TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İNTESTİNAL METAPLAZİ TESPİT EDİLEN HASTALARIN TAKİP ENDOSKOPİLERİNDE İNTESTİNAL METAPLAZİ VARLIĞINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

DR. TAHA A.T.AYESH

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ, 2024

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.ALTAY ÇELEBİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İNTESTİNAL METAPLAZİ TESPİT EDİLEN HASTALARIN TAKİP ENDOSKOPİLERİNDE İNTESTİNAL METAPLAZİ VARLIĞINDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN VE RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

DR. TAHA A.T. AYESH

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ, 2024

TEZ DANIŞMANI:PROF.DR.ALTAY ÇELEBİ

İÇ HASTALIKLARI A.B.D. BAŞKANI:PROF. DR. BERRİN ÇETİNARSLAN ARSLAN

KÜ GOKAEK 2023/19.11 2023/377

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR iii
KISALTMALAR iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
TABLOLAR DİZİNİ vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Mide Anatomisi 3
2.2. Gastrik İntestinal Metaplazi 4
2.2.1. İntestinal Metaplazi Epidemiyoloji 6
2.2.2. İntestinal Metaplazi Etyoloji 6
2.2.3. İntestinal Metaplazi ile Mide Kanseri İlişkisi 7
2.2.4.İntestinal Metaplazi Takipi 8
2.3. Mide Kanseri 10
2.3.1. Epidemiyolojisi 10
2.3.5.2. Mide Kanserinde Histopatolojik ve Klinik Evreleme 12
2.3.3. Risk Faktörleri 17
3. MATERYAL VE YÖNTEM 21
3.1. Materyal 21
3.2. Yöntem 21
3.3. İstatiksel Analiz 22
4.BULGULAR 23
4.1. Değişkenlere Ait Bulgular 23
5.TARTIŞMA 38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 43

7. ÖZET 45
8. ABSTRACT 47
9. KAYNAKLAR 49

TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak görev aldığım süre boyunca eğitimime katkısı olan,bilgi ve becerilerinden yararlandığım, sadece iyi bir hekim değil, ayrıca iyi bir insan olmamız için de bizlere örnek olan ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tezimin hazırlanmasında her aşamada yardım eden değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Altay Çelebi'ya

Kocaeli Üniversitesi'nde geçirdiğim 4 yıl süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Berrin Çetinarsalan arslan, Prof.Dr.Abdullah Hacıhanıfoğlu, Prof.Dr.Ayten yazıcı , Doç.Dr.Pınar Tarkun , Doç.Dr.Sibel Bek, Öğr.üyesi.Dr. Metin Ergül

4 yıl boyunca beraber çalıştığım uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca varlıklarını daima yanımda hissettiğim aileme…Sonsuza Teşekkürler.

KISALTMALAR

AGA	Amerikan Gastroenteroloji Derneği
BKİ	beden kitle indeksi
COX	Siklooksijenaz
DCAG	Diffuz korporal atrofik gastrittir
EPIC	Avrupa Kanser ve Beslenme Prospektif Araştırmasında
GIM	Gastrik intestinal metaplazi
GLOBOCAN	Küresel Kanser Gözlem Verisi
Hp	Helikobakter Pilori
İM	İntestinal Metaplazi
İnk	inkomple
Kim	komplet
NSAID	anti-enflamatuarların
NSAİİ	Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç
OLGA	The Operative Link for Gastritis Assessment
OLGIM	The Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
PPİ	Protonpompa İnhibtörleeri
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Mide Anatomisi..... 3
Şekil 2 Gastrik intestinal metaplazinin (GIM) endoskopik görünümü. 4
Şekil 3 Correa Kaskadı (8). 8
Şekil 4 Mide adenokarsinomu histolojisi, DSÖ sınıflamasına göre 14
Şekil 5 Tutulum Yerine Göre İM Dağılımı 24
Şekil 6 Tutulum Yerine Göre İM Tipi 25
Şekil 7 İlk endoskopide İntestinal Metaplazi (IM) Şiddeti (Sydney Sınıflaması) 25
Şekil 8 İlk endoskopide Tutulum Yerine Göre Atrofi Şiddeti (Sydney Sınıflaması) 26
Şekil 9 İlk Endoskopi Hp Durumu..... 26
Şekil 10 Eski ve yeni endoskopi arasında IM Şiddet ve tip karşılaştırması..... 27
Şekil 11. Eski ve yeni endoskopi arasında IM yaygınlık pozitifliği 28
Şekil 12. Korpus/pangastrit eski ve yeni IM tip değerlendirmesi..... 29
Şekil 13 Eski ve Yeni IM Tip Karşılaştırması..... 29
Şekil 14 IM Şiddeti ile İlişkili Faktörler 30
Şekil 15 IM Tipi İle İlişkili Faktörler..... 30
Şekil 16. İlk ve kontrol biyopsilerde HP durumunun karşılaştırması 31
Şekil 17. İM tip ilerleme gerileme ve aynı gruplarının ve HP durumunun karşılaştırması 31
Şekil 18 Tutulum Yerine göre atrofi Değerlendirmesi 32
Şekil 19 İlk ve kontrol endoskopilerde OLGIM Evreleri Değerelendirmesi 32
Şekil 20 Endoskopi 1 ve 2 karşılaştırma 33
Şekil 21 Kontrol endoskopiler OLGIM evre 1, 2 ,3 ve 4 değerlendirmesi 34
Şekil 22 Antrum IM tip gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımı.... 35
Şekil 23 Korpus/pangastrit IM tip gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımları..... 37
Şekil 24 Korpus/pangastrit IM Şiddet gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımları..... 37
Şekil 25 HP ile OLGİM evresi değerlendirmesi..... 38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 Mide bağırsak metaplazisinin yönetimine ilişkin klinik uygulama 9
Tablo 2 Mide Kanserinde T (primer tümör) Evrelemesi 16
Tablo 3 N (bölgesel lenf nodu) Evrelemesi 16
Tablo 4 Mide kanseri risk faktörleri 20
Tablo 5 IM OLGIM Skoru 25
Tablo 6 Demografik Değerlendirmesi 26
Tablo 7 Hastaların endoskopi süreleri 27
Tablo 8 İlk ve kontrol Endoskopi Olgım evreleri ilerleme aynı ve gerileme grubu Değerlendirmesi 33
Tablo 9 OLGIM evrelerine göre antrum IM tipindeki değişikliklerin değerlendirilmesi .. 34
Tablo 10 OLGIM evrelerine göre antrum IM Şiddetindeki değişikliklerin değerlendirilmesi 35
Tablo 11 OLGIM evrelerine göre korpus ve pangastrik IM tipindeki değişikliklerin değerlendirilmesi 36
Tablo 12 OLGIM evrelerine göre korpus ve pangastrik IM Şiddetindeki değişikliklerin değerlenderilmesi…….36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya çapında en sık görülen beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir (1). Her ne kadar bu malignitenin görülme oranları dünya çapında azalmış olsa da, yeni ön görülere göre 2040 yılına kadar yeni vaka sayısında %62'lik bir artış olacağını tahmin etmektedir (2). GLOBOCAN'ın yayınladığı son tahminlere göre 2020 yılında mide kanseri görülme oranı 1.089.000 (yaşa standardize edilmiş görülme oranı 100.000'de 11,1), mide kanserine bağlı ölüm sayısı ise 769.000 (yaşa standardize edilmiş ölüm oranı) olarak gerçekleşmiştir (100.000'de 7,7) (3) (4).

Mide kanseri için temel risk faktörleri H. pylori enfeksiyonu, ileri yaş, erkek olmak, tütün ve alkol tüketimi, beslenme faktörleri, konak genetiği, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu ve otoimmün bozukluklar (1). Kardia dışı ve bağırsak tipi mide kanserinin ana nedeni H. pylori ile kronik enfeksiyondur (5) (6). Çalışmalar H. pylori enfeksiyonunun prevalansının mide kanseri insidans oranları ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Tütün tüketimi mide kanseri riskini artırır (6) (7). Alkol tüketimi, kanserojenleri aktive eden ve folat eksikliklerine yol açan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu teşvik eder. Her ikisi de mide kanseri tümör oluşumunu tetikleyebilen anormal DNA metilasyonuna neden olur (8) (9). Çeşitli çalışmalar, yüksek tuz ve işlenmiş et içeren bir diyet ile mide kanseri riskinin artması arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (10) (11). Mide kanseri vakalarının çoğu sporadik olarak ortaya çıkar ancak mide kanserine bağlı üç tip kalıtsal bozukluk vardır (12): Kalıtsal diffüz mide kanseri, mide adenokarsinomu ve midenin proksimal polipozis (GAPPS) ve ailesel bağırsak mide kanseridir.

Gastrik kanserin tümör özelliklerini ve terapötik sonuçlarını tahmin etmek için farklı histopatolojik sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Kliniklerde, dünyanın farklı bölgelerinde yaygın olarak kullanılan dört ana histopatolojik sınıflandırma sistemi bulunmaktadır: Bunlar, Laurén, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Goseki ve Ming sınıflandırma sistemleridir (13).Gastrik kanser için en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi, 1965 yılında kurulan Laurén sınıflandırmasıdır (14). Histopatolojik belirteçlere dayanarak, gastrik kanseri iki ana gruba ayırır: intestinal ve diffüz tipler. Bazı gastrik adenokarsinom türleri, bu iki tipin özelliklerini gösterebilir veya bu kategorilere ait olmayabilir. Daha az yaygın olarak, karışık ve sınıflandırılmamış gastrik adenokarsinom tipleri gözlemlenir (15) (16).

Intestinal gastrik adenokarsinom, tübüler veya papiller desende organize edilmiş iyi yapılandırılmış bezlerle karakterize edilir. Intestinal gastrik adenokarsinomun insidans oranı genellikle erkek cinsiyeti, yaşlı hastalar ve H. pylori enfeksiyonu gibi çevresel faktörlerle ilişkilendirilir. Yaşlı erkeklerde intestinal tip gastrik kanser insidansı daha yüksektir (14).

Diffüz tip gastrik adenokarsinoma, glandüler yapılar oluşturamayan zayıf kohezif hücrelerin infiltrasyonu ve diffüz büyümesi ile karakterize edilir. En karakteristik hücre tipi, hücre içi mukin içeren ve çekirdeğin hücre periferisine lokalizasyonuna yol açan halka şeklinde hücrelerdir. Bu tip gastrik adenokarsinoma, genç yaş, kadın cinsiyeti ve CDH1 mutasyonu gibi genetik faktörlerle ilişkilidir. İntestinal tipten daha agresif özellikler gösterir ve daha kötü prognoza sahiptir (1).

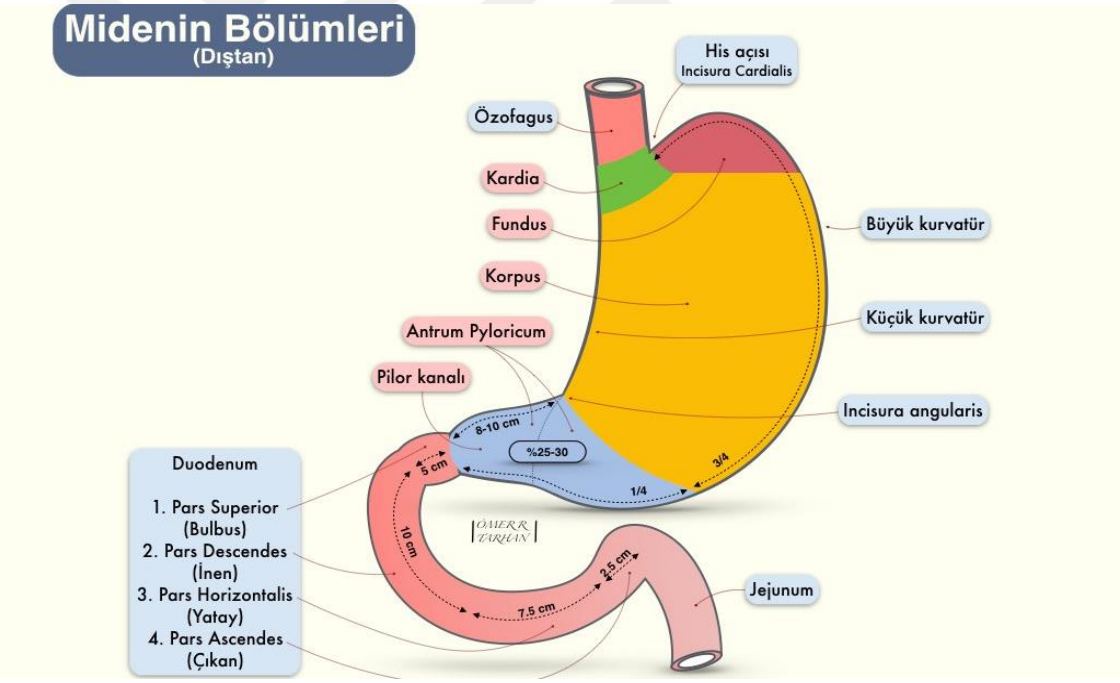
Laurén sınıflandırması, gastrik adenokarsinomanın histolojik karakteristiğini ortaya koymak için klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmış olsa da, histolojik tanı vakalarının yaklaşık %16-26'sı Laurén sınıflandırmasıyla tutarsız olabilir. Bu nedenle, histopatolojik sınıflandırma sistemleri gastrik tümörlerin özellikleri hakkında kesin bilgi sağlamayabilir (14). Bu, farklı gastrik tümör tiplerinin arkasındaki biyolojiye kapsamlı bir bakış sunan etkili sınıflandırma sistemlerinin gerekliliğini vurgular. Gastrik kanserin bu tür moleküler sınıflandırması, bu ölümcül hastalıktan muzdarip hastaların hayatta kalma oranını artırmak için yeni hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine rehberlik edebilir (14) (17).

