurihara M, Mitsuo S. Stomach cancer among Japanase in Hawai, J. Nat Cancer Inst 1972;117:49-169

34. Kinet J. The role of migrant population in studies of selected cancer sites. J. Chronic Dis. 1970; 23: 305.

35. Rosenwaike T. Cancer mortality among. Am. J. Epidemiol. 1984;119:177

36. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, et al. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders;2004;6:91-487

37. Graham S, Haughey B, Marshall J. Diet in epidemiology of gastric cancer. Nutr. Cancer. 1990;13:19

38. Palli D, Epidemiology of gastric cancer. J.gastroenterol 2000;35:84-89

39. Wu AH, Yang D pike MC. A meta analysisof soyfoods and risk of stomach cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1051-1058

40. Botterweck A. Van den Brarndt P, Goldbohm R. Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma followup cancer 2002;88:737-748

41. Faggiona F, Partenen T, Kogevinas M. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Scientifis Publication 1997;138: 65-176

42. Zhang C, et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. World JGastroenterol. Feb 14, 2005; 11(6): 791-6

43. Gologan A. Molecular markers in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. Clinics in Laboratory Medicine 2005(1);197-222.

44. Filipe MI, Munoz N, Matko I. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: Int J Cancer 1994; 57: 9-324

45. You WC, Li JY, Blot WJ. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. Int J Cancer 1999;83:615-9

46. Shin WG, Kim HU, Song HJ. Surveillance strategy of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a country with a high prevalence of gastric cancer. Dig Dis Sci. 2011;11:1919-0

47. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Lenadro G, Graham DY, at al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. Am J Gastroenterol. 2000;95:1431-8

48. Lewey SM, et al. Endoscopic cancer screening and surveillance. GI/ Liver Secrets second edition 2001; 479-86

49. Wilfred M. Weinstein. Gastritis and gastropathy. Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company , 2000;47; 642-70.

50. Layke JC, Lopez PP. Gastric Cancer: Diagnosis and treatment options. American Family Physician. 2004 Mar; 69(5): 1133-40

51. Orlowska J, Jaroskz D, Pachlewski J. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. Am J gastroenterol 1995;90:2152-9

52. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In. “Gastrointestinal and Liver Disease” Eds. Feldman: Sleisenger&Fordtran’s.Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002;44; 829-55

53. Hirota WK. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointestinal Endoscopy 2006; 63: 570-80

54. Yoon WJ, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. World J Gastroenterol 2006;12: 4029-32

55. Raphael S.K. Chung. Benign and Malignant Tumors of The Stomach. Gastroenterologic Endoscopy Sivak Vol: 1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 48; 671-702

56. Syael von Holstein C. Long term prognosis after partiel gastrectomy for gastroduedonal ulcer. World J Surg 2000;24:307-314

57. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgeryfor peptic ulcer. Lancet 1986 ;1:929-931

58. Viste A, Opheim P, Thunold J. Risk of carsinoma following gastric operations for benign disease. Lancet 1986;30:502-505

59. Ohyama S, onemura Y, Miwa K. Proliferation assay of human gastric remnant by romodeoxyuridine and flow cytometry. Gastroenterology 1992; 103:789-793.

60. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duedonal ulcer disease. N Engl J Med 1996;335:242-9

61. Eslick GD, Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a metaanalysis, Am J Gastroenterol. 1999;94(9):2373

62. Forman D. Prevalance of H. pylori infection in gastric cancer. Alimentary Pharmacol Ther 1995; 2: 71 -76)

63. Müller A, Multistep activation of the Helicobacter pylori effector CagA, J Clin Invest. 2012 Apr;122(4):1192-5. Epub 2012 Mar 1

64. Marukami T, Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. Gann monogr.1971;11:53

65. Borrmann R geshwulste des magens und Duodenumums. In Henke F,Lubarsch O, eds. Handdbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer-Verlag;1926

66. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64:34

67. Fenoglio-Preiser C, Carnerio P, CorreaP, et al. IN: Hamilton R, Aaltonen LA eds.Tumours of the Digestive System. 1st ed. Lyon: IARCP; 2000: 37-52

68. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine tumors and related lesions. Word J Surg 1996

69. Matias-Guiu X, Guix M. Hepatoid gastic adenocarcinoma. Path res pract 1989

70. Shin WS, Kang MW, JH, et al. Ebstain-Barr virus associated gastric adenocarsinomas among Korens. Am J Clin Pathol 1996

71. Rychterova V, Hagerstrand I. Parietal cell carsinoma of the stomach. APMIS 1991

72. Mori M, Iwashita A, Enjoji M. Squamous cell carcinoma of stomach. Report of three cases. Am J Gastroenterol 1986

73. Levy R, Czernobilisky B , Geiger B. Cytokeratin polypeptide in gastrointestinal adenocarcinoma displaying ssuamöz differentitation. Hum pathol 1992

74. Gorezyca W, Woyke S. Endoscopic brushing cytology of primary gastric choriocarcinoma. A case report. Acta Cytol 1992

75. Denoix PF. A quete permanent dans les centres anticancereaux Bull Inst Nat Hyg 1946;1:70-5

76. Sung Joon Kwon. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer, J Gastric Cancer. 2011;11: 78–85.

77. Zhe Sun, MD, Zhen-ning Wang, Evaluation of the Seventh Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: Results from a

Chinese Monoinstitutional Study, Annals of surgical oncology,ocak 2012, 19:1918–1927

78. Xi H, Zhang K, Wei B, Chen L[1].. Significance and contemplation of clinical diagnosis and therapy on the renewal of the eighth edition of gastric cancer TNM staging system, Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2017 Feb 25;20(2):166-170

79. Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.

