

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**MİDE KANSERİ TANILI HASTALARDA
GALANİN VE OBESTATİN
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Furkan Ali UYGUR

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğretim Üyesi Esra DİŞÇİ

ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Midenin Anatomisi.....	3
2.1.1. Midenin Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Midenin Anatomisi	3
2.1.3. Midenin Lenfatik Sistemi	5
2.1.4. Midenin İnnervasyonu	7
3. MİDE KANSERİ	8
3.1. Etiyoloji	8
3.2. Prekanseroz Lezyonlar	10
3.2.1. Gastrik Polipler	10
3.2.2. Menetrier Hastalığı (Hipertrofik Gastropati).....	10
3.2.3. Parsiyel Mide Rezeksiyonu	10
3.2.4. Pernisioz Anemi.....	11
3.2.5. Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi.....	11
3.2.6. Familial Adenomatöz Polipozis	12
3.2.7. Gastrik Epitelyal Displazi	12
3.3. Patolojik İnceleme	13
3.3.1. Erken Mide Kanseri	13
3.3.2. İlerlemiş Mide Kanseri	13
3.3.3. Mide Kanserinin Mikroskopisi	14
3.3.4. Mideye Metastaz Yapan Kanserler.....	16

3.3.5. Diğer Mide Kanserleri	16
3.4. Mide Kanserinde Tanı	17
3.4.1. Klinik Bulgular	17
3.4.2. Laboratuvar Bulguları.....	18
3.4.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri	18
3.5. Tedavi	25
3.5.1. Kemoterapi	25
3.5.1.1. Adjuvan Kemoterapi	25
3.5.1.2. Neoadjuvan Tedavi	26
3.5.2. Kemoimmünoterapi	27
3.5.3. Radyoterapi.....	27
3.5.3.1. Preoperatif Radyoterapi	27
3.5.3.2. Postoperatif Radyoterapi.....	28
3.5.4. Cerrahi Tedavi	28
4. GALANİN.....	30
5. OBESTATİN	31
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
6.1. Biyokimyasal Analiz	32
6.2. İstatistik Analiz.....	33
7. BULGULAR	34
8. TARTIŞMA	38
9. SONUÇ.....	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	51
Ek 1 .Genel Cerrahi Kurul Onayı	51
Ek 2. Cerrahi Birimler Kurul Onayı	52
Ek 3 Etik Kurul Onayı.....	55
Ek 4. Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. TNM Evrelemesi.....	22
Tablo 2. The Union for International Cancer Central (UICC) TNM sınıflaması	23
Tablo 3. İleri Evre Mide Kanserinde en çok uygulanan kombine kemoterapi protokolleri	27
Tablo 4. Çalışmaya katılan grupların dağılımı	34
Tablo 5. Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 6. Çalışmaya katılanların yaş dağılımı	35
Tablo 7. Çalışmaya katılanlarda ölçülen serum galanin(pg/ml) düzeyleri.....	35
Tablo 8. Çalışmaya katılanlarda ölçülen serum obestatin (ng/ml) düzeyleri	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin şematik görünümü	4
Şekil 2. Mide ve Duodenum Kanlanması	5
Şekil 3. Midenin Lenfatik Drenajı	6
Şekil 4. Midenin Vagal İnnervasyonu	7
Şekil 5. İleri Evre Mide Kanseri Makroskopik Sınıflaması.....	14
Şekil 6. Midenin Lenf Nodu İstasyonları.....	24



GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik 1.** Hasta ve Kontrol Grubunda Ölçülen Serum Galanin Düzeyleri35
- Grafik 2.** Hasta ve Kontrol Grubunda Ölçülen Serum Obestatin Düzeyleri.....36
- Grafik 3.** Serum Obestatin ile Galanin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon37



KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfa-fetoprotein
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
B-Hcg	: β -Human Koryonik Gonadotropin
CEA	: Karsinoemriyojenik Antijen
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
ELISA	: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay
EBV	: Epstein Barr Virüsü
GAL	: Galanin
GPR	: G Proteine Bağlı Reseptör
H.PYLORİ	: Helikobakter Piloni
KAG	: Kronik Atrofik Gastrit
KT	: Kemoterapi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCNN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PAS	: Periyodik Asitt Schiff
PBPS	: Proteine Bağlı Polisakkarit
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
TNM	: Tümör Nod Metastaz
UICC	: The Union for International Cancer Central
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde tüm bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran ve cerrah olarak yetişmemiz için çaba harcayan hocalarım; Prof. Dr. Durkaya ÖREN'e, Prof. Dr. S. Selçuk ATAMANALP'e, Prof. Dr. M. İlhan YILDIRGAN'a, Prof. Dr. M. Nuran AKÇAY'a, Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK'a, Doç. Dr. Erdem KARADENİZ'e, Dr. Öğr. Üyesi Ercan KORKUT'a, Dr. Öğr. Üyesi Nurhak AKSUNGUR'a, Dr. Öğr. Üyesi Necip ALTUNDAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Salih KARA'ya, Op. Dr. Mesut YUR'a, Op. Dr. Evren PEKER'e, Op. Dr. M. Suphi TURGUT'a ve Op. Dr. Ferdi CAMBAZTEPE'ye teşekkür ederim.

Tez çalışmamda büyük emeği geçen Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Esra DİŞÇİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince mesleki yardımlaşmalarımızdaki uyum ve değerli arkadaşlıkları için tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bana hep destek ve yardımcı olan genel cerrahi kliniği tüm çalışanlarına en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime, hayatıma girdiği günden itibaren sevgisini ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve her anımda yanımda olan sevgili eşim Sena UYGUR'a ve kızım Duru UYGUR'a minnettarım.

Dr. Furkan Ali UYGUR

ÖZET

Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Galanın ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi

Amaç: Dünyada görülen beşinci en sık kanser mide kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir. Geç belirti vermesi ve kendine spesifik semptomları olmaması nedeniyle sinsi bir hastalık olarak kabul edilir. Erken evrede yakalandığı zaman sağkalım oranları ciddi oranda artmaktadır. Erken evrede tanı koymanın önemi göz önüne alındığında tarama programları ve biyokimyasal tetkikler hastalığın sürveyansı için çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, mide kanseri patogenezi açıklamaya ve tanısını hızlandırmaya katkı sağlamak için serum obestatin ve galanın düzeylerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Mide kanseri tanısı konulan 30 hasta ile sağlıklı veya benign mide hastalığı olan 30 kişiden oluşan kontrol grubundan alınan kan örneklerini serumlarına ayırdıktan sonra obestatin ve galanın düzeyleri ticari olarak satın alınan Elabscience marka (sırasıyla Kat No: E-EL-H1989 ve E-EL-H1301 , Elabscience, Texas, USA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubuna ait serum obestatin ve galanın değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t-testi (independent t-testi, student's t-testi) kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p < 0,05$ kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubunda (ortalama: $40,21 \pm 5,82$ ng/dl) bakılan serum obestatin değerleri kontrol grubunda (ortalama: $15,15 \pm 3,32$ ng/dl) bakılan obestatin değerlerine göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$). Hasta grubunda (ortalama: $19,73 \pm 5,04$ pg/ml) bakılan galanın

değerleri kontrol grubunda (ortalama: $35,59 \pm 10,94$ pg/ml) bakılan galanin değerlerine göre daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).

Sonuç: Mide kanseri tanılı hastaların serum obestatin düzeylerinin sağlıklı insanlara ve benign mide hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek seyrettiği serum galanin düzeylerinin ise düşük seyrettiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Galanin, Obestatin



ABSTRACT

Determination of Galanin And Obestatin Levels in Patients With Gastric Cancer

Purpose: Gastric cancer is the fifth common cancer in the world and the third most common cause of cancer-related death. It is considered as an insidious disease since it has late symptoms and no specific symptoms. If it is diagnosed at an early stage, survival rates increase significantly. Considering the importance of diagnosing at an early stage, screening programs and biochemical tests are very important for surveillance of the disease. The aim of this study is to determine serum obestatin and galanin levels in order to contribute to explain the pathogenesis of gastric cancer and to accelerate its diagnosis

Method: After separating blood samples taken from 30 patients diagnosed with gastric cancer and a control group of 30 healthy or benign gastric disease into their serum, the levels of obestatin and galanin were analyzed with ELISA method on the Dynex (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) brand automatic ELISA reader device according to the standard protocol recommended by the manufacturer with commercially purchased Elabscience (Catalog no: E-EL-H1989 and E-EL-H1301, Elabscience, Texas, USA, respectively) brand ELISA kits. Statistical analysis was carried out with IBM-SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States). Normal distribution of variables was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Independent samples t-test (independent t-test, student's t-test) was used to compare serum obestatin and galanin values of the patient and control groups. Correlation between variables was tested using Pearson correlation method. Results were presented as “mean \pm standard deviation (SD)” and differences between groups were evaluated at a significance level of $p < 0.05$.

Findings: In our study, serum obestatin values in the patient group (mean: 40.21 ± 5.82 ng/dl) were found to be higher than the obestatin values in the control group (mean: 15.15 ± 3.32 ng/dl) and a statistically significant difference was found ($p < 0.001$). Galanin values in the patient group (mean: 19.73 ± 5.04 pg/ml) were found

to be lower than the galanin values in the control group (mean: 35.59 ± 10.94 pg/ml) and a statistically significant difference was found ($p < 0.001$).

Conclusion: It was found that serum obestatin levels of patients with gastric cancer were higher and their serum galanin levels were lower than the normal people and the patients with benign gastric diseases.

Keywords: Gastric cancer, Galanin, Obestatin



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri günümüzde önemli bir kanser türüdür. Dünyada görülen beşinci en sık kanser mide kanseridir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir [1]. Mide kanserinin görülme sıklığı Japonya, Çin gibi birçok Uzak Doğu ülkesinde ve ülkemizin doğu illerinde yüksek seyretmektedir [2]. Mide kanserinin görülme sıklığında azalma olsa da halen kendine özgü klinik özellikleri olmaması ve geç sağlık kurumu başvurusu olması nedeniyle erken evrede tanı konulamayan bir hastalıktır [3]. Mide kanseri için risk faktörleri çevresel ve genetik faktörleri içerir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, yüksek nitrat tüketimi, tuz oranı yüksek ve tütülenmiş gıdaların tüketilmesi, sigara, A kan grubu, E-kaderin gen mutasyonu mide kanserinde başlıca risk faktörleridir [4]. Mide tümörünün geniş cerrahi sınırlarla komplet rezeksiyonu halen küratif anlamda tedavinin standardı olarak kabul edilmektedir [5].

Mide kanseri tanısında altın standart günümüzde halen gastroskopidir. Bilgisayarlı tomografi, endoskopik ultrasonografi gibi ek görüntüleme yöntemleri ile hastalığın evrelemesi yapılmaktadır. Gastroskopi kişiye bağlı bir değerlendirme olup uygulamasında eğitilmiş insan kaynağına gereksinim duyulmaktadır. Mide kanserinin ilerlemiş evrelerinden birisi olan linitis plastica durumunda ise hastalık submukoza ve muskularis mukoza tabakalarını tutarken yüzeysel mukoza tabakasında tümör bulunmadığında tanı atlanabilmektedir [6]. Bu ve benzer durumlar mide kanserinde tanı koymayı yüksek maliyetli ve zorlaştırıcı bir sürece götürmektedir.

Ghrelin geni tarafından kodlanan 23 amino asitli bir peptid olan obestatinin insan vücudunda birçok kanserin patogeneğinde, fizyolojik fonksiyonda ve birçok hastalıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Obestatinin yapılan çalışmalarda gastrik kanser hücrelerinin mitogenezini uyardığı ortaya konmuştur [7].

Beyinde ve barsakta sentezlenen 29/30 amino asitli peptid olan galanin enerji metabolizmasını, düz kas kasılmasını ve mide asidi salgısını modüle etmektedir. Galanin ile tedavinin ratlarda gastrointestinal kanser gelişimini engellediği ve gastrointestinal tümör hacmini ve ağırlığını azalttığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [8].

Bu çalışmada mide kanseri lehine histopatolojik tanı almış erişkin hastaların operasyon öncesi dönemde ve benign mide hastalığı olan veya herhangi bir gastrik patoloji saptanmayan bireylerden alınan kan örneklerinden elde edilen serumda obestatin ve galanın düzeylerinin belirlenerek mide kanserinde belirteç olarak kullanılabilirliğini incelemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

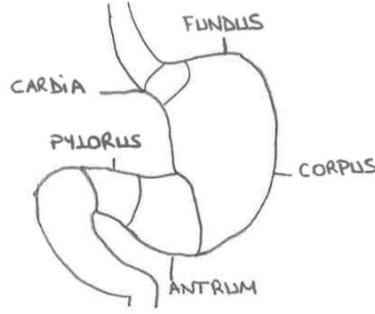
2.1. Midenin Anatomisi

2.1.1. Midenin Embriyolojisi

Mide embriyonik hayatta foreguttan (ön barsak) gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Gestasyonun 4. haftasında foregutun distal ucunda oluşan bir fuziform dilatasyon olarak görülür ve buradan mide gelişir. Bu gelişim sırasında dorsal kısmın ventral kısımdan daha hızlı büyümesi; 7-8. haftalarda midenin kraniokaudal eksen boyunca rotasyonu ve embriyo boyunun büyümesi ile de midenin normal anatomik pozisyonu ve şekli ortaya çıkar. Rotasyon ile özefagusun sağ ve sol kenarı boyunca uzanarak mideye gelen vagal sinirler de yer değiştirir. Sol vagal sinir midenin anteriorunda sağ vagal sinir ise midenin posterioruna yerleşir. Rotasyon sonunda kranial kısım sola ve hafifçe aşağıya hareket ederek piloru, kaudal kısım sağa ve yukarıya doğru hareket ederek fundusu oluşturur. Sonuç olarak mide eksenini, vücut eksenine paralel olarak yerleşmiş olur [9].

2.1.2. Midenin Anatomisi

Duodenum ile özefagus arasında kalan bir sindirim sistemi organı olan mide topografik olarak 5 kısma ayrılır. Kardiya; mide ile özefagusun birleştiği alana denilir. Fundus; midenin en üst kısmını oluşturur ve süperiorunda diafragma, lateralinde dalak ile sınırlıdır. Korpus; fundusun inferiorunda yer almaktadır. Antrum; midenin alt ve orta kısmının birleşerek oluşturduğu çentik olan incisura angularis ile pilor arasındaki kalan yerdir. Pilor; mide ile duodenum arasındaki geçiş alanıdır. Mide fundusu ile özefagusun sol alt sınırı arasındaki açığa his açısı denmektedir. Mide çıkımında duodenum bulbusu ile pilor arasında pilor sfinkteri bulunmaktadır [10].

