

T. C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**MİDE ADENOKARSİNOM TANILI HASTALARDA
PENTRAXİN-3, İNTERLÖKİN-8 VE VASKÜLER
ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ
SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Mustafa YENİ

**TEZ YÖNETİCİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Ercan KORKUT**

**Uzmanlık Tezi
Erzurum/2018**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

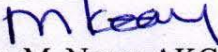
İLGİ: 10.10.2018 tarih ve 1800288278 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

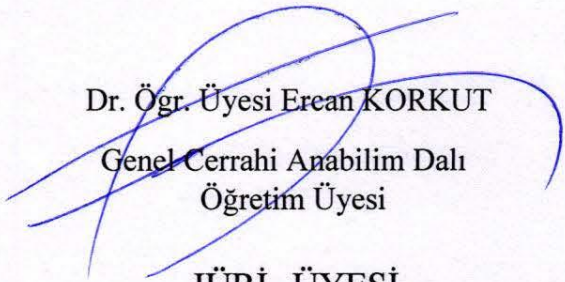
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi Dr. Mustafa YENİ'nin; "Mide Adenokarsinom Tanılı Hastalarda Pentraxin-3, İnterlökin-8 ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Seviyelerinin Belirlenmesi" konulu uzmanlık tezi 12 Ekim 2018 tarihinde toplanılıp tarafımızdan incelendi. Aday huzura alındı. Aday huzurda tez savunmasını yaptı. Tez çalışması 90 vak'ada yapılmış bir prospektif, randomize klinik çalışmadır. Çalışma vak'a seçimi, materyal ve metod, bulguların incelenmesi ve literatür ışığında tartışılması yönünden yeterlidir. Çalışma mide kanserlerinin tanısına katkıda bulunacak verilere sahiptir. Çalışmanın prospektif randomize olmasıda önemli bulunmuştur.

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

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


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


Prof. Dr. Durkaya ÖREN
Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ


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

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR	IV
ÖNSÖZ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Midenin Anatomisi	4
2.2.1. Midenin Embriyolojisi	4
2.2.2. Midenin Anatomisi	4
2.2.3. Midenin Lenfatik Sistemi	9
3. MİDE KANSERİ	11
3.1. Etiyolojisi.....	11
3.2. Mide Kanserinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular	13
3.3. Preoperatif Değerlendirme ve Tanı Yöntemleri	14
3.4. Prekanseroz Lezyonlar.....	16
3.4.1. Kronik Atrofik Gastrit	16
3.4.2. İntestinal Metaplazi.....	17
3.4.3. Pernisiyöz Anemi.....	18
3.4.4. Gastrik Polipler	18
3.4.5. Hipertropik Gastropati (Menetrier Hastalığı)	18
3.4.6. Gastrik Displazi	19
3.4.7. Kronik Peptik Ülser	19
3.4.8. Helicobakter Pylori Enfeksiyonu	19

3.4.9. Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu	19
3.4.10. Postgastrektomi.....	20
3.4.11. Radyasyona Maruziyet	20
3.5. Mide Kanserlerinin Tarihsel Olarak Sınıflandırılması	20
3.5.1. İnvazyonun Derinliğine Göre	22
3.5.1.1.Erken Evre Mide Kanseri	22
3.5.1.2.İleri Evre Mide Kanseri	23
3.5.2. Lauren Sınıflaması	24
3.5.3. Ming Sınıflaması.....	24
3.5.4. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflama.....	25
3.5.5. Mide Lenfoması	28
3.6. Mide Kanserlerinin Evrelemesi	29
3.6.1. Primer Tümör.....	30
3.6.2. Lenf Nodu Tutulumu	30
3.6.3. Uzak Metastaz.....	31
3.6.4. TNM 2010 Evrelemesi.....	32
4. PENTRAXİN-3	33
5. İNTERLÖKİN-8.....	34
6. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ	35
7. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
7.1. Biyokimyasal analiz.....	37
7.2. İstatistiksel analiz.....	37
8. BULGULAR.....	39
9. TARTIŞMA.....	45
10. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53
EKLER	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Mide Tümörlerinin Tümör Boyutuna Göre Sınıflaması.....	30
Tablo 2: Mide Tümörlerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sınıflandırılması.....	31
Tablo 3: Mide Tümörlerinin Metastaz Durumuna Göre Sınıflandırılması.....	31
Tablo 4: Uluslararası Kansere Kontrol Birliği(UICC) göre TNM Sınıflaması.....	32
Tablo 5: Çalışmaya katılan grupların dağılımı.....	39
Tablo 6: Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı.....	39
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 8: Çalışmaya katılanların yaş dağılımı.....	40
Tablo 9: Hasta grupta tümör lokalizasyonları.....	41
Tablo 10: Hasta olan grubun kan grubu dağılımı.....	41
Tablo 11: Çalışmaya katılanlarda bakılan değerler.....	42
Tablo 12: Gruplara göre bakılan değerler.....	42
Tablo 13: Gruplarda bakılan Serum PTX3, Serum VEGF ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunda Serum PTX3, VEGF, IL-8 arasındaki korelasyon.....	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Midenin şematik görünümü	5
Şekil 2: Mideyi besleyen arterler ⁽⁷¹⁾	7
Şekil 3: Midenin venler ⁽⁷¹⁾	8
Şekil 4: Perigastrik lenf nodu istasyonları ⁽⁷²⁾	9
Şekil 5: Ekstragastrik lenf nodu istasyonları ⁽⁷²⁾	10

KISALTMALAR

AFP	: Alfa-fetoprotein
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AB	: Alsian Blue
β-hCG	: β -Human Koryonik Gonadotropin
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
CK	: Sitokeratin
CXC	: Cysteine-X Amino Acid-Cysteine
CXCR1/2	: Cysteine-X amino acid-Cysteine Receptor-1/2
DHT	: Dihidrotestesteron
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EUS	: Endoskopik Ultrason
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü
HIF-1α	: Hypoxia İnducible Faktör-1 α
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin- 1 Beta
IL-8	: İnterlökin-8
JRSGC	: Japon Mide Kanseri Araştırma Derneği
MALT	: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
NET	: Nöroendokrin Tümör
PAS	: Periyodik Asitt Schiff
PTX3	: Pentraxin 3(PTX3)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
TNM	: Tümör Nod Metastaz
TNF-α	: Tümör Nekroze Faktör- α
TSGF14	: TNF Stimule Gen 14
UGCA	: Uluslararası Mide Kanseri Derneği
UIAC	: Uluslararası Kansere Karşı Birlik
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda büyük emeği geçen tez yöneticim Dr. Öğr. Üye. Ercan KORKUT'a, uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve deneyimleri ile benim uzmanlaşmama yardımcı olan kıymetli 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. Bülent AYDINLI'ya, Prof. Dr. Gürkan ÖZTÜRK'e, Prof. Dr. Yavuz ALBAYRAK'a, Dr. Öğr. Üye. Erdem KARADENİZ'e, Dr. Öğr. Üye. Nurhak AKSUNGUR'a, Dr. Öğr. Üye. Esra DIŞÇI'ye Op. Dr. Mesut YUR'a, Op. Evren PEKER'e Op. Dr. M. Suphi TURGUT'a ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamın her aşamasına katkıda bulunan Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a ve Uzm. Seda AŞKIN'a,

Bu 5 yıllık zorlu süreçte gecesinden ve gündüzünden feragat ederek desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Serap YENİ'ye ve çocuklarıma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa YENİ

ÖZET

Mide Adenokarsinom Tanılı Hastalarda Pentraxin-3, İnterlökin-8 ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Seviyelerini Belirlenmesi

Amaç: Mide tümörlerinin %90-95'i malign olup bunların %95'e yakın kısmını karsinom oluşturmaktadır. Mide kanseri genellikle geç belirti vermesi ve kendine özgü semptomları olmaması nedeniyle sinsi bir hastalık olarak kabul edilir. Erken evrede yakalandığı zaman 5 yıllık sağ kalım çok yüksek olduğu için hastalığın erken tespitine yardımcı olacak tarama programları ve biyokimyasal tetkikler hastalığın surveyansı için önem arz etmektedir. Çalışmamızda mide kanserlerinde daha önceden hiç çalışılmamış ve çok az çalışılmış markerlar çalışarak hastalığın patogeneze katkıda bulunmak için serum Pentraxin-3 (PTX3), İnterlökin-8 (IL-8) ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) seviyelerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mide adenokarsinom tanısı konulan 45 hasta ile tamamen sağlıklı 30 kontrol grubundan alınan kan örnekleri serumlarına ayrıldıktan sonra serum Human PTX3 hazır ticari kiti, serum human IL-8 hazır ticari kiti ve serum human VEGF hazır ticari kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Histogram grafiği ile incelendi. Hipotez testleri olarak Student t testi, Mann-Whitney U testi, Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak önemlilik sınırı korelasyon testlerinde $p<0,01$ diğer testler için $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grupta bakılan serum PTX3 değerleri ($6,12\pm3,60$ ng/dl) kontrol grupta bakılan PTX3 değerlerine ($11,85\pm6,57$ ng/dl) göre hasta grubun ortalaması daha düşük olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). IL-8 değerleri için hasta grupta bakılan serum IL-8 değerleri ($64,19\pm40,47$ ng/L) kontrol grupta bakılan IL-8 değerlerine ($131,52\pm59,31$ ng/L) göre hasta grubu ortalaması daha düşük olmak üzere anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Yine hasta grupta bakılan serum VEGF değerleri ($1901,32\pm1689,23$ ng/L) kontrol grupta bakılan VEGF değerlerine ($5326,62\pm3490,64$ ng/L) göre hasta grubun ortalaması daha düşük olmak üzere anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Gruplara bakılmaksızın tüm katılımcılar dikkate alındığında serum PTX3 ile VEGF, serum PTX3 ile IL-8, ve serum VEGF ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek

korelasyon olduğu tespit edildi (sırası ile $p<0,01$; $r=0,833$, $p<0,01$; $r=0,818$, $p<0,01$; $r=0,803$). Hasta grupta serum PTX3 ile VEGF, serum PTX3 ile IL-8, ve serum VEGF ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi (sırası ile $p<0,01$; $r=0,864$, $p<0,01$; $r=0,926$, $p<0,01$; $r=0,854$).

Sonuç: Mide adenokarsinomlarında serum PTX3, IL-8 ve VEGF'in seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düştüğü ve birbirlerinin seviyelerini etkilediği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Mide Adenokarsinomu, Pentraxin-3, IL-8, VEGF



ABSTRACT

Determination Levels Of Pentraxine-3, Interlocin-8 and Vascular Endothelial Growth Factors in Patients Diagnosed Gastric Adenocarcinoma

Purpose: 90-95% of the stomach tumors are malignant and nearly 95% of them are carcinomas. Stomach cancer is often considered a sneaky disease since it has its own symptoms which are usually late. Screening and biochemical examination help in the early detection of the disease are vital for the surveillance of the disease since the disease has 5-years survival rate at the early stage detection which is considered very high. In our study, we focused on to determine the levels of serum Pentraxin-3 (PTX3), Interlökin-8 (IL-8) and Vascular Endothelial Growft Factor (VEGF) to contribute to the pathogenesis of the disease by studying the markers that are studied at all.

Material and method: After the collection and separation of the blood samples that belong to 45 patients diagnosed gastric adenocarcinoma and 30 healthy test subject from control groups into sera, they were studied by ELISA method using serum Human PTX3 ready commercial kit, serum Human IL-8 commercial kit, and serum Human VEGF. SPSS 22.0 package program used for analysis of the data. The relevance of the normal distribution of numerical variables examined by a histogram. Student t-test, Mann Whitney U test, Spearman correlation test used as hypothesis tests. The statistical materiality limit accepted as $p < 0,01$ for the correlation tests and $p < 0,05$ for the other tests.

Findings: In our study, Serum PTX3 mean values in the patient group ($6,12 \pm 3,60$ ng/dl) were lower than in the control group ($11,85 \pm 6,57$ ng/dl) with the statistical significant difference ($p < 0,05$). For IL-8 values, serum IL-8 mean values in the patient group ($64,19 \pm 40,47$ ng/L) were lower than in the control group ($131,52 \pm 59,31$ ng/L) with the statistical significant difference ($p < 0,05$). Furthermore VEGF values, serum VEGF mean values in the patient group ($1901,32 \pm 1689,23$ ng/L) were lower than in the control group ($5326,62 \pm 3490,64$ ng/L) with the statistical significant difference ($p < 0,05$).

When all participants considered regardless of groups, the findings sound that there was a high correlation between serum PTX3 and VEGF, serum PTX3 and IL-8, and serum VEGF and IL-8 measurements (respectively $p < 0,01$; $r = 0,833$, $p < 0,01$; $r = 0,818$, $p < 0,01$; $r = 0,803$). The findings of the patient group show us that there was a high correlation between serum PTX3 and VEGF, serum PTX3 and IL-8, and serum

VEGF and serum IL-8 (respectively $p<0,01$; $r=0,864$, $p<0,01$; $r=0,926$, $p<0,01$; $r=0,854$).

Conclusion: It was determined that serum PTX3, IL-8 and VEGF levels were decreased in the adenocarcinoma of the patients compared to the control group and affected the levels of each other.

Key Words: Adenocarcinoma of the gastric, Pentraxin-3, IL-8, VEGF



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Midede görülen tümörlerinin %90-95'i maligndir, bunlarında %95'e yakın kısmını karsinom; geriye kalanların %75'ini lenfoma; %25'ini ise malign mezenkimal tümörler oluşturur⁽¹⁾.

Mide karsinomunun görülme sıklığı, Japonya, Çin, Singapur gibi birçok Uzakdoğu ülkesinde, Şili, Macaristan, Romanya, Portekiz gibi ülkelerde ve ülkemizin doğu illerinde daha yüksek görülmektedir⁽¹⁾. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2012 istatistik verilerine göre mide kanseri kadınlarda en sık görülen altıncı kanser türü olup 100.000 kişide 7.8, erkeklerde en sık görülen beşinci kanser türü olup 100.000 kişide 16.4'dür⁽²⁾.

Mide kanseri etiolojisinde daha çok diyetle ilişkin çevresel faktörler suçlanmıştır. Tütsülenmiş, tuzla veya nitratlarla konserve edilmiş gıdalar bunların en bilinenleridir. Çok sayıda kanserojen içeren sigara, muhtemelen alkol de risk faktörüdür. Buna karşılık taze meyve ve sebzelerin, posalı diyetin, C vitamini, muhtemelen E vitamini ve beta-karoten'in koruyucu etkileri bildirilmiştir. Yine mide kanserlerinde genetik ve kalıtsal faktörler de sorumlu tutulmuştur. Mide kanserli hastaların birinci derece akrabalarında bu risk en az ikiye katlanmaktadır. A kan grubu da bilinen bir risk faktörüdür. Mide kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde tümör süpresör p53 gen mutasyonu saptanmış olup, c-erb B2 (HER-2/neu) onkogeninin intestinal tip adenokanserde %53 oranında aşırı eksprese olması, yine epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve fibroblast büyüme faktör reseptörü (FGFR) ekspresyonunun artışı ileride genetik faktörlerin etkisinin dahada belirginleşeceği düşünülmektedir⁽¹⁾.

Pentraxin-3 (PTX3) TNF stimule gen 14 (TSGF 14) diye adlandırılan ve pentraxin familyasının bir üyesidir. Moleküler ağırlığı 45-50 k Dalton'dur. PTX3 tanımlanan ilk uzun pentraksindir ve pentraxinin aktif halidir. İnsanda üçüncü kromozomda (3q25) lokalizedir. PTX3; lipopolisakkarit, İnterlökin-1 (IL-1), TNF- α gibi primer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu sonucu makrofajlar ve diğer hücre tiplerinden salınırlar. İn-vitro çalışmalarda çeşitli hücre tipleri primer inflamatuvar sinyal mediatörü olarak PTX3 salgılamaktadır. PTX3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir (2 ng/ml). Fakat enflamasyon durumlarının yer aldığı birkaç patolojik olayda seviyeleri artar⁽³⁾.

İnterlökin-8 (IL-8) kemokinler olarak isimlendirilen küçük moleköl ağırlıklı sitokinlerden meydana gelen geniş bir ailenin üyesidir. Enflamasyon ve hücre göçünde önemli olan IL-8, özellikle endotel hücrelerinde ve makrofajlarda üretilir. İlk zamanlar nötrofil kemotaktik faktör olduğu düşünölen IL-8'in aynı zamanda bazofil, T lenfosit ve doğal öldürücü hücreler için de kemotaktik faktör olduğu tespit edilmiştir⁽⁴⁻⁵⁻⁶⁾.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süperaillesinin üyesi olan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), endotel hücreleri için özgülüdür. Hem fizyolojik olaylarda, hem de tümörün büyümesi ve yayılmasını da içeren bir çok patolojik olayda rol oynar. VEGF vücutta ovaryum folikülleri, korpus luteum, akciğer alveoler hücreleri, hepatositler, arteriollerini çevreleyen fibroblastlar, aktive makrofajlar ve adrenal korteks bütün hücreleri gibi birçok farklı hücrede sentezlenir. VEGF üretimi trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB, TNF- α , keratinosit büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü- β 1, Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interlökin- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Bunların arasında hipoksi belki de, VEGF ve reseptörlerin sentezini indükleyen en önemli uyaranlardan biridir⁽⁷⁾

Son yıllarda sistemik enflamatuvar olaylarda düzeyinin arttığı tespit edilen bir akut faz reaktanı olarak PTX3 tesbit edilmiştir. Ancak literatür taraması yapıldığında mide adenokarsinom hastalarında bir belirteç olarak PTX3'ün yeri hakkında yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yine mide adenokarsinom hastalarında Vasküler Endotelyal Growft Faktör ve Interlökin-8 yeri ve seviyelerinin ölçümü için şimdiye kadar yapılan çok az çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada; mide adenokarsinomu gibi ölkemizde önemli bir yer tutan kanser olgularda, pentraxin 3, interlökin-8 ve vasküler endotelyal büyüme faktörü düzeylerin hastalığın tanısı, rezektabilitesi ve prognoz üzerindeki tanısal değeri belirlemeyi ve hastalığın patogenezeine katkıda bulunmak için seviyelerinin ölçölmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İnsanoğlunun eski çağlardan beri yakalanmış olduğu Mide kanseri ile ilgili ilk dökümanlara milattan önce 1660 yıllarında Ebers yazıtlarında rastlanmaktadır. Bu yazıtlarda kanserin davranışı yengece benzetilmekte ve yengeç anlamına gelen karkinos ilk defa bu yazıtlarda rastlanılmaktadır⁽⁸⁾. Milattan önce 4. asırda yaşayan ve kanser hastalığının bilgini olan Hipokrat mide kanseri ile de ilgilenmiştir.

