



T.C. SAĞLIK BAKANLIĐI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP
FAKÜLTESİ TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**2007-2017 YILLARI ARASINDA NEOADJUVAN TEDAVİ
ALMAYAN VE OPERE EDİLEN MİDE KANSERİ
HASTALARINDA İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN 5
YILLIK SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Buğra SAĞLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ocak, 2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIđI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TIP
FAKÜLTESİ TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**2007-2017 YILLARI ARASINDA NEOADJUVAN TEDAVİ
ALMAYAN VE OPERE EDİLEN MİDE KANSERİ
HASTALARINDA İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN 5
YILLIK SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Buğra SAĞLAM

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cem KARAALİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Ocak, 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca eğitimime önemli katkıları olan, cerrahi nosyonu ile bana yol gösteren, bilgisinden sonuna kadar faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Cengiz AYDIN'a,

Tez danışmanım olarak bu süreçte bana bilgisi ve deneyimiyle yol gösterip bu tezin ortaya çıkmasında büyük emeği olan değerli Doç. Dr. Cem KARAALI'ne ,

Asistanlık sürecim boyunca bana her zaman güvenip birçok zorlu vakayı bana emanet ederek cesaretlendiren ve asistanlığımın son döneminde eğitim sorumlusu olarak çalışma fırsatı bulduğum değerli Doç. Dr. Mehmet ÜSTÜN'e,

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum eğitimime katkıları olan servis şefleri Prof. Dr. Gökhan AKBULUT, Doç. Dr. Cem TUĞMEN, Doç. Dr. Mustafa EMİROĞLU, Doç. Dr. Bülent ÇALIK ve Prof. Dr. Kemal Erdiñç KAMER'e,

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalışma fırsatı bularak tecrübelerinden ve farklı bakış açılarından yararlandığım, eğitimime katkıları olmuş tüm genel cerrahi uzman abi ve ablalarıma,

Kliniğimizde beraber çalıştığım, çalışmaktan büyük keyif aldığım ve bundan şeref duyduğum tüm asistan dostlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

Ve en son, beni koşulsuzca sevip destekleyen aile üyelerim olan; babam Bayram SAĞLAM, annem Nursen SAĞLAM ve sevgili kardeşim Göktuğ SAĞLAM'a teşekkür ederim.

Dr. Buğra SAĞLAM İzmir/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. MİDENİN ANATOMİK YAPISI	2
2.1.1. Midenin Topografik Anatomisi	2
2.1.2. Midenin Arterleri	3
2.1.3. Midenin Venöz Drenajı	5
2.1.4. Midenin Lenfatik Drenajı	6
2.1.5. Midenin Embriyonik Gelişimi	8
2.1.6. Midenin Fizyolojisi	9
2.1.6.1. Midenin fonksiyonları	10
2.1.7. Midenin Histolojisi	11
2.2. MİDE KANSERİ	14
2.2.1. Etiyoloji	14
2.2.2. Genetik Faktörler	16
2.2.3. Epidemiyoloji	16
2.2.4. Histopatolojik Alt Tipler	17
2.2.5. Moleküler Alt Tipler	22
2.2.6. Evreleme ve Skorlama	23
2.2.7. Semptomlar	24
2.2.8. Diyagnoz, Tedavi ve Prognoz	25
2.3. ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER	26
2.3.1. Beyaz Kan Hücresi Sayımı (WBC)	27
2.3.2. Kırmızı Kan Hücresi Sayımı (RBC)	27
2.3.3. Hemoglobin Sayısı	27

2.3.4. C-reaktif protein (CRP)	28
2.3.5. Prokalsitonin (PCT)	28
2.3.6. Nötrofil – Lenfosit Oranı (NLR)	29
2.3.7. Trombosit – Lenfosit Oranı (PLR)	29
2.3.8. Monosit – Lenfosit Oranı (MLR)	30
2.3.9. Panimmün İnflamasyon Değeri (PIV)	30
2.3.10. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)	31
2.3.11. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. HASTA SEÇİMİ	32
3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI.....	32
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKLAR	83

KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ALC	Mutlak Lenfosit Sayısı
ANC	Mutlak Nötrofil Sayısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CIN	Kromozomal İnstabil
CRP	C-Reaktif Protein
EBV	Epstein-Barr Virüsü
ECL	Enterokromafin Benzeri hücreler
ENS	Enterik Sinir Sistemi
FAP	Ailesel Adenomatöz Sendrom
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FIGC	Ailesel İntestinal Mide Kanseri
GAPPS	Gastrik Adenokarsinom ve Midenin Proksimal Polipozisi
HDGC	Hereditör Diffüz Mide Kanseri
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HNPCC	Hereditör Non-Polipozis Kolon Kanseri
ICC	Cajal'ın Manyetik İnterstisyel Hücreleri
IVC	İnferior Vena Kava
JPS	Juvenil polipozis sendromu
MSI	Mikrosatellit İnstabil
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NSAID	Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

PCT	.Prokalsitonin
PIV	Panimmün İnflamasyon Değeri
PJS	Peutz Jeghers Sendromu
PLR	Trombosit Lenfosit Oranı
PSNS	Parasempatik Sinir Sistemi
PTEN	Fosfataz ve Tensin Homolog
RA	Romatoid Artrit
RBC	Kırmızı Kan Hücresi Sayımı
SEER	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
SII	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SIRI	Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi
SNS	Sempatik Sinir Sistemi
TNM	Tümör, Nodlar, Metastaz
UICC	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WBC	Beyaz Kan Hücresi Sayımı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Midenin Bölümleri.....	3
Şekil 2: Midenin Arterleri	4
Şekil 3: Midenin Venleri.....	6
Şekil 4: Midenin Lenf Nodları	7
Şekil 5: Midenin Pilorik Kısım (Ventral Görünüm)	9
Şekil 6: Mide Mukozasındaki Hücreler ve Salgıları	12
Şekil 7: Mide Kanseri	14
Şekil 8: Saf Müsinöz Karsinom	18
Şekil 9: İntraduktal Papiller Müsinöz	19
Şekil 10: Taşlı Yüzük Hücreli Tip Müsinöz Karsinom	20
Şekil 11: Karışık Hücre Tipi Müsinöz Karsinom	21
Şekil 12: Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Oranı	40
Şekil 13: Yaşa Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları.....	41
Şekil 14: Cinsiyete Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları	42
Şekil 15: Nüks görülme durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranları.....	43
Şekil 16: NLR Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları.....	44
Şekil 17: PLR Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları	45
Şekil 18: MLR Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları	46
Şekil 19: PIV Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları	47
Şekil 20: SII Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları	48
Şekil 21: SIRI değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları	49
Şekil 22: 5 Yıllık Sağkalım İçin Yapılan Çok Değişkenli Cox Regresyon Modeli [HR: Risk Oranı (Hazard Rate), %95 GA: %95 Güven Aralıkları]	52
Şekil 23: Yaşa Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları	54
Şekil 24: Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım oranları	55
Şekil 25: NLR değerlerine göre hastalıksız sağkalım oranları.....	56
Şekil 26: PLR değerlerine göre hastalıksız sağkalım oranları	57
Şekil 27: MLR Değerlerine Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları.....	58
Şekil 28: PIV Değerlerine Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları	59

Şekil 29: SII Değerlerine Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları	60
Şekil 30: SIRI değerlerine göre hastalıksız sağkalım oranları	61
Şekil 31: Nüks Kanser Gelişimi Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları.....	66



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Mide Tarafından Salgılanan Hormonlar (30)	13
Tablo 2: Hastaların Özellikleri ve İnflamatuar Biyobelirteçler	34
Tablo 3: Hastaların Özelliklerinin ve İnflamatuar Biyobelirteçlerin Mortalite Durumlarına Göre Karşılaştırması	37
Tablo 4: Hastaların Nüks Kanser Gelişimi Durumuna Göre İnflamatuar Biyobelirteç Değerleri	39
Tablo 5: 5 Yıllık Sağkalım Analizi İçin Yapılan Cox Regresyon Modelindeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Tehlike Oranları (HR), %95 Güven Aralığı Değerleri ve P Anlamlılık Değerleri.....	50
Tablo 6: Hastalısız Sağkalım Analizi İçin Yapılan Tek Değişkenli Cox Regresyon Modelindeki Bağımsız Değişkenler İçin Tehlike Oranları (HR), %95 Güven Aralığı Değerleri ve P Anlamlılık Değerleri.....	52
Tablo 7: Nüks Kanser Gelişimi İçin Yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	61
Tablo 8: Nüks Kanser Gelişimi Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları, %95 Güven Aralıkları ve P Değerleri.....	64

ÖZET

2007-2017 YILLARI ARASINDA NEOADJUVAN TEDAVİ ALMAYAN VE OPERE EDİLEN MİDE KANSERİ HASTALARINDA İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN 5 YILLIK SAĞKALIM VE HASTALIKSIZ SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Çalışmamızda kanda bakılan inflamatuvar biyobelirteçlerin neoadjuvan almayan mide kanseri hastalarının beş yıllık sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği 01/01/2007 ve 31/12/2017 tarihleri arasında neoadjuvan tedavi almadan ameliyat edilen mide kanseri hastaları retrospektif olarak tarandı. Araştırmada, 5 yıllık sağkalım, cerrahi sınır salımlığı, neoadjuvan terapi, NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRI gibi inflamatuvar biyobelirteçler incelendi. Verilerin istatistiksel analizi ve grafiklerin çizimi SPSS v26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programıyla yapıldı. Tüm analizlerde anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmamıza 312 hasta dahil edildi. Mide kanserli hastalarda inflamatuvar biyobelirteçlerin (NLR, MLR, MLR, SIRI) hastalıksız sağkalım ve nüks üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. İnflamatuvar biyobelirteçlerin (PIV ve SIRI) ve nüks kanser gelişimi durumunun 5 yıllık sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Mide kanserli hastalarda inflamatuvar biyobelirteçlerin ve nüks kanser gelişimi görülmesinin 5 yıllık sağkalım üzerine etkisinin anlamlı olması, mide kanserli hastalarda sağkalımı tahmin etmek için bu parametrelerin biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. İnflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek seviyeleri daha kötü bir prognoza işaret etmektedir ve bu belirteçlerin hastalığın şiddeti veya agresifliğinin göstergeleri olarak hareket edebileceğini göstermektedir. Bu belirteçler, yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesi, kişiselleştirilmiş ve hedeflenmiş prognostik değerlendirmelere olanak tanıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Mide Kanseri, İnflamatuvar Biyobelirteçler

ABSTRACT

THE EFFECT OF INFLAMMATORY BIOMARKERS ON 5-YEAR SURVIVAL AND DISEASE-FREE SURVIVAL IN OPERATED GASTRIC CANCER PATIENTS WHO DID NOT RECEIVE NEOADJUVANT TREATMENT BETWEEN 2007 AND 2017

Aim: The aim of our study was to investigate the effect of inflammatory biomarkers analyzed in blood on five-year survival and disease-free survival of gastric cancer patients who did not receive neoadjuvant therapy.

Patients and Methods: Gastric cancer patients who underwent surgery without neoadjuvant treatment between 01/01/2007 and 31/12/2017 in the Health Sciences University, İzmir Medical Faculty Tepecik Training and Research Hospital, Department of General Surgery Clinic were retrospectively reviewed. In the study, 5-year survival, surgical border release, neoadjuvant therapy, and inflammatory biomarkers such as NLR, PLR, MLR, PIV, SII, and SIRI were analyzed. Statistical analysis of the data and drawing of the graphs were performed with SPSS v26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The significance value was taken as $p < 0.05$ in all analyses.

Results: 312 patients were included in our study. It was observed that inflammatory biomarkers (NLR, MLR, MLR, SIRI) were not statistically significant on disease-free survival and recurrence in patients with gastric cancer. The effect of inflammatory biomarkers (PIV and SIRI) and recurrent cancer development status on 5-year survival was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: The significant effect of inflammatory biomarkers and recurrent cancer development on 5-year survival in patients with gastric cancer provides strong evidence that these parameters can be used as biomarkers to predict survival in patients with gastric cancer. High levels of inflammatory biomarkers indicate a worse prognosis and suggest that these markers may act as indicators of disease severity or aggressiveness. These markers may allow the identification of patients at high risk and personalized and targeted prognostic assessments.

Keywords: Gastric Cancer, Stomach Cancer, Inflammatory Biomarkers

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen beşinci malignitedir ve kanserden ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. Son yıllarda mide kanserinin tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, rezeksiyon sonrası primer mide kanserinin lokal nüksetmesi veya metastazı nedeniyle 5 yıllık sağkalım oranının nispeten düşük olması, onu küresel bir yük haline getirmektedir (1). Çalışmalar, inflamatuvar mediatörlerin hâkim olduğu mikro çevrenin mide kanserinin oluşumunda ve ilerlemesinde anahtar rol oynadığını doğrulamıştır (2). Genel olarak, bireyin sistemik enflamatuvar durumu, esas olarak nötrofiller, monositler ve lenfositlerdeki değişiklikler olarak ortaya çıkan, periferik kandaki dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin (WBC'ler) göreceli seviyelerindeki değişikliklere yansiyacaktır. Bununla birlikte, bireyin enflamatuvar yanıtı, birçok hücre ve molekülü içeren karmaşık bir süreçtir. Giderek artan sayıda çalışma, periferik kan nötrofillerinin, trombositlerin, WBC sayımlarının, lenfositlerin, monositlerin, trombosit/lenfosit oranının (PLR), nötrofil/lenfosit oranının (NLR) ve monosit/lenfosit oranının (MLR) mide kanserli hastaların terapötik etkisi ve prognozu ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (3). Daha sonra Qi ve ark. periferik nötrofil, monosit ve lenfosit sayımlarına dayanan yeni bir sistemik inflamasyon yanıtı biyobelirteci olan sistemik inflamasyon yanıt indeksini (SIRI) kurmuşlardır (4). SIRI'nin, tedavi etkisini iyileştirmeye yardımcı olmak için kemoterapi gören pankreas kanseri hastalarının sonuçlarını tahmin etmek için kullanılabileceği doğrulanmıştır. Daha sonra, SIRI'nin diğer birçok tümörün prognostik değeri ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu bulgu birçok çalışmada doğrulanmıştır (5).

Çalışmamızda kanda bakılan bu inflamatuvar belirteçlerin hastanemizde 2007-2017 yılları arasında yapılan neoadjuvan almayan mide kanseri hastalarının beş yıllık sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkisi çıkarılan veriler eşliğinde incelenmiştir. 2007-2017 yılları arasında neoadjuvan tedavi almayan ve opere edilen mide kanseri hastalarında inflamatuvar biyobelirteçlerin 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisinin araştırılması ve inflamatuvar biyobelirteçlerin hastalıksız sağkalım ve nüks kanser gelişimi üzerine etkisinin araştırması çalışmamızın amaçları arasında yer almaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MİDENİN ANATOMİK YAPISI

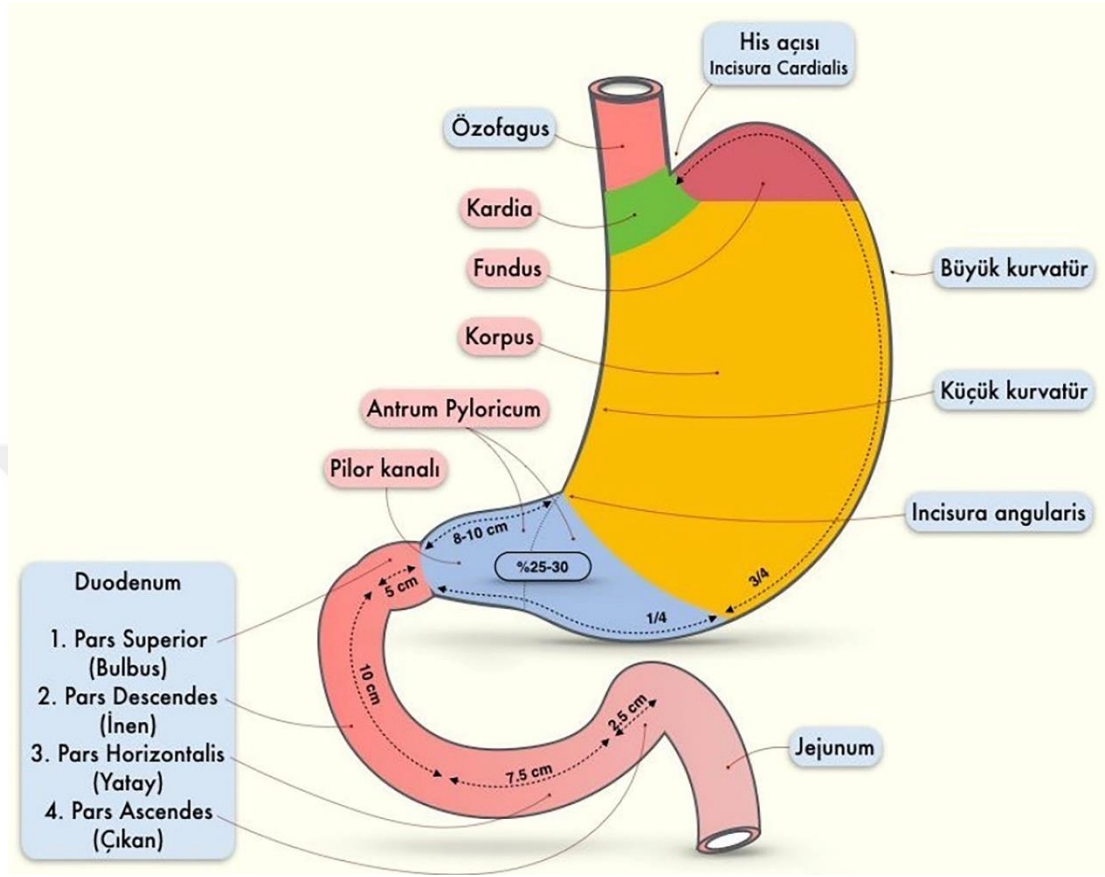
2.1.1. Midenin Topografik Anatomisi

Mide, karın boşluğunun sol hipokondriyak ve epigastrik bölgesinde diyaframın altında yer alan sindirim sisteminin en genişlemiş kısmıdır (6). Organın kendisinde veya yakınında bulunan iç organlar ve periton ile bunların damar ve sinirlerindeki herhangi bir gelişimsel anormallik mide morfolojisini etkileyebilir. Özofagus ve duodenum arasında yer alır ve gastrointestinal sistemin kardiyak ve pilorik açıklıkları arasındaki bölgeyi kapsamaktadır. Superiorda özofagus ve diyaframın sol üst kubbesi, anteriorda diyafram, büyük omentum, karın ön duvarı, karaciğer sol lobu, safra kesesi, posteriyorda, lesser sac, pankreas, sol böbrek, sol adrenal bez, dalak, splenik arter, transvers mezokolon yer almaktadır. Periton tarafından örtülür ve diğer organlara bağlanır. Küçük omentum mideyi karaciğere bağlar ve daha sonra midenin etrafında uzanır. Daha sonra büyük omentum mideden aşağıya doğru devam eder ve mideden bir perde gibi sarmaktadır. Mide dört bölümden oluşmaktadır. Bunlar, kardias, fundus, gövde ve pilorik kısımdır. Histolojik tabakaları ise, mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve serozadır (7).

Mide, karın boşluğunun içinde mide yatağı adı verilen küçük bir alanda bulunur ve vücut sırtüstü pozisyondayken ya da yüz üstü yatarken mide bu alanın üzerine uzanır. Epigastrik, umbilikal, sol hipokondriyak ve sol yan bölgeler de dahil olmak üzere karının çeşitli bölgelerini kapsamaktadır. Mide kan akışını esas olarak gastrik arterler, gastrointestinal arterler, kısa gastrik arterler ve posterior gastrik arterlere dallanan çölyak trunkustan almaktadır. İnervasyon vagus sinirleri (parasempatik) ve çölyak pleksus (sempatik) aracılığıyla sağlanmaktadır (7, 8).

Boşken veya az miktarda gıda içerdiğinde mide, gastrik kıvrımlar veya rugae adı verilen çıkıntılardan oluşan buruşuk bir mukoza ile büzülmüş ve küçülmüş görünmektedir (Şekil 1). Distantü durumda, ön duvar karın duvarına tutunan alanı artırmaktadır. İnspirasyon sırasında organ aşağı doğru yer değiştirirken, ekspirasyonda

yükselir. Plevral ve peritoneal boşlukta herhangi bir anormal sıvı birikimi de mide şeklini değiştirebilir (9).



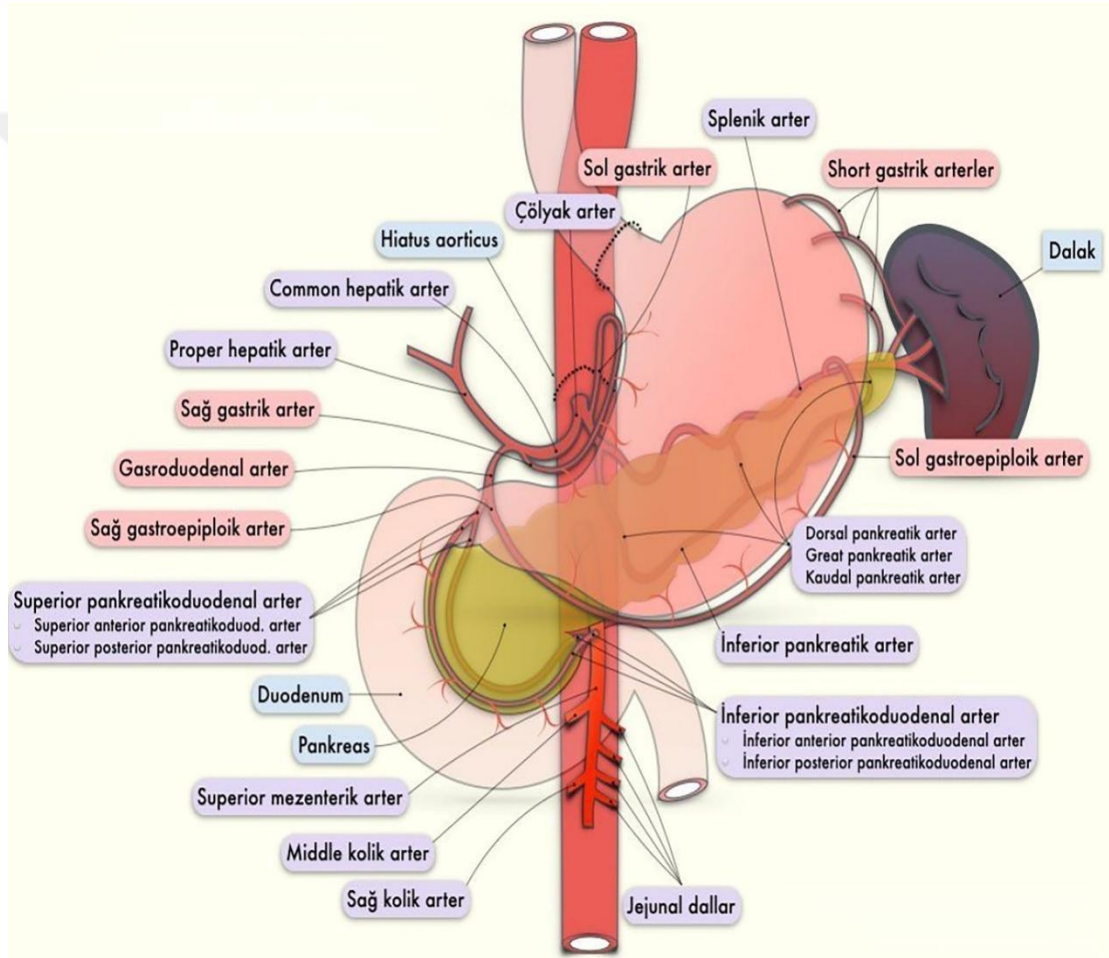
Şekil 1: Midenin Bölümleri (10)

2.1.2. Midenin Arterleri

Mide, abdominal aortun ilk büyük viseral dalı olan çölyak trunkustan türeyen zengin bir arter sistemi tarafından beslenmektedir. Mideye kan sağlayan arterler, midenin düzgün çalışması için çok önemlidir. Mide kan kaynağını esas olarak gastrik arterler, gastroomenta arterler, kısa gastrik arterler ve posterior gastrik arterlere ayrılan çölyak trunkustan almaktadır (9, 11).

Midenin küçük kurvaturu, sırasıyla çölyak trunkusun ve ortak hepatik arterin dalları olan sol ve sağ gastrik arter tarafından beslenmektedir. Büyük kurvatur, sırasıyla splenik ve gastroduodenal arterlerden kaynaklanan sol ve sağ gastro-omenta (gastro-epiploik) arterler tarafından beslenmektedir. Bu arter çiftlerinin her biri bir

arteriyel anastomoz oluşturmaktadır, yani arterler bir araya gelerek bir besleme bölgesini paylaşmaktadır. Bu önemli bir organizasyondur, çünkü birçok arterden biri tıkalı olsa bile kan belirli bir bölgeye iletmeye devam edecektir, ki bu en sık yaşlı hastalarda görülmektedir. Midenin fundusu ve gövdesinin üst kısmı splenik arterin kısa ve posterior gastrik dalları tarafından beslenirken, midenin piloru ortak hepatik arterin bir dalı olan gastroduodenal arter tarafından beslenmektedir. Mide zengin bir kan kaynağına sahip olduğundan, mide duvarının parçalanması bazı sonuçlarla birlikte aşırı kanamaya yol açmaktadır (Şekil 2) (11).



Şekil 2: Midenin Arterleri (10)

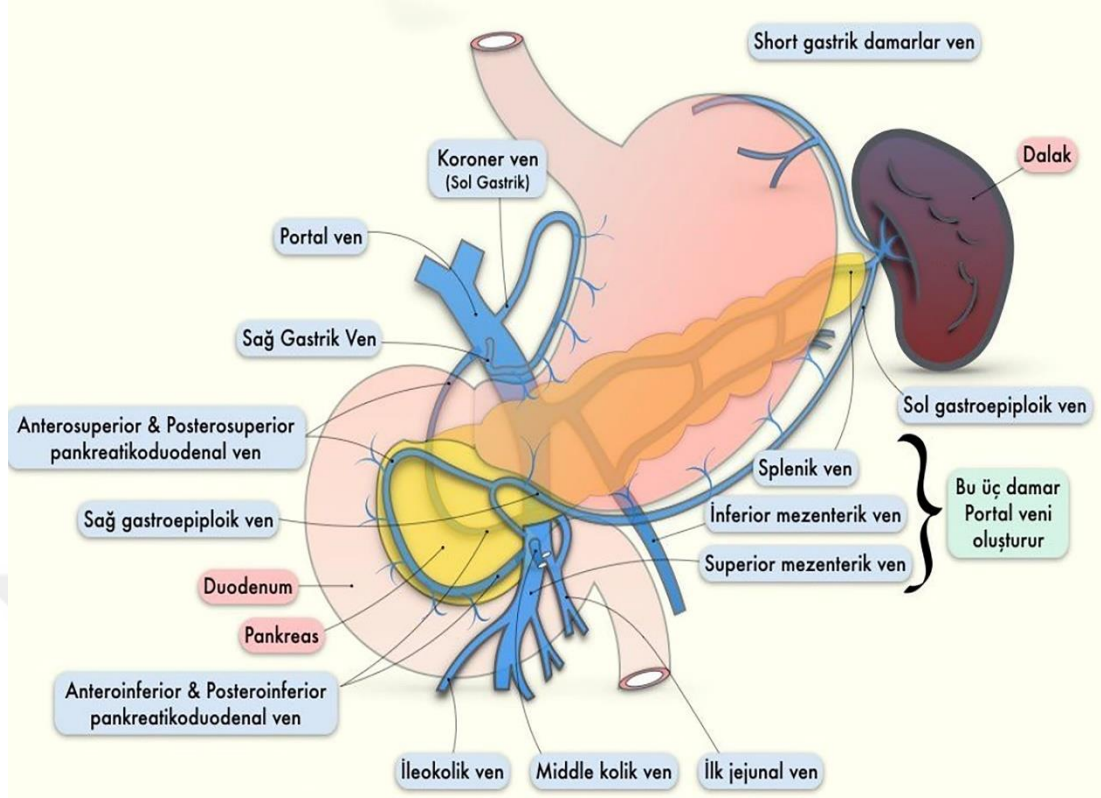
2.1.3. Midenin Venöz Drenajı

Midenin venöz drenajı, farklı venöz sistemlere drene olan çok sayıda veni içermektedir. Mide için birincil venöz drenaj yolları portal venöz sistem ve sistemik venöz sistemdir (12).

Portal venöz sistem, mide de dahil olmak üzere gastrointestinal sistemden gelen venöz kanı işlemek üzere karaciğere taşır. Portal sistemde yer alan ana damar portal vendir. Gastrik venlerin spesifik kolları ve anatomik seyri değişebilse de mideyi portal sisteme boşaltmaktan sorumlu ana venler sol gastrik ven, sağ gastrik ven ve kısa gastrik venlerdir. Sol gastrik (koroner) ven ile sağ gastrik ve sağ gastro-omental venlerin hepsi portal venin farklı segmentlerine drenaj sağlamaktadır. Kısa gastrik venler (vasa brevia olarak da adlandırılır) ve sol gastro-omental ven, splenik ven yoluyla drenaj sağlamaktadır (13, 14).

Gastroepiploik venler hem sol hem de sağ gastroepiploik venler midenin büyük kurvaturunu drene etmektedir. Splenik ven kısa gastrik venlerden kan alır ve sonunda superior mezenterik ven ile birleşerek karaciğere kan taşıyan portal veni oluşturmaktadır (12).

Sistemik venöz sistem oksijeni alınmış kanı kalbin sağ atriyumuna geri gönderir. Sistemik sistemde yer alan birincil damar inferior vena kavadır (IVC). Midenin sistemik sisteme boşaltılmasından sorumlu ana damarlar, sol gastrik ven, sağ gastrik vendir. Bazı durumlarda sol gastrik ven, sol hepatik ven veya sol inferior frenik ven ile birleşerek sistemik sisteme de drene olmaktadır. Sol gastrik vene benzer şekilde, sağ gastrik ven de sağ hepatik ven veya sağ inferior frenik ven ile birleşerek sistemik sisteme drene olmaktadır. Ana damarlara ek genel drenaja katkıda bulunan daha küçük damarlar da bulunmaktadır (Şekil 3) (12, 15, 16).