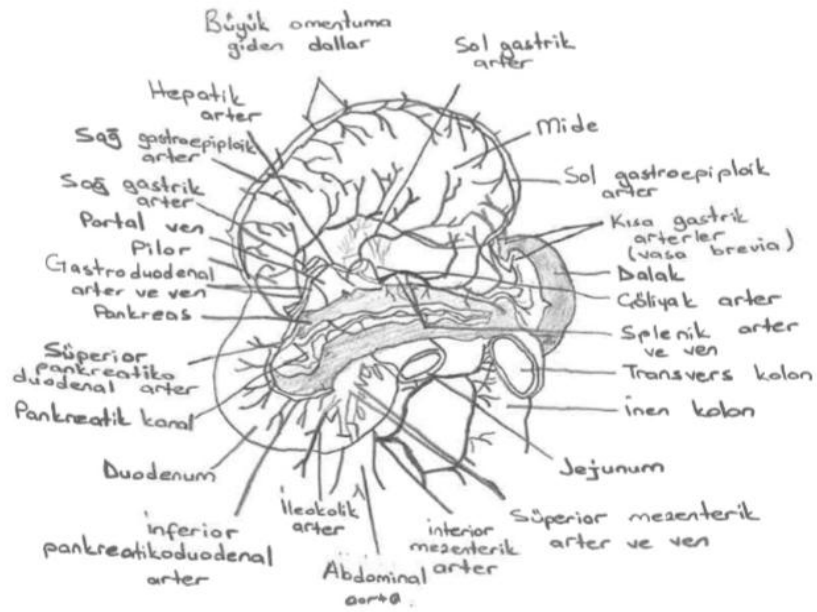


Şekil 1. Midenin şematik görünümü

Midenin büyük kısmı batın üst kadranında lokalizedir. Gastroözofageal bileşke yukarıda diafragmatik hiatusun 2-3 cm aşağısında yer alır ki bu alanda 7. kondrosternal eklemden geçen kesite denk gelir. Büyük kurvatur proksimalini dalağa bağlayan yapı ise gastrosplenik ligamandır [11]. Karaciğerin ön ve arka yüzünü örten alt kenarında mideye uzanan visseral peritona hepatogastrik ligament (küçük omentum) denir. Bu visseral peritonun duodenum 1. kıtasına uzanan kısmına ise hepatoduodenal ligament adı verilir. Özefagus distali ile kardiya kısmını örten periton ise buradan diafragmaya uzanır ve gastrofrenik ligamenti oluşturur. Yukarıda büyük kurvaturdaki periton sol tarafta dalağı örter ve gastrosplenik ligamenti oluşturur. Mide büyük kurvatur distal tarafı ile transvers kolon arasındaki periton yapraklarından oluşan yapı gastrokolik ligament olarak isimlendirilir [12].

Midenin kanlanmasının büyük bölümü çölyak trunkusdan olur. Mideyi besleyen dört temel arter mevcut olup bunlar; küçük kurvatur boyunca sağ ve sol gastrik arterler, büyük kurvatur boyunca sağ ve sol gastroepiploik arterlerdir. Ayrıca mide proksimalinin bir kısmının kanlanması inferior frenik arterler ve dalak arterinden ayrılan kısa gastrik arterler aracılığıyla gerçekleşir. Midenin en büyük arteri sol gastrik arterdir ve % 15-20'lik kısmında sol hepatik arter aberran olarak bu arterden çıkar. Böyle bir durum göz önüne alındığında sol gastrik arter proksimal kısımdan bağlanırsa sol taraflı hepatik iskemi ile karşılaşılır. Sağ gastrik arter hepatik arter veya gastroduodenal arterden köken alır. Sol gastroepiploik arter splenik arterden köken

alırken, sağ gastroepiploik arter gastroduodenal arterden çıkar. Bu dört temel arterler arasında yaygın anastomozlar bulunması nedeniyle dört arterin üçü bağlansa bile büyük ve küçük kurvaturlar boyunca olan bağlantılar nedeniyle midenin kanlanması bozulmaz ve beslenmesi devam eder. Genel olarak venler arterleri takip eder. Sol gastrik (koroner) ve sağ gastrik ven genellikle portal vene drene olur. Sağ gastroepiploik ven süperior mezenterik vene, sol gastroepiploik ven ise splenik vene dökülür [11].

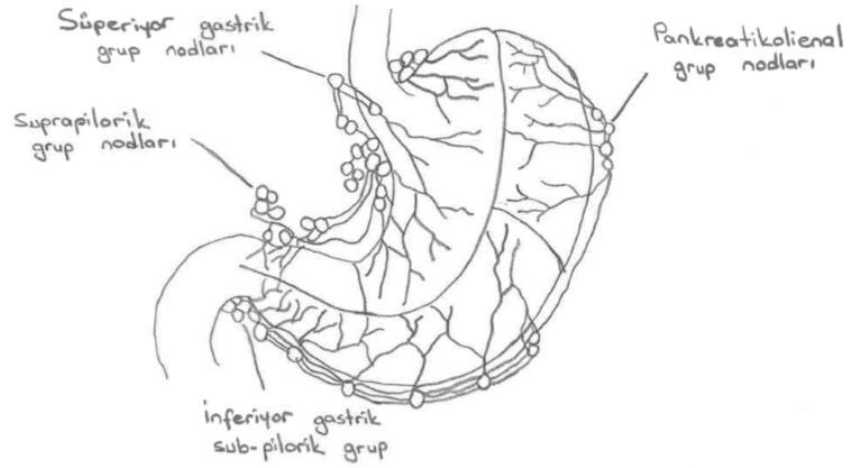


Şekil 2. Mide ve Duodenum Kanlanması

2.1.3. Midenin Lenfatik Sistemi

Midenin lenfatik drenajı genel olarak vasküler yapılara paralellik gösterir ve dört ana noktadaki lenf bezlerine doğru meydana gelir. Üst gastrik grup, küçük kurvaturun üstünden sol gastrik ve parakardiyal lenf nodlarına dökülür. Suprapilorik gruplar, mide küçük kurvaturdaki antral segmenti sağ suprapankreatik nodlara döker.

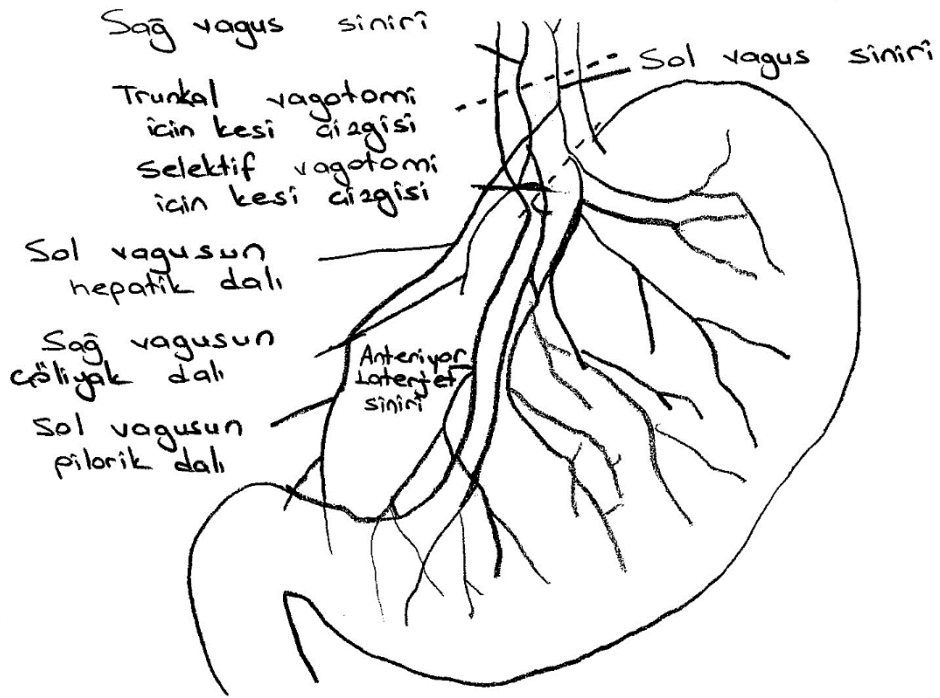
Pankreatikolineal grup, mide büyük kurvaturdan sol gastroepiploik ve splenik lenf nodlarına drene olur. İnférieur gastrik/subpilorik grup, sağ gastroepiploik vasküler trase boyunca drenaj sağlar. Bu dört grubun hepsi torasik duktusa ve çölyak gruba drene olur. Bu lenf nodu grupları midenin farklı alanlarını drene etseler de mide kanserleri tutulum alanlarından bağımsız olarak bu dört gruptan herhangi birine yayılım gösterebilirler. Lenfatiklerin yaygın olarak submukozal pleksuslar oluşturması, belirgin hastalıkta tümörden çok yakın uzaklıkta mikroskobik olarak kanser hücrelerinin görülebilmesine neden olmaktadır [11].



Şekil 3. Midenin Lenfatik Drenajı

2.1.4. Midenin İnnervasyonu

Midenin innervasyonu vagusdan parasempatik, çölyak pleksustan da sempatik sistem ile sağlanmaktadır. Vagus siniri vagal çekirdekten köken almaktadır. Vagus özefagus çevresinde dallara ayrılır. Bu dallar hiatusun üzerinde sağ ve sol vagus sinirini meydana getirir. Özefagus distalinde ikiden fazla vagus sinirinin görülmeside nadir bir durum değildir. Gastroözefagial bileşkede önde sol vagus, arkada sağ vagus görülmektedir. Sol vagus hepatic dalı verdikten sonra küçük kurvatur boyunca devam eder ve laterjetin anterior siniri ismini alır. Sağ veya posterior vagus sinirinin ilk dalı Grassi'nin kriminal siniridir ve tekrarlayan ülserlerin sebebinde önemli rol aldığına inanılır. Sempatik sinirler ise T5-T10'dan köken almakta olup splenik sinirden çölyak gangliyonuna kadar seyretmektedir [13].



Şekil 4. Midenin Vagal İnnervasyonu

3. MİDE KANSERİ

Dünya çapında mide kanseri en sık görülen 5. kanserdir ve kansere bağlı ölüm sebepleri arasında 3. sıradadır [1]. Mide kanseri A.B.D’de kansere bağlı ölüm sebepleri arasında 4. sıradadır. Yılda yaklaşık 22.000 yeni vaka görülmektedir. Erkeklerde daha sık görülür. Vakaların yaklaşık %60’ ı erkektir. Esasen yaşlılarda görülen bir hastalıktır. Pik insidansını yedinci dekatta yapar. Irksal olarak değerlendirildiğinde sıklık ve mortalite, Afrika, Asya ve Latin kökenlilerde daha yüksektir. Gelişmiş ülkeler arasında Japonya ve Kore hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir. Mide kanseri Japonya’ da en sık görülen kanser türüdür. Japonya’da 1970’li yıllarda mide kanseri tarama programı başlatılmış ve bundan sonra mortalite %50 oranında azalmıştır [14].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre mide kanseri erkeklerde 14,3/100.000 ile beşinci en sık görülen kanser iken, kadınlarda 6,5/1000.000 ile altıncı sırada gelmektedir. Otuz yaşından önce nadir görülmekte, beşinci dekattan sonra görülme sıklığı artmakta, yedinci ve sekizinci dekatta pik yapmaktadır [15].

3.1. Etiyoloji

Mide kanseri için genel anlamda risk faktörleri çevresel ve genetik faktörleri içerir.

Yüksek tuz oranına sahip özellikle yüksek oranda nitrat içeren tuzlanmış ya da tutsülenmiş gıdalar ile beslenme mide kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca düşük oranda meyve ve sebze tüketilmesi de mide kanseri gelişme oranını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ortaya konan mekanizma, gıdalardaki nitratların midede bakteriler tarafından N-nitrozo bileşiklerine dönüştürülmesidir. N-nitrozo bileşikleri tütün dumanında mevcut olup sigara, mide kanseri için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Taze sebze ve meyvelerde bulunan askorbik asit, karsinojenik N-nitrozo bileşiklerini ve serbest oksijen radikallerini uzaklaştırabilir. Bu da taze sebze ve meyve tüketiminin mide kanseri riskini azalttığını göstermektedir [16].

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 1994’de H. pylori’yi karsinojen bir ajan olarak ilan etti. Birçok prospektif çalışma bu bakteri ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koydu. Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda H. pylori seropozitifliğinin mide kanseri gelişme rölatif riskini 3,6-17 kat yükselttiği gösterildi. Primer mekanizmanın kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. H.pylori ile uzun süreli enfeksiyon gastrite ve devamında atrofiye neden olur. Bazı hastalarda gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve sonunda intestinal tip adenokarsinoma kadar ilerleyen bir duruma yol açar. İntestinal metaplazi gelişimi esnasında geniş çapta moleküler değişiklikler tanımlanmıştır. Bu değişikliklerin mide kanseri gelişmesine katkı sunduğu düşünülmektedir. Siklooksijenaz-2 ve siklin D2’nin aşırı ekspresyonu, p53 mutasyonu, mikrosatellit instabilite, p27 ekspresyonunda azalma ve CDX1, CDX2 gibi transkripsiyon faktörlerindeki değişiklikler bu moleküler değişiklikler arasında en sık karşılaşılan durumlardır. İntestinal metaplazi mide kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu proste konakçının inflamatuvar yanıtı önemli bir rol oynar. Özellikle interlökin-1 ekspresyon seviyeleri yüksek kişiler mide kanseri gelişimi için potansiyel risk altındadır [16].

Mide kanserinin nadir görülen bazı kalıtsal hastalıklarla bağlantılı olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Herediter diffüz mide kanseri kalıtsal mide kanserlerinin bir tipidir. Herediter diffüz mide kanseri hücre adezyon molekülü olan E- kaderin gen mutasyonu sonucu gelişir ve ömür boyu mide kanseri gelişme riski % 80’dir. E-kaderin gen mutasyonunun saptandığı kişilere profilaktik gastrektomi önerilmelidir [16].

Mide adenokarsinomu ile ilişkilendirilen birçok genetik bozukluk tanımlanmıştır. Bu genetik bozukluklar; onkogen aktivasyonları, tümör süpresör gen inaktivasyonları, hücresel adezyon azalması, telomeraz reaktivasyonu ve mikrosatellit instabilite olarak ayrılabilir. C-met protoonkogeni, hepatosit growth faktör için reseptör görevi görür ve mide kanserinde aşırı eksprese edilir. K-sam ve c-erbB2 onkogenleri mide kanserinde aşırı eksprese edilen diğer onkogenlerdir. Yine yapılan çalışmalarda p53 ve p16 genlerinin inaktivasyonu, diffüz ve intestinal tip kanserler için bildirilmiştir [16].

3.2. Prekanseröz Lezyonlar

Midenin prekanseröz lezyonları; gastrik polipler, menetrier hastalığı, parsiyel mide rezeksiyonu, pernisiyöz anemi, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik epitelyal displazidir.

3.2.1. Gastrik Polipler

Genel olarak %1'den daha az görülen gastrik polipler, gastroskopi sırasında tesadüfen saptanır ve genellikle asemptomatik olurlar [17]. Gastrik poliplerin %70-90'ı hiperplastik veya fundik gland, % 10-20'si ise adenomatöz polipler olarak karşımıza çıkmaktadır [18]. Mide antrumda sık görülürler (% 58,8) [19]. Malignite gelişme ihtimali yüksek olan adenomatöz poliplerde polip ebatı 2 cm'den büyük ise in situ kanser riski % 60'dan fazladır [20].

