



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

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

Dr. Turgut ADSAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Öğr. Üyesi M. Naci ALDEMİR

VAN-2023

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

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

Dr. Turgut ADSAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Öğr. Üyesi M. Naci ALDEMİR**

VAN-2023

TEŞEKKÜR

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

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca mesleki tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Öğr. Üyesi M.Naci ALDEMİR'e, tezimi yazma süresince her türlü desteğini, tecrübelerini esirgemeyen ve verilerin çalışılmasında büyük uğraş veren Fen Fakültesi Kimya Bölümü hocalarından Prof. Dr. Halit DEMİR'e, istatistik hesaplanmasında sunduğu katkı ve destekleri için Doç. Dr. Canan DEMİR'e, asistanlık sürecim boyunca tüm bilgi ve birikimlerini bana aktaran Prof. Dr. Yasemin USUL SOYORAL, Prof. Dr. Mehmet ASLAN, Doç. Dr. Saliha YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Cebail KARACA, Doç. Dr. Murat ALAY, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ERDEM, Doç. Dr. Mesut AYDIN, Doç. Dr. Ali DOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Yaren DİRİK hocalarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma, emeklerini asla ödeyemeyeceğim, sonsuz sevgilerini benden esirgemeyen anne ve babama, destekleriyle hep yanımda olan sevgili kardeşlerime, her zaman olduğu gibi tez yazma sürecinde de sevgisi ve hoşgörüsüyle yanımda olan ve desteğini esirgemeyen değerli eşim, hayat arkadaşım Emine Kabaoğlu ADSAZ'a teşekkür ederim.

Dr. Turgut ADSAZ

VAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
GRAFİKLER DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Midenin Embriyolojisi.....	2
2.2. Midenin Anatomisi.....	2
2.3. Midenin Lenfatik Sistemi.....	4
2.4. Midenin İnnervasyonu.....	5
3. MİDE KANSERİ.....	6
3.1. Epidemiyoloji.....	6
3.2. Risk Faktörleri.....	9
3.2.1. Cinsiyet ve Yaş.....	9
3.2.2. İntestinal Metaplazi.....	9
3.2.3. Atrofik Gastrit.....	12
3.2.4. Helikobakter Piloni.....	12
3.2.5. Pernisiyöz Anemi.....	16
3.2.6. Epstein-Bar Virüs.....	16
3.2.7. Diyet.....	17
3.2.8. Sigara.....	17
3.2.9. Obezite.....	18
3.2.10. Kan Grubu.....	18
3.2.11. Sosyoekonomi.....	18
3.3. Patoloji ve Sınıflandırma.....	18
3.3.1. Erken Mide Kanseri.....	18
3.3.2. İlerlemiş Mide Kanseri.....	19
3.3.3. Mide Kanserinin Mikroskopik Sınıflandırılması.....	20
3.3.4. Mideye Metastaz Yapan Kanserler.....	21

3.3.5. Diğer Mide Kanserleri.....	21
3.4. Mide Kanserinde Klinik Bulgular.....	22
3.5. Mide Kanserinde Tanı	23
3.5.1. Laboratuvar Bulgular.....	23
3.5.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	23
3.6. Evreleme.....	25
3.7. Tedavi.....	27
3.7.1. Kemoterapi.....	28
Neoadjuvan Kemoterapi.....	29
Adjuvan Tedavi.....	30
3.7.2. Radyoterapi.....	31
3.7.3. Hedefe Yönelik Tedaviler.....	32
3.7.4. İmmunoterapi.....	33
3.7.5. Cerrahi Tedavi.....	35
4. OKSİDATİF STRES VE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ.....	36
4.1. Endojen ROS Kaynakları.....	37
4.2. Eksojen ROS Kaynakları.....	37
4.3. Antioksidan Sistemler.....	38
4.4. Tiyo/Disülfid Homeostazı	39
4.5. İskemi Modifiye Albümin Homeostazı.....	40
4.6. Kanser ve Antioksidan Sistem.....	40
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
5.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar.....	41
5.2. Verilerin İstatiksel Analizi.....	43
6. BULGULAR.....	43
7. TARTIŞMA.....	50
8. SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin Amino Transaminaz
AST	: Aspartat Amino Transaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
B-Hcg	: β -Human Koryonik Gonadotropin
CA	: Kanser
CA 15-3	: Kanser Antijen 15-3
CA 19-9	:Kanser Antijen 19-9
CEA	: Karsinoemriyojenik Antijen
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen-4
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EMR	: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
ESD	: Endoskopik Submukozal Disseksiyon
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
GİM	: Gastrik İntestinal Metaplazi
GİS	: Gastrointestinal
H. PYLORİ	:Helikobakter Piloni
HER-2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2
HGB	: Hemoglobin
İM	: İntestinal Metaplazi
İL	: İnterlökin
İMA	: İskemik Modifiye Albümin
KT	: Kemoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
KRE	: Kreatinin
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LYM	: Lenfosit
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NA	: Sodyum
NCNN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NEU	: Notröfil
MPV	: Mean Platelet Volume
PAİ	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PD-1	: Programlanmış Hücre Ölümü-1
PDL-1	: Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
-SH	: Dinamik Tiyol
-S-S	: Disülfit
TDH	: Dinamik tiyol-disülfit homeostazı
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TSH	: Total Sülfhidril
TT	: Total Tiyol
YYÜ	: Yüzüncü Yıl Üniversitesi
WBC	: White Blood Cell
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
5-FU	: 5-fluorourasil

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanserin Dağılımı.....	6
Tablo 2. Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanserin Dağılımı.....	7
Tablo 3. Türkiye’de Görülen Kanserlerin Oransal Durumu.....	8
Tablo 4. Mide Kanseri Hastalarının İlk Başvuru Semptomları ve Görülme Sıklığı.....	22
Tablo 5. Mide Kanseri Evrelemesinde TNM Sınıflaması.....	26
Tablo 6. Mide Kanseri Evrelemesinde TNM Evrelmesi.....	27
Tablo 7: Hasta ve Kontrol gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı.....	43
Tablo 8. Tanımlayıcı istatistikler ve Karşılaştırma sonuçları-1.....	44
Tablo 9. Tanımlayıcı istatistikler ve Karşılaştırma sonuçları-2.....	47
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda anlamlı olan parametrelerin korelasyon analizi.....	49
Tablo 11. Hastalığın metastaz durumuna göre oksidatif stress biyobelirteçlerin karşılaştırılması.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin Şematik Görünümü ve Bölümleri.....	2
Şekil 2. Midenin Arterleri.....	4
Şekil 3. Midenin Venleri.....	4
Şekil 4. Midenin Lenf Nodları.....	5
Şekil 5. Midenin Sinirleri.....	6
Şekil 6. Correa Kaskadı.....	10
Şekil 7. GIM, Komplet- İnkompel IM.....	11
Şekil 8. H. Pylorinin Neden Olduğu Mide Kanseri Patogenezinin Olası Mekanizmaları.....	15
Şekil 9. İleri Evre Mide Kanserinin Makroskopik Sınıflandırılması.....	19
Şekil 10. NCCN Guideline Mide Kanserine Yaklaşım Algoritması-1.....	28
Şekil 11. NCCN Guideline Mide kanserine Yaklaşım Algoritması-2.....	36

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Mide CA hastalar ve kontrol grubu için TSH düzeyi.....	44
Grafik 2. Mide CA hastalar ve kontrol grubu için -SH düzeyi.....	45
Grafik 3. Mide CA hastalar ve kontrol grubu için SS düzeyi.....	45
Grafik 4. Mide CA hastalar ve kontrol grubu için TT düzeyi.....	45
Grafik 5. Mide CA hastalar ve kontrol grubu için İMA düzeyi.....	46



ÖZET

Yeni Tanı Mide Kanseri Hastalarında Total Sülfhidril, Dinamik Tiyol, Disülfid, Total Tiyol ve İskemi Modifiye Albümin Düzeylerinin Belirlenmesi

Amaç: Mide kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık üçüncü nedenidir. Kendine özgü semptomları olmaması ve geç bulgu vermesi sebebiyle sinsi bir hastalık olarak değerlendirilir. Erken tanı konulduğu zaman sağkalım oranları belirgin şekilde yükselmektedir. Erken evrede tanı koymanın önemi düşünüldüğünde biyokimyasal tetkikler ve tarama programları hastalığın sürveyansı için oldukça değerlidir. Bu çalışmada, mide kanseri tanısını hızlandırmaya ve patogenezi açıklamaya katkı sağlamak için total sülfhidril (TSH), dinamik tiyol (-SH), disülfid (-S-S), total tiyol (TT) ve iskemi modifiye albümin (İMA) düzeylerini belirlemek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif yapılan tez çalışması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran yeni tanı mide kanseri olan 49 hasta üzerinde yapıldı. Kontrol grubu olarak 55 sağlıklı birey dahil edildi. Her iki çalışma grubu bireylerden EDTA içeren tüplere 1 ml periferik kan alındı. Kan örneklerinin çalışma grubu bireylerden alındığı gün santrifüj edilerek -80°C'ye kaldırılarak saklandı. Saklanan kan örnekleri 49 sayısına ulaşınca biyokimya çalışma sürecine geçildi. Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni bir spektrofotometrik yöntemle kan örnekleri analiz edildi.

Elde edilen tüm bilgiler bilgisayar ortamına taşındı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklere bakıldığında; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

Bütün analizlerde SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanıldı ve anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda oksidatif stres markerı olarak belirlediğimiz TSH, -SH, -S-S, TT ve İMA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda -S-S ve İMA değerleri anlamlı olarak yüksek bulunurken; TSH, -SH, TT düzeyi anlamlı olarak

düşük bulundu (sırasıyla TSH: 0.149-0.2940, $p<0.001$; –SH: 366.05-589.24, $p<0.001$; –S-S: 19.13-9.57, $p<0.001$; TT: 374.15-625.34, $p<0.001$; IMA: 0.244-0.114, $p<0.001$).

Hasta ve kontrol grubunda onkolojik takiplerde kullandığımız hematolojik ve biyokimyasal parametereleri kıyasladığımızda; CEA, WBC, NEU, ÜRE, LDH değerleri mide CA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken; LYM, HGB, NA, AST ve ALBÜMİN değerleri ise anlamlı olarak düşük bulundu (tüm gruplarda $p<0.05$).

Sonuç: Oksidatif stres belirteci olarak çalıştığımız parametreler yeni tanı alan mide kanseri hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu belirteçlerin kullanılması mide kanserinin erken tanında yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Midekansı, Total Sülfhidril, Dinamik Tiyol, Disülfid, Total Tiyol, İskemi Modifiye Albümin

ABSTRAC

Determination of Total Sulfhydryl, Dynamic Thiol, Disulphide, Total Thiol and Ischemia Modified Albumin Levels in Newly Diagnosed Gastric Cancer Patients

Purpose: Gastric cancer is the fifth most common cancer worldwide. It is the third most common cause of cancer-related deaths. It is considered an insidious disease because it has no specific symptoms and presents late symptoms. If it is diagnosed at an early stage, survival rates increase significantly. Considering the importance of early diagnosis, biochemical tests and screening programs are very valuable for individual surveillance. This study aims to determine total sulfhydryl (TSH), dynamic thiol (-SH), disulfide (-S-S), total thiol (TT) and ischemia modified albumin (IMA) levels in order to contribute to accelerating the diagnosis of gastric cancer and explaining its pathogenesis.

Materials and Methods: This prospective thesis study was conducted on 49 patients with newly diagnosed gastric cancer at the Oncology Polyclinic of Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine Hospital. 55 healthy individuals were included as the control group. 1 ml of peripheral blood was collected from individuals in both study groups into tubes containing EDTA. The day blood samples were taken from the study group individuals, they were centrifuged and stored at -80°C. When the stored blood samples reached 49, the biochemistry study process began. Blood samples were analyzed with a new spectrophotometric method developed by Erel and Neselioğlu. All the information obtained was transferred to the computer environment. Descriptive statistics were used to analyze the data. Looking at the descriptive statistics; expressed as mean, standard deviation, minimum, maximum, number (n) and percentage (%).

SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) statistical package program was used in all analyses, and a p value of <0.05 was considered significant for the significance level.

UREA, LDH values were found to be significantly higher in gastric CA patients than in the control group; LYM, HGB, NA, AST and ALBUMIN values were found to be significantly low ($p < 0.05$ in all groups).

Findings: When TSH, -SH, -S-S, TT and IMA levels, which we determined as oxidative stress markers in our study, were compared with the control group, -S-S and IMA values were found to be significantly higher in the patient group; TSH, -SH, TT levels were found to be significantly low (TSH: 0.149-0.2940, $p<0.001$; -SH: 366.05-589.24, $p<0.001$; -S-S: 19.13-9.57, $p<0.001$; TT: 374.15-625.34, respectively, $p<0.001$; IMA: 0.244-0.114, $p<0.001$).

When we compare the hematological and biochemical parameters we used in oncological follow-ups in the patient and control groups; While CEA, WBC, NEU.

Conclusion: The parameters we studied as oxidative stress indicators were found to be statistically significant in newly diagnosed stomach cancer patients. The use of these markers may guide the early diagnosis of gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer, total sulfhydryl, dynamic thiol, disulfide, total thiol and ischemia modified albumin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde mide kanseri oldukça önemszenmesi gereken bir kanser çeşididir. Dünya çapında bilinen en sık beşinci kanserdir. Kanserden dolayı görülen ölümlerin ise en sık üçüncü sebebidir [1]. Mide kanseri ülkemizin doğu illerinde ve birçok Uzak Doğu ülkesinde sık rastlanmaktadır [2]. Görülme sıklığında düşüş görülse de sağlık kurumuna geç başvuru olması ve halen spesifik klinik özelliklerinin olmamasından dolayı hastalar genellikle ileri evrede tanı almaktadır. Genetik ve çevresel faktörler mide kanseri için risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Yüksek nitrat tüketimi, A kan grubu, sigara, helicobacter pylori enfeksiyonu, E-kaderin gen mutasyonu, tütsülenmiş ve tuz oranı yüksek gıdaların tüketilmeside kanserinin başlıca risk faktörleridir [3].

Günümüzde mide kanserinin tanısında altın standart olarak kabul edilen işlem halen endoskopidir. Hastalığın evrelendirilmesi endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, pet gibi görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Mide kanserinin ilerlemiş evrelerinden birisi olan linitis plastikada tümör submukoza ve muskularis mukoza tabakalarını tutarken, yüzeysel mukozada tümör bulunmadığında tanı endoskopik olarak gözden kaçabilmektedir [4]. Bunun gibi durumlar mide kanserinde tanı koymayı zorlaştırıcı ve pahalı bir sürece neden olmaktadır.

Son zamanlarda yapılmış olan birçok çalışmada sistemik oksidatif stresin biyobelirteçleri olan total sülfhidril (TSH), dinamik tiyol (-SH), disülfid (-S-S), total tiyol (TT) ve iskemi modifiye albümin (İMA) düzeylerinin mide kanseri [5], serviks kanseri [6], akciğer, kolorektal ve prostat kanseri [7], meme kanseri [8] hastalarına tanı konulmasında yol gösterici olabileceği sonucuna varılmıştır.

Belirtilen oksidatif stres biyobelirteçlerinin, mide kanseri olan hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılabileceğinin yanı sıra, mide kanseri hastalarına daha erken evrede tanı konulmasına katkı sağlayabileceği konusu bir araştırma alanıdır. Hastaların erken dönemde mide kanseri ön tanısıyla klinik şüphe varlığında belirtilen biyobelirteçler istenerek tetkik edilmesi, hastaların erken evrede tespit edilmesi ve tedavi edilmesine katkı sağlayabilir. Bu sonuçlar ile çalışmamız, sağ kalım, iş gücü ve sağlık harcamaları alanında faydalı olmayı hedeflemektedir.

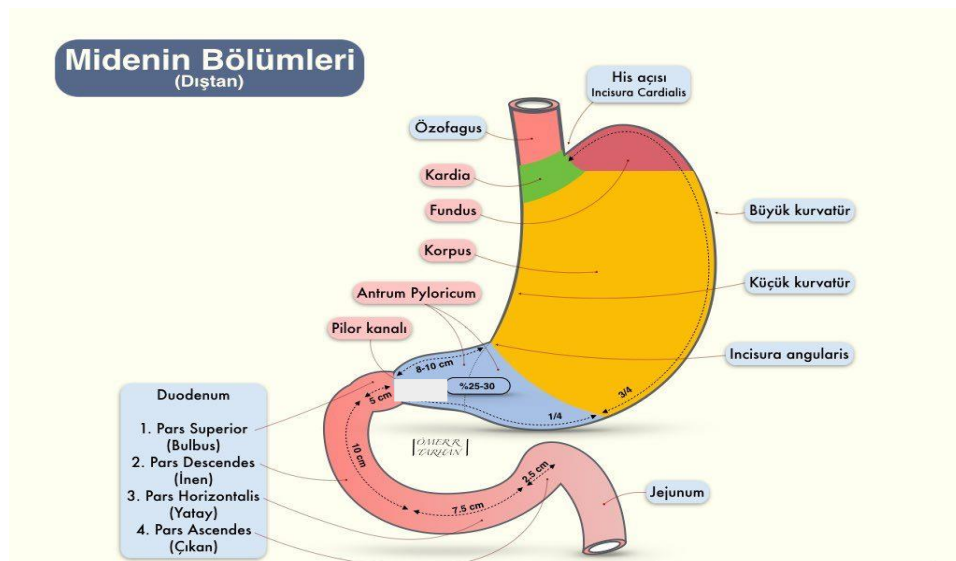
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Embriyolojisi

Mide önbarsaktan embriyonik dönemde gelişmektedir. Gebeliğin 4. haftasında ön bağırsağın distal kısmında fuziform genişleme oluşturarak meydana gelir. Bu gelişim esnasında ventral kısmın dorsal kısımdan daha yavaş büyümesi; 2. ayın sonlarında midenin rotasyonu ve embriyonun büyümesi ile demidenin şekli ve anatomik pozisyonu meydana gelir. Rotasyon neticesinde kaudal kısım fundusu, kranial kısım piloru oluşturur. Nihayetinde mide, vücut eksenine paralel olarak yerleşir [9].

2.2. Midenin Anatomisi

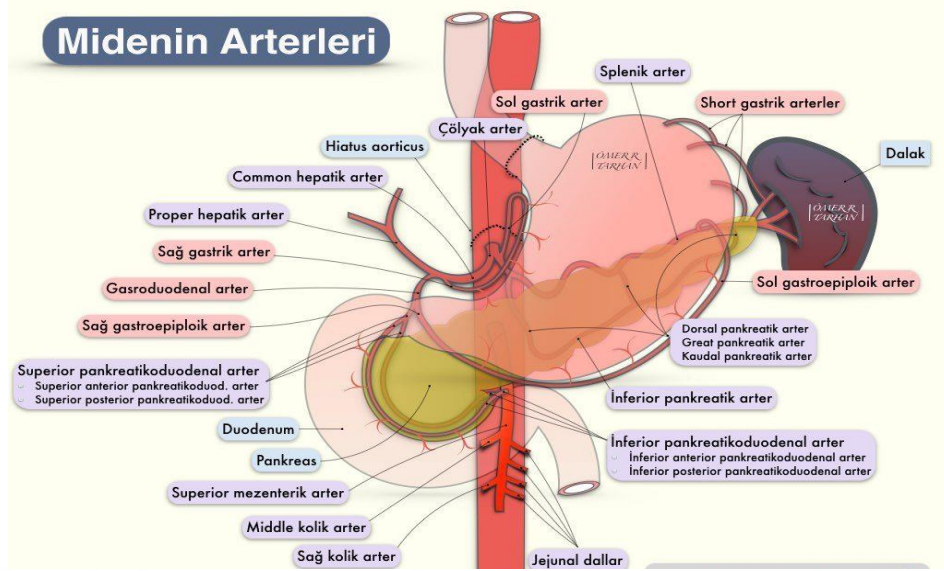
Özefagus ve duodenum arasında yerleşmekte olan mide 5 bölümden oluşur. Kardiya; özefagus ve midenin birleştiği bölgeye denir. Fundus; midenin üst bölümüne denilmektedir ve süperior komşuluğunda diafragma, lateral komşuluğunda dalak yer almaktadır. Korpus; fundusun inferiorunda bulunmaktadır. Antrum; incisura angularis denilen çentikle pilor arasında kalan bölümdür. Pilor; duodenum ile mide arasında yerleşmektedir. Özefagusun sol alt sınırı ve mide fundusu arasında oluşan açığa his açısı denilmektedir. Pilor ile duodenum arasında pilor sfinkteri yer almaktadır [10]. Midenin bölümleri Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Midenin şematik görünümü ve bölümleri

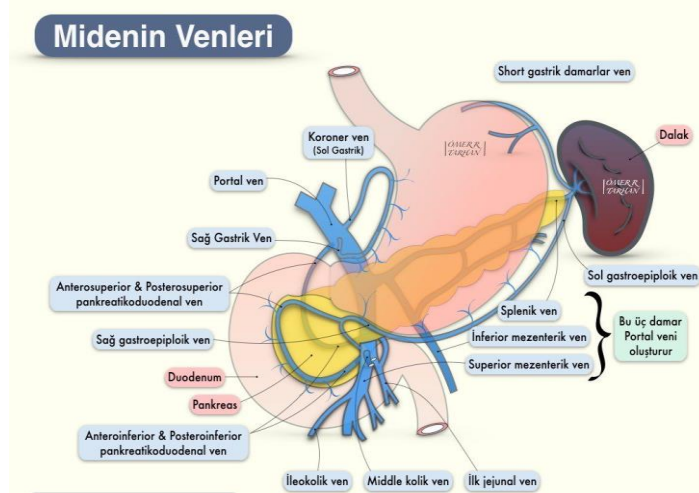
Midenin çoğunluğu karın üst kadrında yer almaktadır. Diafragmatik hiatusun 2-3 cm aşığında gastroözofageal bileşke yerleşmektedir. Büyük kurvatur proksimali ile dalağın bağlanmasını sağlayan yapı gastrosplenik ligamandır [11]. Karaciğeri örten ve alt kenarından mideye uzanan yapıya hepatogastrik ligament denilmektedir. Hepatogastrik ligamentin duodenum 1. bölümüne uzanan kısmında hepatoduodenal ligament denilir. Midenin kardiya bölümü ile özefagus distalini örten visseral yapıda diafragmaya uzanarak gastrofrenik ligamenti meydana getirir. Gastrosplenik ligament; yukarıda büyük kurvaturdaki peritonun dalağı örtmesiyle meydana gelir. Büyük kurvatur distal tarafını ve transvers kolonu birbirine bağlayan yapıya gastrokolik ligament denilmektedir [12].