Mide kanserini tanımlayan bazı bulguları 11. yüzyılda yaşamış olan İbni Sina Tıp Ansiklopedisi'nde değinmiştir. Mide kanserinin semptomları ve bulgularının erken ve doğru tespit edilmesi gerektiğini vurgulamıştır⁽⁹⁾.

Dr.Cruveilhier 1835 yılında midenin habis ve selim tümörlerini tanımlamıştır⁽¹⁰⁾.

1879 yılında Jules Emile Pean mide kanseri için ilk rezeksiyonu yapmış ancak hasta anastomoz kaçağı yüzünden ölmüştür⁽¹¹⁾.

1881 yılında Viyana Ünivesitesinde görevli Prof. Dr. Theodor Billroth ilk başarılı mide rezeksiyonunu gerçekleştirmiştir. Billroth ilk ameliyatı parsiyel gastrektomi ve gastrodoudenostomi idi. Billroth 1885 yılında parsiyel gastrektomilerine gastrojejunostomileri de ilave etmesi ile Billroth I ve Billroth II ameliyatları literatüre geçmiş oldu⁽¹²⁾.

İlk başarılı total gastrektomiyi 1897 yılında Schlatter gerçekleştirmiştir.

Ülkemizde pilor tümörü için gastrektomi olgusunu 1925 yılında M. Kemal Öke tarafından yayınlamıştır⁽¹³⁾.

Mide tümörlerinin makroskopik sınıflandırılması 1926 yılında ilk defa Borrmann tarafından yapılmış olup şuan bu sınıflandırma kullanılmaya devam edilmektedir⁽¹⁴⁾.

İlk defa Uluslararası Kansere Karsı Birlik (UIAC) tarafından 1967 yılında Tümör Nodül Metastaz (TNM) evreleme sistemi kabul edilerek kullanılmaya başlandı. 1997'de TNM evreleme sistemi tekrar düzenlendikten sonra halen günümüzde bu evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Son yıllarda özellikle Japonlar mide kanserinin erken tanısında ve tedavisinde dünyayı şaşırtacak kadar ilerleme sağlamışlar. Mide tümörleri ile ilgili ilk araştırma grubunu Japonlar tarafından oluşturulmuştur. 2001 yılında Japon Mide Kanseri Araştırma Grubu mide kanserli hastalar için rehber yayınladılar ve bu rehber diğer cerrahlar tarafındanda kabul görmüştür.

Abercrombie ve arkadaşları kanayan mide kanseri olgusuna ilk olarak 1993 yılında laparoskopik rezeksiyon uyguladılar⁽¹⁵⁾.

2.2. Midenin Anatomisi

2.2.1.Midenin Embriyolojisi

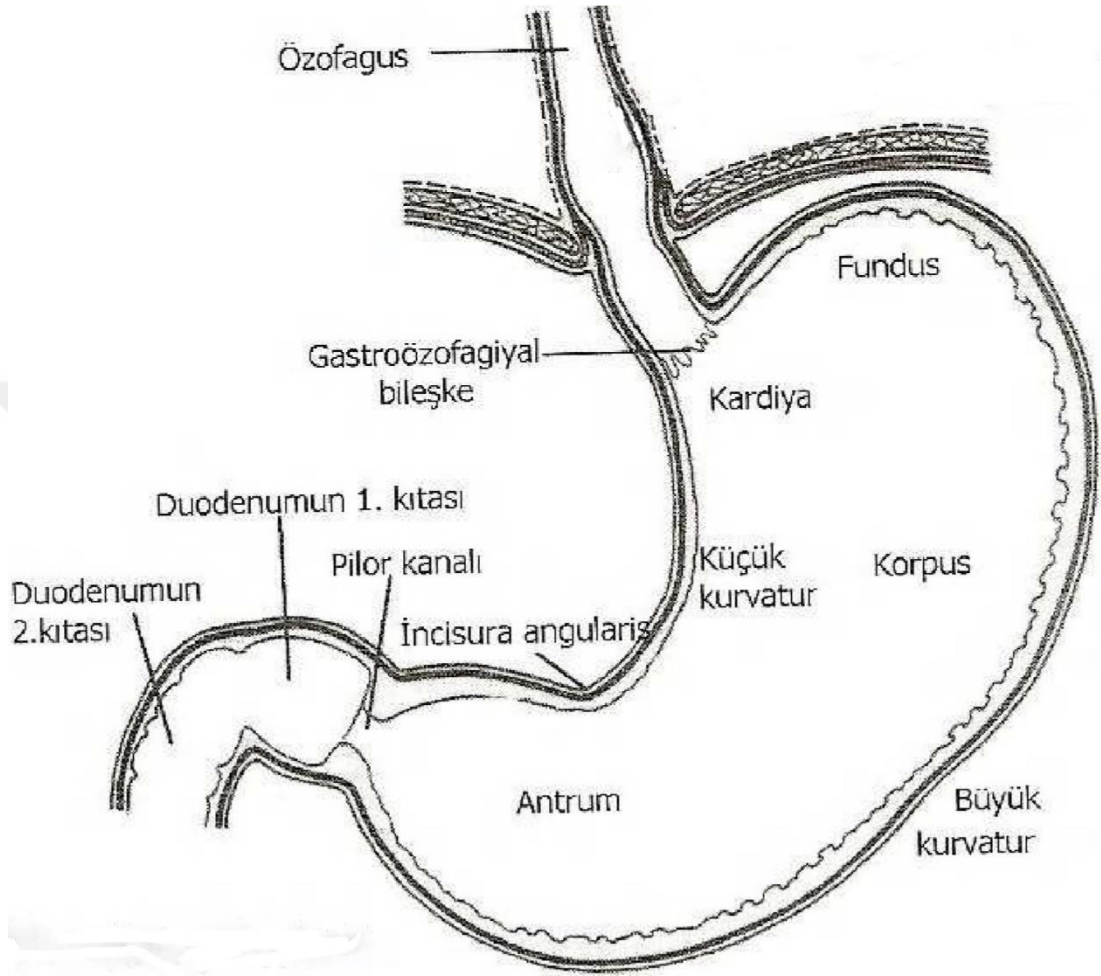
Embriyo döneminde mide foregutun (ön bağırsak) distal kısmından gelişim gösterir. Basit tübüler bir oluşum şeklinde görülen ön bağırsak dördüncü haftada dilatasyon başlar. Bu dilatasyon alanı büyüyüp gelişme esnasında iki kere dönüş yapar. Yedinci - sekizinci haftalar civarında başlayan dönme hareketi sonunda ventral kısmı sağa doğru, dorsal kısmı ise sola doğru yer değiştirir. Bu ilk rotasyon tamamlandığında midenin küçük ve büyük kurvaturaları ortaya çıkar. İkinci dönüş hareketi sonrasında kardiyaya sola ve hafif aşağıya, pilor yukarıya ve sağa yer değiştirir⁽¹⁶⁾.

Mukoza ve submukozanın gelişimi 8.-9. haftalar civarında başlamaktadır. Pariyetal hücreler 10. hafta civarında pilor ve kardiyada ortaya çıkmaktadır. Onbirinci haftadan sonra intrinsek faktör ortaya çıkar. Esas hücreler ise 12. - 13. haftalar civarında meydana gelmekle beraber pepsinojen üretimi doğum anına kadar görüntülenememiş. Asit salgısı 32. hafta civarında başlamaktadır.

2.2.2. Midenin Anatomisi

Özefagus ile doudenum arasında bulunan mide topografik olarak 5 kısma ayrılır. Kardiyaya; Özefagus ile midenin birleştiği yerdir. Fundus; Midenin en üst kısmını oluşturur, kardiyanın solunda ve üst kısmında yer alır. Korpus; Fundus ile midenin alt ve orta kısmının birleşerek oluşturduğu çentik (incicula angularis) arasındaki bölgeyi oluşturur. Antrum; İncicula angularis ile pilor arasında kalan bölüme denir. Pilor; Mide ile doudenum arasındaki geçiş bölgesini oluşturur. Pilorun

gözle görünen bir görüntüsü olmamakla beraber elle palpe edildiğinde kaslı bir halka olarak hissedilir.



Şekil 1. Midenin şematik görüntüsü

Mide üstte alt özefagiyaal sfinkter altta ise pilor sfinteri ile kontrol altındadır. Dinlenme halinde kapalı olan alt özefagiyaal sfinkter kardiyanın hemen üzerinde yer alır. Yutulan gıda ve salgının oluşturduğu peristaltik dalga neticesinde açılarak gıdaların mideye geçişine izin verir. Pilorik sfinkter; pilor bölgesindeki düz kasların yoğunlaşması ile oluşmuş olup gerçek bir sfinkter değildir. Pilor midenin boşalmasını düzenlerken aynı zamanda duodenumun alkali sıvısının mideye reflüsünü önler.

Midenin çevresindeki organlarla komşuluğu klinik açıdan önemlidir. Gastroözefageal bileşke ve fundus diafragma ile komşudur. Midenin sağında bulunan

karaciğerin sol lobu, midenin üst ve ön bölümü ile yakın teması mevcuttur. Midenin solunda ve yukarısında dalak vardır. Bursa omentalis aracılığı ile midenin posterior yüzü pankreas ile yakın temas halindedir. Transvers kolon midenin büyük kurvaturu komşuluk halindedir. Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özofagus iken gastrohepatik, hepatodoudenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik ligamenler katkıda bulunur. Karaciğerin alt kenarında mideye uzanan visseral peritona gastrohepatik liğamenti (küçük omentum) denir. Mideye uzanan bu periton ön ve arka olmak üzere iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak midenin anteriorunu, kardiyayı ve abdominal özofagusu örterken, arka yaprak sadece midenin posteriorunu örter. Abdominal özofagus ile kardiyanın posterioru periton ile örtülmez. Abdominal özofagus ile kardiyanın anteriorunu kaplayan periton buradan diafragmaya uzanarak gastrofrenik ligamenti oluşturur. Büyük kurvaturun üst tarafındaki periton yaprakları dalağa uzanarak dalağı örter ve gastrosplenik ligamenti oluşturur. Büyük kurvatur alt kısmı ile transvers kolon arasındaki periton yapraklarına gastrokolik ligament denir. Transvers kolonu çevreleyen periton yaprakları aşağıya doğru serbestçe uzanır ve büyük omentumu meydana getirir.

Midenin kanlanması açısından oldukça zengin bir organdır. Esas itibariyle 5 arterden beslenir. Midenin arterleri submukozada çok yaygın anastomoz yapmaları nedeniyle midenin 3 veya 4 ana arteri bağlansa dahi beslenmesi bozulmaz ve nekroza gitmez.

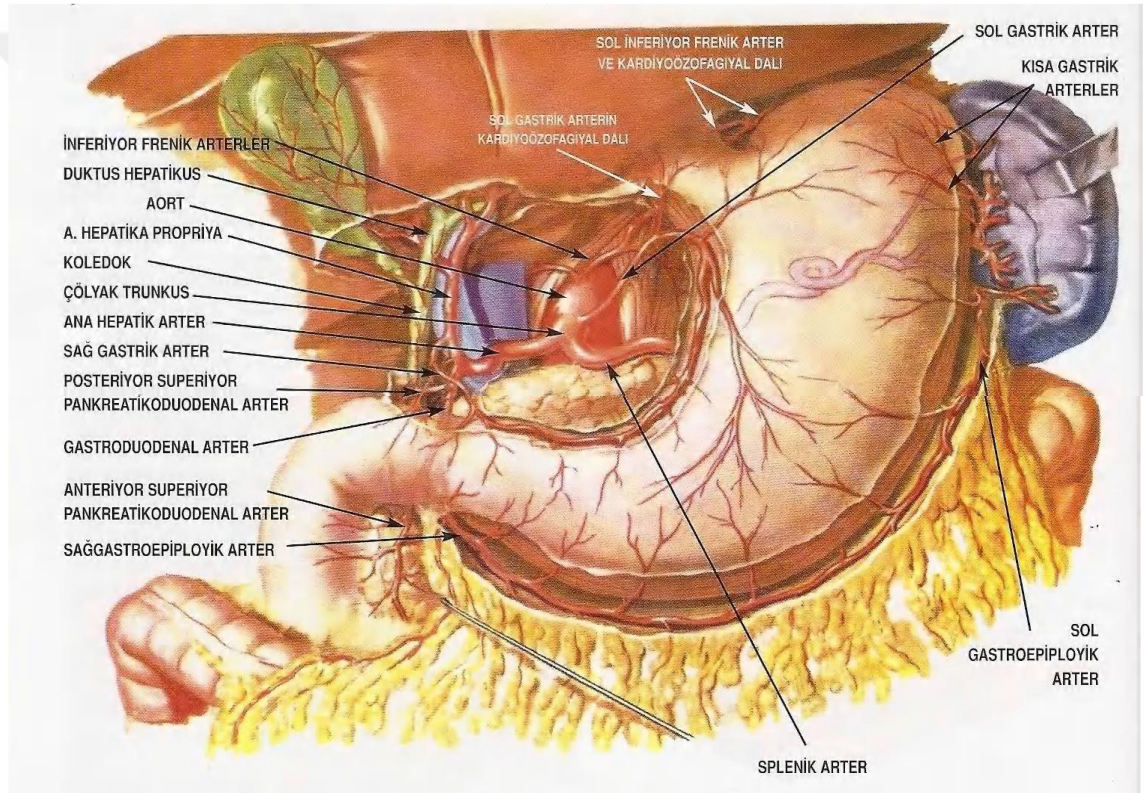
Sol gastrik arter(A.gastrica sinistra); Olguların %90'ı trunkus çölyakustan çıkmakla birlikte, splenik arterden (%4,5) direkt aortadan (%2,5) veya hepatik arterden (%1,5) de çıkabilir. Diğer bir önemli varyasyon ise sol hepatik arter olguların %25'inde sol gastrik arterden çıkmasıdır. Bu nedenle sol gastrik arterin yanlışlıkla kökünden bağlanması sonucu karaciğerin sol lobunun perfüzyonu bozulma ihtimali vardır. Bu arter alt özofagusu, kardiyayı, midenin ön ve arka yüzünü besler.

Sağ gastrik arter(A. Gastrica Dekstra); A.hepatika propriyadan nadiren gastrodoudenal arterden çıkar. Küçük kurvatur tarafında yukarı ve sola doğru seyrederek sol gastrik arter ile anastomoz yapar. Midenin alt kısmının anterior ve posteriorunu kanlandırır.

Sağ gastroepiploik arter; Gastrodoudenal arterin dalıdır. Büyük kurvatur boyunca sağdan sola doğru ilerler. Doudenum bulbus ve büyük kurvaturun anterior ve posteriorunu kanlandırır.

Sol gastroepiploik arter; Splenik arterden çıkarak, büyük kurvaturda ilerler. Sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yaparak mide korpusunun anterior ve posteriorunu kanlandırır.

Arteria gastrica brevis; Splenik arterden çıkarak gastrosplenik ligament içinden mideye girerler. Kardiya ve fundusun büyük kurvatur kısmını besler. Sol gastrik arter ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yapar.

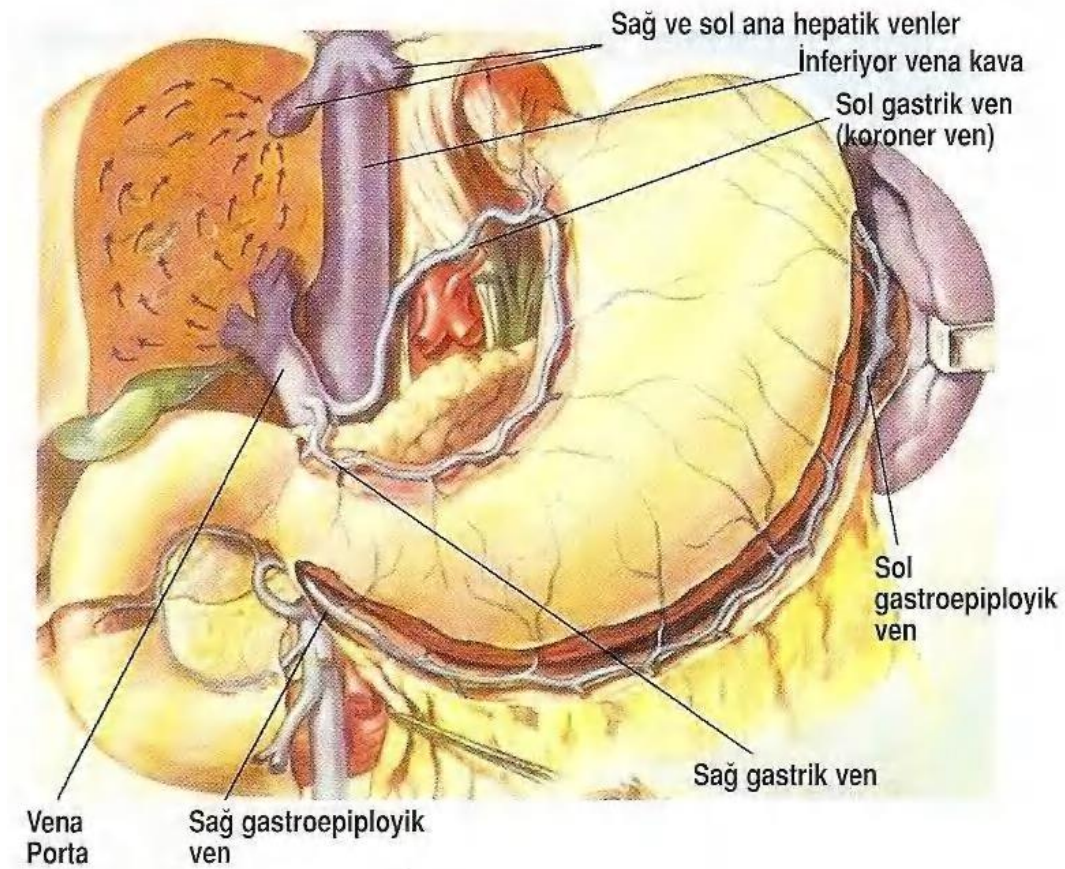


Şekil 2. Mideyi besleyen arterler⁽⁷¹⁾

Midenin venleri çoğunlukla arterlere eşlik eder. Sol gastrik ven; Sol gastrik arter trasesi boyunca ilerler. Kardiyoözefageal bölgenin kanlarını toplayarak çoğunlukla vena portaya, nadiren de süperior mezenterik vene boşalır. Sağ gastrik artere eşlik eden sağ gastrik ven midenin anterior ve posterior yüzlerinin kanlarını aldıktan sonra çoğunlukla vena portaya, nadiren de süperior mezenterik vene boşalır. Sağ gasroepiploik ven; Midenin anterior ve posterior yüzleri ile birlikte omentumun

kanlarını süperior mezenterik vene aktarır. Sol gastroepiploik ven; Midenin anterior ve posterior yüzünden, pankreastan ve omentum majordan dallar aldıktan sonra genellikle splenik vene dökülür.