3.2.2. Menetrier Hastalığı (Hipertrofik Gastropati)

Mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev büyüklüğe ulaşması ile gelişen hipoalbuminemi, hipoklorhidri ve fazla mukus sekresyonuyla ortaya çıkan bir gastropatidir. Hipertrofik gastropatisi olan kişilerde gastrik kanser riskinin yaklaşık % 10-15 olduğu bildirilmektedir [21].

3.2.3. Parsiyel Mide Rezeksiyonu

Benign veya malign neoplazisi mevcut olan ve mide veya duodenum rezeksiyonu yapılan hastaların otopsi ve retrospektif çalışmalarında anastomoz hattında gastrik kanser gelişme riskinin olduğu bildirilmiştir. Bazı serilerde % 2-8,7 arasında bir oran bildirilmiştir [18]. Mide kanseri riskinin cerrahiden 20 yıl sonra arttığı bilinmektedir [22].

3.2.4. Pernisiyöz Anemi

İntrensek faktör sentezleyen paryetal hücrelere karşı gelişen otoantikörlara bağlı gastrik mukozada atrofi meydana getiren, intrinsek faktör yetersizliği ve B12 vitamin eksikliğine neden olan bir hastalıktır. Atrofik gastrit aklorhidriye neden olur. Aklorhidri lümenindeki anaerop bakterilerin üremesine ve sonuç olarak gıdadaki nitritlerin karsinojenik nitrozo bileşiklerin oluşmasına sebep olur. Normal popülasyona göre pernisiyöz anemili hastalarda gastrik kanser riski 3-4 kat daha fazla bulunmuştur [23]. Pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri sıklığı % 2-10 oranında artmış olarak saptanmış ve bu hastalarda gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) gelişiminin daha sık olduğu bildirilmiştir [24].

3.2.5. Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Gastritleri iki sınıfa ayırabiliriz;

1. Atrofik olmayan gastritler; pangastrit ve antral predominant gastrit olarak iki sınıfa ayrılır. Her iki gastritin de H. pylori ile ilişkili olduğu bilinmektedir [25].

2. Atrofik Gastritler; multifokal atrofik gastrit (gastrik ülser, distal gastrik kanser, H. pylori ile ilişkili) ve korpus predominant gastrit (otoimmün diğer hastalıklar, pernisiyöz anemi, gastrik kanser) olarak iki sınıfa ayrılır [25].

İntestinal metaplazi ise normal gastrik epitelin ince barsak veya kolon epiteli ile yer değiştirmesidir. Genel olarak antrumda görülür ve sıklıkla kronik atrofik gastrit ile birlikte dir. Gastrik atrofi ve intestinal metaplazili hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada Whiting ve arkadaşları, 10 yıllık takipte % 8,4 oranında gastrik kanser bildirmişlerdir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin birlikteliğinin malignite riski % 11 civarındadır [26].

3.2.6. Familyal Adenomatöz Polipozis

Familyal adenomatöz polipozisli hastaların yaklaşık % 85'inde fundik gland polipleri mevcuttur. Bu poliplerin % 40'ında displazi mevcuttur. Hastaların %50'den fazlası somatik adenomatöz polipozis koli mutasyonuna sahiptir ve bu mutasyon mide kanseri gelişme riskini artırır. Bu poliplere malignite ihtimali daha yüksek olan duodenal polipler eşlik edebilir ki bu durum üst gastrointestinal sistemin düzenli olarak kontrolde tutulmasını gerektirir [16].

3.2.7. Gastrik Epitelyal Displazi

Epitelyal hücrelerin noninvaziv neoplastik değişikliklerine displazi adı verilmektedir. Metaplazik veya metaplazi gelişmeyen mukozadan displazi meydana gelir. Endoskopik değerlendirmelerde mukoza çöküklüğü, ülser, polipoid oluşum veya düz renk değişikliği şeklinde görülebilir. Düşük derecede gastrik displazi % 60 vakada tedavi ile düzelmiş, % 10-20 vakada yüksek derecede displazi gelişmiştir. Yüksek derecede displazi gelişen vakaların % 75-100'ü takip eden 2 yıl içinde gastrik kansere dönüşmüştür [27].

Displazilerin izleminde izlenen protokol şöyledir;

1. Hafif derecede displazilerin uzun aralıklarla takip edilmeleri yeterlidir.
2. Orta dereceli displaziler hafif displaziler gibidirler. Bununla birlikte bazı bilim çevreleri daha sık biyopsi ile kontrol önermektedir.
3. Şiddetli displaziler ise çoğunlukla kanserle beraber bulunduğu için bu hastaların kısa aralıklarla takip edilmeleri gerekir. Hatta gastroskopi ile saptanan büyük lezyonlarda görülen şiddetli displazilerde rezeksiyon yapılması önerilmektedir. Şiddetli displazilere endoskopik mukozal rezeksiyon uygulayan sağlık merkezleri bulunmaktadır [28,29].

3.3. Patolojik İnceleme

Mide kanserleri makroskopik olarak incelendiğinde ikiye ayrılırlar.

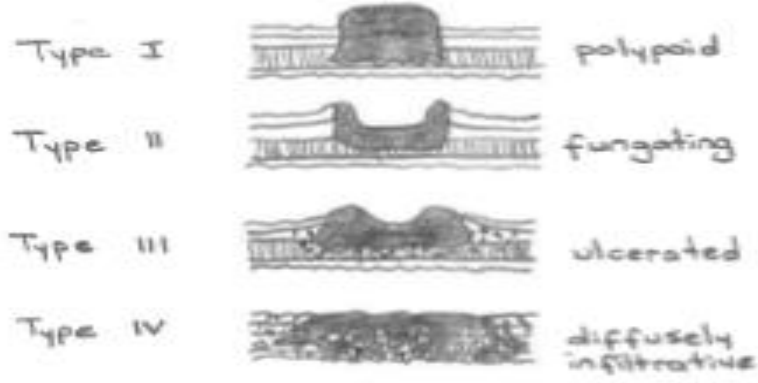
3.3.1. Erken Mide Kanseri

Japonya'da gastrik kanserlerin % 50' sinden fazlasını erken evre mide kanseri oluşturur. Avrupa'da erken evre mide kanserinde oran yaklaşık % 10 civarındadır. Lenfatik invazyona bakılmaksızın mukoza ve submukoza invazyonu ile sınırlı olan tümör erken evrededir. Lenfatik tutulum mukozayı geçmemiş tümörlerde % 5'in altında, submukozal tutulumda % 10-20 arasında görülür. Erken evre mide kanseri tip I, tip IIa-b-c, tip III şeklinde makroskopik olarak 5'e ayrılır. Tip I, tip IIa genel olarak antrum yerleşimli ve iyi diferansiyedir. Tip IIc ve tip III ise daha çok korpusa yerleşir ve prognozu kötüdür [30,31].

3.3.2. İlerlemiş Mide Kanseri

Borrmann sınıflandırmasına göre makroskopik olarak ilerlemiş dört çeşit mide kanseri vardır [32].

- 1. Polipoid kanser (tip I):** Tümörün makroskopik görüntüsü büyük sapsız polip şeklindedir. Mide duvarına derin invazyonu ve mide duvarından çevre dokuya yayılımı nadirdir.
- 2. Fungatif kanser (tip II):** Birkaç santimetre yüksekliğinde geniş bir kitle olarak lümeneye uzanır. Derin ve çevre dokuya tümör invazyonu vardır. İlerlemiş mide kanserinde en sık görülen tiptir.
- 3. Ülsero-infiltratif kanser (tip III):** Tümör yaklaşık 2-8 cm çapında ve ülser şeklindedir. Tümör mide duvarını derinlere ve yanlara doğru derince infiltre etmiştir.
- 4. Diffüz infiltratif kanser (tip IV):** Tümör midenin büyük bir kısmını infiltre etmiş, mukozaları silinmiş ve esnekliği kaybolmuştur. Linitis plastica oluşturan tümörler bu gruba girerler [32].



Şekil 5. İleri Evre Mide Kanseri Makroskopik Sınıflaması

3.3.3. Mide Kanserinin Mikroskopisi

1- Lauren Sınıflandırılması: Gastrik kanserler intestinal ve diffüz tip olmak üzere sınıflandırılır. İntestinal tipi meydana getiren hücreler az müsin salgılar. Kanserli doku çevre dokudan düzgün sınırlar ile ayırt edilir. Diffüz tipte ise müsin daha çok gözlemlenir ve taşlı yüzük hücreleri bu sınıfta görülmektedir. Kanser intestinal tipin aksine çevre dokuları infiltre eder. İntestinal tip primer olarak midenin distal kısmını tutan ve intestinal bezlere benzerlik gösteren tübüler yapılardan oluşan bir tümördür. Epidemiyolojik olarak, çevresel ve diyetel faktörlerle belirgin olarak ilişkisi mevcuttur. İntestinal tip mide kanseri yüksek riskli bölgelerde daha fazla görülen mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek meydana gelmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ve yaşlı bireylerde daha fazla görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekatda artış göstermektedir [33]. Diffüz tip kanser mide duvarını invaze eden ve kalınlaştıran, glanduler veya duktular yapı oluşturmadan birbirlerinden ayrı duran ve genel olarak müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre katmanlarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser midenin proksimal kısmına yerleşme eğilimi gösterir. Dünyanın her yerinde aynı sıklıkla görülür ve çevresel faktörlerden genel olarak etkilenmez. Bu tip kanser sıklıkla aile içi bir eğilim göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşlarda ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak bildirilmiştir. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı

birbirine yakın olup kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülebilmektedir. Diffüz tip kanserde öncül lezyon yoktur. Her iki tipte de H. Pylori ile anlamlı olarak ilişki bulunmaktadır [34].

2- WHO Sınıflaması: WHO mide kanserlerini papiller, tübüler, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tip olmak üzere dört farklı gruba ayırır. Gastrik adenokanserlerde üçlü gradeleme sistemi kullanır. Bunlar; metaplazik intestinal epitel ile benzerlik gösteren iyi gelişmiş gland yapıları oluşturan iyi diferansiye, düzensiz bez yapıları tek tek görülen ve küçük gruplar oluşturan tümör hücreleri ise az diferansiye tümör grubunu oluşturur. İyi ve az diferansiye tümörler arasındaki grubu da orta derecede diferansiye tümörler oluşturur. İndiferansiye tümörler ise ayrı bir tip olarak sınıflandırılırlar [34]. Tübüler kanserler genel olarak diferansiyasyon bakımından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokanserler ise genel olarak kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar [35].

3- Ming Sınıflaması: Ekspansif ve infiltratif tip olmak üzere gastrik kanserler bu gruplandırmada ikiye ayrılır. Lauren intestinal tip gibi ekspansif tipte tümör yapıları çevre dokudan keskin bir sınırla ayrt edilir. İnfiltratif tipte ise az diferansiye ve taşlı yüzük hücresi özelliğinde tümör hücreleri bulunmaktadır [34].

4- Mulligan Sınıflandırılması: Mukus hücreli, pilokardiak bez hücreli ve intestinal tip olmak üzere mide kanserleri bu grupta üçe ayrılır [36].

5- Jass Sınıflandırılması: İntestinal ve gastrik tip olmak üzere Jass sınıflamasında iki farklı çeşit mide kanseri vardır. Tümörün özelliklerine göre -3'ten +3'e kadar puan verilir ve bu değerlerin toplamı +4 ile +8 arasında ise intestinal tip, -9 ile +3 arasında ise gastrik tip tümör olarak isimlendirilir [37].

6- Japon Mide Kanseri Grubu Sınıflandırılması: WHO sınıflandırılmasına benzer olarak histolojik sınıflandırmanın yanında klinik bulgular ile değerlendirme yapılır. Kullanımda görülen zorluklardan dolayı rutin olarak kullanılmaz [37].

3.3.4. Mideye Metastaz Yapan Kanserler

Tüm kanser olgularının yaklaşık % 1-4'ünde metastaz gastrointestinal bölgeye olabilmektedir. İnce ve kalın barsaklara kıyasla mide metastazları daha fazla görülebilmektedir. Mideye metastaz yapan tümörler arasında en sık bronkojenik karsinom, malign melanom ve meme kanserleri bulunmaktadır. Makroskopik olarak bu tümörler; tümör kitlesinin çoğunlukla yarısını oluşturan büyük ülserler, linitis plastika veya polip olarak karşımıza çıkmaktadır [38]. Mide metastazları sonrası ortalama yaşam süresi yaklaşık 11 aydır [39].

3.3.5. Diğer Mide Kanserleri

Nöroendokrin Tümörler: Midenin nöroendokrin tümörlerinin tanı oranı tarama yöntemlerinin gelişmesi ve immünohistokimyanın patoloji rutininde kullanılması ile % 11-41'lere kadar ulaşmaktadır [40]. Nöroendokrin tümörler iyi diferansiye, az diferansiye ve mikst tip olarak üç gruba ayrılırlar [41].

Lenfoepitelyoma Benzeri İndiferansiye Kanser: Ebstein-Barr virüsü ile ilişkili medüller karsinom olarak da isimlendirilen bu kanser hücre tipi olarak lenfomalar ile karıştırılabilir [42].

Parietal Hücreli Kanser: Tümör hücresinin sitoplazmasında fazla miktarda eozinofilik granüler mevcuttur [43].

Adenoskuamöz Kanser: Adenokarsinom ve skuamöz karsinomu bir arada bulunduran gastrik tümör sınıfında bulunur [44].

Skuamöz Kanser: Kardioözefagial bölge lokalizasyonlu bu tümörler mide karsinomu olarak kabul görmemektedir. Bu tanıyı koymada tümör yerleşimi önem arz etmektedir. Bu tümör tanısında sitokeratin 13-18, keratin 16 gibi işaretleyiciler kullanılır [45].

Koryokarsinom: Bu tümörlerde beta-HCG ve human plasental laktojen gibi tümör belirteçleri görülmektedir [46].

Bunlar dışında; sarkomatoid kanser, rabdoid özellikli adenokanser ve osteoklast tipinde dev hücreler içeren mide kanseri gibi mide kanseri çeşitleri de görülebilmektedir [46].