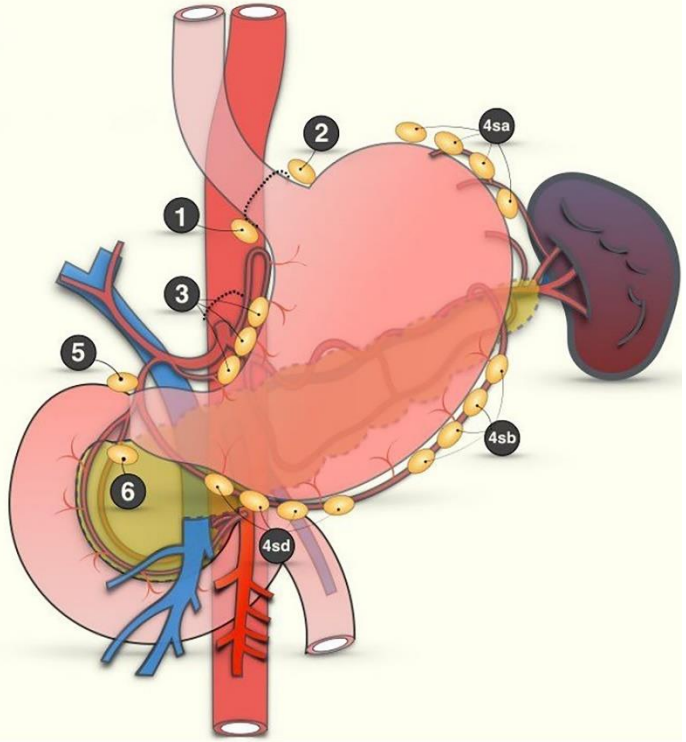
Şekil 3: Midenin Venleri (10)

2.1.4. Midenin Lenfatik Drenajı

Midenin lenfatik drenajı, özellikle kanser yayılımı nedeniyle çok önem kazanmaktadır (17). Midenin lenfatik drenajı 4 seviye olarak anlaşılabılır. Seviye 1, perigastrik lenf nodlarını içerir ve sağ perikardiyak, sol perikardiyak, daha az kavisli gövde kısmı ile birlikte, daha büyük kavisli gövde kısmı, supra-pilorik ve infra-pilorik drenaj yolunu izlemektedir. Seviye 2, sol gastrik arter boyunca, genel hepatik arter boyunca, çölyak eksen boyunca, splenik hilumda ve splenik arter boyunca drenajdan oluşmaktadır. Seviye 3, hepatoduodenal ligamentte, duodenum ve pankreas başının posteriorunda ve ince bağırsak mezenterinin kaynağında drenaj ile karakterizedir. Son olarak, dördüncü seviye mezokolik ve paraaortik drenaj ile karakterizedir (13). Tüm bunlar sisterna şiliye açılan çölyak grubuna drene olmaktadır (Şekil 4) (18, 19).

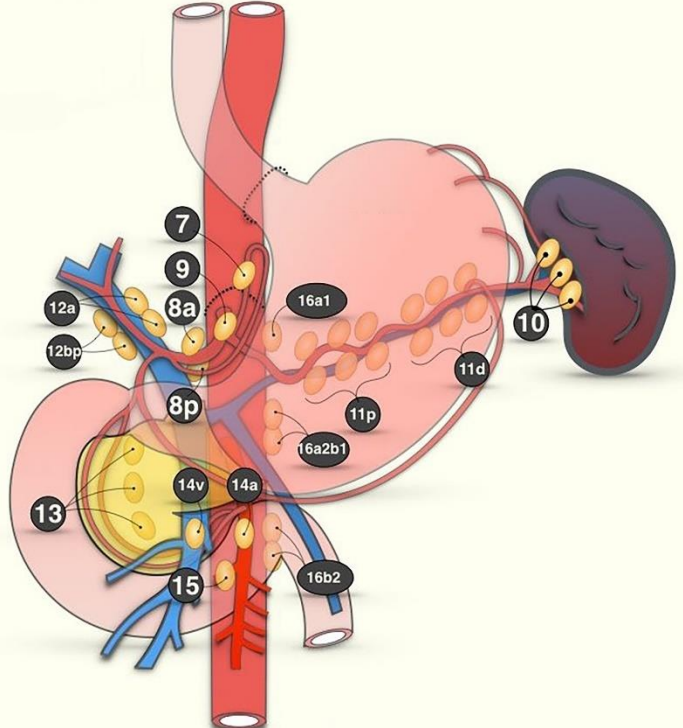
Perigastrik Lenf Nodları

- 1 Sağ Parakardial
- 2 Sol parakardial
- 3 Küçük kurvatür
- 4sa Short gastrik
- 4sb Sol gastroepiploik
- 4sd Sağ gastroepiploik
- 5 Suprapilör
- 6 İnfrapilör



Damar Çevresindeki Lenf Nodları

- 7 Sol gastrik arter
- 8a Anterior common hepatik
- 8p Posterior common hepatik
- 9 Çölyak arter
- 10 Splenik hilus
- 11p Proksimal splenik
- 11d Distal splenik
- 12a Sol hepatoduodenal
- 12bp Posterior hepatoduodenal
- 13 Retropankreatik
- 14v Superior mezenterik ven
- 14a Superior mezenterik arter
- 15 Middle kolik
- 16a1 Aortik hiatus
- 16a2b1 Pre-aortik, middle
- 16b2 Pre-aortik, kaudal

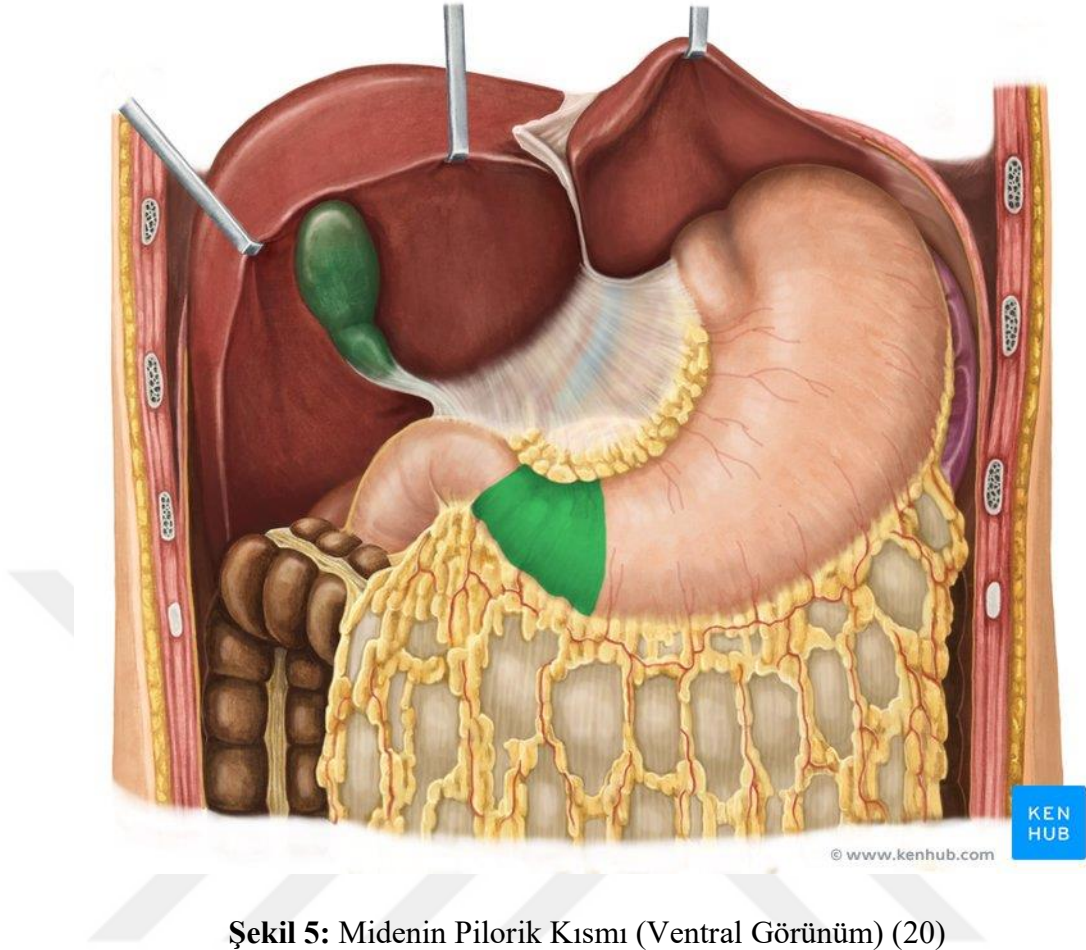


Şekil 4: Midenin Lenf Nodları (10)

2.1.5. Midenin Embriyonik Gelişimi

Gebeliğin dördüncü haftasında, rudimenter mide distal ön bağırsağın fusiform şekilli bir dilatasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Büyümenin beşinci haftasında midenin bir tarafı (dorsal duvar) diğer tarafına (ventral duvar) göre daha hızlı büyür, bu da midenin bir tarafta daha fazla şişmesine ve karakteristik şeklini almasına neden olmaktadır. Gelişim sırasında mide, hızlı özofagus uzamasının bir sonucu olarak on ikinci haftada C2 omuru seviyesinden T11 omuru seviyesine inmektedir. Daha sonra, görünümü ve konumu büyük ölçüde değişmektedir (13).

Mide, uzunlamasına eksenini etrafında saat yönünde 90 derece dönerek sol tarafı öne, sağ tarafı arkaya bakacak şekilde sonuçlanır. Bu, sol vagus sinirinin neden bir zamanlar midenin sol tarafını innerve ettiği için ön duvarı innerve ettiğini, sağ vagus sinirinin ise bir zamanlar sağ tarafı innerve ettiği gibi arka duvarı innerve ettiğini açıklamaktadır. Bu dönüşle eş zamanlı olarak midenin arka duvarında hücresel proliferasyon ön duvara göre çok daha hızlı gerçekleşir ve bu da sırasıyla daha büyük ve daha küçük eğriliklerin oluşmasına neden olmaktadır. Mide ayrıca antero-posterior eksenini etrafında dönerek kaudal ucun (pilorik kısım) yukarı ve sağa, kranial ucun (kardiyak kısım) ise hafifçe aşağı ve sola doğru hareket etmesine neden olur. Aynı zamanda, başka bir çift katmanlı mezoderm tabakası olan ventral mezenter, mideyi ventral karın duvarına bağlamaktadır. Midenin rotasyonu ayrıca midenin arkasında omental bursa (küçük periton kesesi) oluşumuna yol açmaktadır. Midenin gelişimi, karaciğer ve duodenum gibi diğer organların gelişimi ile yakından ilişkilidir. Böylece mide, piloru superiorda solda ve kardiyası inferiorda sağda olacak şekilde son pozisyonunu almaktadır (Şekil 5) (13, 20, 21).



Şekil 5: Midenin Pilorik Kısmı (Ventral Görünüm) (20)

2.1.6. Midenin Fizyolojisi

Sindirim kanalının bir bileşeni olarak (yani, yutulan gıdanın sindirilmesi, emilmesi ve ardından atık olarak atılması için tubal geçiş yolu) midenin fizyolojik işlevi, yutulan gıdanın proteolitik enzimler ve asidik solüsyonlar tarafından güvenli bir şekilde işlenebileceği bir ortam yaratmak etrafında yapılandırılmıştır.

Çoğu fizyolojik süreçte olduğu gibi, bir organın yapısı büyük ölçüde vücuda katkıda bulunduğu işlevi tanımlar. Mide duvarı, gıdaların sindirilerek "chyme" adı verilen yarı katı bir karışıma dönüşmesini sağlayan geçici bir asidik ortamın oluşmasına yardımcı olmak üzere özel olarak tasarlanmıştır. Mide organının dört bölgesi vardır; fundus, kardias, gövde ve pilor. Midenin iç yüzeyi, gastrik mukozanın yüzey alanını arttırmak için rugasyonludur ve gıda alımı ile gastrik genişlemeye izin verir. Mide duvarı dört farklı doku katmanından oluşur; mukozal katman, submukoza, muskularis eksterna ve adventisya/seroza. Mide mukozal tabakası ayrıca üç katmana

ayrılır; yüzey epiteli, lamina propria adı verilen bir bağ dokusu tabakası ve muskularis mukoza. Mide epitel tabakası lamina propria içine doğru invajine olarak mide çukurlarını ve bezlerini oluşturur. Bu mide bezleri dört özelleşmiş hücre ile kaplıdır; yüzey mukoza hücreleri (foveolar hücreler), parietal hücreler, baş hücreler ve hepsi bağımsız işlevlere katkıda bulunan nöroendokrin hücrelerdir. (G hücreleri veya Enterokromafin benzeri (ECL) hücreler) (22, 23).

Yüzey mukus hücreleri (foveolar hücreler) öncelikle mide mukozasını kaplayan mukus üreten hücrelerdir. Salgılanan mukus, mide asidinin aşındırıcı doğasına karşı bir bariyer görevi görmektedir. Özelleşmiş hücrelerin geri kalanı gastrik bezlerin (yani gastrik çukurların) derinliklerinde bulunur (24).

2.1.6.1. Midenin fonksiyonları: Mide, sindirim sürecinde birkaç önemli işlevi yerine getirmektedir. Depolama, mekanik sindirim, kimyasal sindirim ve emilim bu işlevler arasında yer almaktadır (25).

Sindirim kanalındaki tüm yapılar gibi midenin de kaslı bir bileşeni vardır. Muskularis eksterna üç yöne yönelen düz kas hücrelerinden oluşmaktadır: eğik tabaka (sadece mideye özgü), dairesel kas tabakası ve uzunlamasına tabaka. Bu üç kas tabakası birlikte, gıda bolusunu daha küçük bileşenlere ayırmak için gereken gastrik hareketlerden sorumludur. Ağız ve özofagustan gelen kısmen sindirilmiş gıdalardan oluşan bir gıda bolusu, mide tarafından ince bağırsak tarafından daha kolay emilebilen bir madde olan chyme'e dönüştürülmektedir. Mide bu gıda işlemini, muskularis eksternanın iç eğik tabakası tarafından ileri geri çalkalama hareketleriyle gerçekleştirir. Dairesel ve uzunlamasına tabakalar, sadece sıvıların ve yeterince küçük gıda partiküllerinin geçmesine izin veren pilorik sfinkter yoluyla midenin boşalmasını kolaylaştırır. Mide boşalması duodenumdaki yağ ve asitlerin varlığı, stres, egzersiz ve çeşitli hormonlar nedeniyle yavaşlayabilir. Boşaltılmayan kimyon, pilorik sfinkterden geçene kadar midede çalkalanmaya devam edecektir. Mide düz kaslarının yavaş dalga kasılmaları, GI pacemaker olarak görev yapan Cajal'ın miyenterik interstisyel hücreleri tarafından üretilmektedir (26).

Tüm mekanik hareketler koordineli kas kasılmalarının sonucudur. Kas tabakası öncelikle sindirim kanalının içsel sinir sistemi olan enterik sinir sistemi (ENS) tarafından düzenlenir. ENS, MSS'den gelen koku alma, görme, gıda bolusunun

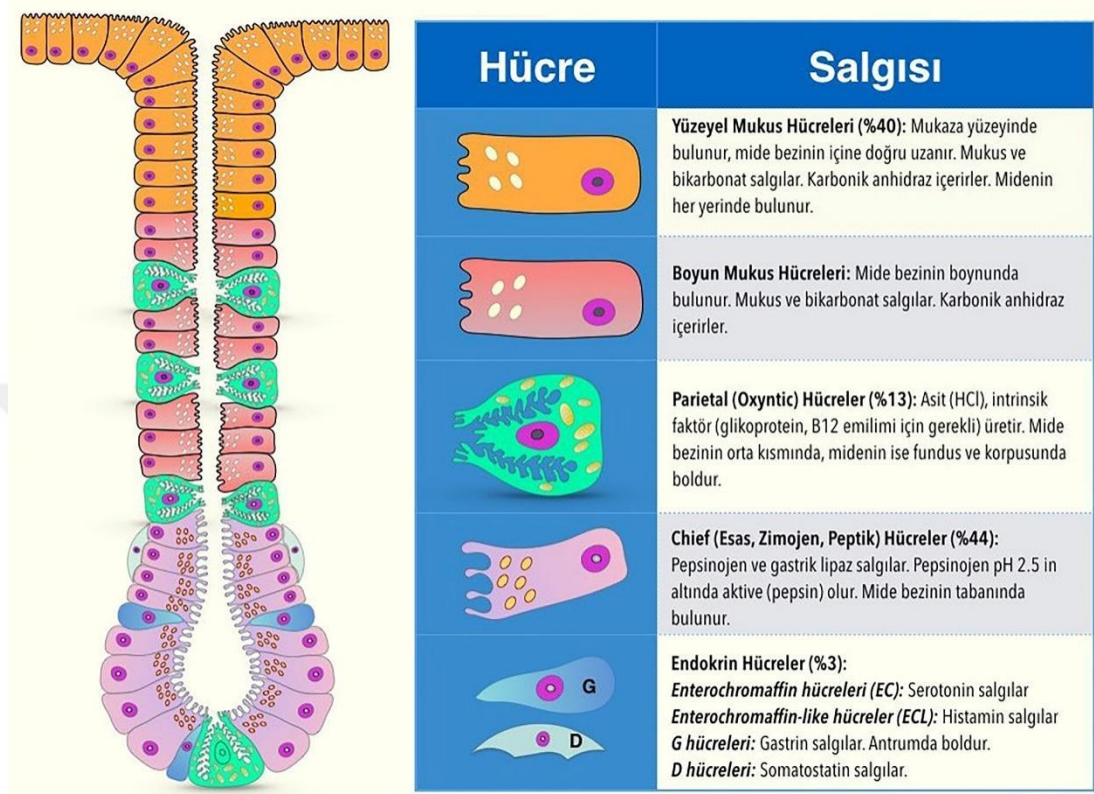
mekanik olarak alınması veya kimyasal araçlar (PSNS/SNS) gibi çeşitli girdilerle aktive olabilir. ENS'yi oluşturan nöron ağı, uzunlamasına ve dairesel kas tabakaları arasında bulunur. Genellikle Auerbach pleksusu veya myenterik pleksus olarak adlandırılır. Peristaltizmin derecesi ve hızı, daha önce de belirtildiği gibi, Cajal'ın miyenterik interstisyel hücreleri (ICC) tarafından belirlenmektedir. Midenin kendisi, alkol ve aspirin gibi bazı maddeleri emmesine rağmen, vücudun besin emilimine doğrudan katkıda bulunmamaktadır. Parietal hücreler, B12 vitamininin terminal ileum enterositleri tarafından sindirim sisteminde distal olarak emilmesinde gerekli olan intrinsik faktör salgılamaktadır (24, 27, 28).

2.1.7. Midenin Histolojisi

Mide duvarı, sindirim kanalının geri kalanıyla aynı dört katmandan oluşmaktadır, ancak bu organın kendine özgü işlevleri için mukoza ve muskulariste uyarlamalar yapılmıştır. Tipik dairesel ve uzunlamasına düz kas katmanlarına ek olarak, muskularis iç eğik düz kas katmanına sahiptir. Sonuç olarak, yiyecekleri kanal boyunca hareket ettirmenin yanı sıra, mide yiyecekleri kuvvetli bir şekilde çalkalayarak mekanik olarak daha küçük parçacıklara ayırmaktadır.

Mide asidinin ana bileşeni olan hidroklorik asit (HCl) parietal hücreler tarafından salgılanmaktadır. HCl'nin hidrojen (H) ve klorür (Cl) bileşenleri midede hidrojen/potasyum ATPaz pompaları ve klorür kanalları tarafından ayrı ayrı salgılanmaktadır. HCl, mide içeriğinin yüksek asiditesinden (pH 1,5 ila 3,5) sorumludur ve protein sindirici enzim olan pepsini aktive etmek için gereklidir. Pepsin için bir proenzim olan pepsinojen, ana hücreler tarafından salgılanmaktadır. Toplu olarak, mide asidi proteinleri denatüre eden ve pepsinojenin pepsine dönüşümünü aktive eden asidik bir ortam yaratmaktadır. Pepsin proteinleri daha küçük peptitlere parçalar, bunlar daha fazla işlenebilir ve daha sonra ince bağırsakta emilebilir. Asit salgılanması gastrin, histamin, prostaglandinler, somatostatin, gastrik inhibitör polipeptit, sekretin ve vagus siniri dahil olmak üzere hem hormonal hem de sinirsel bileşenlerin düzenlemesi altındadır. Aşırı asidin çeşitli komplikasyonlarından kaçınmak için asit salgılanmasının girişimsel olarak engellenmesi genellikle proton pompası inhibitörleri uygulanarak yapılmaktadır. Midenin asidik ortamı sadece protein denatüre etmek için değil aynı zamanda potansiyel enfeksiyöz ajanlara karşı korunmak için de yararlanılmaktadır. Vücut tarafından tüketilen tüm materyaller

mideden geçmelidir, bu da mideyi mikroplara karşı önemli bir savunma haline getirmektedir. Birçok bakteri mide asiditesi tarafından öldürülür ya da inhibe edilmektedir(Şekil 6) (22–24, 29).



Şekil 6: Mide Mukozasındaki Hücreler ve Salgıları (10)

Ana hücreler- Öncelikle mide bezlerinin bazal bölgelerinde bulunan ana hücreler, pepsinin inaktif proenzim formu olan pepsinojeni salgılar. Pepsinojenin pepsine dönüşmesi için HCl gereklidir.

Müköz boyun hücreleri- Midenin üst kısmındaki mide bezleri, yüzey epitel hücreleri tarafından salgılanan mukusa benzer alkali mukus salgılayan müköz boyun hücreleri içermektedir.

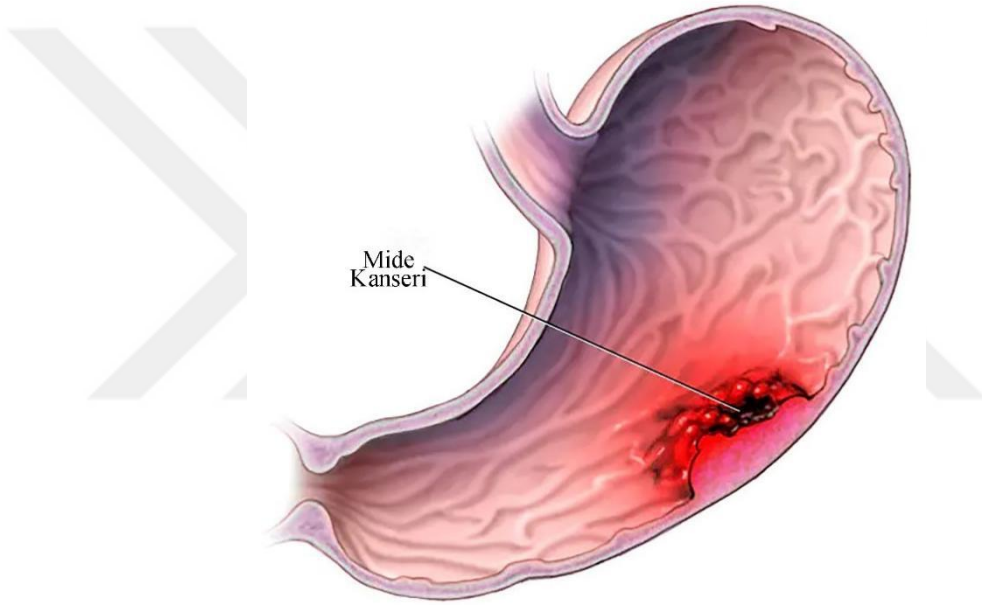
Enteroendokrin hücreler- Son olarak, mide bezlerinde bulunan enteroendokrin hücreler lamina proprianın interstisyel sıvısına çeşitli hormonlar salgılar. Bunlar, esas olarak enteroendokrin G hücreleri tarafından salınan gastrini içermektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Mide Tarafından Salgılanan Hormonlar (30)

Hormon	Üretim Yeri	Üretim Uyarıcısı	Hedef Organ	Eylem
Gastrin	Mide mukozası, özellikle pilorik antrumun G hücreleri	Midede peptit ve amino asitlerin varlığı	Mide	Mide bezleri tarafından salgılanmayı artırır; mide boşalmasını destekler
Gastrin	Mide mukozası, özellikle pilorik antrumun G hücreleri	Midede peptit ve amino asitlerin varlığı	İnce bağırsak	Bağırsak kaslarının kasılmasını teşvik eder
Gastrin	Mide mukozası, özellikle pilorik antrumun G hücreleri	Midede peptit ve amino asitlerin varlığı	İleoçekal valf	Valfi rahatlatır
Gastrin	Mide mukozası, özellikle pilorik antrumun G hücreleri	Midede peptit ve amino asitlerin varlığı	Kalın bağırsak	Kitlesel hareketleri tetikler
Ghrelin	Mide mukozası, özellikle fundus	Açlık durumu	Hipotalamus	Öncelikle açlık ve tokluğu uyarak gıda alımını düzenler
Histamin	Mide mukozası	Midede yiyecek bulunması	Mide	HCl salınımı için parietal hücreleri uyarır
Serotonin	Mide mukozası	Midede yiyecek bulunması	Mide	Mide kasını kasar
Somatostatin	Mide mukozası, özellikle pilorik antrum; ayrıca duodenum	Midede gıda varlığı; sempatik akson uyarımı	Mide	Tüm mide salgılarını, mide hareketliliğini ve boşalmasını kısıtlar

2.2. MİDE KANSERİ

Mide kanseri, genellikle midenin iç yüzeyinden gelişen bir kanser türüdür (Şekil 7). Dünya genelinde en yaygın beşinci kanser türüdür ve kanserden ölümlerin en yaygın üçüncüsü olarak yer almaktadır (31). Hastalık genellikle ilerleyen aşamalarına kadar belirti vermemektedir. Belirtiler arasında yutma güçlüğü, karın ağrısı, az miktarda yemek yedikten sonra şişkinlik veya tokluk hissi, mide ekşimesi, hazımsızlık, bulantı, kusma, denemeden kilo verme, siyah görünen dışkı ve çok yorgun hissetme sayılabilir. Mide kanseri midenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmektedir (32).



Şekil 7: Mide Kanseri (32)

2.2.1. Etiyoloji

Mide kanseri riskinin artmasıyla bağlantılı faktörler arasında yüksek tuz (tuzla korunmuş gıda), N-nitroso bileşikler tüketimi (diyet kaynağı), sigara kullanımı, düşük A ve C vitamini diyeti, çok miktarda tütülenmiş veya kürlenmiş gıda tüketimi, soğutulmuş gıdaların eksikliği ve kontamine içme suyu gibi beslenme faktörleri yer almaktadır. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), yüksek kalori tüketimi, gastroözofageal reflü ve sigara kullanımı distal özofagus, proksimal mide ve kavşak adenokarsinomu riskinde artış ile ilişkilidir. Kauçuk üretimi, kalay madenciliği, metal işleme ve kömüre

mesleki maruziyet de riski artırmaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu %46 ila %63 oranında atfedilebilir riske sahipken, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu dünya çapında tahmini olarak %5 ila %10 oranında görülmektedir. Radyasyona maruz kalma ve önceki mide ameliyatı da risk faktörleri olarak gösterilmektedir (33–35).

Çeşitli meta-analizler, yüksek lif (göreceli risk (RR) 0,58 %95 CI 0,49-0,67), meyve (RR 0,90, %95 CI 0,83-0,98 ve sebze (RR 0,96, %95 CI 0,88-1,06) tüketiminin mide kanserine karşı olası bir koruyucu faydası olduğunu göstermiştir. Aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ajanlar gastroözofageal bileşke kanseri ve diğer gastrointestinal tümörlerin daha düşük riski ile ilişkilendirilmiştir (NSAID kullanımının her yılı için HR 0.79). Alkol tüketimi bir risk faktörü olarak gösterilmemiştir ve aslında bazı veriler, yetersiz kanıtlara rağmen günlük şarap alımının koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Kronik "iyatrojenik" histamin-2-reseptör antagonisti veya proton pompası inhibitörü mide kanseri ile ilişkilendirilmemiştir (33).

Mide adenokarsinomu genellikle mide zarının enflamasyona uğradığı bir bölgede başlamaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu bazı mide kanserleri için bir risk faktörüdür. Belirli gen mutasyonlarına sahip kişiler de otoimmün atrofik gastriti olan kişiler gibi risk altındadır. Mide polipleri kanserli (malign) hale gelebilir ve bu nedenle çıkarılmaktadır. Mide adenokarsinomu özellikle polipler glandüler hücrelerden oluşuyorsa, polipler 2 santimetreden büyükse veya birden fazla polip varsa gelişebilir. Kalıtsal yaygın mide kanseri, bir kişinin mide kanseri geliştirme riskini artıran nadir bir kalıtsal bozukluktur. Belirli bir gendeki mutasyondan kaynaklanmaktadır. Etkilenen kişilerde genellikle erken yaşta (ortalama 38 yaş) mide kanseri gelişmektedir. Etkilenen kadınlarda süt üreten bezlerin kanserine (lobüler meme kanseri) yakalanma riski de yüksektir. Mide kanseri, lobüler meme kanseri veya her ikisini birden geçirmiş olan ya da ailesinde bu kanserleri geçirmiş birden fazla kişi bulunan kişiler, özellikle de 50 yaşından önce tanı almışlarsa, genetik danışmanlık ve test almalıdırlar (31).

Konak faktörleri arasında, O, B veya AB kan gruplarına kıyasla yaklaşık %20 daha fazla mide kanseri vakası ile A tipi kan yer almaktadır ve özellikle yaygın tip ile ilişkilidir. Otoimmün kronik atrofik gastrit olan Pernisiyöz anemide bağırsak tipi mide

kanseri riski altı kata kadar artmaktadır. Benign gastrik ülserler, hipertrofik gastropati ve gastrik polipler mide kanseri riskinde artışla ilişkili risk faktörleridir (33).

2.2.2. Genetik Faktörler

Mide kanserlerinin çoğu sporadiktir, ancak vakaların %5 ila %10'unda ailede mide kanseri öyküsü vardır. Herediter diffüz mide kanseri (HDGC), gastrik adenokarsinom ve midenin proksimal polipozisi (GAPPS) ve ailesel intestinal mide kanseri (FIGC), kalıtsal ailesel mide kanserinin %3 ila %5'ini oluşturan üç ana sendromdur. Diğer kalıtsal kanser sendromları, herediter non-polipozis kolon kanseri (HNPCC %13 yaşam boyu risk, ağırlıklı olarak bağırsak tipi), ailesel adenomatöz sendrom (FAP, %10 risk), peutz jeghers sendromu (PJS, %29 risk), juvenil polipozis sendromu (JPS, %21), Li-Fraumeni sendromu, kalıtsal meme ve yumurtalık kanseri sendromu ve fosfataz ve tensin homolog (PTEN) veya hamartoma tümör (Cowden) sendromudur (31, 33).

Ancak tüm bunlar mide kanserinin nadir nedenleridir. Mide kanseri ile ilişkili kalıtsal sendromlarla ilgili tarama kılavuzlarının risklerine göre takip edilmesi önerilmektedir. Bazı polimorfizmler mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir. H. pylori enfeksiyonu tarafından yukarı regüle edilen IL-1B-511*T/*T veya IL-1B-511*T/*C taşıyıcıları, maligniteye yol açan bir pro-enflamasyon ve asit inhibisyonuna neden olabilmektedir. Bağırsak tipi mide karsinogenezinde aşırı eksprese edilmiş onkogenler (K-ras ve c-met) veya tümör baskılayıcılar (TP53, APC, TTF ve CDKN1B, p27) olabilir; ancak bunlar sürekli olarak mevcut değildir (36, 37).

Kanser araştırmaları için, Dünya Sağlık Örgütü H. pylori'yi kesin bir mide kanserojeni olarak sınıflandırmış ve aynı şekilde işlenmiş et tüketimi ile mide kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır (33, 38).

2.2.3. Epidemiyoloji

Mide kanserinin epidemiyolojisi, insidansının coğrafya ve nüfusa göre geniş bir çeşitlilik göstermesi ile karakterize edilmektedir. Batı toplumlarının çoğunda görülme sıklığında seküler bir azalma eğilimi olmasına rağmen, halen dünya çapında en yaygın kanserlerden biridir. En yüksek ve en düşük risk altındaki popülasyonlar arasında görülme sıklığı 10 kat farklılık göstermektedir. Görülme sıklığı özellikle

Doğu Asya, Doğu Avrupa ile Orta ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde yüksektir ve erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır (39–41).

Sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar (SEER) Programına göre, 2023 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini 26.500 yeni mide kanseri vakası beklenmektedir ve bu rakam tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %1,4'ünü oluşturmaktadır. Mide kanseri nedeniyle 2023 yılında gerçekleşeceği tahmin edilen ölüm sayısı yaklaşık 11.130'dur ve bu sayı tüm kanser ölümlerinin yaklaşık %1,8'ini temsil etmektedir. 2013 ve 2019 yılları arasında mide kanseri için 5 yıllık göreceli sağkalım oranı yaklaşık %35,7'dir (42).

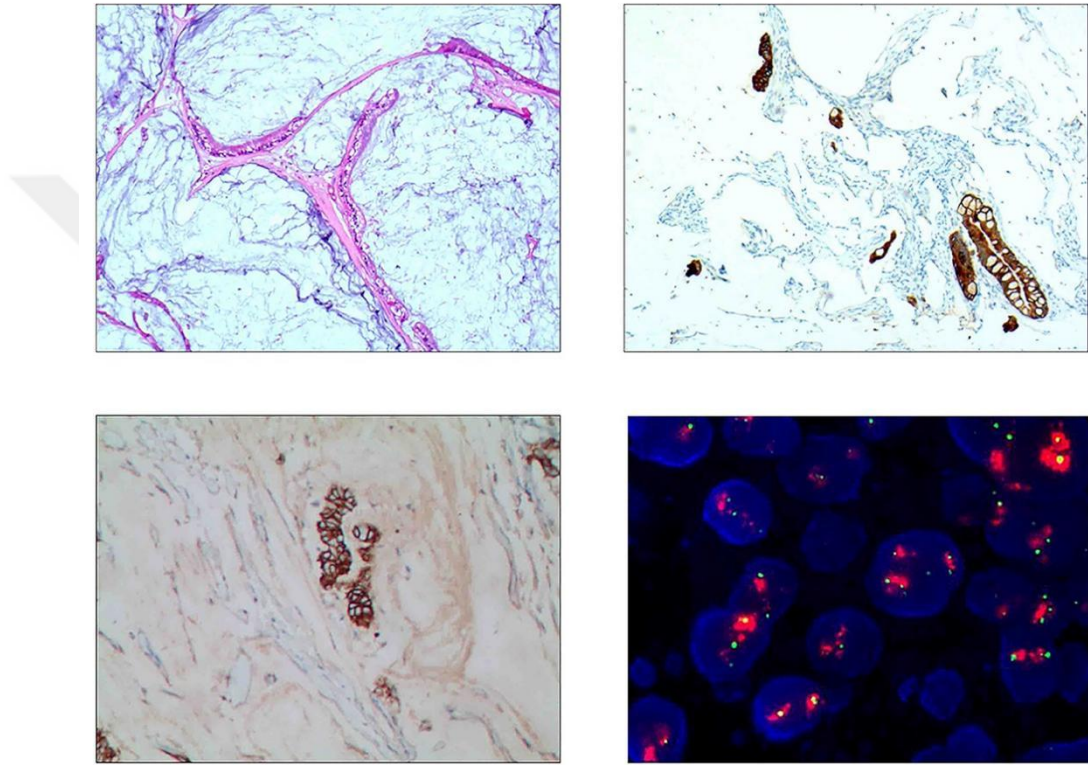
Son yıllarda insidans ve mortalite oranlarındaki düşüşe rağmen, mide kanseri dünya çapında başlıca sağlık sorunlarından biridir. GLOBOCAN 2020 tahminlerine göre, mide kanseri yaklaşık 800000 ölüme neden olmuştur (tüm kanser ölümlerinin %7,7'sini oluşturmaktadır) ve her iki cinsiyette de kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir. 2020 yılında yaklaşık 1,1 milyon yeni mide kanseri vakası tanısı konmuştur (tüm kanser vakalarının %5,6'sını oluşturmaktadır). Tüm yeni vakaların ve mide kanserinden kaynaklanan tüm ölümlerin yaklaşık %75'i Asya'da bildirilmektedir. Mide kanseri en ölümcül malign tümörlerden biridir ve beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20'dir. Mide kanseri için bazı iyi belirlenmiş risk faktörleri vardır: Helicobacter pylori enfeksiyonu, diyet faktörleri, tütün, obezite ve radyasyon. Bugüne kadar mide kanserini önlemenin en önemli yolu risk faktörlerine maruziyetin azaltılmasının yanı sıra tarama ve erken tanı yer almaktadır (43).

2.2.4. Histopatolojik Alt Tipler

Mide kanserinin histopatolojik alt tipleri, mide kanserinin hücresel özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. İlerlemiş erken mide kanserlerinin makroskopik görünümü genellikle Borrmann'a göre sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sindirim sistemi tümörleri sınıflandırması'nda (2019) mide kanserinin histolojik sınıflandırması ve mide neoplazmlarının patolojisi ile uyumlu olarak, müsinöz farklılaşma gösteren mide adenokarsinomu, mukusun alan oranına ve mukus içinde dağılmış kanser hücrelerinin morfolojik ve histolojik yapısal özelliklerine göre dört tipe ayırmıştır. Bunlar, saf müsinöz karsinom, intraduktal

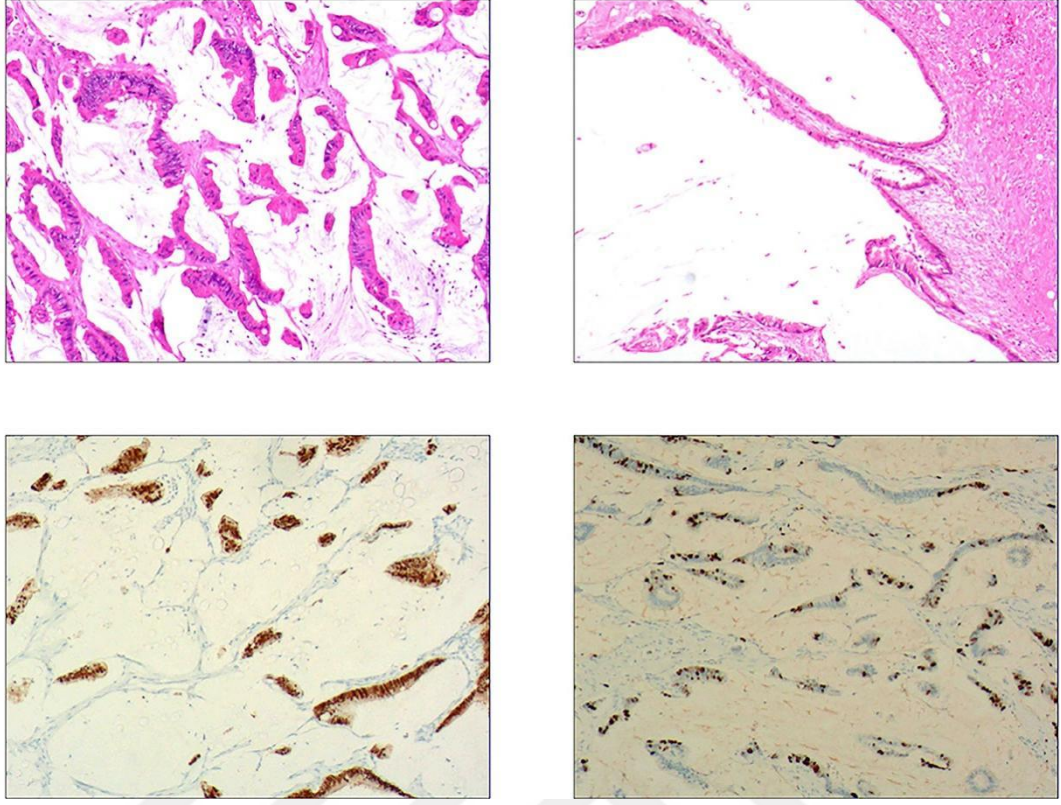
papiller müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücre tipi müsinöz karsinom ve karışık hücre tipi müsinöz karsinomdur (44, 45).

Saf müsinöz karsinom: Saf müsinöz karsinom için, histolojik olarak, müsinöz dokuların geniş bir alanı fibröz bağ dokusu tarafından farklı boyutlarda düzensiz dilimlere veya küplere bölünmüştür, bu nedenle mukus gölü olarak da adlandırılmıştır (Şekil 8).



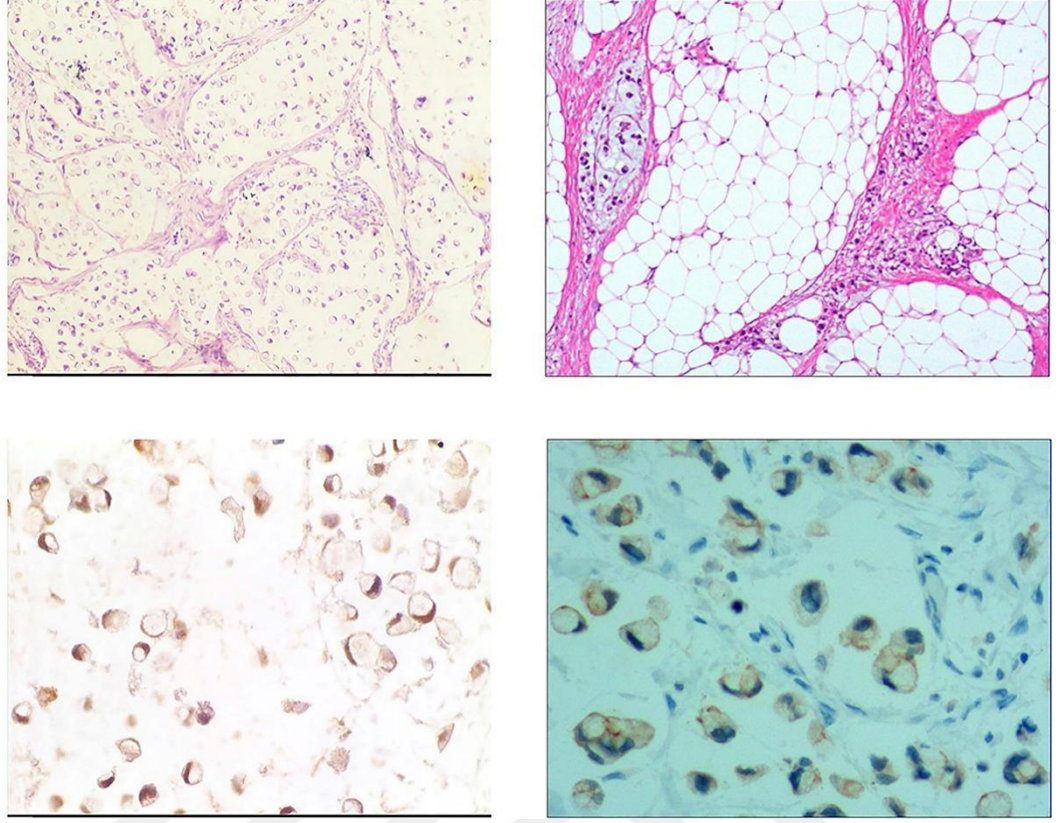
Şekil 8: Saf Müsinöz Karsinom (44)

İntraduktal papiller müsinöz karsinom: Diferansiye tübüler ve papiller adenokarsinom dokuları ile müsinöz dokulardan oluşmaktadır. Tümörün primer invazyon özelliği propulsiyon tipi ile perifere penetre olmasıdır (Şekil 9).



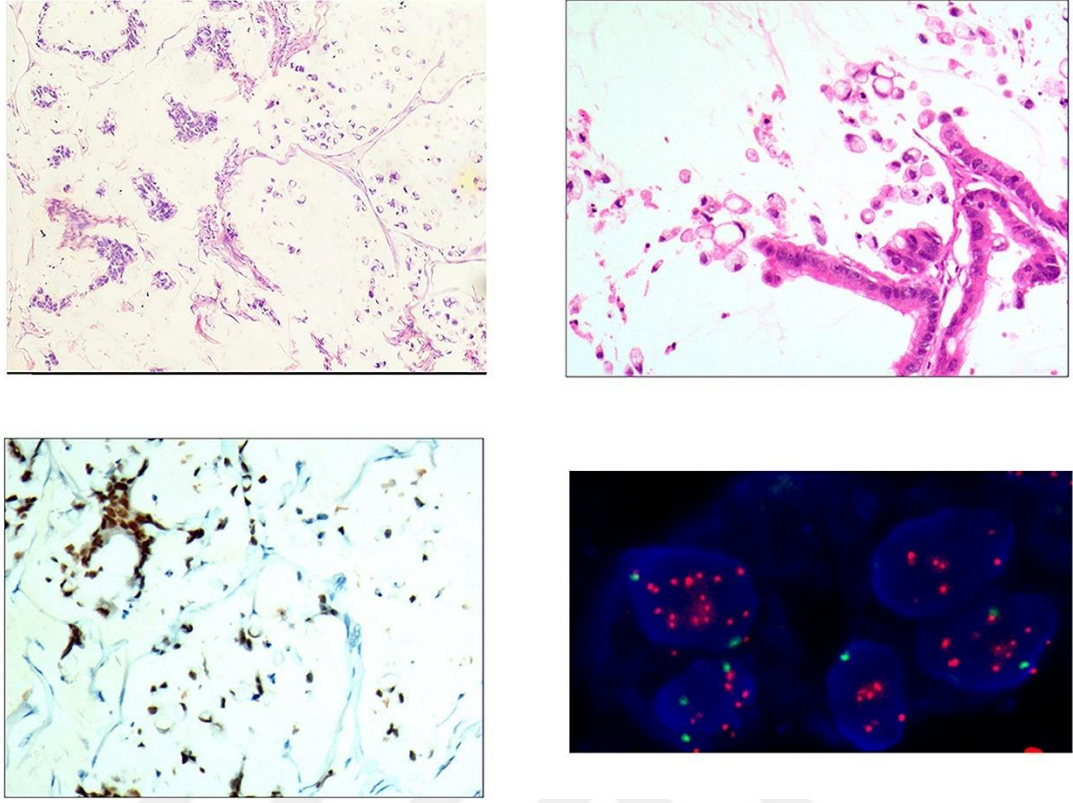
Şekil 9: İntraduktal Papiller Müsinöz (44)

Taşlı yüzük hücreli tip müsinöz karsinom: taşlı yüzük hücreli karsinom hücreleri ve müsinöz dokulardan oluşmaktadır. Tümörün primer invazyon özelliği diffüz, sıçrayıcı ve invaziv bir şekilde büyümek ve ardından dokuları tahrip etmek için çevre dokular, lenfatik damarlar ve kan damarları arasındaki boşlukları istila etmektir (Şekil 10).



Şekil 10: Taşlı Yüzük Hücreli Tip Müsinöz Karsinom (44)

Karışık hücre tipi müsinöz karsinom: Farklılaşmış tübüler ve papiller adenokarsinom dokuları ile farklılaşmamış taşlı yüzük hücreli tip karsinom hücrelerinden oluşmaktadır (Şekil 11).



Şekil 11: Karışık Hücre Tipi Müsinöz Karsinom (44)

Adenokarsinom: Adenokarsinom, mide kanseri vakalarının çoğunluğunu oluşturan en yaygın alt tiptir. Mideyi kaplayan hücrelerden kaynaklanır ve tübüler, papiller ve müsinöz varyasyonlar dahil olmak üzere farklı büyüme paternlerine sahiptir (44).

Tübüler adenokarsinom: Mide kanserinin en yaygın histolojik tipidir. Tübüler yapıların oluşumu ile karakterizedir ve genellikle intestinal tip mide kanseri ile ilişkilidir.

Papiller adenokarsinom: Bu tip, kanserli hücreler tarafından kaplanmış parmak benzeri çıkıntıların (papilla) varlığı ile karakterizedir.

Müsinöz adenokarsinom: "Kolloid" veya "jelatinöz" karsinom olarak da bilinen bu alt tip, kanserli hücreler tarafından mukus üretimi ile karakterize edilir ve tümör içinde mukus havuzlarının oluşmasına neden olmaktadır.

Zayıf kohezif (taşlı yüzük hücresi dahil) karsinom: Bu alt tip, birbirlerine yapışmayan kanser hücreleri ile karakterize olup, tümör içinde tek tek hücreler veya küçük hücre kümeleri ile sonuçlanır. Çekirdeği perifere iten büyük bir vakuol ile ayırt edici bir görünüme sahip olan işaret halkası hücreleri bu alt tipte sıklıkla mevcuttur (46).

Lauren sınıflandırmasında ise mide kanserini iki ana alt tipe ayırmaktadır. Bunlar intestinal ve difüz tiptir (47).

İntestinal tip: Bu alt tip, midenin normal glandüler astarına benzeyen glandüler yapıların oluşumu ile karakterizedir. Genellikle kronik gastrit ile ilişkilidir ve yaşlı bireylerde daha yaygındır. İntestinal tip mide kanseri tipik olarak iyi tanımlanmış tümörlerle ilişkilidir ve diffüz tipe kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptir.

Difüz tip: Bu alt tip, belirgin glandüler yapılar oluşmaksızın, tek tek kanser hücrelerinin veya küçük hücre kümelerinin mide duvarı boyunca infiltrasyonu ile karakterizedir. Diffüz tip mide kanseri daha genç bireylerde daha sık görülür, genellikle daha agresif bir seyirle ilişkilidir ve intestinal tipe kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir.

2.2.5. Moleküler Alt Tipler

Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından moleküler olarak farklı dört mide kanseri alt tipi belirtilmiştir. Bunlar, Epstein-Barr virüsü pozitif (EBV+), mikrosatellit instabil (MSI), genomik olarak stabil ve kromozomal instabildir (CIN) (48).

Gastrik kanser vakalarının %12 ila %27'sinde insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) gen amplifikasyonu ve %9 ila %23'ünde protein aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. HER2 pozitifliğinin etkisi büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır, ancak tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir ve daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. HER2 pozitifliği intestinal alt tipte (%33) diffüz alt tipe (%8) kıyasla daha sık görülürken, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran daha düşüktür (sırasıyla %19 ve %6). HER2 testi, tüm metastatik mide kanseri için ilk olarak immünohistokimya skoru kullanılarak önerilir; 0 veya 1+ için negatif ve 3+ için pozitif, eşdeğer 2+ skorunu doğrulamak için reflektör, floresan, in situ hibridizasyon ile. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), mide kanseri de dahil olmak

üzere solid tümörlerde mikrosatellit instabilitesi olan hastalar için immünoterapi onayı vermiştir ve standart tedavide ilerleme gösteren metastatik hastalığı olan hastalarda immünoterapinin potansiyelini değerlendirebilir. Epstein-Barr virüsü (EBV) için pozitif olan mide tümörleri daha iyi bir prognoza sahiptir; ancak EBV için boyama rutin klinik bakımda henüz önerilmemektedir.(49–51).

2.2.6. Evreleme ve Skorlama

TNM (Tümör, Nodlar, Metastaz) sınıflandırması ilk olarak 1940'larda Dr. Pierre Denoix tarafından tümörün parietal invazyonu (T evresi), lokorejyonel lenfatik invazyon (N evresi) ve uzak metastazların varlığının (M evresi) standart bir tanımını sunmak için tanımlanmıştır. Daha sonrasında Amerikan Kanser Ortak Komitesi/ Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (AJCC/UICC) 2017 sekizinci baskısında, patolojik evre ve müdahaleye (sadece cerrahi IA-%93,6, IIA-%81,8 ve IIIA-%54,2 veya neoadjuvan I-%76,5, II-%46,3, III-%18,3 ve IV-%5,7) göre 5 yıllık genel sağkalım (5-y OS) ile tümör, nod, metastaz (TNM) temelli yeni bir evreleme şeması belirlemiştir (52).

Önceki versiyonla temel fark, evre N3'ün N3a (7-15 pozitif lenf nodu) ve N3b (≥ 16 pozitif lenf nodu) olarak alt bölümlere ayrılmasında yatmaktadır. Bu alt ayırım, masif lenfatik invazyon durumunda genel prognozun metastatik hastalığa yaklaştığını vurgulamaktadır. Son çalışmalar TNM evreleme sisteminin 8. baskısının mükemmel bir prognostik değere sahip olduğunu ve IIIB ve IIIC evreleri açısından bir önceki baskıdan daha üstün olduğunu bildirmektedir (53, 54).

Mide duvarı, mukoza, submukoza, kas tabakası, subseroza ve seroza katmanları olmak üzere beş doku ve kas katmanından oluşmaktadır. Bu katmanların histopatolojik yapıları hakkındaki bilgi ile kanserinin evresi anlaşılmaktadır. Ana tümörün boyutu (T kategorisi), kanserin yakındaki lenf düğümlerine yayılıp yayılmadığı (N kategorisi) ve vücudun uzak bölgelerine yayılma olup olmadığı (M kategorisi) şeklinde TNM sistemi AJCC tarafından oluşturulmuştur.

Midenin 0. evresi (karsinoma in situ), evre 0, karsinoma in situ anlamına gelmektedir. Bu, mukozada anormal hücrelerin bulunduğu anlamına gelmektedir. Bu anormal hücreler kansere dönüşebilir ve yakındaki normal dokuya yayılabilir. Evre I mide kanseri, evre IA ve IB şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Evre IA'da kanser mukozada

oluşturmuştur ve submukozaya yayılmış olabilir. Evre IB'de kanser mukozada oluşturmuştur ve submukozaya yayılmış olabilir. Yakındaki 1 veya 2 lenf noduna yayılmıştır veya kanser mukozada oluşturmuştur ve kas tabakasına yayılmıştır.

Evre II mide kanseri, evre IIA ve IIB şeklinde ikiye ayrılmaktadır. IIA evresinde, kanser submukozaya yayılmış olabilir ve yakındaki 3 ila 6 lenf noduna yayılmış olabilir veya kanser kas tabakasına ve yakındaki 1 veya 2 lenf noduna yayılmıştır veya kanser subserozaya yayılmıştır. IIB evresinde, kanser submukozaya yayılmış olabilir ve yakındaki 7 ila 15 lenf noduna yayılmış olabilir veya kanser kas tabakasına ve yakındaki 3 ila 6 lenf noduna yayılmıştır veya kanser subserozaya ve yakındaki 1 veya 2 lenf noduna yayılmıştır veya kanser serozaya yayılmıştır.

Evre III mide kanseri, IIIA, IIIB ve IIIC olarak üç gruba ayrılmaktadır. IIIA evresinde, kanser kas tabakasına ve yakındaki 7 ila 15 lenf noduna yayılmıştır veya kanser subserozaya ve yakındaki 3 ila 6 lenf noduna yayılmıştır veya kanser serozaya ve yakındaki 1 ila 6 lenf noduna yayılmıştır veya kanserin dalak, kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbreküstü bezi, böbrek veya ince bağırsak gibi yakın organlara veya karnın arka kısmına yayılmış olmasıdır. Evre IIIB'de, kanser submukozaya veya kas tabakasına yayılmış olabilir ve yakındaki 16 veya daha fazla lenf noduna yayılmış olabilir veya kanserin subserozaya veya serozaya yayılmış olması ve yakındaki 7 ila 15 lenf noduna yayılmış olabilir veya kanser dalak, kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbrek üstü bezi, böbrek veya ince bağırsak gibi yakın organlara veya karnın arka kısmına yayılmıştır veya kanser ayrıca yakındaki 1 ila 6 lenf noduna da yayılmıştır. IIIC evresinde, kanserin subserozaya veya serozaya ve yakındaki 16 veya daha fazla lenf noduna veya kanserin dalak, kolon, karaciğer, diyafram, pankreas, karın duvarı, böbrek üstü bezi, böbrek veya ince bağırsak gibi yakın organlara veya karnın arka kısmına yayılmış olması veya kanser ayrıca yakındaki 7 veya daha fazla lenf noduna yayılmıştır.

Evre IV'te ise kanser akciğerler, karaciğer, uzak lenf nodları ve karın duvarını kaplayan doku gibi vücudun diğer bölgelerine yayılmıştır (55).

2.2.7. Semptomlar

Erken evrelerde mide kanseri belirtileri belirsizdir ve kolayca göz ardı etmektedir. Erken semptomlar, yanan karın ağrısı ile peptik ülser hastalığının

semptomlarını taklit etmektedir. Bu nedenle, tedavi ile düzelmeyen peptik ülser semptomları mide kanserine işaret edebilir. Kişi küçük bir yemekten sonra tokluk hissi fark edebilir (erken tokluk). Kişiler yemek yedikten sonra normalde hissettiklerinden daha erken doymaya başlayabilirler. Yeme güçlüğü veya bazı vitamin ve minerallerin emilememesi nedeniyle kilo kaybı veya halsizlik olabilir. Yorgunluk, halsizlik ve baş dönmesi ile karakterize olan anemi, başka hiçbir belirtiye neden olmayan çok kademeli kanamadan, B12 vitamininin emilememesinden veya mide asidi eksikliğine bağlı olarak demirin emilememesinden kaynaklanmaktadır. Nadiren, kişi çok miktarda kan kusabilir (hematemez) veya siyah katranlı dışkı (melena) çıkarabilir. Adenokarsinom ilerlediğinde, hekim karnın üzerine bastırıldığında bir kitle hissedebilir. Erken evrelerde bile küçük bir adenokarsinom uzak bölgelere yayılabilir (metastaz yapabilir). Tümörün yayılması karaciğerin büyümesine, ciltte ve göz aklarında sarımsı bir renk değişikliğine (sarılık), karın boşluğunda sıvı birikmesine ve şişmeye (asit) ve lenf nodlarında şişmeye neden olabilir. Yayılan kanser ayrıca kemikleri zayıflatarak kemik kırıklarına yol açabilir (56, 57).

2.2.8. Diyagnoz, Tedavi ve Prognoz

Ameliyat öncesi evreleme değerlendirmeleri, metastazı ekarte etmek ve cerrahi rezektabiliteyi belirlemek için göğüs ve abdominal görüntülemeyi içermektedir. Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi gross metastatik hastalığı ekarte etmek için erken dönemde yapılır ancak T, N ve küçük peritoneal metastazları %42 ila %82 genel doğrulukla doğru bir şekilde değerlendirmez. Endoskopik ultrason, tümör derinliği (%57 ila %88) ve lenf nodu durumu (%30 ila %90) açısından daha iyi bir tanısal doğruluğa sahiptir ve bu nedenle doğru evrelemeye yardımcı olur ancak operatöre bağlıdır. Biyopsiler şüpheli soliter veya oligometastatik bölgeleri doğrulamalıdır. Benzer şekilde, malign asitten şüpheleniliyorsa parasentez yapılmalıdır. Göğüs bilgisayarlı tomografisi (BT) düz radyografiye tercih edilmektedir. Önceki evreleme değerlendirmesi metastatik hastalık için negatifse, bilgisayarlı tomografi görüntülemesiyle birlikte pozitron emisyon tomografisi, seçilmiş vakalarda mide kanserlerinin rezektabilitesini belirlemeye yardımcı olmaktadır. Serum belirteçleri (karsinoembriyonik antijen, glikoprotein CA 125 antijeni, karbonhidrat antijeni 19-9 ve kanser antijeni 72-4) sınırlı faydaya sahiptir ve başka nedenlerden dolayı yükselmiş olabilir. Peritoneal sitoloji analizi ile evreleme laparoskopisi, özellikle T1b'den daha

yüksek klinik evreler için görünür yayılma olmadığında ameliyattan önce endikedir ve preoperatif tedavi alan hastalar için önerilmektedir. Tanımlanabilir peritoneal yayılım yokluğunda pozitif peritoneal sitoloji, küratif rezeksiyondan sonra yüksek nüksün bağımsız bir belirleyicisidir ve bu nedenle cerrahi önerilmemektedir (33).

Ameliyat mide kanseri için yaygın bir tedavidir. Ameliyatın türü kanserin nerede olduğuna bağlıdır. Kemoterapi, tümörü küçültmek ve ameliyat sırasında çıkarılması gereken doku miktarını azaltmak için ameliyattan önce uygulanabilmektedir. Total gastrektomi, subtotal gastrektomi, endoluminal stent yerleştirilmesi, endoluminal lazer tedavisi ve gastrojejunostomi cerrahi tedaviler arasında yer almaktadır. Radyoterapi, cisplatin, doxorubicin gibi ajanlar ile yapılan kemoterapiler, ramucirumab, regorafenib gibi monoklonal antikor ve trozin kinaz inhibitörlerinin yer aldığı hedeflenmiş tedaviler, nivolumab gibi monoklonal antikorların yer aldığı immünoterapiler ve klinik çalışmalar mide kanserinin tedavileri arasında yer almaktadır (58).

Mide adenokarsinomu olan kişilerin %5 ila 15'inden daha azı 5 yıldan daha uzun süre hayatta kalmaktadır. Kanser diğer bölgelere erken yayılma eğilimindedir. Kanser mide duvarına çok derinlemesine nüfuz etmemişse prognoz iyidir. Bu gibi durumlarda, insanların %80'i 5 yıl boyunca hayatta kalabilir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde ameliyat sonuçları genellikle kötüdür, çünkü çoğu insan tanı konulduğunda yaygın kansere sahiptir. Mide kanserinin çok yaygın olduğu Japonya'da, kitlesel halk sağlığı tarama programları kanserin erken tanısına yardımcı olmaktadır, böylece tedavi olasılığı daha yüksektir. Ameliyattan önce verilen tedaviye ameliyat öncesi tedavi veya neoadjuvan tedavi denmektedir.

2.3. ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER

İnflamatuvar biyobelirteçler, vücutta inflamasyonun varlığını veya seviyesini gösteren ölçülebilir maddelerdir. Genellikle inflamatuvar durumların teşhisine ve izlenmesine yardımcı olmak, hastalık şiddetini değerlendirmek ve tedaviye yanıt izlemek için kullanılmaktadırlar. İnflamatuvar biyobelirteçler kan testleri veya diğer test türleri yoluyla ölçülebilir ve seviyeleri vücutta meydana gelen inflamatuvar süreçler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

2.3.1. Beyaz Kan Hücresi Sayımı (WBC)

Bu test vücudunuzdaki beyaz kan hücrelerinin sayısını ölçmektedir. Beyaz kan hücreleri bağışıklık sisteminizde çok önemli bir rol oynayarak enfeksiyonlar ve hastalıklarla savaşmanıza yardımcı olmaktadır. Beyaz kan hücresi sayımı için normal aralık tipik olarak 4.000 ila 11.000/mikrolitre arasındadır. Anormal beyaz kan hücresi sayıları altta yatan sağlık sorunlarına veya enfeksiyonlara işaret etmektedir. HIV/AIDS, otoimmün bozukluklar, kemik iliği bozuklukları veya hasarı, lenfoma, şiddetli enfeksiyonlar, dalak büyümesi gibi karaciğer ve dalak hastalıkları, LUPUS, radyasyon terapisi, kemoterapi ve antibiyotikler gibi bazı ilaçlar, alkolizm ve sıtma durumunda lökopeni tetiklenebilmektedir. Tüberküloz, sepsis veya septik şok gibi enfeksiyonlar, ateş, yaralanma veya yanık, hamilelik, alerjiler, astım, yeni bir aşılama, kortikosteroidler, epinefrin ve non-steroid anti-inflamatuar (NSAID) ilaçlar gibi bazı ilaçlar, stres, doku hasarı, akut hemoliz, kanama, lökemoide reaksiyon, kalp krizi ve cerrahi operasyonlar lökositoz durumunu tetiklemektedir (59).