Midenin innervasyonu hem çölyak pleksustan aldığı sempatik sinirler ile hemde n.vagustan aldığı parasempatik sinirlerle olmaktadır. Midenin Sempatik sinirleri T5-T10 köklerinden çıkıp splanchnik sinirlerle çölyak gangliona gelirler. Gangliondan çıkan bu sinirler arter boyunca devam edip mideyi inerve ederler. N.vagus özefagusun yanında aşağıya inerek diafragma düzeyinde anterior vagal kökler solda, posterior vagal kökler sağda oluşur. Diafragma seviyesindeki ön vagus 1-2 dala ayrıldıktan sonra gastroözefageal bileşke seviyesinde küçük dallar halinde küçük kurvatur boyunca devam ederek karaciğer ve safra yollarına dal verdikten sonra en sonunda Laterjet dallarını oluşturarak sonlanır. Arka vagus çölyak dalını verdikten sonra keskin dönüş yapan ve Grassi'nin kriminal siniri denen kardiyayı inerve eden dalını veririr. Daha sonra küçük kurvatur boyunca devam eder ve arka Laterjet dallarını meydana getirerek sonlanır.

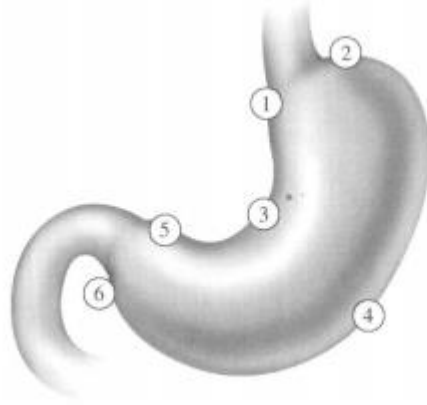


Şekil 3. Midenin venleri⁽⁷¹⁾

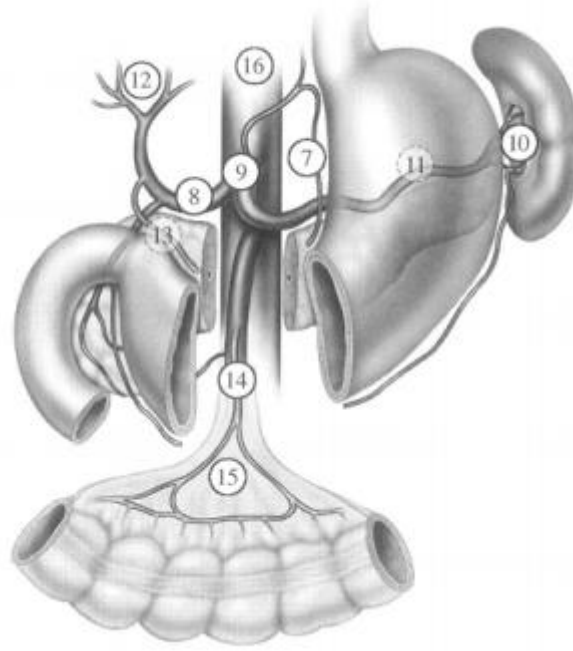
2.2.3. Midenin Lenfatik Sistemi

Kardiyanın ve korpusun medial kısmının lenfatik akımı A.gastrica sinistra çevresinde bulunan lenf bezlerine doğru olurken, pilor ve antrumun küçük kurvatur tarafındaki lenfatik akım A.gastrica dekstra arter çevresinde bulunan lenf bezlerine doğru olur. Korpusun inferior-lateral kısmının lenfatik akımı sağ gastroepiploik arter çevresindeki lenf bezlerine doğru olurken, korpusun süperior-lateral kısmının ve fundusun lenfatik akımı sol gastroepiploik arter çevresindeki lenf bezlerine doğru olur. Arterlerin çevresindeki lenf bezleri toplanan lenfatik sıvı bu pakelerden çölyak lenf bezlerine boşalır. Ancak zengin submukozal lenfatik ağı sebebiyle midenin herhangi bir bölgesindeki kanser; hem primer tümörün uzagına direkt yayılabilir, hemde midenin herhangi bir bölgesindeki lenf nodlarına metastaz yapabilir.

JRSGC tarafından 16 adet midenin lenf nodu istasyonu tanımlanmıştır. Bu lenf nodu istasyonları Perigastrik lenf bezleri ve ekstraperigastrik lenf bezleri olarak iki gruba ayrılmaktadır.



Şekil 4. Perigastrik lenf nodu istasyonları: 1) Sağ Parakardiyal LNİ, 2) Sol Parakardiyal LNİ, 3) Küçük kurvatur LNİ, 4) Büyük Kurvatur LNİ, 5) Suprapiloric LNİ, 6) İnfrapiloric lenf nodu istasyonları LNİ⁽⁷²⁾



Şekil 5.Ekstragastrik lenf nodu istasyonları: 7) Gastrika sinistra LNİ, 8) Ana hepatik LNİ, 9) Trunkus çölyakus LNİ, 10) Splenik hilus LNİ, 11) Splenik arter LNİ, 12)Hepatika Propriya LNİ, 13) Retropencreatik LNİ, 14)Mesenterik kök LNİ, 15) Mid kolik LNİ, 16) Paraaortik LNİ ⁽⁷²⁾

3.MİDE KANSERİ

Mide kanserleri sinsi ilerleyen bir hastalıktır. Çoğunlukla oldukça geç belirti verir ve ortaya çıkan semptomlar hastalığa özgü değildir. Dünya’da Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı 2012 yılı verilerine göre yıllık 14,1 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve 8,2 milyon hasta kansere bağlı ölmektedir. Bu yeni kanser vakaları içinde mide kanserleri erkeklerde 17,4/100.000 ile dördüncü sırada yer almakta iken, kadınlarda ise 7,5/100.000 ile altıncı sırada görülmektedir. Kanserde benzer seyir devam ettiği durumda 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir⁽¹⁷⁾. Önümüzdeki yıllarda gelişebilecek olan kanser olgularının önemli bir kısmının az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir⁽¹⁷⁾.

Ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklar en sık iken, ikinci ölüm sebebi kanserlerin olması önemli bir toplum sağlığı problemidir⁽¹⁸⁾. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre mide kanseri erkeklerde 14,3/100.000 ile beşinci en sık görülen kanser iken, kadınlarda 6,5/100.000 ile altıncı sırada gelmektedir. Bu verilerin ışığında mide kanseri erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülmektedir. Otuz yaşından önce nadir görülmekte, beşinci dekattan sonra görülme sıklığı artmakta yedinci ve sekizinci dekatta pik yapmaktadır⁽²⁾.

3.1. Etiyoloji

Uzun yıllar çevresel faktörler ile beslenmenin mide tümörleri üzerine olan etkisi araştırılmış. Japonya, İrlanda, Kore, ve Kolombiya gibi ülkelere mide kanserinin diğer ülkelere nazaran daha sık görüldüğü bildirilmiş⁽¹⁹⁾. Riskli bölgelerden daha az riskli bölgelere giden kişilerin sonraki nesillerinde mide kanseri insidansının belirgin ölçüde düştüğü tespit edilmiştir. Bu da erken yaşlardan itibaren etiyolojik faktörlere maruziyete bağlı kanser gelişme ihtimalini yükselttiğini göstermektedir.

Karbonhidrat, turşu, tuzlanmış etler ve balıkların kanser riskini arttırırken, taze sebzeler, süt ve C vitaminden zengin diyetin riski azalttığı gösterilmiş. Aşırı düşük veya aşırı yüksek yağ oranına sahip besinlerde kanser riskini arttırmaktadır⁽²⁰⁾. Diyetle C vitamini bulunması, karsinogenik N-nitrozo birleşiklerinin azalmasına

neden olur. Pişirilmiş sebzeler, pişirilmemiş sebzeler kadar koruyucu etki göstermemektedir.

Nitratlar ve nitritler mide kanseri etyopatogenezinde iki önemli maddedir. Nitratlar; kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularda bulunur iken çoğunlukla nitritlerden meydana gelmektedir. Aminler ve amidlerle birleşen nitritler, nitrozaminleri ve nitrozamidleri oluşturur. Hipoklorhidri ile birlikte bu maddelerin artışı hayvanlarda kanserojen etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Sosyoekonomik olarak düşük düzeyde yaşayanlar, kötü hijyen koşulları ve çevre kirliliği mide kanserinin insidansında artışa neden olmaktadır.

Vücut kitle indeksi (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlar mide kanser riski artmıştır. BMI artışı ile mide kanseri riski doğru orantılıdır⁽²¹⁾.

Sigara özellikle erkeklerde 1,53 kat daha fazla risk artışı ile birlikte. Kömür, asbest, kalay, metal (çelik, bakır) ve lastik sanayisinde çalışanlar, mide kanseri açısından risk altındadırlar.

A kan grubuna sahip bireylerde, O kan grubuna oranla mide kanseri insidansının 1,2 kat arttığı ve O kan grubunun mide kanserli hastalarda daha az sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir⁽²²⁾. Ancak bunun kan grubu antijenleri ile ilgili olmadığı, genlerle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Helicobakter pilori kronik gastrit, peptik ülser, mide adenokarsinom ve MALT lenfoma gelişiminde direkt sorumlu olduğu kanıtlanmış bir mikroorganizmadır. Helicobakter pilorinin kanser yapma etkisi yaklaşık %1 oranında, mide kanseri yapma olasılığı yılda 10.000 kişide 3 olarak bildirilmiştir⁽²³⁾.

Dünyada %5-10 oranında mide kanseri, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu ile birlikte olduğu tespit edilmiş, ancak nasıl kanser yaptığı bilinmemektedir. Genelde erkeklerde, midede kardiyada veya postop dokuda tespit edilmiştir. Epstein-Barr virüsüne bağlı mide kanseri düşük lenf nodu metastazı ve daha iyi prognoz sahiptir⁽²⁴⁾. Epstein-Barr virüs ile ilişkili EBER-1, EBER2, EBNA1, LMP2A, BARF0 ve BARF1 gibi birkaç gen mide kanserinde eksprese edilmektedir.

Mide kanseri patogenezinde ortaya çıkan genetik mekanizmalar; onkogenlerin aktivasyonu, growth faktörlerin/reseptörlerin overekspresyonu, tümör

süpresör genlerde, DNA tamir genlerinde ve hücre adezyon molekülerinde inaktivasyon, tümör süpresör genlerde ve LOH (Heterozigotluk kaybı) nokta mutasyonları, CpG ada metilasyon yolu ile tümör süpresör genlerin bastırılması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tümör süpresör genlerden p53 ekspresyonun kaybı veya mutasyonel inaktivasyonu mide kanserinde en sık görülen genetik değişikliktir. İnvaziv tümörlerde %60 oranında tespit edilmektedir. K-ras onkogen intestinal mide kanserlerinde mutasyona uğramıştır. C-erbB2 onkogeni intestinal tip mide kanserinde overekspresyonu mevcut iken, diffüz tip kanserlerde c-met amplifikasyonu sık olarak rastlanmaktadır. Mikrosatellit instabilite, DNA replikasyonundaki hasarlar sonucu meydana gelirken, mide kanserlerinde %15-20 oranında, familyal mide kanseri vakalarında ise daha fazla oranda bulunur.

3.2. Mide Kanserinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Biyolojik olarak agresif seyirli bir hastalık olan mide kanseri, klinik belirti verdiğinde genellikle tedavi şansını kaybetmiş olmaktadırlar. Klinik belirtilerinin tipik olmaması ve fizik muayene bulgularının genellikle normal olması mide kanserinin tanınmasını zorlaştırmaktadır.

Mide kanserinin klinik bulguları bulunduğu yere göre değişebilir. Kardiyayı tutan tümörler yutma ile takılma hissi verirken, preplorik yerleşimli kitleler ise sıklıkla bulantı ve kusma şikayetleri ile başvururlar.

İstahsızlık ve kilo kaybı en fazla görülen şikayetlerdir. Epigastrik ağrı sık rastlanan bir semptom olup peptik ülseri taklit eder. Daha önceden epigastrik şikayetleri olmayan ileri yaştaki hastalarda epigastrik ağrı başlaması maligniteyi düşündürmelidir. Ağrının sürekli olması ise ileri evre mide kanserini düşündürmelidir.

Dispeptik şikayetlerle başvuran hastalar incelendiğinde, başka hiçbir kriter göz önünde bulundurmaksızın ortalama %2 civarında mide kanserine rastlandığı bildirilmektedir. Richter ve arkadaşlarının yaptığı 3.667 dispeptik şikayeti olan hastaları kapsayan çalışmasında kansere rastlanma oranının, yaş ayrımı yapmadıklarında %2 tespit edilmişken, yaş ayrımı yaptıklarında 25 yaş altında %0, 70 yaş üzeri için %33 oranında bulmuşlar⁽²⁵⁾.

Hastaların fizik muayenesinde epigastriumda kitle palpe edilebilir. Fizik muayenede asit mevcudiyeti peritoneal implantasyonu düşündürür. Sol supraklavikular lenfadenopati (Virchow Nodülü), rektal tuşede Douglas çukurunda kitle saptanması (Blummer Rafi), overlerde implantların olması (Krukenberg tümörü) ve göbekte tümöral dokunun metastazı (St.Mary) hastanın ileri evre mide kanseri olduğunu gösterir. Hastaların %20'sinde hematemez ve melena görülebilir.

Yüksek ihtimal mide kanserini düşündüren ve dispeptik şikayeti olan birinde mutlaka ileri tetkik yapılmasını zorunlu kılan alarm bulguları ve belirtileri şunlardır; Epigastrik bölgede ele gelen kitle, 45 yaşından büyük hastalar, disfaji, odinofaji, kilo kaybı, sürekli olan kusmalar, mide ülseri öyküsü, gastrit öyküsü, demir eksikliği anemisi ve gastrointestinal kanamalar olarak belirlenmiştir.

Mide kanseli hastaların laboratuvar tetkiklerinde anemiye rastlanabilir. Gaitada gizli kanda sıklıkla tespit edilebilir. Elektrolit imbalansı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar ve serum albüminde düşmeler görülebilir. Mide adenokarsinomlarında Karsinoembriyjenik antijen (CEA) yüksekliği görülebilir.

3.3. Preoperatif Değerlendirme ve Tanı Yöntemleri

Yıllarca epigastrik şikayetleri tarifleyen hastalara baryumlu direkt grafiler kullanılmış, ancak günümüzde hem direkt lezyonun görülebilmesi hemde doku biopsisi alınması nedeniyle ilk başvuru olan yöntemin endoskopik yöntemler olmasına sebep olmuştur⁽²⁶⁾. Amerikan Cerrahi Derneği 1987 ile 1988 yıllarında incelenen gruplarda endoskopi ve biyopsi ile kanserlerin %91 - %94 'üne doğru tanı koyma imkanı olduğunu saptamıştır⁽²⁷⁾. Ulusal Kapsamlı Kanser Çalışma Grubu (National Comprehensive Cancer Network) mide kanseri olabilecek hastalarda değerlendirme ve evreleme için bir rehber hazırlamıştır. Hastayı değerlendirmeye ilk olarak iyi bir anamnez ve fizik muayenenin yapılması, laboratuvar tetkiklerin yapılması, göğüs grafisi, özofagogastroskopi ve batin CT çekilmesi önermiştir. Üst düzey mide kanserleri için toraks CT çekilmeside önerilmektedir. Özofagogastroskopi hem tümör görülmesi ve yerinin tespit edilmesi, hemde doku biopsisi için kullanılan en önemli yöntemdir. Lezyondan 4 ile 6 biyopsi ve fırça biopsisi alınması gereklidir. Bu ilk değerlendirmede hastalar 2 gruba ayrılır;

1) Lokorejyonel Hasta Grubu (Evre 1-3)

2) Sistemik Hasta Grubu (Evre 4)

Lokorejyonel gruptaki hastalar ek morbitide ve fonksiyonel performansları dikkate alınarak cerrahi tedaviye alınırlar. Lokal hastalığı olanlar da ilave olarak laparoskopik evreleme ile beraber Endoskopik ultrason (EUS) yapılır. Lokorejyonel grupta olan hastalar cerrahi tedaviden fayda görecekleri için laparotomi ve rezeksiyon uygulanır. Sistemik hastalığı olan (Evre-4) hastalara ise palyatif amaçlı tedavi uygulanır ve hastaların şikayetlerine göre tedavi şekillendirilir.

Üst GIS endoskopi tümörün büyüklüğünü, tipini, lokalizasyonunu, obstrüksiyona yol açıp açmadığını belirlemek ve doku biyopsisi için en önemli tetkiktir. Seçilmiş bazı hastalarda özofagogastroskopi ile lazer ablasyon, dilatasyon ve stentleme gibi palyatif amaçlı işlemlerde kullanılabilir. Tümörlerin invazyon derinlikleri evre ve prognoz ile direkt ilişkili olduğu için EUS'la invazyon derinliği net olarak tespit edilebilir. EUS ile evreleme oranları ortalama %75 civarındadır. T1 ve T3 lezyonlarda başarı oranı % 80-90 iken T2 lezyonlarda bu oran %38 düşmektedir. EUS ile lenf nodu tutulumu teknik durum ve endoskopistin deneyimine bağlı olarak % 65 civarında tespit edilebilir⁽²⁸⁾. EUS'un tümör ile fibrotik doku arasındaki ayrımı net yapamaması dezavantajıdır.