3.4. Mide Kanserinde Tanı

3.4.1. Klinik Bulgular

Gastrik kanserde hastalık genellikle ileri evrede klinik bulgu vermektedir. Erken evre kanserler genel olarak tarama programlarında veya dispeptik şikayetler neticesinde yapılan endoskopik incelemeler esnasında belirlenmektedir. Aile hikayesi, kronik peptik ülser tanısı ve herhangi bir hastalık sonucu mide rezeksiyonu yaptırmış olan kişiler gastrik kanser açısından risk altında olan gruptadır. Böyle kişileri mide kanseri açısından yakından takip etmek gereklidir. Mide kanserinin yerleşim yerine göre şikayetler değişkenlik gösterebilir. Kardial yerleşimli tümörler yutarken takılma hissi şikayeti oluştururken, prepylorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı ve kusma şikayeti oluşturur. En çok görülen klinik belirtiler kilo kaybı ve iştahsızlıktır. Peptik ülser ağrısına benzeyen bir ağrı görülebilir. Ağrının süreklilik arz etmesi mide tümörünün ileri evre olduğunu akla getirir. Hematemez, melena hastalarda görülebilen diğer bulgulardır ve kanamanın derecesine göre değişkenlik gösterebilir. Dispeptik şikayetlerle başvuran hastalar tetkik edildiğinde başka hiçbir bulgu ve kriter göz önünde bulundurulmaksızın ortalama olarak % 2 civarında mide kanseri tespit edildiği bilinmektedir [47].

Fizik muayenede epigastrium bölgesinde ele gelen kitle olabilir. Bu klinik bulgu ileri evre bir tümör olabileceğini akla getirirse de evre 4 olduğunu kanıtlamaz. Hepatomegali metastaz yapmış hastalarda görülebilir. Asit saptanması da peritoneal implantasyonu düşündürür [47].

Virchow nodülü (sol supraklavikular alanda görülen lenfadenopati), blumer rafi (rektal tuşede douglasda tümör dokusunun saptanması) ve krukensberg tümörü (kadınlarda overde tümör görülmesi) mide kanseri hastalarında görülebilir. Bütün bu bulgular hastalığın ileri evrede olduğuna işarettir [47].

3.4.2. Laboratuvar Bulguları

Anemi ve gaitada gizli kan genellikle görülür. Elektrolit değerlerinde, serum albümin düzeyinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebilir. Karsinoembriyjenik antijenin (CEA) yüksek olması da hastada adenokarsinom olabileceğini akla getirir. CEA ve Ca 19-9 seviyelerindeki aşırı yükseklik hastalığın metastatik olduğunu düşündürür [35].

3.4.3. Radyolojik Tanı Yöntemleri

A. Baryumlu İncelemeler

Gastrik kanserde radyolojik olarak kullanılacak tanı yöntemlerinden biri de çift kontrastlı baryum incelemesidir. İleri evre mide tümörleri polipoid, ülseratif veya infiltratif özellikte olabilirler. Baryumlu grafide; linitis plastikada matara mide görüntüsü görülür ve mide hiç ekspansiyon alamaz. Ülseratif karsinomlarda tümör kitlesi ülseratif bir görünüm kazanmıştır. Malign ülserasyonlar mide içinde intralümenal yerleşim gösterirken, selim ülserasyonlar mide lümeninin dışına taşma eğilimi göstermektedirler. Malign ülserleri çevreleyen tümör kitlesi komşu mide duvarı ile dar açı yapar. Mide pililerinin tümör ile infiltrasyonu sonucunda bu pililerde düzensizlik ve kesinti görülür. İnfiltratif kanserler midede düzensiz daralma ve mide mukozasında nodularite gösterir. Mide kanseri eğer kolona invazyon göstermiş ise gastrokolik fistüllerde oluşabilir. Lavman opaklı kolon grafisinde kolona fazla basınç uygulandığından gastrokolik fistüller daha kolay saptanabilirler [48,49].

B. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Preoperatif dönemde doğru evreleme yapabilmek amacıyla birçok tetkik yapılmaktadır. Bunlardan kolay ulaşılabilirliği ve noninvaziv olması sebebiyle en sık kullanılan tetkik bilgisayarlı tomografidir. BT ile karaciğer metastazlarını, adneksiyal metastazlar, asit ve lenf nodu metastazlarını değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Ancak BT ile değerlendirmede 5 mm'den küçük olan metastazlar ve peritoneal metastazlar atlanabilmektedir [50]. BT ile metastazı olmayan hasta grubu operabl hastalık olarak kabul edilip eksplore edildiğinde % 20 ile % 30 arasında değişen bir oranda metastatik hastalık saptandığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [51,52].

C. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Magnetik rezonans görüntülemenin mide kanserini değerlendirmede kullanım alanı kısıtlıdır. Oral kontrast madde ve hızlı çekim teknikleri gelişme gösterdikçe, MR görüntülemenin yakın zamanda daha çok kullanılacağı tahmin edilmektedir. MR karaciğer metastazını değerlendirmede bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlıdır [48].

D. Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Günümüzde endoskopik ultrasonografinin lokal evrelemede kullanılan en duyarlı tetkik olduğu düşünülmektedir. EUS'un başlıca kullanıldığı durumlar; tümör invazyon derinliğini görmek (T sınıflaması), perigastrik lenf nodlarında maligniteyi araştırmak (N sınıflaması), erken evre mide tümörlerini tespit etmek, komşu organlarla tümör arasındaki ilişkiyi göstermek, submukozal tümörleri tespit etmek, EUS eşliğinde biyopsi almak, adenokanserle lenfoma ayrımını yapmak ve tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmektir [53].

E. Endoskopi

Mide kanseri tanısında günümüzde altın standart olarak kabul gören tetkik endoskopidir. Midede malign lezyon mevcut ve erken evre mide kanseri

düşünülyorsa Japon Endoskopi Cemiyeti'nin 1962 yılında bildirdiği ve bugün tüm dünyada kabul gören gruplandırmaya göre, ilerlemiş mide kanseri düşünülüysa Borrmann sınıflandırmasındaki lezyonun tipine göre tanı konulur [54].

Midede görülen bir lezyon malignite ihtimalini düşündürse kesin tanı ancak histokimyasal incelemelerin neticesinde konulur. Endoskopik biyopsi ile % 80-85 oranında doğru sonuç alınmakla birlikte fırçalama ile alınan materyal ile birlikte değerlendirildiğinde doğruluk oranı % 95'lere kadar çıkmaktadır [53].

Erken Evre Mide Kanserinde Endoskopi

Erken Tip I: Mukozadan kabarık minimum 0,5 cm büyüklüğünde çapa sahip polipoid veya nodüler lezyonlardır. Boyutları genel olarak 2 cm'den küçüktür. Erken mide karsinomlarının totalde yaklaşık % 8'ini oluşturur. Bu lezyonların tabanı geniş olarak görülmektedir [55].

Erken Tip IIa: Yüzeyel olarak kabarıklık gösterir. Oluşan mukozal kabarıklık geniş tabanlı ve düzdür. Büyüklüğü 0,5 cm'yi geçmez. Ayırıcı tanı için mutlaka en az 8 adet biyopsi almak gerekir [55].

Erken Tip IIb: Gastrik mukoza ile aynı seviyedeki lezyonlardır. Bu grubun tanısı ve sınırları zor belirlenmektedir. Endoskopide karşımıza çıkan mukozal solukluk, renk kaybı, noktasal kanama ve lokalize eritem alanları biyopsi alınarak IIb yönünden ekartasyon sağlanmalıdır [56].

Erken Tip IIc: Bütün mide kanserlerinin yaklaşık % 60-% 75'ini oluşturur. Tipik görünümü mukozal konverjans gösteren görünümüdür. Ortası normal görünümlü santral protrüzyon ve bunun çevresinde düzensizlik ile granülariteden oluşan lezyonun etrafından çıkan mukozal pililerden oluşur. Mukozal pililere ait olmayan özelliklerde görülebilmektedir. Yüzeyel erozyon veya mukozal depresyon görülebilir. Çapları 0,5-1 cm arasında değişkenlik gösterebilir [57].

Erken Tip III: Benign ülserler ile benzerlik gösterirler. Yüzeysel non-fibrotik akut ülserden, derin kronik ve fibrotik ülsere kadar farklı farklı morfolojilerde karşımıza çıkar. Tip IIc'den farklı olarak ülser tabanında malign hücre görülmez [58].

İleri Evre Mide Kanserinde Endoskopi

İlerlemiş mide kanserine ilişkin makroskopik bulgular 1926 yılında, Dr. Borrmann tarafından tarif edilmiş ve bu sınıflandırma araştırmacının ismiyle halen güncelliğini muhafaza etmektedir [53].

3.4.4. Mide Kanserinde Evreleme

Mide kanseri distal özefagusa, duodenuma, karaciğer, dalak, pankreas, diafragma, transvers kolona, kemiğe ve peritona yayılabilir. Tümör evrelemede TNM sistemi kullanılır [59].

Tümörün mide duvarına penetrasyon derecesi (T), lenf nodlarının tümöral tutulumu (N) ve uzak metastaz (M) ile değerlendirilmektedir.

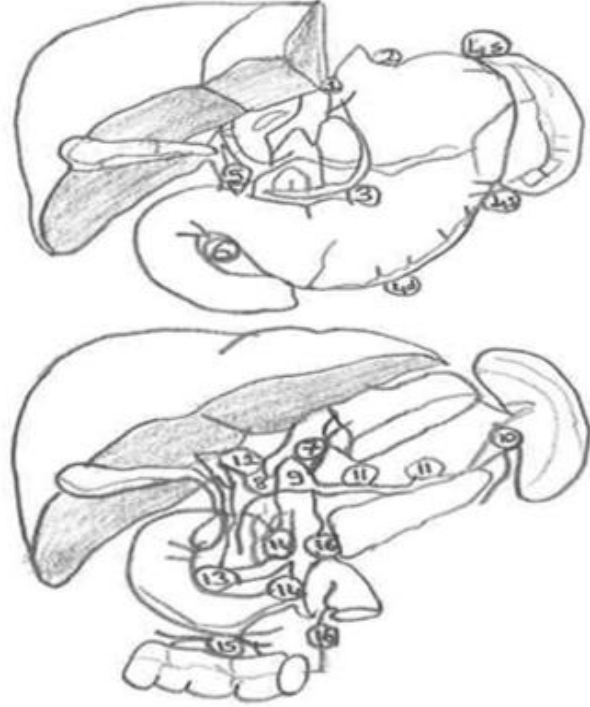
Tablo 1. TNM Evrelemesi

T-Primer tümör
TX Primer tümör değerlendirilemedi
T0 Primer tümör mevcut değildir
Tis Karsinoma in situ: Lamina propria'ya invazyon göstermeyen intraepitelyal tümör
T1 Tümör lamina propria, muskularis mukoza, ya da submukozaya invazedir.
T1a Tümör lamina propria or muskularis mukozaya invaze
T1b Tümör submukozayı invaze
T2 Tümör muscularis propria'ya invaze
T3 Tümör viseral periton veya komşu yapıları invaze etmeden subserosal bağ dokusuna penetre olmuştur
T4 Tümör serozayı (viseral periton) veya komşu yapıları invaze etmiştir
T4a Tümör serosayı (viseral periton) invaze etmiştir
T4b Tümör çevre yapılara invazedir
N-Bölgesel lenf bezleri
NX Regionallenf nodu tutulumu değerlendirilemedi
N0 Regional lenf nodu metastazı mevcut değildir
N1 Metastazlı regional lenf nodu sayısı 1–2'dir
N2 Metastazlı regional lenf nodu sayısı 3-6 arasındadır.
N3 Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥ 7
N3a Metastazlı regional lenf nodu sayısı 7–15 arasındadır
N3b Metastazlı regional lenf nodu sayısı ≥ 16
M-Uzak metastazlar
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Tablo 2. The Union for International Cancer Central (UICC) TNM sınıflaması

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

1. Kardiya'nın sağı
2. Kardiya'nın solu
3. Küçük kurvatur
4. Büyük kurvatur
5. Pilor üstü
6. Pilor altı
7. A. Gastrica sinistra
8. A.Hepatica comm.
9. Cölyak arter
10. Dalak hilusu
11. Dalak arteri
12. Karaciğer pedikülü
13. Pankreas arkası
14. A.mez. Superior kökü
15. A.kolika media
16. Aort çevresi



Şekil 6. Midenin Lenf Nodu İstasyonları

1-6 nolu lenf nodu ganglionları N1, 7-11 nolu lenf nodu ganglionları N2, 12-15 nolu lenf nodu ganglionları N3, 16 nolu lenf nodu ganglionu N4 olarak isimlendirilir [60].

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti'ne göre gruplandırılan lenf bezleri cerrahi disseksiyonların standart hale gelebilmesi için faydalı olmuştur. Mide rezeksiyonu ile birlikte yapılan genişletilmiş lenf bezi disseksiyonunun (en az D2 disseksiyonu) hastalıksız sağ kalımı arttırdığını kanıtlayan birçok Japon çalışmasının yanı sıra batı kökenli çalışmalar da son yıllarda artmaya başlamıştır. Alman Mide Kanseri Çalışması'nda çıkartılan lenf bezi sayısı 25'den fazla ise D2 disseksiyon, 25 ile 15 arasında ise D1 disseksiyon olarak değerlendirilmiştir. 15'den daha az lenf nodu çıkarılmışsa yapılan cerrahi işlem radikal olarak kabul edilmemiştir [61]. Lenf bezlerinin patolojik evrelemesinde Japon cerrahlar da çıkarılan metastatik lenf bezi sayılarının prognozu tayin etmede daha objektif bir kriter olduğunu yapmış oldukları çalışmalarda kabul etmişlerdir [62].

3.5. Tedavi

3.5.1. Kemoterapi (KT)

Mide adenokarsinomunun tedavisi cerrahidir [63]. Hastaların % 80'i opere edilmekte ancak küratif rezeksiyon oranı yaklaşık % 31-61 olarak belirlenmiştir. 5 yıllık sağkalım oranı küratif rezeksiyon ile yaklaşık % 30-40 arasındadır. Palyatif rezeksiyon sonrası ortalama olarak sağkalım 5-6 ay olup hastaların çok az bir kısmı 2 yıl hayatta kalabilmektedirler [64,65]. Yüksek oranda nüks ve kısa yaşam süreleri sebebiyle cerrahi tedavi dışında ek tedavi yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Mide kanseri kemoterapisinde tek başına kullanıldığında en etkin kemoterapötikler; cisplatin % 36, mitomycin-C % 31, doksorubicin % 24, 5-fluorourasil % 23 ve epirubisin % 22 etkinlik oranına sahiptir [66]. Metotreksat, etoposid, dakarbazin ve karmustun gibi kemoterapötiklerin etkinlik oranları ise % 10-20 arasındadır. Siklofosfamid, karboplatin, lomusitin ve vinblastinin diğer ajanlara göre etkinlik oranı daha azdır ve % 10'un altındadır. İrinotekan ile yapılan çalışmalarda % 25, docetaksel ile yapılan çalışmalarda ise % 24 oranında tedaviye cevap verdiği görülmüştür [67,68].

3.5.1.1. Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan tedavi metastaz görülmeyen hastalara bütün tümör dokusunun küratif rezeksiyonla çıkarılmasından sonra uygulanan tedavi yöntemidir. Cerrahi sınırlar tümör negatif değilse uygulanan tedavi adjuvan tedavi olarak isimlendirilmez. Mide kanserinde uygulanan adjuvan tedavinin iki çeşidi vardır. Bunlar; adjuvan sistemik kemoterapi ile adjuvan intraperitoneal kemoterapidir [68].