2.3.2. Kırmızı Kan Hücresi Sayımı (RBC)

Bu test vücudunuzdaki kırmızı kan hücrelerinin sayısını ölçmektedir. Kırmızı kan hücreleri akciğerlerinizden vücudunuzun geri kalanına oksijen taşımaktan sorumludur. Kırmızı kan hücresi sayımı için normal aralık yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Anormal kırmızı kan hücresi sayıları anemi veya diğer kan bozukluklarının göstergesi olabilmektedir. Erkeklerde 4,35 trilyon ila 5,65 trilyon hücre/L, kadınlarda ise 3,92 trilyon ila 5,13 trilyon hücre/L arasında kırmızı kan hücreleri bulunmaktadır (60).

2.3.3. Hemoglobin Sayısı

Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve oksijene bağlanarak onu vücutta taşıyan bir proteindir. Hemoglobin seviyeleri genellikle oksijen taşıma kapasitesini değerlendirmek için kırmızı kan hücresi sayımlarıyla birlikte ölçülür. Normal hemoglobin seviyeleri yaş ve cinsiyet gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Erkeklerde 132 ila 166 gram/L, kadınlarda ise 116 ila 150 gram/L arasında olmaktadır (60).

2.3.4. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP) 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından keşfedilmiştir. CRP adı, ilk olarak akut enflamasyonu olan hastaların serumunda pnömokok kapsülünün "c" karbonhidrat antijeni ile reaksiyona giren bir madde olarak tanımlandığı için ortaya çıkmıştır. CRP, karaciğer tarafından sentezlenen ve inflamasyona yanıt olarak seviyesi yükselen pentamerik bir proteindir. CRP, inflamatuvar/enfeksiyöz bir sürecin akut fazı sırasında CRP'nin transkripsiyonundan sorumlu gen üzerindeki IL-6 etkisiyle öncelikle indüklenen bir akut faz reaktan proteindir. Yetişkinlerde görülen normal seviye, 0,3 mg/dL'dir. 0,3 ila 1,0 mg/dL arasında olduğunda, normal veya hafif dereceli yükselmedir (obezite, hamilelik, depresyon, diyabet, soğuk algınlığı, diş eti iltihabı, periodontitis, hareketsiz yaşam tarzı, sigara kullanımı ve genetik polimorfizmlerde görülebilir). 1,0 ila 10,0 mg/dL arasında olduğunda orta dereceli yükselmedir (otoimmün hastalıklar, maligniteler, miyokard enfarktüsü, pankreatit, bronşit gibi sistemik enflamasyon). 10,0 mg/dL'den fazla ise belirgin yükselmedir (Akut bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, sistemik vaskülit, majör travma). 50,0 mg/dL'den fazla ise şiddetli yükselmedir (Akut bakteriyel enfeksiyonlar) (61–63).

2.3.5. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT), tiroidin C hücreleri tarafından üretilen kalsitonin hormonunun 116 amino asitlik prekürsörüdür. Sentezi bakteriyel enfeksiyonda artar ve viral enfeksiyonda azalır. Sonuç olarak, antibiyotik direncinin artmasıyla birlikte, ilgi bu belirtecin sadece enfeksiyonu tanılama değil, aynı zamanda antibiyotik tedavisini uyarlama ve antibiyotik direncinin gelişimini azaltmaya yardımcı olma yeteneğine odaklanmıştır. PCT'nin değeri spesifik klinik duruma ve test öncesi hastalık olasılığına bağlıdır (64).

PCT seviyelerinin ölçümü, bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer enflamasyon nedenleri arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmak için tanısal bir belirteç olarak kullanılır. PCT testi, bir hastada viral veya enfeksiyöz olmayan bir enflamasyon nedeninin aksine bakteriyel bir enfeksiyon olup olmadığını belirlemede özellikle yararlıdır. PCT seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarda, özellikle de sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda önemli ölçüde yükselme eğilimindedir. PCT seviyelerinin izlenmesi, sağlık uzmanlarının enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmesine ve antibiyotik

tedavisini yönlendirmesine yardımcı olmaktadır. Sepsis, vücudun enfeksiyona verdiği yanıt yaygın enflamasyona neden olduğunda ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden bir durumdur. PCT seviyeleri sepsisin tanı ve takibinde yardımcı olabilmektedir. Diğer enflamatuvar durumlarda PCT seviyeleri şiddetli travma, pankreatit ve bazı kanser türleri gibi bazı enfeksiyöz olmayan enflamatuvar durumlarda da yükselebilmektedir. Bununla birlikte, PCT'nin genellikle bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik olduğu düşünülmektedir (62, 65, 66).

2.3.6. Nötrofil – Lenfosit Oranı (NLR)

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), subklinik enflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilen bir biyobelirteçtir. Mutlak nötrofil sayısının diferansiyelli tam kan sayımı ile belirlenen mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. NLR'nin vücuttaki doğuştan gelen bağışıklık yanıtının bir belirteci olarak yararlı olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik stres altında, lenfosit sayısı azalırken nötrofil sayısı artma eğilimindedir. NLR bu değişikliklerin her ikisini de birleştirerek tek başına olduğundan daha hassas hale getirmektedir. İmmün aracılı nörolojik bozukluklar, merkezi sinir sisteminin demiyelinizan bozuklukları ve farklı solid tümör türlerinde prognostik bir biyobelirteç olarak çeşitli bağlamlarda araştırılmıştır (67–70).

Yüksek NLR, kalp krizi ve felç gibi olumsuz kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda yüksek NLR, akciğer, kolorektal ve meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. NLR bakteriyel enfeksiyonlarda yükselebilir ve NLR seviyelerinin izlenmesi enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmeye ve tedavi kararlarını yönlendirmeye yardımcı olabilir. NLR, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda potansiyel bir hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı belirteci olarak incelenmiştir (71, 72).

2.3.7. Trombosit – Lenfosit Oranı (PLR)

Trombosit-lenfosit oranı (PLR), birçok hastalıkta inflamasyon ve mortaliteyi öngörmek için kullanılabilecek yeni bir inflamatuvar belirteçtir. PLR kolayca hesaplanabilir ve yaygın olarak kullanılabilir ancak çeşitli enflamatuvar durumlardan etkilenebilmektedir. Son çalışmalar yüksek PLR'nin inflamasyon, ateroskleroz ve trombosit aktivasyonunu yansıttığını göstermektedir (73).

Bir kan örneğindeki trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. PLR, farklı kanser türleri için prognostik bir belirteç olma potansiyeli de dahil olmak üzere çeşitli tıbbi bağlamlarda incelenmiştir. Yüksek MLR, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi olumsuz kardiyovasküler olaylar riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek MLR'nin akciğer, kolorektal ve mide kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. PLR'nin sistemik inflamatuvar yanıtın bir değerlendirme indeksi olarak rolü bulunmaktadır (74–76).

2.3.8. Monosit – Lenfosit Oranı (MLR)

Monosit/lenfosit oranı (MLR) vücuttaki enflamasyonu değerlendirmek için kullanılabilen bir biyobelirteçtir. Bir kan örneğindeki monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmaktadır. Yüksek MLR, mortalite ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Yüksek MLR, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi olumsuz kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek MLR'nin akciğer, kolorektal ve mide kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MLR, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklarda potansiyel bir hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı belirteci olarak incelenmiştir (77–79).

2.3.9. Panimmün İnflamasyon Değeri (PIV)

Pan-immün inflamasyon değeri (PIV), kanser hastalarının prognozu için iyi bir prognostik değer gösteren yeni keşfedilmiş bir biyobelirteçtir. Panimmün inflamasyon değeri (PIV) nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit sayılarını içeren kapsamlı bir biyobelirteçtir. Formül kullanılarak hesaplanmaktadır. Nötrofil sayısı $\times$ trombosit sayısı $\times$ monosit sayısı / lenfosit sayısı şeklinde hesaplanmaktadır. Meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli tıbbi bağlamlarda kullanılmaktadır. Yüksek PIV seviyelerine sahip hastaların genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri kısadır (80). PIV, kolorektal kanserli hastalarda da yüksek dereceye sahiptir. PIV, kanserde tedavi yanıtı için potansiyel bir belirteç olarak da incelenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası PIV değerlerindeki değişiklikler, tedavi etkinliği hakkında bilgi sağlayabilir (81, 82).

2.3.10. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) vücuttaki inflamasyon ve immün yanıtı değerlendirmek için kullanılan tıbbi bir belirteçtir. Kanser prognozu için yüksek tanısal değere sahip olduğu bildirilmiştir. SII, nötrofil sayısı ile trombosit sayısının çarpılması ve lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanmaktadır (83). Çeşitli kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların prognozu ile ilişkili olarak bir enflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Yüksek SII, akciğer kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri ve meme kanseri gibi farklı kanser türlerinde daha kötü bir prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek SII değerleri daha agresif bir tümöre ve tehlikeye girmiş bir bağışıklık tepkisine işaret etmektedir. SII ayrıca koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyon ve prognoz belirteci olarak araştırılmaktadır. Yüksek SII seviyeleri, olumsuz kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (84–88).

2.3.11. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)

Sistemik inflamasyon yanıt endeksi (SIRI), çeşitli hastalıkları olan hastalarda inflamasyonun değerlendirilmesinde umut vaat eden yeni bir biyobelirteçtir. Nötrofiller, monositler ve lenfositler dahil olmak üzere periferik kan hücresi sayımlarına dayanarak hesaplanmaktadır. SIRI, romatoid artrit, özofagogastrik bileşke adenokarsinomu ve kalp yetmezliği gibi farklı tıbbi bağlamlarda incelenmektedir. Romatoid artritli (RA) hastalarda RA ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve tümör gelişimini öngörmektedir (89–91). Yüksek SIRI, pankreas kanseri, gastrik adenokarsinom ve küratif rezeksiyon sonrası lokalize gastrik adenokarsinom gibi farklı kanser türlerinde daha kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Daha yüksek SIRI değerleri, artmış sistemik enflamasyon ve kanser hücrelerine karşı tehlikeye girmiş bir immün yanıtı göstermektedir (92, 93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 10.10.2023 tarih ve 2023/09-01 karar numaralı onay alınmasından sonra hastane arşiv kayıt sisteminden hastalar retrospektif olarak tarandı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği 01/01/2007 ve 31/12/2017 tarihleri arasında neoadjuvan tedavi almadan ameliyat edilen mide kanseri hastaları çalışmaya dahi edildi. Ameliyat sonrası taburcu olmadan hayatını kaybeden hastalar başka bir kanser çeşidinin olması, takiplerine ulaşılamayan ya da takipten çıkmış hastalar, opere edilmeyen ve 18 yaş altı hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2. HASTA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastanemizin bilgi yönetim sistemindeki veriler retrospektif olarak taranıp dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan 312 hasta araştırmaya dahil edildi ve araştırmayla ilişkili bulunan hastalara ait cinsiyet, yaş, 5 yıllık sağkalım, ölüm tarihleri, postop ex, hastalıksız sağ kalım, cerrahi sınır salımlığı, neoadjuvan terapi, NLR, PLR, PIV, SII ve SIRI verileri kaydedildi.

Çalışmamızda, inflamatuvar biyobelirteçlerin 5 yıllık sağkalım üzerine etkisi primer sonlanım değişkenini oluşturmaktadır. İnflamatuvar biyobelirteçlerin hastalıksız sağkalım ve nüks kanser gelişimi üzerine etkisi ise sekonder sonlanım değişkenleri arasında yer almaktadır.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum – maksimum) şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar ile test edildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. İnflamatuvar biyobelirteçlerin hasta popülasyonundaki kesim noktalarını (cut-off) belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizleri ve Youden indeksi analizleri yapıldı. ROC eğrisi analizi sonuçları için duyarlılık, özgüllük, AUC (Area under the ROC curve - ROC eğrisi altındaki alan), %95 GA (%95 güven aralıkları) belirtildi. Hastalar, ROC eğrisi ve Youden indeksi analizlerinde belirlenen kesim noktalarına göre gruplandırıldı. Bağımsız gruplara ait kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher'ın Kesin Testi kullanıldı. 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri için Kaplan-Meier Eğrileri çizildi ve Mantel-Cox Log Rank analizleri yapıldı. İnflamatuvar biyobelirteçlerin 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız

sağkalım üzerindeki etkileri Cox Regresyon Modeli oluşturularak, nüks kanser gelişimi üzerindeki etkileri Lojistik Regresyon Modeli oluşturularak incelendi. Lojistik Regresyon Modelinde tüm değişkenlerin etkisinin birlikte değerlendirildiği “Enter” metodu kullanıldı. Son modeldeki değişkenler Cox Regresyon Modeli için risk oranları (hazard ratio – HR), Lojistik Regresyon Modeli için risk oranları (odds ratio - OR) ve %95 güven aralıkları (%95 GA) ile ifade edildi. Analizler IBM SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmada S.B.Ü. Tepecik E.A.H’de 2007-2017 yılları arasında neoadjuvan tedavi almayan ve opere edilen 312 mide kanseri hastasının verileri retrospektif olarak incelendi ve inflamatuvar biyobelirteçlerin (NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRI) 5 yıllık sağkalım, hastalıksız sağkalım ve nüks kanser gelişimi üzerindeki etkileri araştırıldı.

Tüm hastaların yaş ortalaması $61,22 \pm 11,7$ yıl ve medyan yaşı 62 (min: 27 – maks: 89) yıl olarak belirlendi. Hastaların %56,7’si (n=177) 65 yaşın altında iken, %43,3’ü (n=135) 65 yaş ve üzerinde idi. Hastaların %70,5’i (n=220) erkek ve %29,5’i (n=92) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması $61,42 \pm 11,67$ yıl ve medyan yaşı 62 (min: 27 – maks: 89) yıl iken, kadınların yaş ortalaması $60,75 \pm 11,82$ yıl ve medyan yaşı 61 (min: 34 – maks: 87) yıl olduğu tespit edildi. Erkek ve kadın hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p=0,643$).

Tüm hastalarda NLR değerleri ortalama $3,02 \pm 1,83$ ve medyan değeri 2,61 (min: 0,66 – maks: 15,75), PLR değerleri ortalama $167,55 \pm 79,78$ ve medyan değeri 153,84 (min: 45,87 – maks: 737,5), MLR değerleri ortalama $0,36 \pm 0,28$ ve medyan değeri 0,29 (min: 0,03 – maks: 3,75), PIV değerleri ortalama $5.513,87 \pm 5.346,53$ ve medyan değeri 3.884,41 (min: 227,22 – maks: 41.234,47), SII değerleri ortalama $858,39 \pm 588,96$ ve medyan değeri 700,68 (min: 113,33 – maks: 4.646,25), SIRI değerleri ortalama $1,87 \pm 1,67$ ve medyan değeri 1,44 (min: 0,113 – maks: 15,00) olarak bulundu. Hastaların özellikleri Tablo 2’de gösterildi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların Özellikleri ve İnflamatuvar Biyobelirteçler

Özellik	Ort $\pm$ ss	Medyan (min – maks)
Yaş	$61,22 \pm 11,7$	62 (27 – 89)
Cinsiyet (yaş)		
Kadın	$60,75 \pm 11,82$	61 (34 – 87)
Erkek	$61,42 \pm 11,67$	62 (27 -89)
İnflamatuvar Biyobelirteçler		
NLR	$3,02 \pm 1,83$	2,61 (0,66 – 15,75)
PLR	$167,55 \pm 79,78$	153,84 (45,87 – 737,5)

MLR	0,36 ± 0,28	0,29 (0,03 – 3,75)
PIV	5.513,87 ± 5.346,53	3.884,41 (227,22 – 41.234,47)
SII	858,39 ± 588,96	700,68 (113,33 – 4.646,25)
SIRI	1,87 ± 1,67	1,44 (0,113 – 15,00)

Ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum.

NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRI değerlerinin çalışmadaki hasta popülasyonundaki kesme değerlerini (cut-off) belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizleri ve Youden indeksi analizleri yapıldı.

ROC eğrisi ve Youden indeksi analizlerine göre;

- NLR değeri için kesme noktası **2,8**; duyarlılık: 0,504 ve özgüllük: 0,756, Youden indeksi: 0,261 (AUC=0,641, SE=0,036, %95 GA= 0,570 – 0,711, p<0,001),
- PLR değeri için kesme noktası **132**; duyarlılık: 0,688 ve özgüllük: 0,513, Youden indeksi: 0,201 (AUC=0,626, SE=0,036, %95 GA= 0,555 – 0,696, p=0,001),
- MLR değeri için kesme noktası **0,32**; duyarlılık: 0,491 ve özgüllük: 0,718, Youden indeksi: 0,209 (AUC=0,624, SE=0,036, %95 GA= 0,553 – 0,694, p=0,001),
- PIV değeri için kesme noktası **2895**; duyarlılık: 0,714 ve özgüllük: 0,513, Youden indeksi: 0,226 (AUC=0,620, SE=0,037, %95 GA= 0,548 – 0,692, p=0,001),
- SII değeri için kesme noktası **593**; duyarlılık: 0,684 ve özgüllük: 0,526, Youden indeksi: 0,209 (AUC=0,626, SE=0,037, %95 GA= 0,554 – 0,697, p=0,001),
- SIRI değeri için kesme noktası **1,04**; duyarlılık: 0,756 ve özgüllük: 0,423, Youden indeksi: 0,179 (AUC=0,621, SE=0,037, %95 GA= 0,549 – 0,693, p=0,001) olarak belirlendi.

Toplamda 312 hastanın 234'ünün (%75) ex olduğu, 78'inin (%25) ise sağ olduğu tespit edildi. Mortalite durumlarına göre hastaların özellikleri ve inflamatuvar biyobelirteçler Tablo 3'te gösterildi (Tablo 3).

65 yaşın altındaki hastaların %67,2'sinde (n=119) mortalite görülürken, 65 yaş ve üzerindeki hastaların %85,2'sinde (n=115) mortalite olduğu görüldü. Mortalite bakımından 65 yaş altı ve üstü hastalarda farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Cinsiyete göre mortalite oranları incelendiğinde kadınların %78,3'ünde (n=72) ve erkeklerin %73,6'sında (n=162) mortalite görüldüğü belirlendi. Kadın ve erkekler arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,473$).

Nüks olmayan hastaların %62,7'si (n=128) ex iken, nüks olan hastaların %98,1'i (n=105) ex idi. Nüks kanser gelişimi olan ve olmayan hastalarda sağkalım açısından anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

NLR değerleri 2,8'in altında olan hastaların %66,9'u (n=119) ex iken, 2,8 ve üzerindeki olan hastaların %85,8'inin (n=115) ex olduğu görüldü. Sağkalım bakımından NLR değerleri 2,8'in altında olan hastalar ile 2,8 ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

PLR değerleri 132'nin altında olan hastaların %64,6'sında (n=73), 132 ve üzerinde olan hastaların %80,9'unda (n=161) mortalite olduğu görüldü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,001$).

MLR değerleri 0,32'nin altında olan hastaların %68,2'sinin (n=120), 0,32 ve üzerinde olan hastaların %83,8'inin (n=114) ex olduğu görüldü ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu ($p=0,002$).

PIV değerlerine bakıldığında mortalite oranları 2895'in altında olan hastalarda %62,6 (n=67) iken, 2895 ve üzerinde olan hastalarda %81,5 (n=167) olduğu görüldü. PIV değerleri 2895'in altında ve üzerinde olan hastalarda mortalite oranları bakımından anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0,001$).

SII değerleri 593'ün altında olan hastaların %64,3'ü (n=74) ex iken, 593 ve üzerinde olan hastaların %81,2'sinin (n=160) ex olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001).

SIRI değerlerine göre mortalite oranlarına bakıldığında 1,04'ün altında olanlarda %64 (n=57) iken, 1,04 ve üzerinde olan hastalarda %79,4 (n=177) olduğu belirlendi. SIRI değerleri 1,04'ün altında ve üstünde olan hastalarda mortalite oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (p=0,007).

Tablo 3: Hastaların Özelliklerinin ve İnflamatuar Biyobelirteçlerin Mortalite Durumlarına Göre Karşılaştırması

Deęişken		N (%)	N (%)	p değeri
		Sağ	Ex	
Yaş	<65 yaşı	58 (%32,8)	119 (%67,2)	<0,001
	≥65 yaşı	20 (%14,8)	115 (%85,2)	
Cinsiyet	Kadın	20 (%21,7)	72 (%78,3)	0,473
	Erkek	58 (%26,4)	162 (%73,6)	
Nüks	Yok	76 (%37,3)	128 (%62,7)	<0,001
	Var	2 (%1,9)	105 (%98,1)	
NLR	<2,8	59 (%33,1)	119 (%66,9)	<0,001
	≥2,8	19 (%14,2)	115 (%85,8)	
PLR	<132	40 (%35,4)	73 (%64,6)	0,001
	≥132	38 (%19,1)	161 (%80,9)	
MLR	<0,32	56 (%31,8)	120 (%68,2)	0,002
	≥0,32	22 (%16,2)	114 (%83,8)	
PIV	<2895	40 (%37,4)	67 (%62,6)	<0,001
	≥2895	38 (%18,5)	167 (%81,5)	
SII	<593	41 (%35,7)	74 (%64,3)	0,001
	≥593	37 (%18,8)	160 (%81,2)	
SIRI	<1,04	32 (%36)	57 (%64)	0,007
	≥1,04	46 (%20,6)	177 (%79,4)	

Hastaların %65,6'sında (n=204) nüks kanser gelişimi görülmezken, %34,4'ünde (n=107) nüks kanser gelişimi meydana geldiği tespit edildi. Nüks kanser gelişimi durumuna göre hastaların inflamatuvar biyobelirteçlerinin karşılaştırmaları Tablo 4'te sunuldu (Tablo 4).

Hastaların özellikleri nüks görülme durumuna göre incelendiğinde yaş ortalamaları nüks görülmeyen hastalarda $61,4 \pm 11,7$ yıl ve medyan yaş 62 yıl (min: 28 – maks: 88), nüks görülen hastalarda ise ortalama $60,9 \pm 11,7$ yıl ve medyan yaş 61 yıl (min: 27 – maks: 89) olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0,725$).

NLR değerleri nüks olmayan hastalarda ortalama $3,07 \pm 1,99$ ve medyan değeri 2,63 (min: 0,657 – maks: 15,750) iken, nüks olan hastalarda ortalama $2,94 \pm 1,5$ ve medyan değeri 2,53 (min: 0,908 – maks: 8,625) olduğu belirlendi. Nüks kanser gelişimi olan ve olmayan hastalar arasında NLR değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0,966$).

PLR değerleri incelendiğinde nüks olmayan hastalarda ortalama $163,58 \pm 78,31$ ve medyan değeri 150,80 (min: 45,865 – maks: 737,50) iken, nüks olan hastalarda ortalama $174,81 \pm 82,67$ ve medyan değeri 156,67 (min: 59,694 – maks: 473,125) olduğu belirlendi. Nüks kanser gelişimi görülen ve görülmeyen hastalar arasında PLR değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,306$).

Hastaların MLR değerlerine bakıldığında nüks olmayan hastalarda ortalama $0,35 \pm 0,22$ ve medyan değeri 0,295 (min: 0,027 – maks: 2,071) iken, nüks olan hastalarda ortalama $0,38 \pm 0,38$ ve medyan değeri 0,286 (min: 0,125 – maks: 3,750) olduğu belirlendi. Nüks kanser gelişimi görülen ve görülmeyen hastalar arasında MLR değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0,895$).

PIV değerleri nüks olmayan hastalarda ortalama $5.171,02 \pm 4.487,85$ ve medyan değeri 3.908,17 (min: 227,22 – maks: 31.286,86) iken, nüks olan hastalarda ortalama $6.135,75 \pm 6.676,15$ ve medyan değeri 3.789,18 (min: 678 – maks: 41.234,47) olduğu belirlendi. Nüks kanser gelişimi görülen ve görülmeyen hastalar arasında PIV değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p=0,542$).

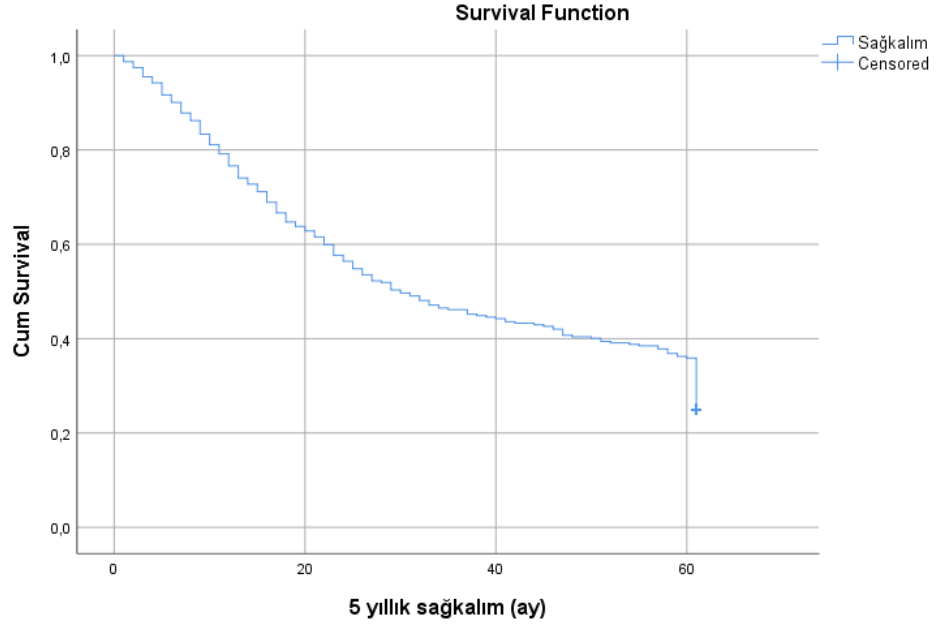
Hastaların SII değerlerine bakıldığında nüks olmayan hastalarda ortalama $837,10 \pm 579,58$ ve medyan değeri 705,12 (min: 113,33 – maks: 4.646,25) iken, nüks olan hastalarda ortalama $895,11 \pm 608,71$ ve medyan değeri 689,14 (min: 204 – maks: 3.171,88) olduğu belirlendi. Nüks kanser gelişimi görülen ve görülmeyen hastalar arasında SII değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0,618$).

Hastaların SIRI değerleri incelendiğinde nüks olmayan hastalarda ortalama $1,83 \pm 1,48$ ve medyan değeri 1,51 (min: 0,113 – maks: 13,257) iken, nüks olan hastalarda ortalama $1,99 \pm 1,98$ ve medyan değeri 1,39 (min: 0,300 – maks: 15,00) olduğu belirlendi. Nüks kanser gelişimi görülen ve görülmeyen hastalar arasında SIRI değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0,871$).

Tablo 4: Hastaların Nüks Kanser Gelişimi Durumuna Göre İnflamatuvar Biyobelirteç Değerleri

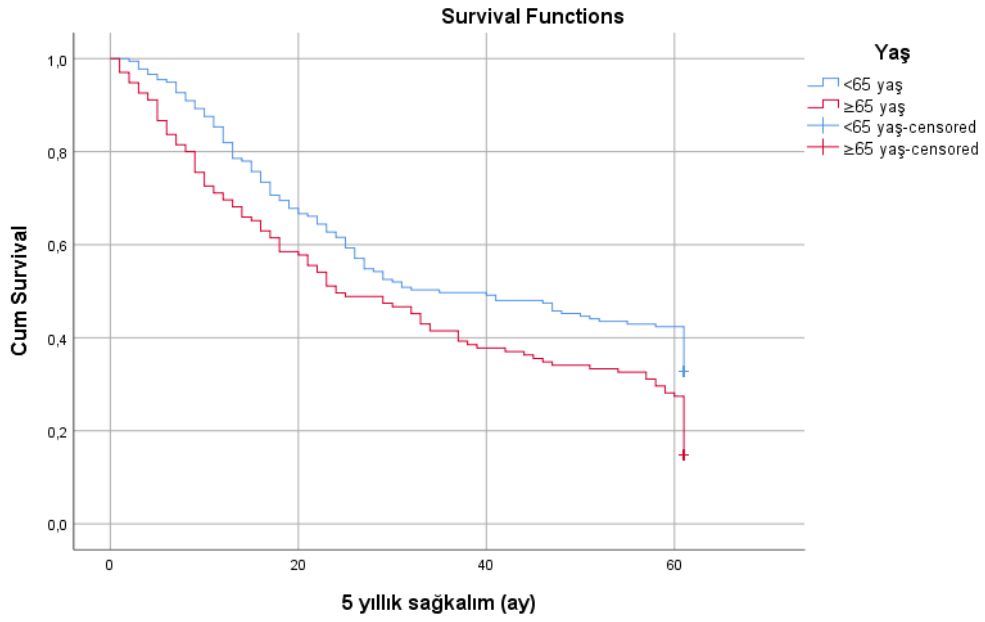
Özellik	Nüks Yok		Nüks Var		P değeri
	Ort $\pm$ ss	Medyan (min-maks)	Ort $\pm$ ss	Medyan (min-maks)	
Yaş	$61,4 \pm 11,7$	62 (28 – 88)	$60,9 \pm 11,7$	61 (27 – 89)	0,725
NLR	$3,07 \pm 1,99$	2,63 (0,657 – 15,75)	$2,94 \pm 1,5$	2,53 (0,908 – 8,625)	0,966
PLR	$163,58 \pm 78,31$	150,8 (45,865 – 737,5)	$174,81 \pm 82,67$	156,67 (59,69 – 473,125)	0,306
MLR	$0,35 \pm 0,22$	0,295 (0,027 – 0,271)	$0,38 \pm 0,38$	0,286 (0,125 – 3,750)	0,895
PIV	$5.171,02 \pm 4.487,85$	3.908,17 (227,22 – 31.286,86)	$6.135,75 \pm 6.676,15$	3.789,18 (678 – 41.234,47)	0,542
SII	$837,10 \pm 579,58$	705,12 (113,33 – 4.646,25)	$895,11 \pm 608,71$	689,14 (204 – 3.171,88)	0,618
SIRI	$1,83 \pm 1,48$	1,51 (0,113 – 13,257)	$1,99 \pm 1,98$	1,39 (0,300 – 15,00)	0,871

Toplamda 312 hastanın 234'ünün (%75) hayatta olmadığı, 78'inin (%25) ise hayatta olduğu tespit edildi. Tüm hastaların 5 yıllık sağkalım oranının %25 olduğu görüldü. Hastaların 5 yıllık sağkalım analizine göre sağkalım süresi ortalama $35,2 \pm 1,29$ ay ve medyan sağkalım süresinin 30 ay olduğu belirlendi ve Şekil 12'de Kaplan-Meier sağkalım eğrisi gösterildi (Şekil 12).