Gereksiz laparotomilerin önlenmesi için yeni tanı almış mide kanserlerinde abdominopelvik CT gerekmektedir. Komputerize tomografinin uzak metastaz ve assit saptamasındaki rolü tartışılmaz. Üst seviyede bulunan mide tümörlerinde toraks CT önem kazanmaktadır. Helikal CT ile mide kanserlerinin lenf nodu tutulumu belirleme oranı %25 ile %86 arasında değişmektedir⁽²⁹⁾. Özellikle 5mm altındaki metastazlarda CT'nin etkinliği düşüktür. Erken evre mide kanserinin tespitinde ise yeri yoktur.

Laparoskopik eksplorasyon ve laparoskopik ultrason evrelemede CT'nin yetersiz kaldığı yerde tamamlayıcı role sahiptir. Laparoskopik eksplorasyon yaparken bütün peritoneal yüzeyler ve karaciğer gözlemlenebilir. Karaciğer ve peritonda metastaz saptanan hastalar ortalama yaşam süresi 3 ile 9 ay arasındadır. Laparoskopi daha önceden nonrezektabl olan bu nedenle neoadjuvan kemoterapi sonrası operabilite açısından kullanılabilir. M.D. Anderson Kanseri Merkezi CT ile tespit edilemeyen metastazların laparoskopik evreleme ile %23-37 oranında daha

fazla saptadığını belirtmiş, laparoskopik evreleme yapılan hastaların %2'den azında laparotomi ihtiyaç duymuştur⁽²⁹⁾. Bu bulgular ışığında Amerikan Ulusal Kanser Birliği lokorejyonel grupta yer alan mide kanserli hastalar için preoperatif laparoskopik evreleme önermektedir. Deneyim ve ek techizat gerektiren Laparoskopik ultrason, halen helikal CT ve laparoskopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden rutin uygulanmamaktadır.

Peritoneal sıvısının analiziyle karsinomatozis peritone hali tespit edilebilir. Birçok seride pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozu metastatik mide kanseri olan hastalarla eş olduğunu saptamışlar. Bazı yazarlar pozitif peritoneal sitolojinin inoperabilite kriterleri içinde yer alması gerekliliğini savunmuş, bazı otörler bu hastaların neoadjuvan kemoterapi alması ve sonrasında tekrardan değerlendirilmesini önermiştir⁽²⁹⁾.

Lenf nodu diseksiyonunun prognoz üzerine olan etkinliği tespit edildikten sonra sentinel lenf bezi örnekleme için çalışmalar hız kazanmış, ama meme kanseri ve malign melanomlarının aksine skip(atlayıcı) metastazların mide kanserlerinde %15'ler oranında gözükmesi bu çalışmaları etkisiz hale getirmiştir⁽²⁹⁾.

Florodeoksiglukoz kullanılarak yapılan PET çalışmaları mide kanserinin metastazlarının tespitinde ve evrelemesinde kullanılmaya başlandı. Bu tetkik ile CT'de saptanmayan özellikle batın dışı metastazlar ve neoadjuvan kemoterapi sonrası etkinliği saptanabilir. PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir teknik olmasıdır.

3.4. Prekanseröz Lezyonlar

3.4.1. Kronik Atrofik Gastrit;

Kronik gastritte uzun süre devam eden iltihabı olay neticesinde bezlerin tektek harabiyeti ve bu bezlerin yerini bağ dokusu alması ile atrofi meydana gelir. Atrofiye bağlı mide mukozası ince bir hal alır. Mide kanser ile atrofik gastritin % 80-90 oranında birlikteliği söz konusudur. Atrofik gastriti olan hastaların %10'unda 10 ile 20 yıllık süreçte mide kanseri gelişebilmektedir⁽³⁰⁾. İki tip atrofik gastrit mevcuttur.

- 1) Multifokal Atrofik Gastrit; En sık görülen tiptir. Genellikle H.Pylori enfeksiyonuna sekonder gelişir.

- 2) Diffüz Korporal Atrofik Gastrit (Otoimmün gastrit); Genellikle pernisiyöz anemi ve otoimmün hastalıklarda görülen tipdir. Diffüz korporal atrofik gastritte hedef paryetal hücrelerdir. Hastalarda fundus ve korpusta antiparyetal ve intrinsek faktöre karşı gelişen antikorlar saptanmıştır.

3.4.2. İntestinal metaplazi;

Mide mukozasının intestinal epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Bu değişiklik intestinal epitelin ışık ve elektronik mikroskopisinin bütün özelliklerini taşımaktadır. Midede en sık tespit edilen metaplazi tipidir. İntestinal tip mide karsinomlu hastalarda, diffüz tip mide karsinomlu hastalara kıyasla intestinal metaplazi daha fazla görülmektedir⁽³¹⁾. Whiting ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; gastrik atrofi ve intestinal metaplazili olguların 10 yıllık takibinde %8,4 oranında gastrik kanser geliştiği rapor etmişlerdir⁽³²⁾. İntestinal metaplazi histopatolojik ve histokimyasal özelliklerine göre başlıca üç tipe gruba ayrılır.

1. Tip I (Komplet Tip): Genellikle ince barsağa benzeyen, düz ve düzenli kriptlerden oluşur. Kriptleri matür absortif hücreler ve goblet hücreler oluşturur. Sıklıkla paneth hücreleri de görülür. Müsin histokimyası ince barsak gibidir.
2. Tip II: Kriptlerde hafif biçim bozukluğu ve düzensizlik mevcuttur. Kriptlerde goblet hücreleri ve kolumnar mukus hücreleri vardır. Paneth hücreleri nadiren görülür.
3. Tip II B veya Tip III (İnkomplet Tip): Eosin ile boyanmış preparatların mikroskopik incelemesinde epitel hücreleri çoğunlukla hiperplastik kolon mukozasına benzer. Kriptlerde değişik derecelerde biçim bozukluğu mevcuttur. Hücrel atipi ve farklılaşma bozukluğu TipII intestinal metaplaziden daha fazladır. Paneth hücrelerinin sayısı dahada azalmıştır.

Mide kanseri oluşumu çok basamaklı bir süreçtir ve intestinal metaplazi de bu basamaklardan birini oluşturmaktadır. Slovenya’ da yapılan intestinal metaplazisi olan 10 yıl takip süreli bir çalışmada intestinal metaplazisi olan hastalarda intestinal metaplazisi olmayan hastalara göre mide kanseri riskinin 10 kat arttığı bildirilmiştir⁽³³⁾. Mide kanser riski intestinal metaplazi tipi ile de ilişkilidir. Dizplazi

ve erken evre mide kanseri alanları etrafında Tip III intestinal metaplazinin daha fazla rastlandığı ve intestinal tip karsinoma gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽³³⁾. Tip III intestinal metaplazide mide kanser riskinin Tip I'e göre 4 kat arttığı, bu nedenle özellikle Tip III intestinal metaplazide endoskopik takip yapılmasını önerilmektedir⁽³⁴⁾.

3.4.3. Pernisiyöz Anemi;

İntrensek faktör sentezleyen paryetal hücrelere karşı gelişen otoantikörlere bağlı mide mukozasında atrofi ve buna bağlı intrinsek faktör yetersizliği ve B12 vitamin eksikliğine yol açan bir hastalıktır. Atrofik gastrit aklorhidriye sebep olur. Aklorhidri lümenindeki anaerob bakterilerin çoğalması ve sonuç olarak gıdadaki nitritlerin karsinojenik nitrozo bileşiklerin oluşmasına neden olur. Normal topluma göre persiyöz anemili hastalarda mide kanser riski 3-4 kat daha yüksek bulunmuştur⁽³⁵⁾. Pernisiyöz anemi tanılı hastalarda mide kanseri sıklığı %2-10 olarak saptanmış ve bu hastalarda gastrik nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) daha sık olduğu gözlenmiştir⁽³⁶⁾. Pernisiyöz anemili 71 hastayı yedi yıl süreyle izlenmiş bir çalışmada %4 oranında mide karsinoid tümör, %3 oranında mide adenokarsinomu geliştiği saptanmıştır⁽³⁷⁾.

3.4.4. Gastrik Polipler;

En sık antrumda (%58,8) lokalize olangastrik polipler genellikle asemptomatik olup çoğunlukla gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında tesadüfen saptanırlar⁽³⁸⁾. Mide poliplerin %70-90'nı hiperplastik veya fundik gland polipleri iken %10-20'si ise adenomatöz poliplerdir⁽³⁹⁾. Adenomatöz poliplerden malignite gelişme riski özellikle polibin büyüklüğü ile ilişkili olup eğer polip 20mm'den büyük ise karsinoma in situ gelişme riski %60'ların üzerine çıkmaktadır⁽⁴⁰⁾.

3.4.5. Hipertrofik Gastropati (Menetrier Hastalığı);

Mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisi sonucu gelişen mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus salgılamasına bağlı hipoalbuminemi ve hipoklorhidri ile karakterize bir gastropatidir. Hipertrofik gastropatiye diğer adı ile Menetrier hastalığıda denir. Bu hastalarda mide kanseri görülme riski yaklaşık %10 olduğu bildirilmektedir⁽⁴¹⁾.

3.4.6. Gastrik Displazi;

Çoğunlukla kronik atrofik gastrit zemininden gelişen gastrik epitelyal displaziler mide kanserlerinin en önemli öncü lezyonlardır⁽⁴²⁾. Endoskopik görüntüsü mukoza çöküklüğü, polipoid, ülser veya düz renk değişikliği şeklinde olabilir. Prospektif çalışmalarda; düşük derecede gastrik displazi %60 vakada tedavi ile düzelmiş iken %10-20 vakada yüksek derecede displaziye ilerlediği görülmüştür. Yüksek derece displazilerin ise %75-100'ü takip eden 2 yıl içinde kanserleşmiştir⁽⁴³⁾.

3.4.7. Kronik Peptik Ülser;

Kronik benign ülserler pratikte kanserleşmezler, fakat kansere bağlı gelişen ülserler benign görünümde olabilir. Bazende medikal tedaviyle geçici bir iyileşme olabilir. Önceki senelerde mide ülserlerin % 10 oranında kanserleştiğine inanılırdı. Endoskopi ve radyolojik tetkiklerde olan gelişmeler bu olguların çoğunun ülserlerle birlikte görülen mide kanserleri olduğunu göstermektedir⁽⁴⁴⁾. Bu nedenle mide ülseri tespit edilen hastada mutlaka endoskopi ile biyopsi alınarak histolojik ayırım yapılmalıdır. İlk alınan biyopsi malign gelmese dahi tedavi sonrasında ülserin durumu yeniden endoskopik olarak değerlendirilmeli ve biyopsi tekrarı yapılmalıdır.

3.4.8. Helicobakter Pylori Enfeksiyonu;

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994'te özellikle intestinal tip mide kanserin gelişiminde Helicobakter pylorinin karsinojen bir mikroorganizma olduğunu kabul etti⁽⁴⁵⁾. Gastrik ülserli hastalarda %70-80, doudenal ülserli hastalarda %95 oranında saptanan Helicobakter pylori, ülseri olmayan dispepsili hastalarda saptanma oranı ise %50'dir⁽⁴⁶⁾. Helicobakter pylori enfeksiyonu ile başlayan patogenetik sürecin daha sonraki aşamalarında mikrosatellit instabilite ve genetik değişiklikler (p53 ve APC/β-Catenin) rol oynamaktadır. Helikobakter pylori; interlökin düzeyinde değişiklik, serbest oksijen radikallerinde artma, sitoprotektif maddelerin azalması ve mide mikroçevresinin değişmesi ile mide epitel DNA'sının mutasyonu gibi birçok basamakta rol oynayarak epitel displazisine yol açmaktadır⁽⁴⁷⁾. Eslick ve ark. yaptığı metaanaliz çalışmasında Helicobakter pylori pozitifliği olan grupta mide adenokarsinom riskinin 2 kat arttığı saptandı⁽⁴⁸⁾.

3.4.9. Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu;

Mide kanseri tanısı konulan hastalarda Epstein-Barr virüsü antikörünün tespit edilmesi dikkati çekmektedir. Levine ve ark. yaptığı bir çalışmada; Epstein-Barr

virüsantikoru pozitif olan sağlıklı kişilerin, Epstein-Barr virüsü antikoru negatif olan kişilere göre mide kanseri gelişme riski yaklaşık dört kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir⁽⁴⁹⁾. Epstein-Barr virüsü ile enfekte mide kanserlerindeki aktive T-hücre infiltrasyonu bu tümörlerin lenfomadan ayrımını zorlaştırmaktadır⁽⁵⁰⁾.

3.4.10. Postgastrektomi;

Benign lezyonlar nedeniyle yapılan gastrektomilerden sonra mide kanseri insidansı arttığı bildirilmektedir⁽⁵¹⁾. Çoğunlukla Billroth II ameliyatlarından sonra tespit edilen remnant mide kanseri süre ile doğrudan ilişkilidir⁽⁵²⁾. Ameliyatın gerçekleştiği yaş ve ameliyat sonrası geçen sürenin kanser gelişiminde önemli olduğu, bilhassa postoperatif 20. yıldan sonra kanser riskinin arttığı vurgulanmıştır⁽⁵³⁾.

3.4.11. Radyasyona Maruziyet;

Radyasyona maruziyet kanserojen olabileceği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada; Hodgkin hastalığının tedavisi için radyoterapi uygulanan çocuklarda 12 ile 14 yıl sonra mide kanseri geliştiği bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾.

3.5. MİDE KANSERLERİNİN TARİHSEL OLARAK SINIFLANDIRILMASI

Mide kanserleri yıllar içerisinde klinik, makroskopik, histolojik ve patolojik özellikleri göz önüne alınarak farklı şekilde sınıflandırılmışlardır. İlk sınıflandığı zamandan günümüze gelen bu sınıflamalar şu şekildedir;

- **Borrmann Sınıflaması (1926);**

Tümörün makroskopik görünümüne göre;

Polipoid Tip (Tip 1),

Fungiform-ülserovejetan Tip (Tip2),

Ülsere Tip (Tip 3)

İnfiltratif Tip (Tip 4)

- **Stout Sınıflaması (1953); (Tümör Patoloji Atlası)**

Tümörün makroskopik görünümüne göre;

Ülserovejetan

Yüzeyel yayılan
Penetran yayılan
Linitis Plastica
Özgü olmayan tip

- **Lauren Sınıflaması (1965);**

Histolojik özelliklerine göre;

İntestinal tip,

Diffüz tip,

- **Ming Sınıflaması (1977);**

Büyüme paternine göre;

Ekspansif tip,

İnfiltratif tip.

- **Gastrik Kanser için Japon Topluluğu Sınıflaması (1981);**

Papiller tip,

Tubuler tip,

Az Diferansiye tip,

Müsinöz tip,

Taşlı Yüzük Hücreli tip,

- **Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması 2000,**

Histopatolojik özelliklerine göre;

Sık Görülenler

Adenokarsinom

Tubuler Adenokarsinom

Papiller Adenokarsinom

Müsinöz Adenokarsinom

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Adenosküamöz Karsinom

Nadir Görülenler

Skvamöz Hücreli Kanser
Küçük Hücreli Kanser
İndifferansiye Kanser
Koryokarsinom
Embriyonal Karsinom
Hepatoid Adenokarsinom
Paryetal Bez Karsinom
Lenfoepiteliom-benzeri Karsinom

- **İnvazyon Derinliğine Göre;**
Erken Gastrik Karsinom
İlerlemiş (Geç) Gastrik Karsinom
- **Diferansiasyon Derecesine Göre;**
İyi Diferansiye
Orta Derece Diferansiye
Az Diferansiye
- **Tümörün Lokalizasyonuna Göre;**
Proksimal Yerleşimli
Distal Yerleşimli

3.5.1. İnvazyonun Derinliğine Göre;

Mide duvarındaki invazyonun derinliğine göre iki gruba ayrılır.

3.5.1.1 Erken Evre Mide Kanseri; Lenfatik tutulumla bakılmaksızın mukoza ve submukozayı invaze etmiş tümörler olarak tanımlanmaktadır. Lenfatik tutulum mukozayı aşmamış tümörlerde %5'in altında, submukozal tutulumda %10-20 arasında bulunur. Erken evrede tespit edilen hastaların çoğunun cerrahi rezeksiyondan fayda görmesi ve buna bağlı yaşam sürelerinin çok yüksek olması nedeniyle erken evre mide kanserleri ile ileri evre mide kanserlerinin ayrımı önem

arz etmektedir. Endoskopik yöntemlerin gelişmesi ve mide kanser riski yüksek olan toplumlarda semptomu olmayan hastaların dahi belli aralıklarla endoskopik yöntemlerle taranması neticesinde bazı ülkelerde erken evre mide kanserinin insidansı % 30-50'lere kadar yükselmiştir. Çoğunlukla midenin distal kesiminde, küçük kurvatur tarafında yerleşim gösterirler. Çoğu zaman 2cm veya daha küçük boyutta yakalanmasına rağmen, daha büyük boyutlarda tespit edilebilmektedir. Histopatolojik incelemede tüm karsinom tipleri görülebilir.

Erken evre mide kanseri için, Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneğinin önerdiği sınıflama kullanılmaktadır⁽⁵⁵⁾.

- Tip I; Polipoid tip
- Tip II; Mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olan tiptir. 3'e ayrılır.

Tip IIa; Mukozal yüzeyden birkaç milimetre yükselmiş bir plak şeklinde olan süperfisial tiptir.

Tip IIb; Mukozanın sadece renginde lokal bir değişiklik ile tanımlanmış olan flat tiptir.

Tip IIc; Yüzeyden birkaç milimetre basılmış, intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan, sağlam yüzeye göre deprese olan tiptir.