Çalışmanın amacı, intestinal metaplazi tespit edilen hastaların takip endoskopilerinde intestinal metaplazi varlığındaki değişikliklerin ve risk faktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Anatomisi

Mide anatomik olarak 5 bölümden oluşur: kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilorik kanal. Korpus kardiyadan insisura angularise, antrum ise insisura angularisten pilora uzanan kısımdır (18). Mide duvarı mukoza, submukoza, muskularis propria, serozadan oluşmaktadır. Gastrik mukoza tek katman kolumnar epitel yapısında olup bulunduğu kompartmana göre farklı yapıda sekretuar bezler ve endokrin hücreler içermektedir (19). Midenin kanlanması ağırlıklı olarak çölyak arter kökenli olup, sol gastrik arter direkt olarak çölyak trunkustan çıkmaktadır. Kısa gastrik arter, sol gastro-omental arter ve posterior gastrik arter splenik arterden, sağ gastrik arter hepatik arterden, sağ gastroomental arter gastroduodenal arterden çıkar. Venöz dolaşımı genellikle ilgili arterlere eşlik ederek portal vene drene olur (20).

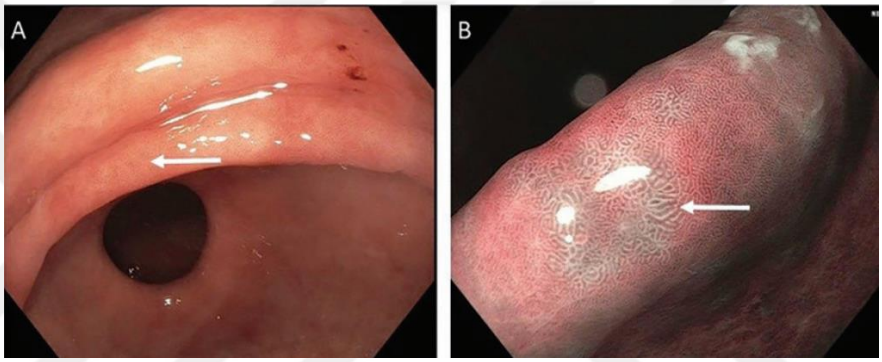


Şekil 1 Mide Anatomisi

Mide, sindirim sisteminin önemli bir bileşenidir ve birçok önemli görevi vardır. Mide duvarı, dört katmanlı bir yapıya sahiptir. İç yüzeyini kaplayan mukozal tabaka, sindirim enzimlerini üretir ve koruyucu bir mukus tabakası oluşturarak mide asidinin zarar vermesini önler. Submukozal tabaka ise kan damarları ve sinirler içerir. Kas tabakası, mideyi kasılıp gevşeterek yiyecekleri sindirmeye yardımcı olan kaslardan oluşur. Serosa veya adventitia, mideyi dış etkenlere karşı koruyan dış tabakadır (12).

2.2. Gastrik İntestinal Metaplazi

Gastrik intestinal metaplazi (GIM), klinik uygulamada yaygın olarak karşılaşılan bir histolojik bulgu olup, mide epitelinin bağırsak epiteline benzer bir forma dönüşmesidir (Şekil 1). Sıklıkla, peptik ülser veya gastrit gibi mide hasarına karşı bir onarım sürecini temsil eder ve bu nedenle çoğu vakada klinik olarak önemli bir belirti yoktur. Ancak, mide hasarı tedavi edilmeden devam ederse, GIM, gastrik kansere ilerlemenin bir uyarı işareti olabilir ve bu da daha fazla değerlendirme ve risk sınıflandırması gerektirir. Bununla birlikte, ilerleme riskine rağmen, sadece azınlıkta kalan hastalarda malignite gelişir. Kanser gelişimi ile ilişkili klinik, endoskopik ve histolojik özelliklerin tanınması, endoskopik gözetim gerektiren yüksek riskli hastaları belirlemede kritik öneme sahiptir (21).



Şekil 2. Gastrik intestinal metaplazinin (GIM) endoskopik görünümü. (A) Beyaz ışık endoskopisi, düzensiz, düz bir yüzeyli makroskopik GIM'i ortaya çıkarır. Ok, uzunlamasına, oluk tipi çukur desenini gösterir. (B) Aynı yüzeyin geliştirilmiş dar bant görüntülemesi, çoklu soluk, yükseltilmiş yamaları gösterir (21).

Correa, 1975 yılında yayımladığı öncü makalesinde, kronik inflamasyon ortamında, normal mide mukozasından gastrite, kronik atrofik gastrite, gastrik intestinal metaplaziye, düşükten yüksek dereceli displaziye ve sonunda intestinal tip gastrik kansere doğru adım adım histolojik ilerlemeyi önermişti. Model daha sonra, H. pylori'nin inflamasyonun başlatıcısı olarak kritik rolünü içerecek şekilde güncellendi. Aynı yolun diffüz tip gastrik kansere yol açıp açmadığı henüz net değildir, ancak H. pylori ve Correa modelindeki çeşitli öncül lezyonların diffüz tip gastrik kanserlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (22) (23).

GIM, Correa modelinde displaziye öncülük eden aşama, mide mukozasındaki epitel hücrelerinin bağırsakta bulunan epitel hücre tipleriyle değiştirilmesiyle karakterize edilen kalıcı, premalign bir durumdur. GIM genellikle herhangi bir semptoma neden olmaz ve

genellikle başka endikasyonlar için yapılan üst endoskopide tesadüfen bulunan bir bulgudur (24).

Gastrik kansere benzer şekilde, GIM insidansı da toplumdaki H. pylori prevalansını yansıtır; yüksek insidanslı ülkelerde %25'e kadar, düşük insidanslı ülkelerde %5 civarında görülebilir. IM, bu nedenle, H. pylori ile kronik enfeksiyona karşı koruma ve iyileşmeyi teşvik etmek için mide kök hücresi tarafından bir adaptasyon şekli olabilir (25). H. pylori, mikrobiyal enzimler ve virülans faktörleri cephaneliğini kullanarak hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık savunmalarını atlatıp manipüle edebilir ve mide mukus tabakası ve epitel yüzeyinde kronik enfeksiyonu oluşturabilir, ancak bazı hastalar hastalık geliştirir, bu da ev sahibi genetik faktörler ve muhtemelen disbiyoz ile etkileşimleri düşündürmektedir. Kronik H. pylori gastriti, artmış miyeloid hücre aktivasyonu, IL1β, IL10, IL8, IL17 ve TNFα gibi proinflamatuar sitokinler, Th1/Th17 yanıtının sapması ve spesifik IgG/IgA antikor yanıtı ile ilişkilendirilmiştir; bu bileşenlerin birkaçında polimorfizmler, klinik hastalığa yatkınlığa neden olabilir (26) (27) (28).

Duodeno-gastrik reflü ile safra asitleri, mukozal hasarın başka bir önerilen mekanizmasıdır (Barrett özofagusunda gastrik asit reflüsüne benzer şekilde) (29). GIM'in bu nedenlerinin her ikisinde de, başlangıçtaki patojenik sürecin mide antrumunda meydana geldiği düşünülmektedir ve IM genellikle ilk olarak burada görülür, daha sonra mide korpusu ve fundusuna, genellikle mide küçük eğrisi boyunca (sözde 'Magenstrasse') ilerler; daha geniş IM, daha ileri bir hastalık süreci olarak kabul edilir (25). Buna karşılık, otoimmün gastrite bağlı atrofi ve intestinal metaplazi, T lenfositleri ve otoantikorların parietal hücrelere hedef olduğu durumda, parietal hücrelerin bulunduğu korpus bölgesinde başlar (23).

IM'in gelişimi, gastrik kanser ilerlemesinde dönüm noktası olarak kabul edilir ve biyolojik sürecinin bir noktasında 'geri dönüş noktası' olabileceği teorize edilmiştir. H. pylori'nin eradike edilmesi, IM gelişmeden önce gastrik kanseri önlemede daha etkili olduğu bildirilmiştir (20), bu da IM durumunda mide epitel kök hücresinde geri dönüşümsüz genomik değişikliklerin meydana gelebileceğini öne sürmektedir. Klonalite çalışmaları, metaplastik bezlerin aynı klon üzerinden bez bölünmesi yoluyla türetildiğini ve displastik bezlerle genetik olarak ilişkili olabileceğini göstermiştir, bu da genetik değişikliklerin kademeli olarak kazanılmasına ve son displazi başlatma olayının meydana gelmesine yönelik kavramı daha da desteklemektedir (19). Bazı çalışmalar, H. pylori'nin eradikasyonu ile IM olan hastaların bir alt grubunun gerileme gösterebileceğini öne

sürmüştür (24), ancak histolojik gerilemenin değerlendirilmesi, biyopsi sırasında kaçırılabilecek IM'nin rezidüel odaklarına bağlı yanlış negatif örnekleme hataları nedeniyle sınırlıdır. Yine de, bu sonuçlar H. pylori'nin erken eradike edilmesinin ilerlemenin riskini en etkili şekilde azaltmak için gerekliliğini vurgulamaktadır. Kurulmuş IM'de bile, H. pylori'nin eradikasyonu Correa kaskadı boyunca ilerlemeyi yavaşlatmış gibi görünmektedir (21).

Yapılan bir meta-analizde IM'in gastrik kanser riskini 3.6 kat artırdığı gösterilmiştir. IM'den ilerlemeye medyan zaman 6.1 yıldır ve bu premalign bekleme süresi, özellikle displazi gelişimi için yakın izleme gibi yüksek riskli bireylerde tanımlama ve önleyici müdahale için bir fırsat penceresi sunmaktadır; bu, minimal invazyon ile endoskopik olarak yönetilebilir (29). Bu, displaziden kansere kadar olan nispeten kısa bekleme süresiyle (düşük dereceli displaziden kansere 2.6 yıl) karşılaştırılabilir ve yüksek dereceli displazi geliştirdikten sonra neredeyse tüm hastalar gastrik kansere ilerler. Zorluk, GIM ile ilerleyen hastaların hangilerinin kansere ilerleyeceğini belirlemektir, kansere ilerleme oranlarının %0.25 ile %2.5 arasında olduğu bildirilmiştir (29) (30) (31).

2.2.1. İntestinal Metaplazi Epidemiyoloji

İntestinal metaplazinin, dünyadaki dağılımıyla ilişkin tahminler, mide kanseri görülme sıklığıyla farklılıklar nedeniyle değişiklik göstermektedir. İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde yayılımı % 19 ile 24 arasında değişmektedir (24). Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa gibi düşük mide kanseri insidansı bölgelerinde, intestinal metaplazi yaygınlığı yaklaşık % 5'civarındadır (32). Gastrik intestinal metaplazinin görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve Helicobacter pylori prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, erkeklerde ve halen sigara içenlerde daha yüksek olduğu bilinmektedir (33).

2.2.2. İntestinal Metaplazi Etyoloji

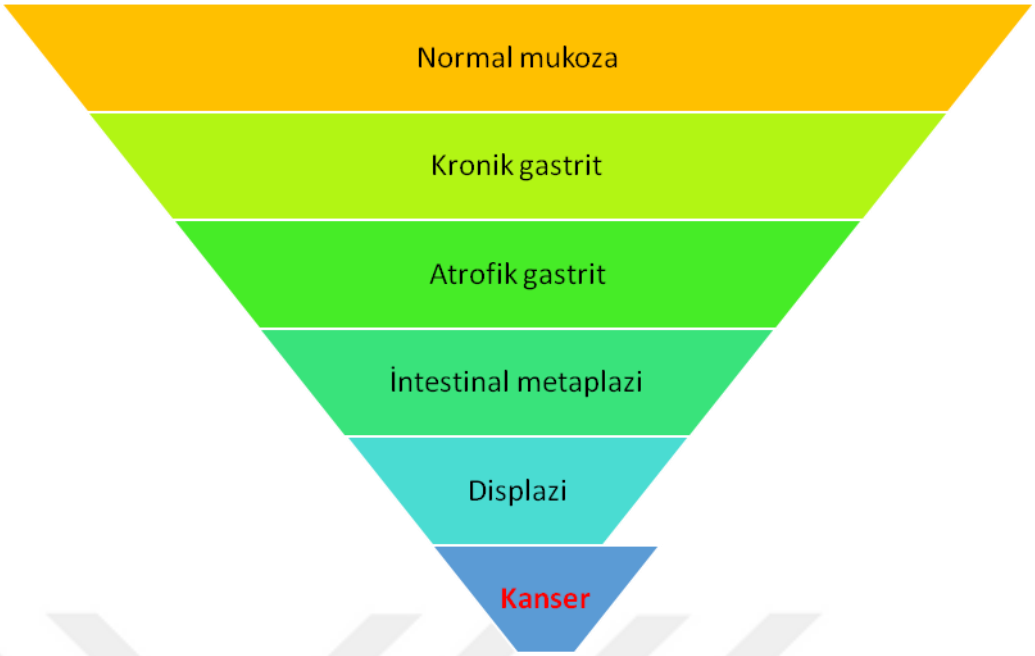
İntestinal Metaplazi oluşumu neden olan faktörler kesin olarak ortaya konulmamış olup neden olan etyolojinin çok sayıda etkenler olduğu söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda H. pylori enfeksiyonu, sigara kullanımı, diyette yüksek miktarda tuz tüketimi, alkol tüketimi, ırk ve etnik köken, persiyöz anemi ve otoimmun gastrit yer almaktadır (8).