Mide kanlanmasının çoğunluğunu çölyak trunkusdan almaktadır ve bu kanlanmada dört esas arter görev almaktadır. Bunlar; büyük kurvatur boyunca yer alan sol ve sağ gastroepiploik arterler, küçük kurvatur boyunca yer alansol ve sağ gastrik arterlerdir. Ayrıca midenin beslenmesine dalak arterinden ayrılan kısa gastrik arterler ve inferior frenik arterlerde katkı sağlamaktadır. Sol gastrik arter mide kanlanmasında görev alan en büyük arterdir ve bu arterin %15-20'lik kısmında sol hepatik arter çıkmaktadır. Bundan dolayı sol gastrik arter proksimal kısımdan tıkanırsa veya bağlanır sol taraflı karaciğer iskemisi meydana gelir. Sağ gastrik arter gastroduodenal arterden veya hepatik arterden çıkar. Sağ gastroepiploik arter gastroduodenal arterden köken alırken sol gastroepiploik arter splenik arterden çıkmaktadır. Bu dört ana arterin üçü tıkanır veya bağlansa bile arterler arasında anastomozlar bulunmasından dolayı midenin kanlanması bozulmaz ve beslenmesi devam eder. Midenin kanlanmasını sağlayan arterler Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. Mide Arterleri

Venler genel olarak arterleri seyredir ve midede 4 temel ven görev almaktadır. Sağ gastrik ve sol gastrik venler genelde portal vene dökülürler. Sol gastroepiploik ven splenik vene, sağ gastroepiploik ven süperior mezenterik drene olurlar (Şekil 3) [11].

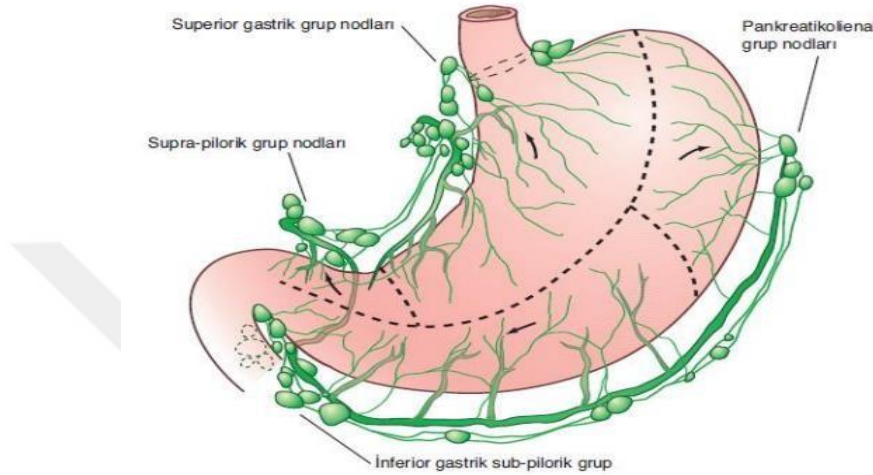


Şekil 3. Midenin Venleri

2.3. Midenin Lenfatik Sistemi

Midenin lenfatik sistemi dört temel noktada lenf bezlerine drene olur ve vasküler yapılar ile benzer seyir içindedir. İnferiorgastrik (subpilorikgrup), üst gastrik grup, suprapilorik gruplar, pankreatikolineal grup olarak isimlendirilirler. Bu lenf gruplarının

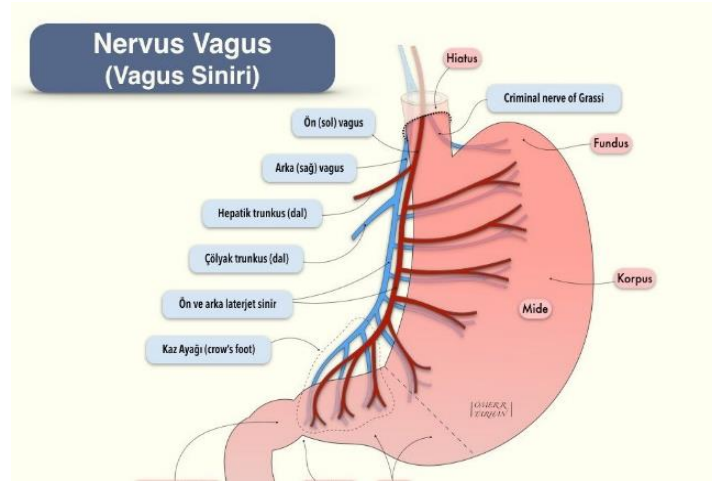
hepsi çölyak gruba ve torasik duktusa dökülürler. Bu dört lenf grubu midenin ayrı bölgelerini drene etseler de mide kanserleri bu lenf gruplarının hepsine de yayılabilirler. Lenf sistemlerinin genel olarak submukozal pleksuslar meydana getirmesi, tümörden belirgin mesafede mikroskobik olarak kanser hücrelerinin izlenebilmesine sebep olmaktadır [11]. Midenin lenf nodu istasyonları Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Midenin Lenf Nodları

2.4. Midenin İnnervasyonu

Mide çölyak pleksustan sempatik sistem ile, vagus sinirinden de parasempatik sistem ile innerve olmaktadır. Sempatik sinirler splenik sinirden başlayıp çölyak gangliyonuna kadar ilerlemekte olup T5-T10'dan köken almaktadır. Vagus vagal çekirdekten köken alarak özefagus çevresinde dallarına ayrılır ve hiatusun üzerinde sağ ve sol vagus sinirini oluşturur. Mide ve özefagusun birleştiği yerin arkasında sağ (arka) vagus, önünde ise sol (ön) vagus siniri görülmektedir. Sol vagus siniri hepatik dalı verdikten sonra küçük kurvatur boyunca seyrederek lateral anterior siniri adıyla devam eder. Grassi'nin kriminal siniri sağ vagus sinirinin ilk dalıdır ve bu sinirin tekrarlayan ülserlerin oluşmasında önemli ölçüde rol aldığı düşünülmektedir [13]. Midenin sinirleri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Midenin Sinirleri

3. MİDE KANSERİ

3.1. Epidemiyoloji

Dünyada en sık görülen kanserlerden biri mide kanseridir [14]. Bununla beraber son 20-30 yıl içinde görülme sıklığının azaldığı belirtilmektedir [15]. Erkek ve kadınlarda en sık tespit edilen beş kanser türünün dağılımı sırası ile Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı [16,17]

	Dünya	Türkiye*	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mide	Mesane	Mesane	Mide	Mesane
5	Karaciğer	Mide	Mide	Mesane	NHL

Tablo 2. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı [16,17]

	Dünya	Türkiye*	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Kolorektal	Tiroid	Kolorektal	Kolorektal	Akciğer
3	Akciğer	Kolorektal	Tiroid	Uterus korpus	Kolorektal
4	Uterus serviks	Uterus korpus	Uterus korpus	Uterus serviks	Tiroid
5	Tiroid	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Uterus korpus

1980'lere kadar dünyada kanserden dolayı görülen ölümlerin nedenlerinden en önemlisi mide kanseri idi [18,19]. Görülme sıklığı azalsa da 2020 yılında kanserden dolayı görülen ölümlerin en sık sebepleri arasında 3. Sırada yer almaktadır.

Ülkemizde mide kanseri sıkı görülen kanserler arasında yer almaktadır ve önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Ülkemiz verilerine göre erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir (Tablo 3). Türkiye’de tüm kanserler içerisinde erkeklerde 5. sırada ve kadınlarda ise 6. sırada görülmektedir. Ülkemizde mide kanserli olguların tanı anında ortalama yaşı 56’dır [17]. Mide kanseri insidansı Dünya üzerinde coğrafi farklılıklar gösterdiği gibi ülkemiz sınırları içinde de bölgesel farklılıklar göstermektedir. Süleyman Alıcı ve arkadaşlarının yaptığı ‘Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı’na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi’ isimli çalışmasına göre, tüm hastalara bakıldığında en sık görülen kanserler arasında mide kanseri 1. sırada yer almıştır. Bu çalışmada mide kanseri cinsiyete göre erkeklerde 1. en sık, kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. en sık görülen kanser olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya; Van iline ek olarak Van Gölü çevresindeki Bitlis, Hakkâri, Ağrı ve Muş illerinden de hastalar dâhil edilmiştir [20]. Tablo 1 ve Tablo 2’de belirtilen Türkiye genelinde erkeklerde ve kadınlarda kanser sıralamasında mide kanseri 5. ve 6. sıklıkta görülürken, Doğu Anadolu bölgesinin bulunduğu illerde bu sıralama 1. ve 2. sıklıkta olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2018 Verilerine Göre Türkiye’de Görülen Kanserlerin Oransal Durumu [17,18]

	Erkek*	Kadın*
Dünya	218,6	182,6
BatıAsya	190,1	154,6
OrtaveDoğuAvrupa	280,1	216,5
ABD	393,2	321,2
Türkiye**	259,9	183,2

*Yaşa göre standardize edilmiş hız 100.000 kişide

Mide kanseri görülme sıklığındaki azalma; çevresel ve beslenmeye bağlı görülen risk faktörlerinin, *Helicobacter pylori* (H. Pylori) gibi belirli risk faktörlerinin bilinmesinden ve önüne geçilmesinden dolayı olabilir. Mide kanseri insidansındaki bu azalma H. Pylori keşfedilmeden önce başladı. Mide kanseri görülme oranının düşük olduğu ABD gibi ülkelerde kanserin görülme sıklığındaki azalma belirginken, mide kanseri görülme sıklığı yüksek olan Japonya gibi ülkelerde kanser görülme sıklığındaki azalmanın daha yavaş olduğu izlenmektedir. [21]. Çin ile diğer ülkelere mide kanserinin insidans hızı karşılaştırıldığında, Çin’de düşüş hızı diğer ülkelere göre daha yavaş olarak görülmüştür [22]. Çin’de mide kanseri tanı alma yaşının diğer ülkelere göre daha genç yaşta olduğu bilinmektedir [23]. ABD’de 1977 ve 2006 yılları arasında kardiyaya dışından gelişen mide kanseri insidansı, 25 ile 39 yaşları arasındaki Beyaz Amerikalılar dışında tüm gruplarda azaldığı görülmüştür [24].

Buzdolaplarının yaygınlaşmasının mide kanseri görülme sıklığındaki azalmanın önemli bir sebebi olduğu düşünülmektedir [25,26]. Buzdolaplarının, gıdanın depolanmasını sağlayarak korunmasını azalttığı ve mantar, bakteri bulaşını önlediği bilinmektedir. Bununla birlikte taze ve uzun ömürlü gıdaya kolay ulaşılabilmesine imkân sağladı. Böylece kanserin engellenmesi için değerli bir antioksidan kaynağı oluşmuş oldu [27]. Mide kanserinin görülme sıklığı, son 20-30 yılda dünyanın genelinde azaldığı görülmüştür [28]. Sporadik intestinal tiplerinde azalma gözlenmekle beraber diffüz tip gastrik kanser oluşumunun arttığı izlenmiştir [29,30]. Mide kanseri insidansı düşmesine rağmen, dünya nüfusunun yaşlanması ile beraber her seneyeni vaka sayısı yükseliş göstermektedir. Üstelik, bilinmeyen sebeplerden ötürü, son yıllarda gençlerde insidans

düşüşü hızı duraksamış ve tersine artan bir eğilim izlenmiştir [31]. Erkeklerde kadınlara göre mide kanseri görülme sıklığı iki kat daha fazladır [32]. Mide kanseri görülme sıklığı coğrafi farklılık göstermektedir. Mide kanseri tanılı hastaların yarısından çoğu gelişmekte olan ülkelerde tespit edilmiştir [14]. Mide kanseri görülme ihtimalinin en yüksek olduğu bölgeler, Güney Amerika, Orta Amerika, Doğu Asya ve Doğu Avrupa'dır. Yeni Zellanda ve Avusturalya, Güney Asya, Doğu ve Kuzey Afrika ve Kuzey Amerika görülme ihtimalinin daha düşük olduğu bölgelerdir [33]. Japonya'da diğer ülkelere göre beş yıllık sağkalım şansı biraz dahayüksektir. Avrupa'da bu oran %10 ile %30 civarında seyretmektedir [34]. Beş yıllık sağ kalım oranının artması, kanserin erken teşhisi olanaklarının gelişmesinden ve endoskopik muayene deneyimlerinin artmasından kaynaklanmaktadır.

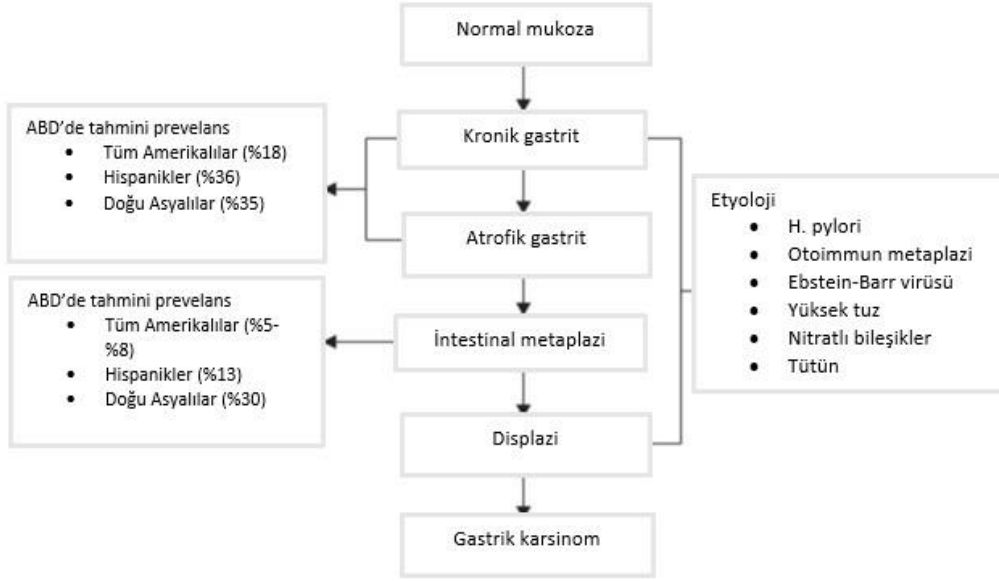
3.2. Mide Kanseri Risk Faktörleri

3.2.1. Cinsiyet ve Yaş

Kadınlar ve erkekler aynı oranda hastalık riskine sahip değildir; erkeklerde mide kanseri görülme riski kadınlara göre iki kat daha yüksektir [32]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) veri tabanındaki istatistiklere göre 2018'de 74 yaşına kadar mide kanseri görülme riski kadınlarda %0,79 iken; erkeklerde bu oran %1,87 olarak tespit edilmiştir. Fakat daha genç kişilerde, mide kanseri görülme riski her iki cinsiyette de hemen hemen eşittir, hatta çok düşük fark ile kadınlarda risk daha yüksektir [30,35].

3.2.2. İntestinal Metaplazi

Gastrik intestinal metaplazi (GIM); prekanseröz bir mide lezyonudur. Kronik gastrit ile başlayıp atrofik gastrit, intestinal metaplazi (IM), gastrik displazi ve son olarak adenokarsinom şeklinde seyreden bir kaskad içerisinde yer almaktadır (Şekil 6) [36,37]. Gastrik intestinal metaplazi olan kişilerde mide kanseri görülme riski artmışsa da mutlak risk orta derecededir.



Şekil 6. Correa Kaskadı [38]

Gastrik intestinal metaplazi, mide mukozasının paneth, absorptif ve goblet hücrelerini içeren intestinal mukozaya dönüşmesi olarak tanımlanır [39]. Midenin normal yapısında bulunan nötr pH'a sahip esasmüsünlerin yerini, sülfatlanmış ya da siyalik haldeki müsünler alır [40,41].

Metaplazi, çevresel uyaranlara uyum sonucu meydana gelmektedir. Bir hücre tipinden bambaşka bir hücre tipine geri dönüşümlü oluşan bir değişikliktir. Midede en sık rastlanan metaplazi intestinal metaplazidir. Daha sık olarak gastroözefagial safra reflüsünden ve H. Pylorienfeksiyonundan dolayı oluşmaktadır [42]. İleri yaşlarda görülme sıklığı artmaktadır. Mide kanseri tanılı hastalarda intestinal tip, diffüz tip mide kanserine göre daha fazla tespit edilmiştir [43-45].

Birkaç GIM sınıflaması kullanılmaktadır [40,46-48]

A-Histolojik sınıflamaya göre GIM;

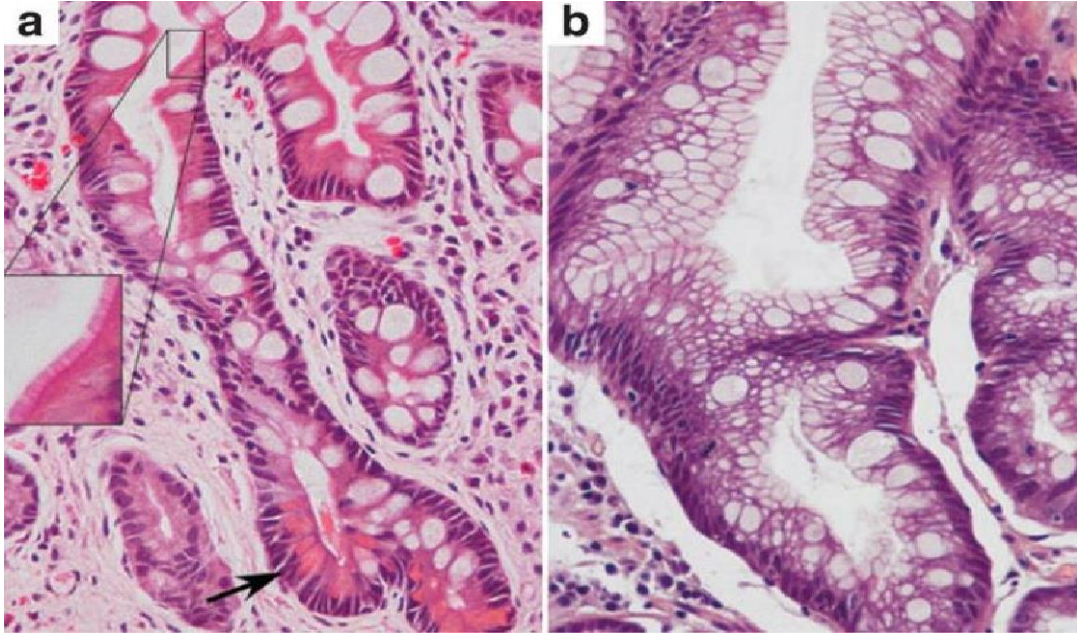
- 1- Yaygın GIM; Antrum, Korpus ve İncisura Angularis içeren GIM
- 2- Sınırlı GIM; Antrum veya İncisurayı içeren GIM

B-Histolojikalt tiplerine göre GIM;

- 1- Hemotoksilen&Eosin boyanmasına göre;

Komplet IM; İnce bağırsak tipi mukozanın, fırça kenarlarının, eozinofilik enterositlerin ve goblet hücrelerin varlığı ile bilinir (Şekil7-a).

İnkomplet IM; fırça kenarlarının yokluğu ile bilinmektedir. Bununla birlikte sitoplazmada dağınık müsin damlacıklarını içeren kolonik tipte epitel oluşumu izlenebilmektedir (Şekil7-b).



Şekil 7. GIM, Komplet-İnkomplet IM [47]

2- Müsin ekspresyonuna göre;

Bu sınıflama, esasen araştırma ortamlarında kullanılmaktadır. GIM’de midenin normal yapısında bulunan nötr pH'a sahip esasmüsinlerin yerini, sülfatlanmış ya da siyalik haldeki asit müsinler alır. Demir oranı yüksek diamin boyası ve alcian mavisinin kombinasyonu ile ortaya çıkan GIM, müsin çeşitlerine ve morfolojiye göre aşağıdaki şekilde gruplandırılır [49].

Tip I (komplet) IM; sadece sialomucinleri eksprese eder.

Tip II (inkomplet) IM; Bağırsak sialomüsinlerinin ve mide müsinlerinin karışımını eksprese eder.

Tip III (inkomplet) IM; sülfomüsinleri eksprese eder.

3- Kombine PeriyodikAsitSchiff-AB boyamasına göre;

Normal epitelin intestinal metaplaziden ayrımında da kullanılabilmektedir [47].

4- Updated Sydney Sistemi;

Bu sınıflama, intestinal metaplazinin ve atrofinin kapsamını ve şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

3.2.3. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit, mide epitelinde ilerleyici atrofi ile ana hücrelerin ve parietal hücrelerin kaybıyla sonuçlanan otoimmün hastalık olarak tanımlanır. Atrofik gastritte midenin salgılayıcı bezlerinde kayıp olması ile, mide asidinde azalmave sonuç olarak mide pH'ında artış meydana gelir. Bu artış, midede mikrobiyal oluşuma neden olur. Atrofik gastrit prevalansının yüksek olduğu toplumlarda mide kanseri insidansı da yüksektir [50].