- Tip III: Ülser olan tiptir. Bu lezyonlardan endoskopik olarak biyopsi alındığında büyük bir olasılıkla kanser varlığı saptanmaktadır.

3.5.1.2. İleri Evre Mide Kanseri; Submukozayı aşmış tümörler ileri evre mide kanseri olarak tanımlanırlar. Makroskopik olarak, Borrmann sınıflamasına göre 4 tipe ayrılmaktadır⁽⁵⁶⁾.

- Tip I: Ülserasyon olmaksızın nodüler, geniş tabanlı ve polipoid bir lezyondur.
- Tip II: Malign bir ülser veya kubbesinde ülserasyon bulunan fungiform tümörler (ülserovejetan).
- Tip III: İnfiltratif bir tabana sahip olan ülser tümör.
- Tip IV: Mukozada bir kitle veya ülserasyon olmaksızın mide duvarının diffüz kalınlaşmasıdır.

Mukozanın hücresel çeşitliliği ve kanserlerin önemli bir bölümünün intestinal metaplazi zemininde meydana gelmesi nedeniyle, gastrik tümörler oldukça geniş bir morfolojik spektruma sahiptirler. Mide kanserlerinin histolojik olarak sınıflandırılması için günümüze kadar pek çok değişik sınıflandırma ortaya atılmış ancak hiçbir sınıflama tümörlerin genotipik ve fenotipik özelliklerini tam manasıyla yansıtmamaktadır. Bu sınıflamalardan halen kullanılanları Lauren ve WHO sınıflandırmalarıdır. Bunların dışında Ming, Mulligan, Jass, Japon Araştırma Grubu, Carneiro ve Goseki sınıflamaları mevcuttur.

3.5.2. Lauren Sınıflandırması;

1965’de Lauren tarafından ortaya atılarak kabul gören sınıflandırmaya göre intestinal ve diffüz tip olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Bu sınıflandırmaya göre mide kanserlerinin %75 intestinal tip iken yaklaşık %25 diffüz tip oluşturur. Morfolojik olarak iki gruba da girmeyen ve sınıflandırılmayan üçüncü bir tip tümörler indeterminate tip tümörler olarak adlandırılır. Lauren sınıflaması çevresel risk faktörleri, öncü lezyonlar, cinsiyeti, yaş dağılımı ve yaşam beklentisi açısından mide kanserlerinin değerlendirilmesinde tatmin edici bir sınıflamadır.

İntestinal tipte ortalama görülme yaşı 55 olup, E/K oranı 2/1’dir. Genellikle lümenin içine doğru gelişir ve duvarı infiltre ederek kitle oluşturur. Tipik olarak H.Pylori gastriti ile intestinal metaplazi zemininden gelişir. Etiyolojisinde diyet ve çevresel faktörler önemli rol alırlar. Tümör hücreleri papiller, tubüler ve solid yapılar oluştururlar. Döseyici hücreler ise kolumnar özellikte olup goblet hücresi ve absorbtif hücreler görülebilir. Müsin fenotip gastrik, intestinal veya mikst tipte olabilir. Bez benzeri oluşumların lümeninde ve stromasında müsin birikimi görülebilir.

Diffüz tipte E/K oranı eşit veya hafif kadın üstünlüğü mevcuttur. Hastaların ortalama yaşı 48 olup, intestinal tipe göre daha genç yaşta görülmektedir. H.Pylori gastriti ve intestinal metaplazi birlikteliği intestinal metaplaziye oranla daha düşüktür. Etiyolojide muhtemel çevresel faktörler ile desteklenen genetik faktörler tümör gelişiminden sorumludur. Surveyansı intestinal tipe göre daha düşüktür.

3.5.3. Ming Sınıflaması;

Tümörler büyüme paternine göre ekspansif ve infiltratif olarak 2 gruba ayrılır. Ekspansiftip tümörler nodüller halinde oluşur ve çevre dokuları iterek büyüme yapar.

Infiltratif tip tümörlerde ise malign hücreler tek tek infiltrasyon yapar. Büyüme paternleri, kısmen, makroskopik olarak da farkedilebilir⁽⁵⁷⁾.

3.5.4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflama;

Bu sınıflamada mide kanserleri dört gruba ayrılırlar:

Tübüler Adenokarsinom; Tümör dilate, dallanan tubüler, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılarda eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaşma olabilir. Berrak hücreler görülebilir. Tümörün stromasında belirgin lenfositik infiltrasyon olan az differansiye ve poligonal tümör hücrelerinin bulunduğu durumlarda medüller karsinom (Lenfoepitelyoma benzeri karsinom) olarak isimlendirilir. Bazen lenfoid stroma çok belirgin olur ve lenfoma ile ayırıcı tanı yapılması gerekir. Bu durumda immünohistokimyasal incelemede sitokeratin (CK) immünreaktivitesi önem kazanır.

Papiller Adenokarsinom; Fibrovasküler bağ dokusu etrafında dizilim gösteren silindirik küboidal hücrelerin oluşturduğu parmaklı çıkıntılar şeklindedir. Bazı tümörlerde papiller yapılara tubüler yapılarda eşlik ederse bu tümörlere papillotübüler tümör adını alırlar.

Müsinöz Adenokarsinom; Tümörün olduğu alanların %50'sinden fazlasında ekstrasellüler müsin gölleri mevcuttur. Müsin üreten tümör hücreleri kolumnar hücreler ile döşeli bez yapılar oluşturabilir veya müsin göller içerisinde yüzer tarzda birkaç adet hücre grupları şeklinde görülebilir. Dağınık halde taşlı yüzük hücreleri bulunabilir, ama bu hücreler hiçbir zaman baskın olmazlar.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom; Tümörün %50'sinden fazlasında intrasitoplazmik müsin bulur. Tümör hücreleri tek tek yada gruplar oluşturabilir. Tümör hücrelerinin bazılarında intrasitoplazmik müsin bulunmayabilir. Stromasında desmoplazi genellikle belirgindir. Malign hücreler lamina propriayı genişleterek yayılım gösterirler. Rutinde kullanılan hematoxilen-eozin (H&E) ile boyalı kesitlerde malign hücreler kolaylıkla gözden kaçabilirler. Bu durum, endoskopi ile alınan biyopsilerin ve rezeksiyon materyallerinin cerrahi sınırlarını sağlıklı değerlendirme güçleştirmektedir. Bu tip olguların periyodik asitt schiff (PAS), alsian blue (AB), müsikarmen gibi konvansiyonel histokimyasal yöntemlerle beraber sitokeratin (CK) antikoru ile immünohistokimyasal boyama gerekebilir. Beş değişik tip tümör hücresi ile karşılaşılabılır. Bunların içinde en tipik olanı sitoplazma

içerisindeki müsin sebebiyle nükleusları hücrenin bir kenarına itilmiş olan, yuvarlak şekilli taşlı yüzük hücreleridir.

Adenoskuamöz Karsinom; Biyolojik davranışı adenokarsinom komponentinin diferansiyasyonuna bağlı olan bu tümörler adenokarsinom alanları ile beraber skuamöz hücreli karsinom alanlarıda içerir. Benign özellikte skuamöz epitel hücre adaları bulunduran tümörler adenoakantom (skuamöz metaplazi gösteren adenokarsinom) olarak isimlendirilir.

Nadir Görülen Tipler;

Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmayan bu tümörler %1 sıklıkta görülürler.

Skuamöz Hücreli Karsinom; Primer özofagus kaynaklı olmayan ve özofagus yayılımı bulunmayan tamamı mide mukozası kaynaklı skuamöz metaplazi ve ektopik skuamöz epitel zemininde ya da İndiferansiye mukozal kök hücrelerden kaynaklandığı bildirilen tümörlerdir. Koroziv asit alımı, tersiyer sifiliz ve uzun süre kullanılan siklofosamid tedavisine bağlı gelişebilir. Adenoskuamöz karsinomlardan ayrımı için çok sayıda numune alınmalı ve multipl kesitler değerlendirilmelidir.

Pariyetal Hücreli Karsinom; Bu tümörler derin mukozal yerleşim gösterir veya intramural nodüller şeklindedir. Nöroendokrin granül ile müsin bulundurmayan hücre stoplazmalarında eozinofilik granüllerin solid adalar ve bazen bez yapısı oluşturduğu tümörlerdir. Sitoplazmaları fosfotungstik asittle (PTAH) ve Luxol fast blue ile boyanır. Işık mikroskopisi özelliklerinin yanı sıra elektron mikroskopik düzeyde multipl mitokondri, mikrovillus içeren genişlemiş hücre içi kanallıkül yapısı ve tubuloveziküllerin varlığı nedeniyle tümör hücreleri pariyetal hücrelere benzerler. Son yayınlarda bu tümörlerde pariyetal hücrelerine özgü antikorlarla immünreaktivite gözlenmemesi nedeniyle bu tip tümörlerin pariyetal hücreli karsinomdan ziyade onkositik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom oldukları vurgulanmaktadır⁽⁵⁸⁾. Prognozları ise klasik adenokarsinomdan daha iyidir⁽⁵⁹⁾.

Medüller Karsinom; Lenfoepitelyoma benzer karsinom veya yoğun lenfoid stromalı az diferansiye karsinom olarak da isimlendirilir. Medüller karsinomlar erkeklerde daha sık görülmektedir. Olguların büyük bir kısmında Epstein Barr Virüsün (EBV) eşlik ettiği tanımlanmıştır. EBV eşlik ettiği olgularda prognozunun daha iyi olduğu belirtilmektedir.

İndiferansiye Karsinom; Herhangi bir yönde farklılaşmanın gözlenmediği tümörlerdir. Lauren sınıflandırmasına göre sınıflandırılmayan grupta değerlendirilir. Mide karsinomlarının içerisinde % 6 sıklıkta görülmektedirler. Nöroendokrin tümörlerden ve mikst tümörlerden ayırımı için immünohistokimyasal ve elektron mikroskobu incelemesine ihtiyaç vardır.

Hepatoid Karsinom; Hem hepatosit hem de bez epiteli yönünde farklılaşma gösteren tümörlerdir. Belirgin safra sekresyonu olabilir. Hücrelerin sitoplazmalarında bol miktarda glikojen bulunur. Hyalen globüller bulunabilir. İmmünohistokimyasal incelemede alfa-fetoprotein (AFP), alfa1-antitripsin, alfa1-antikemotripsin, prealbumin, albümin, transferin ile beraber CEA immünreaktivitesi bulunur. Hepatoid karsinom tanısı için tek başına AFP pozitif olması yeterli değildir. Bu tümörler çok agresif seyirli olup yaygın venöz invazyon gösterirler.

Koryokarsinom; Nadir olarak görülen, adenokarsinom ve koryokarsinomun bir arada olduğu mide tümörleridir. Olguların 1/3'ü pür koryokarsinomlardır. Koryokarsinomatöz komponent mono nükleer trofoblast ve sinsityotrofoblastlardan oluşur. Trofoblastik alanlardan adenokarsinom alanlarına geçiş görülebilir. İmmünohistokimyasal olarak β -Human koryonik gonadotropin (β -hCG) pozitifdir.

Karsinosarkom; Sarkomatoid differansiyasyon gösteren karsinom olarak da adlandırılır. Genellikle yaşlı erkeklerde görülen bu tümör oldukça nadir görülür. Klasik adenokarsinom komponenti ile beraber içsi hücreli sarkomatöz komponent eşlik eder. İçsi hücreli alanlar immünohistokimyasal incelemede genellikle vimentin ile pozitif boyanmaktadır.

Nöroendokrin Tümörler: Nöroendokrin tümörler (NET) nadir görülen tümörlerdir. Mide tümörlerinin %1'inden azını oluştururlar. Tüm gastrointestinal NET içerisinde midede yerleşim gösteren NET'ler %6 gibi çok daha küçük bir grubu oluştururlar⁽⁶⁰⁾. Son senelerde mide yerleşimli NET'lerde bir artış tespit edilmektedir. Bu artış, endoskopi yapılma sıklığının artmasına, bu patolojik yapıların tanınmasına ve daha etkin patolojik tanı koyma yöntemlerinin kullanılmasına bağlı olabileceği gibi gerçek bir artış da olabilir⁽⁶¹⁾. Üç tip mide NET tanımlanmıştır. Tip 1 ve Tip 2 mide NET'ler hipergastrinemiyle ilişkilidir. Genellikle daha az metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Tip 3 mide NET'ler ise hipergastrinemi ile ilişkili değildir. Genellikle daha fazla metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Mide NET'lerin

oluşumunda genetik faktörler, büyüme faktörleri, gastrin ve matriks regülasyon proteinleri gibi birçok faktörler sorumlu tutulmuştur. NET'lerin % 60-70'inde klinik bulgu gelişimine neden olan hormon fonksiyonu yoktur. Nonfonksiyone olan tümörler tümörün büyümesine bağlı olarak kitle etkisi ile karın ağrısı, ikter, bulantı ve kusma gibi semptomlar verirler⁽⁶⁰⁾. Şuan kullanılan en uygun tedavi primer tümörün endoskopi veya cerrahi olarak çıkartılmasıdır⁽⁶²⁾. Tümörün boyutu 1 cm'den küçük ve sayısı 3-5'ten az ise tercihen endoskopiyle polipektomi yapmaktır^(63, 64). Tümörün boyutu 1 cm'den büyük, sayısı 5'ten fazla ve uzak metastaz yoksa tercihen cerrahi olarak tümörün çıkartılmasıdır⁽⁶⁵⁾. Metastaz yapan mide karsinoid tümörlü hastalarda diğer NET'ler gibi kemoterapi, hedeflenmiş radyoaktif tedavi, girişimsel radyolojik tedavi seçenekleri mevcuttur⁽⁶⁵⁾.

3.5.5. Mide Lenfoması;

Midede görülen kanserlerin yalnızca %5'ini oluşturmakla birlikte adenokarsinomdan sonra midede en sık görülen kanser türüdür. Mideyi diffüz olarak infiltre edebilir. Lenfomaların en çok tuttuğu ektranodüler bölge gastrointestinal traktustur. Primer gastrointestinal lenfomaların % 41-46'sı mideyi tutar, geriye kalan kısımda ince bağırsaklarda görülür. Primer Gastrik (Non-Hodgkin) Lenfoma'lar B-hücre tümörleri olup Mucosa Associated Lymphoid Tissue'den (MALT) kaynaklanır. Mide lenfomalarının prognozu adenokarsinomlara göre daha iyidir. Mide lenfomaları adenokarsinomlardaki gibi atrofik gastrit ve intestinal metaplazi zemininde gelişir. H. Pylori ile ilişkili olduğu için eradikasyon tedavisi ile tümörün gerilediği görülür. Halsizlik, kilo kaybı, epigastrik ağrı, bulantı ve kusma gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Fizik muayenesinde batında hassasiyet veya kitle palpe edilebilir. Kesin tanı endoskopi ile konulur. Endoskopik incelemede mide mukozası kalın ve hipertrofik kıvrımlar şeklinde görülür. Batın CT ile perigastrik lenfadenopati tespit edilebilir. Mide lenfomalarının çoğu mide ile sınırlıdır (Evre I). Hastalar yalnızca H.Pylori eradikasyon tedavisi ile iyileşebileceği için ilk tedavinin H.pylori eradikasyon tedavisi olması tavsiye edilmektedir. Ancak Evre II, III ve IV gibi hastalarda rezeksiyonlara ve postoperatif kemoterapi gerekebilir. Prognozu çoğunlukla iyi olmakla birlikte mide ile sınırlı Evre I tümörlerde %80 iyileşme oranı mevcuttur⁽⁶⁶⁾.

Diğer nadir görülen karsinomlar; Embriyonel karsinom, endodermal sinüs tümörü, berrak hücreli karsinom, küçük hücreli İndifferansiye karsinom, osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom, rabdoid özellikler içeren adenokarsinommidenin nadir görülen tümörleridir. Matür ve immatür teratomlar da oldukça nadir olarak görülebilmektedir.

3.6. MİDE KANSERLERİNİN EVRELEMESİ

Evreleme tümörleri uygun şekilde tanımlanmak, tedavide ortak dili oluşturmak, prognozu belirlemek ve standart çalışma protokolleri oluşturma amacına yönelik olarak önem kazanmaktadır.

Tümör Nod Metastaz (TNM) evreleme sistemi 1943-1952 yılları arasında ilk defa Pierre Denoix tarafından tüm solid tümörler için tasarlanmıştır⁽⁶⁷⁾. Primer tümörün yayılımı, lenfatik tutulumu ve metastaz durumu değerlendirilir. TNM evreleme sistemi en uygun tedavi modelini belirlemek için rehberlik yapar ve prognoz hakkında bilgi verir. Farklı bölgelerdeki hastaneler arasında tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında yardımcı olur⁽⁶⁸⁾.

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yapılan TNM evreleme sistemi, mide kanseri için en önemli bağımsız prognostic faktördür. Son 30 yıl boyunca çok sayıda değişikliğe uğramış olup, Ocak 2010'da AJCC tarafından TNM sisteminin 7. yayını oluşturuldu. Bu yayında, klinik başvuru sürecinde mide kanseri TNM evreleme sisteminin 7. yayında bazı eksiklikleri olduğu ve bu eski evreleme sisteminin klinik ihtiyaçları karşılayamadığı yayınlandı. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC), Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) ve Uluslararası Mide Kanseri Derneği (IGCA) işbirliği ve teşviki ile mide kanserinde büyük verilerin birikimi ve analizi yoluyla 8. TNM Evreleme sistemi 2016 yılında kitap olarak yayınlandı⁽⁶⁹⁾.

3.6.1. Primer Tümör;

Kanserin mide duvarına penetrasyonunun derecesini gösterir.

Tablo 1. Mide Tümörlerinin Tümör Boyutuna Göre Sınıflaması

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

3.6.2. Lenf Nodu Tutulumu

Midenin tutulan Regional lenf nodu sayısına göre değerlendirilir. Midenin regional lenf nodları; Sağ ve sol parakardiyal, küçük kurvatur, büyük kurvatur, suprapylorik, infrapylorik, sol gastrik arter, hepatik arter, çölyak, splenik hilus, splenik arter, hepatodoudenal ligament, mezenterik kök, middle kolik arter ve paraaortik lenf bezlerinden oluşur. Diğer intraabdominal lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilmiştir⁽⁷⁰⁾.