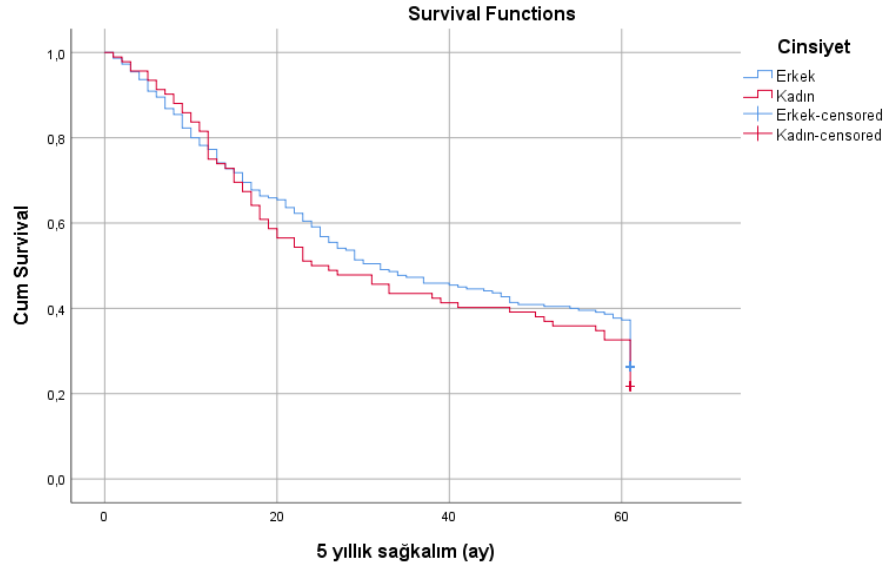
Şekil 12: Hastaların 5 Yıllık Sağkalım Oranı

65 yaş altındaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %32,8, ortalama sağkalım $37,75 \pm 1,68$ ay ve medyan sağkalım 35 ay (%95 GA: 20,77 – 49,22) iken, 65 yaş ve üzerindeki hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %14,8, ortalama sağkalım $31,76 \pm 1,98$ ay ve medyan sağkalım 24 ay (%95 GA: 15,96 – 32,04) olduğu görüldü. 5 yıllık sağkalım oranı bakımından 65 yaş altı hastalar ile 65 yaş ve üzerindeki hastaların arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi (log rank: 11,90, $p=0,001$) (Şekil 13). 65 yaş altı hastalarda sağkalım oranının 65 yaş ve üzerindeki hastalara göre 1,55 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,546; %95 güven aralığı (1,196 – 1,98) $p=0,001$].



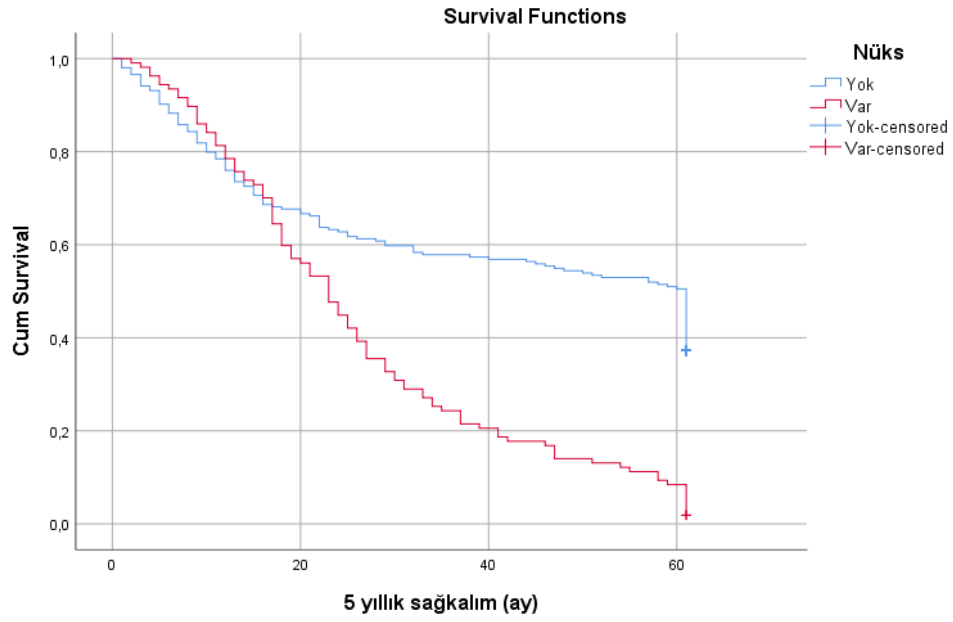
Şekil 13: Yaşa Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Erkek hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %26,4, ortalama sağkalım $35,72 \pm 1,54$ ay ve medyan sağkalım 32 ay (%95 GA: 22,52 – 41,48) iken, kadın hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %21,7, ortalama sağkalım $33,83 \pm 2,36$ ay ve medyan sağkalım 24 ay (%95 GA: 13,82 – 34,18) olduğu görüldü. 5 yıllık sağkalım oranı cinsiyet açısından incelendiğinde kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (log rank: 0,745, $p=0,388$) (Şekil 14). [HR: 1,126; %95 güven aralığı (0,853 – 1,486) $p=0,402$].



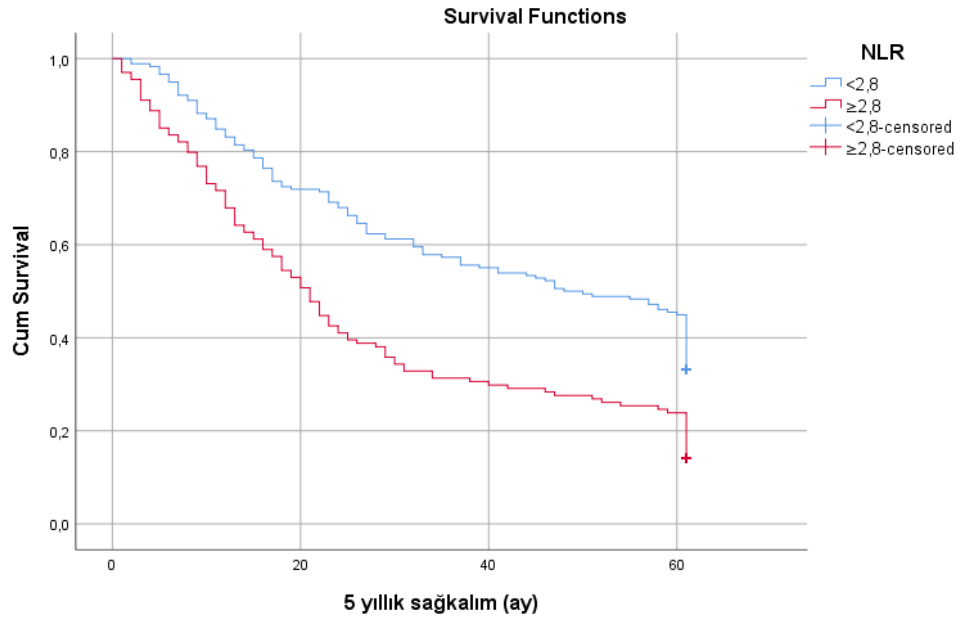
Şekil 14: Cinsiyete Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Nüks durumlarına göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde sağkalım hızları nüks olmayan hastalarda %37,3, ortalama sağkalım $39,80 \pm 1,69$ ay ve medyan sağkalım 61 ay (%95 GA: 55,51 – 66,49) iken, nüks görülen hastalarda %1,9, ortalama sağkalım $26,54 \pm 1,62$ ay ve medyan sağkalım 23 ay (%95 GA: 19,63 – 26,38) olduğu belirlendi. Nüks görülen ve görülmeyen hastalar sağkalım oranları bakımından karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi (log rank: 48,524, $p < 0,001$) (Şekil 15). Nüks olmayan hastalarda nüks olan hastalara göre sağkalım oranının 2,5 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 2,507; %95 güven aralığı (1,912 – 3,289) $p < 0,001$].



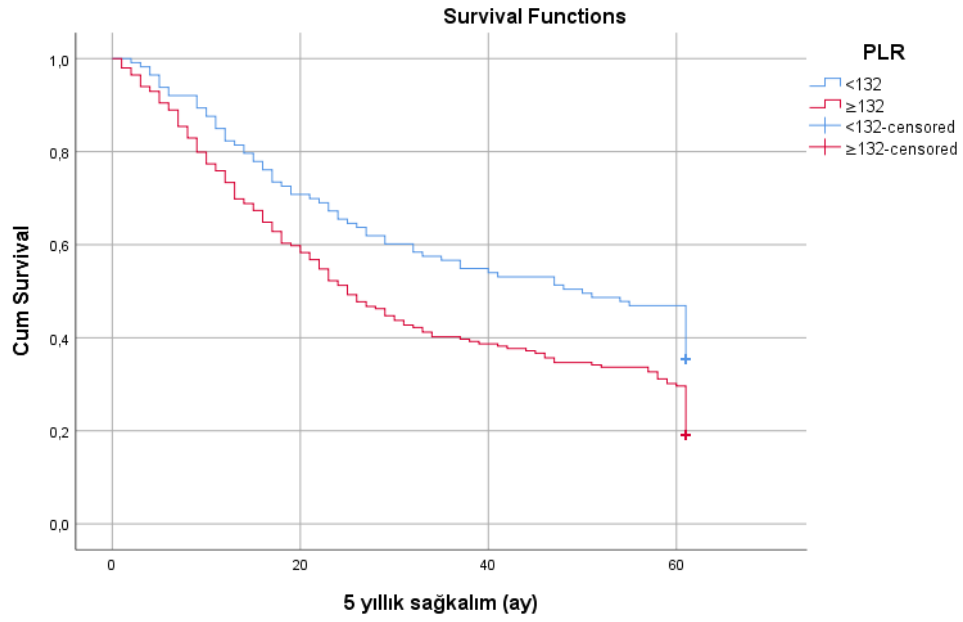
Şekil 15: Nüks görülme durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranları

Hastaların NLR değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde NLR değeri 2,8'in altında ($<2,8$) olan hastalarda %33,1, ortalama sağkalım $40,48 \pm 1,65$ ay ve medyan sağkalım 48 ay (%95 GA: 32,75 – 63,25) olarak, NLR değeri 2,8 ve üzerinde olan ($\geq 2,8$) hastalarda %14,2, ortalama $28,1 \pm 1,89$ ay ve medyan sağkalım 21 ay (%95 GA: 17,67 – 24,33) olarak bulundu. NLR değeri 2,8'in altında olan hastalarla, 2,8 ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (log rank: 23,892, $p<0,001$) (Şekil 16). NLR değerleri 2,8'in altında olan hastalarda, 2,8 ve üzerinde olan hastalara göre sağkalım oranının 1,85 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,850; %95 güven aralığı (1,430 – 2,394) $p<0,001$].



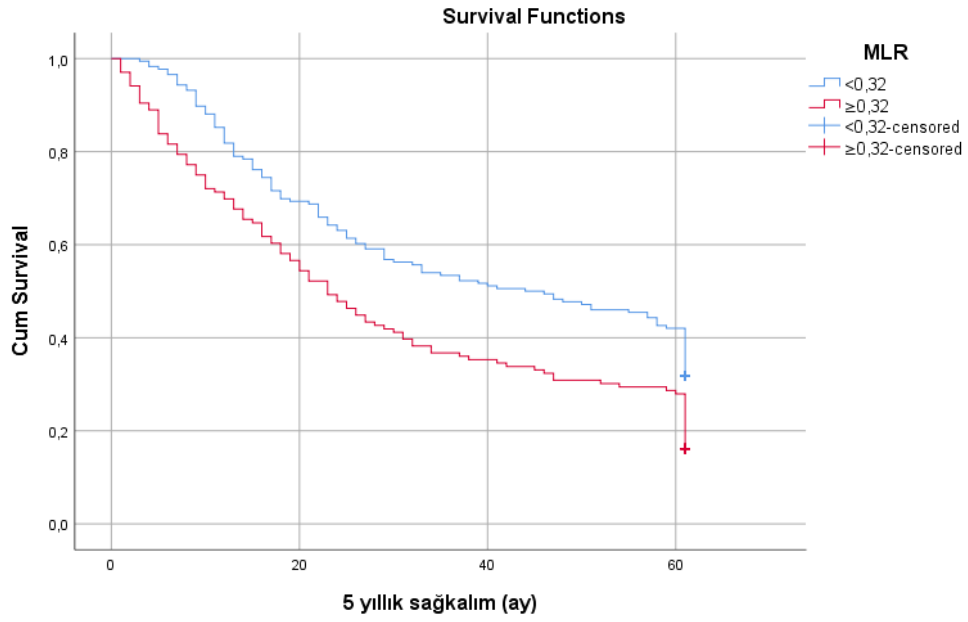
Şekil 16: NLR Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

PLR değerlerine göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında PLR değeri 132'nin altında (<132) olan hastalarda %35,4, ortalama sağkalım $40,18 \pm 2,1$ ay ve medyan sağkalım 50 ay (%95 GA: 38,72 – 61,29) olarak, PLR değeri 132 ve üzerinde olan (≥ 132) hastalarda ise %19,1, ortalama $32,32 \pm 1,60$ ay ve medyan sağkalım 25 ay (%95 GA: 20,39 – 29,61) olarak belirlendi. PLR değeri 132'nin altında olan hastalarla 132 ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 11,099, $p=0,001$) (Şekil 17). PLR değerleri 132'nin altında olan hastalarda, 132 ve üzerinde olan hastalara göre sağkalım hızının 1,57 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,573; %95 güven aralığı (1,192 – 2,075) $p=0,001$].



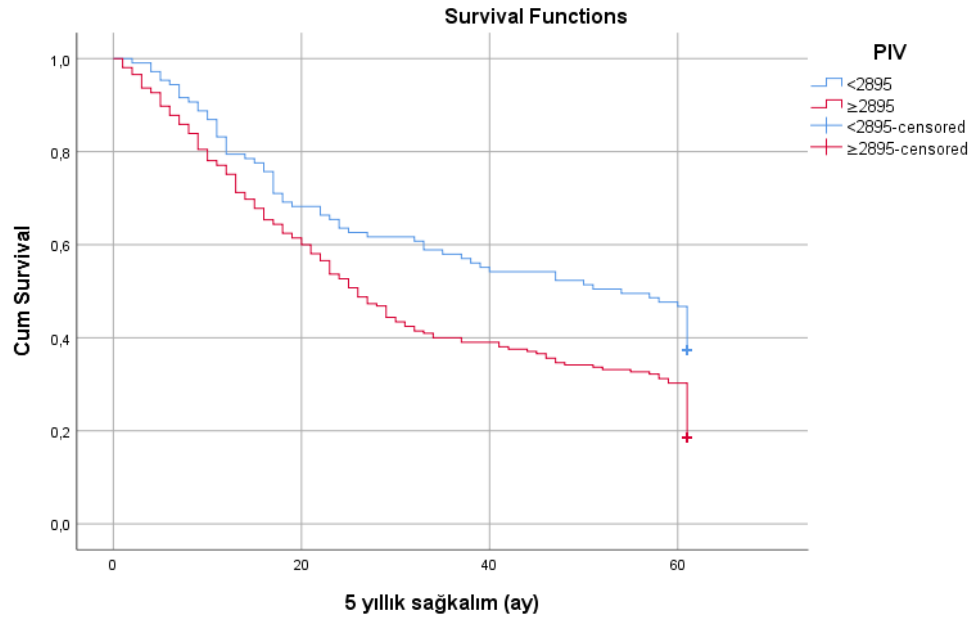
Şekil 17: PLR Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Hastaların MLR değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde MLR değeri 0,32'nin altında ($<0,32$) olan hastalarda %31,8, ortalama sağkalım $38,99 \pm 1,67$ ay ve medyan sağkalım 44 ay (%95 GA: 27,75 – 60,25) olarak, MLR değeri 0,32 ve üzerinde olan ($\geq 0,32$) hastalarda ise %16,2, ortalama $30,2 \pm 1,95$ ay ve medyan sağkalım 23 ay (%95 GA: 18,00 – 28,00) olarak belirlendi. MLR değeri 0,32'nin altında olan hastalarla 0,32 ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 13,328, $p<0,001$) (Şekil 18). MLR değerleri 0,32'nin altında olan hastalarda, 0,32 ve üzerinde olan hastalara göre sağkalım hızının 1,6 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,585; %95 güven aralığı (1,226 – 2,049) $p<0,001$].



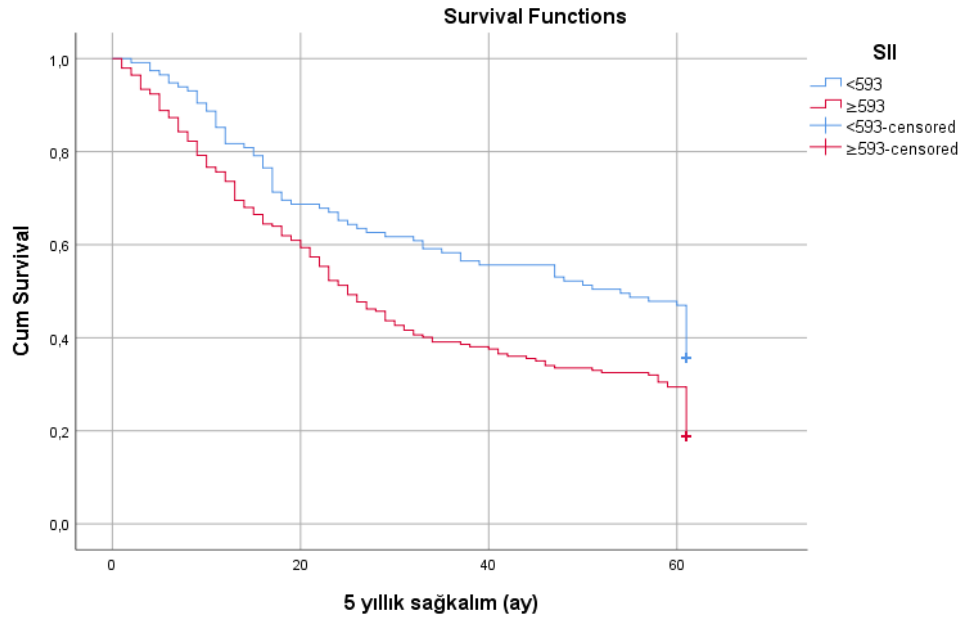
Şekil 18: MLR Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

PIV değerlerine göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında PIV değeri 2895'in altında (<2895) olan hastalarda %37,4, ortalama sağkalım $40,32 \pm 2,19$ ay ve medyan sağkalım 54 ay (%95 GA: 42,26 – 65,74) olarak, PIV değeri 2895 ve üzerinde olan (≥ 2895) hastalarda ise %18,5, ortalama $32,47 \pm 1,57$ ay ve medyan sağkalım 26 ay (%95 GA: 22,07 – 29,93) olarak belirlendi. 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında PIV değeri 2895'in altında olan hastalarla 2895 ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 11,786, $p=0,001$) (Şekil 19). PIV değerleri 2895'in altında olan hastalarda, 2895 ve üzerinde olan hastalara göre sağkalım oranının 1,6 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,613; %95 güven aralığı (1,214 – 2,143) $p=0,001$].



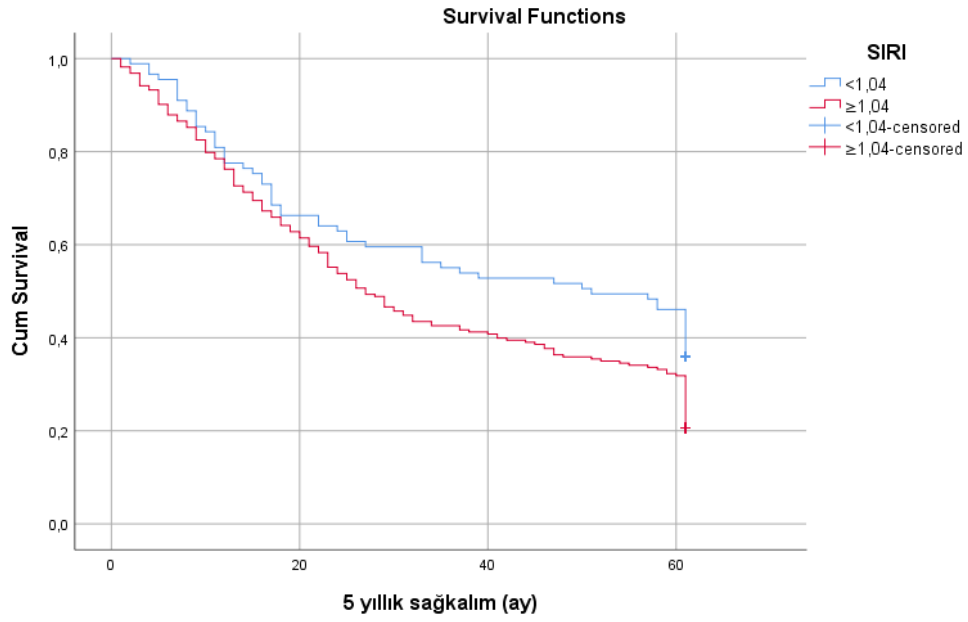
Şekil 19: PIV Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Hastaların SII değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları incelendiğinde SII değeri 593'ün altında (<593) olan hastalarda %35,7, ortalama sağkalım $40,75 \pm 2,08$ ay ve medyan sağkalım 54 ay (%95 GA: 43,95 – 64,05) olarak, SII değeri 593 ve üzerinde olan (≥ 593) hastalarda ise %18,8, ortalama $31,90 \pm 1,60$ ay ve medyan sağkalım 25 ay (%95 GA: 20,81 – 29,19) olarak belirlendi. SII değeri 593'ün altında olan hastalarla 593 ve üzerinde olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 12,456, $p < 0,001$) (Şekil 20). SII değerleri 593'ün altında olan hastalarda, 593 ve üzerinde olan hastalara göre sağkalım oranının 1,6 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,613; %95 güven aralığı (1,223 – 2,126) $p = 0,001$].



Şekil 20: SII Değerlerine Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları

SIRI değerlerine göre hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında SIRI değeri 1,04'ün altında ($<1,04$) olan hastalarda %36, ortalama sağkalım $39,40 \pm 2,45$ ay ve medyan sağkalım 51 ay (%95 GA: 36,86 – 65,14) olarak, SIRI değeri 1,04 ve üzerinde olan ($\geq 1,04$) hastalarda ise %20,6, ortalama $33,47 \pm 1,50$ ay ve medyan sağkalım 27 ay (%95 GA: 21,91 – 32,09) olarak belirlendi. 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında SIRI değeri 1,04'ün altında olan hastalarla 1,04 ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü (log rank: 6,601, $p=0,01$) (Şekil 21). SIRI değerleri 1,04'ün altında olan hastalarda, 1,04 ve üzerinde olan hastalara göre sağkalım oranının 1,5 kat daha yüksek olduğu tespit edildi [HR: 1,459; %95 güven aralığı (1,082 – 1,967) $p=0,013$].



Şekil 21: SIRS değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranları

İncelenen değişkenler bakımından anlamlı fark bulunan ve klinik olarak da anlamlı olabileceği düşünülen (yaş, cinsiyet, nüks durumu, NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRS değerleri) tüm değişkenlerin birlikte etkisini değerlendirebilmek için “Enter metodu” ile çok değişkenli Cox regresyon modeli oluşturuldu. Oluşturulan model için başlangıç -2 Log Olasılık Değeri (-2 Log likelihood) 2.440,728 iken, bağımsız değişkenler dahil edildikten sonra son modelde bu değer 2.367,588’e düşmüştür. Oluşturulan model için ki-kare değeri 77,436 ve p değeri 0,001’den küçük olarak bulundu ve model uyumunun anlamlı olduğu görüldü (Cox regresyon modeli için ki-kare: 77,436, $p < 0,001$). Çok değişkenli Cox regresyon modeli için sağkalım ile ilişkili olabilecek değişkenler Tablo 5’te ve modele ait grafik Şekil 22’de gösterildi (Tablo 5 ve Şekil 22).

Tablo 5: 5 Yıllık Sağkalım Analizi İçin Yapılan Cox Regresyon Modelindeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Tehlike Oranları (HR), %95 Güven Aralığı Değerleri ve P Anlamlılık Değerleri

Değişkenler	HR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	Ref		
Kadın	1,16	0,874 – 1,542	0,304
Yaş			
<65	Ref		
≥65	1,5	1,116 – 1,899	0,006
Nüks			
Yok	Ref		
Var	2,4	1,833 – 3,198	<0,001
NLR			
<2,8	Ref		
≥2,8	1,53	1,091 – 2,144	0,014
PLR			
<132	Ref		
≥132	1,1	0,765 – 1,544	0,644
MLR			
<0,32	Ref		
≥0,32	1,13	0,832 – 1,528	0,440
PIV			
<2895	Ref		
≥2895	1,2	0,713 – 1,967	0,513
SII			
≥593	Ref		
<593	1,03	0,647 – 1,632	0,909
SIRI			
≥1,04	Ref		
<1,04	1,02	0,609 – 1,698	0,949

HR: hazard ratio (tehlike oranı), %95 GA: %95 güven aralıkları.

Oluşturulan çok değişkenli Cox Regresyon Modeline göre, bağımsız değişkenlerin 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkileri incelendiğinde mortalite görülme riskinin kadın hastalarda erkek hastalara göre 1,16 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [HR: 1,161; %95 güven aralığı (0,874 – 1,542), p=0,304].

Mortalite görülme riskinin 65 yaş ve üzeri hastalarda, 65 yaş altı hastalara göre 1,5 kat daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu [HR: 1,456; %95 güven aralığı (1,116 – 1,899), p=0,006].

Nüks görülme durumuna göre incelendiğinde mortalite riskinin nüks görülen hastalarda nüks görülmeyen hastalara göre 2,4 kat daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu tespit edildi [HR: 2,421; %95 güven aralığı (1,833 – 3,198), p<0,001].

İnflamatuvar biyobelirteçler açısından değerlendirildiğinde NLR değeri 2,8 ve üzerinde olan hastalarda, 2,8'in altında olan hastalara göre mortalite görülme riskinin 1,53 kat daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi [HR: 1,529; %95 güven aralığı (1,091 – 2,144), p=0,014].

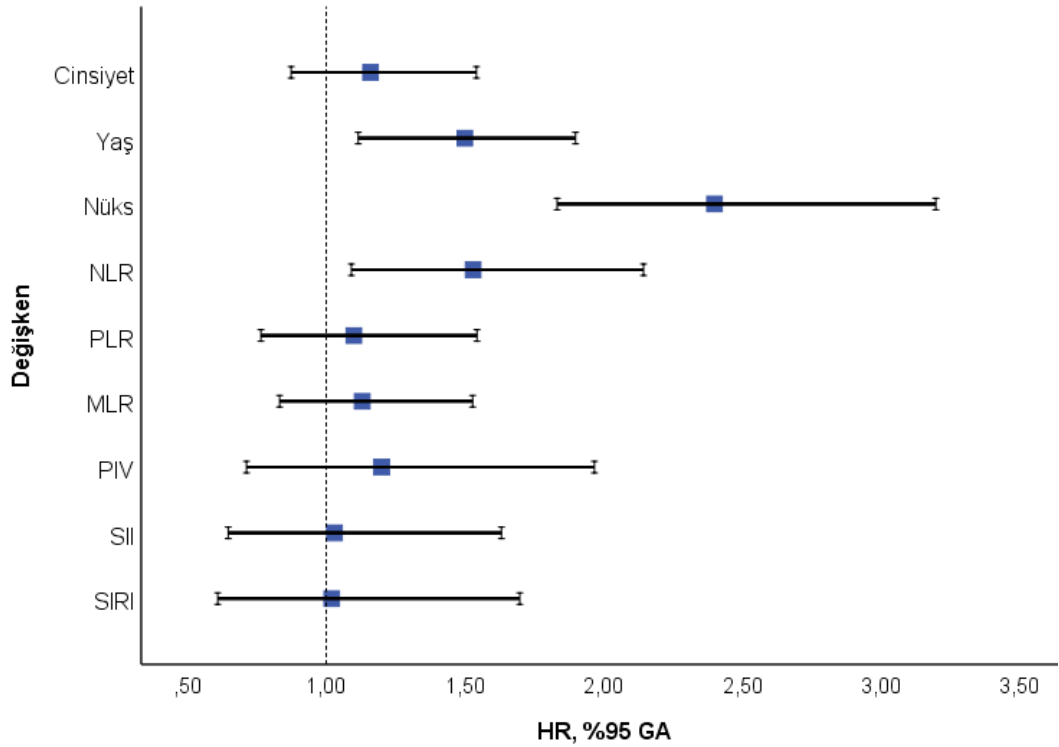
Mortalite görülme riski PLR değerleri 132 ve üzerinde olan hastalarda 132'nin altında olanlara göre 1,1 kat daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [HR: 1,086; %95 güven aralığı (0,765 – 1,544), p=0,644].

MLR değerleri 0,32 ve üzerinde olan hastalarda 0,32'nin altında olan hastalara göre mortalite görülme riskinin 1,13 kat olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [HR: 1,127; %95 güven aralığı (0,832 – 1,528), p=0,440].

Mortalite görülme riskinin PIV değerleri 2895 ve üzerinde olan hastalarda 2895'in altında olan hastalara göre 1,2 kat daha fazla olduğu ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu [HR: 1,185; %95 güven aralığı (0,713 – 1,967), p=0,513].

Mortalite görülme riskinin, SII değerleri 593'ün altında olan hastalarda 593 ve üzerinde olanlara göre 1,03 kat [HR: 1,027; %95 güven aralığı (0,647 – 1,632), p=0,909] ve SIRI değerleri 1,04'ün altında olan hastalarda 1,04 ve üzerinde olan

hastalara göre 1,02 kat [HR: 1,017; %95 güven aralığı (0,609 – 1,698), p=0,949] daha yüksek olduğu ancak bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



Şekil 22: 5 Yıllık Sağkalım İçin Yapılan Çok Değişkenli Cox Regresyon Modeli
[HR: Risk Oranı (Hazard Rate), %95 GA: %95 Güven Aralıkları]

Değişkenlerin hastalıksız sağkalım süresi üzerindeki etkileri Kapna-Meier eğrileri ile gösterildi ve Cox Regresyon analizleri ile gerçekleştirildi. Hastalıksız sağkalım analizi için yapılan tek değişkenli Cox regresyon modelindeki bağımsız değişkenler için tehlike oranları (HR), %95 güven aralığı değerleri ve p anlamlılık değerleri Tablo 6’da gösterildi (Tablo 6).