Yaş ilerledikçe atrofik gastritin görülme sıklığı da artış gösterir ve kadınlarda daha sık görülmektedir [51]. Otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmün hastalığı olan kişilerde atrofik gastrit görülme oranı diğer kişilere göre daha fazladır [52-54].

3.2.4. Helicobakter Piloni

Gram-negatif spiral bakteri olan H. pilori'nin 1980'lerde keşfinden sonra bakteri ve neden olduğu hastalıklar hakkında birçok yeni bilgi öğrenildi. Ulusal Sağlık Konsensüs Konferansı tarafından 1994'te H. Pylori, mide ve duodenal ülserlerin bir nedeni olarak kabul edildi. Ardından Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı tarafından mide adenokarsinomuna neden olan bir kanserojen olarak ilan edildi [55].

Mide kanseri oluşturmaya dair etki mekanizması aydınlatılamamış olmasına rağmen, H. Pylori'nin birkaç hipotez öne sürülmüştür [56]. Bu hipotezlere göre konakçının tepkisi, bakteri özelliklerinin ve çevresel faktörlerinin birlikte rol aldığı düşünülmektedir.

- ***Helikobakter pylori suşu farklılıkları***

H. Pylori suşu, peptik ülser ve mide kanserine neden olan bir etken olabilir.,

- ***Konakçı özellikleri***

Enfeksiyondan dolayı oluşan mukozal harabiyeti düzenleyen ve bağışık yanıt oluşturan konakçı genetiği, kronik enfekte hastalarda mide kanseri oluşmasında önemli bir risk faktörüdür.

1- Sitokin polimorfizmleri: Sitokin polimorfizmlerinin H. pylorinin oluşturduğu hipohidrokloriyi ve atrofik gastik yanıtı indüklediği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada 393 mide kanserli hastada ile 430 kontrol grubunda IL-1 beta polimorfizmleri karşılaştırıldı [57-61]. Bu sitokin polimorfizmlerin, mide atrofisine ve asit salgısının azalmasına bağlandı. Buna benzer bir çalışmada, genlerdeki sitokin polimorfizmleri araştırmak amacıyla özefagus ve mide kanseri tanımlı hastalar ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır [58]. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a) ve IL-10'un proinflatuar genotiplerinin, mide kanseri riskini iki kattan daha fazla arttırdığı ortaya konmuştur. Aynı şekilde bu sitokinlere benzer şekilde IL-1 reseptör antagonisti, IL-1 beta gibi sitokinlerin proinflatuar genotiplerinin mide kanseri riskinin artmasına neden olmuştur. Bu ve benzer çalışmalara göre, gen polimorfizmlerinin sitokin ekspresyonunun, mide iltihabını ve H. Pylori ile enfekte hastalarda prekanseröz lezyonların oluşumuna neden olarak mide kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir [62].

2- Nötrofil aktivasyonu: H. Pylori enfeksiyonu ile uyarılabilen nötrofiller enfeksiyon bölgesine yönelir ve yüzey epiteline yapışır. Nötrofillerin aktifleşmesi ile nitrik oksit sentezlenir ve hidroksil ve süperoksit iyonları gibi reaktif oksijen ürünleri serbest kalır. Serbestleşen bu ürünler DNA'nın hasar almasına neden olur. Neticede DNA'nın hasar almasıyla oluşan mutasyon, kanserleşmeyi tetikler. Sonuç olarak H. pylori, intestinal epitel hücrelerinde oksidatif stresi tetikler [63].

- ***Epitel yanıtları***

H. pylori ile enfekte epitelde gelişen bağışıklık yanıtı proliferasyon, farklılaşma, apoptoz ve otofajinin ardından epitelin değişmesi ile sonuçlanan bir süreçten

oluşmaktadır.

1- Apoptotik yollar: Hiperproliferasyon ve apoptoz (programlanmış hücreölümü) karsinogenezde meydana gelen iki önemli süreçtir [64]. DNA'nın hasar almasıyla oluşan mutasyonlu DNA'nın replikasyonunu engellemek amacıyla apoptoz meydana gelir. Atrofik gastrit, apoptozdan dolayı oluşuyor olabilir. Bu çıkarım, H. pylori ile enfekte hastalarda eradikasyon tedavisi sonucunda antral apoptoz oranının normale dönmesi ile desteklenebilir [65,66]. H. pylori'nin apoptozu tetiklediği olay net olmamakla birlikte bir çalışmada, H. pylori'nin direkt ve indirekt mekanizmalarla apoptoza sebep olduğu öne sürüldü [67]. Başka bir hipotezde H. pylorinin, Fas reseptörü aracılığı ile mide epitel hücreleri üzerindeki etkisini arttırdığı ve apoptozun gerçekleşmesinde kolaylık sağladığı düşünülmüştür [68]. Çoğalan epitel hücrelerinde apoptoz direnci gelişebilir. Bu direnç, hücrenin büyümesi ve ölümü arasındaki dengeyi bozarak proliferasyon artışına ve kanserin meydana gelmesine neden olur [69]. Mide displazisinde anti-apoptoz proteini olan Bcl-2'nin artmış olduğunu gösteren deliller mevcuttur [70]. Başka çalışmalarda, apoptozun, plazminojen aktivatör inhibitörüne (PAI-2) bağlı olabileceği bulunmuştur. PAI-2 mide kanserinde yükselir [71]. Apoptoz artışının görülmediği CagA ile enfekte hastalarda proliferasyon artışı tespit edilmiştir [72].

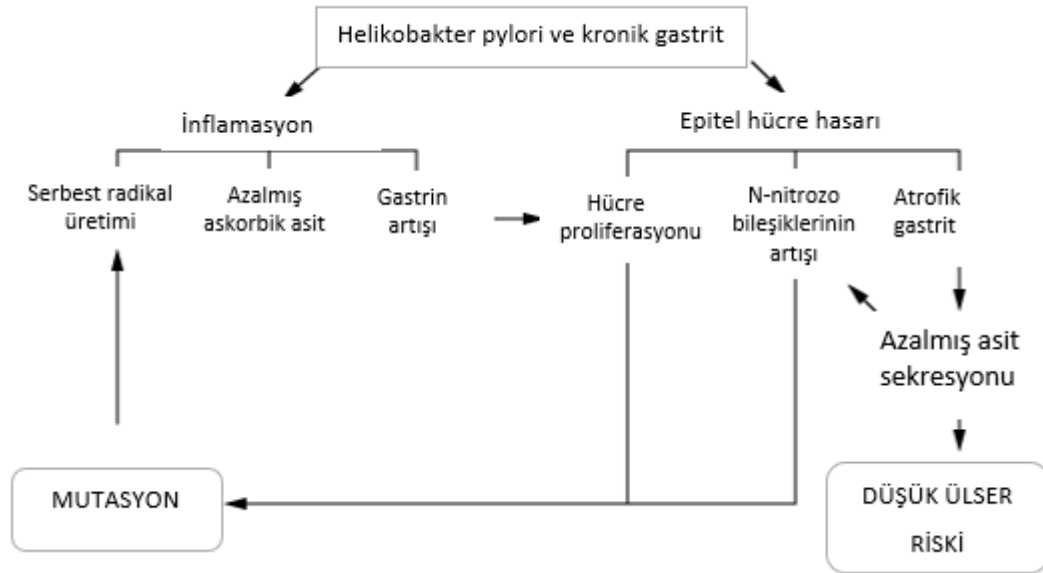
2- Hücre sinyal olayları: Bir çalışmada, c-Abl ve c-Src kinazlarının CagA'yı sırayla fosforile ettiği gösterilmiştir [73]. İki fosforilasyon olayının özdeş CagA molekülü üzerinden oluşması gerekmez, fakat her iki fosforilasyon da CagA'nın biyolojik sonuçları için gereklidir. Başka bir çalışmada, atg16L1'deki sitotoksin ve varyantların vakuolasyonunun otofajiyi bozduğu ve H. pylori enfeksiyonu riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu durum atrofik gastrite ve sonuç olarak kansere dönüşüme sebep olabilmektedir [74]. Önemli gözlemsel bir çalışmada, mide kanserinin mide epitel hücrelerinden kaynaklanmadığı, H. pylori varlığında mide epitel hücrelerine farklılaşan, kemik iliğinden türetilen hücrelerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [75]. Bu gözlem kanıtlanırsa, H. pylori'ye bağlı oluşan mide kanserinin ve kronik atrofik gastrit ile ilişkili başka epitel kanserlerin tedavisinde ve engellenmesine önemli katkı sağlayacaktır.

• Çevresel faktörler

1- H. Pylori ile diyet arasındaki ilişki: Yüksek tuzlu diyetin, H. pylori enfeksiyonu ile

enfekte olan hastalarda enfeksiyonun kalıcı olma ihtimalinin arttığı gösterilmiştir [76,77]. Bununla birlikte, birçok çalışmada mide kanseri riskinin artmasında H. pylori ile tuzlu diyet arasında uyumlu bir etkileşim olduğu gösterilmiştir [78,79]. Yapılan çalışmalar Mide kanserinde COX-2 ve iNOS aşırı ekspresyonunun uortaya koymuştur [80-83]. Beslenme ve mide kanseri ilişkisini, H. pylori'nin etkilediği düşünülmektedir. [84,85]. Yapılan çalışmalarda alınan neticeler alakasız olsa bile beta-karoten, E vitamini ve C vitamini gibi dışarıdan gıdalar ile alınabilen antioksidan etkenlerin koruyucu etkisi, H. pylori saptanmış olan hastalarda daha güçlü olduğu düşünülmektedir [86].

2- Hipoklorhidri ve askorbik asit: Bir çalışmada, mide kanseri üzerinde askorbik asit ve hipoklorhidrinin de etkisi olduğu ifade edilmektedir.



Şekil 8. Helicobacter pylori'nin sebep olduğu mide kanseri patogenezinin olası mekanizmaları [87]

Atrofik gastrit ile başlayıp metaplazi ile sonuçlanan karsinogenez tablosunda, hidrojenklorür salgısından görev alan paryetal hücrelerin yok olması, mide pH artışı ile neticelenir. Midede nitrat azalmasına neden olan bakteriler artar ve alkali ortamda nitrit üretilir. Bu durum dakarsinogenez sürecine katkı sağlar.

Askorbik asitin, serbest radikalleri ve nitratları yok ederek bu durumu önlediği bilinmektedir [88]. Dolayısıyla yeterli düzeyde askorbik asit alımının mide kanseri gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir [89,90]. H. pylori'nin sebep olduğu mide kanseri patogenezinin olası mekanizmaları Şekil 8'de gösterilmiştir.

3- Hemoglobin A1c: HbA1c seviyesinin yüksek olması (≥ 6.0) ile mide kanseri

riskinin arttığı ortaya konmuştur. Bu duruma neden olan mekanizma bilinmemektedir fakat diabetes mellitus tanılı hastalarda diğer kanser risklerinin arttığı bilinmektedir.

4- Obezite: Obez hastalarda normal bireylere göre mide adenokanseri görülme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir [91,92].

● **Aile öyküsünün rolü**

Yapılan bir çalışmada aile öyküsünde H. pylori pozitifliği olması, mide kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur [93]. Mide kanseri tanısı alan kişilerin akrabalarında H. pylori ile enfekte olma olasılığı artmıştır [94].

Mide mukozası ile ilişkili lenfomaların (MALT) etyolojisinde H. pylori enfeksiyonunun olduğuna yönelik deliller mevcuttur. Çok sayıda çalışma, MALT lenfoma oluşumunun, H. pylori enfeksiyonunun varlığı ile ilişkisi olduğunu bildirmiş ve bu durumun mekanizmalarını ortaya koymuştur [95-102].

3.2.5. Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemi, mide paryetal hücrelerinde görülen otoimmün kronik atrofik gastrite bağlı gelişen bir hastalıktır. Pernisiyöz aneminin, özellikle intestinal tip mide kanseri oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir. Risk artışı 2-6 kat olarak bildirilmiştir [103-106]. Gerçek risk derecesi coğrafi konuma ve hastalığın süresine göre değişkenlik gözetebilir. Pernisiyöz anemi aynı zamanda, kompansatuar hipergastrinemi ve arjirofilik hücre hiperplazisinden dolayı midenin nöroendokrin tümörlerinin artışında risk faktörü olarak bilinmektedir [107].

3.2.6. Epstein-Barr Virüsü

Nazofarengeal kanser başta olmak üzere birçok kanserin etiyolojisinde Epstein-Barrvirüsü (EBV) enfeksiyonu, yer almaktadır [108].

Dünya genelinde mide kanserlerinin %5'inde EBV'nin rol aldığı ileri sürülmektedir [109,110]. EBV ile ilişkili mide kanserleri, tümör baskılayıcı genlerin inhibe edilmesiyle

ve kanserle ilişkili çeşitli genlerin promotor bölgesinin DNA metilasyonu ile karakterizedir [111-116]. Bu durumun mide kanserine nasıl neden olduğu bilinmemektedir, fakat bazı genlerin inhibe edilmesi, virüsün bağışıklık yanıtı kurtulmasına ve enfekte olduğu hücrede uyku kalmasına neden olabilir [117].

EBV ile ilişkili mide kanseri, erkeklerde daha sık görülmekle beraber, kardiya, fundus bölgelerine veya postop mide güdüğüne yerleşme eğilimindedir. Histolojik olarak diffüz tip daha fazla izlenmiş olup lenf nodu metastazı riski daha az görülmüştür. Mortalitesi ise daha az görülmektedir. Bundan dolayı; EBV ile ilişkili mide kanserleri daha iyi prognoz ve patolojik özellikler göstermektedir [111,113,114,117-123].

3.2.7. Diyet

Tuz ve tuzla korunmuş gıdalar- Yapılan çalışmalarda, mide kanseri riski yüksek tuz alımı ve tuzlu sebzeler, kurutulmuş et ve balık gibi tuzla korunmuş gıdalar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [124-129]. Yüksek tuzlu beslenme mide epiteline hasar verir ve kanser oluşumuna eğilimi artırır [130,131]. Dünya çapında son 50 yıl içinde görülen mide kanseri insidansında görülen azalma, tuzlama ve diğer tuz bazlı koruma yöntemlerinden kaçınma, soğutma ile koruma yöntemlerinin artmasına bağlanmıştır [132].

Nitratlı bileşikler- İnsanlar tütün dumanı, diyet ve diğer çevresel kaynaklardan oluşan N-nitrosobileşiklerine (-NO grubu içeren bileşikler) maruz kalırlar [133]. Patates gibi bazı sebzelerde, kurutulmuş etlerde ve bazı peynirlerde bulunan nitratların tüketimi ile N-nitroso bileşikler meydana gelir. Özellikle yüksek pH'lı bir ortamda bulunan aşırı mide nitrit seviyeleri, midenin kanser öncülü lezyonları ile ilişkilendirilmiştir [134]. İşlenmiş et, balık, kızartılmış gıda, yüksek alkol içeren diyetlerin ve süt, meyve, sebze ve A vitaminden zayıf diyetlerin, yapılan çeşitli çalışmalarda mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir [127,135-138].

Düşük folat seviyeleri- Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük folat seviyelerinin mide kanseri riski ile ilişkisi olduğu saptanmıştır [139].

3.2.8. Sigara

Yapılan çalışmalara göre mide kanserlerinin yaklaşık yüzde 18'inin sigara ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigara gibi tütün kullanımının mide kanseri riskini yaklaşık olarak 1,53 kat arttırdığı tespit edilmiştir. [140].

3.2.9. Obezite

Obezite ile mide adenokarsinomu arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir [91,92]. Fakat bu ilişkinin mekanizması aydınlatılamamıştır. Fakat obez kişilerde H. pylori enfeksiyonunu prevallansının yüksek olduğu tespit edilmiş olup bu bağlamda mide kanseri riskinin artmış olduğu düşünülmektedir. Yine obez hastalarda metabolik sendromun bir parçası olan hiperglisemik durumun belirgin olması da mide kanseri riskini arttıran başka bir neden olarak tahmin edilmektedir [90].

3.2.10. Kan Grubu

A kan grubuna sahip olan kişilerde O, B veya AB kan grubuna sahip kişilere oranla yüzde 20 daha yüksek mide kanseri riski olduğu bildirilmiştir [141-144]. Histolojik olarak A kan grubuna sahip kişilerde görülen mide kanserinin diffüz tipte olma olasılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir [141].

3.2.11. Sosyoekonomi

Distal tip mide kanseri riski, düşük sosyoekonomisi olan toplumlarda yaklaşık iki kat daha fazla görülmektedir. [145-148]. Aksine, proksimal tip mide kanseri gelişme riski sosyoekonomisi yüksek olan gruplarda daha fazla görülmüştür [149].

3.3. Patoloji ve Sınıflandırma

Mide kanserleri makroskobik olarak incelendiğinde ikiye ayrılırlar.

3.3.1. Erken Mide Kanseri

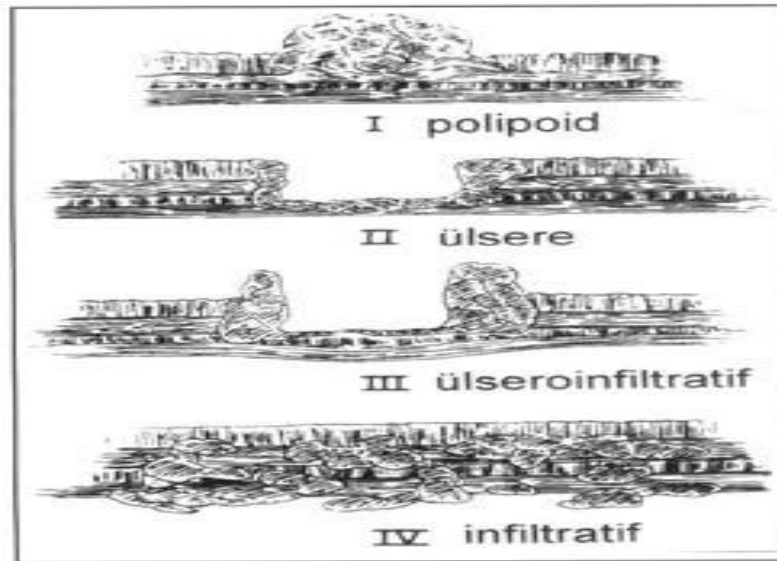
Erken evre tümör lenfatik invazyona bakılmaksızın mukoza ve submukoza ile sınırlı olantmre denir. Mukozayı geçmemiş tümörlerde, lenfatik tutulum %5'in altında,

submukozayı tutan tümörlerde %10 ile %20 arasında görülmektedir. Erken evre mide kanseri makroskopik olarak tip I, tip IIa-b-c, tip III şeklinde 5 grupta incelenir. Tip I, tip IIa genelde antrumda yerleşim gösterir ve iyi diferansiye olarak değerlendirilir. Tip IIc ve tip III ise daha çok korpus yerleşimlidir ve kötü prognozlidir [150,151]. Japonya’da görülen mide kanserlerinin %50’sinden fazlası erken evre mide kanseri olarak tespit edilmiştir. Avrupa’da ise bu oran %10 civarındadır.

3.3.2. İlerlemiş Mide Kanseri

İlerlemiş mide kanseri makroskopik olarak Borrmann sınıflandırmasına göre dört grupta incelenmektedir [152].

- 1. Polipoid kanser (tip I):** Tümörün mide duvarından çevre dokuya yayılımı ve mide duvarına derin invazyonu nadir olup makroskopik olarak sapsız polip görünümündedir.
- 2. Ülseratif kanser (tip II):** İlerlemiş mide kanserinde en sık görülen tiptir. Bu grupta tümörün mide duvarından çevre ve derin dokuya invazyonu vardır. Tümör derin ve çevre dokuya invazyon gösterir.
- 3. Ülsero-infiltratif kanser (tip III):** Tümör dokusu mide duvarını yanlara ve derinlere doğru infiltre etmiştir. Tümör ülser şeklinde olup yaklaşık 2-8 cm çapındadır.
- 4. Diffüz infiltratif kanser (tip IV):** Linitis plastika denilen tümörler bu grupta yer alır. Tümör dokusu midenin çoğunluğunu infiltre etmiş, esnekliği kaybolmuş ve mukozaları silinmiştir (Şekil 9) [152].



Şekil 9. İleri Evre Mide Kanseri Makroskopik Sınıflaması

3.3.3. Mide Kanserinin Mikroskopik Sınıflandırılması

1-Lauren Sınıflandırılması: Bu sınıflandırmada mide kanserleri diffüz ve intestinal ve tip olmak üzere iki gruba ayrılır. İntestinal tipteki hücreler az miktarda müsin salgılar. Tümör dokusu düzgün sınırlar ile çevre dokudan ayrılır. İntestinal tip daha çok midenin distal bölümünü tutar ve epidemiyolojik olarak diyet ve çevresel faktörlerle ilişkisi belirgin şekilde mevcuttur. Atrofik gastrit ve sonrasında gelişen prekanseröz lezyon olan intestinal metaplazi sonrasında oluşmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeyi olan toplumlarda ve yaşlılarda daha sık görülür. Erkek cinsiyette kadınlara göre iki kat daha fazla görülür [153]. Diffüz tipi meydana getiren hücreler ise daha çok miktarda müsin salgılar ve tümör dokusu çevre dokuları infiltre eder. Diffüz tipte taşlı yüzük hücreleri izlenmektedir. Diffüz tip mide kanseri genel olarak midenin proksimal bölümünde görülür. Çevresel faktörlerden genel olarak etkilenmez. Aynı aile bireylerinde görülme oranı daha yüksektir. İntestinal tip mide kanserine kıyasla daha genç yaşlarda görülüp ortalama olarak 48 yaşında görülmektedir. Erkeklerde ve kadınlarda hemen hemen eşit oranda tespit edilmektedir. Diffüz tip kanserde öncül lezyon yoktur [154].