2.2.3. İntestinal Metaplazi ile Mide Kanseri İlişkisi

İntestinal metaplazi mide kanseri oluşumunda sebep olan premalign lezyondur. Mide adenokarsinom çok aşamalı modeli, "Correa kaskadı", diyet ve çevresel faktörler tarafından modülasyon ile konakçı genetik faktörlerinin ve yanıtlarının bir kombinasyonunun, H. pylori genomiğinin, erken pan-gastrik mukozal inflamasyona yatkınlık oluşturduğunu ve bunun sonucunda gastrik atrofi, IM, displazi ve adenokarsinom meydana gelir (34).

İntestinal metaplazi odaklar genellikle ilk olarak antrum-korpus bileşkesinde ve sıklıkla incisura angulariste ortaya çıkar. Süreç ilerledikçe odaklar genişler ve birleşir, hem antrum hem de korpusta komşu mukozaya uzanır. Atrofik ve metaplastik bezler orijinal bezlerin yerini aldıkça, normal mide salgıları azalır, hipoklorhidriye ve korpusun ana hücreleri tarafından üretilen düşük pepsinojen seviyelerine ve antral G hücreleri tarafından üretilen yüksek dolaşımdaki gastrin seviyelerine yol açar. Mide mukozasında görülen ilk metaplastik bezler, fenotipik olarak ince bağırsağınkine benzer, fırça kenarlı eozinofilik emici enterositler, mukus üreten goblet hücreleri ile değişir. Daha ileri aşamalar, bezlerin düzensiz goblet hücreleri ile döşeli olduğu kolonik mukozaya benzer fenotipik değişiklikler meydana gelir ve onkojenik genlerle ileri aşamalarda tümör hücresi oluşumuna neden olur (35).

Özellikle de Tip III (ya da Tip II B) intestinal metaplazi onkojenik genlerden p53 protein mutasyonu ve etkisi ile mide kanserinde rol aldığı söylenmektedir (36). Cox-2 reseptörü, mide, kolon, pankreas, meme kanseri gibi pekçok malignitenin oluşumdan sorumlu olduğu ortaya konulmıştur mevcuttur (37). Cox- 2'nin intestinal metaplazi oluşumunda aktive olduğu ve apoptozis inhibisyonundan sorumlu olduğu söylenmektedir (38).



Şekil 3 Correa Kaskadı (8).

2.2.4.İntestinal Metaplazi Takipi

İntestinal metaplazi takibi, mide kanserinin erken evrelerde tanı almasında rol oynar. Ancak günümüzde herkes kabul edilmiş gastrik intestinal metaplazi takip programı bulunmamaktadır. Görüş birliği olmamasının önemli nedenleri içinde ülkelerdeki etnik kökenin veya kökenlerinin farklı olmasından intestinal metaplazi ve mide kanserin epidemiyolojinin farklı olmasıdır (8). Gastrik intestinal metaplazi olan hastalarda mide kanserine dönüşümün oranı %0.25' tir (30). İsviçre'de intestinal metaplazinin mide kanserine dönüşümü 10 yıllık kümülatif risk %2.4iken, Japonya'da araştırmaya göre ülkelerinde 5 yıllık kümülatif risk %5.3-%9.8 cıvarındadır (31).

Gastrik intestinal metaplazi'nin toplumdaki yaygınlığı o ülkedeki hasta takibi programın belirlenmesinde önemlidir. Marques Silva ve arkaşları yaptığı araştırmada, İntestinal metaplazi yaygınlığı %25'lerde bulmuştur (39). Amerika'da yapılan araştırmaya göre hem antrum ve hem korpusta intestinal metaplazinin olması, sadece antrumda olmasıyla kıyaslandığında riskin daha fazla olduğu söylenmektedir (40). Japonya'da ise sadece midenin korpus bölgesinde veya tüm midede yaygın intestinal metaplazi olmasının mide kanseri için risk faktörü olduşturduğunu söylemiştirler. ESGE kılavuzuna göre; midenin sadece antrum veya sadece korpusta intestinal metaplazi olduğunda ve belirtilen ek risk faktörü olmadığında (soygeçmişinde mide kanseri öyküsü, midede inkomplet

intestinal metaplazi, otoimmün gastrit öyküsü, H. pylori enfeksiyonu) hastalara takip önermemektedir (41).

ESGE kılavuzuna göre; midenin sadece antrumda veya sadece korpusta intestinal metaplazi olduğunda ve ek risk faktörü olan(soygeçmişinde mide kanseri öyküsü, inkomplet intestinal metaplazi, otoimmün gastrit, H. pylori enfeksiyonu) kişilere her 3 yılda bir takip önermektedir. ESGE kılavuzu hem antrumda hem korpusta intestinal metaplazi olduğunda ve ailede mide kanser öyküsü yoksa her 3 yılda bir hastalara takip önemektedir (41).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), Mide bağırsak metaplazisinin yönetimine ilişkin klinik uygulama kılavuzuna göre akış tabloda verilmiştir (42).

Tablo 1 Mide bağırsak metaplazisinin yönetimine ilişkin klinik uygulama

Akış	**Öneri**	**Açıklama**	**Yorum**
1	Gastrik intestinal metaplazili hastalarda, H pylori için test yapılmasını ve ardından takibi için test yapılmaması eradikasyonun yapılmasını önerir	Güçlü öneri, orta kalitede kanıt	
2	Gastrik intestinal metaplazili hastalarda, endoskopik sürveyansın rutin kullanımına karşıdır	Koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt	Mide kanseri mortalitesinde, mide kanseri açısından daha yüksek risk altında olan intestinal metaplazili hastalar, makul olarak sürveyansı seçebilirler
3	Gastrik intestinal metaplazili hastalarda, risk sınıflandırması amacıyla rutin kısa aralıklı tekrar endoskopiyi önermemektedir	Koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt	Ortak karar vermeye dayalı olarak, gastrik intestinal metaplazili ve yüksek riskli hastalar, başlangıç endoskopisinin eksiksizliği ile ilgili endişeler ve/veya mide kanseri için genel olarak yüksek risk altında olanlar (ırksal/etnik azınlıklar, yüksek mide kanseri olan bölgelerden gelen göçmenler insidansı veya ailede mide kanseri olan birinci derece akraba öyküsü olan kişiler) risk sınıflandırması için makul bir şekilde 1 yıl içinde tekrar endoskopi yapmayı seçebilirler

Belirtilen tarama önerileri, intestinal metaplazi tarama programı için herkes tarafından kabul edilen bir program ortaya koymamaktadır. İntestinal metaplazi tarama programı popülasyona göre belirlenmelidir.

2.3. Mide Kanseri

2.3.1. Epidemiyolojisi

2.3.1.1. İnsidans ve Mortalite

Mide kanseri, GLOBOCAN'ın yayınladığı son tahminlere göre 2020 yılında mide kanseri görülme oranı 1.089.000, mide kanserine bağlı ölüm sayısı ise 769.000 olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (4). 2018 yılında 1.000.000'dan çok yeni gelişen vaka sayısına ve yaklaşık olarak 783.000 ölüme sebebiyet veren, dünyada görülen en sık beşinci sıradaki kanserdir ve kansere bağlı olarak gelişen ölümlerin üçüncü sıradaki nedenidir. 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde mide kanseri nedeniyle 28.000 yeni vaka ve 10.960 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (43). Mide kanseri için coğrafi, etnik ve sosyoekonomik sebepler insidans ve dağılımında rol oynamaktadır. Japonya başta olmak üzere Asya ülkelerinde en sık görülen kanser türü mide kanseridir. Bu ülkelerde kanserle ilişkili ölüm sebepleri sıralamasında mide kanserine bağlı ölümler ilk sıradadır (44).

Küresel Kanser Gözlemevi'ne göre ,mide kanseri 2020'de kadın ve erkeklerde en sık görülen 5. sırada olup ve en yüksek ölüm oranları sıralamasında 4. Sıradadır (45). Ülkemizde ise mide kanseri yaygınlık olarak erkeklerde beşinci ve kadınlarda altıncı sıradadır. Mortalite açısından kanser sebepli ölümler için dördüncü sıradadır. Türkiyede , 100.000 de 14.2 insidans ve 12.1 mortalite hızı ile Avrupa'daki en yüksek oranlara sahip ülkeler arasındadır. Ayrıca ülkedeki bölgeler içinde Doğuda, Batı'ya kıyasla daha fazla sayıda mide kanseri hastası tanı almaktadır (46).

Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017 ye bakıldığında erkeklerde en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş halinde ilk sırada %56,7 ile akciğer kanserleri bunu sırası ile prostat %35,7, kolorektal %25,1, mesana %20,1, mide %14,3 ile izlemektedir (47). Kadınlarda en sık görülen on kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları ise %47,7 ile meme kanseri ilk sırada olup sırası ile tiroid %22,6 kolorektal %14,7 akciğer %11,1, uterus korpusu %10,7, mide ise 6,4 ile 6. sırada izlemektedir. Mide kanseri dünyada tanı alan 5. en yaygın kanser türüdür (48).

2.3.1.2. Coğrafi Varyasyon

2020'de mide kanseri, melanom dışı cilt kanseri hariç tüm kanser vakalarının %6'sını oluşturuyordu. Toplam 1.089.103 yeni mide kanseri vakası, 719.523 erkek ve 369.580 kadın, sırasıyla 100.000'de 15.5 ve 7.0 nüfusa göre düzeltilmiş insidans oranlarında tahmin edilmiştir. Japonya (31,6/100,000) ve Güney Kore (27,9/100,000) hem erkekler hem de kadınlar için en yüksek insidans oranlarına sahipti (45). İnsidans, Türkiye'de bölgelere göre değişir ve mide kanseri doğuda batıya göre daha sık görülür (49).

Mide kanseri daha çok İç Anadolu, kuzeydoğu ve doğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir. Birçok çalışma, sebep olarak diyeti gösteriyor. Sofradaki nitrat ve nitrit seviyeleri ve içme suyundaki nitrit seviyeleri ve tuzlama gibi geleneksel gıda hazırlama yöntemlerinin yanı sıra pişirim için yakıt olarak sıvı gübre, odun kömürü ve odun kullanımı nedeniyle yukarıda belirtilen alanlarda önemli ölçüde daha yüksektir. Bu sonuçlar, yüksek oranda nitrat ve nitrit içeren gıdaların üst gastrointestinal kanser gelişiminde bir faktör olduğunu düşündürmektedir. 1990'dan 2000'e kadar Türkiye'nin doğusunda ve batısında 16 merkezde 4065 mide kanseri hastasında cinsiyet, yaş, anemi, tümör yerleşimi ve atrofik gastrit araştırıldı ve anlamlı fark saptanmamıştır. Doğu (%65,7) ile batı (%38,7) arasındaki distal mide tümörlerinde Helicobacter pylori doğuda batıya göre daha fazla saptanmıştır (50).

2.3.1.3. Patolojik Varyasyon

Malign mide hastalığı için çeşitli sınıflandırma sistemleri vardır. Sınıflandırma, Borrmann'ın tanımına göre makroskopik görünüme (polipoid, fungal, ülseratif, infiltratif) dayalı olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması papiller, tübüler, mukus ve taşlı yüzük hücresi alt tiplerini içerir (51). 1960'larda Lauren, gastrik karsinomları glandüler büyüme paterni varlığına (intestinal tipi) ve glandüler büyüme olmamasına (yaygın tip) göre sınıflandırdı (52). Yaygın ve infiltratif formlar erkeklerde ve kadınlarda eşit derecede yaygındır. Diffüz tip, gençlerde yaşlılara göre daha yaygındır. Diffüz form, intestinal formdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Mide kanseri dünya çapında azalıyor ve intestinal tip buna paralel olarak azalıyor. Diffüz tipin insidansındaki düşüş çok daha yavaştır. Bazı serilerde diffüz tip kanser insidansı %30'a kadar çıkmaktadır (53). Diffüz mide kanseri diğer tiplere göre daha sık metastaz yapar, daha hızlı ilerler ve daha kötü prognoza sahiptir. Mide duvarına ve bazen distal özofagus ve duodenumu invaze ederek

linitis plastikaya neden olur, Helicobacter pylori tarafından tetiklenebilir. Ancak intestinal tip mide kanserinde prekanseröz değişiklikler diffüz tipte görülmez (54). Bormann sınıflandırması makroskopik bir sınıflandırmadır. Polipoid, ülseratif, ülseratif-infiltratif ve infiltratif olarak sınıflandırılır. Lauren sınıflandırması, tümörleri intestinal tümör tipleri ve diffüz tümör tipleri olarak ikiye ayıran pratikte sıklıkla kullanılan bir sınıflandırmadır. Tüm mide kanserlerinin yüzde doksanı adenokarsinom olarak görülmektedir (55). Lauren sınıflandırması bugün hala bir sınıflandırma olarak kullanılmaktadır. İntestinal tip diffüz tipe oranla daha iyi prognoza sahiptir ve yaşlılarda daha sık görülür (56).