Adjuvan Sistemik Kemoterapi: Adjuvan tedavi olarak tek başına uygulandığında sağkalım avantajı olan tek ajan mitomisin-C olarak bilinmesine rağmen halen adjuvan tedavide standart olarak kabul görmemektedir. Bazı çalışmalarda ortaya çıkan avantajın yapılan diğer çalışmalarla desteklenmemesi ve pozitif sonuç çıkan çalışmalardaki hasta sayısının az olması da bunda önemli bir faktördür. Kombine kemoterapötikler olarak doksorubisin, mitomisin-C, 5-fluorourasil ve nitroz üreli rejimler verilmiştir. İleri evre mide kanserinde 5-

fluorourasil, mitomisin-C, adriamisin-den oluşan (FAM) rejim ile olumlu sonuçlar alınması bu kombinasyonun adjuvan tedavide kullanımının araştırılmasına sebep olmuştur. Ancak yapılan çalışmaların neticesinde tedavide anlamlı olarak sağ kalım avantajı gösterilememiştir. İleri evre gastrik kanserde kullanılan 5-fluorourasil ve metil-CCNU kombinasyonunun etkinliği az olmasına rağmen bu kombinasyonun adjuvan tedavide kullanımı amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların sonucu olarak nitrozürel kombinasyonların standart adjuvan tedavide kullanılmaları önerilmemektedir [68].

Adjuvan İntraperitoneal Kemoterapi: Günümüzde halen uygulanmakta olan intraperitoneal kemoterapi yöntemleri hipertermik veya normotermik olarak verilen intraoperatif intraperitoneal kemoterapi ve postoperatif intraperitoneal kemoterapidir. Mitomicin-C, 5-fluorourasil, leukovorin, cisplatin gibi birçok kemoterapötik ajan denenmiş ancak standart tedavi olabilecek kadar yeterli bir sonuç elde edilememiştir [66].

3.5.1.2. Neoadjuvan Tedavi

Tümör yükünde azalma elde ederek rezektabilite oranını arttırmak ve mikrometastazları elimine etmek amacıyla neoadjuvan sistemik kemoterapi tedavisi uygulanır. Neoadjuvan tedavinin bir takım olumsuz sonuçları vardır. Bunlar; lokal kontrolü geciktirme, rezeksiyon yapılırken cerrahi sınırların saptanmasının zorlaşması ve kemoterapiye direnç gelişimidir. Yapılan çalışmalarda operasyon öncesi bir hasta grubuna 2-3 kür sistemik kemoterapi, bir kısmına ise operasyon sonrası intraperitoneal kemoterapi verilmiştir. Sonuç olarak rezektabilite oranları % 60-80 arasındadır. Postoperatif mortalite ve morbidite düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Fakat neoadjuvan tedavinin standart tedavi olması için yeterli sonuçlar halen alınmamıştır [69].

Küratif rezeksiyon ihtimali olmayan ileri evre mide kanserli kişilerde uygulanan kemoterapi rejimlerinin sağ kalıma etkisi sadece 6-9 ay olarak görülmüştür. Kombine kemoterapi protokollerinin monoterapidenden daha iyi sonuç verdiğini gösteren bir çalışma henüz mevcut değildir. İleri evre mide kanserli hastalarda kemoterapinin

neoadjuvan tedaviye kıyasla sağ kalıma etkisinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır [70].

Tablo 3. İleri Evre Mide Kanserinde en çok uygulanan kombine kemoterapi protokolleri

FAM	5-fluorourasil, doksorubisin, mitomisin
ELF	Etoposit, 5-fluorourasil, leucovorin
EAP	Etoposit, doksorubisin, sisplatin
FAP	5-fluorourasil, doksorubisin, sisplatin
ECF	Epirubisin, sisplatin, 5-fluorourasil

3.5.2. Kemoimmünoterapi

Mide kanserinin adjuvan tedavisinde kemoimmunoterapi de bir diğer kullanılan yöntemdir. Japonya’da ve Kore’de özellikle bu yöntem ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Nakazato ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bir grup hastaya mitomisin-C, 5-FU, proteine bağlı polisakkarid (PBPS) verilmiş diğer grup hastaya ise mitomisin-C ve 5-FU verilmiştir. 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında; ilk hasta grubunda % 70,7 iken ikinci grupta % 59,4 olarak karşımıza çıkmıştır [71].

3.5.3. Radyoterapi (RT)

Mide adenokarsinomlarının radyoterapiye orta derecede duyarlı olmaları ve çevre organların da radyoterapiye duyarlılıklarının farklılık arz etmesinden dolayı mideye yapılan ışın tedavisi fazla uygulanmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar da sınırlıdır [71].

3.5.3.1. Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif radyoterapi, cerrahi olarak çıkarılabilecek gastrik tümörlerde operasyon öncesi dönemde tümörde büyük oranda küçülme sağlayarak cerrahi sırasındaki yayılmaların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ancak preoperatif RT halen kabul görmüş bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte rezektabl olmayan tümörlerde veya sınırlı cerrahi yapılabilecek hastalarda kullanımı önerilmektedir [71].

3.5.3.2. Postoperatif Radyoterapi

Mide kanseri standart tedavisinde evre IB lenf bezleri tutulumu olan veya yetersiz diseksiyon yapılmış hastalarda postoperatif kemoradyoterapi verilmektedir. Evre II-III hastalarda ise postoperatif dönemde kemoradyoterapi önerilmekte ve standart tedavi olarak kabul görmektedir. Fakat uygulanan kemoradyoterapinin yan etkilerinin fazla olması sebebiyle deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir [72].

Lokal nonrezektabl veya postoperatif tümör kalan vakalarda eş zamanlı RT ve 5- FU verilmesi önerilmektedir. Hastaların performans durumuna göre sistemik kemoterapi tedaviye eklenebilmektedir. Ağrı, kanama, obstrüksiyon gibi semptomların palyasyonunda % 50-75 oranında RT'ye yanıt alınmaktadır [73].

3.5.4. Cerrahi Tedavi

Yapılan cerrahide R0 rezeksiyonu gerçekleştirmek temel amaçtır. Gastrik kanserli hastalarda küratif bir rezeksiyon gerçekleştirebilmek için peritoneal ve uzak metastazı olmayan metastatik lenf bezlerinin tamamının mide ile temiz bir cerrahi sınırla rezeke edilmesi gerekmektedir. Ulusal kapsamlı kanser ağı mide kanserinde minimum 4 cm negatif cerrahi sınır önermekteyken, Japon mide kanseri tedavi kılavuzları TI ve TII kanserler için minimum 3 cm, TIII ve TIV kanserler için ise minimum 5 cm negatif cerrahi sınır önermektedir [74,75]. Tümörün yerleşim yerine göre proksimal subtotal gastrektomi, distal subtotal gastrektomi veya total gastrektomi yapılabilir. Antrum ve korpusu tutan tümörlerde cerrahi sınır negatifliği sağlanabildiğinde distal gastrektomi öncelikli olarak tercih edilmektedir. Midenin proksimal yerleşimli tümörlerinde ise yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalımda proksimal subtotal gastrektomi ile total gastrektomi arasında bir fark bulunmamakla beraber proksimal gastrektomide nüks oranı daha fazla olmakla birlikte postoperatif reflü semptomları ve anastomoz darlığı gelişme olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle midenin proksimal yerleşim gösteren tümörlerinde birçok cerrah tarafından subtotal proksimal gastrektomi yerine total gastrektomi tercih edilmektedir [76].

NCCN kılavuzlarına göre perigastrik (D1) lenf nodları ile birlikte sol gastrik arter, ana hepatic arter, çölyak trunkus, splenik hilus ve splenik arter lenf nodlarının toplam 15 veya daha fazla lenf nodu olacak şekilde rezeke edilmesi (D2) önerilmektedir [77].

D1 diseksiyon N1 grubu (1-2-3-4-5-6 nolu lenf nodu istasyonları) lenf bezlerinin hepsinin diseksiyonu, D1 diseksiyon (N1 grubu lenf bezleri) ve 7, 8, 9, 10, 11 nolu lenf nodu istasyonlarının (N2 grubu lenf bezleri) diseksiyonu D2 diseksiyon ve D3 diseksiyon ise N1, N2 ve N3 grubu (12-13-14-15 nolu lenf nodu istasyonları) lenf bezlerinin tamamının diseke edildiği yöntemlerdir. Lenf bezi diseksiyonunda birçok kliniğin tercihi D2 lenf nodu diseksiyonudur. Yapılan çalışmalarda D2 lenf nodu diseksiyonunda yüksek oranda perioperatif morbidite ve mortalite gelişmesine karşın 15 yıllık uzun dönem sonuçlarına bakıldığında mortalite oranını ve lokal nüks gelişimini azaltarak daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı gösterilmiştir [77].

4. GALANİN

Gastrik kanserlerin çoğunun preneoplastik lezyonlar aracılığıyla displazi, gastrit ve intestinal metaplazi bölgelerinden geliştiği düşünülmektedir. 29/30 amino asitli peptid olan galanin ilk olarak 1983 yılında Tatemoto ve arkadaşları tarafından domuz barsağından izole edilmiştir. Beyin ve barsakta sentezlenir. Gıda alımını, enerji metabolizmasını, barsak düz kas kasılmasını ve gastrik asit sekresyonunu modüle etmektedir. Galanin biyolojik işlevlerini öncelikle galanin reseptör alt tiplerinin (Gal-R1, Gal-R2 ve Gal-R3) aktivasyonu yoluyla gerçekleştirir [78].

Galaninin mide kanserinde potansiyel rolü yeterince aydınlatılamamıştır. Galanin ve reseptörlerinin bir dizi gastrik kanser hücre dizisindeki ekspresyonu incelendiğinde; galaninin yüksek ekspresyonunun gastrik kanser hücrelerinin apoptozunu başlattığı ortaya konmuştur. Galaninin mide kanserinde tümör baskılayıcı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir [79].

Yine yapılan çalışmalarda galanin verilen farelerde tümör hacmindeki ve ağırlığındaki azalma, proliferasyonun inhibisyonu, apoptozun indüklendiği ortaya konmuştur [8].

Gastrik kanser tanısıyla gastrektomi uygulanan on hastadan mide doku örnekleri alınan bir çalışmada makroskopik olarak invazyon mevcut olan dokunun myenterik plexuslarının nöronlarında galanin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir [80].

5. OBESTATİN

Mide kanserinde biyobelirteç tanımlamasına bir yaklaşımda kanser hücrelerinin proliferasyonunun altında yatan sistemlerin karakterizasyonudur. Bu bağlamda ghrelin geni tarafından kodlanan bir 23 amino asitli peptid olan ghrelin peptid öncüsünden (preproghrelin) türetilen obestatin ilk olarak midede tanımlanmıştır. Obestatin reseptörü GPR39'dur. GPR39'un ve obestatinin birçok fizyolojik fonksiyonda, kanserde ve birçok hastalıkta önemli rol oynadığı gösterilmiştir [7].

Yapılan çalışmalarda GPR39 reseptörünün primer özefagus yassı epitel hücreli karsinomlarında aşırı eksprese edildiği bulunmuş ve ileri TNM evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu da GPR39'un özefagus yassı epitel hücreli karsinom gelişmesinde tümörjenik rol oynadığını göstermektedir [7].

GPR39/Obestatin sisteminin mide adenokarsinom hücre dizilerinin proliferasyonunu uyardığı ve gastrik kanser hücrelerinin mitogenezinde yakıt rolü oynadığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [7].

Bu bilgiler obestatin ve galaninin mide kanserinin gelişimi ve malignitesindeki etkisini araştırmaya itmiştir. Yaptığımız çalışma da galanin ve obestatin düzeylerinin gastrik kanserli hastalardaki seviyesini belirleyerek gastrik malignite ile ilişkisini saptamak ve mide kanserinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini sorgulamaktadır.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Dahiliye Medikal Onkoloji Kliniğine Mart 2020 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında mide kanseri tanısı ile yatırılan hastalar ve genel cerrahi kliniğine başvuran sağlıklı veya benign mide hastalığı olan bireyler üzerinde yapılmıştır.

Yapılan çalışmaya tümü 18 yaş üstü olan histopatolojik olarak mide kanseri tanısı konmuş 30 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı veya benign mide hastalığı olan 30 kişi dahil edildi. Olgular randomize olarak seçildi.

Grup I (mide kanseri hastalar); anamnez, klinik ve histopatolojik olarak mide kanseri olarak kabul edilen hastalar bu gruba alındı. Öykü, fizik muayene ve patolojik olarak senkron malignitesi olanlar, mide kanseri dışında başka primer tümörü olan hastalar, gebeler ve 18 yaş altı kişiler çalışmaya alınmadı.

Grup II (kontrol grubu); özgeçmişinde ve çalışmaya alındığı anda anamnez, fizik muayene ve klinik olarak hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerden veya gastroskopik olarak benign mide hastalığı olan kişilerden oluşturuldu.

6.1. Biyokimyasal Analiz

Kan örnekleri, sağlıklı kontroller ve mide kanseri tanılı hastalardan oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandıktan sonra antekübital bölgeden deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak obestatin ve galanin ölçümleri için biyokimya tüpüne kan alındı. Ölçülen biyokimya parametreleri için numuneler 12 saat açlıktan sonra sabah saat 8:00 ile 10:00 arasında alındı. Numuneler 30 dk oda sıcaklığında pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. -80°C derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözümleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Serum örneklerinde obestatin ve galanin düzeyleri ticari olarak satın alınan Elabscience marka (sırasıyla Kat No: E-EL-H1989

ve E-EL-H1301 , Elabscience, Texas, USA) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitlerin intra ve inter assay CV leri < % 6.

6.2. İstatistik Analiz

İstatistik analizleri SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Hasta ve kontrollere ait serum obestatin ve galanin değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t-testi (independent t-testi, student t-testi) kullanıldı. Parametreler arasındaki korelasyon pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p < 0,05$ kullanıldı.

7. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 60 hastanın 30'unu (% 50) hasta grubu (histopatolojik olarak malign mide tümörü tanısı konulan mide kanseri hastaları) oluştururken, 30'unu (% 50) gastroskopik olarak benign mide hastalığı tanısı konulan veya herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu oluşturmaktadır.

Tablo 4. Çalışmaya katılan grupların dağılımı

	N	%	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Hasta	30	50	50	50
Kontrol	30	50	50	50
Toplam	60	100	100	100

Çalışmaya katılanların yarısını 30 (% 50) kişi ile erkekler oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan 30 kişilik hasta grubunun 19'u (% 63,33) erkeklerden, 11'i (% 36,67) kadınlardan oluşmaktadır. Çalışmaya alınan 30 kişilik kontrol grubunun 19'u (% 63,33) kadınlardan, 11'i (% 36,67) ise erkeklerden oluşmaktadır.

Tablo 5. Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	N	%	N	%
Hasta	19	63,33	11	36,67	30	100
Kontrol	11	36,67	19	63,3	30	100
Toplam	30	50	50	50	60	100

Çalışmaya katılan en küçük kişi 44 yaşında iken en büyük kişi 86 yaşındadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 62,23 ($\pm 10,47$) olarak tespit edildi. Çalışmaya katılan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 61,23 ($\pm 7,69$) olarak tespit edildi.