2-WHO Sınıflaması: Mide kanseri bu sınıflamada tübüler, papiller, taşlı yüzük hücreli ve müsinoz tip olmak üzere dört grupta incelenir. Tübüler kanserler genel olarak iyi diferansiye olarak bilinirler. Taşlı yüzük hücreli kanserler ise diferansiyasyon bakımından kötü diferansiye olarak kabul edilirler [154,155].

3-Ming Sınıflaması: Bu grupta gastrik kanserler infiltratif ve ekspansif tip olmak üzere iki gruba ayrılır. Ekspansif tipte Lauren sınıflamasındaki intestinal tip gibi tümör yapısı çevre dokudan düzgün sınırlar ile ayrılır. İnfiltratif tipte ise taşlı yüzük ve az diferansiye tümör hücrelerine benzer tümör hücreleri görülmektedir [154].

4-Mulligan Sınıflandırılması: Bu grupta gastrik kanserler intestinal tip, pilokardiak bez hücreli ve mukus hücreli olmak üzere üç gruba ayrılır [156].

5-Jass Sınıflandırılması: Bu sınıflamada mide kanseri gastrik tip ve intestinal tip olarak iki gruba ayrılmaktadır. Tümörün bazı özelliklerine göre -3'ten +3'e kadar puanlama yapılır ve bu değerlerin toplamı -9 ile +3 arasında ise gastrik tip, +4 ile +8

arasında ise intestinal tip olarak adlandırılır [157].

6- Japon Mide Kanseri Grubu Sınıflandırılması: WHO sınıflandırılması gibi histolojik sınıflandırma ile birlikte klinik bulgular değerlendirilir. Zor kullanımından dolayı rutinde kullanılmaz [157].

3.3.4. Mideye Metastaz Yapan Kanserler

Mide başta olmak üzere gastrointestinal bölgeye bütün kanser olgularının hemen hemen %1-4'ü metastaz yapabilmektedir. Mideye en çok metastaz yapan tümörler arasında malign melanom, meme ve bronkojenik karsinom yer almaktadır. Bu tümörler makroskopik açıdan; genel olarak polip, linitis plastica ve büyük ülserler şeklinde metastaza neden olabilmektedir [158]. Mideye metastaz görüldükten sonraki yaşam süresi ortalama 11 ay olarak tespit edilmiştir [159].

3.3.5. Diğer Mide Kanserleri

Nöroendokrin Tümörler: Midenin nöroendokrin tümörlerinin tanı oranı son yıllarda yaklaşık %41'lere kadar yükselmiştir. Bu dramatik artış, tarama yöntemlerinin yaygınlaşması ve immünohistokimyasal boyamanın patolojide rutin olarak kullanılmasına bağlanmıştır [160]. Midenin nöroendokrin tümörleri iyi diferansiye, azdiferansiye ve mikst tip olarak üç grupta incelenir [161].

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferansiye Kanser: Ebstein-Barrvirüsü ile ilişkili medüller karsinom olarak da bilinen bu kanser mikroskopik açıdan lenfomalar ile karışabilmektedir [162].

Parietal Hücreli Kanser: Bu kanser grubundaki tümör hücrelerinin stoplazmasında çok sayıda eozonofilik granüller bulunmaktadır [163].

Adenoskuamöz Kanser: Skuamöz ve adenokarsinom kanserlerini bir arada bulunduran mide tümörü grubunda yer alır [164].

Skuamöz Kanser: Bu tümör grubu kardiyoözefagial bölgede yerleşmiş olup

esasen mide kanseri olarak kabul edilmemektedir. Bu tanıyı koymada tümör lokalizasyonu önemli bir fikir sağlamaktadır. Tanısında keratin 16, sitokeratin 13-18 gibi işaretleyiciler kullanılmaktadır [165].

Koryokarsinom: Bu tümörler grubunda human plasental laktojen ve beta-HCG gibi tümör belirteçleri kullanılır [166].

3.4. Mide Kanserinde Klinik Bulgular

Mide kanseri hastaları genel olarak ilk başvuruda ileri evre ve kür sağlayamayan hastalık durumunda hastaneye başvururlar. Hastaların sadece yarısında tanı anından küratif operabl şansı olmaktadır. Küratif cerrahi şansı olan erken mide kanserleri genelde semptom göstermezler [167]. Semptomatik belirtilerde en sık bulantı, epigastrik ağrı, halsizlik ve kusma yer almaktadır. Melana ve hematemez bulgularına az rastlanır. Belirti ve bulgular hastalığın sistematik yayılımı ile belirgin hale gelir. İlk bulguların belirti vermesi ile tanı konulması arasında yaklaşık 6-9 ay civarında bir zaman vardır [168, 169].

Kitlenin lokalizasyonunun kardiada olması durumunda disfaji görülürken, pilorda olması halinde obstruktif bulgular ve buna bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Kanserin kitle etkisinden dolayı mide hacmi azalır ve şişkinlik hissi ortaya çıkar. Hastalığın ileri ve son evrelerinde ise metastaza bağlı belirtiler görülebilir. Periton metastazına bağlı asit, vertebral metastaza ve sinir basısına bağlı bel ağrıları, karaciğer metastazından dolayı hepatomegali ve sarılık, kronik kan kaybından dolayı bağlı demir eksikliği anemisi ve beyin metastazından dolayı nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Mide kanserli hastaların ilk başvuru semptomları ve görülme sıklığı Wanebo ve arkadaşlarının 18,363 mide kanseri tanısı almış hastada yaptıkları çalışmaya göre Tablo 4'te belirtilmektedir [170].

Tablo 4. Mide Kanserli Hastaların İlk Başvuru Semptomları ve Görülme Sıklığı [170]

Semptomlar	Görülme Sıklığı (~%)
Kilokaybı	62
Karınağrısı	52
Bulantı	34
Disfaji	26
Melena	20
Erkendoygunluk	18
Ülser tipi ağrı	17

3.5. Mide Kanserinde Tanı

3.5.1. Labaratuar Bulgular

Anemi ve gaitada gizli kan tanı alan hastalarda genellikle görülür. Elektrolit değerlerinde, karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum albümin düzeyinde anormallikler tespit edilebilir.

Tümör Belirteçleri: Chen ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada mide kanserini tespit etmek için kullanılan en yüksek doğruluğa sahip tümör belirtecinin karbonhidrat antijeni 72-4 (CA 72-4) olduğunu görmüşlerdir. Mide kanseri tanısı almış olan hastalarda karsinoembriyogenik antijen (CEA) serum düzeyleri yüksek görülebilmektedir. Fakat duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması sebebiyle tanı amaçlı kullanılması pek uygun değildir. Mide kanseri tanısı almış hastalarda yüksek olarak tespit edilen bir diğer tümör belirteci olan karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) %42 duyarlılığa ve %58,82 negatif prediktif değere sahiptir [171-174].

3.5.2. Radyolojik Tanı Yöntemleri

A. Baryumlu İncelemeler

Gastrik kanserde radyolojik olarak kullanılabilecek tanı yöntemlerinden biri çift kontrastlı baryum incelemesidir. Baryumlu grafide; linitis plastikada mide hiç ekspanse olmaz ve matara mide görüntüsü izlenir. Ülsere karsinomlar mide için de intralüminal yerleşirken, benign ülserasyonlar mide lümeninin dışında görülme eğilimi göstermektedirler. Ülsere mide kanserlerinde mide pililerinin tümör ile infiltrasyonu ile pililerde kesinti ve düzensizlik izlenir. İnfiltratif kaarsinomlarda mide mukozasında nodularite ve midede düzensiz daralma görülür. Mide karsinomu kolona metastaz yapmışsa gastrokolik fistüller görülebilir. Bu fistüller lavman opaklı kolon grafisinde kolona basınç uygulandığında kolay izlenebilirler [175,176].

B. Endoskopi

Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopsisi, mide kanserinin anatomik yerleşiminin tespitinde ve patolojik tanısından kullanılan en iyi yöntemdir. Üst GİS endoskopsisi maliyetli ve invaziv bir yöntem olmasına rağmen özefagus, mide ve duodenal patolojik lezyonların saptanmasında özgün ve duyarlı bir yöntemdir. Lezyonları görmenin yanında biyopsi imkânı sağlaması da bu yöntemin avantajlarından birisidir ve tespit edilen şüpheli lezyonlardan biyopsi almak gereklidir. [177].

Endoskopik olarak tespit edilen lezyonlar malignite şüphesi uyandırorsa bile kesin tanı biyopsi ile alınan dokunun patolojik incelenmesi ile ortaya çıkar. Biyopsi ile alınan dokunun patolojik incelenmesi yaklaşık %80 oranında doğru sonuç verebilmektedir. Fırçalama yöntemi ile bu oran %95'e kadar yükselebilmektedir. 2 cm'den daha büyük adenomatöz poliplerin kansere dönüşüm oranı %60 civarında tespit edilmiştir. Bu yüzden bu poliplerin 2-4 yıl aralıklarla endoskopik yöntem ile takip edilmeleri gerekmektedir. Uzak Doğu ve Japonya'da üst GİS endoskopinin tarama amaçlı kullanılması ile mide kanseri tanılı hastaların yaklaşık %35-50'sine erken evrede tanı konulmaktadır. Batı ülkelerinde ise endoskopik yöntemin henüz tarama programlarına tam olarak dahil edilmemesinden dolayı maalesef ileri evrede tanı alan mide kanseri vaka sayısı daha yüksektir [178]. Baryum çalışmalarında maligniteden dolayı oluşan gastrik ülser ve infiltre lezyonları %50 hastada yanlış negatif olarak görülebilmektedir. Bu yüzden birçok yerde malignite şüphesi olan vakalarda ilk olarak endoskopik yöntem tercih edilir [179].

C. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Özellikle gastrointestinal sistem tümörlerde lokal evrelemede kullanılan en doğru yöntem endoskopik ultrasonografi olarak kabul edilmektedir. EUS başlıca; kanserin perigastrik lenf nodları metastazlarını araştırmak (Nsınıflaması), tümör invazyon derinliğini göstermek (T sınıflaması), erken evre mide kanserlerini tespit etmek, komşu organların tümöral invazyonunu gözlemek, submukozal tümörleri tespit etmek, biyopsi almak ve kemoterapi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır [180].

D. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Kanser hücrelerinin glukoza daha fazla kullandığı bilinmektedir. Bu bilgi ışığında radyoaktif olarak işaretlenen glukozun tespit edilmesi ile çok sayıda kanser grubunda PET kullanılarak evreleme yapılabilmektedir. Karın dışına yayılan metastazları gösterebilmesi avantajlarından biridir. Ancak maliyetli bir yöntem olduğundan dolayı kullanımı sınırlıdır.

E. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Cerrahi öncesi dönemde mide kanserinin doğru evrelendirilmesi için birçok görüntüleme yapılabilmektedir. Noninvaziv, ulaşılabilir ve daha az maliyetli olması nedeniyle en sık yapılan görüntüleme yöntemi BT'dir. Bu yöntem ile batin içi metastazlar, karaciğer metastazları ve lenf nodu tutulumları değerlendirilebilmektedir. Fakat BT'de periton metastazları ve 5 mm'den küçük metastazlar gözden kaçabilmektedir [181]. Bu yüzden, BT ile operabl kabul edilen hastalar cerrahiye alındığında %20-30 civarında metastatik olduğu görülmüştür [182,183].

F. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Bu görüntüleme yönteminin mide malignitesini değerlendirmede diğer yöntemlere göre kullanımı sınırlıdır. Karaciğer metastazlarını göstermede BT'ye göre daha avantajlıdır [175].

3.6. Evreleme

Evreleme, prognozun belirlenmesi ve tedavinin planlanması açısından oldukça değerlidir. Mide kanseri için bilinen iki evreleme sistemi vardır. Bunlardan biri Japon evreleme sistemi olup, daha detaylı olarak hazırlanmıştır. Anatomik lokalizasyonu ve lenf nodu tutulum bölgelerini değerlendirilerek evreleme yapılmaktadır [184]. Diğer evreleme sistemi olan TNM evreleme sisteminde primer tümörün lokal invazyonu (T), lenf nodu

metastaz durumu (N) ve uzak metastaz durumu (M) değerlendirilir. TNM evrelemesi Tablo 5 ve Tablo 6’da gösterilmiştir. 2010 yılında Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından ekprognostik faktörlerin eklenmesini önermiştir. Bunlar; histopatolojik derece ve histopatolojik tür, serum Ca 19-9 ve CEA’dır [185].

Tablo 5. Mide Kanseri Evrelemesinde TNM Sınıflaması (TNM) [185]

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör mevcut değil
Tis	İnsutu karsinom, lamina propria invazyonu yok
T1	Lamina propia, muskularis mukoza, submukoza invaze
T1a	Lamina propia, muskularis mukoza invaze
T1b	Submukoza invaze
T2	Muskularis propia invaze
T3	Subseroza invaze, visseral periton, komşu doku invazyonu yok*
T4	Seroza (Visseral periton) veya komşu dokuya invaze**
T4a	Seroza (Visseral periton) invaze
T4b	Komşu dokuya invaze
Lenf nodu(N)	
NX	Regional lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Regional lenf nodu metastazı yok
N1	Metastazlı lenf nodu sayısı 1-2
N2	Metastazlı lenf nodu sayısı 3-6
N3	Metastazlı lenf nodu sayısı 7 ve daha fazla
N3a	Metastazlı lenf nodu sayısı 7-15
N3b	Metastazlı lenf nodu sayısı 16 ve daha fazla
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

*Komşu dokular transvers kolon, dalak, diyafram, karaciğer, ince bağırsak, pankreas, retroperiton, karın duvarı, böbrektir.

Tablo 6. Mide Kanserinde TNM Evrelemesi [185]

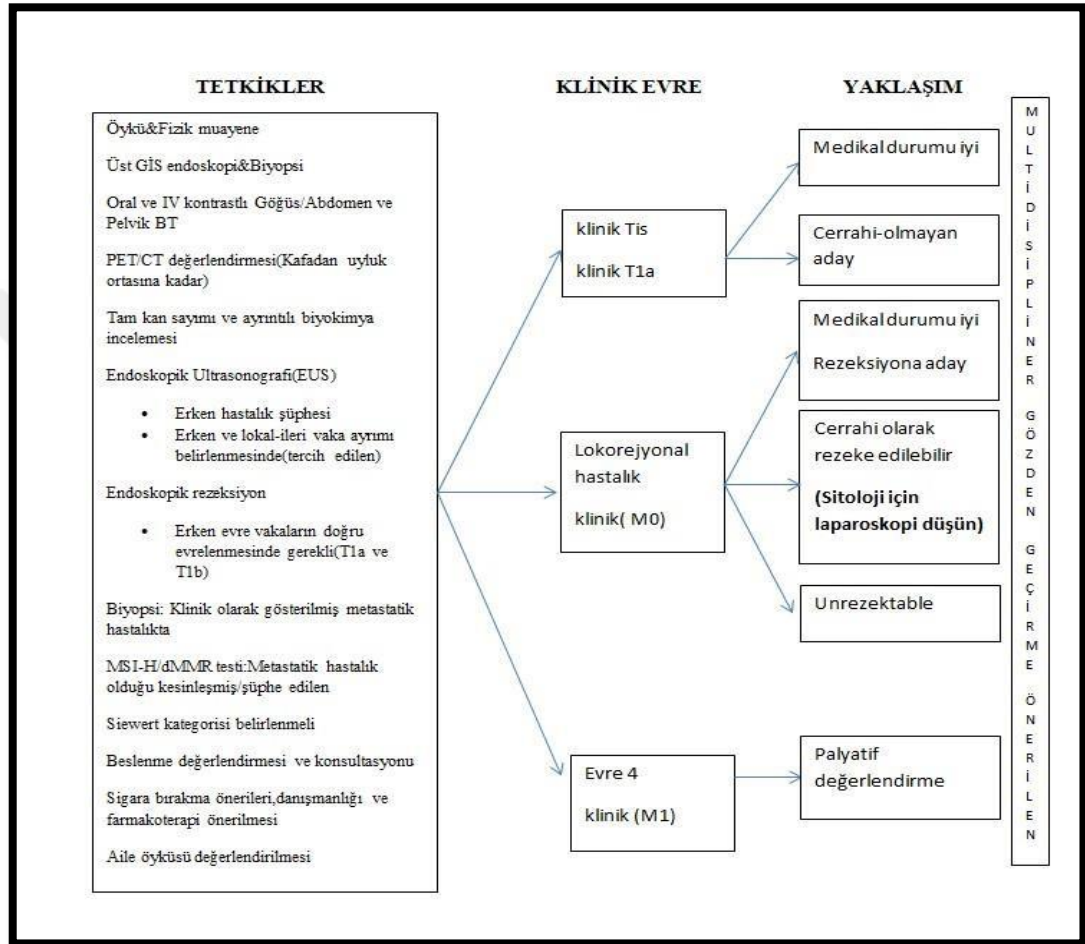
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0 T1 N1 M0
Evre IIA	T3 N0 M0 T2 N1 M0 T1 N2 M0
Evre IIB	T4a N0M0 T3 N1 M0 T2 N2 M0 T1 N3 M0
Evre IIIA	T4a N1 M0 T3 N2 M0 T2 N3 M0
Evre IIIB	T4b N0 M0 T4b N1 M0 T4a N2 M0 T3 N3 M0
Evre IIIC	T4b N2 M0 T4b N3 M0 T4a N3 M0
Evre IV	T herhangi N herhangi M1

Evre I: Erken evre mide kanseri (<2 cm, Treitz'i aşmamıştır), Evre II, III: Lokal ileri mide kanseri ve Evre IV: Metastatik mide kanseri olarak gruplandırılır.

3.7. Tedavi

Mide adenokarsinomunda esas tedavi basamağını cerrahi tedavi oluşturmaktadır [186]. Mide karsinomu tanısı alan hastaların yaklaşık %80'i ameliyat edilmektedir. Fakat ameliyatların yaklaşık olarak sadece %31-61'i küratif rezeksiyon ile sonuçlanır. Küratif rezeksiyonla sonuçlanan cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %30-40 civarında tespit edilmiştir. Palyatif cerrahi sonrası ise ortalama sağkalım süresi 5-6 aydır. Bazı hastalarda bu süre 2 yılı bulabilmektedir [187].

Mide kanserinin nüks oranının yüksek olması ve sağkalım oranının düşük olması nedeniyle cerrahi tedavinin yanında başka tedavi yöntemlerinin de kullanılması gerekir. Kullanılacak tedavi modaliteleri kanserin evresi, başka solid organ tutulumunun olup/olmaması ve lenfatik yayılımına göre belirlenmektedir [Şekil10].



Şekil 10. NCNN Guideline Mide Kanserine Yaklaşım Algoritması 1 [188]

3.7.1. Kemoterapi

Mide kanserinde küratif tedavi cerrahi rezeksiyon kabul edilmesine rağmen birçok hastanın tedavisinde cerrahi tedavi yeterli olmayıp adjuvan tedaviler gerekmektedir [189]. İleri evre mide kanserinde prognozun iyileştirilmesi için ve cerrahi rezeksiyonun ardından mikrometastazları yok etmek amacıyla kemoterapi tedavisi kullanılmaktadır. Yapılan tedavilerin, verilen kemoterapi protokollerinden bağımsız olarak kemoterapi tedavisinin sağ kalıma olumlu etki ettiği gösterilmiştir. Kemoterapi tedavisi olarak tanımlanmış standart bir kemoterapi rejimi

bulunmamakta olup en çok 5-fluorourasil (5FU) ajanı kullanılmaktadır [190]. Bunun yanında ana ilaç 5-FU olmak üzere birçok kombinasyon rejimi kullanılmaktadır. Kombinasyon şeklinde verilen kemoterapi tedavisinin, ileri evre mide kanseri tanılı hastalarda yanıt oranının %30 ila 60 arasında iyileştiği gösterilmiştir. Türkiye’de en sık 5-Fluorourasil-Sisplatin, DCF (Dosetaksel, Sisplatin, 5-Fluorourasil), ECF (Epirubisin, Sisplatin, 5-Fluorourasil), FOLFOX (5-Fluorourasil, lökovorin, oksaliplatin), KAPOX (kapesitabin, oksaliplatin), Paklitaksel+Karboplatin kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır [191,192].

Neoadjuvan Tedavi

Neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulamasının amaçları arasında; tümör hacminin azalması sağlanarak rezektabilite şansının artırılması, cerrahi işlem esnasında tümör hücrelerinin abdominal kaviteye kontaminasyonunun azaltılması, mikrometastazların yok edilmesi yer almaktadır. Fakat lokal kontrolü geciktirme, rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde zorluk yaşanması ve kemoterapiye dirençli klon oluşumuna neden olması gibi negatif yönleri de mevcuttur [193]. Özellikle uzak metastaza progrese olma ihtimali fazla olanlar için (yani, T3 / T4 tümörler, preoperatif görüntüleme çalışmalarıyla görünür perigastrik lenf nodları veya linitis plastica), cerrahi işlemden önce neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi işlemin ardından adjuvan kemoterapi önerilmektedir [194].