2.3.5.2. Mide Kanserinde Histopatolojik ve Klinik Evreleme

Mide kanserinin tanısı endoskopik inceleme ve biyopsi alınarak histopatolojik değerlendirme ile konur. Mide kanseri erken evrede makroskopik görünüm polipoid, düz tip ve ülsere tip olmak üzere 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır (57).

İleri mide karsinomlarında ise Borrmann sınıflandırması kullanılmakta olup 4 alt gruba ayrılmaktadır (Tip 1: polipoid tümörler, Tip 2: ülseratif, Tip 3: infiltratif ülseratif, Tip 4: diffüz infiltrasyon- linitis plastika). Linitis plastika en kötü prognoza sahip olup 5 yıllık sağkalım %15'ten azdır. Mide kanseri histopatolojik sınıflandırmasında en sık kullanılanlar JGCA, World Health Organization (WHO), Nakamura ve ark, Lauren sınıflandırmalarıdır. Lauren sınıflaması intestinal, diffüz ve indeterminate olarak 3 grupta incelenir. WHO (2019) mide kanseri histopatolojik sınıflandırması şu şekildedir:

• Papiller Adenokarsinom: Papiller adenokarsinom, gastrik kanserlerin küçük bir yüzdesini oluşturan ve görece nadir görülen bir alt tiptir. Bu tür, tüm mide kanserlerinin yaklaşık %2,7 ile %9,9 arasında değişen bir oranını temsil eder (58). Papiller adenokarsinomlar genellikle dışa büyüyen (ekzofitik) bir yapı gösterir ve çoğunlukla iyi diferansiye edilmiş tümörlerdir, bu da onların genellikle iyi bir hücre farklılaşması gösterdiği anlamına gelir. Bu özellikler, özellikle endoskopik biyopsilerde bu tür tümörlerin tanısını zorlaştırabilir. Bu tümörlerin karakteristik özelliği, uzamış parmak benzeri yapılar oluşturan kolumnar veya kuboidal hücrelerle kaplanmış neoplastik glandlardır. Bu glandlar, fibrovasküler bir bağ dokusu tarafından desteklenir, bu da onlara tipik papiller bir görünüm verir. Bazı durumlarda, bu tümörler aynı zamanda tübüler yapılar da içerebilir ve bu nedenle "tübülopapiller karsinom" olarak sınıflandırılabilirler. Papiller adenokarsinomların genellikle iyi diferansiye olduğu ve itici bir invazyon sınırına sahip olduğu gözlemlenir, bu da tümörün çevre dokulara nasıl yayıldığını gösterir. Ayrıca,

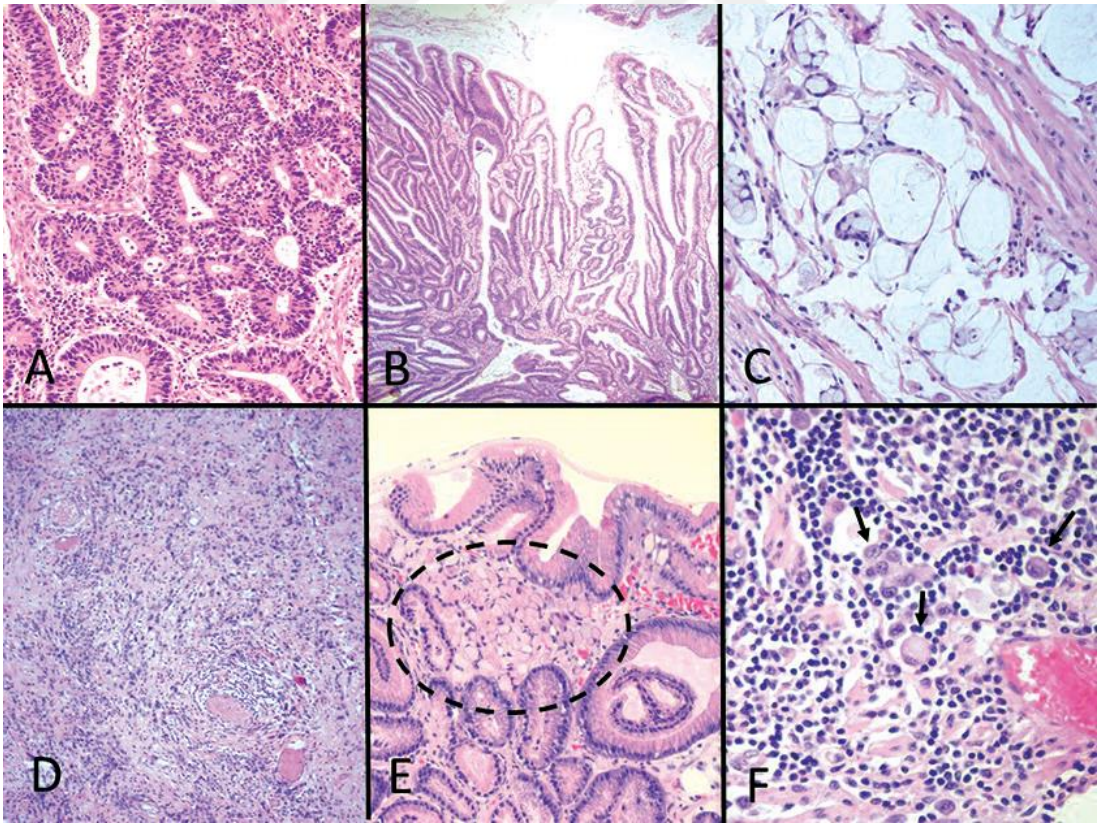
bu tür tümörler sıklıkla yangısal hücre infiltrasyonu gösterir. Bununla birlikte, iyi diferansiyasyon derecesine rağmen, papiller adenokarsinomlar karaciğer metastazı yapma eğilimindedir ve bu da genellikle kötü bir sağ kalıma işaret eder (59) (Şekil 4). Bu durum, papiller adenokarsinomların tedavi ve prognozu konusunda önemli bir husustur, çünkü iyi diferansiye olmalarına rağmen agresif davranış gösterebilirler ve ciddi sonuçlara yol açabilirler.

• Tübüler Adenokarsinom: Tübüler adenokarsinom, mide kanserlerinin en yaygın görülen alt tipidir ve karakteristik olarak genişlemiş veya yarık benzeri dallanmalar gösteren değişik genişliklerde tübüller içerir. Bu tümörlerde asiner yapılar da bulunabilir, ve özellikle mide kardiası ve gastroözofageal bileşkede berrak hücreli bir alt grup tanımlanmıştır (60). Solid yapılar ve az miktarda tübül içeren tümörler ise "az differansiye tübüler (solid) karsinom" olarak adlandırılır. Bu tipoloji, tübüler adenokarsinomların çeşitliliğini ve bu alt tipin tanımlanmasındaki zorlukları gösterir (Şekil 4).

• Zayıf Koheziv Karsinom (Taşlı Yüzük Hücreli ve Diğer Alt Tipleri İçeren): Zayıf koheziv karsinomlar, gastrik kanserlerin önemli bir yüzdesini oluşturur ve %20 ile %54 arasında değişiklik gösterir (61). Bu tümörler, izole tek hücreler veya küçük hücre grupları şeklinde dağılmış neoplastik hücrelerden oluşur, net bir gland yapısı göstermezler. Taşlı yüzük hücreli tip ve taşlı yüzük hücreli olmayan tip olmak üzere ikiye ayrılır. Taşlı yüzük hücreli tip, özellikle sitoplazmada berrak, globoid müsin damlaları ve periferal yerleşimli atipik çekirdekler içeren tümör hücreleri ile karakterizedir. Bu tümörler, mukozada ince mikrotrabeküler yapılar oluşturabilir. Taşlı yüzük hücreli olmayan alt tiplerde ise, neoplastik hücreler histiyosit veya lenfositlere benzer ve bazıları koyu eozinofilik sitoplazma içerebilir, pleomorfik ve atipik çekirdekler gösterebilir. Bu türlerde, az sayıda taşlı yüzük hücresi içeren karma bir hücresel popülasyon bulunabilir. Tümörün derin dokulara invazyonu ile eşlik eden desmoplazi ve az sayıda tekil hücrelerin bulunması, tümörün invazyon derinliğinin (T evresi) belirlenmesini zorlaştırabilir. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar, kemoterapiye ve radyoterapiye daha az duyarlı olabilir. Ayrıca, RHOA mutasyonu gösteren gastrik karsinomlar arasında, sınırlı tübüler diferansiyasyon gösteren ve mukozanın kenarlarında infiltratif büyüme eğiliminde olan zayıf koheziv karsinom içeren bir alt tip tanımlanmıştır (62).

• Müsinöz: Müsinöz adenokarsinomlar, mide kanserlerinin yaklaşık %2 ila %8'ini oluşturan bir alt tiptir. Bu tümörler, ekstrasellüler müsin gölleri ve malign epitel hücrelerinden oluşur. Müsinöz adenokarsinom olarak sınıflandırılabilmesi için, tümörün

büyük bir kısmının (%50'den fazlası) ekstrasellüler müsin tarafından kaplanmış olması gerekmektedir (63). Müsinöz adenokarsinomlar, iki temel büyüme paterni sergiler. Birinci patern, aralarında interstisyel müsin bulunan ve tanınabilir glandüler yapılar veya kolumnar hücreler ile döşeli tübüllerden oluşur. İkinci patern ise, müsin ile çevrili epitelyal zincirler, küçük yuvalar, tekil hücreler veya taşlı yüzük hücrelerini içerir. Bu paternler, müsinöz adenokarsinomların heterojen doğasını ve kompleks yapılarını vurgular. Yakın tarihli genetik çalışmalar, ikinci büyüme paternine sahip müsinöz adenokarsinomların, intestinal ve diffüz tip gastrik kanserlerden farklı bir mutasyon profiline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılık, müsinöz adenokarsinomların moleküler patogenezinin ve biyolojik davranışlarının, diğer mide kanseri alt tiplerinden önemli ölçüde farklı olduğunu göstermektedir (64). Bu bulgular, müsinöz adenokarsinomların tanı, tedavi ve prognozunu anlamada kritik öneme sahiptir. Özellikle, bu türün moleküler karakterizasyonu, hedefe yönelik terapilerin geliştirilmesi ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi için önemli bir temel oluşturabilir (Şekil 4).



Şekil 4 Mide adenokarsinomu histolojisi, DSÖ sınıflamasına göre; A: Tübüler Adenokarsinom (Intestinal Tip), B: Papiller Adenokarsinom (Intestinal Tip), C: Müsinöz Adenokarsinom, D: Zayıf Koheziv Adenokarsinom (Diffüz Tip), E: Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom (Diffüz Tip), F: Metastaz (H&E, x20)

• Mikst: Mikst tip gastrik kanserler, mide kanserlerinin %6 ila %22'sini oluşturan bir alt tiptir. Bu kanser türü, glandüler (tübüler/papiller) ve taşlı yüzük/zayıf koheziv gibi iki veya daha fazla farklı histolojik bileşeni bir arada barındırır (61). Tanı sürecinde, farklı histolojik tiplerin neler olduğunun belirtilmesi önemlidir. Mikst tip karsinomların klonal kökenli olduğu ve özellikle taşlı yüzük hücreli/zayıf koheziv bileşenlerdeki fenotipik sapmaların, E-cadherin geni (CDH1) içindeki somatik mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (65). Bu türdeki adenokarsinomlar, tek histolojik bileşene sahip olanlara göre daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir (66).

• Diğer nadir alt tipler: Diğer nadir görülen alt tipler arasında adenosquamöz karsinom, squamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom, lenfoid stroma içeren karsinom, hepatoid karsinom, enteroblastik diferansiyasyon gösteren adenokarsinom, fundik gland tip adenokarsinom ve mikropapiller adenokarsinom bulunmaktadır. Tübüler adenokarsinom en sık görülen tip olup, papiller karsinom daha az sıklıkta tespit edilir ve karaciğer metastazı riski yüksek olduğundan kötü bir sağkalım oranıyla ilişkilendirilir. Zayıf koheziv karsinomlar, özellikle Japon hastalarda en sık rastlanan tip olarak kaydedilmiştir. Mikst tip karsinomlar, iki veya daha fazla farklı tümör subtipini içerir ve tek bileşenli tümörlere kıyasla daha kötü prognoza sahiptir (67). Taşlı yüzük hücreli tip, genellikle ileri evre kanserle ilişkilendirilmiş olup, Lauren sınıflamasına göre diffüz tip kategorisine dahil edilir ve ileri evrelerde genellikle kötü bir prognozla ilişkilidir. Bu bilgiler, mide kanserinin tanı ve tedavisinde alt tiplerin önemini vurgulamakta ve farklı histolojik özelliklerin prognoz üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. İleri gastrik kanserler ise makroskopik olarak Borrmann klasifikasyonuna göre polipoid (Tip 1), ülseröz (Tip 2), ülseroinfiltratif tip (Tip 3) ve diffüz infiltratif tip olmak üzere (Tip 4) dört tipe ayrılır (68).

Mide kanserinde evrelemede tüm dünyada standart olarak kabul görmüş tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2,3) (69).