Tablo 2. Mide Tümörlerinin Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sınıflandırılması

Nx	Regional lenf 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

3.6.3. Uzak Metastaz;

Mide tümörlerinin çevre organ veya uzak organlara metastazının olup olmamasına göre değerlendirilir.

Tablo 3. Mide Tümörlerinin Metastaz Durumuna Göre Sınıflandırılması

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

3.6.4. TNM 2010 Evrelemesi;

Tablo 4: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği(UICC) göre TNM sınıflaması

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
2A	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
2B	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
3A	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
3B	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
3C	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
4	T herhangi	N herhangi	M1

4. PENTRAXİN-3

Pentraxin-3 (PTX3); TNF stimule gen 14 (TSGF 14) diye isimlendirilen ve pentraxin familyasının üyesi olan bir yapıdır. Moleküler ağırlığı 45-50k daltondur⁽⁷³⁾. Tanımlanan ilk uzun pentraksindir, endotelyal hücrelerde IL-1 inducible gen fibroblastlarda TNF- α inducible gen tarafından kodlanır^(74, 75). İnsan PTX3 geni 3. Kromozomun uzun kolunda (3q25) lokalizedir. PTX3'ün in vivo kinetiğini belirlemek için yapılan çalışmalarda lipopolisakkarit uygulanan farelerin iskelet kasında, overlerin de ve kalp kasında PTX3'e tespit edilmiştir. PTX3 gen regülasyonu açısından %93 gibi yüksek bir oranda insan ve fare genleri arasında benzerlik göstermektedir⁽⁷⁶⁾. PTX3; lipopolisakkarit, TNF alfa, IL-1 gibi primer inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu sonucu makrofajlar ve diğer hücre tiplerinden salınırlar⁽⁷⁶⁾. İn vitro çalışmalarda çeşitli hücre tipleri primer inflamatuvar sinyal mediatörü olarak PTX3 salgılamaktadır^(76, 77). PTX3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeydedir (2 ng/ml) fakat infeksiyon durumlarında yer aldığı birkaç patolojik olayda seviyeleri artar⁽⁷⁸⁾. Muller ve ark. yaptığı 101 hastalık bir çalışmada insanlarda yüksek PTX3 seviyesi ile sepsisin mortalitesi ve morbitidesi arasında oldukça anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir⁽⁷⁹⁾. Küçük damar vaskülitlerinde, Sistemik Lupus Eritematozus, Sistemik Sklerozis, Wegener Granulomatozis, Romatoid Artrit, Churg Strauss Sendromunda yüksek serum PTX3 düzeylerine rastlanılmıştır. Ayrıca bu hastalıklarda PTX3 seviyeleri tedaviye yanıtın ve hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. İnflamasyonda önemli rol oynamasından dolayı iskemik kalp hastalıklarında plazma PTX3 düzeyinin arttığı ve klinikle korelasyon gösterdiği belirtilmiştir^(80, 81).

5. İNTERLÖKİN-8

Molekül ağırlığı 8-14 kD olan Cysteine-X amino acid-Cysteine(CXC) ailesinin üyesi olan peptid yapıda bir sitokindir. Başlıca monosit, makrofaj, keratinosit, fibroblast, ve endotel hücrelerinden salgılanır⁽⁸²⁾. IL-8 tümör nekroze faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar bir sitokindir. Hedef hücrelerde büyümeden daha çok fonksiyonları üzerine etkilidir. Nötrofillerin aktivasyonunu ve degranülasyonu sağlar aynı zamanda anjiyogeneizde rolü vardır. IL-8'in endotel hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırarak yeni kan damarları oluşumunu uyardığı bilinmektedir. Bu da yara iyileşmesi, organogenez, tümör büyümesi ve metastazlarında etkili olabileceğini düşündürmektedir^(83, 84). Li A ve ark. yaptığı bir çalışmada IL-8'in tümörle ilişkili anjiyogeneizde Vasculer Endothelial Growth Factor'den (VEGF) bağımsız bir aracı madde olduğu tespit edilmiştir⁽⁸⁵⁾. IL-8 endotel hücreleri üzerindeki potansiyel anjiyojenik özelliklerini reseptörleri olan Cysteine-X amino acid-Cysteine Receptor-1 (CXCR1) ve Cysteine-X amino acid-Cysteine Receptor-2(CXCR2) ile göstermektedir^(86, 87).

6. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin bir üyesi olan Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü(VEGF) ailesi, endotel hücrelerine özgü olup önemli etkileri vardır. Vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını da içeren patolojik birçok olayda rol oynarlar. VEGF, 6. Kromozomun kısa kolunda (6p12) lokalizedir ve molekül ağırlığı 45 kDA olan bir sitokindir. VEGF seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksiste de önemli roller üstlenmektedir⁽⁸⁸⁾. VEGF; vasküler endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir. Megakaryositler, VEGF'nin önemli bir kaynağı olup trombositlerin α granüllerinde depo edilirler. Bununla beraber VEGF, vücutta değişik hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanan hemodinamik bir glikoproteindir. VEGF vücutta ovaryum folikülleri, korpus luteum, akciğer alveoler hücreleri, hepatositler, arterioller çevreleyen fibroblastlar, aktive makrofajlar ve adrenal korteks bütün hücreleri gibi birçok farklı hücrede sentezlenir. ^(89,90).

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün 7 üyesi vardır: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PlGF. Vasküler endotel hücrelerinde VEGF'nin yüksek afinite gösterdiği üç reseptör gösterilmiştir.

- 1- VEGFR-1/ Flt-1(fms-like tyrosinekinase-1)
- 2- VEGFR-2/ Flk-KDR (kinase domain region-fetal liverkinase)
- 3- VEGFR-3/ Flt-4 (fms-like tyrosine kinase-4)

VEGF reseptörleri; Tirozin kinaz reseptörleri ailesi içinden olup anjiyogenez sürecinde en önemli role sahip olan VEGFR-2/Flk/KDR reseptörleridir. Alınan sinyali hücre içine aktararak hücre proliferasyonuna ve kemotaksise neden olmaktadır. VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücreleri üzerinde bulunurken, VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır. VEGF ailesi kan damarlarının yapılanmasını ve damar geçirgenliğini VEGFR-1/Flt-1 ve VEGFR-2/Flk-KDR reseptörleri ile etkileşerek kontrol eder. VEGFR-1 reseptörü VEGF için yüksek afiniteye sahiptir. VEGFR-2, VEGF'nin mitojenik ve permeabilite etkisinde en önemli reseptördür. Patolojik anjiyogenezi VEGFR-1 reseptörü negatif yönde etkileyerek, VEGFR-2'nin proanjiyojenik etkilerini azaltmaktadır. VEGF reseptörleri

esas olarak endotel hücrelerinde eksprese olur. Hipoksi ve VEGF tarafından üretimi potansiyalize edilmektedir⁽⁹¹⁾. VEGF'nin reseptörlerine bağlanmasını, heparan sülfat proteoglikanları düzenlemektedir. Düşük heparin konsantrasyonu VEGF bağlanmasını artırırken, yüksek heparin konsantrasyonun bağlanmayı azalttığı bildirilmiştir⁽⁹²⁾.



7. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine Ocak 2016 ile Ocak 2018 tarihleri arasında Mide Adenokarsinom tanısı ile yatırılan hastalar üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya yaşları 18 den büyük, klinik ve patolojik olarak Mide Adenokarsinom tanısı konmuş 45 hasta ve 18 yaş üstü kontrol grubundan 30 sağlıklı kişi alındı. Olgular randomize olarak seçildi.

Grup I (Mide Adenokarsinom) : Anamnez, klinik ve patolojik olarak mide adenokarsinom olarak kabul edilen hastalar bu gruba alındı. Öykü, fizik muayene ve patolojik olarak adenokarsinom dışındaki diğer mide neoplazmları olan olgular çalışmaya alınmadı.

Grup II (Kontrol grubu) : Öz geçmişinde ve çalışmaya alındığı anda anamnez, fizik muayene ve klinik olarak hiçbir hastalığı olmayan, sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

7.1. Biyokimyasal analiz

Hasta ve sağlıklı kişilerden 10ml venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. 30 dakika bekledikten sonra tüpler 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Biyokimya tüpünde üstte kalan serum 3 eşit parçaya bölünerek ependorf tüplerine alındı. Analiz yapılacağı güne kadar -80 °C’de depolandı. Serum Human Pentraxin 3 düzeyleri hazır ticari kit (SunRed Biotechnology Company, 2017, DZE201121939, Çin) kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Serum Human VEGF düzeyleri hazır ticari kit (SunRed Biotechnology Company, 2017, DZE201120081, Çin) kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Serum Human IL-8 düzeyleri hazır ticari kit (SunRed Biotechnology Company, 2017, DZE201120090, Çin) kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışıldı.

7.2. İstatistik Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik veriler için sayı ve yüzde; numerik veriler için ortalama ve

standart sapma sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Histogram grafiği ile incelendi. Hipotez testleri olarak Student t testi, Mann-Whitney U testi, Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak önemlilik sınırı korelasyon testlerinde $p < 0,01$ diğer testler için $p < 0,05$ kabul edildi.



8. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 75 hastanın 45'i (%60) Adenokarsinom tanısı konulan mide kanseri hastalarından oluşurken, 30'nu (%40) herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu oluşturmaktadır.

Tablo 5: Çalışmaya katılan grupların dağılımı

	n	%	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Hasta	45	60,0	60,0	60,0
Kontrol	30	40,0	40,0	100,0
Toplam	75	100,0	100,0	

Çalışmaya katılanların büyük çoğunluğunu 54 (%72) kişi ile erkekler oluşturmaktadır. Çalışmaya alınan 45 kişilik hasta grubunun 34'ü (%75.55) erkekler, 11'ni (%24.45) kadınlardan oluşmaktadır.

Tablo 6: Çalışmaya katılanların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hasta	34	75,55	11	24,45	45	100
Kontrol	20	66,67	10	33,33	30	100
Toplam	54	72,00	21	28,00	75	100

Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet yönüyle bakıldığında anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması

		Grup		<i>p</i>
		Hasta	Kontrol	
Cinsiyet	Kadın	11 52,4%	10 47,6%	0,401*
	Erkek	34 63,0%	20 37,0%	
	Toplam	45 60,0%	30 40,0%	

* Hasta ile kontrol grubu arasındaki önem derecesi

Çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalaması $48,15 \pm 19,75$ olarak tespit edildi. Çalışmaya katılan en küçük kişi 21 yaşında iken en büyük kişi 84 yaşındadır. En küçük hasta 30 yaşında iken en büyük hasta 84 yaşındadır. Hasta grubun yaş ortalaması $61,76 \pm 12$ olarak tespit edildi.

Tablo 8: Çalışmaya katılanların yaş dağılımı

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	75	21	84	48,15	19,75

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların tümör lokalizasyonlarına baktığımızda 23 (%51,1) hasta ile distal tümörlerin daha fazla olduğu görülmekle birlikte proksimal yerleşimli tümörlerin, distal yerleşimli tümörlere yaklaştığı görülmektedir.

Tablo 9: Hasta grupta tümör lokalizasyonları

	n	%	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Proximal	22	48,9	48,9	48,9
Distal	23	51,1	51,1	100,0
Toplam	45	100,0	100,0	

Mide kanserli hastalarda bazı kan grubuna sahip kişilerde kanserin daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların kan gruplarına baktığımızda 27 (%60) hasta ile büyük çoğunluğun A Rh (+) kan grubuna sahip olduğu görülmektedir. İkinci sıklıkla görülen kan grubu 11(%24,4) hasta ile 0 Rh (+) olduğu tespit edildi.

Tablo 10: Hasta olan grubun kan grubu dağılımı

	n	%	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
A Rh (+)	27	60,0	60,0	60,0
0 Rh (+)	11	24,4	24,4	84,4
B Rh (+)	3	6,7	6,7	91,1
AB Rh (+)	1	2,2	2,2	93,3
A Rh (-)	2	4,4	4,4	97,8
0 Rh (-)	1	2,2	2,2	100,0
Toplam	45	100,0	100,0	

Çalışmaya katılan kişilerin serum Pentraxin-3, serum VEGF ve serum IL-8 ölçümleri tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11: Çalışmaya katılanlarda bakılan değerler

	Sayı	Minimum	Maksimum	X±SD
Serum PTX3 (ng/dl)	75	1,80	25,81	8,41±5,70
Serum VEGF (ng/L)	75	89,00	14710,00	3271,44±3053,78
Serum IL-8 (ng/L)	75	12,26	268,73	91,12±58,78

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grupların serum PTX3, serum VEGF ve serum IL-8 ölçümleri tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12:Gruplara göre bakılan değerler

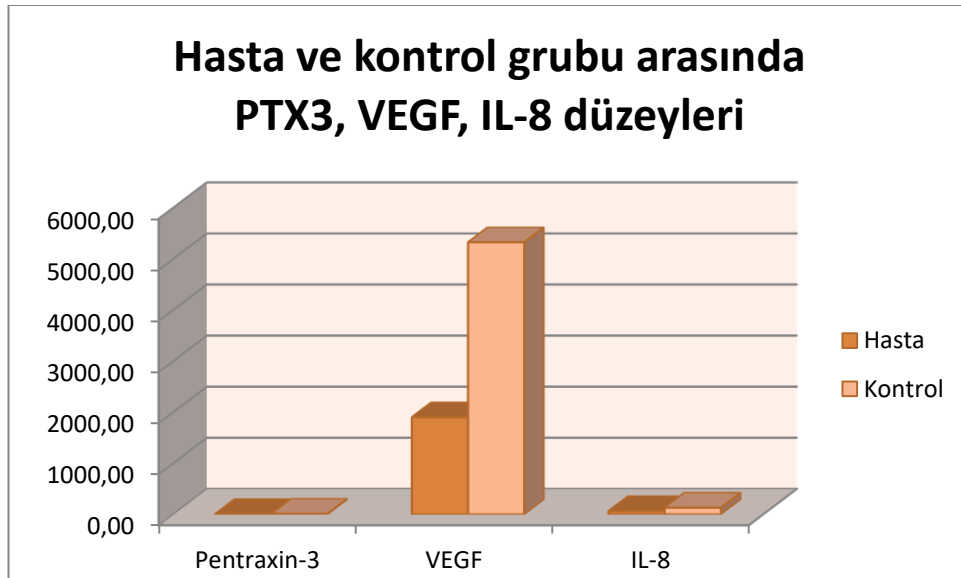
	Grup	Sayı	Minimum	Maksimum	X±SD
Hasta	Serum PTX3 (ng/dl)	45	1,80	20,73	6,12±3,60
	Serum VEGF (ng/L)	45	100,50	9825,50	1901,32±1689,23
	Serum IL-8 (ng/L)	45	12,26	212,86	64,18±40,47
Kontrol	Serum PTX3 (ng/dl)	30	3,20	25,81	11,85±6,57
	Serum VEGF (ng/L)	30	89,00	14710,00	5326,62±3490,64
	Serum IL-8 (ng/L)	30	23,13	268,73	131,52±59,31

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında bakılan serum PTX3 değerleri arasında hasta grubu ortalaması daha düşük olmak üzere anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Yine hasta ve kontrol grubu arasında bakılan VEGF değerleri arasında hasta grubu ortalaması daha düşük olmak üzere anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). IL-8 değerleri için hasta ve kontrol grubu arasında bakılan IL-8 değerleri arasında hasta grubu ortalaması daha düşük olmak üzere anlamlı düşük tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 13: Gruplarda bakılan Serum PTX3, Serum VEGF ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	<i>p</i>
	Ortalama± Std.sapma	Ortalama± Std.sapma	
Serum PTX3 (ng/dl)	6,12±3,60	11,85±6,57	0,00 ¹
Serum VEGF (ng/L)	1901,32±1689,23	5326,61±3490,64	0,00 ²
Serum IL-8 (ng/L)	64,19±40,47	131,52±59,31	0,00 ³

1, 2, 3; Hasta ve kontrol grupları arasındaki önem derecesi



Çalışmamıza alınan kişilerden bakılan serum Pentraxin-3, serum VEGF ve serum IL-8 değerlerinin sonuçları gruplar arasında korelere edilerek tablo 14’de de görüldüğü üzere şu sonuçlar elde edildi.

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunda Serum PTX3, VEGF, IL-8 arasındaki korelasyon

		Hasta			Kontrol		
		PTX3	VEGF	IL-8	PTX3	VEGF	IL-8
PTX3	r	1	0,864	0,926	1	0,775	0,64
	p	.	0,00	0,00	.	0,00	0,00
	N	30	30	30	45	45	45
VEGF	r	0,864	1	0,854	0,775	1	0,561
	p	0,00	.	0,00	0,00	.	0,00
	N	30	30	30	45	45	45
IL-8	r	0,926	0,854	1	0,64	0,561	1
	p	0,00	0,00	.	0,00	0,00	.
	N	30	30	30	45	45	45

Gruplara bakılmaksızın tüm katılımcılar dikkate alındığında serum PTX3 ile VEGF, serum PTX3 ile IL-8, ve serum VEGF ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi (sırası ile $p<0,01$; $r=0,833$, $p<0,01$; $r=0,818$, $p<0,01$; $r=0,803$).

Hasta grupta serum PTX3 ile VEGF, serum PTX3 ile IL-8, ve serum VEGF ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi (sırası ile $p<0,01$; $r=0,864$, $p<0,01$; $r=0,926$, $p<0,01$; $r=0,854$).

Kontrol grubunda serum PTX3 ile VEGF, serum PTX3 ile IL-8, ve serum VEGF ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi (sırası ile $p<0,01$; $r=0,775$, $p<0,01$; $r=0,640$, $p<0,01$; $r=0,561$).