Yapılan bir çalışma, ameliyattan önce 4 kür 5-FU, doksorubisin ve metotreksat (FAMTX) tedavisi alan bir hasta grubuyla, sadece ameliyat yapılan bir hasta grubu karşılaştırmıştır. Bu çalışmada sağkalım, neoadjuvan kemoterapi alan hasta grubunda 18 ay olarak tespit edimışken, sadece ameliyat yapılmış olan hasta grubunda 30 ay olarak tespit edilmiştir. Neticede bu çalışma neoadjuvan FAMTX kemoterapisinin faydası tespit edilememiştir [195]. Başka bir çalışma olan FNLCC ACCORD07-FFCD çalışması, preoperatif 5-FU/sisplatin kemoterapisinin progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerinde faydalı olduğunu göstermiştir [196]. MAGIC çalışması ise perioperatif kemoterapi olarak epirubisin, sisplatin ve 5-FUf (ECF) tedavisi verilen ve ardından ameliyat edilen hasta grubu ile sadece ameliyat edilen hasta grubu karşılaştırmıştır. Neoadjuvan ECF kemoterapisi verilen hasta grubunda tümör boyutu ve evresi gerilemiş olup progresyonsuz sağkalım ve

genel sağkalıma faydası olduğu gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalıma bakıldığında perioperatif kemoterapi alan hastalarda %36 iken sadece cerrahi yapılan hastalarda %23 olarak saptanmıştır [197]. Lowy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi alan hastaların genel sağkalımlarının daha çok olduğu gösterilmiştir [198,199]. Fakat Valenti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda neoadjuvan kemoterapi tedavisinin ardından cerrahi yapılan grup ile sadece cerrahi yapılan grubun genel sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir [200].

Ağır ve yoğun kemoterapi tedavisini tolere eden, ciddi komorbid hastalıkları olmayan ve performansı iyi olan hastalar için FLOT (dosetaksel, oksaliplatin, lökovorin [LV] ve kısa süreli infüzyonel FU) kemoterapi kombinasyonu önerilir. Yapılan FLOT4-AIO çalışması ECF ile FLOT kombinasyon rejimleri karşılaştırmıştır. Çalışmada FLOT tedavisi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda daha olumlu sonuçlar tespit edilmiştir [194]. İki ve daha fazla komorbid hastalıkları olan ve performans durumu düşük olan hastalar için, oksaliplatin, FOLFOX ve KAPOX kombinasyon rejimleri tercih edilmektedir. İlerlemiş hastalığı (T4 veya nod pozitif) olan, komorbid hastalıkları az ve performansı iyi olan hastalarda, 28 günde bir tekrarlanan FOLFOX kombinasyon kemoterapisi ya da 21 günde bir tekrarlanan ECF kombinasyon kemoterapisi tercih edilmektedir [201].

Adjuvan Kemoterapi

Neoadjuvan tedavi almadan küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar için, pozitif lenf nodu tespit edilen (patolojik T1N1 hastalığı içeren) tüm hastalar için ve patolojik T3-4, N0 hastalığı olanlar için sadece cerrahi yerine adjuvan kemoterapi de önerilmektedir. Patolojik T2N0 olan hastalarda takip veya riskli hastalarda (kötü differansiasyon, D2 diseksiyon yapılmayan hastalar, 50 yaş altı hastalar, perinöral invazyon, yüksek grade, lenfovasküler invazyon) adjuvan kemoterapi tercih edilmelidir. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında kemoradyoterapi ve tek başına kemoterapi bulunmaktadır. D2 lenf nodu diseksiyonu cerrahisi yapılmamış hastalarda sadece kemoterapi yerine kemoradiyoterapi ile radyoterapi birlikte tercih edilmelidir. Yeterli sayıda lenf nodu diseksiyonu yapılmış olan hastaların tedavisine radyoterapi (RT) eklenmeyebilir, fakat özellikle lenf nodu pozitifliği olan hastaların

tedavisinde hala yer almaktadır [202-204]. Küratif cerrahi işlem tedavisi yapılmasına rağmen hastaların hemen hemen %60'ında bölgesel ve uzak nüks olabilmektedir [205].

Mide kanseri perioperatif kemoterapi tedavisinin sağ kalıma olan yararının gösterildiği ilk Faz III çalışması olan MAGIC çalışmasında rezektabl olan Evre II ve ileri evre (metastatik olmayan) mide kanseri hastalarında cerrahi öncesi 3 kür ve cerrahi sonrası 3 kür kemoterapi verilen hastalar ile sadece cerrahi işlem yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Kemoterapi kolunda ECF kemoterapi rejimi kullanılmıştır. 5 yıllık sağ kalım oranı kemoterapi kolunda %42,5'e karşılık %23 oranında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir [206].

CLASSIC çalışmasında evre II ve IIIB mide kanseri olan, küratif rezeksiyon ve D2 lenf nodu diseksiyon cerrahisi yapılan 1035 mide kanserli hasta üzerinden yapılmıştır. Hastalar postoperatif tedavisiz izlem ve postoperatif kemoterapi verilen hastalar şeklinde gruplandırılmıştır. Kemoterapi verilen hasta grubuna KAPOX rejimi uygulanmış ve 3 yıllık sağ kalım oranı kemoterapi kolunda %74'e karşılık %59 oranında istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı ise %78'e karşılık %69 oranında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [207].

3.7.2. Radyoterapi

Radyoterapi, mide kanseri tedavisinde, cerrahi rezeksiyon gibi, lokal kontrolü sağlamak amacıyla verilmektedir. Radyoterapi tedavisi daha çok ameliyat sonrası adjuvan olarak uygulanmaktadır. Fakat operasyona uygun olmayan ve sınırda rezektabl olan hastalarda neoadjuvan tedavi amaçlı uygulanabilmektedir. Operabl olmayan hastalarda palyatif ya da definitif amacıyla da verilebilir [208]. Coburn ve arkadaşlarının Mayıs 2000- Aralık 2003 tarihleri arasında tanı alan mide kanserli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada adjuvan radyoterapi tedavisinin, evre III ve evre IV olan hastaların sağkalım oranlarında belirgin artış gösterdiği tespit edilmiştir [209]. Faz 3 ARTIST çalışması ise D2 lenf nodu diseksiyon cerrahisi olan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmada ameliyat sonrası kemoradyoterapi alan hasta grubu ile sadece kemoterapi alan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Çalışmada 3 yıllık

hastaliksız sağkalım oranları değerlendirildiğinde sadece kemoterapi tedavisi alan hasta grubu ile karşılaştırıldığında kemoradyoterapi tedavisi alan hasta grubunda daha uzun saptanmıştır. Ancak faz 3 ARTIST-2 alışması sonucuna göre 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarına bakıldığında iki hasta gurubu arasında bir fark tespit edilememiştir. Bu sebeple, D2 lenf nodu diseksiyonu cerrahisi yapılan hastalara cerrahi sonrası sadece kemoterapi tedavisi önerilirken, ameliyatta daha az lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalara ameliyat sonrası kemoradyoterapi tedavisi önerilmektedir [210].

3.7.3. Hedefe Yönelik Tedaviler

Mide kanseri hastalarının %7-22'sinde tip 2 epidermal growth faktör (EGFR/HER-2) ekspresyonu tespit edilmektedir. Özellikle metastatik mide kanserli hastalarda EGFR ekspresyonuna yönelik analizler yapılmalıdır. Pozitiflik tespit edilen hastalara anti HER-2 monoklonal antikor (trastuzumab) tedavisinin başlanması düşünülmelidir [211]. Yapılan ToGA (Trastuzumab for gastric cancer) alışması 584 mide kanserli hasta üzerinden yapılmış olup, çalışmaya trastuzumab ve kemoterapi rejimi tedavisi verilen hasta grubu ile sadece kemoterapi tedavisi verilen hasta grubu karşılaştırılmıştır. Trastuzumab ve kemoterapi tedavisi verilen hasta grubunda ortalama sağkalım süresi 13,8 ay olarak bulunurken, yalnız kemoterapi tedavisi verilen hasta grubunda ise 11,1 ay olarak bulunmuştur. Bu ve buna benzer çalışmalar değerlendirildiğinde EGFR ekspresyonu olan metastatik mide kanserli hastalara kemoterapi ile birlikte trastuzumab tedavisinin verilmesi tercih edilmelidir [212]. Sağkalım avantajı elde edilen ToGA alışması dışında, lapatinibin 2. Basamakta paklitaksele eklendiği randomize faz III TyTAN alışması ve birinci basamakta kapesitabin ve oksaliptatin kombinasyonuna eklendiği faz III TRIO-013/LOGIC alışmaları negatif sonlanmıştır [213-214]. Başka bir monoklonal antikor olan pertuzumabın faz III JACOB çalışmasında metastatik gastrik ve gastrozofagialkanserli hastalarda birinci basamakta kemoterapi ve transtuzumab kombinasyonuna eklenmesi ile anlamlı sağkalım avantajı sağlanmamıştır [215]. Bir antikor-ilaa konjugatı olan Transtuzumab emtansin (TDM-1), HER2 pozitif metastatik gastrik veya gastroözofagial bileşke adenokarsinomlu hastalarda ikinci basamakta taksan ile karşılaştırıldığı GATSBY çalışmasında taksana üstünlük gösterememiştir [216].

Yapılan çalışmalarda EGFR pozitif mide kanserlerinin Lauren sınıflamasına göre daha çok intestinal tip morfoloji gösterdiği, genellikle tümörün proksimal yerleşimli olduğu ve metastatik evrede olduğu izlenmiştir [217-219].

VEGFR-2 (Vasküler endotelial büyüme faktörü-2), mide kanseri patogeneğinde ve progresyonunda önemli bir rol oynar. VEGFR-2 monoklonal antikor olan ramucirumab metastatik hastalıkta 2. bamasakta paklitaksele eklendiği RAINBOW çalışmasında istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı elde edilmiştir [220]. Bunun dışında birinci basamakta kapesitabin, sisplatin kombinasyonuna bir anti-EGFR monoklonal antikor olan setuksimabın eklendiği faz III EXPAND çalışmasında ve birinci basamakta EOX (epirubisin, oksaliplatin, kapesitabine) rejimine panitumumabın eklendiği REAL-3 çalışmasında sağkalım avantajı elde edilememiştir [221,222]

3.7.4. İmmunoterapi

Kanser büyümesi ve yayılması yalnızca tümör hücresi özelliklerine bağlı değildir, aynı zamanda bağışıklık sistemi ile etkileşimden de etkilenir [223]. Çünkü immün sistemin önemli görevlerinden biri de neoplastik hücreleri klinik olarak anlamlı hale gelmeden önce yok etmektir. Bu süreç sağlıklı hücrelere zarar vermemek için aktive edici ve inhibe edici yollar ile düzenlenir. Eğer malign hücreler immün sistemden kaçmayı başarsa hastalığa yol açabilir. Yani kanser T hücre saldırısından bazı immün kontrol noktalarını kullanarak T hücre saldırısından kurtulabilir. İmmün kontrol noktaları, T hücreleri için inhibe edici bir sinyal üretir. Bu inhibe edici sinyal sayesinde proliferasyon, sitokin ve sitotoksik granüllerin salınımı gerçekleşerek T hücre fonksiyonları azaltılır. Böylece tümör büyüyüp yayılmak için fırsat bulabilir. Bu kontrol noktaları arasında programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) reseptörü, programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PDL-1) ve sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4) yer almaktadır. PD-L1 pozitifliği; akciğer, karaciğer, mide, böbrek, pankreas, yemek borusu, mesane ve over gibi kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili iken, meme kanserinde daha iyi prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir [224].

PD-L1 CPS (birleşik pozitiflik oranı) skoru, mide adenokarsinomunda immünoterapiye yanıt için öngörücü bir belirteç olarak giderek daha fazla geliştirilmiştir ve denemelerde düzenli olarak bir sınıflandırma belirteci olarak kullanılmaktadır. PD-L1 CPS, pozitif boyalı tümör hücrelerinin ve lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere pozitif boyalı mononükleer bağışıklık hücrelerinin toplamının (membranöz ve sitoplazmik boyamanın eşzamanlı olarak dikkate alınmasıyla) tümör hücresi popülasyonunun toplamına bölünmesinden oluşur. Mide kanserinde PD-L1 CPS $\geq$ 1 genellikle PD-L1-pozitif tümörleri tanımlar. İmmünoterapinin etkililiğinin öngörülmesi için tercih edilen PD-L1 CPS skoru klinik çalışmalarda halen araştırılmaktadır ve CPS $\geq$ 1, CPS $\geq$ 5 ile CPS $\geq$ 10 şeklinde çalışmalarda oran değişmektedir [225].

Metastatik mide kanseri tedavisinde PD-1 antikoru olan Pembroluzimab ve Nivolumab kullanılabilmektedir [225-227]. Checkmate 649 çalışmasında daha önce tedavi almamış evre IV mideve özefagus adenokanseri tanısı almış 1581 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada sadece kemoterapi tedavisi alan (789 hasta) ve kemoterapi ile birlikte nivolumabtedavisi alan (792 hasta) hastalar karşılaştırılmıştır. Kemoterapi olarak standart tedavi olan 5-FU ve oksaliptatin kombinasyonları kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre genel sağkalım istatistiksel anlamlı olacak şekilde artmıştır. Nivolumab artı kemoterapi alanlarda genel sağkalım 13,8 ay iken yalnız kemoterapi alanlarda 11,6 ay bulunmuştur [229].

Keynote-062 çalışmasına daha önce tedavi görmemiş ve ameliyat olmamış, HER2 negatif, PD-L1 $\geq$ 1, metastatik mide ve mide-özefagus bileşke adenokanserli hastalar dahil edildi. Çalışma randomize, kontrollü, bir faz III klinik araştırma şeklinde tasarlandı.

Hastalar 3 grupta incelendi:

1. Pembrolizumab (tekli immünoterapi) verilen 56 hastadan oluşan grup
2. Pembrolizumab ile birlikte standart kemoterapi (sisplatin + 5-FU ya da kapesitabin) verilen 257 hastadan oluşan grup
3. Sadece kemoterapi verilen 250 hastadan oluşan grup

PDL-1 $\geq$ 10 hasta oranı tüm kollarda %36 düzeyinde idi.

PD-L1 $\geq$ 1 olan hastalarda, 24 aylık genel sağkalım oranı sadece kemoterapi alanlarda %19,2 iken; sadece pembrolizumab alanlarda %26,5 oranında görülmüştür.

PD-L1 $\geq$ 10 olan hastalarda 24 aylık genel sağkalım oranı sadece kemoterapi alanlarda %22,2 iken; sadece pembrolizumab alanlarda %39 oranında görülmüştür.

PD-L1 $\geq$ 1 olan hastalarda, sadece kemoterapi alanlarda tam yanıt oranı %5,6 iken; pembrolizumab artı kemoterapi alanlarda %9,3 olarak görülmüştür.

PD-L1 $\geq$ 10 olan hastalarda, sadece kemoterapi alanlarda tam yanıt oranı %10,8 iken; pembrolizumab artı kemoterapi alanlarda %17,4 olarak görülmüştür [230].

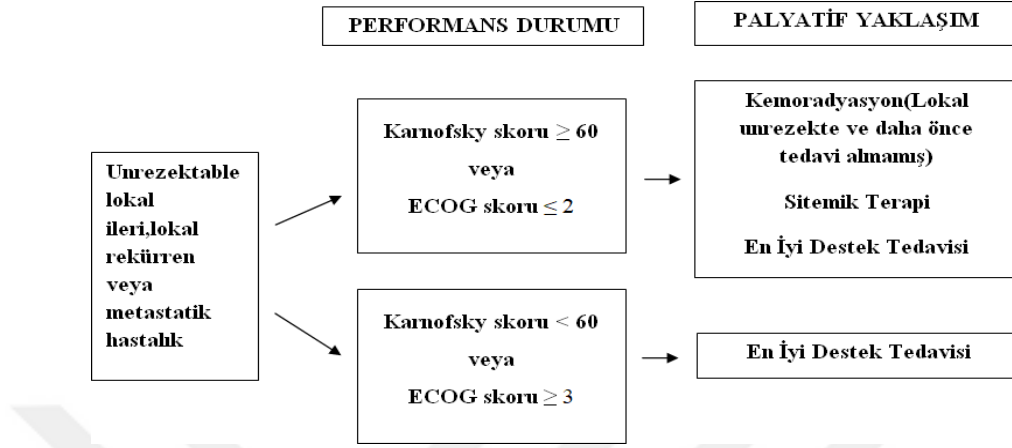
3.7.5. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide temel amaçlanan sonuç, küratif rezeksiyonu sağlamaktır. Mide karsinomu olan bir hastanın cerrahisini küratif rezeksiyon ile sonuçlandırmak için kitlenin tamamı ile birlikte uzak olmayan metastatik lenf nodlarının tümünün cerrahi sınır negatif olacak şekilde rezeke edilmesi gerekir. Ulusal kapsamlı kanser ağı tarafından rezeksiyon sonrası cerrahi negatifliğinin minimum 4 cm olması önerilmekte iken, Japon mide kanseri klavuzları tarafından TI ve TII evrede olan karsinomlar için minimum 4 cm, TIII ve TIV evrede olan karsinomlar için ise minimum 5 cm olması önerilmektedir [231,232]. Kitlenin yerleştiği yere göre proksimal subtotal gastrektomi, distal subtotal gastrektomi ya da total gastrektomi operasyonları yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, proksimale yerleşen tümörler için yapılan total gastrektomi ile subtotal gastrektomi arasında 5 yıllık sağkalımda fark saptanmamıştır. Ancak proksimal gastrektomide reflü semptomları ve anastomoz darlığı gelişme olasılığının yüksek olmasından dolayı birçok cerrah total gastrektomi operasyonunu tercih etmektedir. Antrum ve korpuse yerleşen tümörlerde cerrahi sınır negatifliği sağlanabilecek durumda öncelikli olarak distal gastrektomi düşünülmelidir [233].

Uluslararası kılavuzlara göre perigastrik lenf nodları ile berabersol gastrik arter, çölyak trunkus, seplenik hilus, splenik arter ve ana hepatik arter lenf nodlarının toplam 15 ya da daha fazla olacak şekilde lenf nodu rezeksiyonu önerilmektedir. Birçok kliniğin tercih ettiği lenf nodu disseksiyonu yöntemi de budur [234].

Mide kanserinde bu kadar çeşitli tedavi olmasına karşın; özellikle rezektabl olmayan ve nüks etmiş mide kanseri hastalarına tek seçenek olarak destekleyici tedavi uygulanabilmektedir. Bu durumda hastaların performans durumu önemli olup;

performans skoruna göre tedaviye karar verilmektedir [Şekil 11].



Şekil 11. NCNN Guideline Mide Kanseri Yaklaşım Algoritması 2 [188]

4. OKSİDATİF STRES VE SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Dış kabuğundaki bir veya birden çok eşlenmemiş elektrona sahip olan moleküller serbest radikal olarak isimlendirilir. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurdıkları için başka moleküller ile basit bir şekilde reaksiyon oluşturabilirler. Elektronları eşlenik halde bulunan moleküller daha kararlı yapıda oldukları için, başka moleküller ile reaksiyona girmeleri oldukça güçtür. Radikaller, reaktiviteleri genellikle daha güçlü olmasına rağmen, radikal olmayan türlere göre daha az kararlıdır [235, 236].

Serbest radikaller nitrojen veya oksijen kaynaklı olabilir. Nitrojen kaynaklı olan radikaller reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılırken, oksijen kaynaklı olan radikaller ise reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılırlar. Hidroksil (OH^-), süperoksit (O_2^-), peroksil (ROO^-), alkoksil (RO^-) ve lipid peroksil (LOO^-) radikalleri serbest oksijen radikalleri arasında yer almaktadır. Birçok biyokimyasal ve metabolik reaksiyonlar esnasında üretilen ROS, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına sebep olarak çeşitli otoimmün ve dejeneratif hastalıklara sebep olabilecek derecede etkilere sahiptir [236, 237].

Ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (1O_2), nitrikasit (HNO_2), hipokloröz asit ($HOCl$), peroksinitrit ($ONOO^-$), lipid peroksit ($LOOH$) ve dinitrojentrioksit (N_2O_3) olarak bilinen oksidanlar fizyolojik ve patolojik olarak canlılar tarafından üretilebilir ve kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlara neden olabilirler. Canlılardaki serbest radikaller hem eksojen hem de endojen kaynaklar tarafından oluşabilirler [238, 239].

4.1. Endojen ROS kaynakları

Serbest radikaller, oksijenli solunum esnasında, mitokondride elektron transport sistemi aracılığı ile katalize edilen oksijenler tarafından yan ürün olarak üretilir.

- Makrofajlar ve nötrofiller, inflamasyonda sitokinlerin salınımı ile serbest radikalleri oluşturur.

- Ksantin oksidaz, mitokondriyel sitokrom oksidaz ve lipid peroksidasyonu gibi kaynakların girdiği reaksiyonlardan serbest radikaller meydana gelebilir.

- Araşidonik asit metabolizması aracılığı ile trombositler ve düz kas hücreleri tarafından serbest radikaller oluşturulabilir.

- Endoplazmik retikulumda otooksidasyon reaksiyonları esnasında, ksantinoksidaz (XO) ile nikotinamidadenindinükleotid fosfat (NADPH) gibi enzimler aracılığı ile sitokrom p450 sisteminde oluşan elektron kaçaklarından meydana gelebilir.

- Patojenlere yanıt olarak immun sistem hücreleri tarafından serbest oksijen radikalleri üretilebilmektedir [237].

4.2. Ekzojen ROS kaynakları

- Sigara ve alkol kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,
- Volkanik faaliyetler, orman yangınları,
- Ultraviyole ışınlar, gamma ışınları, X-ışınları, mikrodalga ışınları,
- Benzen, asbest, karbon monoksit, toluen, ozon ve formaldehit gibi hava kirleticiler, böcek ilaçları, parfümler, temizlik ürünleri, boya, tiner ve tutkal gibi kimyasallar,

- Kloroform gibi su kirletici ürünler aracılığı ile serbest radikaller eksojen olarak

oluşabilmektedir [240].