80. Kelly, 1981 Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: Johnson LR (ed.) Physiology of the Gastrointestinal Tract. pp. 393–410. Raven Press, New York

81. Kelly KA, Code CF, Elveback LR (1969) Patterns of canine gastric electrical activity. Am. J. Physiol. 217: 461–470.

82. Kelling G (1903) Untersuchungen über die Spannungszustände der Bauchwand, der Magen- und der Darmwand. Z. Biol. 44: 161–267

83. Abrahamsson H, Jansson G (1969) Elicitation of refl ex vagal relaxation of the stomach from pharynx and esophagus in the cat. Acta Physiol. Scand. 77: 172–178.

84. Abrahamsson H, Jansson G (1973) Vagovagal gastro-gastric relaxation in the cat. Acta Physiol. Scand. 88: 289–295.

85. Andrews PLR, Grundy D, Scratcherd T (1980) Refl ex excitation of antral motility induced by gastric distension in the ferret. J. Physiol. (Lond.)298:79-84.

86. Moore FD, Chapman WP, Schulz MD, Jones CM (1946) Transdiaphragmatic resection of the vagus nerves for peptic ulcer. N. Eng. J. Med. 234: 241.).

87. Andrews PL, Bingham S (1990) Adaptation of the mechanisms controlling gastric motility following chronic vagotomy in the ferret. Exp. Physiol. 75: 811–825

88. Daniel EE, Sarna SK (1976) Distribution of excitatory vagal fi bers in canine gastric wall to control motility. Gastroenterology 71: 608–613.

89. Seymour NE, Andersen DK (1999) Surgery for peptic ulcer disease and postgastrectomy syndromes. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell

DW (eds) Textbook of Gastroenterology, vol 1. pp. 1530–1548. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA

90. Dragstedt LR, Schafer PW (1945) Removal of the vagus innervation of the stomach in gastroduodenal ulcer. Surgery 17: 742–749

91. Schemann M, Grundy D (1992) Electrophysiological identifi cation of vagally innervated enteric neurons in guinea pig stomach. Am. J. Physiol. 263: G709–G718.

92. Lawrentjew BJ (1931) Zur Lehre von der Cytoarchitektonik des peripheren autonomen Nervensystems. 1. Die Cytoarchitektonik der Ganglien des Verdauungskanals beim Hunde. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 23: 527–551

93. Grundy D, Schemann M (2002) Motor control of the stomach. In: Brookes S, Costa M (eds) Innervation of the Gastrointestinal Tract. pp. 57–102. Taylor & Francis, London and New York.

94. Schemann M, Wood JD (1989b) Synaptic behaviour of myenteric neurons in the gastric corpus of the guinea-pig. J. Physiol. (Lond.) 417: 519–535

95. Beani et Al. 1971, Meulemans ve diğerleri 1993, Hennig ve diğ., 1997

96. Hennig GW, Brookes SJH, Costa M (1997) Excitatory and inhibitory motor refl exes in the isolated guinea-pig stomach. J. Physiol. (Lond.) 501: 197–212

97. Cannon WB (1912) Peristalsis, segmentation and the myenteric refl ex. Am. J. Physiol. 30: 114–128

98. Yuan SY, Brookes SJH, Costa M (1997) Distension-evoked ascending and descending reflexes in the isolated guinea-pig stomach. J. Auton. Nerv. Syst. 62: 94–102

99. Horn CC Brain Fos expression induced by the chemotherapy agent cisplatin in the rat is partially dependent on an intact abdominal vagus, Auton Neurosci. 2009 Jun 15;148 (1-2):76-82

100. Li HF, Airway chemosensitive receptors in vagus nerve perform neuro-immune interaction for lung-brain communication,Adv. Exp. Med. Biol. 2009;648:421-6

101. Chernyavsky Al, Mechanisms of tumor – promoting activities of nicotine in lung cancer: synergistic effects of cell membrane and mitochondrial nicotinic acetylcholine receptors, BMCcancer 2015 Mar 19;15:152

102. Atalay C, Vagal ischemia induced lung immune component infarct following subarachnoid hemorrage: An experimental study, Turk Neurosurg. 2017; 27 (4): 509-515

103. Cristopher J Matthias Autonomic FailureA textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System

104. Tatsuta M1, Iishi H, Yamamura H, Baba M, Taniguchi H.Effects of bilateral and unilateral vagotomy on gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. Int J Cancer. 1988 Sep 15;42(3):414-8

105. Mozsik G Vagal nerve and the gastric mucosal defense J. Physiol Paris 1993;87 (5):329-34