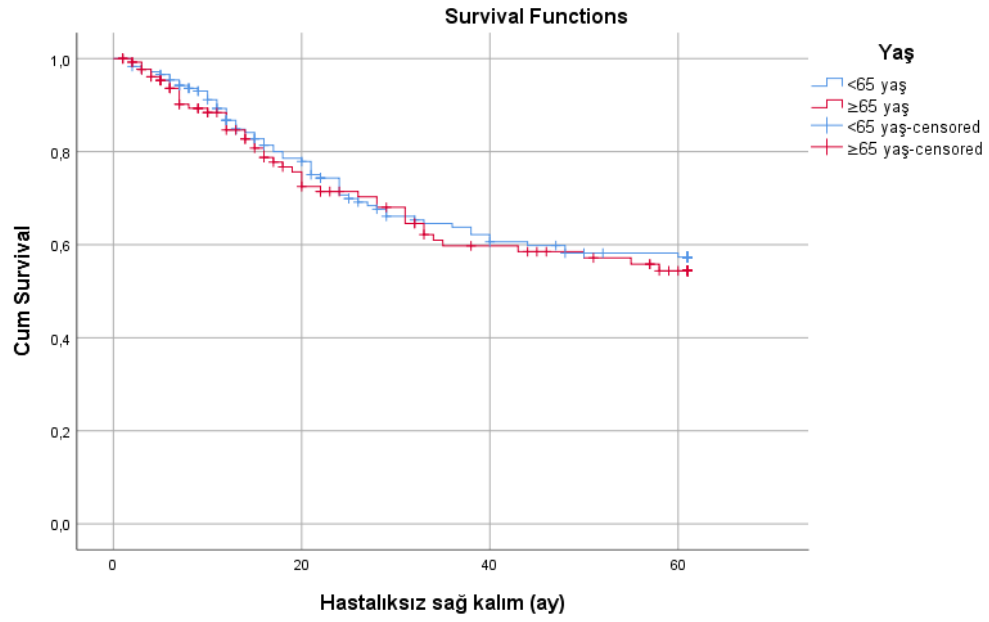
Tablo 6: Hastalıksız Sağkalım Analizi İçin Yapılan Tek Değişkenli Cox Regresyon Modelindeki Bağımsız Değişkenler İçin Tehlike Oranları (HR), %95 Güven Aralığı Değerleri ve P Anlamlılık Değerleri

Değişkenler	HR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	Ref		
Kadın	1,240	0,828 – 1,857	0,297
Yaş			

<65	Ref		
≥65	1,096	0,747 – 1,609	0,639
NLR			
<2,8	Ref		
≥2,8	1,461	0,995 – 2,144	0,053
PLR			
<132	Ref		
≥132	1,232	0,829 – 1,832	0,302
MLR			
<0,32	Ref		
≥0,32	1,376	0,940 – 2,014	0,10
PIV			
<2895	Ref		
≥2895	1,486	0,982 – 2,250	0,061
SII			
<593	Ref		
≥593	1,239	0,835 – 1,837	0,288
SIRI			
<1,04	Ref		
≥1,04	1,105	0,728 – 1,679	0,639

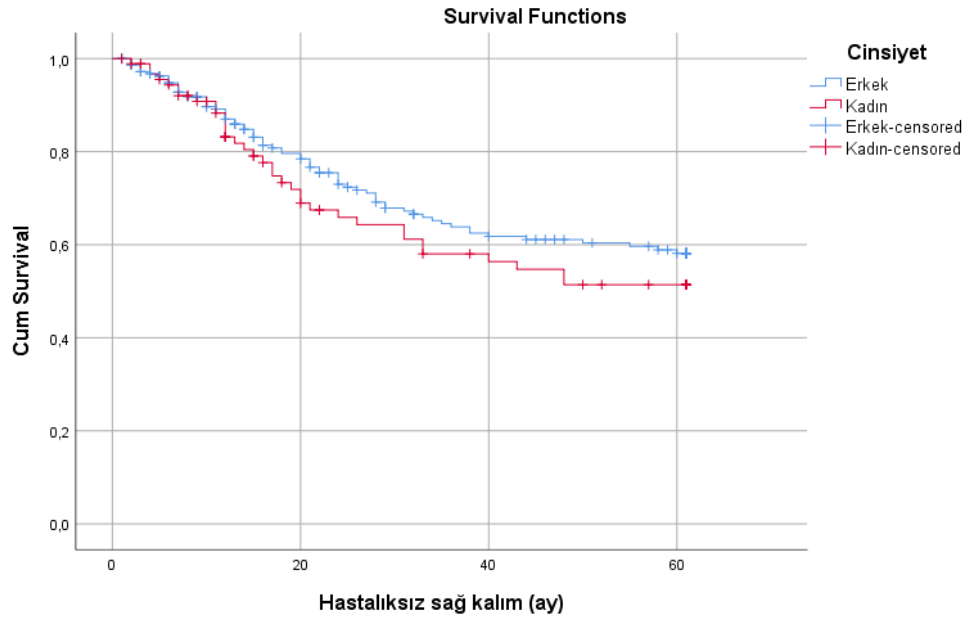
HR: tehlike oranı (hazard ratio), %95 GA: %95 güven varlıkları.

Değişkenlerin hastalıksız sağkalım süresi üzerindeki etkileri incelendiğinde; 65 yaş altındaki hastaların hastalıksız sağkalım oranı %57,3, ortalama sağkalım $43,97 \pm 1,76$ ay iken, 65 yaş ve üzerindeki hastaların hastalıksız sağkalım oranı %54,4, ortalama sağkalım $43 \pm 2,16$ ay olduğu görüldü. Hastalıksız sağkalım oranı bakımından 65 yaş altı hastalar ile 65 yaş ve üzerindeki hastaların arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (log rank: 0,222, p=0,637) (Şekil 23). 65 yaş altı hastalarda hastalıksız sağkalım oranının 65 yaş ve üzerindeki hastalara göre 1,1 kat daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi [HR: 1,096; %95 güven aralığı (0,747 – 1,609) p=0,639].



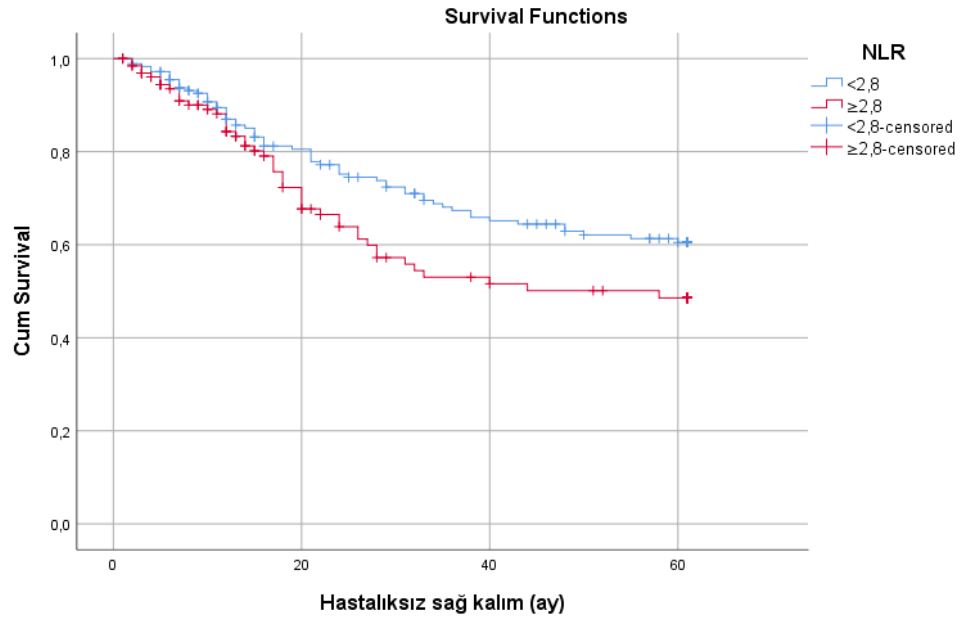
Şekil 23: Yaşa Göre Hastaliksız Sağkalım Oranları

Cinsiyet bakımından hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında hastaliksız sağkalım hızlarının erkeklerde %58,1, kadınlarda %51,4 olduğu görüldü. Ortalama hastaliksız sağkalım süreleri erkeklerde $44,53 \pm 1,60$ ay iken, kadınlarda $41,24 \pm 2,58$ ay idi. Hastaliksız sağkalım oranı bakımından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (log rank: 1,103, $p=0,294$) (Şekil 24). Erkek hastalarda hastaliksız sağkalım oranının kadın hastalara göre 1,24 kat daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [HR: 1,240; %95 güven aralığı (0,828 – 1,857) $p=0,297$].



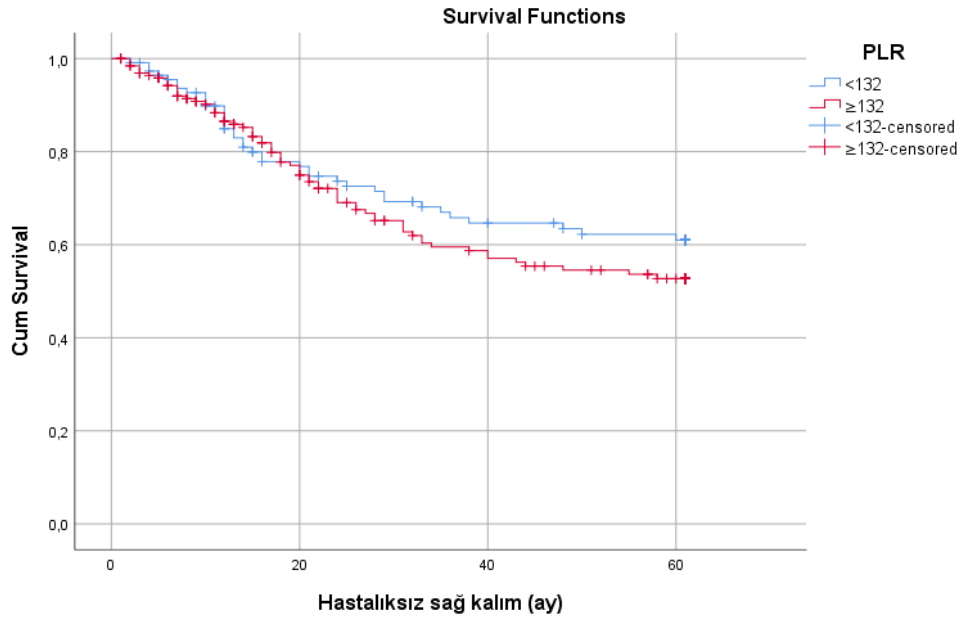
Şekil 24: Cinsiyete göre hastaliksız sağkalım oranları

Hastaliksız sağkalım oranları NLR değerleri 2,8'in altında olan hastalarda %60,5 iken, 2,8 ve üzerinde olanlarda %48,6 olduğu bulundu. Ortalama hastaliksız sağkalım süreleri NLR değerleri 2,8'in altında olan hastalarda $45,77 \pm 1,67$ ay, NLR değeri 2,8 ve üzerinde olan hastalarda $39,8 \pm 2,32$ ay olduğu görüldü. Hastaliksız sağkalım oranı bakımından NLR değerleri 2,8'in altında olan hastalar ile 2,8 ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (log rank: 3,835, $p=0,05$) (Şekil 25). NLR değerleri 2,8'in altında olan hastalarda hastaliksız sağkalım oranının 2,8 ve üzerinde olan hastalara göre 1,46 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [HR: 1,461; %95 güven aralığı (0,995 – 2,144) $p=0,053$].



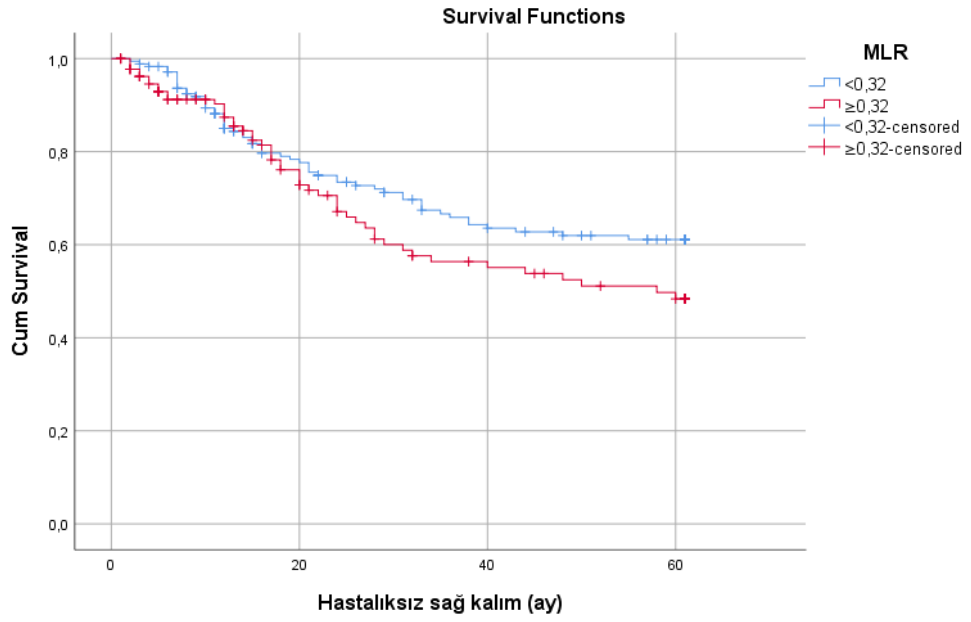
Şekil 25: NLR değerlerine göre hastaliksız sağkalım oranları

PLR değerleri için hastaliksız sağkalım oranlarına bakıldığında PLR değeri 132'nin altında olan hastalarda %61 iken, 132 ve üzerinde olan hastalarda %52,7 olduğu, ortalama hastaliksız sağkalım PLR değeri 132'nin altında olanlarda $45,19 \pm 2,16$ ay, 132 ve üzerinde olanlarda ise $42,42 \pm 1,76$ ay olduğu belirlendi. PLR değerleri 132'nin altında olan hastalar ile 132 ve üzerinde olan hastalarda hastaliksız sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir fark görülmedi (log rank: 1,083, $p=0,298$) (Şekil 26). PLR değerleri 132'nin altında olan hastalarda hastaliksız sağkalım oranının 132 ve üzerinde olan hastalara göre 1,23 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [HR: 1,232; %95 güven aralığı (0,829 – 1,832) $p=0,302$].



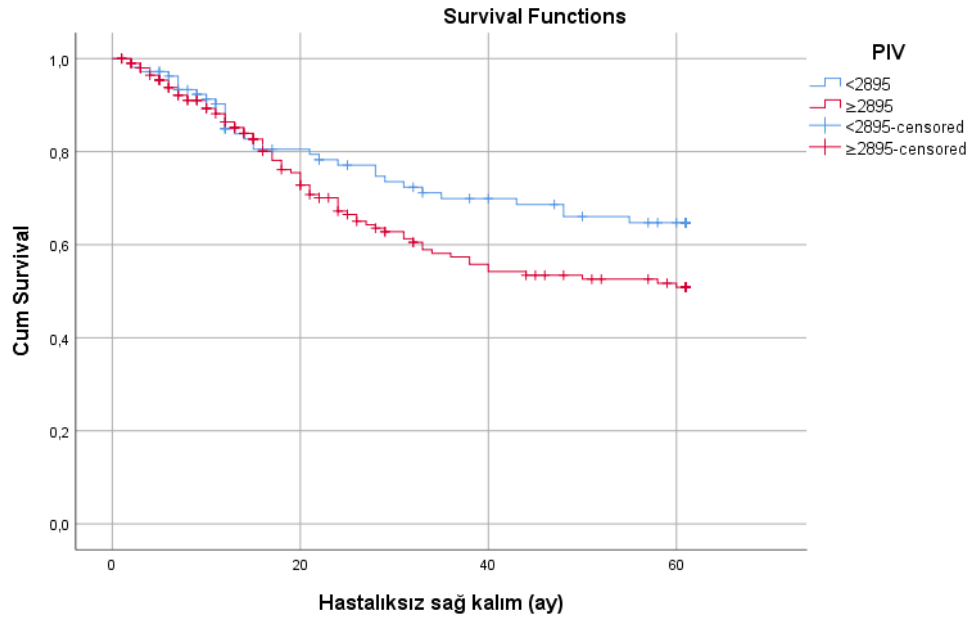
Şekil 26: PLR değerlerine göre hastaliksız sağkalım oranları

Hastaliksız sağkalım oranları incelendiğinde MLR değeri 0,32'nin altında olan hastalarda %61,1 olduğu, 0,32 ve üzerinde olan hastalarda %48,4 olduğu, ortalama hastaliksız sağkalım MLR değeri 0,32'nin altında olanlarda $45,14 \pm 1,73$ ay, 0,32 ve üzerinde olanlarda ise $41,17 \pm 2,20$ ay olduğu belirlendi. MLR değerleri 0,32'nin altında olan hastalar ile 0,32 ve üzerinde olan hastalarda hastaliksız sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir fark görülmedi (log rank: 2,759, $p=0,097$) (Şekil 27). MLR değerleri 0,32'nin altında olan hastalarda hastaliksız sağkalım oranının 0,32 ve üzerinde olan hastalara göre 1,38 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [HR: 1,376; %95 güven aralığı (0,940 – 2,014) $p=0,10$].



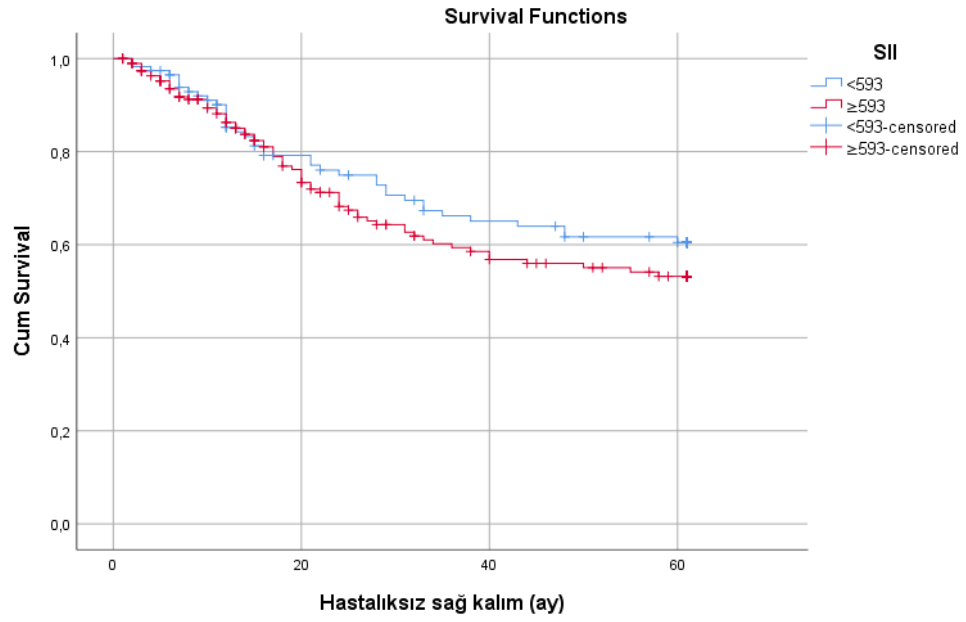
Şekil 27: MLR Değerlerine Göre Hastaliksız Sağkalım Oranları

Hastaliksız sağkalım oranları PIV değerleri 2895'in altında olan hastalarda %64,7 iken, 2895 ve üzerinde olanlarda %50,8 olduğu bulundu. Ortalama hastaliksız sağkalım süreleri PIV değerleri 2895'in altında olan hastalarda $46,88 \pm 2,17$ ay, PIV değeri 2895 ve üzerinde olan hastalarda $41,54 \pm 1,74$ ay olduğu görüldü. Hastaliksız sağkalım oranı bakımından PIV değerleri 2895'in altında olan hastalar ile 2895 ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (log rank: 3,596, $p=0,058$) (Şekil 28). PIV değerleri 2895'in altında olan hastalarda hastaliksız sağkalım oranının 2895 ve üzerinde olan hastalara göre 1,49 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [HR: 1,486; %95 güven aralığı (0,982 – 2,250) $p=0,061$].



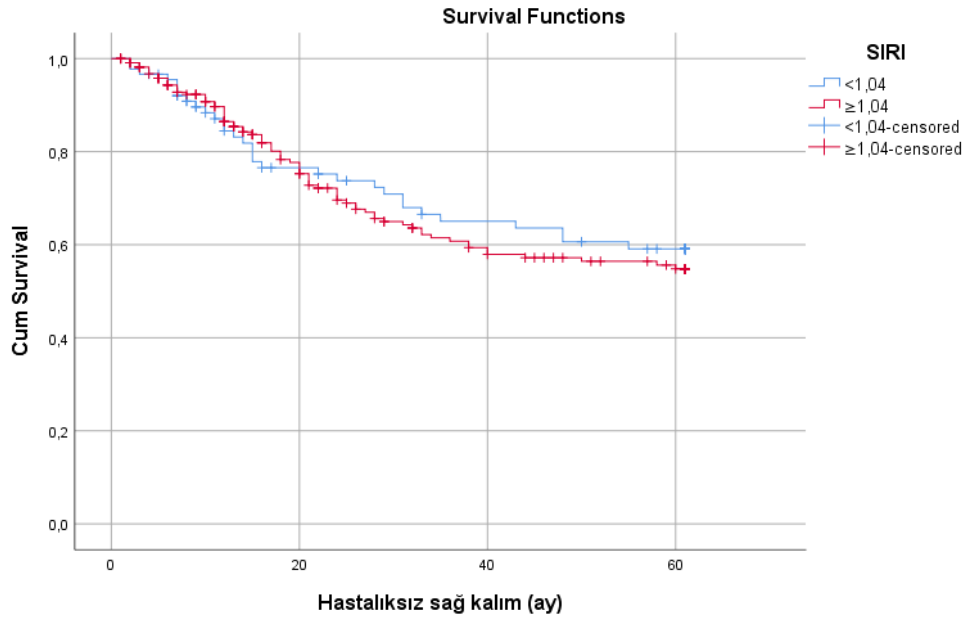
Şekil 28: PIV Değerlerine Göre Hastaliksız Sağkalım Oranları

SII değerleri için hastaliksız sağkalım oranlarına bakıldığında SII değeri 593'ün altında olan hastalarda %60,5 iken, 593 ve üzerinde olan hastalarda %53,2 olduğu, ortalama hastaliksız sağkalım SII değeri 593'ün altında olanlarda $45,39 \pm 2,11$ ay, 593 ve üzerinde olanlarda ise $42,33 \pm 1,78$ ay olduğu belirlendi. SII değerleri 593'ün altında olan hastalar ile 593 ve üzerinde olan hastalarda hastaliksız sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir fark görülmedi (log rank: 1,148, $p=0,284$) (Şekil 29). SII değerleri 593'ün altında olan hastalarda hastaliksız sağkalım oranının 593 ve üzerinde olan hastalara göre 1,24 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [HR: 1,239; %95 güven aralığı (0,835 – 1,837) $p=0,288$].



Şekil 29: SII Değerlerine Göre Hastalıksız Sağkalım Oranları

SIRI değerleri için hastalıksız sağkalım oranları incelendiğinde SIRI değeri 1,04'ün altında olan hastalarda %59,1 iken, 1,04 ve üzerinde olan hastalarda %54,8 olduğu, ortalama hastalıksız sağkalım SIRI değeri 1,04'ün altında olanlarda $44,63 \pm 2,47$ ay, 1,04 ve üzerinde olanlarda ise $43,06 \pm 1,64$ ay olduğu belirlendi. SIRI değerleri 1,04'ün altında olan hastalar ile 1,04 ve üzerinde olan hastalarda hastalıksız sağkalım süreleri bakımından anlamlı bir fark görülmedi (log rank: 0,223, $p=0,637$) (Şekil 30). SIRI değerleri 1,04'ün altında olan hastalarda hastalıksız sağkalım oranının 1,04 ve üzerinde olan hastalara göre 1,11 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [HR: 1,105; %95 güven aralığı (0,728 – 1,679) $p=0,639$].



Şekil 30: SIRS değerlerine göre hastaliksız sağkalım oranları

Tüm bağımsız değişkenlerin (yaş, cinsiyet, NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRS değerleri) hastaliksız sağkalım üzerinde tek başına olan etkileri için anlamlı sonuçlar bulunmadığından çoklu model oluşturulmadı.

Nüks kanser gelişimine etkisi olabileceği düşünülen değişkenler (yaş, cinsiyet, NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRS değerleri) ile tek değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizindeki nüks kanser gelişimine etki eden bağımsız risk faktörleri Tablo X6’da gösterildi (Tablo 7).

Tablo 7: Nüks Kanser Gelişimi İçin Yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	OR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	Ref		
Kadın	1,991	1,268 – 3,125	0,003
Yaş			
<65	Ref		
≥65	1,094	0,701 – 1,707	0,691
NLR			

<2,8	Ref		
≥2,8	1,227	0,818 – 1,994	0,282
PLR			
≥132	Ref		
<132	1,345	0,861 – 2,100	0,193
MLR			
<0,32	Ref		
≥0,32	1,345	0,861 – 2,100	0,193
PIV			
≥2895	Ref		
<2895	1,152	0,738 – 1,797	0,533
SII			
≥593	Ref		
<593	1,345	0,861 – 2,100	0,193
SIRI			
≥1,04	Ref		
<1,04	1,745	1,114 – 2,733	0,015

OR: risk oranı (odds ratio), %95 GA: %95 güven aralıkları.

Buna göre yaşı (65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri) nüks kanser gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü [OR: 1,094, %95 GA (0,701 – 1,707), p=0,691].

Cinsiyet açısından nüks kanser gelişimi riski incelendiğinde, kadınlarda erkeklere göre nüks kanser gelişme riskinin 2 kat daha fazla olduğu bulundu ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu tespit edildi [OR: 1,991, %95 GA (1,268 – 3,125), p=0,003].

İnflamatuvar biyobelirteçlerden NLR değerlerine bakıldığında NLR değeri 2,8 ve üzerinde olan hastalarda, 2,8'in altında olanlara göre nüks kanser gelişme riski 1,3 kat daha fazla olduğu görüldü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [OR: 1,227, %95 GA (0,818 – 1,994), p=0,282].

Hastaların PLR değerlerine göre nüks kanser gelişme riski incelendiğinde PLR değeri 132'nin altında olan hastalarda, 132 ve üzerinde olan hastalara göre nüks kanser

gelişme riskinin 1,4 kat daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [OR: 1,345, %95 GA (0,861 – 2,100), p=0,193].

MLR değerlerine göre nüks kanser gelişme riski değerlendirildiğinde MLR değerleri 0,32 ve üzerinde olan hastalarda nüks kanser gelişme riski MLR değeri 0,32'nin altında olanlara göre 1,4 kat daha fazla olduğu bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [OR: 1,345, %95 GA (0,861 – 2,100), p=0,193].

Hastaların PIV değerlerine bakıldığında PIV değeri 2895'in altında olan hastalarda, 2895 ve üzerinde olan hastalara göre nüks kanser gelişme riskinin 1,2 kat daha fazla olduğu bulundu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [OR: 1,152, %95 GA (0,738 – 1,797), p=0,533].

SII değerlerine göre nüks kanser gelişme riski incelendiğinde SII değeri 593'ün altında olan hastalarda nüks kanser gelişme riskinin SII değerleri 593 ve üzerinde olan hastalara göre 1,4 kat daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi [OR: 1,345, %95 GA (0,861 – 2,100), p=0,193].

Hastaların SIRI değerlerine göre nüks kanser gelişme riski incelendiğinde SIRI değerleri 1,04'ün altında olan hastalarda, 1,04 ve üzerinde olan hastalara göre nüks kanser gelişme riskinin 1,8 kat daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu [OR: 1,745, %95 GA (1,114 – 2,733), p=0,015].

Tek değişkenli analizlerin ardından nüks kanser gelişiminde etkisi olabileceği düşünülen değişkenler ile “Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeli” (Enter metodu ile) oluşturuldu. Bu modelde bağımsız değişkenler dahil edilmeden önceki başlangıç - 2 Log Olasılık Değeri (-2 Log likelihood) 431,138 iken, değişkenler dahil ettikten sonra son modelde bu değer 406,635'e düşmüştür. Hosmer ve Lemeshow testine göre p=0,004 olarak bulundu ve modelin anlamlı olduğu görüldü. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde nüks kanser gelişimi görülme olasılığı üzerindeki etkili olabilecek değişkenler Tablo 8 ve Şekil 31'de gösterildi (Tablo 8 ve Şekil 31).

Tablo 8: Nüks Kanser Gelişimi Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları, %95 Güven Aralıkları ve P Değerleri

Değişkenler	OR	%95 GA	p değeri
Cinsiyet			
Erkek	Ref		
Kadın	1,620	0,994 – 2,641	0,877
Yaş			
<65	Ref		
≥65	0,963	0,593 – 1,561	0,053
NLR			
<2,8	Ref		
≥2,8	1,552	0,864 – 2,788	0,141
PLR			
≥132	Ref		
<132	1,351	0,760 – 2,401	0,305
MLR			
<0,32	Ref		
≥0,32	1,617	0,933 – 2,803	0,087
PIV			
<2895	Ref		
≥2895	2,683	1,077 – 6,685	0,034
SII			
≥593	Ref		
<593	1,421	0,636 – 3,175	0,392
SIRI			
≥1,04	Ref		
<1,04	3,476	1,475 – 8,189	0,004

OR: risk oranı (odds ratio), %95 GA: %95 güven aralıkları.

Çok değişkenli lojistik regresyon modeline göre; yaşın ve cinsiyetin nüks kanser gelişimi görülme olasılığı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla, p=0,877 ve p=0,053).

Nüks kanser gelişimi görülme riskinin NLR değerleri 2,8 ve üzerinde olan hastalarda, 2,8'in altında olan hastalara göre 1,6 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi [OR: 1,552, %95 GA (0,864 – 2,788), p=0,141].

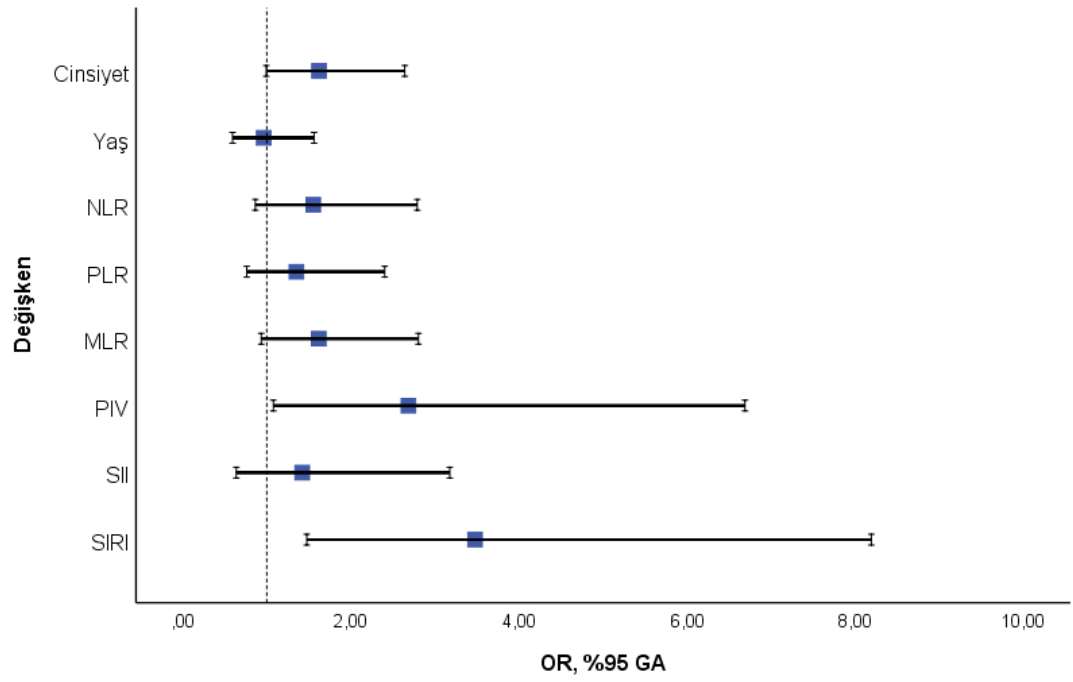
PLR değerleri 132'nin altında olan hastalarda nüks kanser gelişimi görülme riskinin, PLR değeri 132 ve üzerinde olan hastalara göre 1,4 kat daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [OR: 1,351, %95 GA (0,760 – 2,401), p=0,305].

MLR değerleri 0,32 ve üzerinde olan hastalarda nüks kanser gelişimi görülme riskinin, MLR değerleri 0,32'nin altında olan hastalara göre 1,6 kat daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi [OR: 1,617, %95 GA (0,933 – 2,803), p=0,087].