4.3. Antioksidan Sistemler

Vücudumuzda serbest radikallerin miktarını normal aralıklarda tutmak ve oluşturdıkları zararı önlemek için bazı savunma mekanizmaları mevcuttur. Serbest radikallerin oluşumunu önleyen, ortamdan uzaklaşmasını sağlayan non-reaktif hale dönüştüren ve yok edilmesini sağlayan sisteme antioksidan sistem denilmektedir. Bu sistemde görev alan maddelere de antioksidan maddeler denir. Vücudumuzda görev alan antioksidan maddeler endojen ve eksojen kaynaklı olarak iki grupta incelenir [240].

Endojen antioksidanlar

Enzim olarak görev yapan antioksidanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Enzimatik olan antioksidanlar, glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), mitokondrial oksidaz, katalaz (CAT), glutatyon redüktaz ve glutatyontransferaz (GST) enzim sistemlerinden oluşmaktadır. Enzimatik olmayanlar ise albumin, bilirubin, alfa tokoferol, ürik asit, askorbik asit, transferrin, seruloplazmin, ferritin, glutatyon ve tiyol gibi maddelerden oluşur.

Eksojen antioksidanlar

Folik asit, allopurinol, B2, B5, B12, E vitamini, C vitamini, flavinoidler, mannitol, adenosin, asetilsistein, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri ve demir şelatörleri eksojen antioksidanlar arasında sayılabilmektedir.

Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da üç gruba ayrılabilirler. Birincil antioksidanlar; serbest radikal oluşumunu engelleyen antioksidanlardır. Örneğin bu grubun içinde; glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, ferritin, hemopeksin, seruloplazmin, haptoglobulin yer almaktadır. İkincil antioksidanlar; oluşmuş olan serbest radikalleri uzaklaştırmada görevlidirler. Albumin, C vitamini, E vitamini, ürik asit ve bilirubin gibi moleküller bu grupta yer

almaktadırlar. Üçüncül antioksidanlar ise serbest radikallerin zarar verdiği molekülleri tamir etmekte görev alırlar. Redüktaz, methioninsülfoksitve DNA onarım enzimleri bu grubun içinde yer almaktadır [241].

4.4. Tiyol/Disülfid Homeostazı (TDH)

Tiyoller, karbon atomuna hidrojen (H) ve sülfür (S) atomunun bağlanması ile meydana gelen ve içinde sülfidril(-SH) yapısını bulunduran bileşiklerdir. Cıvaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılabilirler. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, protein tiyoller, albümin tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (glutasyon, sistein, homosistein, sisteinilglisin, gama glutamilsistein) oluşturmaktadır [242, 243].

Tiyoller, herhangi bir intraya daekrsaselüler oksidatif stres sonucunda meydana gelen ve yıkıcı etkisi olan oksidan ajanları yok edebilmektedir. Bu reaksiyon sonrasında serbest disülfid bağları (-S-S) oluşmaktadır. Daha sonra serbest disülfid bağlar hidrojen atomu ile raksiyona girerek tekrar nativ tiyole dönüşebilir. Böylece bu reaksiyonlar sonucunda TDH sağlanmaktadır [244].

Dinamik TDH'nın vücudumuzda başlıca; antioksidan koruma, proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, detoksifikasyon, reseptör yapısı, sinyal iletimi, enzimatik aktivitenin regülasyonu, apopitozisin düzenlenmesi, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi gibi önemli görevlere sahiptir [245].

Anormal dinamik TDH düzeylerin son zamanlarda birçok hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıklar arasında kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, romatoidartrit, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS), kronik böbrek hastalığı, parkinson, multipl skleroz, alzheimer, Friedreich ataksisi, amiyotropiklateral skleroz ve bazı karaciğer bozuklukları yer almaktadır. Bundan dolayı, dinamik TDH'nın belirlenmesi, birçok normal veya anormal biyokimyasal süreçler ve hastalıklar hakkında önemli bilgiler verebilir [246].

Yaşamsal öneme sahip olan TDH, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak

ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak analiz edilebilmektedir. Geliştirdikleri bu yöntem, ucuz, pratik, kolay, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma TDH'yi ortaya koymuştur.

Bu yeni yöntemle;

- Nativ tiyol (-SH)
- Dinamik Disülfid (-S-S-) bu iki parametrenin ölçümü yapılmakta,
- Total Tiyol: NativeTiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: Nativ tiyol (-SH) / Dinamik Disülfid (-S-S-) düzeyleri hesaplanabilmektedir.

4.5. İskemi Modifiye Albümin Homeostazi

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

İnme ve serebrovasküler olay, mezenterik iskemi, miyokardiyal iskemi ve kas-iskelet iskemisi gibi birçok durumda kullanılabilecek bir göstergedir [247].

4.6. Kanser ve Antioksidan Sistem

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, çoğu sindirim sistemi tümörünün sigara, obezite, oksidatif stres, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve uygunsuz beslenmeden kaynaklandığını göstermiştir [248]. Bunların arasında yer alan oksidatif stresin birçok tümörün oluşumu ve gelişimi ile yakından bağlantılı olduğu bilinmektedir. Kapsamlı deneysel çalışmalar, oksidatif stresin sindirim sistemi tümörünün başlaması ve ilerlemesindeki rolünü göstermiştir [249].

Oksidatif stres altında, hücre içi ROS seviyeleri, antioksidan savunma mekanizmalarını devre dışı bırakır. ROS, mitokondriyal ve genomik DNA'ya zarar vererek DNA hasarına, moleküler mutasyonlara ve tümör oluşumu ve gelişimi ile

yakından ilişkili olan sinyal yollarında değişikliklere yol açabilir.ROS, tümörlerin gelişimine katkıda bulunduğundan, antioksidanlar, reaktif oksijen türlerini nötralize eden maddeler olarak gastrointestinal kanserlerin tanısında ve önlenmesinde önemli bir yere sahip olacağı düşünülmektedir [250].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Fakültesi Etik Kurulunda 30.11.2022 tarihinde alınan 05 karar numaralı onay sonrası başlandı.

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezine başvuran, mide kanseri tanısını yeni almış ve herhangi bir tedavi başlanmamış toplam 49 hasta ve kontrol grubu olarak 55 sağlıklı birey dâhil edildi. Her iki çalışma grubu bireylerden biyokimya tüplerine 1 ml periferik kan alındı. Kan örnekleri santrifüj edilerek -80°C’de saklandı. Saklanan kan örnekleri hedef hasta sayısına ulaşılmıca biyokimya çalışma sürecine geçildi.

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

Total ve serbest tiyol hesaplama kriterleri: TT hesaplaması için 10 μl R1 (-SH hesaplaması için 10 μl R1’ kullanılır) ile 10 μl örnek karıştırıldı. İşlem sonrasında R2

ve R3 eklenerek ilk absorbans (A1) okuması 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak yapıldı. (İkinci absorbans (A2) okuması ise tepkimenin plato yaptığı 10. dakikada aynı dalga boyunda gerçekleştirildi. A2-A1 absorbans farkı elde edilerek ölçüm tamamlandı. TT ve -SH düzeylerinin hesaplanmasında 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in molar ekstinksiyon katsayısı olan 14.100 mol/L-1 cm-1 kullanıldı. -S-S düzeyi, (total disülfid-serbestdisülfid)/2 formülünden ölçüldü. Tüm sonuçlar litrede mikromol (µmol/L) olarak dökümente edildi [251,252].

İskemi modifiye albümin tayini: 200 µl serum 1 g/l kobalt klorür solüsyonundan 50 µl ilave edildi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 1, 5 g/l DTT solüsyonundan 50 µl ilave edildi ve karıştırıldı. Oda sıcaklığında 2 dakika daha inkübe edildi. NaCl'ün 9.0 g/l solüsyonundan 1 ml ilave edildi. Örnek körleri de aynı şekilde DTT ilave edilmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de raporlandı. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde incelendi. Her hastanın ve sağlıklı kontrol gruplarının İMA ve albüminine göre Düzeltilmiş-İMA (D-İMA) düzeyleri [$D-İMA = İMA \times (Albümin / Grubun\ Albümin\ Ortancası)$] formülü ile hesaplanarak, absorbans birimi (ABSU) olarak dökümente edildi.

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

Bu amaçla;

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

5.2. Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışılmak istenen özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Standart Sapma, Ortalama ve median olarak belirlenmiştir. Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov, varyansların homojenliği Levene testi ile test edildi. Bağımsız ikili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki bağlantıyı hesaplamak için gruplar arasında Spearman sıra korelasyon katsayısı ölçülmüştür. Ölçümlerde istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiş ve ölçümler için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 49 hastanın 32'si (%65,3) erkek, 17'si (%34,7) kadındır. Kontrol grubunda 55 kişi bulunup 35'i (%63,7) erkek, 20'si (%36,3) kadındır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu ilk defa tanı almış ve henüz tedavi verilmemiş mide CA hastalarından seçilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 13'ü (%26,5) metastaz olmayan, 36'sı (%73,5) metastatik evredeydi.

Çalışmaya ait yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,405$, $p=0,784$).

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımı

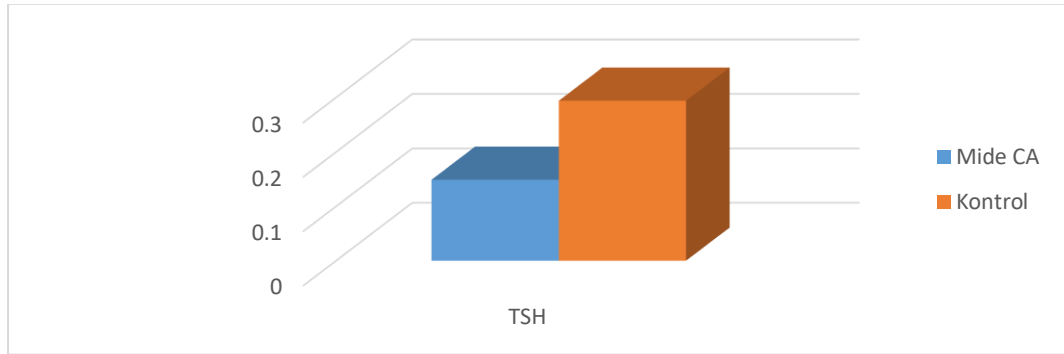
		Hasta	Kontrol	t	p
Yaş	Ortalama±Std.sapma	64,02±11,3	65,64±8.7	-0,836	0,405
	Medyan (Min-Max)	64(40-91)	66(50-90)		
				X ²	p
Cinsiyet	Kadın	17(%34,7)	20 (%36,3)	0,075	0,784
	Erkek	32(%65,3)	35 (%63,7)		

Bu çalışmada, antioksidan marker olarak çalıştığımız TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo 9'da verilmiştir.

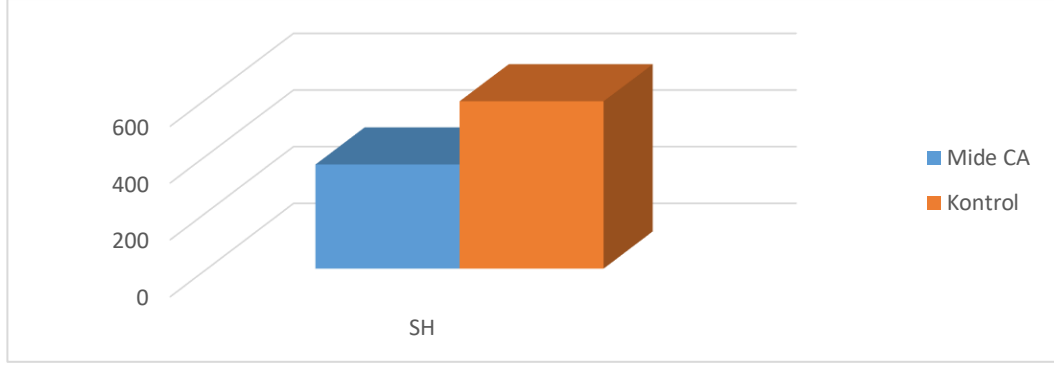
Tablo 8. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları-1

	Mide CA (n=49)	Kontrol (n=55)	<i>p</i>
TSH (Total sülfhidril)			<0,001
Mean±Std. Deviation	0,15±0,03	0,29±0,01	
Median (min-max)	0,15 (0,12-0,2)	0,29 (0,29-0,3)	
SH (Dinamik tiyol)			<0,001
Mean±Std. Deviation	365,1±5,44	589,1±6,77	
Median (min-max)	366,1 (354,3-371,2)	589,2 (573,2-597,6)	
SS (Disülfid)			<0,001
Mean±Std. Deviation	19,15±0,15	9,65±0,23	
Median (min-max)	19,13 (18,96-19,54)	9,57 (9,26-10,01)	
TT (Total tiyol)			<0,001
Mean±Std. Deviation	372,9±10,39	627,2±31,9	
Median (min-max)	374,1 (353,2-388,1)	625,3 (586,3-688,2)	
İMA (İskemi modifiye albümin)			<0,001
Mean±Std. Deviation	0,25±0,02	0,12±0,02	
Median (min-max)	0,24 (0,21-0,28)	0,11 (0,11-0,19)	

Mide CA hastaları ve kontrol grubu için TSH düzeyi Grafik 1’de verilmiştir. Bu çalışmada TSH değeri mide CA olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (**p<0,001**).

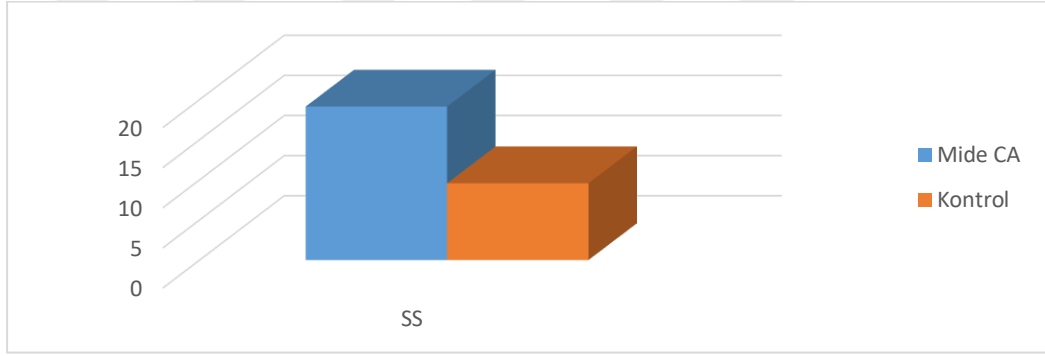
**Grafik 1.** Mide CA hastaları ve kontrol grubu için TSH düzeyi

Mide CA hastaları ve kontrol grubu için -SH düzeyi Grafik 2’de verilmiştir. Bu çalışmada, -SH değeri mide CA olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (**p<0,001**).



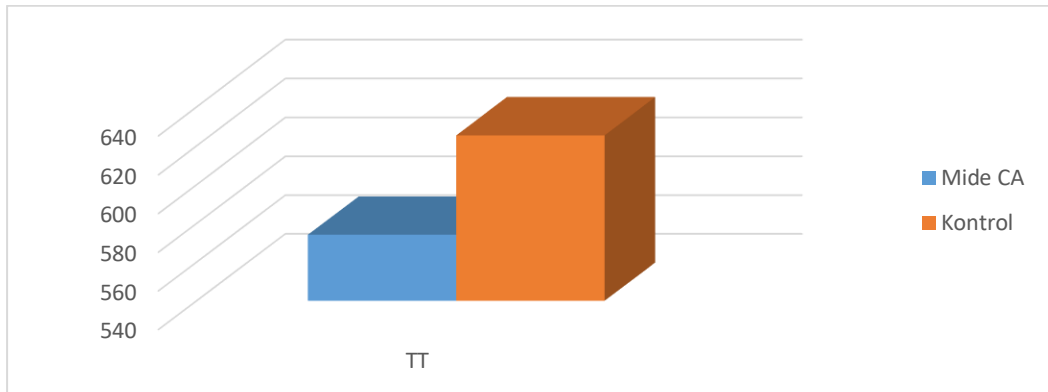
Grafik 2. Mide CA hastaları ve kontrol grubu için -SH düzeyi

Mide CA hastaları ve kontrol grubu için -S-S düzeyi Grafik 3’te verilmiştir. Bu çalışmada -S-S değeri mide CA olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



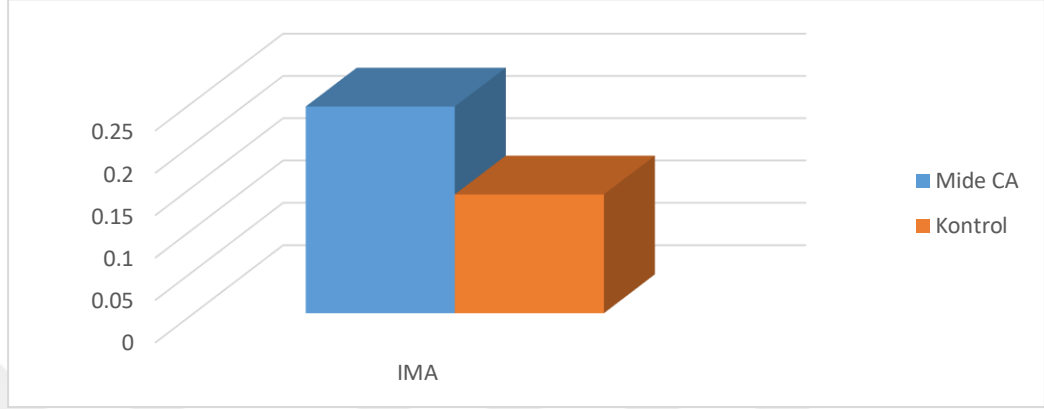
Grafik 3. Mide CA hastaları ve kontrol grubu için -S-S düzeyi

Mide CA hastaları ve kontrol grubu için TT düzeyi Grafik 4’te verilmiştir. Bu çalışmada TT değeri mide CA olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).



Grafik 4. Mide CA hastaları ve kontrol grubu için TT düzeyi

Mide CA hastaları ve kontrol grubu için İMA düzeyi Grafik 5'te verilmiştir. Bu çalışmada İMA değeri Mide CA olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).



Grafik 5. Mide CA hastaları ve kontrol grubu için İMA düzeyi

Bu çalışmada, onkolojik takiplerde kullandığımız bazı parametreler için Tablo 10'da tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo 9. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları-2

	Mide CA (n=49)	Kontrol (n=55)	p
CA19-9 (Kanser antijen 19-9)			0,403
Mean±Std. Deviation	412,7±1645,5	13,28±6,95	
Median (min-max)	13,3 (2-10750)	13,2 (2-27)	
CEA (KarsinoemriyojenikAntijen)			<0,001
Mean±Std. Deviation	67,18±228,4	0,82±0,69	
Median (min-max)	4,8 (0,99-1500)	1 (0-2,1)	
WBC (Lökosit)			0,009
Mean±Std. Deviation	8010,2±3641,2	6482,7±1357,6	
Median (min-max)	7355(2790-23700)	6234 (4222-9662)	
NEU (Nötrofil)			0,042
Mean±Std. Deviation	5609,2±3571,6	4277,6±1813,4	
Median (min-max)	4510 (770-23100)	3884 (1833-7422)	
LYM (Lenfosit)			<0,001
Mean±Std. Deviation	1569,5±737,1	2725,3±919,3	
Median (min-max)	1525 (240-3226)	2722,5 (1356-4582)	
HGM (Hemoglobin)			<0,001
Mean±Std. Deviation	12,02±2,25	14,42±1,16	
Median (min-max)	12,5 (7,2-16,6)	14,7 (13-16,8)	
PLT (Platelet)			0,925
Mean±Std. Deviation	285897,9±105369,8	281034,5±80491,7	
Median (min-max)	291500(44000-592000)	289000 (170000-420000)	
KRE (Kreatin)			0,200
Mean±Std. Deviation	1,03±0,77	0,89±0,16	
Median (min-max)	0,83 (0,48-5)	0,915 (0,65-1,24)	
ÜRE			<0,001
Mean±Std. Deviation	49,92±41,84	24.2069±6.74279	
Median (min-max)	38 (6-207)	25 (15-36)	
NA (Sodyum)			0,015
Mean±Std. Deviation	137,9±2,82	139,6±2,85	
Median (min-max)	138 (131-144)	140 (135-144)	
K (Potasyum)			0,703
Mean±Std. Deviation	5,08±6,27	4,28±0,48	
Median (min-max)	4,2 (3,3-48)	4 (3,7-5,1)	
ALT (Alanin aminotransaminaz)			0,394
Mean±Std. Deviation	26,61±42,59	16.7552±6.26391	
Median (min-max)	13,5 (6-253)	15 (8,2-29)	
AST (Aspartat aminotransaminaz)			<0,001
Mean±Std. Deviation	37,1±92,5	27,45±7,81	
Median (min-max)	17 (8-640)	26 (15-40)	
ALBÜMİN			0,008
Mean±Std. Deviation	3,69±0,70	4,09±0,46	
Median (min-max)	3,9 (0,9-4,6)	4,05 (3,2-4,9)	
LDH (Laktad dehidrogenaz)			0,021
Mean±Std. Deviation	268,3±294,6	168,62±32,83	
Median (min-max)	182 (15-2000)	175 (116-215)	

Tabloyu incelediğimizde CEA (Kanser antijen 19-9), WBC (Lökosit), LYM (Lenfosit), NEU (Notröfil), HGB (Hemoglobin), ÜRE, NA(Sodyum), AST (Aspartat Amino Transaminaz), ALBÜMİN, LDH (Laktat Dehidrojenaz) değerlerinin Mide CA olan hastalar ve kontrol grubu kıyaslamalarında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0,05**).