Tablo 2 Mide Kanserinde T (primer tümör) Evrelemesi

T kategorisi	T Kriteri
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör yok
Tis	Karsinoma in situ: lamina propria invazyonu olmayan primer tümör, high-grade displazi
T1	Tümör lamina propria, muskularis mukoza veya submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propria yada muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozal bağ dokuya invaze (visseral periton yada çevre doku invazyonu olmaksızın)
T4	Tümör serozaya (visseral periton) yada çevre doku/organlara invaze
T4a	Tümör serozaya (visseral periton) invaze
T4b	Tümör çevre doku/organlara invaze

Tablo 3 N (bölgesel lenf nodu) Evrelemesi

N Kategorisi	N Kriteri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N 1	1-2 lenf nodu metastazı
N2	3-6 lenf nodu metastazı
N3	≥7 lenf nodu metastazı
N3a	7-15 lenf nodu metastazı
N3b	≥16 lenf nodu metastazı

Klinik evrelemede ilk basamakta toraks, abdomen ve pelvik kontrastlı BT ve F-18 FDG PET/BT görüntüleme önerilmektedir. T evresi ve bölgesel lenf nodlarını saptamada sensitivite ve spesifiteleri benzer bulunsa da uzak lenf nodu ve kemik metastazlarını saptamada BT'nin sensitivitesi daha düşüktür (70). Endoskopik ultrason erken mide kanserinin bölgesel evrelemesinde kullanılabilir. Submukozayı aşmamış T1 tümörlerin ayrımının yapılması ve bölgesel lenf nodlarının evrelemesi yapılabilmektedir. Diffüz

tümörlerde, kardiyoözofageal junction tümörlerinde, kötü histopatolojik alt tiplerde, uzak lenf nodlarını saptamada yetersizdir. Ancak T1 tümörlerde endoskopik mukozal rezeksiyon yada endoskopik submukozal diseksiyon gibi tedavilerin uygulanabilmesi için kılavuzluk sağlayabileceği gibi klinik kullanımı yaygın değildir (71).

2.3.3. Risk Faktörleri

Başlıca miğde risk faktörlei Kesin Takip Gerektiren, Yüksek Risk, Orta Risk, Düşük Risk ve Kesin Olmayan Faktörler olarak tabloda verilmiştir.

Tablo 4. Mide kanseri risk faktörleri

Risk Kategorisi	Risk Faktörü
Kesin Takip Gerektiren Faktörler	Familyal Adenomatöz Polipozis
Kesin Takip Gerektiren Faktörler	Displazi
Kesin Takip Gerektiren Faktörler	Mide Adenomu
Yüksek Risk	Helikobakter Pylori
Yüksek Risk	Kronik Atrofik Gastrit
Yüksek Risk	Intestinal Metaplazi
Yüksek Risk	Mide Kanserli Birinci Derece Akraba
Orta Risk	Postgastrektomi
Orta Risk	Peutz-Jeghers Sendromu
Orta Risk	Sigara
Düşük Risk	Yüksek Tuz Alımı
Düşük Risk	Düşük Taze Meyve-Sebze Tüketimi
Düşük Risk	Pernisiyöz Anemi
Düşük Risk	Düşük C Vitamini Alımı
Düşük Risk	Düşük Sosyoekonomik Koşullar
Düşük Risk	Menetrier Hastalığı ve Mide Ülseri
Kesin Olmayan Faktörler	Fazla Alkol Tüketimi
Kesin Olmayan Faktörler	Hiperplastik/Fundik Polipler

2.3.3.1. H.Pilori Enfeksiyonu

1980'lerde Helicobacter pylori'nin keşfinden beri, bu Gram-negatif sarmal bakteri hakkında çok şey aydınlatıldı. 1994 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüleri Konsensüs Konseyi, H. pylori'yi mide ve duodenal ülserlerin nedeni olarak tanıdı. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, H. pylori'yi mide adenokarsinomu için kanserojen olarak sınıflandırmıştır (72). H. pylori, karsinojenezin erken evrelerinde kronik aktif gastrite ve atrofik gastrite neden olabilir (73). Helicobacter pylori, dünya çapında ve genellikle ömür boyu süren bir enfeksiyondur (74). Mide kanseri de H. pylori'nin varlığıyla yakından ilişkilendirilmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmada, H. pylori enfeksiyonu olan peptik ülser, dispepsi veya mide hiperplazisi olan hastaların %2,9'unda (ortalama 7,8 yıllık takip süresi boyunca) mide kanseri gelişirken, enfekte olmayan hastalarda hiçbir vaka saptanmamıştır (75). İnsanlarda yapılan çalışmalar, H. pylori enfeksiyonu ile gastrik adenokarsinoma arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (76).

2.3.3.2. Diyet

Yapılan bir çalışmada tuz ve tuzlu gıdalar olası risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Yüksek oranda tuz kullanımı, midenin mukozasına zararlı olup ve karsinojeneze yatkınlığı neden olur (77). N-nitrozo bileşikleri, patates gibi gıdaların içeriginde olan ve peynirlerde ve tütsülenmiş etlerde katkı maddesi olan nitratların tüketilmesinden sonra üretilir. Midede absorbe edilen nitratlar, tükürükte konsantre haldedir ve bakteriler aracılığı ile nitrite indirgenirler (78). Kızarmış yiyecekler, işlenmiş et, balık ve alkol açısından yüksek diyetler, birkaç epidemiyolojik çalışmada kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (79). Dünya Sağlık Örgütü işlemden geçirilmiş et tüketimiyle pozitif bir ilişki olduğunu gösterdi (80).

2.3.3.3. Sigara ve Alkol Tüketimi ile İlişkisi

Birçok çalışma, tütün ile mide kanseri ilişkisini incelemiştir. 42 çalışmadan oluşan bir meta-analiz, riski yaklaşık 1.53 katına çıkardıgını ve erkeklerde daha yüksek olduğunu tahmin etmiştir (81). Sigara içmenin mide kanseri gelişimi ile nedensel olarak ilişkili olduğu yakın zamanda kabul edilmiştir. Bununla birlikte, cinsiyete, sigara içme süresine ve yoğunluğuna, anatomik alt bölgeye ve sigarayı bırakmaya göre etkisine dair kanıtlar sınırlıdır. Amacımız, Avrupa Kanser ve Beslenme Prospektif Araştırmasında (EPIC) tütün kullanımı ile mide kanser insidansı arasındaki ilişkiyi değerlendirmekti. EPIC çalışmasına

katılan 10 Avrupa ülkesinden alınan 521.468 kişinin verilerini incelenmiş olup katılımcılar, 1991-1998'de yaşam boyu tütün tüketimi ve diyetle ilgili soruları içeren yaşam tarzı anketlerini doldurmuş, Katılımcılar Eylül 2002'ye kadar takip edildi ve 274 analiz için uygun bulundu. Eğitim düzeyi, taze meyve, sebze ve konserve et tüketimi, alkol alımı ve beden kitle indeksi (BKİ) için düzeltme yapıldıktan sonra, sigara içmek ile mide kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki vardı. Risk oranları, içilen sigaranın yoğunluğu ve süresi ile arttı. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra riskte önemli bir azalma gözlendi (82).

2.3.3.4. Aile Öyküsü

Mide kanserlerinin çoğu sporadik olmasına rağmen, vakaların ortalama yüzde 10'unda aileler içinde kümelenmiştir (83). Çalışmalarda birinci derece akrabalar diğerlerine göre mide kanseri açısından daha risklidir (84).

2.3.3.5. Yaş ve Cinsiyet

İnsidans oranı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır. GLOBOCAN verilerinde, 2018'de erkeklere karşı kadınlar için 74 yaşına kadar mide kanseri kümülatif riski yüzde 1,87'ye karşı yüzde 0,79'du. Genç bireylerde, erkek:kadın oranı yaklaşık olarak eşittir ve bir kadın baskınlığı vardır (85). Mide kanseri vakalarının yaklaşık %10'u 41 yaşından küçük hastalarda bulunur. Mide karsinomunun semptomları yaşlılardakinden farklı değildir, ancak genç yaş grubunda nispeten nadir görülmesi nedeniyle tanı gecikebilir (86).

2.3.3.6. Obezite

Aşırı kilolu olmak mide kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (87). Obezite 21. yüzyılın en önemli sorunlarından biridir. Kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak, aynı zamanda mide kanseri ile de ilişkilidir. Midenin proksimal bölgesinin kanserleri için, BKİ'si 30'dan büyük olan hastalarda kanser riski, normal BKİ'ye sahip olanlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır. BKİ >40 olan morbid obez hastalarda bu risk üç kat daha fazladır (88). Altta yatan mekanizma, obezitenin kalp bölgesi ve özofagogastrik bileşke tümörleri için bir risk faktörü olan gastroözofageal reflüye neden olmasıdır (89).

2.3.3.7. Kan Grubu

Kan grubu A olanlarda mide kanseri görülme oranı %20-25 daha fazladır. Bu hastalarda diffüz mide kanseri insidansı artmıştır. AB tipi olan kişilerde mide kanseri riski diğerlerine göre daha düşüktür (90). Pernisiyöz anemi insidansı da artmaktadır. A grubunun spesifik olarak diffüz mide kanseri ile ilişkisine dair bazı kaynaklarda bilgiker mevcuttur (91). Pernisiyöz anemisi olan hastalarda kolonik mide kanseri riskinin 3 kat arttığı bulunmuştur. Çalışmalar, riskin hastalık süresine ve coğrafi bölgeye göre değiştiğini göstermiştir (92).

2.3.3.8. Sosyoekonomik Düzey ve Nonsteroid Anti- inflamatuar İlaç Kullanımı ile İlişkisi

Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda distal mide kanseri için yaklaşık iki kat risk artışı olduğu bildirilmiştir (93). Steroid olmayan anti-enflamatuarların (NSAID'ler) düzenli tüketimi, distal gastrik adenokarsinom riski ile ters ilişkilidir ve NSAID kullanımı ile H. pylori enfeksiyonu arasında bir etkileşim olabilir (94). Çalışmaların bir meta-analizi, mide kanseri riski ile aspirin kullanımı arasında ters bir ilişki buldu. Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar veya aspirinin COX-2'yi inhibe ederek mide kanserini önlediği düşünülmektedir (95).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Çalışmamızda İntestinal metaplazi tespit edilen hastaların takip endoskopilerinde intestinal metaplazi varlığı, yaygınlığı ve şiddetindeki değişiklikleri öngörmemizi sağlayacak faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 01.11.2021 ile 01.11.2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversite Hastane'sinde gastroenteroloji endoskopi ünitesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan 18 yaş üstünde ve önceki gastroskopilerinde intestinal metaplazi tespit edilen ve takip endoskopisi yapılan 306 hasta ile ilgili hastane kayıt sistemi taranarak elde edilen verilerle retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gastrik cerrahi geçiren 2 hasta, malignite öyküsü olan 54 hasta, 18 yaş altında olan ve verileri eksik olan 54 hasta çalışmaya dahil edilmemiş, hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü, endoskopi raporlarındaki bulgular, patolojik bulguları (histopatolojik özellikler, H. pylori varlığı, atrofi, displazi ve intestinal metaplazi varlığı, intestinal metaplazi türü) kaydedilerek analiz edilmiştir.

3.2. Yöntem

Antrumdan ve korpusdan minimum 2'şer adet ve incisura angularisten bir adet biyopsi örneklemesi yapılan hastaların verileri değerlendirilmiştir. Güncellenmiş Sydney sistemi, biyopsi bölgeleri standarize edilmiş, H.Pylori,atrofik gastrit,intestinel metaplaziyi değerlendirmek-evrelemek için kullanılan kapsamlı bir endoskopik ve histolojik örnekleme protokolüdür. Antrumdan iki biyopsi, insisura angularisten bir biyopsi ve korpustan büyük ve küçük kurvaturadan alınana iki biyopsi ile standartlaştırılmıştır.

IM, güncellenmiş Sydney sisteminin görsel analog skalasına göre derecelendirilmiştir. (0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin). Mukozal atrofi skoru dört seviyeli bir ölçekte değerlendirilmiştir (atrofi yok (%0 skoru=0); hafif atrofi (%1-30) skoru=1; orta derecede atrofi (%31-60) skoru=2; ve şiddetli atrofi (>%60) skoru=3).

Antrum ve korpus skorlarına göre hastalık riskini belirmek için Operative Link on Gastrit Assessment (OLGA) evreleme sistemi kullanılarak hastalık evresi 0 (yok) ile evre 4 (ağır) arasında değişen bir ölçekte derecelendirilmiştir. Operative Link on Gastrik

İntestinel Metaplazi (OLGIM) evreleme sistemi ile İM değerlendirildi ve İM şiddeti ve dağılımı evre 0 (yok) ile evre 4 (ağır) arasında değişen bir skalada sınıflandırıldı (16).

OLGA ve OLGIM'de evre 3-4 hastalığı olan hastalar, yüksek GC riski altında olarak kabul edilmektedir. Hastaların verileri retrospektif değerlendirilerek; yıllara göre OLGIM evresindeki değişiklikleri predikte eden epidemiyolojik, endoskopik, histopatolojik veriler analiz edilmiştir.

Alınan multipl biyopsiler hematoksilen eozin (HE) ve Periyodik Asit Schiff-Alcian Blue (PAS-AB) boyası ile boyanarak patolojik değerlendirmeye alınmıştır. IM Skoru aşağıda verilmiştir.