PIV değerleri 2895 ve üzerinde olan hastalarda, 2895'in altında olan hastalara göre nüks kanser gelişimi görülme riskinin 2,7 kat daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu bulundu [OR: 2,683, %95 GA (1,077 – 6,685), p=0,034].

SII değerleri 593'ün altında olan hastalarda nüks kanser gelişimi görülme riskinin, SII değerleri 593 ve üzerinde olan hastalara göre 1,4 kat daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü [OR: 1,421, %95 GA (0,636 – 3,175), p=0,392].

SIRI değerleri 1,04'ün altında olan hastalarda, 1,04 ve üzerinde olan hastalara göre nüks kanser gelişimi görülme riskinin 3,5 kat daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu tespit edildi [OR: 3,476, %95 GA (1,475 – 8,189), p=0,004].



Şekil 31: Nüks Kanser Gelişimi Görülme Riski İçin Yapılan Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Modeldeki (Enter Yöntemi) Bağımsız Değişkenler İçin Risk Oranları (OR) ve %95 Güven Aralıkları

5. TARTIŞMA

Enflamatuvar biyobelirteçlerin, 5 yıllık sağkalım, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve nüks üzerindeki etkileri mide kanseri dahil olmak üzere farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir (94). Enflamatuvar biyobelirteçlerin 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkisi, hastalık çeşidine ve hastaya bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte, belirli enflamatuvar biyobelirteçlerin yüksek seviyelerinin çeşitli koşullarda daha düşük 5 yıllık sağkalıma neden olduğu literatürdeki çalışmalarda yer almaktadır (95).

Çalışmamızda, yaşın, nüks kanser gelişiminin, NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRI enflamatuvar biyobelirteçlerinin her biri ayrı ayrı analiz edildiğinde 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkisi literatürle uyumlu bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu enflamatuvar belirteçler birlikte analiz edildiğinde ise NLR, nüks ve yaşın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu doğrultuda çalışmamız, NAK almayan mide kanserli hastalarda ameliyat öncesi bakılan NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRI enflamatuvar biyobelirteçleri ile 65 yaş üstü olmanın ve hastalarda nüks gelişmesinin mortaliteyi tahmin etmede etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Hirahara ve ark.'nın mide kanserli hastalarda immünoinflamasyon temelli biyobelirteçlerin prognostik değerinin karşılaştırılması başlıklı çalışmasında, enflamasyon açısından sınıflandırılmış mide kanseri hastalarında SII'nin 65 yaş üstü hastalarda sağkalımı etkileyerek istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir (96). Deng ve ark.'nın mide kanseri hastalarında ameliyat öncesi inflamatuvar yanıt biyobelirteçlerinin prognostik değeri ve öngörücü bir model oluşturulması başlıklı çalışmasında, enflamatuvar biyobelirteçlerin kanser spesifik sağkalımda 65 yaş üzeri hastaların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu raporlamıştır (97). Zhang ve ark.'nın kırılmalılığın enflamatuvar biyobelirteçleri: bir derleme başlıklı çalışmasında ise, yaşlanmaya bağlı olarak enflamatuvar faktörlerin konsantrasyonunun giderek arttığını ve enflamatuvar faktörlerin, kas proteini bozulmasını hızlandırarak immün yanıtın zayıfladığını bildirmiştir (98).

Çalışmamızda, 65 yaş üstü hastaların enflamatuvar biyobelirteçlerin mortalite durumlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Mortalite durumlarına bağlı olarak 65 yaş üzeri hastaların %14,8'i sağken, %85,2'si ex olduğu analiz edilmiştir. Yaşa bağlı olarak enflamatuvar yanıt değerlendirmek ve cerrahi zorlukları öngörerek karar verme sürecine rehberlik etmek için preoperatif enflamatuvar biyobelirteç düzeylerinin kontrolü sağlanarak optimal tedavi planlamaları sağlanılabilir. Postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresi, tedaviye yanıt ve genel sağkalım gibi sonuçlar hastanın enflamatuvar biyobelirteç durumundan etkilenebilir. Bu belirteçler sayesinde cerrahi müdahalelerin risk-yarar oranını değerlendirmek ve cerrahi yaklaşımı buna göre uyarlamak gerekebilir. Ayrıca, enflamatuvar biyobelirteçler, hem cerrahi planlama hem de klinik yönetim için değerli bilgiler sağlayarak yaşlı bireylerde mide kanseri tedavisine daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlayabilir.

Birçok çalışma, mide kanserli hastaların yaklaşık %70'inin cerrahi sonrası 2 yıl içinde tanımlanan erken tümör nüksü yaşadığını bildirmiştir. Nüks, mide kanserinde sık görülen bir durumdur ve küratif rezeksiyondan sonra hastaların %60'ından fazlasında nüks görülmektedir (99, 100). Jiang ve ark.'nın yaptığı çalışmada peritoneal nüks, mide kanseri için küratif amaçlı ameliyattan sonra nüksün baskın paternidir ve kötü bir prognozla ilişkilidir (101). Ameliyatın kapsamı, ameliyat sonrası komplikasyonlar (enfeksiyöz komplikasyonlar dahil) ve çıkarılan negatif lenf nodu sayısı gibi faktörler nüks riskini etkilemektedir (102). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lokal ileri mide kanserli hastalarda nüks tehlikelerinin oluştuğunu belirtmiştir (103). Kim ve ark.'nın mide kanserli hastalarda yaptığı randomize klinik çalışmasında mide kanseri hastaları için 5 yıllık genel sağkalım oranlarının %93,3 ile %94,2 arasında değişen yüksek oranlarda olabileceğini bildirmiştir (104). Ito ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise nüks durumu mide kanserinde 5 yıllık sağkalımı önemli ölçüde etkilediği ve tedavi farklılığına göre sağkalım oranlarının değiştiğini belirtmiştir (105). Asemptomatik nüksün saptanmasının küratif rezeksiyon sonrası sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiş ve bu da sürveyansın önemini vurgulamaktadır (106).

Çalışmamızda nüks durumuna göre hastaların 5 yıllık sağkalımları literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Sağkalım hızları, nüks olmayan hastalarda %37,3 iken nüks görülen hastalarda %1,9 olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Adjuvan tedavi de dahil olmak üzere spesifik tedavi yaklaşımı, mide kanseri hastalarında sağkalım oranlarını ve nüks durumunu etkileyebilir. Bireysel hasta özelliklerinin, tümör evresinin ve diğer faktörlerin mide kanserinde nüks durumuna göre 5 yıllık sağkalımın klinik önemini etkileyebileceğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Klinik önem, başlangıç tedavisinin etkinliğini ve uzun vadeli başarı olasılığını değerlendirme yeteneğinde yatmaktadır. Bir hastada nüks görülmesi, kanserin tamamen ortadan kaldırılamadığını veya daha agresif hale geldiğini gösterebilir. Hasta ameliyattan sonraki ilk beş yıl içinde nüks yaşarsa, bu durum ilk ameliyat sırasında bazı kanser hücrelerinin tamamen çıkarılmadığını veya kanserin daha agresif hale geldiğini gösterebilir. Bu gibi durumlarda, 5 yıllık sağkalım oranı daha düşük olabilir ve bu da tekrarlayan mide kanserinin yönetimindeki zorlukların ve potansiyel karmaşıklıkların altını çizmektedir. Nüks durumuna göre 5 yıllık sağkalım oranlarının izlenmesi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve prognoz hakkında bilgiler sağlamaktadır. Hastaların yaşadıkları herhangi bir yeni semptom veya sorun hakkında hekimlere bilgi vermeleri önemlidir, çünkü semptomlar mide kanserinin nüksetmesi veya başka hastalıkların belirtileri olabilmektedir.

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) mide kanseri hastalarının beş yıllık sağkalımında prognostik öneme sahiptir. Araştırmalar, artmış NLR'nin daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Birçok çalışma, sistemik enflamasyon ile onkolojik cerrahi sonrası komplikasyonlar arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (107).

Mohri ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı bir çalışmada, yüksek NLR'nin postoperatif enfeksiyöz komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle, yüksek NLR'ye sahip hastalarda artmış nüks ve daha kötü prognoz olduğunu belirtmiştir (108). Zhao ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, NLR'si yüksek olan hastaların, NLR'si düşük olanlara kıyasla daha düşük beş yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. NLR'si yüksek olan hastalar için beş yıllık spesifik sağkalım oranları %37,5 iken, NLR'si normal olanlar %75,0 ile daha yüksek oranlar sahip olduğu gösterilmiştir (109). Nguyen ve ark.'nın mide kanserli hastalarda NLR'nin tanıl ve prognostik değerini anlatan çalışmasında ise yüksek NLR'nin

düşük 5 yıllık genel sağkalım oranı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu belirtmiştir (110). Szor ve ark.'nın 2018 yılında rezeke edilmiş mide kanserinde nötrofil/lenfosit oranının prognostik rolü sistematik bir inceleme ve meta-analiz başlıklı çalışmasında, yüksek NLR'nin daha düşük 5 yıllık genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu doğrultuda NLR'nin değerlendirilmesinde küratif rezeksiyon uygulanan mide kanseri hastalarında genel ve hastalıksız sağkalımı öngörmek için kolay ve uygun maliyet yöntemdi olduğunu belirtmiştir (111). Mevcut araştırmalara dayanarak, mide kanseri hastalarında daha yüksek nötrofil/lenfosit oranı (NLR) daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde NLR'nin 5 yıllık sağkalım üzerine etkisi anlamlı olarak bulunmuştur ($p < 0,05$). Tüm hastalarda NLR değerleri ortalama $3,02 \pm 1,83$ ve medyan değeri 2,61 (min: 0,66 – maks: 15,75) olarak bulunmuştur. NLR değerleri 2,8'in altında olan hastaların %33,1'u (ortalama sağkalım 40,48 ay), 2,8'in üzerinde olan hastalar %14,2 olarak belirlenmiştir (ortalama sağkalım) ($p < 0,001$). Yüksek NLR, ilerlemiş tümör evreleri ve daha kötü klinik sonuçlarla korelasyon gösteren artmış sistemik enflamasyonun göstergesidir. NLR, risk sınıflandırmasında 5 yıllık sağkalımda azalma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Preoperatif değerlendirmenin bir parçası olarak NLR göz önünde bulundurulduğunda cerrahi tedavinin kapsamı ve adjuvan tedavilere duyulan ihtiyaç hakkındaki kararları etkileyebilir. NLR, postoperatif izleme için kullanılabilir ve devam eden veya artan değerler potansiyel komplikasyonlara veya hastalık nüksüne işaret etmesinde belirleyici bir markır olabilir. Özetle, NLR'nin izlenmesi, mide kanseri hastalarının enflamatuvar durumu hakkında değerli bilgiler sağlayarak hem klinik hem de cerrahi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Trombosit-lenfosit oranı (PLR), kanser prognozu ile ilişkili olarak çalışılmış bir biyobelirteçtir. Cao ve ark.'nın mide kanserinde trombosit-lenfosit oranının (PLR) genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü sistematik bir inceleme ve meta-analiz çalışmasında, PLR mide kanserli hastalarda kötü genel sağkalım ile ilişkilendirildiğini bildirmiştir (74). Zhu ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise preoperatif PLR'nin patolojik özelliklerle ilişkili olduğunu ve müsinöz gastrik karsinomun sağkalım üzerinde bağımsız olarak değerlendirilebileceğini belirtmiştir (112). Zhang ve ark.'nın

mide kanserinde trombosit-lenfosit oranının (PLR) klinikopatolojik ve prognostik önemi: güncellenmiş bir meta-analiz başlıklı çalışmada, preoperatif yüksek PLR, kötü genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için prognostik bir faktör olduğunu ve mide kanserli hastalarda kötü klinikopatolojik parametrelerle ilişkili olduğunu göstermiştir (113). Ohe ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise kemosenitivite için hem kanser immünitesi hem negatif faktör olarak trombositleri hem de pozitif faktör olarak lenfositleri içeren PLR'nin herhangi bir kuruluştaki ölçülebilen basit ve kullanışlı bir prediktör olduğunu göstermiştir (114). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada PLR sadece cerrahi tedavi ile değil aynı zamanda kemoterapi ile tedavi edilen ileri evre mide kanserli hastalarda da genel sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmektedir (115).

Çalışmamızda, literatürle paralel doğrultuda PLR'nin 5 yıllık sağkalım üzerine etkisi anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). PLR'nin 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında kesme değerinin (cut-off) altında olan hastalar %35,4 (ortalama sağkalım 40,18 ay), üstünde olan hastalar %19,1 (ortalama sağkalım 32,32 ay) olarak belirlendi ($p=0,001$). Yüksek tedavi öncesi PLR, mide kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım sonuçları üzerinde önemli bir etkiyle ilişkilidir. Bu korelasyon, daha yüksek PLR'nin daha agresif bir hastalığa ve daha kötü prognoza işaret edebileceğini göstermektedir. Trombositler ve lenfositler arasındaki karmaşık etkileşim, tümör ilerlemesini ve immün yanıtı etkileyerek sağkalım üzerinde gözlemlenen etkilere katkıda bulunmaktadır. PLR'nin izlenmesi, hastaların sınıflandırılmasına ve tedavi stratejilerinin bireysel risk profillerine göre uyarlanmasına yardımcı olabilir. PLR aynı zamanda cerrahide, özellikle de prognostik bir belirteç olarak rol oynaması açısından önem taşımaktadır. Cerrahi ortamlarda PLR, bir hastanın genel enflamatuvar ve immün durumunu değerlendirmek için değerli bir markır olarak kabul edilmektedir. Yüksek PLR, cerrahi sonuçları etkileyerek ve karar verme sürecini etkileyerek daha agresif bir hastalığa işaret edebilir. Preoperatif PLR'nin anlaşılması, klinik açıdan hastaları risk profillerine göre daha iyi sınıflandırılmasına olanak tanıyabilir. Tedavi planlarının uyarlanmasına, perioperatif bakımın optimize edilmesine ve potansiyel olarak postoperatif komplikasyonların öngörülmesine yardımcı olabilir. PLR'nin izlenmesi, cerrahiye daha kapsamlı bir yaklaşıma katkıda bulunabilir, kişiselleştirilmiş müdahaleleri kolaylaştırabilir ve genel hasta yönetimini iyileştirebilir. PLR için

optimal cut-off değeri ve bunun klinik önemi farklı cerrahi prosedürler ve hasta popülasyonları arasında değişiklik gösterebilir. Bununla birlikte, PLR'nin 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkisinin önemini tam olarak anlamak ve cerrahi uygulamada kullanımına yönelik standart kılavuzlar oluşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

MLR, gastrektomi uygulanan mide kanseri hastalarında prognostik bir indikatör olarak incelenmiştir. Daha yüksek MLR, mide kanserli hastalarda daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. An ve ark.'nın gastrektomi yapılan mide kanserli hastalarda sağkalım belirleyicisi olarak monosit/lenfosit oranı bir kohort çalışması başlıklı çalışmasında, MLR'nin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım üzerinde önemli bir belirleyici faktör olduğunu, aynı zamanda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımı öngörmeye TNM evresinden daha iyi performans gösterdiğini ön sürmüş, MLR'nin gastrektomi öncesinde kötü sağkalımlı hastaları daha iyi ayırt etmesine yardımcı olabileceğini söylemiştir (116). Wang ve ark.'nın yaptığı farklı bir çalışmada ise düşük MLR seviyelerinin cerrahi ile tedavi olan hastalarda daha iyi bir sağkalım sonucu ile ilişkilendirildiğini belirtmiştir (117). Chen ve ark.'nın 2021 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise MLR'deki başlangıç ve erken dönem değişikliklerinin mide kanseri hastalarında sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu rapor etmiştir (118). MLR üzerinde yapılan farklı bir çalışmada, yüksek MLR seviyelerinin sadece mide kanseri üzerinde değil farklı kanser tipleri üzerinde de erken nüks ve kötü 5 yıllık sağkalım oranına sahip olduğu bildirilmiştir (119).

Çalışmamızda MLR'inin 5 yıllık sağkalım üzerinde etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum literatür ile tutarlılık göstermektedir. MLR kesme değeri altında olan hastalarda %31,8 (ortalama sağkalım 38,99 ay), kesme değeri üzerinde olan hastalarda %16,2 (ortalama sağkalım 30,2 ay) olarak saptandı ($p<0,001$). MLR'nin sistemik inflamasyon ve immün yanıt arasındaki dengeyi yansıttığı düşünülmektedir. Yüksek MLR, daha agresif bir tümör davranışına işaret edebilir ve mide kanseri hastalarının cerrahi yönetiminde prognostik bir faktör olarak düşünülebilir. Hastanın genel sağlığını ve prognozunu değerlendirirken MLR dikkate alınarak, ameliyatın kapsamı ve ameliyat sonrası bakımla ilgili kararları etkileyebilir. MLR, mide kanseri hastalarında prognozu ve cerrahi sonuçları etkileyebilen sistemik inflamasyon ve immün yanıtın bir belirteci olarak öne sürülebilir. MLR, hastaların

sistemik enflamatuvar yanıtı ve immün durumu hakkında bilgi sağlayarak mide kanserinde cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağkalım üzerinde ve postoperatif hasta konforunu sağlamada önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda MLR, risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir ve tedavi kararlarını yönlendirebilir. Tedavi süresince izlenmesi, tedavi yanıtı ve hastalığın ilerlemesi hakkında da bilgi sağlayabilir.

Mide kanseri özelinde, MLR'nin anlaşılması hastalığın ciddiyetini değerlendirmede, hasta sonuçlarını tahmin etmede ve genel sağkalımı iyileştirmek için tedavi stratejilerini uyarlamada değerli olabilir. Yüksek MLR kötü prognoz ile ilişkili olduğu için kanser hücresiyle etkileşime giren enflamatuvar hücreler, tümör hücresi proliferasyonunu ve metastaz yapma olasılığını arttırabilir. Bu bağlamda cerrahi müdahale sırasında bu değerlendirmeler önemli bir rehber olma özelliği taşıyabilir. Sağkalım ve rekürrens değerlendirmesinde MLR'nin düşük olması, daha olumlu bir prognoz ve uzun vadeli sağkalımın daha yüksek olabileceğine işaret edebilir. Sonuç olarak MLR, hastanın immün sistem durumunu değerlendirmede, tedavi stratejilerini optimize etmede ve uzun vadeli sağkalımın tahmin edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. MLR değerleri düzenli olarak takip edilerek hatalara daha etkili ve kişiselleştirilmiş bir tedavi planlaması sunulabilir.

Mide kanseri hastalarında tedavi öncesi pan-immün inflamasyon değerinin (PIV) prognostik önemi araştırılmaları konu olmaktadır. PIV, kanser hastalarında prognozu tahmin etmek için kullanılabilen, periferik kan bazlı, kolay erişilebilir bir immün belirteçtir. Sistemik immün yanıtın bir ölçüsü olan PIV, mide kanserinde 5 yıllık sağkalım sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Wang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Pan-immün inflamasyon değerinin (PIV) mide kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkisi, küratif rezeksiyondan sonra bile %30-50'de kalmasına neden olmaktadır (120). Bu durum, küratif cerrahi uygulanmasına rağmen lokal ileri mide kanser hastalarında 5 yıllık sağkalım oranının nispeten düşük olduğunu göstermektedir.

Daha yüksek PIV değerleri, daha güçlü bir immün yanıtının göstergesidir. Jing ve ark.'nın kanser hastalarında tedavi öncesi pan-immün-inflamasyon değerinin prognostik önemi 30 çalışmanın güncellenmiş bir meta-analizi, başlıklı çalışmasında

yüksek PIV değerlerine sahip hastaların 5 yıllık sağkalım oranları açısından daha iyi prognoza sahip olma eğiliminde olduğunu belirtmiştir (121). Bu durum, daha güçlü bir pan-immün yanıtın mide kanseri hastalarında daha iyi sonuçlara katkıda bulunabileceği anlamına gelmektedir. Yeh ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yüksek PIV değeri kanser hastalarında daha kötü genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, lokorejyonel nüksüz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (122). Güven ve ark.'nın pan-immün-inflamasyon değeri ile kanser prognozu arasındaki ilişki: sistematik bir inceleme ve meta-analiz başlıklı çalışmasında, yüksek PIV değerinin genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde negatif bir ilişki olduğunu ve daha yüksek PIV değerinin metastatik veya metastatik olmayan, hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi dahil olmak üzere çeşitli klinik senaryolarda negatif prognostik bir faktör olduğunu göstermişlerdir (123). Mide kanseri hastalarında PIV'in 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin spesifik çalışmalar sınırlılık göstermektedir. Yapılan başka bir çalışmada, klinik olarak evre III gastrik kanser hastalarında yüksek mikrosatellit instabilitesi varlığında perioperatif tedaviden fayda sağlanamayacağı öngörülerek belirli cut-off değerlerine bağlı tedavi öncesi PIV skorunun patolojik yanıt ve sağkalım açısından olumlu bir öngörü sağlanılabileceği belirtilmiştir (124).

Çalışmamızda PIV'in 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkisi literatürle uyumluluk göstererek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). PIV değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında kesme değerinin altında olan hastalar %37,4 (ortalama sağkalım 40,32 ay), üstünde olan hastalar % 18,5 (ortalama sağkalım 32,47 ay) olarak belirlenmiştir ($p=0,001$). PIV, kolorektal kanser ve metastatik renal hücreli karsinom dahil olmak üzere birçok kanserde umut verici bir prognostik biyobelirteç olarak rapor edilmiştir. Kolorektal kanserli hastalarda uzun vadeli sağkalım sonuçlarını tahmin etmede yardımcı olabilir. PIV, kanser hastalarının prognozunu değerlendirmek için kullanılan sistemik inflamatuvar ve beslenme indekslerinden biri olarak kullanılmasından dolayı postoperatif hastaların immün-inflamatuvar yanıtı ve beslenme durumunu tahmin etmede katkıda bulunabilir. PIV değerinin patolojik yanıt ve sağkalım için pozitif bir öngörü sağlanılabilir. Yüksek PIV, daha iyi prognozla ilişkilendirilen güçlü bir sistemik bağışıklık yanıtının göstergesidir. Klinik açıdan, PIV'in izlenmesi hastanın genel immün durumunun değerlendirilmesine yardımcı

olarak tedavi planlarını buna göre uyarlamasına yardımcı olabilir. Daha yüksek PIV değerleri daha aktif bir immün sisteme işaret edebilir ve potansiyel olarak cerrahi tedavilerin seçimini ve müdahalenin agresifliğini etkileyebilir. Ayrıca, preoperatif ve postoperatif PIV'in değerlendirilmesi, cerrahi müdahalenin immün yanıt üzerindeki etkinliğine dair öngörüler sunabilir.

Mide kanseri hastalarında PIV'in 5 yıllık sağkalım üzerindeki doğrudan etkisi hakkında sınırlı bilgi bulunsa da çalışmamız ve diğer çalışmalar ile birlikte PIV'in farklı kanser türlerinde sağkalım sonuçlarını tahmin etmede prognostik değere sahip olabileceğini düşündürmektedir. PIV mide kanseri hastalarında immün yanıtın ölçülmesinde değerli bir biyobelirteç görevi görerek daha iyi prognostik sonuçlar ve gelişmiş sağkalım oranları için hem klinik hem de cerrahi kararlara rehberlik edebilir. PIV'nin mide kanseri hastalarının sağkalımı üzerindeki spesifik etkisini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi (SII), mide kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranını öngörmede önem taşımaktadır. SII, periferik kan trombosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını birleştiren, konakçı inflamatuvar ve immün yanıtları arasındaki dengeyi yansıtan bir belirteçtir. Uzunoglu ve Kaya'nın yaptığı çalışmada yüksek SII'nin mide kanseri hastalarında daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu ve sistemik inflamasyon ile kanser progresyonu arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir. SII değeri 892'nin üzerinde olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı SII değeri 892 ve altında olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunduğunu raporlamışlardır (125). Fu ve ark.'nın yaptığı gastrik kanserinde sağkalım sonuçlarında sistemik immün-inflamatuvar indeksin prognostik değeri: bir meta-analiz başlıklı çalışmada ise yüksek bir SII değerinin gastrik kanserli hastalarda daha kötü genel sağkalım oranına sahip olduğunu ve daha kötü hastalısız sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (126).

Wang ve ark. gastrik kanserde mide karsinomu için radikal operasyon sonrası hastalarda sistemik immün-inflamasyon indeksinin (SII) prognostik değerini açıklayan çalışmada SII'nin, gastrik kanser mide karsinomunda radikal operasyon sonrası hastalar için uygun, düşük maliyetli ve noninvaziv bir prognostik belirteç olarak hizmet edebileceğini açıklamışlardır (127). Demir ve ark. yaptığı farklı bir çalışmada

ise yüksek SII'nin metastatik mide kanserli hastalarda kötü prognostik bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir (128). Mide kanseri nedeniyle küratif gastrektomi uygulanan 447 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, preoperatif SII'nin mide kanserinde postoperatif sağkalım sonuçlarının yararlı bir öngörücüsü olabileceği bulunmuştur. Çalışmada, $SII \geq 395$ 'i daha kötü genel sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü olarak tanımlamıştır. $SII \geq 395$ grubunun 5 yıllık genel sağkalım oranı %80 olup, bu oran $SII < 395$ grubunkinden (%92,7) önemli ölçüde daha kötü olduğunu saptamışlardır. Peritoneal rekürrens, yüksek SII grubunda düşük SII grubuna göre daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (129). Benzer bir çalışmada ise evre I-II mide kanseri nedeniyle radikal cerrahi uygulanan 548 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, preoperatif SII'nin mide kanserinde uzun vadeli sağkalım sonuçlarının üstün bir öngörücüsü olabileceği bulunmuştur. Çalışmada çeşitli inflamatuvar indeksler, beslenme indeksleri ve tümör belirteçlerinin prognostik öngörü yetenekleri karşılaştırılmış ve SII'nin sağkalım sonucunun en etkili öngörücüsü olduğu bulunmuştur (130).

Çalışmamızda SII'nin 5 yıllık sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). SII değerlerine göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında kesme değerinin altında olan hastalar %35,7 (ortalama sağkalım 40,75 ay), üstünde olan hastalar ise %18,8 (ortalama sağkalım 31,9 ay) olarak sağtanmıştır ($p < 0,001$). İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII), mide kanseri için cerrahi müdahale bağlamında risk sınıflandırması ve karar verme için değerli bilgiler sağlamaktadır. SII'nin preoperatif değerlendirmesinin, değerli bir prognostik belirteç olarak hizmet edebileceğini ve daha yoğun perioperatif bakımdan veya alternatif tedavi stratejilerinden yararlanabilecek hastaları belirlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Operasyon öncesi ve sonrasında SII'nin izlenmesi de cerrahi müdahalenin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve postoperatif yönetimi yönlendirebilir. Cerrahi müdahaleler düşünüldüğünde, daha yüksek bir SII, daha agresif bir kanser fenotipine ve cerrahi sonuçları etkileyebilecek artmış sistemik inflamasyona işaret edebilir. Preoperatif SII, mide kanserinde postoperatif sağkalım sonuçlarının yararlı bir öngörücüsü olabilir. SII'nin prognostik önemini değerlendirmek ve hasta grubunda klinik rutine dahil edilmeden önce en uygun cut-

off değerini belirlemek için daha fazla sayıda hastayla iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), rezektabl mide kanseri olan hastaların prognozu üzerindeki etkisi açısından incelenmiştir. SIRI dahil olmak üzere enflamatuvar yanıtla ilgili indekslerdeki dinamik değişiklikler, bu hastaların prognozuyla ilişkili olarak araştırılmıştır. Çalışma, bu indekslerin özellikle rezektabl mide kanseri olan bireyler için 5 yıllık sağkalım açısından SIRI'de $>50\%$ azalma olan hastaların sağkalım oranının SIRI'de değişiklik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ($p<0,001$), SIRI'de $>50\%$ artış olan hastaların ise SIRI'de değişiklik olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir ($p<0,001$) (131). Yazıcı ve Yegen'nin sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (sırı) neoadjuvan tedavi uygulanmayan mide kanseri hastalarının prognozu için güvenilir bir araç mıdır başlıklı çalışmasında, SIRI'nin postoperatif morbidite için değerli ve etkili bir prediktif gösterge olabileceğini ve mide kanserinin prognozu üzerindeki performansının hala tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir (132). Li ve ark.'nın SIRI, kanser kök hücreleri ve küratif rezeksiyon sonrası lokalize mide adenokarsinomunda sağkalım üzerinde yaptığı çalışmada, SIRI'nin mide kanserli hastalarda kötü sonuçların yararlı bir prognostik göstergesi olduğunu ve yüksek SIRI'ye sahip hastalardaki kötü sonuçların kanser kök hücreleri ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (133).

Çalışmamızda SIRI'nin 5 yıllık sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). SIRI'nin 5 yıllık sağkalım değerlerine bakıldığında kesme değerinin altında olan hastalar 36% (ortalama sağkalım 39,40 ay), üzerinde olan hastalar $20,6\%$ (ortalama sağkalım 33,47 ay) olarak analiz edildi ($p=0,01$). Bu durum SIRI'nin mide kanserinde değerli bir prognostik gösterge görevi görerek hastalığın ilerlemesinin ve nüksünün değerlendirilmesine yardımcı olduğunun belirtecidir. Mide kanserinde cerrahi müdahaleler, enflamatuvar yanıtlar da dahil olmak üzere hastanın genel sağlık durumunun kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını gerektirmektedir. Çalışmalar, yüksek SIRI seviyelerinin daha yüksek mide kanseri progresyonu ve nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. SIRI ameliyat edilebilir mide kanserli hastaların prognozunu değerlendirmek için güvenilir bir indeks olarak kullanılabilir ve ameliyat öncesi ve sonrası SIRI'deki dinamik değişiklikler mide kanserli hastaların

prognozu ile önemli ölçüde ilişkili olabilir. Postoperatif komplikasyonların öngörülmesinde tatmin edici sonuçlar göstererek invaziv olmayan, düşük maliyetli, basit ve tekrarlanabilir bir indeks olan SIRI, radikal bir ameliyattan sonra mide kanseri hastalarının sağkalımını daha objektif ve güvenilir bir şekilde tahmin edebilir ve klinisyenlerin mide kanseri hastalarının ölüm riskini sınıflandırmasına ve makul bireyselleştirilmiş tedavi planları oluşturmaya yardımcı olabilir. Cerrahi kararlar bağlamında, daha yüksek bir SIRI, daha agresif bir enflamatuvar yanıtı işaret edebilir, müdahale seçimini ve ameliyat sonrası bakımı etkileyebilir. Bu bilgiler doğrultusunda tedavi stratejilerini uyarlamak için kullanılabilir ve başarılı sonuç şansını optimize edebilir.