CEA, WBC, NEU, ÜRE ve LDH değerleri Mide CA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

LYM, HGB, NA, AST ve ALBÜMİN değerleri Mide CA hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada, Tablo 11'deanlamlı bulunan değerlerin korelasyon analizi gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda anlamlı olan parametrelerin korelasyon analiz

Spearman's rho		CEA	WBC	NEU	LYM	HGB	URE	NA	AST	ALBUMİN	LDH	TSH	SH	SS	TT	İMA
CEA	r	1.000	.137	.183	.001	-.181	-.038	-.321*	.170	-.170	.299*	-.001	.131	.140	-.236	-.129
	p		.353	.212	.995	.217	.800	.026	.249	.248	.039	.997	.374	.344	.106	.383
	n	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48
WBC	r		1.000	.865**	.303*	.060	.115	-.144	.210	-.044	.089	-.220	.077	-.033	-.269	-.238
	p			.000	.034	.684	.432	.324	.147	.765	.544	.129	.597	.822	.062	.100
	n		49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
NEU	r			1.000	.079	.080	.014	-.177	.162	-.210	.125	-.283*	-.007	.001	-.267	-.148
	p				.589	.585	.926	.224	.267	.148	.391	.049	.964	.997	.064	.311
	n			49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
LYM	r				1.000	.232	-.198	.158	.009	.390**	-.311*	-.160	.082	-.111	.059	-.057
	p					.108	.173	.277	.952	.006	.030	.271	.576	.448	.688	.700
	n				49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
HGB	r					1.000	-.105	-.150	-.003	.484**	-.071	-.050	-.049	-.155	-.089	-.218
	p						.472	.305	.981	.000	.626	.732	.738	.289	.541	.132
	n					49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
URE	r						1.000	-.088	.214	-.116	.380**	.181	.031	.114	.078	-.052
	p							.546	.140	.426	.007	.214	.832	.434	.596	.723
	n						49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
NA	r							1.000	-.191	.092	-.304*	.027	-.247	-.197	.181	.199
	p								.188	.529	.033	.851	.087	.174	.212	.170
	n							49	49	49	49	49	49	49	49	49
AST	r								1.000	-.151	.439**	-.071	-.103	.122	-.049	-.199
	p									.302	.002	.629	.481	.403	.736	.171
	n								49	49	49	49	49	49	49	49
ALBUMİN	r									1.000	-.171	.101	.091	-.043	.106	-.021
	p										.239	.489	.533	.771	.467	.884
	n									49	49	49	49	49	49	49
LDH	r										1.000	.132	-.015	.286*	.110	-.053
	p											.367	.916	.047	.454	.717
	n										49	49	49	49	49	49
TSH	r											1.000	.117	.215	.475**	.292*
	p												.423	.137	.001	.042
	n											49	49	49	49	49
SH	r												1.000	.478**	.043	.000
	p													.001	.770	.999
	n												49	49	49	49
SS	r													1.000	.029	.025
	p														.844	.864
	n													49	49	49
TT	r														1.000	.188
	p															.197
	n														49	49
İMA	r															1.000
	p															
	n															49

(CEA: Karsiyoembriyojenik antijen, WBC: Lökosit, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HGB: Hemogloblin, NA: Sodyum, AST: Aspartat transaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, TSH: Total sülfhidril, SH: Dinamik tiyol, SS: Disülfid, TT: Total tiyol, İMA: İskemi modifiye albümin)

Korelasyon analizine göre koyu işaretlenmiş değerler arasında anlamlı bağlantı bulunmuştur. Diğer değerler arasında korelasyon anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 12’de hastalığın metastaz durumuna göre TSH, -SH, -S-S, TT ve IMA için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo 11. Hastalığın metastaz durumuna göre oksidatif stress biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Erken Evre (n=13)	İleri Evre (n=36)	<i>p</i>
TSH (Total sülfhidril)			0,521
Mean±Std. Deviation	0,16±0,02	0,15±0,03	
Median (min-max)	0,15 (0,12-0,2)	0,15 (0,12-0,2)	
SH (Dinamik tiyol)			0,291
Mean±Std. Deviation	363,8±6,09	365,6±5,19	
Median (min-max)	365,1 (354,3-370,9)	367,2 (354,3-371,1)	
SS (Disülfid)			0,345
Mean±Std. Deviation	19,15±0,19	19,1478±0,12829	
Median (min-max)	19,09 (18,96-19,54)	19,13 (18,96-19,54)	
TT (Total tiyol)			0,910
Mean±Std. Deviation	372,6±12,04	372,9±9,91	
Median (min-max)	374,2 (353,16-388)	374,1 (353,2-388)	
İMA (İskemi modifiye albümin)			0,917
Mean±Std. Deviation	0,25±0,02	0,25±0,018	
Median (min-max)	0,24 (0,21-0,28)	0,24(0,21-0,28)	

Hastalığın evresine göre oksidatif stres biyobelirteçleri karşılaştırıldığında tüm belirteçler için erken evre hastalık ile ileri evre hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

7. TARTIŞMA

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

Oksidatif stres, oksidan ile antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak bilinir. Yapılan araştırmalarda oksidatif stresin anjiyogenez yaparak normal bir hücrenin tümör hücresine dönüşmesine, tümör hücresinin hayatta kalmasına,

çoğalmasına, kemorezistansına, radyodirencine ve metastazına yol açan enflamatuvar yolların aktive olmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Neticede bu durum oksidatif stres ile kanserin yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [253].

Organik bileşikler olan dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), üzerinde birçok çalışma yapılan yeni bir alandır. Uzun yıllar boyunca, tiyol seviyeleri çeşitli yöntemlerle ölçülürken son zamanlarda, disülfid düzeylerinin ölçümleri, Erel ve Neselioğlu tarafından ortaya konulan yeni bir spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir. Bu metotta tiyol (native tiyol olarak adlandırılan) seviyelerine ek olarak disülfid seviyeleri de ölçülmüş ve nativ tiyol ve disülfid seviyelerinin toplamı total tiyol olarak belirlenmiştir [254].

Sağlıklı bireylerde TDH belirli bir aralıkta tutulur. Aralığın dışında bulunan dinamik TDH seviyeleri, etiyolojisi bilinmeyen çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. TDH'nın diabetes mellitus, hipertansiyon, birçok organ kanseri, romatolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, meslek hastalıkları ve obstetrik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda yer aldığını gösteren artan sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan yola çıkılarak birçok etiyolojisi bilinmeyen hastalıklar aydınlatılabilir. Neticede, TDH'nın stabilitesi insan için büyük önem taşımaktadır [254].

Literatürde oksidatif stres ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Fakat kanser ile bağlantısını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Kanser hastalarında biyobelirteç olması için çalışmalar sürmektedir.

Özdemir ve arkadaşlarının meme kanseri ve TDH arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmanın literatürde ilk çalışma olduğunu görmekteyiz. Çalışmada 39 meme kanserli hasta ile 41 sağlıklı kontrol grubu seçilmiş olup; gruplar arasında CEA, CA15-3, SH, TT, IMA, SS ve albümin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Meme kanseri grubunda İMA ve CA-15-3 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Gruplar arasında tiyol-disülfid parametreleri ile tümör belirteçleri arasında herhangi bir bağlantı bulunmamıştır [255].

Sezgin ve arkadaşlarının 62 serviks kanserli hasta ile 61 sağlıklı kontrol grubu

arasında yaptığı çalışmada -S-S, -SH, TT ve İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serviks kanser grubunun ortalama plazma -S-S düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serviks kanser hastalarında plazma -SH ve TT düzeyleri kontrollere göre daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). İMA düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) [256].

Sezgin ve arkadaşları aynı oksidatif stres belirteçlerini endometrium kanserinde de çalışmıştır. Çalışma 57 endometrium kanserli hasta ve 60 sağlıklı birey üzerinde yapılmıştır. Endometrium kanseri hastalarında, sağlıklı gruba göre serum -SH ve TT seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ölçülmüştür. -S-S/-SH oranı ile endometrium kanserinin evresi arasında güçlü ve pozitif korelasyon bulunmuştur($p<0,001$) [257].

Şener ve arkadaşları akciğer kanseri ve TDH ilişkisini araştırmıştır. Araştırmada 50 akciğer kanseri hastası ve 50 sağlıklı birey bulunmaktadır.-SH seviyeleri hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur(**$p<0,001$**). -S-S parametresi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiş olup tümör boyutu ile genel sağkalım ve TT, -SH ve -S-S seviyeleri arasında hiçbir korelasyon bulunmamıştır [258].

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

Bilgin ve arkadaşları kolorektal kanserde TDH rolünü araştırmak için 88 kolorektal kanserli hastayı ve 110 sağlıklı bireyi baz almıştır. Çalışmada -SH, -S-S ve TT seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla **$p=0,003$** , **$p=0,011$** , **$p=0,001$**). Tiyol-disülfid seviyeleri ile tümör evresi arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır [259].

Hızal ve arkadaşlarının ileri evre mide kanseri hastalarında yaptığı çalışmada yeni tanı almış 30 mide kanserli hasta ve 28 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun -SH ve TT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük

bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). CEA ve -S-S seviyeleri arasındaki korelasyon da anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$) [260].

Çalışmamız 49 yeni tanı mide kanseri hastası ile 55 sağlıklı birey arasında yapıldı. Oksidatif stres markırı olarak belirlediğimiz TSH, -SH, -S-S, TT ve İMA düzeyleri karşılaştırıldı. Mide kanser hastalarında TSH, -SH ve TT değerleri anlamlı olarak düşük bulunurken; -S-S ve İMA düzeyi mide kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ölçüldü. (TSH: 0,149-0,2940 $p<0,001$; -SH: 366,05-589,24 $p<0,001$; -S-S: 19,13-9,57 $p<0,001$; TT: 374,15-625,34 $p<0,001$; İMA: 0,244-0,114 $p<0,001$).

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

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

Hastalığın metastaz durumuna göre yapılan analizde tüm parametrelerde anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuçlar mide kanserinde evreden bağımsız olarak TSH, -SH, -S-S, TT ve İMA'nın yol gösterici olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmadaki cinsiyet dağılımına baktığımızda erkek hasta oranı %65,3 iken kadın hasta oranı %34,7 olarak görülmektedir. Literatüre baktığımızda dünya çapında erkeklerde daha sık görülmekte olup vakaların yaklaşık %60'ı erkektir [261].

Mide kanseri insidansının yüksek olduğu Van ve çevresinde Ayvaz Yeler tarafından 2020 yılında yapılan "Van ili ve çevresindeki malign tümörlerin demografik özelliklerine göre dağılımının belirlenmesi" isimli tez çalışmasında mide CA hastalarındaki cinsiyet dağılımında erkek oranı %60,7 iken kadın oranı %39,3 olarak bulunmuştur [262].

Hasta ve kontrol grubunda onkolojik takiplerde kullandığımız hematolojik ve biyokimyasal parametreleri kıyasladığımızda; CEA, WBC, NEU, ÜRE ve LDH değerleri Mide CA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; LYM, HGB, NA, AST ve ALBÜMİN değerleri mide CA hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

LDH piruvatı laktata dönüşümlü olarak katalize eder ve bir hipoksi belirticidir. Yüksek serum LDH seviyeleri kötü prognoz ve kemoterapiye direnç ile ilişkilendirilmiştir [263]. NEU, peritümöral enflamatuvar hücrenin bir infiltratıdır ve bu infiltrat kanser hücrelerinin aktivitesinin doğrudan bir sonucudur. Bu da neutrofillerin varlığının tümör büyümesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [264]. Bu çalışmada LDH ve NEU değerleri bazında literatürle uyumlu bulundu.

Anemi kanser hastaları arasında sıklıkla karşılaştığımız bir durumdur. Birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Olası faktörler kanama, malnutrisyon, hemoliz, azalmış eritropoietin seviyeleri, artmış hepsidin aktivitesi ile iltihaplanma ve kemik iliği öncüllerinde kemoterapinin toksik etkileri yer alır [265]. Çalışmamızda HGB değerleri hasta grubunda düşük bulunmuştur.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde oksidatif stres ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Tiyol/disülfür homeostazı (TSH, -SH, -S-S, TT) ve İMA düzeyleri kanserde önemlidir. Kanser hastalarında biyobelirteç olması için çalışmalar sürmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır.

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

Çalışılan belirteçler hastalığın evresine göre karşılaştırıldığında tüm belirteçler

için erken evre hastalık ile ileri evre hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup mide kanserli hastalarda evreden bağımsız olarak anlamlı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

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

KAYNAKLAR

1. Page, M.R. and S. Patel, Gastric Cancer: Understanding its Burden, Treatment Strategies and Uncertainties in Management. *AJMC Evidence-Based Oncology*, 2017, June, p.6-12.
2. Ergüney S, Yavuz N, Mide Tümörleri; Sayek İ (editör). *Temel Cerrahi*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2013, p.1277-85.
3. Mansfield, P.F., D.I. Soybel, and W. Chen, Surgical management of invasive gastric cancer, 2015.
4. Mansfield, P.F., Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. *Uptodate*. Up to Date. MA: Waltham, 2018.
5. Huang QX, Ma J, Wang YS. Significance of preoperative ischemia-modified albumin in operable and advanced gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2018;22(3):477-485.
6. Sezgin B, Kinci MF, Pirinççi F, Camuzcuoğlu A, Erel Ö, Neşelioğlu S, Camuzcuoğlu H. Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Nov;46(11):2423-2429.
7. Gào X, Wilsgaard T, Jansen EHJM, Xuan Y, Anusriti A, Brenner H, Schöttker B. Serum total thiol levels and the risk of lung, colorectal, breast and prostate cancer: A prospective case-cohort study. *Int J Cancer*. 2020 Mar 1;146(5):1261-1267.
8. Eryılmaz MA, Kozanhan B, Solak I, Çetinkaya ÇD, Neselioglu S, Erel Ö. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients. *J Cancer Res Ther*. 2019 Jul-Sep;15(5):1062-1066.
9. Williams, P., et al., Gray's Anatomy. In: Collins P. *Embryology and Development*. Thirty Eighth Edition ed. 1995, New York: Churchill Livingstone Inc.-Persaud, K.M.a.T., *The Developing Human (Clinically Oriented Embryology)*. In: *The Digestive System*. Sixth Edition ed. 1998: WB Saunders Company.
10. Kitagawa, Y. and D.T. Dempsey, Mide, in Schwartz Cerrahinin İlkeleri, F.C. Brunicaudi, Editor. 2016, Güneş Tıp Kitabevleri. p. 1035-1098.
11. Gülçelik M. Ali, Güven Erhan, Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli, 2. cilt, p. 1188.
12. Arıncı, K. and A. Elhan, *Anatomi*, 1. Cilt, Güneş Kitabevi, ISBN.2006.

13. Gülçelik M, Ali, Güven Erhan, Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli, 2. cilt, p. 1189-1190.
14. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, ... RM-
Ijournal of, 2020 undefined. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *mdpi.com*.
15. Zhu A, gastroenterology AS-Jof clinical, 2012 undefined. Is gastric cancer again rising? *journals.lww.com*.
16. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2016.
17. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros ... -Google Akademik.
18. DMP. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol Lett*. 1998; 102-103: 227-234.
19. P P, DM P, J F. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projection of future burden. *Int J cancer*. 1993; 55(6): 891-903.
20. Türk Onkoloji Dergisi 2006; 21(2): 87-97
21. DF, CO, SG, CDJ. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg*. 2007; 94(9): 1162-1171.
22. AJ, RS, EW, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56(2): 106-130.
23. B S, A S. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(11): 1978-1985.
24. WF A, MC C, JF F, P C, PS R, CS R. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*. 2010; 303(17): 1723-1728.
25. DC, DJB, RB C, MN. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81(15): 1178-1182.
26. CLV, EN, BD, SF. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer*. 1990; 62(1): 136-137.
27. RS, MS, JM, GJAO, RM, WPP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 239-248.
28. A F, B P, M M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980-2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014; 50(7): 1330-1344.
29. BK E, AM N, AB M, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer*. 2014; 120(9): 1290-1314.
30. S K, T Y. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer*. 2001; 84(3): 400-405.
31. PC. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci*. 2011; 56(5): 1585-1586.
32. JF, HRS, FB, DF, CM, DMP. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. 2010; 127(12): 2893-2917.
33. TLA, KMF. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. 2014; 55(12): 621-628.
34. T M, K S. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA,

- Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol*.2013;43(11):1157-1158.
35. Y M, N O, Y H, et al. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21(WAF1/CIP1) expression bygastriccancer. *JPathol*.2005;205(1):65-73.
 36. Thebiologicalmodelofgastriccancerogenesis- PubMed.
 37. PC,MBP.Thegastricprecancerouscascade. *JDig Dis*.2012;13(1):2-9.
 38. RJH,AY C,CDT,MMY,JHH.Diagnosisand ManagementofGastricIntestinalMetaplasia:CurrentStatusandFuture Directions. *GutLiver*.2019;13(6):596-603.
 39. YH P, N K. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastriccancer. *J cancerPrev*. 2015;20(1):25-40.
 40. MIF,NM, IM, etal.Intestinalmetaplasiatypesand therisk ofgastriccancer:acohortstudy inSlovenia. *IntJ cancer*. 1994;57(3):324-329.
 41. JR J. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *J Clin Pathol*.1980;33(9):801-810.
 42. GM S, HJ O, EP D, RF K, AT A, MF D. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J ClinPathol*.1993;46(3):235-240.
 43. WK L, JJ S. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther*.2002;16(7):1209-1216.
 44. C Z, N Y, YL W, M W, T M, N M. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinalmetaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11(6):791-796.
 45. MFD,RMG,JHY,P C.Classificationand gradingofgastritis.TheupdatedSydney System.International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*.1996;20(10):1161-1181.
 46. LGC,ACdeV,JH,etal.ThestagingofgastritiswiththeOLGAsystem byusing intestinalmetaplasiaasan accuratealternativeforatrophic gastritis. *GastrointestEndosc*.2010;71(7):1150-1158.
 47. P C, MB P, KT W. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*.2010;105(3):493-498.
 48. ACde V, J H, RAde V, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict theintragastic extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc*.2009;70(1):18-25.
 49. CAG,JMS-A,JPG,PC.Utilityofsubtypingintestinalmetaplasiaasmarker ofgastriccancerrisk.Areviewof theevidence. *IntJ cancer*. 2013;133(5):1023-1032.
 50. RMG.Acid suppression andgastricatrophy:siftingfactfrom fiction. *Gut*.1998;43 Suppl1(Suppl1).
 51. JY P, D L-H, R V. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*.2013;77(2):284-292.
 52. K V, T I, M H, IM S, M S. Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives ofprobandswith perniciousanemiaandcontrols. *Scand JGastroenterol*.1979;14(2):129-139.

53. M C, M M, L G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1726-1730.
54. A M, JN B, A A, MS L, JR P. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10: 19-27.
55. Møller H, Heseltine E, Vainio H. Working group report on schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Meeting held at IARC, LYON, 7-14 June 1994. *Int J Cancer*. 1995;60(5):587-589.
56. Gastroenterology SC- Copinonin, 2005 undefined. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *journals.lww.com*.
57. EM E-O, M C, WH C, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
58. EME-O, CSR, MDG, et al. Increased risk of noncardiac gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1193-1201.
59. E G-G, FJ B-P, E E-O, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J cancer*. 2005;114(2):237-241.
60. TF, EME-O, FX, NS, MT, HS. Interleukin 1 beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology*. 2002;123(1):92-105.
61. W L, K P, L Z, D L, X M, W Y. Genetic polymorphisms of interleukin (IL)-1B, IL-1RN, IL-8, IL-10 and tumor necrosis factor {alpha} and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis*. 2005;26(3):631-636.
62. R R, A D, B N, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2004;53(8):1082-1089.
63. SZD, YM, XJF, et al. *Helicobacter pylori* infection induces oxidative stress and program cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun*. 2007;75(8):4030-4039.
64. HHX, NJT. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):16-26
65. SF M, J C, B A, S W, PR H. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1996;38(4):498-501.
66. Jones N, Shannon P, Cutz E, ... HY-TA journal, 1997 undefined. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *ncbi.nlm.nih.gov*. 1997;151(6).
67. S W, W B, J W, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: offence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology*. 1997;113(6):1836-1847.