Tablo 5. IM OLGIM Skoru

IM OLGIM Skoru		Korpus			
		IM yok (skor 0)	Hafif IM (skor 1)	Orta IM (skor 2)	Şiddetli IM (skor 3)
Antrum	IM yok (skor 0)	Stage 0	Stage 1	Stage 2	Stage 2
	Hafif IM (skor 1)	Stage 1	Stage 1	Stage 2	Stage 3
	Orta IM (skor 2)	Stage 2	Stage 2	Stage 3	Stage 4
	Şiddetli IM (skor 3)	Stage 3	Stage 3	Stage 4	Stage 4

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Değişkenler n ve % olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan değişkenler için one way anova analizi ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Friedman ve Ki-kare analizi belirlenmiştir. Hipotez testlerinde $p<0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Değişkenlere Ait Bulgular

Çalışmaya dahil edilen intestinal metaplazi belirlenen 200 hasta ile çalışma yürütülmüştür. Tüm hastaların yaş ortalamaları 57,22±11,76 yıl olup, en düşük 19 yaş ile en yüksek ise 89 yaş aralığında değişmektedir. Kadınların yaş ortalaması 56,46±10,23 yıl olup, en düşük 33 yaş ve en yüksek 87 yaş; erkeklerin yaş ortalaması 57,91±11,79 olup, en düşük 19 yaş en yüksek 79 yaş olduğu görülmüştür. Cinsiyet değerlendirmesinde 96 (%48) kadın hasta ve 104 (%52) erkek hasta bulunmaktadır. Hastaların 135 (%67,5)'nin sigara ve 190 (%95)'ı da alkol kullanmadığı belirlenmiştir. Hastaların 24 (%12)'ünde aile öyküsünde intestinal metaplazi olduğu görülmüştür. Kullanılan etkin ilaç maddesi değerlendirmesinde nonsteroidala antienflamatuar ilaçları 29 (%14,5) hasta ve protonpompa inhibtörleeri 77 (%38,5) hastanın kullandığı belirlenmiştir. Hp eradikasyon tedavisi alma durumu incelendiğinde 112 (%56,0) hastanın tedavi aldığı görülmüştür.

Tablo 6 Demografik Değerlendirmesi

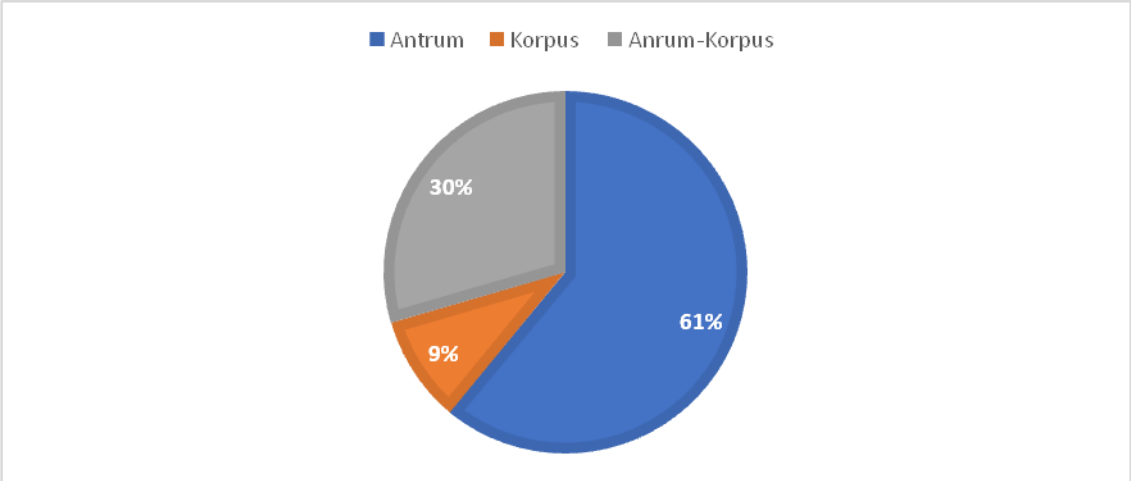
Değişkenler	Açıklama	N	%
Yaş	19-55	88	44,00
	56-89	112	56,00
Cinsiyet	Kadın	96	48,0
	Erkek	104	52,0
Sigara kullanma	Kullanmıyor	135	67,5
	Kullanıyor	65	32,5
Alkol kullanma	Kullanmıyor	190	95,0
	Kullanıyor	10	5,0
Aile öyküsü	Yok	176	88,0
	Var	24	12,0
Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar	Yok	171	85,5
	Var	29	14,5
Protonpompa İnhibtörleeri	Yok	123	61,5
	Var	77	38,5
Hp eradikasyon Tedavisi	Yok	88	44,0
	Var	112	56,0

Hastaların endoskopiler arası süreleri (ay) belirlenmiş, ortalama 30±2.54 ay olduğu görülmüştür. 1. ve 2. endoskopi süreleri değerlendirildiğinde 200 hastada minimum 2,50 ay, maximum 59 ay olduğu görülmüştür (20,87±13,53). 1. ve 3. endoskopi sürelerinde 77 hastada minimum 9 ay, maximum da 65 ay olduğu belirlenmiştir (33,51±14,89). En son olarak 1. ve 4. endoskopi sürelerinde ise 22 hastada minimum 18 ay, maximum da 59 ay olduğu tespit edilmiştir (39,60±11,98).

Tablo 7. Hastaların endoskopi süreleri

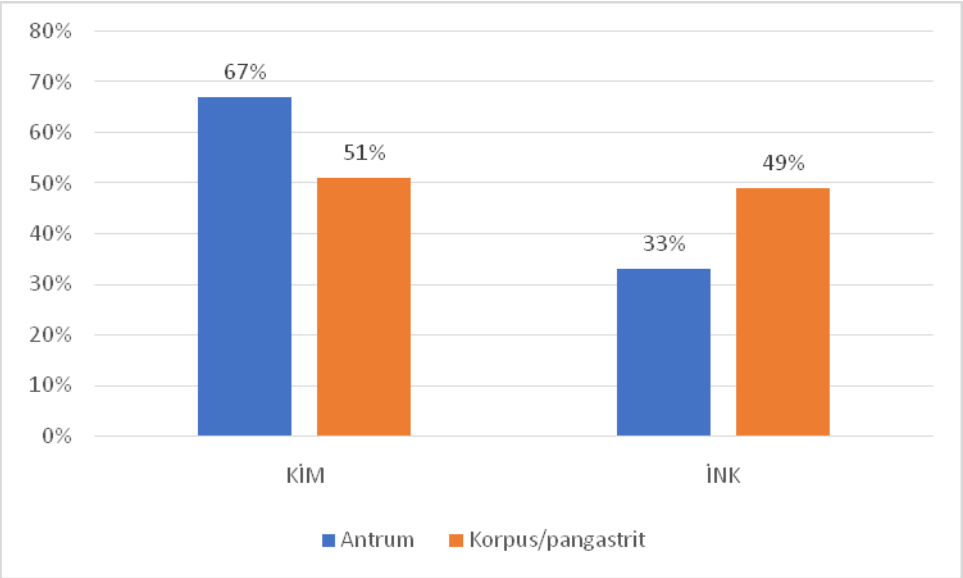
Endoskopi Süresi	**n**	**Min (ay)**	**Max (ay)**	**Ortalama (ay)**	**Std. Sapma**
1. ve 2. endoskopi	200	2,47	59,33	20,8737	13,53064
1. ve 3. endoskopi	77	9,33	65,10	33,5134	14,89518
1. ve 4. endoskopi	22	18	59	39,60	11,981

İntestinal metaplazi tutulum yerine göre, Antrum da 122 hasta, Korpus da19 hasta, Antrum-korpus 59 hasta olduğu görülmüştür.



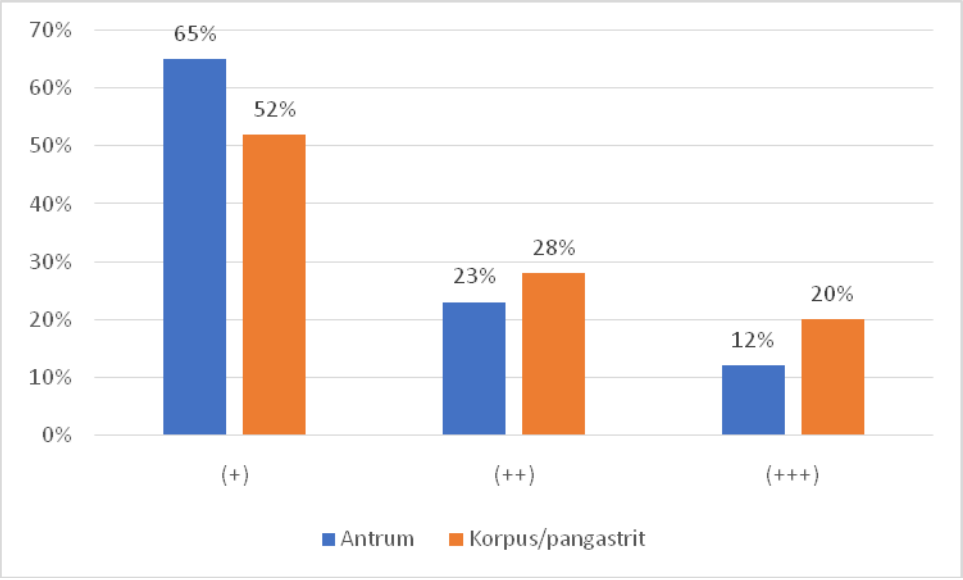
Şekil 5 Tutulum Yerine Göre İM Dağılımı

İzole Antrum tutulumu olan 122 hastanın 67% KİM, 33% ü inkomplet İM (İnk) olduğu görülmüştür. Korpus/pangastrit tutulumu olan 78 hastanın 51% i KİM ve 49% İNK olarak saptanmıştır.



Şekil 6 Tutulum Yerine Göre IM Tipi

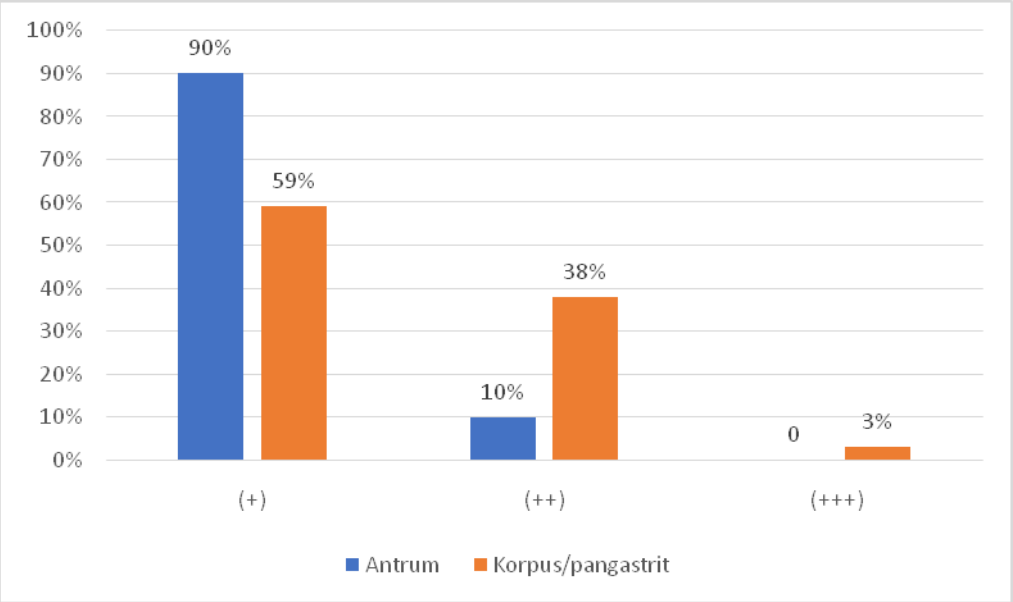
İlk endoskopide izole antrum IM şidetti dağılımı Sydney sınıflamasına göre (+) 65% hasta, (++) 23% hasta ve (+++) 12% hasta bulunurken; Korpus/pangastrit (+) 52% hasta, (++) 28% hasta ve (+++) 20% hasta olduğu belirlenmiştir.



Şekil 7 İlk endoskopide İntestinal Metaplazi (IM) Şiddeti (Sydney Sınıflaması)

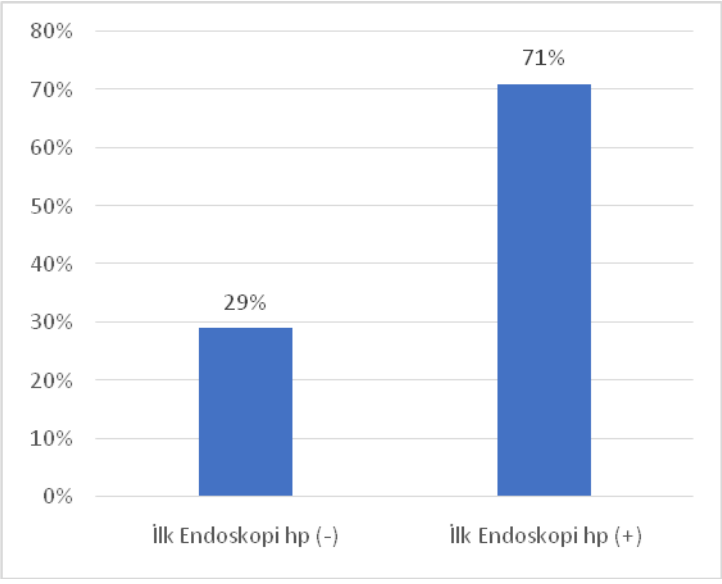
İlk endoskopi Atrofi dağılımında antrum 21 (%42) hasta, korpusta 18 (%36) hasta, antrum-korpusta ise 11 (%22) hasta olduğu görülmüştür. İlk endoskopide antrum atrofi yaygınlığı dağılımı Sydney sınıflamasına göre (+) 19 hasta, (++) 2 hasta olduğu görülmüş, (+++) da hasta belirlenmemiştir. Korpus/pangastrit (+)17 hasta, (++)11 hasta , (+++)1

hasta olarak belirlenmiştir. Viyana sınıflamasına göre ilk endoskopide antrum displazi dağılımı belirsiz displazi 2 hasta, hafif displazi 9 hasta ve ağır displazi yok olurken; korpusta displazi dağılımı belirsiz displazi 1 hasta, hafif displazi 1 hasta ve ağır displazi 1 hasta olduğu görülmüştür.