Çalışmamızda NLR, PLR, MLR, PIV, SII ve SIRI enflamatuvar biyobelirteçleri nüks kanser gelişimi açısından tek başlarına değerlendirildiğinde SIRI ve cinsiyetin, birlikte değerlendirildiğinde ise PIV ve SIRI enflamatuvar biyobelirteçlerinin nüks kanser gelişimini tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olduğu tespit edilirken, enflamatuvar biyobelirteçlerin hastalıksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

Pan-immün-inflamasyon değerinin (PIV) mide kanserinde nüks üzerindeki etkisi halen araştırılmaktadır ve bu spesifik kanserde prognostik bir biyobelirteç olarak vaadini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (123). Bununla birlikte, Jing ve ark.'nın yaptığı bir meta analiz çalışmasında PIV'in birden fazla kanser türüne sahip hastalarda umut verici bir prognostik biyobelirteç olduğunu göstermiştir (121). mide kanseri hastalarında PIV skoru ile nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur. PIV skoru belirli bir kesme değerinin üzerinde olan hastalarda, PIV skoru kesme değerinin altında olanlara kıyasla daha yüksek nüks oranı görülmüştür. Yüksek PIV seviyeleri, artmış nüks tümör riskiyle ilişkilidir ve PIV ile değerlendirilen enflamatuvar durum ile mide kanseri hastalarında nüks olasılığı arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (124).

Çalışmamızda, PIV'in nüks kanser gelişimi görülme riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,034$). PIV, mide kanseri olanlar da dahil olmak üzere kanser hastaları için non-invaziv bir prognostik biyobelirteç görevi görmektedir. Çalışmalar, yüksek PIV'nin artmış nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. PIV'in

değerlendirilmesi risk sınıflandırmasına ve tedavi kararına yardımcı olabilir. Klinik olarak, PIV seviyelerinin izlenmesi, hastalığın yeniden ortaya çıkma riski daha yüksek olabilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. PIV ve mide kanseri nüksü arasındaki ilişkinin anlaşılması, cerrahi prosedürler sırasında ve sonrasında karar verme sürecini etkileyebilir. Hastalığın agresifliğini değerlendirirken ve cerrahi rezeksiyonun kapsamını planlarken PIV'i ek bir faktör olarak göz önünde bulundurabilir. Postoperatif olarak, PIV'nin izlenmesi nüksün erken tespitine katkıda bulunarak adjuvan tedavi veya daha yakın gözetim gibi müdahalelerin zamanında yapılmasını sağlayabilir. PIV'in mide kanserinde nüks üzerindeki etkisinin bireysel hasta özelliklerine ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebileceğini belirtmek önemlidir. PIV mide kanserinde nüks üzerindeki etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Prognostik bir biyobelirteç olarak sunduğu vaadi belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Liu ve ark.'nın sistemik enflamasyon yanıt indeksindeki dinamik değişiklikler rezektabl mide kanseri hastalarının sonucunu öngörmesi başlıklı çalışmada, SIRI'nin mide kanserinin nüksetmesi için öngörücü bir araç olarak kullanılabileceğini ve kanserin yeniden ortaya çıkma olasılığını değerlendirmede potansiyel önemine işaret ettiğini belirtmektedir (131). Li ve ark.'nın SIRI, kanser kök hücreleri ve küratif rezeksiyon sonrası lokalize mide adenokarsinomunda sağkalım üzerinde yaptığı çalışmada tedavi gören gastrik adenokarsinom hastalarında SIRI'nin prognostik önemi, nüks olasılığı da dahil olmak üzere sonuçları tahmin etmek için değerli bir gösterge olma potansiyelini vurgulamaktadır (133).

Çalışmamızda, SIRI'nin nüks kanser gelişimi görülme riskinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu analiz edilmiştir ($p=0,004$). SIRI, kandaki nötrofillerin, lenfositlerin ve monositlerin mutlak sayılarını dikkate alan bir sistemik inflamasyon ölçüsüdür. Mide kanserinde radikal cerrahi rezeksiyon uygulamalarında SIRI, nüks ve sağkalım prognozunu öngörmede yardımcı olabilir. Malnütrisyon gibi diğer faktörlerle birlikte, mide kanseri olan aşırı kilolu hastalarda postoperatif sonuç riskini tanımlamak için kullanılabilir. İleri evre mide kanseri vakalarında, prognostik gösterge olarak hastalarda nüks potansiyelini değerlendirmede yardımcı olabilir. SIRI'nin klinik etkilerini ve potansiyel cerrahi uygulamalarını tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmek önemlidir.

Mide kanserinde, inflamatuvar biyobelirteçler ameliyat sonrası genel sağkalımı ve nüksü tahmin etmede önemli bir rol oynamaktadır. İlerlemiş veya metastatik mide kanseri için 5 yıllık sağkalım oranı genellikle düşüktür, %5-20 arasında değişir ve medyan sağkalım süresi 1 yıldan azdır (134). Çeşitli çalışmalar, prognostik göstergeler olarak inflamatuvar belirteçlerin önemini vurgulamaktadır. İnflamatuvar belirteçler tümör evresinin değerlendirilmesine yardımcı olarak cerrahi planlama ve uygun tedavi sürecinin belirlenmesi için değerli bilgiler sağlamaktadır.

Yüksek inflamatuvar belirteçler daha kötü prognoz ve azalmış 5 yıllık sağkalım oranları ile ilişkili olup bu biyobelirteçlerin izlenmesi, daha yüksek risk altındaki hastaların belirlenmesine yardımcı olarak erken müdahaleyi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini kolaylaştırmaktadır. İnflamatuvar biyobelirteçler, mide kanseri ameliyatı öncesinde ve sonrasında sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ameliyatı takiben, inflamatuvar biyobelirteçlerdeki değişikliklerin izlenmesi, tedavi yanıtını değerlendirmek ve potansiyel nüksü tespit etmek için değerli bir araç olarak hizmet etmektedir. İnflamatuvar biyobelirteçlerin kombinasyonu, mide kanseri hastaları için prognostik bir araç olarak araştırılmış, sağkalım tahminine ve tedavi kararına yardımcı olmuştur. Küretif rezeksiyon uygulanan yüksek inflamatuvar biyobelirteçlere sahip mide kanserli hastalarda daha yüksek nüks riski ve daha kötü sağkalım oranları ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Sonuç olarak, inflamatuvar biyobelirteçlerin mide kanserinin değerlendirilmesi ve yönetimine dahil edilmesi, prognostik değerlendirmelerin hassasiyetini artırır, cerrahi karar verme sürecine rehberlik eder ve genel sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu biyobelirteçler için en uygun cut-off belirlemek ve klinik faydalarını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada hastane arşiv veri kayıt sisteminden mevcut dahil etme ve dışlama kriterleri ile örtüşen 312 hasta retrospektif olarak tanıdı. Mide kanserli hastalarda inflamatuvar biyobelirteçlerin (NLR, MLR, MLR, SIRI) hastalıksız sağkalım

ve nüks kanser gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Enflamatuar biyobelirteçlerin mide kanserli hastalarda hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin olmamasının çeşitli sonuçları olabilir. Çalışılan spesifik biyobelirteçlerin mide kanserinde hastalık nüksünü veya progresyonunu belirlemede önemli bir rol oynamadığını gösterebilir. Alternatif olarak, genetik mutasyonlar, tümör özellikleri veya tedavi metodları gibi diğer faktörlerin hastalıksız sağkalım üzerinde daha önemli bir etkiye sahip olduğunu gösterebilir. Bu bulgu, mide kanserinde enflamasyonun önemsiz olduğu anlamına gelmemektedir. Hastalığın karmaşıklığını ve progresyonunu etkileyen çok sayıda faktörü vurgulamaktadır. Araştırmacıların, mide kanseri prognozundaki görevlerini daha iyi anlamak için daha geniş bir biyobelirteç yelpazesini keşfetmeleri veya çeşitli enflamatuar yollar arasındaki etkileşimi göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

Enflamatuar biyobelirteçlerin (PIV ve SIRI) ve nüks kanser gelişiminin 5 yıllık sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. İnflamatuar belirteçlerin yüksek seviyeleri genellikle kanserin daha agresif ve ileri bir evresine karşılık gelir ve bu da prognoz ve tedavi planlaması üzerinde etkili olabilmektedir. Enflamasyon kanser progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu biyobelirteçlerin yüksek seviyeleri, potansiyel olarak tümör büyümesini, anjiyogenezi ve metastazı artıran daha agresif bir tümör mikroçevresine işaret edebilir. Enflamatuar biyobelirteçler ve sağkalım oranları arasındaki korelasyonun belirlenmesi, klinisyenlerin hastaları prognozlara göre sınıflandırmasına yardımcı olmaktadır. Daha yüksek enflamasyon seviyelerine sahip olanlar daha yoğun tedavi stratejileri veya daha yakından izleme gerektirebilir. Ayrıca terapötik müdahalelerin agresifliğine ilişkin kararlara rehberlik edebilir ve tedavi başarısı olasılığını tahmin etmeye yardımcı olabilir.

Özetle, mide kanseri hastalarında inflammatuar biyobelirteçlerin klinik öneminin anlaşılması, kişiselleştirilmiş tedavi planlarına yardımcı olabilir, prognostik hassasiyeti artırabilir ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunabilir. Bu alanda yapılacak daha fazla çalışmalar ile prognostik modellerin geliştirilmesine, hedefe yönelik tedavilerin oluşturulmasına ve nihayetinde mide kanserinin genel yönetiminin iyileştirilmesine katkıda bulunabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Wu J, Yu J, Chen Z, Zhu H, Zhong C, Liang Y, vd. Survival benefit of primary tumor resection for gastric cancer with liver metastasis: A propensity score-matched, population-based study. *Front. Oncol.* 2022;12(November):1–13.
2. Suzuki T, Shimada H, Nanami T, Oshima Y, Yajima S, Ito M, vd. Hyperfibrinogenemia is associated with inflammatory mediators and poor prognosis in patients with gastric cancer. *Surg. Today* 2016;46(12):1394–1401.
3. Pan J, Pi J, Liu B. Dual Role of Inflammatory Mediators in Cancer. *Hindawi* 2023;(Special).
4. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, vd. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer* 2016;122(14):2158–2167.
5. Pacheco-Barcia V, Mondéjar Solís R, France T, Asselah J, Donnay O, Zogopoulos G, vd. A systemic inflammation response index (SIRI) correlates with survival and predicts oncological outcome for mFOLFIRINOX therapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology* 2020;20(2):254–264.
6. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. İçinde: 7th edn. Lippincott Williams % Wilkins,. 7. baskı New York: Wolters Kluwer; 2014. [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=-Le5bc5F0sYC&oi=fnd&pg=PP2&ots=jMckSXanDJ&sig=4FgWM1pOPSe9UusUTXzF9UIffaY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false].
7. Rad A, McLaren N. Stomach. *KENHUB* 2023. [<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-stomach>]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
8. Becker HD, Lierse W, Schreiber HW. Topographic Anatomy of the Stomach and Duodenum. *Surg. Stomach* 1988:1–13.
9. Burdan F, Rozylo-Kalinowska I, Szumilo J, Zinkiewicz K, Dworzanski W, Krupski W, vd. Anatomical classification of the shape and topography of the stomach. *Surg. Radiol. Anat.* 2012;34(2):171–178.

10. Tarhan ÖR. Mide Anatomisi. *Turkcerrehi* 2023. [https://www.turkcerrehi.com/makaleler/mide/mide-anatomisi/]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
11. Ekomaru C. Arterial supply to the stomach. *3D Med. From ELSEVIER* 2019. [https://3d4medical.com/blog/arterial-supply-to-the-stomach/]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
12. Speller J. Venous Drainage of the Abdomen. *TeachMe Anat.* 2021. [https://teachmeanatomy.info/abdomen/vasculature/venous-drainage/]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
13. Chaudhry; SR, Liman; MNP, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482334/].
14. Seong NJ, Chung JW, Kim HC, Park JH, Jae HJ, An SB, vd. Right gastric venous drainage: Angiographic analysis in 100 patients. *Korean J. Radiol.* 2012;13(1):53–60.
15. Vasković J, Tempany D. Blood vessels of the abdomen and pelvis. *KENHUB* 2023. [https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/blood-vessels-of-abdomen-and-pelvis]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
16. Anatomy. Stomach. *Anat. QA* 2017. [https://anatomyqa.com/stomach-anatomy/]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
17. Pissas A, Dyon JF, Sarrazin R, Bouchet Y. [The lymphatic drainage of the stomach (author's transl)]. *J Chir (Paris)*. 1979;116(10):583–90.
18. Lirosi MC, Biondi A, Ricci R. Surgical anatomy of gastric lymphatic drainage. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2017(MAR):2–5.
19. Mikhael; M, Khan. YS. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Lymphatic Drainage. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557720/].
20. Ly D, Salvador F. Development of the digestive system. *KENHUB* 2023.

[<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/development-of-digestive-system>]. 25.9.2023 tarihinde erişilmiştir.

21. McCracken KW, Wells JM. Mechanisms of embryonic stomach development. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017;66:36–42.
22. Dockray GJ. Gastrin and gastric epithelial physiology. *J. Physiol.* 1999;518(2):315–324.
23. Schubert ML. Gastric acid secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016;32(6):452–460.
24. M H, AO S, F. L. Physiology, Stomach. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535425/>].
25. Professional CC medical. Stomach. *Clevel. Clin.* 2021. [<https://my.clevelandclinic.org/health/body/21758-stomach>]. 26.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
26. Costa M. All together now: From pacemakers to gastric peristalsis. *J. Physiol.* 2006;571(1):1.
27. Huizinga JD, Chen J, Zhu YF, Pawelka A, McGinn RJ. CIHR Author Manuscript THE ORIGIN OF SEGMENTATION MOTOR ACTIVITY IN THE. 2016;5:3326.
28. A T, NM. S. Physiology, Gastrointestinal Nervous Control. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545268/>].
29. Ramsay PT, Carr A. Gastric acid and digestive physiology. *Surg. Clin. North Am.* 2011;91(5):977–982.
30. Lindsay M. Biga, Staci Bronson, Sierra Dawson, Amy Harwell, Robin Hopkins, Joel Kaufmann, Mike LeMaster, Philip Matern, Katie Morrison-Graham, Kristen Oja, Devon Quick, Jon Runyeon Lindsay M. Biga, Staci Bronson, Sierra Dawson, Amy Harwell, Robin Hopkins, JR. The Stomach. *Oregon State Univ.*

2019. [<https://open.oregonstate.education/aandp/chapter/23-4-the-stomach/>]. 26.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
31. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020;396(10251):635–648.
32. Sonbol MB. Stomach cancer. *MAYO Clin.* 2023. [<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stomach-cancer/symptoms-causes/syc-20352438>]. 26.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
33. SKR M, A R-B, HM. B. Gastric Cancer. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/>].
34. Alacalı M. Mide Kanseri, Mide Kanseri Taramaları ve Mide Kanserinden Korunma. *Ankara Tıp Derg.* 2012;12(4):195–198.
35. KEMEÇ Z, IŞIKDOĞAN A. Mide Kanseri ve Beslenme. *Dicle Tıp Derg.* 2020;47(2):455–468.
36. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e60–e70.
37. Karaman A. Mide Kanserinde p53 Tümör Supresör Geninin Rolü. 2003;23:67–73.
38. Wang Q, Chen Y, Wang X, Gong G, Li G, Li C. Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: Results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur. J. Cancer* 2014;50(8):1498–1509.
39. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Cancer Epidemiology: Vol 2, Modifiable Factors. *Methods Mol. Biol.* 2009;472:467–475.
40. Ye W, Nyrén O, Adami H-O. Stomach Cancer. Adami H-O, Hunter DJ, Laggiou P, Mucci L, ed. *Textb. Cancer Epidemiol.* 2018:0.
41. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer Princ. Pract.* 2006;12(3):354–362.

42. NIH. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. *Surveillance, Epidemiol. End Results Progr.* 2023. [<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>]. 26.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
43. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J. Gastroenterol.* 2022;28(12):1187–1203.
44. Meng NL, Wang YK, Wang HL, Zhou JL, Wang SN. Research on the Histological Features and Pathological Types of Gastric Adenocarcinoma With Mucinous Differentiation. *Front. Med.* 2022;9(March):1–11.
45. R. K. The updated WHO classification of digestive system tumours-gastric adenocarcinoma and dysplasia. *Pathologie* 2022;43(1):8–15.
46. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012;3(3):251–261.
47. LAUREN P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt At a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965;64:31–49.
48. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, vd. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–209.
49. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, vd. Molecular classification of gastric cancer: A new paradigm. *Clin. Cancer Res.* 2011;17(9):2693–2701.
50. T S, DG C, HH K, F R, P K, C W, vd. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association Staging Project. *Gastric Cancer* 2017;20(2):217–225.
51. Simon M, Mal F, Perniceni T, Ferraz JM, Strauss C, Levard H, vd. Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis. Esophagus* 2016;29(3):236–240.

52. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging . *CA. Cancer J. Clin.* 2017;67(2):93–99.
53. Mantziari S, St Amour P, Abbotetti F, Teixeira-Farinha H, Gaspar Figueiredo S, Gronnier C, vd. A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1–14.
54. Taniguchi K, Ota M, Yamada T, Serizawa A, Noguchi T, Amano K, vd. Staging of gastric cancer with the Clinical Stage Prediction score. *World J. Surg. Oncol.* 2019;17(1):1–6.
55. NIH. Stomach Cancer Stages. *Natl. Cancer Inst.* 2023. [<https://www.cancer.gov/types/stomach/stages>]. 27.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
56. NHS. Stomach Cancer Symptoms. *Natl. Heal. Serv.* 2023. [<https://www.yandex.com.tr/search/?text=nhs+national+health+services&lr=115717&clid=2411726>]. 27.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
57. Stojcev Z, Matysiak K, Duszewski M, Banasiewicz T. The role of dietary nutrition in stomach cancer. *Wspolczesna Onkol.* 2013;17(4):343–345.
58. NIH. Stomach Cancer Treatment. *Natl. Cancer Inst.* 2023. [<https://www.cancer.gov/types/stomach/treatment>]. 27.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
59. Martinez K. What Is a White Blood Cell (WBC) Count? *Healthline* 2022. [<https://www.healthline.com/health/wbc-count>]. 27.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
60. Staff C. Complete blood count (CBC). *MAYO Clin.* [<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/complete-blood-count/about/pac-20384919>]. 27.9.2023 tarihinde erişilmiştir.
61. SM N, A G, BC. P. C Reactive Protein. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>].

62. Akar HH, Köse M. Enflamatuvar Biyobelirteçler. *Solunum.Org.Tr* 1930:77–94.
63. Dias RF, de Paula ACRB, Hasparyk UG, de Oliveira Rabelo Bassalo Coutinho M, Alderete JRA, Kanjongo JC, vd. Use of C-reactive protein to guide the antibiotic therapy in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2023;23(1):1–11.
64. Davies J. Procalcitonin. *J. Clin. Pathol.* 2015;68(9):675–679.
65. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin. Biochem. Rev.* 2017;38(2):59–68.
66. DA C, AP. E. Procalcitonin. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794/>].
67. R. Z. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek List.* 2001;102(1):5–14.
68. Min, J.H., Sohn, SY., Lee SY et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor for neurological disability in patients with idiopathic transverse myelitis. *BMC Neurol.* 2023;23(336):1–8.
69. Cabanillas-Lazo M, Cruzalegui-Bazán C, Pascual-Guevara M, Quispe-Vicuña C, Terry-Escalante FA, Mori N, vd. Clinical and imagenologic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2023;18(2 February):1–13.
70. Zhou Q, Dong J, Sun Q, Lu N, Pan Y, Han X. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(9). doi:10.1136/bmjopen-2020-047957.
71. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and

mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Med. (United States)* 2018;97(26):1–5.

72. Huguet E, Maccallini G, Pardini P, Hidalgo M, Obregon S, Botto F, vd. Reference Values for Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), a Biomarker of Cardiovascular Risk, According to Age and Sex in a Latin American Population. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;46(3). doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.04.002.
73. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26(7):680–681.
74. Cao W, Yao X, Cen D, Zhi Y, Zhu N, Xu L. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio on overall survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):1–9.
75. Bao Y, Wang Y, Li X, Pan M, Zhang H, Cheng Z, vd. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in urothelial carcinoma patients: A meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):1–9.
76. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, vd. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res. Int.* 2022;2022(i). doi:10.1155/2022/9056363.
77. Yang Y, Xu Y, Lu P, Zhou H, Yang M, Xiang L. The prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in peritoneal dialysis patients. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28(1):1–9.
78. Buttle TS, Hummerstone CY, Billahalli T, Ward RJB, Barnes KE, Marshall NJ, vd. The monocyte-to-lymphocyte ratio: Sex-specific differences in the tuberculosis disease spectrum, diagnostic indices and defining normal ranges. *PLoS One* 2021;16(8 August). doi:10.1371/journal.pone.0247745.
79. Bastid J, Bonnefoy N, Eliaou JF, Bensussan A. Lymphocyte-derived interleukin-17A adds another brick in the wall of inflammation-induced breast

- carcinogenesis. *Oncoimmunology* 2014;3(3):10–12.
80. Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y, vd. Clinical utility of the pan-immune-inflammation value in breast cancer patients. *Front. Oncol.* 2023;13(August):1–8.
 81. KAYHAN S, AYDIN İSAK Ö. The significance of pan-immune inflammation value and systemic immune inflammation Index in colorectal cancer screening. *Turkish J. Clin. Lab.* 2021;12(3):273–277.
 82. Lin F, Zhang LP, Xie SY, Huang HY, Chen XY, Jiang TC, vd. Pan-Immune-Inflammation Value: A New Prognostic Index in Operative Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2022;12(April):1–10.
 83. Bilge M, Akilli IK, Karaayvaz EB, Yesilova A, Kart Yasar K. Comparison of systemic immune-inflammation index (SII), early warning score (ANDC) and prognostic nutritional index (PNI) in hospitalized patients with malignancy, and their influence on mortality from COVID-19. *Infect. Agent. Cancer* 2021;16(1):1–7.
 84. Cao Y, Li P, Zhang Y, Qiu M, Li J, Ma S, vd. Association of systemic immune inflammatory index with all-cause and cause-specific mortality in hypertensive individuals: Results from NHANES. *Front. Immunol.* 2023;14(February):1–9.
 85. Kou J, Huang J, Li J, Wu Z, Ni L. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis and responsiveness to immunotherapy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 2023;(0123456789). doi:10.1007/s10238-023-01035-y.
 86. Fest J, Ruiter R, Mulder M, Groot Koerkamp B, Ikram MA, Stricker BH, vd. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer—A population-based cohort study. *Int. J. Cancer* 2020;146(3):692–698.
 87. MUTLU H, SERT ET, KOKULU K, USLU Y. Systemic immune inflammation index may be a new powerful marker for the accurate early prediction of complications in patients with acute appendicitis. *Cukurova Med. J.*

2023;48(2):679–685.

88. Feng JF, Chen S, Yang X. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Med. (United States)* 2017;96(4):0–5.
89. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, vd. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clin. Rheumatol.* 2022;41(7):1989–2000.
90. Feng Y, Zhang N, Wang S, Zou W, He Y, Ma JA, vd. Systemic Inflammation Response Index Is a Predictor of Poor Survival in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Propensity Score Matching Study. *Front. Oncol.* 2020;10(December):1–7.
91. Wang X, Ni Q, Wang J, Wu S, Chen P, Xing D. Systemic Inflammation Response Index Is a Promising Prognostic Marker in Elderly Patients With Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9(July):1–11.
92. Jiang S, Wang S, Wang Q, Deng C, Feng Y, Ma F, vd. Systemic inflammation response index (Siri) independently predicts survival in advanced lung adenocarcinoma patients treated with first-generation egfr-tkis. *Cancer Manag. Res.* 2021;13:1315–1322.
93. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose-Response* 2021;19(4):1–14.
94. Ismael MN, Forde J, Milla E, Khan W, Cabrera R. Utility of inflammatory markers in predicting hepatocellular carcinoma survival after liver transplantation. *Biomed Res. Int.* 2019;2019:5–8.
95. Shen YJ, Qian LQ, Ding ZP, Luo QQ, Zhao H, Xia WY, vd. Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Patients With Stage I Lung Adenocarcinoma Treated With Surgical Dissection. *Front. Oncol.* 2021;11(September):1–15.
96. Hirahara N, Matsubara T, Fujii Y, Kaji S, Kawabata Y, Hyakudomi R, vd.

Comparison of the prognostic value of immunoinflammation-based biomarkers in patients with gastric cancer. *Oncotarget* 2020;11(27):2625–2635.

97. Deng Q, He B, Liu X, Yue J, Ying H, Pan Y, vd. Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model. *J. Transl. Med.* 2015;13(1). doi:10.1186/s12967-015-0409-0.
98. Zhang L, Zeng X, He F, Huang X. Inflammatory biomarkers of frailty: A review. *Exp. Gerontol.* 2023;179(July):112253.
99. Kang WM, Meng Q Bin, Yu JC, Ma ZQ, Li ZT. Factors associated with early recurrence after curative surgery for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(19):5934–5940.
100. Liu D, Lu M, Li J, Yang Z, Feng Q, Zhou M, vd. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. *World J. Surg. Oncol.* 2016;14(1). doi:10.1186/s12957-016-1042-y.
101. Jiang Y, Zhang Z, Yuan Q, Wang W, Wang H, Li T, vd. Predicting peritoneal recurrence and disease-free survival from CT images in gastric cancer with multitask deep learning: a retrospective study. *Lancet Digit. Heal.* 2022;4(5):e340–e350.
102. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EMK, vd. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(14):2430–2436.
103. Wu D, Lu J, Xue Z, Zhong Q, Xu B bin, Zheng HL, vd. Evaluation of dynamic recurrence risk for locally advanced gastric cancer in the clinical setting of adjuvant chemotherapy: a real-world study with IPTW-based conditional recurrence analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):1–15.
104. Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee HJ, Ryu SW, vd. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival among Patients with Stage i Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):506–513.

105. Ito S, Ohashi Y, Sasako M. Survival after recurrence in patients with gastric cancer who receive S-1 adjuvant chemotherapy: Exploratory analysis of the ACTS-GC trial. *BMC Cancer* 2018;18(1):1–9.
106. Park JS, Choe EA, Park S, Nam CM, Hyung WJ, Noh SH, vd. Detection of asymptomatic recurrence improves survival of gastric cancer patients. *Cancer Med.* 2021;10(10):3249–3260.
107. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, vd. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(6):1–11.
108. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, vd. Impact of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative infectious complications on survival after curative gastrectomy for gastric cancer: A single institutional cohort study. *Med. (United States)* 2016;95(11):1–7.
109. Zhao G, Liu N, Wang S, Guo J, Song X, Qi Y, vd. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer. *Med.* 2020;99(10). doi:10.1097/MD.00000000000019405.
110. Nguyen MLT, Pham C, Le QV, Nham PLT, Tran DH, Le TS, vd. The diagnostic and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on gastric cancer patients. *Med. (United States)* 2023;102(31). doi:10.1097/MD.00000000000034357.
111. Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, vd. Prognostic role of neutrophil/lymphocyte ratio in resected gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinics* 2018;73. doi:10.6061/clinics/2018/e360.
112. Zhu Z, Gao J, Liu Z, Li C, Xue Y. Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) for Predicting the Survival of Stage I-III Gastric Cancer Patients with a MGC Component. *Biomed Res. Int.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/9678363.
113. Zhang X, Zhao W, Yu Y, Qi X, Song L, Zhang C, vd. Clinicopathological and

- prognostic significance of platelet-lymphocyte ratio (PLR) in gastric cancer: An updated meta-Analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2020;18(1):1–12.
114. Ohe Y, Fushida S, Yamaguchi T, Kinoshita J, Saito H, Okamoto K, vd. Peripheral blood platelet–lymphocyte ratio is good predictor of chemosensitivity and prognosis in gastric cancer patients. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:1303–1311.
 115. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, vd. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;13:1–11.
 116. An S, Eo W, Lee S, Lee YJ. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a determinant of survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: A cohort study. *Med. (United States)* 2023;102(22):E33930.
 117. Wang J, Li H, Xu R, Lu T, Zhao J, Zhang P, vd. The MLR, NLR, PLR and D-dimer are associated with clinical outcome in lung cancer patients treated with surgery. *BMC Pulm. Med.* 2022;22(1):104.
 118. Chen Y, Zhang C, Peng Z, Qi C, Gong J, Zhang X, vd. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio With Survival in Advanced Gastric Cancer Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor. *Front. Oncol.* 2021;11(June):1–10.
 119. Wang Q, Qiao W, Liu B, Li J, Yuan C, Long J, vd. The monocyte to lymphocyte ratio not only at baseline but also at relapse predicts poor outcomes in patients with hepatocellular carcinoma receiving locoregional therapy. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):1–11.
 120. Wang SB, Chen JY, Xu C, Cao WG, Cai R, Cao L, vd. Evaluation of systemic inflammatory and nutritional indexes in locally advanced gastric cancer treated with adjuvant chemoradiotherapy after D2 dissection. *Front. Oncol.* 2022;12(October):1–9.
 121. Hai-jing Y, Shan R, Jie-qiong X. Prognostic significance of the pretreatment

pan-immune- inflammation value in cancer patients : an updated meta-analysis of 30 studies. *Front. Nutr.* 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1259929.

122. Yeh CC, Kao HK, Huang Y, Tsai TY, Young CK, Hung SY, vd. Discovering the Clinical and Prognostic Role of Pan-Immune-Inflammation Values on Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(1). doi:10.3390/cancers15010322.
123. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):1–16.
124. Gulmez A, Coskun H, Koseci T, Ata S, Bozkurt B, Cil T. Effect of Microsatellite Status and Pan-Immune-Inflammation Score on Pathological Response in Patients with Clinical Stage III Stomach Cancer Treated with Perioperative Chemotherapy. *Medicina (B. Aires)*. 2023;59(9):1625.
125. Uzunoglu H, Kaya S. Does systemic immune inflammation index have predictive value in gastric cancer prognosis? *North. Clin. Istanbul* 2023;10(1):24–32.
126. Fu S, Yan J, Tan Y, Liu D. Prognostic value of systemic immune-inflammatory index in survival outcome in gastric cancer: A meta-analysis. *J. Gastrointest. Oncol.* 2021;12(2):344–354.
127. Wang Q, Zhu D. The prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in patients after radical operation for carcinoma of stomach in gastric cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 2019;10(5):965–978.
128. Demir H, Katırcılar Y, Beypınar İ, Karagöz Eren S, İnanç M. Prognostic Value of Systemic Immune Index in Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Eur. Arch. Med. Res.* 2021;37(2):95–100.
129. Inoue H, Kosuga T, Kubota T, Konishi H, Shiozaki A, Okamoto K, vd. Significance of a preoperative systemic immune-inflammation index as a predictor of postoperative survival outcomes in gastric cancer. *World J. Surg.*

Oncol. 2021;19(1):1–10.

130. He K, Si L, Pan X, Sun L, Wang Y, Lu J, vd. Preoperative Systemic Immune–Inflammation Index (SII) as a Superior Predictor of Long-Term Survival Outcome in Patients With Stage I–II Gastric Cancer After Radical Surgery. *Front. Oncol.* 2022;12(February):1–15.
131. Liu Z, Ge H, Miao Z, Shao S, Shi H, Dong C. Dynamic Changes in the Systemic Inflammation Response Index Predict the Outcome of Resectable Gastric Cancer Patients. *Front. Oncol.* 2021;11(February):1–9.
132. Yazici H, Yegen SC. Is Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) a Reliable Tool for Prognosis of Gastric Cancer Patients Without Neoadjuvant Therapy? *Cureus* 2023;15(3). doi:10.7759/cureus.36597.
133. Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W, vd. Systemic inflammation response index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017;143(12):2455–2468.
134. Kim MR, Kim AS, Choi HI, Jung JH, Park JY, Ko HJ. Inflammatory markers for predicting overall survival in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(7 7). doi:10.1371/journal.pone.0236445.