68. NLJ, ASD, HAJ, PMS. Helicobacter pylori induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun.* 1999;67(8):4237-4242.
69. P C, MJ M. Helicobacter pylori and gastric atrophy--cancer paradoxes. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(23):1731-1732.
70. Lauwers G, Scott G, Cancer JH-, 1994 undefined. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Wiley Online Libr.*
71. A V, PJ N, DM P, et al. Helicobacter pylori induces plasminogen activator inhibitor 2 in gastric epithelial cells through nuclear factor-kappa B and RhoA: implications for invasion and apoptosis. *Cancer Res.* 2004;64(5):1695-1702.
72. RMP, SFM, KTT, et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(12):863-868.
73. DR, SH, MA, et al. Vacuolating cytotoxin and variants in Atg16L1 that disrupt autophagy promote Helicobacter pylori infection in humans. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1160-1171.
74. A M. Multistep activation of the Helicobacter pylori effector CagA. *J Clin Invest.* 2012;122(4):1192-1195.
75. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, ... AR-, 2004 undefined. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *science.sciencemag.org.*
76. S T, Y T, T T, S W, K S. Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. *Jpn J Cancer Res.* 1994;85(5):474-478.
77. Fox J, Dangler C, Taylor N, King A, research TK-C, 1999 undefined. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. *AACR.* 1999;59: 4823-4828.
78. SAL, DK, KNS, JWC, WS H, HC. Effect of diet and Helicobacter pylori infection on the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003;13(3):162-168.
79. A M-M, S S, M I, et al. Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardiac gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer.* 2004;7(1):46-53.
80. LZ Y, HJ G, JF B, et al. Expression of COX-2 proteins in gastric mucosal lesions. *World J Gastroenterol.* 2004;10(2):292-294.
81. BP van R, K S, A R, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach. *J Pathol.* 2002;196(2):171-179.
82. Lim H, Joo H, Choi J, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *AACR.* Published online 2000.
83. Kaise M, Miwa J, Suzuki N, ... SM-E journal of, 2007 undefined. Inducible nitric oxide synthase gene promoter polymorphism is associated with increased gastric mRNA expression of inducible nitric

- oxidesynthaseandincreased.*journals.lww.com*.
84. CAG,LL-
C.Helicobacterpylori,nutritionandsmokinginteractions:theirimpactingastriccarcinogenesis.*ScandJ Gastroenterol*. 2010;45(1):6-14.
 85. Z L, X Y, F S, J J. The association of garlic with Helicobacter pylori infection and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis.*Helicobacter*. 2018;23(5).
 86. HJ K, YS W, KT N, et al. Vitamin D₃ upregulated protein 1 deficiency promotes N-methyl-N-nitrosourea and Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis in mice.*Gut*. 2012;61(1):53-63.
 87. MJB,JP.Parasitism by the “slow” bacterium Helicobacter pylori leads to altered gastric homeostasis and neoplasia.*J Clin Invest*. 1994;94(1):4-8.
 88. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention-PubMed.
 89. Nutrition GB-TA journal of clinical, 1991 undefined. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence.*academic.oup.com*. Published online 1991.
 90. HR F, S M. Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in Helicobacter pylori-infected populations? *Nutr Rev*. 2002;60(1):34-36.
 91. YC,DHL,HSO,etal.Higher prevalence of obesity in gastric cardia adenocarcinoma compared to gastric non-cardia adenocarcinoma.*Dig Dis Sci*. 2012;57(10):2687-2692.
 92. P Y, Y Z, B C, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies.*Eur J Cancer*. 2009;45(16):2867-2873.
 93. Brenner H, Arndt V, ... TS-... J of the, 2000 undefined. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma.*Wiley Online Libr*.
 94. EM E-O, K O, LS M, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of H. pylori.*Gastroenterology*. 2000;118(1):22-30.
 95. AC W, C O-H, MR F, PG I. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma.*Lancet (London, England)*. 1991;338(8776):1175-1176
 96. J P, S H, L R, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994;330(18):54-61.
 97. M E, B S, R H, A G, S C, HK M-H. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strain expressing the CagA protein.*Gastroenterology*. 1997; 112(5):1482-1486.
 98. CSC,LTC,JCY,JTL,KCC,JTW.Isolation of a Helicobacter pylori protein, FldA, associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach.*Gastroenterology*. 1999;117(1):82-88.
 99. L M, A B, A K, et al. BCA-1 is highly expressed in Helicobacter pylori-induced

- mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. *J Clin Invest*. 1999;104(10).
100. MS, GK, AM, AM, EB, BB. A comparison of *Helicobacter pylori* and *H. heilmannii* gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(1):28-33.
 101. WCL, HFT, SHK, et al. Translocation of *Helicobacter pylori* Cag A into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(14):5740-5748.
 102. A M, N L, LP A, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology*. 2000;118(5):821-828
 103. LA B, G G, Z H, R H, JF F. Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer*. 1989;59(5):810-813.
 104. Hsing A, Hansson L, McLaughlin J, Cancer ON-, 1993 undefined. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Wiley Online Libr*.
 105. AM L, O L, G G, GM D, MS L, LM M. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer*. 2011;117(6):1163-1171.
 106. L V, E L, J O, B A. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375-382
 107. RFH, MJ B, CMD, SPW, PSD. Multifocal gastric carcinoma, achlorhydria, and hypergastrinaemia. *Lancet (London, England)*. 1985;1(8435):951-954.
 108. Shibata D, pathology LW-TA journal of, 1992 undefined. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *ncbi.nlm.nih.gov*. 1992;140(4).
 109. KT. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol*. 2000;53(5):255-261.
 110. TB, MM, MM, et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2009;101(3):530-533.
 111. MS C, H U, JM C, et al. CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):2995-3002.
 112. K S, JM C, M S, et al. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Int J cancer*. 2004;112(2):273-278.
 113. MK, MT, HS, et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer*. 2006;106(7):1467-1479.
 114. Kaneda A, Kaminishi M, Yanagihara K, research TS-C, 2002 undefined. Identification of silencing of nine genes in human gastric cancers. *AACR*. 2002;62:6645-6650.
 115. T E, Y K, S U, et al. Increased DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein expression correlates significantly with poor tumor differentiation and frequent DNA hypermethylation.

- hylation of multiple CpG islands in gastric cancers. *Am J Pathol.* 2004;164(2):689-699.
116. MF. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2010;60(5):337-350.
 117. J Z, H J, K F C, et al. Zinc finger E-box binding factor 1 plays a central role in regulating Epstein-Barr virus (EBV) latent-lytic switch and acts as a therapeutic target in EBV-associated gastric cancer. *Cancer.* 2012;118(4):924-936.
 118. G M, R P, M C C, C S R. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 2009;137(3):824-833.
 119. J van B, Azur H, E K K, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):664-670.
 120. M S W, C T S, C C W, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology.* 2000;118(6):1031-1038.
 121. J H L, S H K, S H H, J S A, E S L, Y S K. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(3):354-365.
 122. M F, J M C, H U. Pathology and molecular pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2001;258: 91-102.
 123. B H S, J E H, H J J, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4441-4449.
 124. S T, S S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):75-83.
 125. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases - PubMed.
 126. J V J, M J H, P E, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol.* 1996;25(3):494-504.
 127. S K, T H. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7(1):41-55.
 128. K S, Y K, M K, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J cancer.* 2006;119(1):196-201.
 129. B P, C L, C F, N L. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104(1):198-207. M T, M T, S F, M H, T S. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55(1):101-106.
 130. TAKAHASHI M, KOKUBO T, ... FF- ... J J of, 1984 undefined. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *jstage.jst.go.jp.* 1984;75: 494-501.
 131. Park B, Shin A, Park S K, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fr

- uitintakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22(11):1497-1502.
132. N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids - PubMed.
 133. You W, Zhang L, Yang C, Chang Y, ... HI-CE, 1996 undefined. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *AACR*. Published online 1996.
 134. CAG, PJ, GP, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):345-354.
 135. H Z, X Y, C Z, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One*. 2013;8(8).
 136. SC L, N O, A W. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1078-1087.
 137. V B, D L, KZ G, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599-1600.
 138. SC L, E G, A W. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1271-1283.
 139. R L-L, AK P, A N, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):689-701.
 140. Langman M. Genetic influences upon gastric cancer... - Google Akademik.
 141. LC H, HA L, A B, N Z. Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1965;273(12):633-637.
 142. I A, HH B, JA R. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1953;1(4814):799-801.
 143. G E, H H, K R, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1280-1285.
 144. Institute WH - J of the NC, 1958 undefined. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *academic.oup.com*.
 145. Wynder EL, Kmet J, Duncanson N, Segi M. *AN EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF GASTRIC CANCER THE STUDY OF GASTRIC CANCER PRESENTS A*.
 146. Berndt H, Wildner GP, Klein K. Regional and social differences in cancer incidence of the digestive tract in the German Democratic Republic. *Neoplasma*. 1968;15(5):501-515.
 147. DJB, DC, CO, CW. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer*. 1990;61(4):575-578.
 148. J P, CC M. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*. 1990;62(3):440-443.

149. M C, M M, L G, et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1726-1730.
150. Murakami, T., Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*, 1971. 11(3): p. 53-55.
151. Henke, F., et al., *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Vol. 1. 2. 1924: J. Springer.
152. Borrmann, R., v. F. Henke, and O. Lubarsch, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, 1926.
153. Lauren, P., The two histological main types of gastric carcinoma, an attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965. 64: p. 31-49.
154. Ming, S. C., Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*, 1977. 39(6): p. 2475-2485.
155. Catalano, V., et al., Gastric cancer. Critical reviews in oncology/hematology, 2009. 71(2): p. 127-164.
156. Mulligan, R., Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. *Pathology Annual*, 1971. 7: p. 349-415.
157. Jass, J., Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 1980. 33(9): p. 801-810.
158. Molés, J., et al., Plastic linitis as a manifestation of metastases from breast cancer. *Gastroenterologia y hepatologia*, 2002. 25(9): p. 549-551.
159. Hamilton, S. R. and L. A. Aaltonen, Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 48. 2000: IARC press Lyon:.
160. Klöppel, G., et al., Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World journal of surgery*, 1996. 20(2): p. 132-141.
161. Matias-Guiu, X. and M. Guix, Hepatoid gastric adenocarcinoma. *Pathology-Research and Practice*, 1989. 185(3): p. 397-400.
162. Shin, W. S., et al., Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *American journal of clinical pathology*, 1996. 105(2): p. 174-181.
163. Rychterova, V. and I. HÅgerstrand, Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS*, 1991. 99(7-12): p. 1008-1012.
164. Mori, M., A. Iwashita, and M. Enjoji, Squamous cell carcinoma of the stomach: report of three cases. *American Journal of Gastroenterology*, 1986. 81(5).
165. Levy, R., B. Czernobilsky, and B. Geiger, Cytokeratin polypeptide in gastrointestinal adenocarcinomas displaying squamous differentiation. *Human pathology*, 1992. 23(6): p. 695-702.
166. Gorczyca, W. and S. Woyke, Endoscopic brushing cytology of primary gastric choriocarcinoma. A case report. *Acta cytologica*, 1992. 36(4): p. 551.
167. Hamilton SR, Aaltonen LA. WHO. Pathology and genetics of tumours of

- thedigestivesystem:IARCpressLyon;2000 p38-44.
168. AkdoganRA,AslanM,ÖzdenAveark.MideTümörleri.TürkGastroenterolojiVakfı2002;107-12.
 169. Sökücü N, Topuz E, Acunas B, Aykan NF. Mide Kanserinin Tanısı ve CerrahiTedavisi.SindirimsistemikanserleriİstanbulOnkolojiEnstitüsüYayınları1998;217-29.
 170. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al. Cancer of the stomach. A patient carestudybythe American Collegeof Surgeons. *AnnSurg*1993;218(5):583-92.
 171. Lai I, Lee W, Huang M, Hepato-gastroenterology HL-, 2002undefined. Comparison of serum CA72-4,CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence.*europemc.org*.
 172. Mihmanli M, Dilege E, Demir U, ... HC-H, 2004undefined. The use of tumor markers as predictors ofprognosisingastric cancer.*europemc.org*.
 173. B B, S S, R S, S L. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancersindividuallyand incombination (ROCcurveanalysis).*CancerBiolMed*.2013;10(3):148-157.
 174. XZ C, WK Z, K Y, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses basedon Chinese population.*MolBiolRep*.2012;39(9):9031-9039.
 175. Gold, R.P., et al., Early gastric cancer: radiographic experience. *Radiology*,1984. 152(2): p. 283-290.
 176. Nelson,S.,Thediscoveryofgastriculcersandthedifferentialdiagnosisbetweenbenignancy and malignancy. *Radiologic Clinics of North America*, 1969. 7(1):p. 5-25.
 177. Graham D, Schwartz J, Cain G, Gastroenterology FG-, 1982undefined. Prospective evaluation ofbiopsy number inthediagnosisofesophagealandgastric carcinoma.*Elsevier*.
 178. SBE,CCC.TheAmerican JointCommitteeonCancer:the7th editionoftheAJCCcancerstagingmanualandthefutureof TNM.*AnnSurg Oncol*.2010;17(6):1471-1474.
 179. CP D, AW L, NH S, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. Acomparativestudy.*AnnIntern Med*.1984;101(4):538-545.
 180. Iishi, H., M. Tatsuta, and S. Okuda, Diagnosis of simultaneous multiple gastriccancers by the endoscopic Congo red-methylene blue test. *Endoscopy*, 1988.20(02):p. 78-82.
 181. Kim,S.J.,etal.,Peritonealmetastasis:detectionwith16–or64–detectorrowCTin patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*, 2009. 253(2): p.407-415.
 182. Lowy, A.M., et al., Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*, 1996.119(6):p. 611-614.
 183. Power,D.G.,etal.,Endoscopicultrasoundcanimprovetheselectionforlaparoscopy in patients with localized gastric cancer. *Journal of the AmericanCollegeof Surgeons*, 2009. 208(2): p. 173-178.
 184. Japanese classification of gastric carcinoma-Association JGC.Gastric

- cancer1998;1(1):10-24.
185. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
 186. Dupont JB, Lee JR, Burton GR, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer*. 1978;41:941-947.
 187. Ahlgren JD, Macdonald JS. *Gastrointestinal oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 1992.
 188. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf (Erişim Tarihi: 6.8.2021).
 189. Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, et al. Gastric cancer, version 2.2013. *Journal of the national comprehensive cancer network*. 2013;11(5):531-46.
 190. Network NCC. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Central Nervous System Cancers Version. 2011;2:19-21.
 191. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European journal of cancer*. 2011;47(15):2306-14.
 192. Ueda S, Hironaka S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007 trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2012.
 193. Ott K, Lordick F, Blank S, Büchler M. Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(6):743-58.
 194. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
 195. Hartgrink H, Van de Velde C, Putter H, Songun I, Tessaar M, Kranenbarg EK, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long-term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(6):643-9.
 196. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD 07-FFCD9703 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18_suppl):4510-.
 197. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for

- resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(1):11-20.
198. Guo M-G, Zheng Q, Cheng Z, Wang Y, Feng C-N, Yang Z. The combination of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of T4 stage gastric cancer. *Surgical Oncology*. 2010;19(1):1-3.
 199. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Pazdur R, Dumas P, Ajani JA. Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. *Annals of surgery*. 1999;229(3):303.
 200. Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(7):868.
 201. Cheeseman S, Joel S, Chester JD, Wilson G, Dent J, Richards F, et al. A modified de Gramont regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2002;87(4):393-9.
 202. Grau JJ, Martín M, Fuster J, Pera M, García-Valdecasas JC, Bombí JA, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. *Journal of surgical oncology*. 2003;82(4):234-40.
 203. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(10):725-30.
 204. Min C, Bangalore S, Jhavar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*. 2014;86(2):79-85.
 205. Bouche O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Annals of oncology*. 2005;16(9):1488-97.
 206. van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, Steyerberg E, Henegouwen MvB, Wijnhoven B, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(22):2074-84.
 207. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379(9813):315-21.
 208. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(2):317-28.
 209. Hansen EK, Roach M. *Handbook of evidence-based radiation oncology*: Springer; 2010.
 210. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with

- D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J clin oncol*. 2012;30(3):268-73.
211. Roth A, Kolaric K, Zupanc D, Oresic V, Roth A, Ebling Z. High doses of 5-fluorouracil and epirubicin with or without cisplatin in advanced gastric cancer: a randomized study. *Tumori Journal*. 1999;85(4):234-8.
 212. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
 213. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5):443-51.
 214. Satoh T, Xu R-H, Chung HC, Sun G-P, Doi T, Xu J-M, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN—a randomized, phase III study. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(19):2039-49.
 215. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro- oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(10):1372-84.
 216. Shah MA, Kang Y-K, Thuss-Patience PC, Ohtsu A, Ajani JA, Van Cutsem E, et al. Biomarker analysis of the GATSBY study of trastuzumab emtansine versus a taxane in previously treated HER2-positive advanced gastric/gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):803-16.
 217. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(8):1371-9.
 218. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *International journal of surgical pathology*. 2002;10(4):247-56.
 219. Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, et al. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World journal of surgical oncology*. 2012;10(1):1- 8.
 220. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(11):1224-35.
 221. Lordick F, Bodoky G, Chung H, Kurteva G, Kang Y, Oh S, et al. Cetuximab in

- combination with capecitabine and cisplatin as first-line treatment in advanced gastric cancer: Randomized controlled phase III EXPAND study. *Annals of Oncology*. 2012;23:ix11.
222. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AFC, Wotherspoon A, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(6):481-9.
 223. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):821–33.
 224. Karadurmuş N, Kaya A, Göksel T, Yılmaz Ü, Tülek N. [Immunotherapy and multidisciplinary approach to treatment in lung cancer]. *Tuberk Toraks*. 2020 Mar;68(1):66–75.
 225. Panda, A.; Mehnert, JM; Hirshfield, KM; Riedlinger, G.; Damare, S.; Saunders, T.; Kane, M.; Sokol, L.; Stein, Minnesota; Poplin, E.; ve ark. EBV pozitif mide kanserinde immün aktivasyon ve avelumab'tan faydalanma. *J. Natl. Kanser Enst*. **2017** , *110* , 316–320.
 226. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:2461.
 227. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:2836.
 228. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. *JAMA Oncol* 2019; 5:546.
 229. <https://www.esmo.org/oncology-news/fda-approves-nivolumab-in-combination-with-chemotherapy-for-metastatic-gastric-cancer-and-oesophageal-adenocarcinoma>)
 230. Kohei Shitara et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. Published online September 3, 2020)
 231. Ajani, J.A., et al., Gastric cancer, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2019.
 232. Association, J.G.C., Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric cancer*, 2011. 14(2): p. 113-123.
 233. Pu, Y.-W., et al., Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Saudi Med J*, 2013. 34(12): p. 1223-1228.
 234. Coburn, N., et al., Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*, 2018, p. 104-115.
 235. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2007;39(1):44-84.
 236. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in

- human disease: an overview. *Methods in enzymology*. 1990;186:1-85.
237. Temizsoylu DJAD. MEHMETAKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ. 2016;4(41).
 238. Fang Y-Z, Yang S, Wu GJN. Free radicals, antioxidants, and nutrition. 2002;18(10):872-9.
 239. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy CJIjobsI. Free radicals, antioxidants in disease and health. 2008;4(2):89.
 240. Özkan A, Fışkın KJTHOD. Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler. 2004;14:52-60.
 241. Makarov V, Makarova M, Selezneva AJVP. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. 2005;74(1):10-3.
 242. Sen CK, Packer LJTAjocn. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. 2000;72(2):653S-69S.
 243. Turell L, Radi R, Alvarez BJFRB, Medicine. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. 2013;65:244-53.
 244. Cremers CM, Jakob UJJoBC. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. 2013;288(37):26489-96. 72
 245. Biswas S, Chida AS, Rahman IJBp. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. 2006;71(5):551-64.
 246. Erel O, Neselioglu SJCb. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. 2014;47(18):326-32.
 247. Şahinarslan A. İskemi modifiye albümin, miyokart perfüzyon sintigrafisinin tanısal gücünü artırabilir mi? [Can ischemia modified albumin increase diagnostic power of myocardial perfusion scintigraphy?]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2016 Jul;44(5):361-2
 248. Islami, F.; Goding Sauer, A.; Miller, KD; Siegel, RL; Fedewa, SA; Jacobs, EJ; McCullough, ML; Patel, AV Rate and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J. Clin*. 2018 , 68 , 31–54
 249. Carini, F.; Mazzola, M.; Rappa, F.; Jurjus, A.; Geagea, AG; El Kattar, S.; Bou-Assi, T.; Jurjus, R. Colorectal Carcinogenesis: Oxidative Stress and the Role of Antioxidants. *Anticancer Res*. 2017 , 37 , 4759–4766.
 250. Klaunig, JE Oxidative Stress and Cancer. *Curr. pharmacy Des*. 2018 , 24 , 4771–4778.
 251. Ozcan E, Salim N. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47: 326-332.
 252. George E, Hiro L. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem* 1979; 93: 98-102.
 253. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec 1;49(11):1603-16.
 254. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(SI-2):1728-1738.

255. A. ÖZDEMİR Et Al. "The Association Between Thiol-Disulphide Balance And Breast Cancer," Hastalıkta ve Sağlıkta Biyobelirteçler Uluslararası 2. Türkiye in vitro Diyagnostik Sempozyumu 2017
256. B. Sezgin Et Al. , "Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer.," The journal of obstetrics and gynaecology research , vol.46, no.11, pp.2423-2429, 2020
257. B. Sezgin Et Al. , "Assessment of thiol disulfide balance in early-stage endometrial cancer," Journal of Obstetrics and Gynaecology Research , vol.46, no.7, pp.1140-1147, 2020
258. Şener MU, Sönmez Ö, Keyf İA, Erel Ö, Alışık M, Bulut S, Erdoğan Y. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Lung Cancer. Turk Thorac J. 2020 Jul;21(4):255-260.
259. B. BİLGİN Et Al. , "Evaluation of dynamic serum thiol-disulphide homeostasis in colorectal cancer," Journal of Oncological Sciences 2019
260. M. Hizal Et Al. , "Evaluation of dynamic serum thiol/disulfide homeostasis in locally advanced and metastatic gastric cancer," Journal of Oncological Sciences vol.4, no.1, pp.1-4, 2018
261. Gülçelik M. Ali, Güven Erhan, Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli, 2. cilt, p. 1213-1214.
262. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=f10Kw4p1rmMDotyKRdYv1A0RnkPsPbpjgyNseI7DB3KoLdgL9-E43ocfg50s1Cuq>
263. Koukourakis ve diğerleri, 2003
264. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. Cancer Research 2011;71:2411-6)
265. Jokela EMK, Kauppila JH; FINEGO group. Preoperative hemoglobin count and prognosis of esophageal cancer, a population-based nationwide study in Finland. Eur J Surg Oncol. 2022 Mar;48(3):548-552.