Şekil 8 İlk endoskopide Tutulum Yerine Göre Atrofi Şiddeti (Sydney Sınıflaması)

İlk endoskopide HP (-) 58 hasta, HP (+) 142 hasta belirlenmiştir.

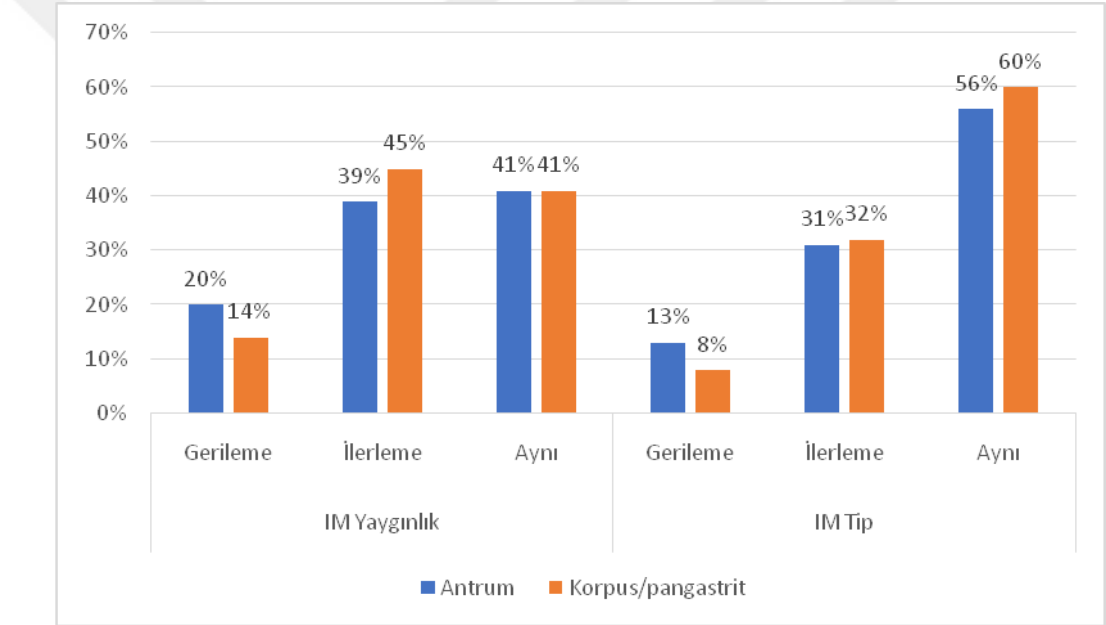


Şekil 9 İlk Endoskopi Hp Durumu

4.2. Endoskopi Değerlendirmeleri

İlk endoskopilerinde izole Antrum tutulumu olan IM li hastaların son endoskopilerinde IM şiddetinin 15 hastada (%20) gerilediği, 29 hastada (%39) ilerlediği, 31 hastada (%41) ise aynı kaldığı saptandı. İlk endoskopilerinde izole Korpus/pangastrit tutulumu olan IM'li hastaların son endoskopilerinde IM Şiddetinin 9 hastada (%14) gerilediği, 28 hastada (%45) ise ilerlediği, 26 hastada (%41) ise aynı kaldığı belirlendi.

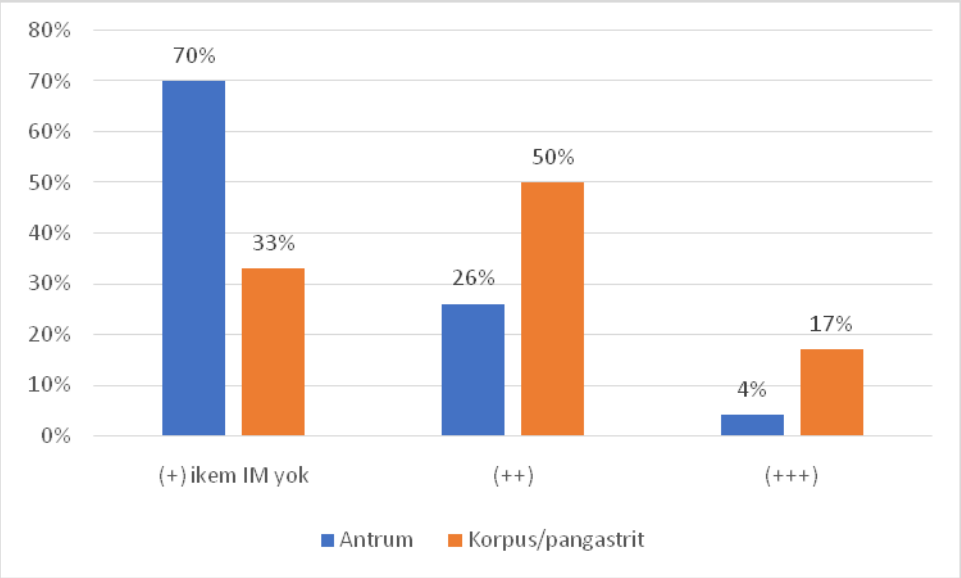
IM tiplerinin değişmi açısından bakıldığında antrumda IM tipinin 10 hastada (13%) gerilediği, 23 hastada (31%) ilerlediği, 42 hastada (56%) ise aynı kaldığı görüldü. İzole korpus+pangastrik tutulmu olan hastalarda ise ise IM tipinin 5 hastada (8%) gerileme, 20 hastada (32%) ilerleme, 38 hastada (60%) ise aynı kaldığı santandı. (Şekil 10)



*Gerileme (İnk'den Kim'e), İlerleme (Kim'den İnk'ye)

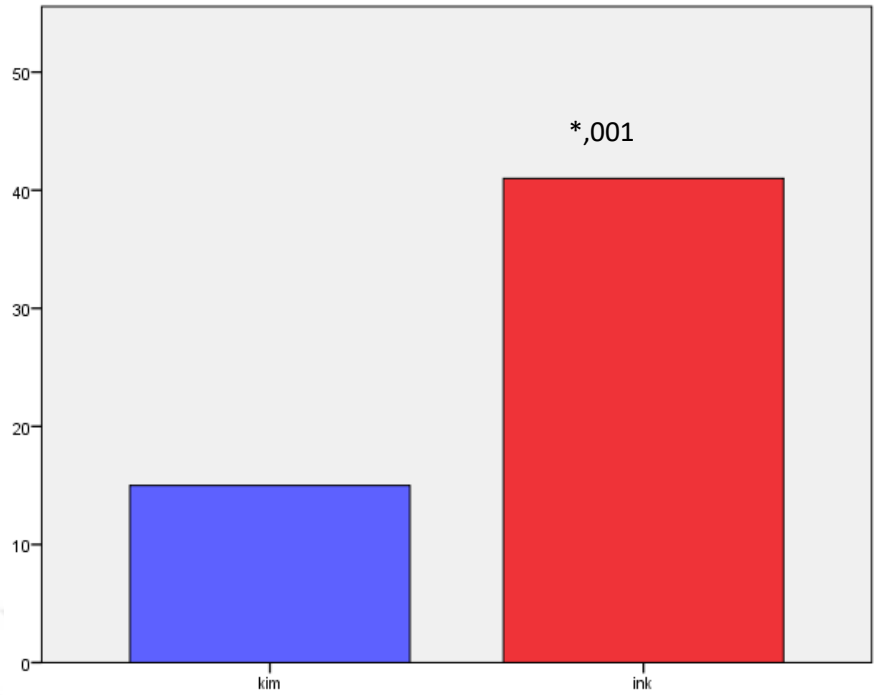
Şekil 10 Eski ve yeni endoskopi arasında IM Şiddet ve tip karşılaştırması

Eski ve yeni IM yaygınlık karşılaştırmasında IM Şiddet pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir (p>,05). Antrum eski biyopsisinde IM şiddeti (+) olan hastaların 35'nde yeni biyopsilerinde IM kaybolmuş, 13'ünnde IM şiddet (++) , 2'sinde ise (+++) olarak bulunmuştur. Eski biyopside IM şiddet (+++) olan hastaların yeni biyopsilerinde 3'nde IM kaybolmuş, birinde IM Şiddeti (+++) devam etmiştir. Korpus+ Pangastirik tutulumlu hastalarda IM Şiddet (+) olan hastaların 8'nde yeni biyopsilerinde IM kaybolmuş, 12'nde Şiddet (++) ,4'nde IM Şiddet (+++) bulunmuştur. Eski biyopside IM Şiddet (+++) olan hastaların yeni biyopsilerinde 2 inde IM kaybolmuş, 9 'nda ise IM Şiddet (+++) olarak devam etmiştir. (Şekil 11)

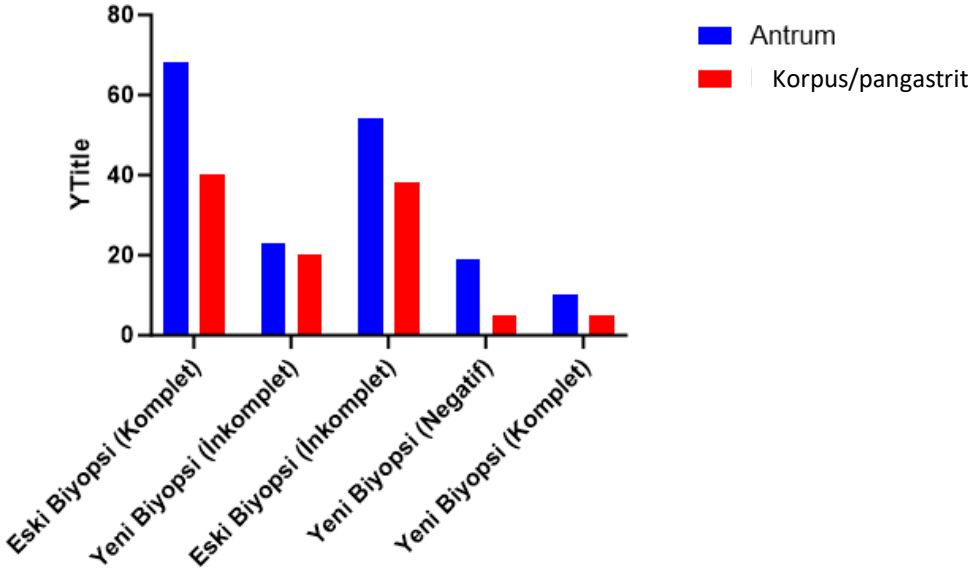


Şekil 11. Eski ve yeni endoskopi arasında IM yaygınlık pozitifliği

Antrum eski ve yeni IM tip karşılaştırmasında inkomplet IM varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>,05). Antrum eski biyopsisinde komplet IM olan 23 hastanın kontrol biyopsisinde inkomplet IM bulunmuş, eski biyopside 19 inkomplet IM olan hastanın kontrol biyopsisinde IM sonucu negatif, 10 hastanın sonucu komplet IM bulunmuştur. Korpus/pangastrik tutulumlu hastaların eski ve yeni IM tip karşılaştırmasında inkomplet IM varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede artma göstermiştir (p=,001). Antrum Eski biyopside komplet IM olan 20 hasta kontrol biyopside inkomplet IM bulunmuş, eski biyopside 5 inkomplet IM olan hastanın kontrol biyopsisinde IM sonucu negatif, 5 hastanın sonucu komplet IM bulunmuştur.