9. TARTIŞMA

Mide kanseri genellikle geç belirti vermesi ve kendine özgü semptomları olmaması nedeniyle çoğunlukla ileri evrede yakalanmaktadır. Dünyada Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı 2012 yılı verilerine göre yeni kanser vakaları içinde mide kanserleri erkeklerde 17,4/100.000 ile dördüncü sırada yer almakta iken, kadınlarda ise 7,5/100.000 ile altıncı sırada görülmektedir. Önümüzdeki yıllarda gelişebilecek olan kanser olgularının önemli bir kısmının az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkması beklenmektedir⁽¹⁷⁾. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre mide kanseri erkeklerde 14,3/100.000 ile beşinci en sık görülen kanser iken, kadınlarda 6,5/100.000 ile altıncı sırada gelmektedir. Bu verilerin ışığında mide kanseri erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sık görülmektedir⁽²⁾. Bizim yaptığımız çalışmada 45 kişiden oluşan hasta grubunun 34'ü (%75,55) erkekler oluştururken, 11'i (%24,45) kadınlardan oluşmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerindeki gibi erkeklerde mide kanseri kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Sağlık Bakanlığı 2014 verilerine göre mide kanseri 30 yaşından önce nadir görülmekte ve beşinci dekattan sonra sıklığı artmakta yedinci ve sekizinci dekatta pik yapmaktadır⁽²⁾. Bizim çalışmamızda tespit edilen en küçük hasta 30 yaşında, en büyük hasta 84 yaşında olduğu görüldü. En sık olarak 20 (%44,4) hasta ile altıncı dekatta (60 – 69yaş) görülmekte iken yedinci dekatta 5 (%11,1) hasta, sekizinci dekatta 3 (%6,6) hasta tespit edildi. Mide kanseri erken evrede yakalandığında 5 yıllık sağ kalımı %90'lara ulaşmaktadır. Bu nedenle, Japonya gibi Mide kanserinin sık görüldüğü bazı ülkelere tarama programları uygulanmakta, bu sayede erken evrede tanı ve tedavi başarısı elde edilmektedir⁽⁹³⁾. Ülkemiz içinde ciddi bir sağlık problemi olan mide kanseri için Ulusal düzeyde endoskopi taramaları oluşturulup hastalığın erken aşamada tanı ve tedavisinin yapılması gerekmektedir.

Mide kanserinin etiyolojisinde çeşitli faktörler olmakla birlikte A kan grubuna sahip kişiler daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir. Edgren G. ve ark. yaptığı çalışmada 688 mide kanserli hastaların 331'inin (%48,11) A kan grubuna sahip oldukları bildirmiştir⁽²²⁾. Bizim çalışmamızda da 45 kişiden oluşan hasta grubunun 27'si (%60) A Rh (+) kan grubuna sahip kişiler olması bu kan grubuna ait kişilerde risk artmaktadır tezini desteklemektedir. Çalışmamıza katılan 45 hastanın 42'si (%93,3) Rh (+) subgruba sahip kişilerde görülmesi mide kanseri ile kan

grupları arasındaki kuvvetli birlikteliği akla getirmektedir. Bu hipoteze yönelik farklı çalışmaların yapılması ile mide kanserinin patogeneze katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

PTX3 hastalığın şiddetine bağlı olarak enfeksiyöz, sepsis, endotoksik şok, miyokard enfarktüsü ve diğer inflamatuvar durumlarda hızlı ve dramatik bir artışı göstererek akut faz reaktanı olarak görev yapar⁽⁹⁴⁾. Aksungur ve ark. akut taşlı kolesistitli hastalarda yaptığı çalışmada PTX3 seviyeleri kontrol grubuna göre yaşla birlikte istatistiksel olarak arttığını bildirmiştir⁽⁹⁵⁾. Karaciğer tarafından üretilen diğer kısa pentraxinlerden farklı olarak PTX3 lokal inflamasyon mononükleer fagositler, dentritik hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, renal ve alveoler hücreler gibi diğer epitelyal kaynaklı birçok farklı hücre tipi tarafından üretilir^(96,97). Dinlenme anındaki hücreler PTX3 proteinini sentezleyemez iken primer inflamatuvar sinyaller olan TNF- α , IL-1 β , toll like reseptörleri, lipoarabinomannan, LPS ve ekstraselüler proteinler tarafından sentezi artırılmaktadır^(98,99). IFN- γ ise insan monositlerinde PTX3 ekspresyonunu ve protein sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder⁽¹⁰⁰⁾. Son çalışmalar, fibrotik bölgelerdeki PTX3 ekspresyonunun monositik farklılaşmayı, fibrosit yönünde uyardığını göstermektedir⁽¹⁰¹⁾.

Birçok çalışma, PTX3'ün onkosüpresör gibi davranıp kanser tedavisinde muhtemel terapötik etkilerinin olabileceğini işaret etmektedir. PTX3 Fibroblast Growth Faktör (FGF) ailesinin farklı üyelerine bağlanarak, onların biyolojik etkilerini inhibe edebilir. Margheri ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı bir çalışmada PTX3'ün overekspresyonu FGF-2'yi nötralize etme kapasitesi sayesinde in-vivo ve in-vitro olarak insan meme karsinomu hücrelerinde anjiyogenik aktiviteyi azaldığı tespit etmiştir⁽¹⁰²⁾. Bu nedenle PTX3 hem insan ve fare melanom hücrelerinde FGF-2 tarafından indüklenen epitelyal-mezenkimal değişimi hemde FGF-2 aracılı tümöral hücre proliferasyonunu ve anjiogenezi inhibe ederek metastatik potansiyeli engellediği görülmüştür⁽¹⁰³⁾. Ek olarak PTX3 proteini multipl myelomda anti-anjiyogenik faktör olarak rol aldığı ve kemik iliği kökenli plazma hücreleri ile endotel hücreleri arasındaki iletişimi bozarak multipl myelom hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği ifade edilmiştir⁽¹⁰⁴⁾.

R. Ronca ve ark. yaptığı çalışmada PTX3'ün antianjiogenik ve antineoplastik aktivitesi FGF/FGFR bağımlı steroid hormon ilişkili tümörlerde de göstermiştir^(105,106). Örnek olarak D. Deali ve ark. yaptığı çalışmada Dihidrotestesteron (DHT) FGF2 ve FGF8b'yi upregüle ederek FGF/FGFR bağımlı otokrin bez stimülatörü olarak yapar. PTX3 overekspresyonu Shionogi 115 (S115) faresinin meme ve TRAMP-C2 prostat kanser hücrelerinde DHT'yi ve androjen ile düzenlenen FGF bağımlı proliferasyonu inhibe ettiği görülmüştür^(105,106). R. Ronca ve ark. PTX3'ü overeksprese eden tümör hücrelerinde tümörojenik potansiyelin ve anjiogenik aktivitenin in-vivo olarak dramatik şekilde azaldığı belirlemiştir. Prostat kanserinin deneysel modellerinde PTX3'ün antitümöral aktivitesine uygun olarak normal prostat bezinde bolca bulunan PTX3 immünreaktivitesinin, yüksek gradeli intraepitelyal neoplazide ve prostat adenokarsinomlardan alınan tümör biopsilerinde kaybolduğu gözlemlenmiştir⁽¹⁰⁵⁾. PTX3 antitümöral aktiviteyi tümör stromasından salınıncada göstermektedir. R. Ronca ve ark. yaptığı başka bir çalışmada PTX3'ün aşırı salınımı endotelial Tie promoter gen tarafından yürütülen transgenic farelerde kan dolaşımında yüksek oranda bulunmuştur⁽¹⁰⁷⁾. Bu hayvanlardaki PTX3'ün aşırı salınımı FGF bağımlı akciğer ve prostat kanserlerinin heterotropik, ortotropik ve otokrin modellerinin tümöral büyümesini, neovaskülarizasyonunu ve metastatik aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği anlaşılmıştır⁽¹⁰⁷⁾. Tersine Singeneic Ptx3 fareleri ile aşıl原因an fare melanom hücrelerinin FGF bağımlı metastatik ve tümöral potansiyellerinin belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir⁽¹⁰⁷⁾.

Tüm bu gözlemler sonucu Bonavita ve ark. PTX3'ün rolünü kompleman bağımlı inflamasyonu düzenleyen ekstrinsik onkösüpresör olarak tanımlamıştır⁽¹⁰⁸⁾. PTX3'teki eksikliğin cilt karsinogenezinin çeşitli modellerinde tümöral inflamasyonu deregüle ederek kanser gelişim riskini arttırabileceği söylenmektedir. Ptx3' ile aşıl原因mış farelerde PTX3 salınımının olmayışı kompleman aktivasyonunun genişlemesine, makrofaj infiltrasyonunun artmasına, M2 farklılaşmasına, sitokin üretimine ve anjiogenez neden olmuştur. Bu gözlemlere paralel olarak, bazı epitelyal ve mezenkimal insan kanseri serilerinde PTX geninde metilasyon bağımlı epigenik baskılanma görülmüştür⁽¹⁰⁸⁾. Buda PTX3'ün onkösüpresör rolünü destekler niteliktedir. Özellikle bu bilgi PTX3'ün kanser üzerine doğal immün cevabı modüle etmedeki potansiyel rolünü ilk deneysel kanıtlarla ilişkili olduğunu gösteriyor.

Wang J.X. ve ark. 6 özefagus skuamöz hücre karsinomlu hasta üzerinde yaptığı çalışmada PTX3'ün özefagus skuamöz hücre karsinomlarında epigenetik olarak sessiz gen olduklarını tanımlamıştır⁽¹⁰⁹⁾. Özefagus skuamöz hücreli karsinomlarının büyük bir kısmında PTX3 ekspresyonunun down-regüle edildiği gözlemlendi. Bu tür kanserlerde gen promotorunun hipermetilasyonu söz konusudur. Bu yüzden daha öncedende prostat kanseri biopsilerinde gözlemlendiği gibi tümöral dokulardan alınan örneklerin immünohistokimyasal analizinde normal dokulara kıyasla PTX3 immünreaktivitesinin azaldığı gözlemlenmiştir⁽¹⁰⁹⁾.

PTX3, yüksek afinite ile FGF2'yi bağlar, böylece hücre yüzeyi reseptörleri ile büyüme faktörünün etkileşimini engelleyerek büyüme faktörünün hedef hücreler üzerindeki aktivitesini inhibe eder⁽¹¹⁰⁾. Tüm bu bulgular ışığında PTX3'ün onkosupresör potansiyelinin FGF ve kompleman bağımlı yol üzerine etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. Bizim araştırmamızda serum PTX3 seviyeleri hasta grubunda daha düşük ölçüldü. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Daha önceden mide kanserlerinde hiç çalışılmamış olan PTX3'ün literatüre uygun olarak onkosupresör etkisini destekler niteliktedir. Mide epitelindeki FGF2'ye yüksek affinite ile bağlanarak hücre yüzeyindeki reseptörlere büyüme faktörünün bağlanmasını engelleyerek hedef hücre aktivitesini inhibe eden PTX3'deki defisit mide kanseri oluşumuna zemin hazırladığını düşünmekteyiz.

Cysteine-X amino acid-Cysteine(CXC) kemokin ailesinin üyesi olan IL-8 peptid yapıda bir sitokindir. Başlıca monosit, makrofaj, keratinosit, fibroblast, ve endotel hücrelerinden salgılanır⁽⁸²⁾. IL-8 proinflamatuvar bir sitokindir. Hedef hücrelerde büyümeden daha çok fonksiyonları üzerine etkilidir. Nötrofillerin aktivasyonunu ve degranülasyonu sağlar. IL-8'in endotel hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırarak yeni kan damarları oluşumunu uyardığı bilinmektedir. Bu da yara iyileşmesi, organogenez, tümör büyümesi ve metastazlarında etkili olabileceğini düşündürmektedir^(83,84). Epplen M. ve arkadaşlarının 180 distal gastrik kanser ve 358 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada IL-8 seviyesinin kontrol gruba göre yüksek olduğunu bildirmişler⁽¹¹¹⁾. Ancak yapılan çalışmada hasta grubunda H.pylori için %98 sero-pozitif, kontrol grubunda %95 sero-pozitif olduğu bildirilmişlerdir. Yüksek gastrik kanser insidansı ve yüksek H.pylori prevalansı olan bir popülasyonda artan IL-8 düzeylerinin mide

kanseri düzeylerini arttırabileceği rapor etmişler⁽¹¹¹⁾. Epplein M. ve ark. yaptığı çalışmada hasta grubunda yüksek IL-8 seviyelerinin çalışmaya dahil ettikleri hastaların %98'nin H.pylori sero-pozitif olduğu için proinlamatuvar etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte IL-8 ile mide kanseri birlikteliği tartışmalıdır. Savage SA ve ark. yaptığı çalışmada Polonya popülasyonunda mide kanseri riski ile tutarlı bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir⁽¹¹²⁾. Liu L. ve ark. yaptığı epidemiyolojik meta-analizde, IL-8-251 gen polimorfizmleri ile mide kanseri riski arasında direkt bir ilişki olmadığını; tümörün tipi, lokasyonu, H.pylori enfeksiyonu, etnik köken ve ülkeye göre değişenlik gösterebileceğini rapor etmiştir⁽¹¹³⁾. Bizim yaptığımız çalışmada proksimal ve distal tüm mide kanserlerinin dahil ettiğimiz çalışmamızda serum IL-8 seviyelerinde hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında bakılan serum IL-8 değerleri arasında kontrol grubu ortalaması daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Yapılan epidemiyolojik meta-analizde serum IL-8 seviyeleri etnik ve ülkeye göre değişkenlik gösterebileceği rapor edilen çalışmaya göre ülkemizde mide kanserlerinde serum IL-8 seviyeleri düşük olabileceğini ön görüyoruz. Yukarıda da bahsettiğimiz antianjiogenik ve antineoplastik aktiviteye sahip olarak bir onkosupresör gibi davranan PTX3'teki defekt veya düşüş ile serum IL-8 arasında bağlantılı olduğunu düşünüyoruz. Yaptığımız çalışmada gruplara bakılmaksızın tüm katılımcılar dikkate alındığında serum PTX3 ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi. Yine hasta grupta serum PTX3 ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi. Bu korelasyonların ışığı altında kuvvetli ihtimaldir ki IL-8'in düşüklüğü PTX3'ün biyokimyasal ve moleküler yollara olan etkisi ile alakalıdır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süper ailesinin bir üyesi olan VEGF ailesi, endotel hücrelerine özgü olup önemli etkileri vardır. Vücutta hem fizyolojik hem de patolojik birçok olayda rol oynarlar. VEGF seçici olarak endotel hücrelerinde mitojenik etki ile damar gelişimini uyarmasının yanı sıra morfogenez ve kemotaksisde de önemli roller üstlenmektedir⁽⁸⁸⁾. VEGF; vasküler endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir. Megakaryositler, VEGF'nin önemli bir kaynağı olup trombositlerin α granüllerinde depo edilirler. VEGF vücutta ovaryum folikülleri, korpus luteum, akciğer alveoler hücreleri, hepatositler, arteriollerini çevreleyen

fibroblastlar, aktive makrofajlar ve adrenal korteks bütün hücreleri gibi birçok farklı hücrede sentezlenir. ^(89,90).

Wang ve ark. yaptığı 80 gastrik kanserli hastayı kapsayan çalışmasında serumdaki VEGF-C seviyesinin lenf nodu metastazı ve uzak metastazlı hastalarda daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir⁽¹¹⁴⁾. Benzer şekilde Tsirlis ve ark. 40 gastrik kanser hastası ve 40 kontrol grup üzerinde yaptığı çalışmada hasta grupta preoperatif dönemde VEGF-C düzeylerinin daha düşük, VEGF-D düzeyleri ise daha yüksek olduğunu, postoperatif dönemde VEGF-C değerlerinin yükseldiğini, VEGF-D değerlerinin düştüğünü rapor etmiştir. Serum VEGF-C ve VEGF-D düzeyleri gastrik kanser varlığının istatistiksel olarak anlamlı bağımsız belirleyicileri olarak belirlemişler ve VEGF-C/VEGF-D oranının malignitenin en güçlü belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır⁽¹¹⁵⁾.

Vidal ve ark. 97 gastrik kanser hastası ve 20 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada preoperatif serum VEGF düzeylerini kontrol grubu göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuştur. Daha yüksek preoperatif serum VEGF seviyeleri ilerlemiş hastalık (ileri TNM evresi, perinöral invazyon ve yüksek lenf nodu oranı), nüksüz durum olasılığı ve hastalığa özgü daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir⁽¹¹⁶⁾. Bilgiç ve ark. yaptığı çalışmada serum VEGF düzeylerinin tümörün tipi, sınıflandırması ve uzak doku invazyonu varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir⁽¹¹⁷⁾.

Yasuo M. ve ark. 19 KOAH'lı hasta ve 7 kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada, VEGF seviyelerinin KOAH'lı hastalarda düştüğünü tespit etmiş, düşüklüğünün Hypoxia İnducible Faktör-1 α (HIF-1 α) transkript faktörüne bağlı olduğunu açıklamıştır⁽¹¹⁸⁾. Bizim yaptığımız çalışmada serum VEGF seviyeleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında bakılan serum VEGF değerleri arasında hasta grubu ortalaması daha düşük olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bizim çalışmamızda da elde edilen VEGF düşüklüğünün HIF-1 α gibi transkript faktörlere ve proteolitik enzimlerin etkisi ile olduğunu düşünmekteyiz.

Jun Shi ve ark. yaptığı bir çalışmada IL-8'in VEGF-A, VEGFR-1 ve VEGFR-2 proteinlerini ve mRNA salınımını uyararak gastrik kanser angiogenezinde güçlü bir promotor olabileceğini öne sürmektedir⁽¹¹⁹⁾. Konno ve ark. 37 gastrik kanserli hasta ve 10 kontrol grubunda yaptığı çalışmasında plazma VEGF seviyeleri

ve IL-8 seviyelerini hasta grupta daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Hastaliksız daha kısa sürveyansın yüksek IL-8 seviyeleri, 4cm'den büyük tümörler, derin invazyon gösteren tümörler, lenf nodu tutulumu ve venöz invazyonla ilişkili olduğunu rapor etmişler⁽¹²⁰⁾. Bizim çalışmamızda gruplara bakılmaksızın tüm katılımcılar dikkate alındığında hasta grupta hem serum VEGF, hemde IL-8 seviyeleri düşük ölçülerek serum VEGF ile IL-8 ölçümleri arasında yüksek korelasyon olduğu tespit edildi.