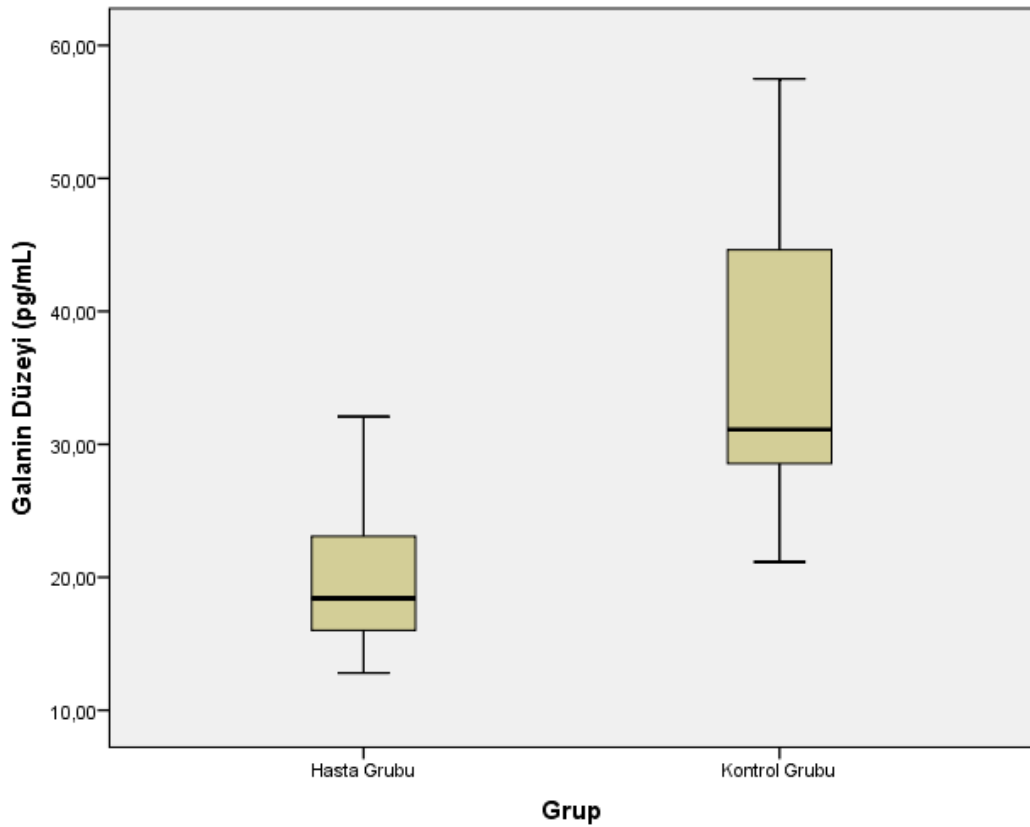
Tablo 6. Çalışmaya katılanların yaş dağılımı

	Minimum-Maksimum	Ortalama
Hasta	44-86	62,23±10,47
Kontrol	46-75	61,23±7,69

Çalışmamıza katılan kişilerin ölçülen serum galanin düzeyleri tablo 7’de görülmektedir. Hasta grubunun ölçülen serum galanin düzeylerinin ortalaması 19,73±5,04 pg/ml olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun ölçülen serum galanin düzeylerinin ortalaması 35,59±10,94 pg/ml olarak tespit edilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya katılanlarda ölçülen serum galanin (pg/ml) düzeyleri

	N	Minimum-Maksimum	Ortalama
Hasta	30	12,80-32,08 (pg/ml)	19,73±5,04
Kontrol	30	21,15-57,48 (pg/ml)	35,59±10,94

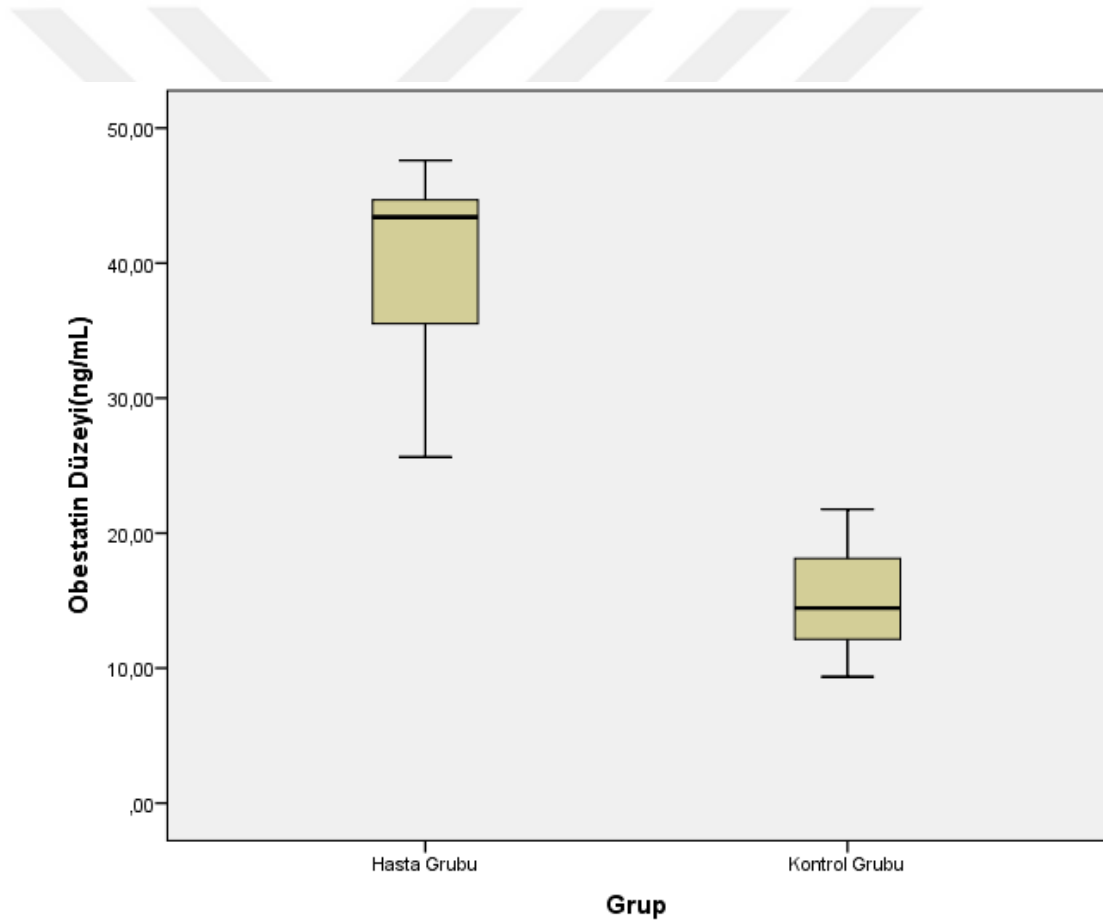


Grafik 1. Hasta ve Kontrol Grubunda Ölçülen Serum Galanin Düzeyleri

Çalışmamıza katılan kişilerin ölçülen serum obestatin düzeyleri Tablo 8’de görülmektedir. Hasta grubunun ölçülen serum obestatin düzeylerinin ortalaması $40,21 \pm 5,82$ ng/ml olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun ölçülen serum obestatin düzeylerinin ortalaması $15,15 \pm 3,32$ ng/ml olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya katılanlarda ölçülen serum obestatin (ng/ml) düzeyleri

	N	Minimum-Maksimum	Ortalama
Hasta	30	25,63-47,61 (ng/ml)	$40,21 \pm 5,82$
Kontrol	30	9,36-21,77 (ng/ml)	$15,15 \pm 3,32$

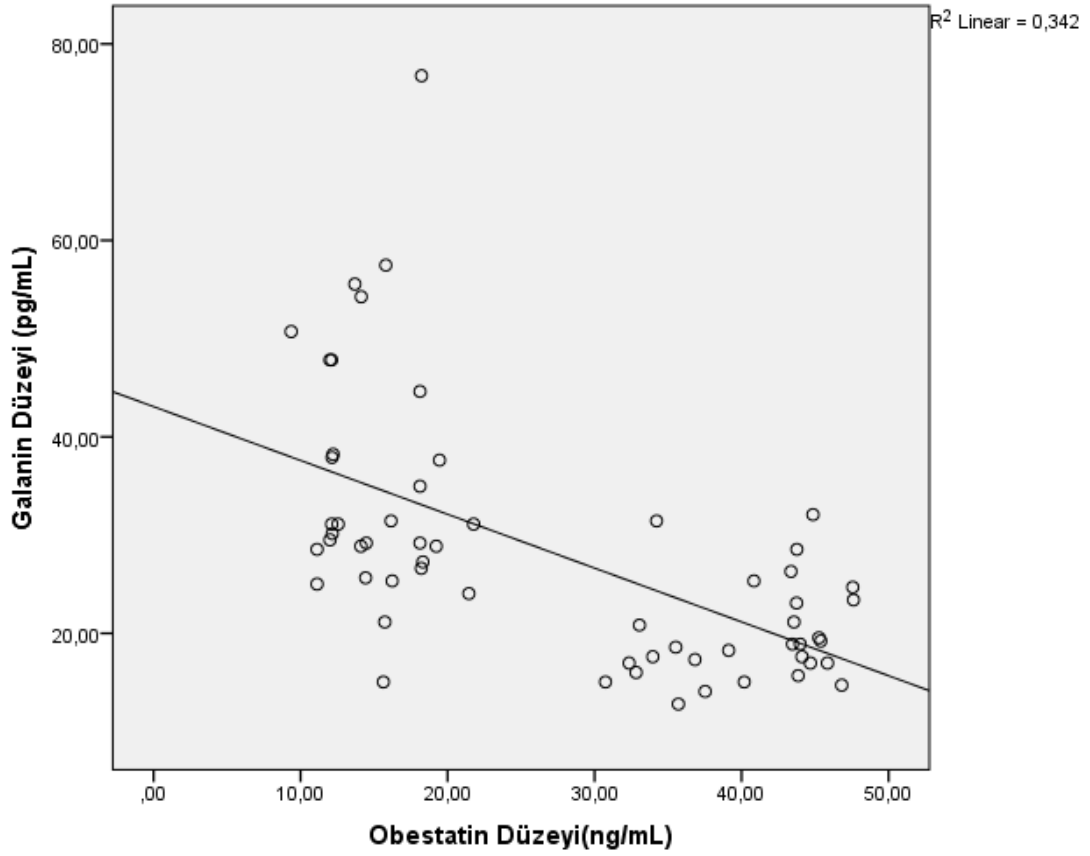


Grafik 2. Hasta ve Kontrol Grubunda Ölçülen Serum Obestatin Düzeyleri

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda ölçülen serum obestatin değerleri hasta grubu ortalaması daha yüksek olmak üzere anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen galanin değerleri arasında ise hasta grubu ortalaması daha düşük olmak üzere anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,001$).

Çalışmamızda ölçülen serum obestatin ile galanin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon belirlendi ($r = -0,585$ ve $p < 0,001$).



Grafik 3. Serum Obestatin ile Galanin Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

8. TARTIŞMA

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı verilerine göre mide kanseri erkeklerde beşinci en sık görülen kanser iken, kadınlarda ise altıncı sırada gelmektedir. Bu verilere göre erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir [15]. Bizim yaptığımız çalışmada 30 kişiden oluşan hasta grubunun 19’unu (% 63,33) erkekler oluştururken 11’ini (% 36,67) kadınlar oluşturmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerindeki gibi erkeklerde mide kanseri kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Yine Sağlık bakanlığı verilerine göre mide kanseri 30 yaşından önce çok nadir görülmekte ve beşinci dekattan sonra sıklığı artmakla birlikte yedinci ve sekizinci dekatta pik yapmaktadır [15]. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz en küçük hasta 44 yaşında, en büyük hastanın ise 86 yaşında olduğu tespit edildi. Çalışmamızda mide kanseri tanılı hastalara baktığımızda yaş ortalaması 62,23 olarak tespit edildi. 15 hasta (% 50) altıncı dekatta, 10 hasta (% 33,33) beşinci dekatta ve 4 hasta (% 13,33) sekizinci dekatta tespit edildi. Mide kanserinin sık görüldüğü ülkelerde tarama programları uygulanmakta bu sayede erken evrede tanı ve tedavi başarısı elde edilmektedir. Ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olan mide kanseri için ulusal düzeyde endoskopi taramaları oluşturulup hastalığın erken aşamada tanı ve tedavisinin yapılması büyük önem arz etmektedir.

Ghrelin geni tarafından kodlanan 23-amino asitli peptit olan obestatin salgısı pulsatil olan mideden izole edilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar obestatinin çeşitli gastrointestinal ve yağ dokularının işlevlerini düzenlemek için GPR39'a bağlanabilen bir metabolik hormon olduğunu göstermiştir. Yine yapılan çalışmalarda obestatinin aynı zamanda dalak, meme, anne sütü ve plazmada da bulunduğunu ortaya koymuştur. Daha ileri çalışmalar obestatinin hafızayı iyileştirmek, uykuyu düzenlemek, hücre proliferasyonunu etkilemek, pankreas enzimlerinin salgılanmasını arttırmak ve glikoza bağlı insülin salgılanmasını inhibe etmekle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu hormon sadece fizyolojik alanda değil aynı zamanda obezite, diyabetes mellitus ve psikojenik yeme bozukluğu olan hastalarda da incelenmiştir. Obestatin hücre fizyolojisi ve onkolojisinde proliferatif etkiler uygulayarak hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynar. Yapılan çalışmalar obestatinin gastrik hücrelerin proliferasyonunu modüle ettiğini ve gastrik kanser hücrelerinin proliferasyonu için yakıt görevinde olduğunu göstermiştir [7].

Carlos JP Alvarez ve ark. [81] yaptığı çalışmada beta-arrestin aracılı epidermal büyüme faktörü reseptör transaktivasyonu yoluyla mide kanseri hücrelerinde Akt sinyalini uyarır. Mevcut çalışma obestatinin metabolizma, apoptoz, transkripsiyon ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde merkezi bir oyuncu olarak görev yapan bir serin / treonin kinaz olan Akt sinyalini uyarma rolünü ele almaktadır. Mevcut çalışmada obestatinin EGFR / Akt ve $G_{i/o}$ / MEK / ERK yolağına paralel olarak aktive olduğu fikrini desteklemiştir. Protein akt spesifik şekilde hücre proliferasyonu ve besin alımı kontrolünü düzenleyen bir anahtar sinyal düğümü işlevi olduğu ve obestatininde akt sinyalini uyardığı birlikte ele alındığında gastrik kanserde obestatin seviyelerinin önemli olacağını düşündürmektedir.

Jesus P. Camina ve ark. [82] yaptığı çalışmada ghrelin ile ilişkili peptid olan obestatinin mide kanseri hücre hattı KATO-III'te hücre proliferasyonunu aktive ettiğini ve bu peptidin mitojenle aktifleştirilen kinaz ve hücre dışı sinyal ayarlı kinazların (ERK1 / 2) fosforilasyonu ile hücre çoğalmasını indüklediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar obestatinin mide kanseri hücrelerinin KATO-III proliferasyonunu düzenleyen fonksiyonel olarak aktif bir peptid olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmada insan mide karsinomu hücre hattı KATO-III obestatinin mitojenik etkisini değerlendirmek ve hücre içi sinyal yolunu karakterize etmek için kullanılmıştır. İnsan mide kanseri hücre dizisi KATO-III kültürlenmiş. KATO-III hücreleri belirtilen zaman periyodu ve 37 ° C'de belli dozlar ile obestatin ile uyarılmıştır. Obestatinin KATO-III hücreleri üzerindeki etkisi hücre proliferasyonu vasıtasıyla değerlendirilmiştir. Obestatin test edilen doz aralığı (0.050-1.00 μ M) için KATO-III hücreleri üzerinde anlamlı bir proliferatif etki göstermiştir. Veriler obestatin ile aktive edilen KATO-III hücre proliferasyonu için obestatinin arabuluculukta yer aldığını kuvvetle göstermiştir. Obestatinin hücreleri sinyallemesinin patolojik rolü ve bu peptidin tümör ortamlarındaki varlığının açıklanması daha fazla araştırma için ilgi çekici olmaktadır.

TY. Jeon ve ark. [83] erken mide kanseri hastalarında subtotal gastrektomi sonrası bir haftalık dönemde ve preoperatif dönemde ghrelin, obestatin ve peptid YY3-36 seviyelerinin ölçümünü değerlendirmiştir. Yapılan çalışmada erken postoperatif dönemde obestatin seviyelerinin preoperatif döneme göre düştüğü gözlenmiştir. Bu

çalışma gastrointestinal sistemde barsak hormonlarının gastrik kanser gelişiminde patogeneizde rol oynayabileceğini göstermiştir.

Kim S. ve ark. [84] mide kanseri hastalarına yapılan distal gastrektomi sonrası serum obestatin/ghrelin oranını belirledikleri çalışmalarına 45 gastrik kanserli hastayı dahil etmişlerdir. Preoperatif obestatin değerleri ortalama 0,023 ng/ml (0,020-0,027 ng/ml) olarak belirlenmiştir. Serum obestatin düzeyi postoperatif 2. günde preoperatif başlangıç düzeyi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalarak 0,024-0,014 ng/ml değerleri arasında saptanmıştır.

Daseul Yoon ve ark. [79] galaninin mide kanseri hücrelerinde epigenetik olarak susturulmuş bir tümör baskılayıcı gen rolü olduğunu bildirmişlerdir. Beş gastrik kanser hücre dizisindeki (SNU-1, SNU-601, SNU-638, KATOIII ve AGS) hücrelere ekzojen galanin ekspresyonunun apoptozu indüklediği ve fosforile Akt ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu veriler galaninin mide kanseri patogenezinde tümör baskılayıcı işlevi olduğunu düşündürmektedir. Galanin, üç G-proteine bağlı galanin reseptörü (Gal-R1, Gal-R2 ve Gal-R3) yoluyla etki eden 30 amino asitli aktif bir nöropeptittir. Son zamanlarda Gal-R1 ayrıca baş ve boyun yassı epitel hücreli karsinomunda sıklıkla susturulan bir tümör baskılayıcı gen olarak bildirilmiştir. Ayrıca galanin ve Gal-R1'in insan oral kanser hücresi çoğalmasını inhibe ettiği bildirilmiştir.

RV. Yağcı ve ark. [85] galaninin sıçanlarda bazal ve pentagastrinle uyarılmış gastrik asit salgısının inhibitör etkisi üzerine yapmış oldukları çalışmada; galanin 0,31, 0,62, 1,25, 1,87, 3,11 ve 6,22 nmol/kg⁻¹/h⁻¹ dozlarında pentagastrin ile uyarılan sıçanlara intravenöz olarak infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bu infüzyonun gastrik asit sekresyonunda maksimum düzeyde (% 54.7) bir azalma yarattığı tespit edilmiştir. Ayrıca 1,87 nmol/kg⁻¹/h⁻¹ optimum konsantrasyonda galaninin bazal gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu veriler ışığında endojen galaninin gastrik asit sekresyonunun fizyolojik düzenlenmesinde rol oynayabileceği sonucuna varıldığını gösterilmiştir.

Shengkun Sun ve ark. [86] renal hücreli karsinomda galaninin epigenetik olarak sessiz gen olduğunu tanımlamışlardır. Renal hücreli karsinomların büyük bir

kısımında galanın ekspresyonunun down-regüle edildiği gözlemlenmiştir. Bu tür kanserlerde gen promotörünün hipermetilasyonu söz konusudur. Tümöral dokulardan alınan örneklerin immünohistokimyasal analizinde normal dokulara kıyasla galanın immünreaktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir.

Lei Zhang ve ark. [87] galanın ve üç reseptörünün (Gal-R1, Gal-R2, Gal-R3) mide kanseri gelişimine katkıda bulunup bulunmadığını araştırmak için yapmış oldukları çalışmada; 34 gastrik kanserli ve 13 sağlıklı bireyden ameliyat öncesi ve sonrası alınan venöz kan örneklerinden plazma galanın seviyeleri incelenmiştir. Gastrik kanserli hastaların preoperatif örneklerinde aynı hastaların postoperatif örneklerine ve sağlıklı donör örneklerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük serum galanın düzeyleri bulunmuştur. Mide kanseri dokularında galanın ve Gal-R1 ekspresyon seviyeleri önemli ölçüde azalırken Gal-R2 ve Gal-R3 ekspresyon seviyeleri değişmeden kalmıştır. Ayrıca gastrik kanserli hastalardan alınan preoperatif örneklerde galanın mRNA ve protein ekspresyon düzeylerinin lenf nodu metastazı ve mide kanserinin boyutu ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak gastrik kanserli hastalarda genel galanın ve Gal-R1 ekspresyon seviyeleri aşağı regüle edilmiştir. Lokal seviyeler ayrıca mide kanseri dokularında spesifik olarak düşük regüle edilmiştir. Galanın ve reseptörü Gal-R1'in mide kanseri gelişiminde rol alabileceği düşünülmüştür ve mide kanserinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğine katkı sunabileceği gözlemlenmiştir.

Magdy El Salhy ve ark. [8] oktreotid, galanın ve seratoninin insan mide kanseri hücre hattındaki etkilerini inceledikleri çalışmada; insan mide kanseri hücre hattı in vitro olarak sadece oktreotid, galanın ve seratonine çift veya üçlü kombinasyon halinde maruz bırakılmış takiben canlı hücre sayısı ve proliferasyon indeksi 3, 6 ve 12 saat sonra ölçülmüştür. Tümör hücreleri ayrıca farelere deri altından implante edilmiş. Hayvanlar rastgele olarak her biri 8'er denek olan iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba günde iki kez 100 µl steril salin çözeltisi ile 10 gün boyunca bolus intraperitoneal enjeksiyon uygulanırken, ikinci gruba 100 µg/kg'dan oktreotid, galanın ve seratonin içeren steril salin çözeltisi verilmiştir. Tek başına, çift veya üçlü kombinasyon halinde oktreotid, galanın ve seratonine in vitro maruz kalma canlı hücre sayısını ve proliferasyon indeksini azaltmıştır. İn vivo deneylerin üçlü tedavisini takiben tümör

hacminde ve ağırlığındaki azalma, proliferasyonun inhibisyonu, apoptozun indüklendiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma galanin, oktreotid ve seratoninin birer tümör supresör olarak işlev gördüğünü desteklemiştir.

Kyong-Ah Yoon ve ark. [88] insan mide kanserinde galaninin anormal ekspresyonunu incelediği çalışmada; 10 gastrik kanser hücre dizisinde, 8 meme kanseri hücre dizisinde ve 12 akciğer kanseri hücre dizisinde galanin ekspresyon seviyelerini incelemişlerdir. Özellikle gastrik kanser hücre dizilerinde SNU-1, SNU-601, SNU-638, KATOIII, AGS gibi beş kanser hücre dizisi (% 50) önemli ölçüde galanin ekspresyonu kaybı göstermiştir. Galaninin genomik bölgesinde ki transkripsiyon başlangıç bölgesi etrafındaki CpG adası metilasyona özgü PCR ile incelenmiştir. Bisülfid ile muamele edilmiş genomik DNA, metilasyona veya metilasyona özel olmayan bir primer seti kullanılarak büyütülmüş, galanin ekspresyonu olmayan test edilen tüm hücre dizilerinin CpG adasında hipermetile olduğu bulunmuştur. Ek olarak galanin ekspresyonu olmayan gastrik kanser hücre dizilerindeki demetilasyon ajanı 5-aza-2'-deoksisitidin ile tedavi sonrasında galanin ekspresyonunun geri yüklendiği gösterilmiştir. Yirmi mide kanseri dokusundaki ve eşleştirilmiş normal dokulardaki galaninin metilasyon paterni karşılaştırdığında, altı örneğin (% 30) kanser dokularında anormal metilasyon gösterdiği bulunmuştur. Hipermetillenmiş galanin, üç reseptörü olan Gal-R1, Gal-R2, Gal-R3'ün ekspresyon seviyesini etkilememiştir. Ayrıca eksojen galaninin susturulmuş hücrelere indüklenmesi hücre çoğalmasını bastırmıştır. Bu veriler galanin CpG adasının hipermetilasyonu ile epigenetik susturmanın mide kanseri patogenezinde rol oynayabilecek galanin inaktivasyonuna yol açtığını göstermiştir.

Mevcut veriler midenin malign tümörlerinde ölçülen serum galanin ve obestatin değerlerinin sağlıklı bireylerde ölçülen değerlerden farklılık arz ettiğini göstermektedir. Bu da yapılan çalışmalarda obestatin ve galaninin mide kanseri patogenezinde rol oynadığını göstermektedir.

9. SONUÇ

Mide kanserleri genel olarak kendine özgü semptomları olmaması ve erken dönemde belirti vermemesi nedeniyle ileri evrede yakalanmaktadır. Erken evrede tanı konulduğunda sağ kalım oranının ciddi oranda artması nedeniyle tarama programlarının hastalığın sürveyansı için önemi çok büyüktür.

Çalışmamızda ghrelin geni tarafından kodlanan 23-amino asit peptidi olan obestatinin serum düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıktı.

Yine çalışmamızda 30 amino asit aktif bir nöropeptid olan galaninin ölçülen serum düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde literatürdeki ilgili çalışmalar da yaptığımız çalışmayı desteklemektedir. Sonuçların hem bize hem literatüre fayda sağlayacağını düşünmekteyiz. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla serum obestatin ve galanin düzeyinin klinik kullanımı daha etkin olabilir. Serum obestatin ve galanin düzeylerinin mide kanseri hastalarında bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak halen ek araştırmalara ve kanıtlara ihtiyaç vardır.

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. Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, et al: Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. World J Gastroenterol 19: p. 2560-2568,2013.
5. Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al: Laparoscopik versus open distal gastrectomy for gastric cancer: A metaanalysis of randomized controlled trials and high quality nonrandomized studies. Ann Surg 255:446-456, 2012.
6. Mansfield, P.F., Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. Up to Date. Up to Date. MA: Waltham, 2018.
7. Begona O. Alen, Saul Leal Lopez, M. O. Alen, P. Viano, V. Garcia Castro, Carlos S. Mosteiro, A. Beiras, F. Casanueva, J.P. Camina, Y. Pazos, The role of the obestatin/GPR39 system in human gastric adenocarcinomas, Oncotarget, 2015.
8. Magdy El- Salhy, Effects of octreotide, galanin and serotonin on a human gastric cancer cell line, Oncol. Rep., 2005 May.
9. Williams, P., et al., Gray's Anatomy. In:Collins P. Embryology and Development. ThirtyEighth Edition ed. 1995, New York: Churcill 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. Brunicaardi, 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. Gülçelik M. Ali, Güven Erhan, Sabiston Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli, 2. cilt, p. 1213-1214.
15. Türkiye Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanseri İstatistikleri Ankara; 2015; 17.
16. Gülçelik M. Ali, Güven Erhan Sabiston, Cerrahi Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli, 2. cilt, p. 1215-1216.
17. Koh, T. and T. Wang, Tumors of the stomach. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002: p. 829-844.
18. Hirota, W.K., et al., ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. 63(4): p. 570-580.
19. Yoon WJ, et al. Histologic characteristics of gastric polyps in Korea: emphasis on discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resection specimen. *World J Gastroenterol* 2006;12: 4029-32.
20. Raphael S.K. Chung. Benign and Malignant Tumors of The Stomach. *Gastroenterologic Endoscopy Sivak Vol: 1*, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 48; 671-70.
21. Wolfsen, H.C., H.A. Carpenter, and N.J. Talley, Menetrier's disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology*, 1993. 104(5): p. 1310-1319.
22. Stalsberg, H. and S. Taksdal, Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *The Lancet*, 1971. 298(7735): p. 1175-1177.
23. Varis K, Ihamaki T, Harkönen M, et al. Gastric morphology and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia.
24. Lewey SM, et al. Endoscopic cancer screening and surveillance. *GI/ Liver Secrets* second edition 2001; 479-86.

25. Zhang, C., et al., Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(6): p. 791-796.
26. Gologan, A., D.Y. Graham, and A.R. Sepulveda, Molecular markers in Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. *Clinics in laboratory medicine*, 2005. 25(1): p. 197-222.
27. Koh, T. and T. Wang, Tumors of the stomach. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2002: p. 829-844.
28. Rugge, M., et al., Gastric dysplasia: the Padova international classification. *The American journal of surgical pathology*, 2000. 24(2): p. 167-176.
29. Kokkola, A., et al., Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study. *Journal of clinical pathology*, 1996. 49(12): p. 979-984.
30. Murakami, T., Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res*, 1971. 11(3): p. 53-55.
31. Henke, F., et al., *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Vol. 2. 1924: J. Springer.
32. Borrmann, R., v.F. Henke, and O. Lubarsch, *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*, 1926.
33. 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.
34. Ming, S.C., Gastric carcinoma: a pathobiological classification. *Cancer*, 1977. 39(6): p. 2475-2485.
35. Catalano, V., et al., Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2009. 71(2): p. 127-164.
36. Mulligan, R., Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. *Pathology annual*, 1971. 7: p. 349-415.
37. Jass, J., Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 1980. 33(9): p. 801-810.