Mevcut veriler PTX3, IL-8 ve VEGF'in mide adenokarsinomlarında birbirlerinin seviyelerini etkilediği korelasyon değerlerinden görünmektedir. Ancak birbirleri arasındaki etkileşimin potansiyel regülasyon mekanizması için ek moleküler ve genetik düzeyinde araştırmalara ihtiyaç vardır.



10. SONUÇ

Genellikle geç belirti vermesi ve kendine özgü semptomları olmaması nedeniyle mide kanserleri çoğunlukla ileri evrede yakalanmaktadır. Erken evrede yakalandığı zaman 5 yıllık sağ kalım çok yüksek olduğu için tarama programları hastalığın surveyansı için önem arz etmektedir.

Çalışmamızda yer alan serum PTX3, IL-8 ve VEGF'in seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıktı. Bir onkosupresör gibi davranan PTX3'teki defisit veya baskılanmanın mide adenokarsinom gelişiminde rol oynadığını düşünüyoruz. Bir proinflatuar sitokin olan IL-8'in seviyeleri; tümörün tipi, lokalizasyonu, H.pylori enfeksiyonun eşlik edip etmemesine, etnik köken ve ülkeye göre değişenlik gösterebilmekle beraber ülkemiz mide kanserlerinde düştüğünü tespit ettik. Fizyolojik ve patolojik birçok anjiogeneizde rol oynayan VEGF'in bizim çalışmamızda hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu tespit edildi.

Çalışmamızda gruplara bakılmaksızın serum PTX3, IL-8 ve VEGF'in seviyeleri arasında yapılan korelasyon testlerinde; mide adenokarsinomlarında birbirlerinin seviyelerini etkilediği görünmektedir. Ancak birbirleri arasındaki etkileşimin potansiyel regülasyon mekanizması için ek moleküler ve genetik düzeyinde araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ergüney S, Yavuz N, Mide Tümörleri; Sayek İ (editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2013; 1277–85.
2. Türkiye Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanseri İstatistikleri Ankara; 2015; 17
3. Aksungur N, Ozogul B, Ozturk N, Arslan S, Karadeniz E, Korkut E, Gül MA, Kısaoglu A, Atamanalp SS, Akut kolesistitte pentraxin 3 düzeyinin prognostik önemi: Ulusal Travama Acil Cerrahi Dergisi 2015; 21-5: 380-84
4. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 6th Ed. Mosby Ltd, UK, 2001
5. Mosmann T. Cytokines and immune regulation Clinical Immunology Principles and Practice Volum 1. Rch RR Flesher TA Schwatz BD Shearer WT Strober W (eds). Mosby Ltd.Missouri, 1996; 217-230.
6. Mukado N, Horado A, Matsushimo K. A novel leukocyte chemotactic and activating cytokine, IL- 8. In Cytokines: interleukines and their receptors. Kluwer Academic Publishers, New York, 1995: 261- 286.
7. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H, Endotel Hücreleri için önemli bir protein ailesi; Vasküler endotel büyüme faktörü, ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi; Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 26 (4):181-184
8. Mihmanlı M. Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi. Mihmanlı M (ed). Mide Kanseri Tarihçe. İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004:1-4
9. Dinçtürk C. Tarihçe: Cerrahi Onkoloji Mide kanseri. Ankara, Türk tarih kurumu basımevi 1989; s: 9-10
10. Cruveilhier J. Anatomie Patologue 1. cilt Baillere, Paris 1835
11. Pean J E. De l’ablation des tumeurs de l’estomac par la gastrectomie. Gaz Hop 1879; 52: 473-5
12. Billroth T.Uenereinen fall von gelungenen rezektion des carcinomatösen pylorus. Wien med. Wchnschr 31; pp: 1427-881
13. Öke M.K. Gastrectomie pour tumeur du pylore. Gazette Medikale d’orient 1925; pp: 1067-8

14. Borrmann R, Gewillste des Magens und duodenum In henke F, handbuch der spezeiellen pathologischen anatomie und histologie, springer Berlin 1926
15. Abercrombie JF, Mc Anena OJ, Rogers J et al. Laparoscopic resection of bleeding gastric tumour. Br J Surg 1993; 80: 373-5
16. Kayalı H. Sindirim ve solunum sistemlerinin gelişimi. İnsan embriolojisi İstanbul 1984
17. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: <http://globocan.iarc.fr>, Erişim Tarihi:16.01.2017.
18. TÜİK. “Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014”. Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=18855> Erişim Tarihi: 16.01.2017.
19. Nomura A stomach cancer IN schottenfeld D and Fraumeni JF eds. Cancer epidemiology and prevention New York 1996.
20. CRC (canser research campaign). Cancer Stats mortality – UK. London 1999
21. Annie On On Chan, et al. Risk factors for gastric cancer. UpToDate 17 April 2014.
22. Edgren G., et al., Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. Am J Epidemiol. 2010 Dec 1;172(11):1280-5. doi: 10.1093/aje/kwq299.
23. Ding SZ, Zheng PY. Helicobakter pylori infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. Gut Pathog 2012 Dec 8;4(1):18. doi: 10.1186/1757-4749-4-18.
24. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated gastric carsinoma. Viruses 2012 Dec;4(12):3420-39.Review. PMID:23342366
25. Klauser AG, Volderholzer WA, Knesewitsch PA, at al. What is behind dyspepsia? Dig dis sci. 1993
26. Longo WE, Zucher KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. Am Surg 1989; 55: 100-4

27. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of stomach. A patient care study by the American College of Surgens, Ann Surg 1993; 218: 583- 586
28. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed.Texas: Lippincott Williams&Wilkins 2006; pp: 205-36
29. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4th Ed.Texas: Lippincott Williams&Wilkins 2006; pp: 205-36
30. Beşışık F. Mide ve duodenum hastalıkları. In Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Gastroenterohepatoloji 1 ed İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri 2001 carsinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 161:209-216
31. Zhang C, Yamada N, Wu YL, 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;14;11:791-6
32. Gologan A. Molecular markersin Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis. Clinics in Laboratory Medicine 2005(1);197-222
33. Filipe MI, Munoz N, Matko I. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: Int J Cancer 1994; 57: 9-324
34. You WC, Li JY, Blot WJ. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. Int J Cancer 1999;83:615-9
35. Varis K, Ihamaki T, Harkönen M, et al. Gastric morphology and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia.
36. Lewey SM, et al. Endoscopic cancer screening and surveillance. GI/ Liver Secrets second edition 2001; 479-86
37. Wilfred M. Weinstein. Gastritis and gastropathy. Endoscopy Sivak Vol:1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company , 2000;47; 642-70
38. 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

39. Hirota WK. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: 570-80
40. Raphael S.K. Chung. *Benign and Malignant Tumors of The Stomach. Gastroenterologic Endoscopy Sivak Vol: 1, 2th ed Philadelphia, Saunders Company, 2000; 48; 671-702*
41. Orlowska J, Jaroszk D, Pachlewski J. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J gastroenterol* 1995;90:2152-9
42. Rugge M, Correa P, Dixon M, et al. Gastric dysplasia , The Padova Internatinal Classification. *Am J Surg Pathol* 2000
43. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In. "Gastrointestinal and Liver Disease" Eds. Feldman: Sleisenger&Fordtran's.Vol:1, 7 th ed China, Saunders Company , 2002;44; 829-55
44. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9
45. Neubauer A Thiede C, Morgner A. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89,1350-55
46. Forman D. Prevalance of *H. pylori* infection in gastric cancer. *Alimentary Pharmacol Ther* 1995; 2: 71 -76)
47. Müller A, Multistep activation of the *Helicobacter pylori* effector CagA, *J Clin Invest.* 2012 Apr;122(4):1192-5. Epub 2012 Mar 1
48. Eslick GD, Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a metaanalysis, *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2373
49. Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virüs prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995,60:642-644
50. Nakamura S, Deki T, Yao T, et al. Epstein -Barr virüs in gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer* 1994,73:2239-2249.
51. Syael von Holstein C. Long term prognosis after partiel gastrectomy for gastroduodenal ulcer. *World J Surg* 2000;24:307-314

52. Caygill CPJ, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986 ;1:929-931
53. Viste A, Opheim P, Thunold J. Risk of carcinoma following gastric operations for benign disease. *Lancet* 1986;30:502-505
54. Tarbl NJ, Gelber RD, Weinstein HJ: sex differences in second cancer after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet* 1993, 341: 1428-1430
55. Marukami T, Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann monogr.*1971;11:53
56. Borrmann R geshwulste des magens und Duodenumums. In Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.* Berlin: Springer-Verlag;1926
57. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer.* 1977;39:2475-2485.
58. Takubo K, Honma N, Sawabe M, et al. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 458-65.
59. Rychterova V, Hagerstrand I. Parietal cell carcinoma of the stomach. *APMIS.*1991; 99: 1008-12.91.
60. Hemminki K, Li X. Incidence trend and risk factors of carcinoid tumors. A nation wide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92:2204-10.
61. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
62. Solcia E, Fiocca R, Sessa F, et al. Morphology and natural history of gastric endocrine tumours. In: R. Hakanson and F. Sundler, Editors, *The stomach as an endocrine organ*, Elsevier, Amsterdam 1991:473-98.
63. Arslan İ, Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Yenice N. Otoimmün hepatite bağlı karaciğer sirozu ve gastrointestinal nöroendokrin tümör birlikteliği olan nadir bir olgu. *Yeni Tıp Dergisi* 2014;31:128-30.
64. Demir M, Ataseven H, Gen R. Tip 1 mide karsinoid tümörün endoskopik polipektomi ile tedavisi: Bir olgu sunumu ve literatürün incelenmesi *MN Dahili Bilimler* 2009;1:31-36.
65. İlhan E, Yıldırım M, Selek E, et al. Midenin multipl karsinoid tümörü: Olgu sunumu. *Ege Tıp Dergisi* 2004;43:65-7

66. Liu SW, Chen GH, Hsieh PP. Collision tumor of the stomach: a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol.*2002; 35:332-4.
67. Denoix PF. A quete permanent dans les centres anticancereaux *Bull Inst Nat Hyg* 1946;1:70-5
68. Sung Joon Kwon. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer, *J Gastric Cancer.* 2011;11: 78–85.
69. Xi H, Zhang K, Wei B, Chen L1 .. Significance and contemplation of clinical diagnosis and therapy on the renewal of the eighth edition of gastric cancer TNM staging system, *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2017 Feb 25;20(2):166-170
70. Stomach. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 117-26.
71. Frank Netter MD, İnsan Anatomi Atlası 5. Baskı , Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2011
72. Cuschieri A. Laparoscopic gastric resection. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1269-84
73. Weksler BB. Hemostasis and thrombosis in douglas PS (ed): *Cardiovascular health and disease in women.* Philadelphia, WB Saunders. 1993;58:231-38.
74. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992; 267:190 7.
75. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14 a tumor necrosis factor- and IL-1- inducible protein, is a novel member of the pentaxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150:1804 12.
76. Introna M, Vidal Alles V, Castellano M et al. Cloning of mouse PTX3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood* 1996;87: 1862 72.
77. Vidal Alles V, Bottazzi B, Peri G et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84:3483 93.

78. Muller A, Homey B, Soto H et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410:50 6.
79. Muller B, Peri G, Doni A et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29: 1404
80. Luchetti MM1, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C, Doni A, Introna M, Gabrielli A."Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA)." *Clin Exp Immunol* 2000;119(1): 196-202.
81. Latini R1, Maggioni AP, Peri G, Gonzini L, Lucci D, Mocarelli P, Vago L, Pasqualini F, Signorini S, Soldateschi D, Tarli L, Schweiger C, Fresco C, Cecere R, Tognoni G, Mantovani A; Lipid Assessment Trial Italian Network 69 (LATIN) Investigators."Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction." *Circulation* 2004;110(16): 2349-2354.
82. Özbal Y. Sitokinler. Temel İmmünoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000.s.150-69
83. Chen RH, Chen WC, Wang TY, Tsai CH. Lack of association between pro-inflammatory cytokine (IL6-8,TNF alpha) gene polymorphism and graves disease. *İnt J İmmunogenet* 2005;32(6):343-7.
84. Şentürk T, Kozacı LD, Kadikoylu G, Balman L. Proinflammatory cytokine levels in hiperthyroidism *Clin Invest Med* 2003;26(2):58-63.
85. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol* 2003;170:3369-76.
86. Venkatakrisnan G, Salgia R, Groopman JE. Chemokine receptors CXCR-1/2 activate mitogen-activated protein kinase via the epidermal growth factor receptor in ovarian cancer cells. *J Biol Chem* 2000;275:6868-75.
87. Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, Gomperts B, Keane MP, Belperio JA et al. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer* 2006;42:768-78.

88. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004;68:1017-2.
89. Yamaguchi R, Yano H, Lemura A, Ogasawara S, Haramaki M, KOjira M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28:68-77.
90. Zachary I, Glik G. Signalling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res* 2001;49:568-81.
91. Kliche S, Waltenberger J. VEGF receptor signaling and endothelial function. *JUBMB Life* 2001;52:61-6.
92. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995;146:1029-39.
93. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients, *Lancet* 1995
94. A. Mantovani, et al., Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3, *J. Clin. Immunol.* 28 (1) (2008) 1–13.
95. Aksungur N. et al., Prognostic importance of pentraxin 3 levels in acute cholecystitis. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi.* 2015;21;5;380-384
96. G.W. Lee, et al., Relationship of TSG-14 protein to the pentraxin family of major acute phase proteins, *J. Immunol.* 153 (8) (1994) 3700–3707.
97. A. Mantovani, C. Garlanda, B. Bottazzi, Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity, *Vaccine* 21 (Suppl. 2) (2003) S43–7.
98. C. Garlanda, et al., Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility, *Annu. Rev. Immunol.* 23 (2005) 337–366.
99. H. Jarva, et al., Regulation of complement activation by C-reactive protein: targeting the complement inhibitory activity of factor H by an interaction with

- short consensus repeat domains 7 and 8-11, *J. Immunol.* 163 (7) (1999) 3957–3962.
- 100.** T. Ravizza, et al., Dynamic induction of the long pentraxin PTX3 in the CNS after limbic seizures: evidence for a protective role in seizure-induced neurodegeneration, *Neuroscience* 105 (1) (2001) 43–53.
 - 101.** D. Pilling, et al., The long pentraxin PTX3 promotes fibrocyte differentiation, *PLoS One* 10 (3) (2015) e0119709.
 - 102.** F. Margheri, et al., Systemic sclerosis-endothelial cell antiangiogenic pentraxin 3 and matrix metalloprotease 12 control human breast cancer tumor vascularization and development in mice, *Neoplasia* 11 (10) (2009) 1106–1115.
 - 103.** R. Ronca, et al., Long pentraxin-3 inhibits epithelial-mesenchymal transition in melanoma cells, *Mol. Cancer Ther.* 12 (12) (2013) 2760–2771.
 - 104.** A. Basile, et al., Pentraxin 3 (PTX3) inhibits plasma cell/stromal cell cross-talk in the bone marrow of multiple myeloma patients, *J. Pathol.* 229 (1) (2013) 87–98.
 - 105.** R. Ronca, et al., Long pentraxin-3 as an epithelial-stromal fibroblast growth factortargeting inhibitor in prostate cancer, *J. Pathol.* 230 (2) (2013) 228–238.
 - 106.** D. Leali, et al., Long pentraxin-3 inhibits FGF8b-dependent angiogenesis and growth of steroid hormone-regulated tumors, *Mol. Cancer Ther.* 10 (9) (2011) 1600–1610.
 - 107.** R. Ronca, et al., Long-pentraxin 3 derivative as a small-molecule FGF trap for cancer therapy, *Cancer Cell* 28 (2) (2015) 225–239.
 - 108.** E. Bonavita, et al., PTX3 is an extrinsic oncosuppressor regulating complement dependent inflammation in cancer, *Cell* 160 (4) (2015) 700–714.
 - 109.** J.X. Wang, et al., Aberrant methylation of the 3q25 tumor suppressor gene PTX3 in human esophageal squamous cell carcinoma, *World J. Gastroenterol.* 17 (37) (2011) 4225–4230.
 - 110.** M. Rusnati, et al., Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis, *Blood* 104 (1) (2004) 92–99.
 - 111.** Epplein M., Xiang Y.B., Cai Q. Circulating cytokines and gastric cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2013;24:2245–2250.

112. Savage SA, Hou L, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, Chanock SJ, Yeager M. Interleukin-8 polymorphisms are not associated with gastric cancer risk in a Polish population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 589-591 [PMID: 16537722]
113. Liu L, Zhuang W, Wang C, Chen Z, Wu XT, Zhou Y. Interleukin- 8 -251 A/T gene polymorphism and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cytokine* 2010; 50: 328-334 [PMID: 20363644 DOI: 10.1016/j.cyto.2010.03.008]
114. Wang TB, Wang J, Wei XQ, Wei B, Dong WG. Serum vascular endothelial growth faktor-C combined with multi-detector CT in the preoperative diagnosis of lymph node metastasis of gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012; 8 : 180–186.
115. Tsirlis TD, Kostakis A, Papastratis G, Masselou K, Vlachos I, Papachristodoulou A, et al. Predictive significance of preoperative serum VEGF-C and VEGF-D, independently and combined with Ca19-9, for the presence of malignancy and lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2010;102: 699–703.
116. Vidal O, Metges JP, Elizalde I, Valentini M, Volant A, Molina R, et al. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer. *Br J Surg.* 2009;96:1443–1451.
117. Bilgiç CI, Tez M. Serum VEGF levels in gastric cancer patients: correlation with clinicopathological parameters. *Turk J Med Sci.* 2015;45:112–117.
118. Yasuo M., Mizuno S., Kraskauskas D., Bogaard H. J., Natarajan R., Cool C. D., Zamora M., and Voelkel N. F. (2011) Hypoxia inducible factor-1 α in human emphysema lung tissue. *Eur. Respir. J.* 37, 775–783
119. Shi J. And Wei P., IL-8 Promotes angiogenesis in gastric cancer. *Oncology letters* 11(2016): 1043-1050.
120. Konno H, Ohta M, Baba M, Suzuki S, Nakamura S. Mide kanserinin ilderlemesinde dolaşan IL-8 ve VEGF proteininin rolü. *Kanser Sci.* 2003; 94 : 735-740.