38. Molés, J., et al., Plastic linitis as a manifestation of metastases from breast cancer. *Gastroenterologia y hepatologia*, 2002. 25(9): p. 549-551.
39. Hamilton, S.R. and L.A. Aaltonen, Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Vol. 48. 2000: IARC press Lyon:.
40. 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.
41. Matias-Guiu, X. and M. Guix, Hepatoid gastric adenocarcinoma. *Pathology-Research and Practice*, 1989. 185(3): p. 397-400.
42. Shin, W.S., et al., Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinomas among Koreans. *American journal of clinical pathology*, 1996. 105(2): p. 174-181.
43. Rychterova, V. and I. HÄgerstrand, Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS*, 1991. 99(7-12): p. 1008-1012.
44. Mori, M., A. Iwashita, and M. Enjoji, Squamous cell carcinoma of the stomach: report of three cases. *American Journal of Gastroenterology*, 1986. 81(5).
45. Levy, R., B. Czernobilsky, and B. Geiger, Cytokeratin polypeptide in gastrointestinal adenocarcinomas displaying squamous differentiation. *Human pathology*, 1992. 23(6): p. 695-702.
46. Gorczyca, W. and S. Woyke, Endoscopic brushing cytology of primary gastric choriocarcinoma. A case report. *Acta cytologica*, 1992. 36(4): p. 551.
47. Klauser, A.G., et al., What is behind dyspepsia? *Digestive diseases and sciences*, 1993. 38(1): p. 147-154.
48. Gold, R.P., et al., Early gastric cancer: radiographic experience. *Radiology*, 1984. 152(2): p. 283-290.
49. Nelson, S., The discovery of gastric ulcers and the differential diagnosis between benignancy and malignancy. *Radiologic Clinics of North America*, 1969. 7(1): p. 5-25.
50. Kim, S.J., et al., Peritoneal metastasis: detection with 16–or 64–detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*, 2009. 253(2): p. 407-415.
51. Lowy, A.M., et al., Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery*, 1996. 119(6): p. 611-614.

52. Power, D.G., et al., Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009. 208(2): p. 173-178.
53. Iishi, H., M. Tatsuta, and S. Okuda, Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red-methylene blue test. *Endoscopy*, 1988. 20(02): p. 78-82.
54. Borrmann, R., v.F. Henke, and O. Lubarsch, *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie. Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*, 1926.
55. Tsuchigame, T., et al., Differential diagnosis of gastric adenoma and type IIA early gastric cancer. *Acta Radiologica*, 1991. 32(1): p. 37-41.
56. Honmyo, U., et al., Mechanisms producing color change in flat early gastric cancers. *Endoscopy*, 1997. 29(05): p. 366-371.
57. Sano, T., et al., Early gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*, 1990. 35(11): p. 1340-1344.
58. Fernando, S. and K. Nakamura, Japanese technique of early gastric cancer diagnosis. *The American journal of gastroenterology*, 1986. 81(9): p. 757-763.
59. Stage, I., *Gastric Cancer Treatment (PDQ®). IIB*. 4(0): p. M0.
60. Mihmanlı, M., *Mide kanseri ve cerrahi tedavisi*. 2004: Avrupa Tıp Kitapçılık.
61. Siewert, J.R., et al., Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Annals of surgery*, 1998. 228(4): p. 449.
62. Kodera, Y., et al., The number of metastatic lymph nodes: a promising prognostic determinant for gastric carcinoma in the latest edition of the TNM classification. *Journal of the American College of Surgeons*, 1998. 187(6): p. 597-603.
63. Dupont, J.B., et al., Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. *Cancer*, 1978. 41(3): p. 941-947.
64. Ahlgren, J.D. and J.S. Macdonald, *Gastrointestinal oncology*. 1992: Lippincott Williams & Wilkins.
65. Serlin, O., et al., Factors related to survival following resection for gastric carcinoma. Analysis of 903 cases. *Cancer*, 1977. 40(3): p. 1318-1329.

66. Gastrointestinal Tumors Study Group. Phase 1-2 chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat rep* 1979.
67. Ajani, J.A., et al., Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma. *The cancer journal from Scientific American*, 1997. 4(4): p. 269-274.
68. Ohtsu, A., et al., An early phase II study of a 3-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *American journal of clinical oncology*, 1998. 21(4): p. 416-419.
69. Lise M, Nitti D, et al. "Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in resectable gastric cancer." *Journal of clinical oncology* 13.11 (1995): 2757-2763.
70. Pyrhönen, S., et al., Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *British journal of cancer*, 1995. 71(3): p. 587.
71. Nakazato, H., et al., Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *The Lancet*, 1994. 343(8906): p. 1122-1126.
72. 1. Ulusal konsensus toplantısı, Mide kanseri, Antalya 2002.
73. Kim, G.E., et al., The role of radiation treatment in management of extrahepatic biliary tract metastasis from gastric carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994. 28(3): p. 711-717.
74. Ajani, J.A., et al., Gastric cancer, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2019.
75. Association, J.G.C., Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric cancer*, 2011. 14(2): p. 113-123.
76. Pu, Y.-W., et al., Proximal gastrectomy versus total gastrectomy for proximal gastric carcinoma. *Saudi Med J*, 2013. 34(12): p. 1223-1228.
77. Coburn, N., et al., Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews*, 2018, p. 104-115.

78. Lei Zhang et al. *J. Int. Med. Res.*, 2019, Galanin expression is down regulated in patients with gastric cancer, *OncoTarget*, 2019.
79. Daseul Yoon, Kieun Bae, Min-Kyeong Lee, Jin Hee Kim, Kyong-Ah Yoon, Galanin is an epigenetically silenced tumor suppressor gene in gastric cancer cells. *Plos One*, 2018.
80. Anna Kozłowska et al. *Apoptosis*. 2018 Oct. Co-expression of caspase-3 or caspase-8 With Galanin in the Human Stomach Section Affected by Carcinoma.
81. JP. Alvares, L. Maria, Obestatin stimulates Akt signalling in gastric cancer cells through beta-arrestin-mediated epidermal growth factor receptor transactivation, *Endocrine Related Cancer*, 2009.
82. Jesus P. Camina, Stimulation of extracellular signal-regulated kinases and proliferation in the human gastric cancer cells KATO-III by obestatin, 2007.
83. TY. Jeon, SY. Lee, HH. Kim, YH. Cho, Effect of gastric resection on circulating ghrelin, peptidyy3-36 and obestatin levels in patients with early gastric cancer, *Horm. Metab. Res.*, 2015.
84. Sung Kim, Jung Haeng Lee, Serum obestatin ghrelin rate changes in patients after distal gastrectomy, *Dig. Surgery*, 2009.
85. RV. Yağcı, N. Apteekin, Inhibitory effect of galanin on basal and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in rats, *Scand. J.Gastroenterol*, 1990.
86. Shangkun Sun, Galanin is a novel epigenetic silenced functional tumor suppressor in renal cell carcinoma, *Cancer Translational Medicine*, 2015.
87. Lhei Zhang, Penghua Fang, Chenghua Chai, Galanin expression is down-regulated in patients with gastric cancer, *Journal of International Medical Research*, 2019.
88. Kyong-Ah Yoon, Sang Hee Lee, Hyea-Jin Gil, Kyungsil Yoon, Kyung-Hee Chun and Jin Soo Lee, Hypermethylation and aberrant expression of galanin in human gastric cancer, *AACR Annual Meeting*, 2008.


EKLER

Ek 1 .Genel Cerrahi Kurul Onayı


GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI KURUL KARARI


Genel Cerrahi Anabilim Dalı Kurulu 17.01.2020 tarihinde saat 09.00 'da toplandı.

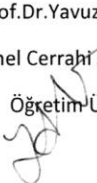
Tez yöneticiliği Dr.Öğr.Üyesi Esra DIŞÇI tarafından yürütülen, Arş.Gör.Dr.Furkan Ali UYGUR' un ihtisas tezi olarak projesi ekte sunulan " Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Galanın ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi " konulu çalışmanın verilmesine mevcudun oy birliği ile karar verildi.

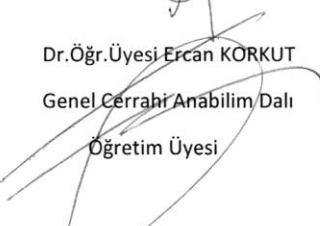

Prof.Dr.M.Nuran AKÇAY
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı



Prof.Dr.S.Selçuk ATAMANALP
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

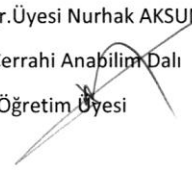

Prof.Dr.M.İlhan YILDIRGAN
Genel Cerrahi Anabilim Öğretim Üyesi

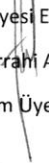

Prof.Dr.Gürkan ÖZTÜRK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Prof.Dr.Yavuz ALBAYRAK
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

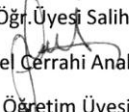

Dr.Öğr.Üyesi Ercan KORKUT
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Dr.Öğr.Üyesi Erdem KARADENİZ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Dr.Öğr.Üyesi Nurhak AKSUNGUR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Dr.Öğr.Üyesi Esra DIŞÇI
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Dr.Öğr.Üyesi Necip ALTINDAŞ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi


Dr.Öğr.Üyesi Salih KARA
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Ek 2. Cerrahi Birimler Kurul Onayı

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞI

Oturum Tarihi : 27.01.2020

Oturum Sayısı : 01

Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulumuz **27.01.2019 tarihi Pazartesi** günü Saat 13.30'de Başhekimlik Salonunda bulunan Kurul Odasında Prof. Dr. Orhan KARSAN'ın; başkanlığında toplandı ve aşağıdaki kararlar alınmıştır.

Önce gündem maddeleri okundu, bunların haricinde tartışılmak ve görüşülmek istenen konuların olup olmadığı soruldu, son anda toplantıya yetiştirilen Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığından alınan Dr.Furkan Ali UYGUR'un; tez projesinin gündeme alınması teklif edildi, oy birliği ile kabul edildi ve normal gündem maddelerine geçildi.

KARAR NO : 01 – Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 14.01.2020 tarih ve 2000012501 sayılı yazısına ile 2547 Sayılı Kanunun ve Üniversitemiz “Doktor Öğretim Üyesi Kadro talepleri” ile ilgili Anabilim Dalı Başkanlığının Kürsü Kurul Kararı Görüşüldü;

Bölümümüz Üroloji Anabilim Dalının talebi üzerine; 1 adet Doktor Öğretim Üyesi Kadrosuna ihtiyaç olduğuna ve Dekanlık Makamının sunulmasına,

Mevcutun oy birliğiyle karar verildi.

...../.....

....2...

KARAR NO : 02 – Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 30.12.2019 tarih ve 1900378274 sayılı “**Karaciğer Kistik Ekinokokkozunda Konservatif Cerrahi Tedavi Uygulanan Olgularda Kavite Yönetimi İçin Omentoplasti ile Tüp Drenajın Karşılaştırılması**” konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Bilal AYDIN’ın; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini, **Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK’ün;** yapmasına,

KARAR NO : 03 – Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığının 24.01.2020 tarih ve 2000024124 sayılı “**Mide Kanseri Tanılı Hastalarda, Galanin ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi**” konulu tezle ilgili yazısı görüşüldü,

Dr. Furkan Ali UYGUR’un; anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini, **Dr. Öğr. Üyesi Esra DİŞÇİ’nin;** yapmasına,

KARAR NO :04 - Gündemin son maddesi olan dilek ve temennilerde görüşülecek ve tartışılacak her hangi bir konu olmadığından alınan kararlarnın kabulüne;

Mevcudun oy birliğiyle karar verildi.

...../.....

....3...

Prof. Dr. Orhan
KARSAN
Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölüm Başkanı
Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr. İsa ÖZBEY
Üroloji Anabilim Dalı
Başkanı
İmza

Prof. Dr.Müfide Nuran
AKÇAY
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr. Ahmet Bedii
SALMAN

Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr. Orhan BAYKAL

Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof.Dr.Yahya ÜNLÜ

Kalp ve Damar Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Nazım DOĞAN
Anesteziyoloji ve
Reanimasyon
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Bülent AKTAN
Kulak, Burun ve Boğaz
Hast. Anabilim Dalı
Başkanı
İmza

Prof.Dr. Hakan Hadi
KADIOĞLU
Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Sare ŞİPAL
Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Atilla EROĞLU
Göğüs Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
Katılmadı

Dr.Öğr.Üyesi Ensar Zafer
BARIN
Plastik, Rekonstrüktif ve
Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanı
İmza

Prof. Dr. Yakup
KUMTEPE
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
Başkanı
İmza

Prof. Dr. Orhan KARSAN
Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölüm Başkanı
İmza

Raportör
İsa YALÇIN
Cerrahi Tıp Bilimleri
Bölüm Sekreteri
27.01.2020

Ek 3 Etik Kurul Onayı



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/124
Konu : Etik Kurul Kararı

27.02.2020

Sayın:Arş.Gör.Dr.Furkan Ali UYGUR
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "**Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Galanın ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi**" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1.Dr.Öğr.Üy.Esra DIŞÇI

Yardımcı Araştırmacı :
1.Arş.Gör.Dr.Furkan Ali UYGUR



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üy.Esra DİŞÇİ	
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI	Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Galanin ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi	
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 02 Karar No: 01	Tarih: 27.02.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin kendisi tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Doç.Dr.Zeynep KARAMAN ÖZLÜ
Üye

Doç.Dr.İlker İNCE
Üye

Doç.Dr.Ayşenur AKSOY
Üye

Doç.Dr.Yasemin ÇAYIR
Üye

Doç.Dr.Atilla ÇAYIR
Üye

Dr.Öğr.Üy.İbrahim KARABULUT
Üye

Dr.Öğr.Üy.Murat KAYABEKİR
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye

Ek 4. Bilgilendirilmiş Onam Formu



Atatürk Üniversitesi

Tıp Fakültesi

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Galanın ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Furkan Ali UYGUR

Diğer Araştırmacıların Adı:

Destekleyici (varsa):

“Mide Kanseri Tanılı Hastalarda Galanın ve Obestatin Düzeylerinin Belirlenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde mide kanseri veya benign mide hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma genel cerrahi anabilim dalında Dr. Furkan Ali UYGUR’un sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- araştırmanın amacı, mide kanseri hastalarında galanın ve obestatin düzeylerini belirlemek ve mide kanserinde belirteç olarak kullanılabilirliğini sorgulamak.
- çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı: Çalışmaya toplam 60 hasta alınması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmam mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalaranız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmanın hangi yöntemlerle gerçekleştirileceği, Biyokimya tüplerine alınacak venöz kanlar santrifüj edildikten sonra uygun kitler kullanılarak biyokimya laboratuvarında çalışılacak.
- Araştırmanın süresi: 6 ay
- Hastaya ait biyolojik bir materyal ya da görüntü materyali üzerinde çalışılacaksa tam olarak ne bakılacağı, Hastalığınız nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleriniz sırasında sizden alınan kanda (5 ml) galanın ve obestatin isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	1/3



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almanın yararları nelerdir?

Mide kanseri hastalarında galanın ve obestatin düzeylerini belirlemek ve mide kanserinde belirteç olarak kullanılabilirliğini sorgulamak.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Furkan Ali UYGUR
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON : 05310898458

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

AÜTF Genel Cerrahi Anabilim dalında, Dr.Furkan Ali UYGUR tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	2/3



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Furkan Ali UYGUR'a Atatürk Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinden ve 05310898458 no'lu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

BGOF-Girişimsel olmayan-Erişkin	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	21.11.2019/01	3/3