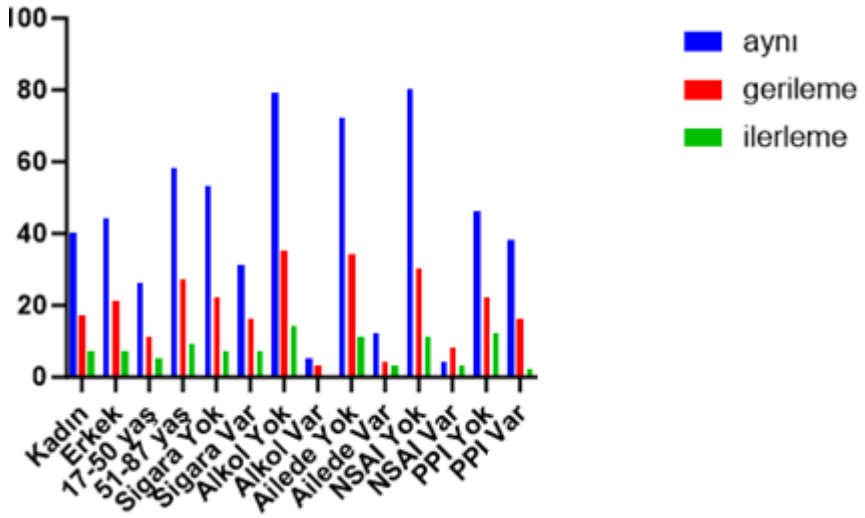


Şekil 12. Korpus/pangastrit eski ve yeni IM tip değerlendirmesi

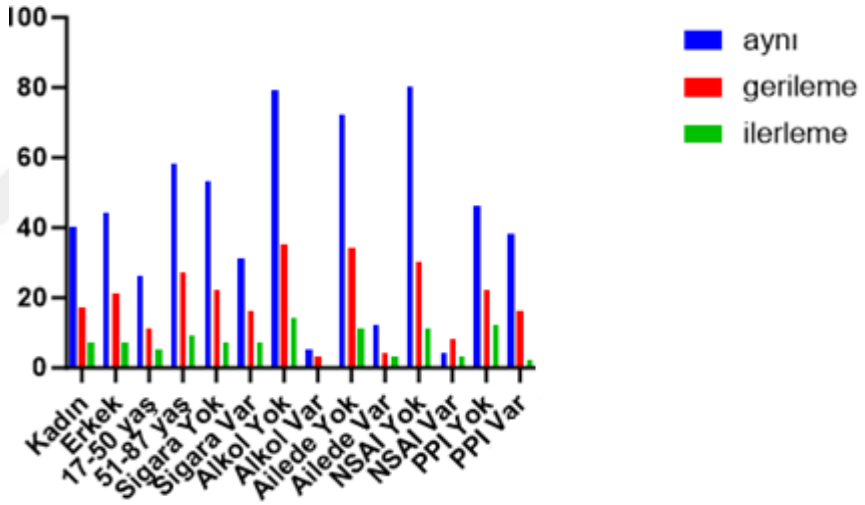


Şekil 13 Eski ve Yeni IM Tip Karşılaştırması

IM yaygınlık ve tipinde gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının cinsiyet sigara kullanımı, alkol kullanımı, PPI kullanımı, NSAI ve atrofi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>,05).)

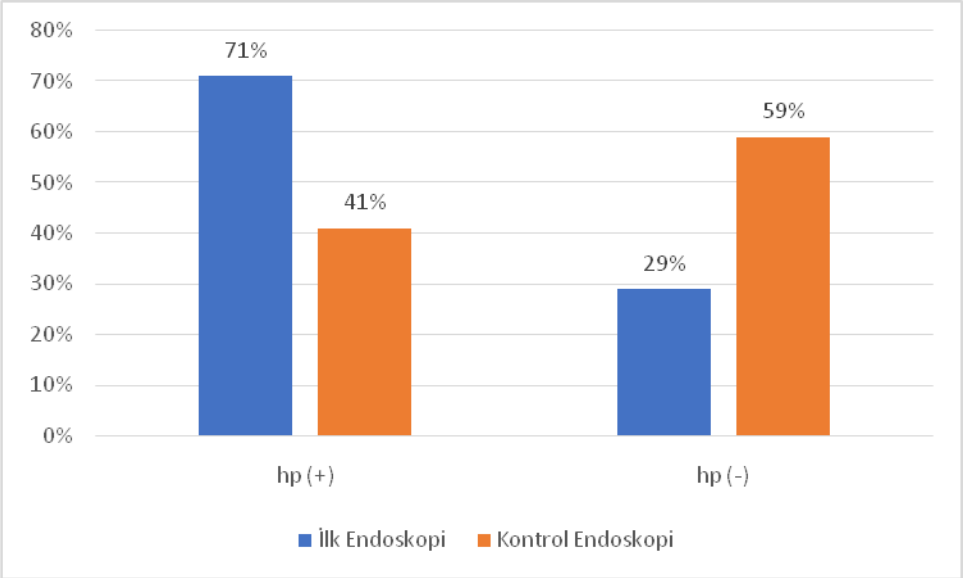


Şekil 14 IM Şiddeti ile İlişkili Faktörler



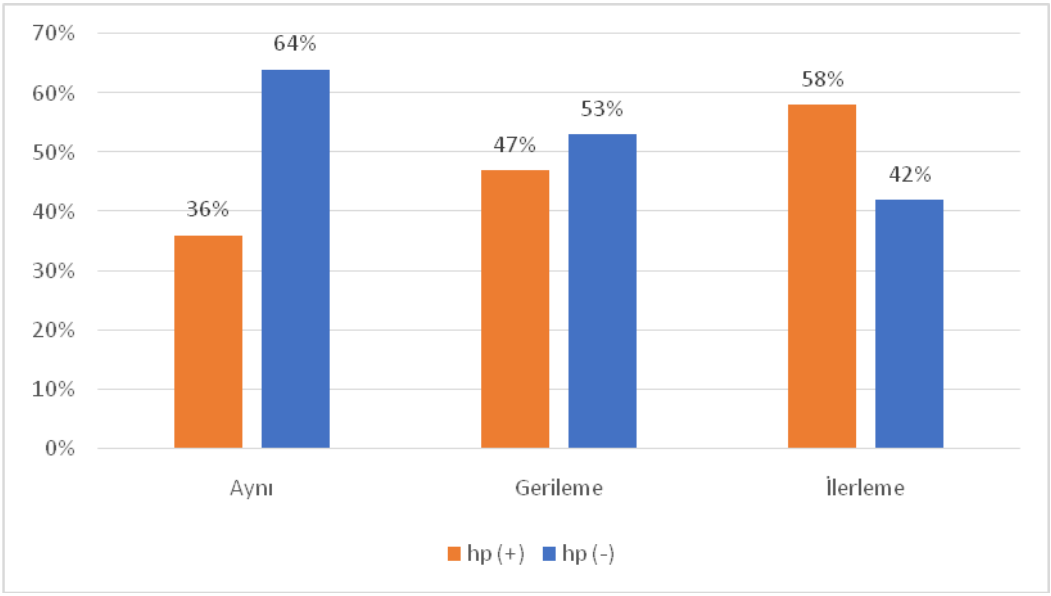
Şekil 15 IM Tipi İle İlişkili Faktörler

Çalışmaya dahil olan hastaların ilk (indeks) endoskopilerinde 142 (%71) hastada H.pylori (+) ve 58 (%29) hastada ise H.pylori (-) olduğu belirlendi. Bu hastalardan 112 tanesinin eradikasyon tedavisi aldığı belirlendi. Son endoskopileirnde ise 82 (%41) hastada H.pylori (+), 118 hastada (%59) negatif olarak saptandı. İlk endoskopide H.pylori (+)142 hastanın 112 si eradikasyon tedavisi almış. Eradikasyon tedavisi alan 112 hastanın kontrol endoskopisinde 49 (%43)'sı H.pylori (-) olarak tespit edilmiştir. Kontrol endoskpide H.pylori (-) daha fazla saptanmış. Eski H.pilori'si negatif olan 58 hastanın 36 (%62,1)' i H.pilori sonucu H.pylori (-) bulunmuş. İlk ve son endoskopi H.pilori karşılaştırmasında H.pilori pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma göstermiştir.



Şekil 16. İlk ve kontrol biyopsilerde HP durumunun karşılaştırması

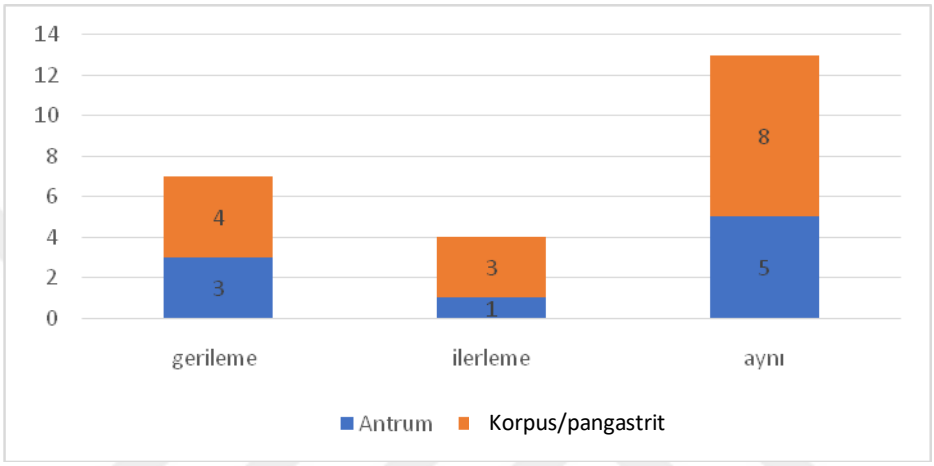
İM tip ilerleme grubunda 25 hasta H.pylori (+) ,18 hasta H.pylori (-),gerileme grubunda 7 hasta H.pylori (+) ,8 hasta H.pylori (-) ve aynı grubunda 29 hasta H.pylori (+) ,51 hasta H.pylori (-) belirlenmiştir. IM tutulum yerlerine göre IM tip ilerleme, aynı ve gerileme grubu değerlendirmesinde IM ilerleme grubunda H.pylori (+) liğinde artış görülmüştür (p=,045)



Şekil 17. IM tip ilerleme gerileme ve aynı gruplarının ve HP durumunun karşılaştırması

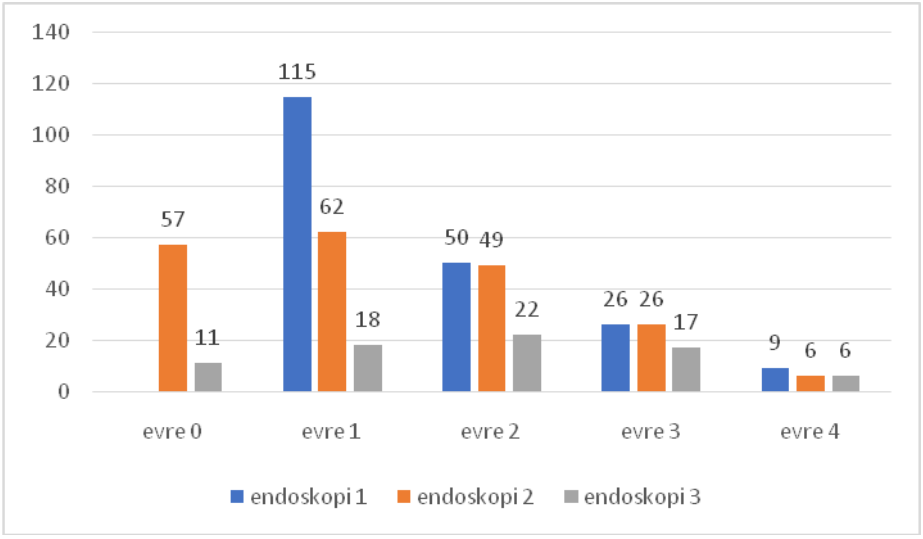
IM Şiddet gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının eski atrofi pozitifliği dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>,05). IM Şiddet gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının yeni atrofi pozitifliği dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Atrofi antrum tutulumu olan 9 hastanın 5'i aynı kalmış, 3'ü gerilemiş ve 1 hastada ilerleme tespit edilmiştir. Korpus/Pangastrit tutulumu olan 15 hastanın ise 8'i aynı kalmış, 4'ü gerileme ve 3'ü ilerleme göstermiştir.



Şekil 18 Tutulum Yerine göre atrofi Değerlendirmesi

OLGIM evrelerinin endoskopik değerelendirmesinde en az iki endoskopik incelemesi olduğu için dahil edilen 200 hastanın 74 tanesinde en az 3. Endoskopik incelemenin yapıldığı görülmüştür.

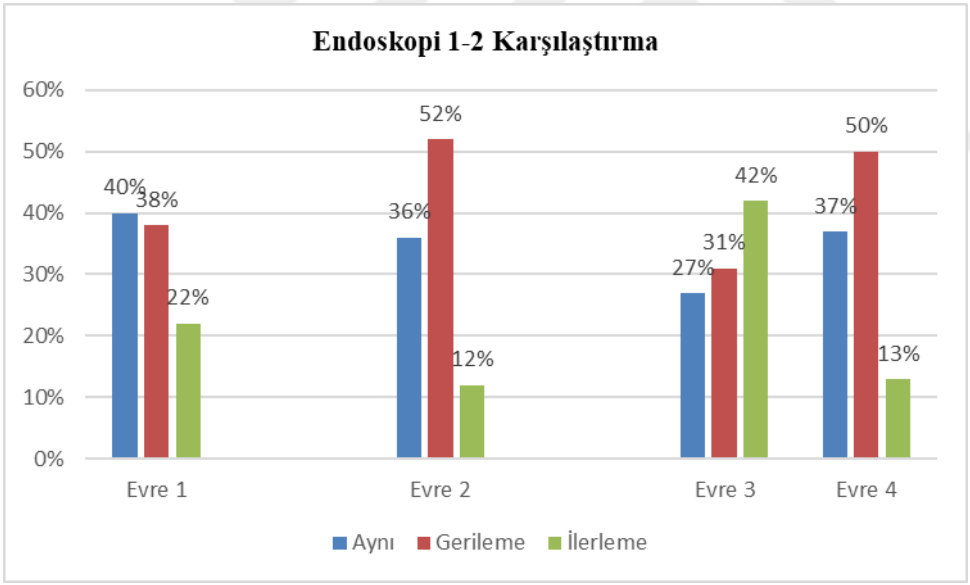


Şekil 19 İlk ve kontrol endoskopilerde OLGIM Evreleri Değerelendirmesi

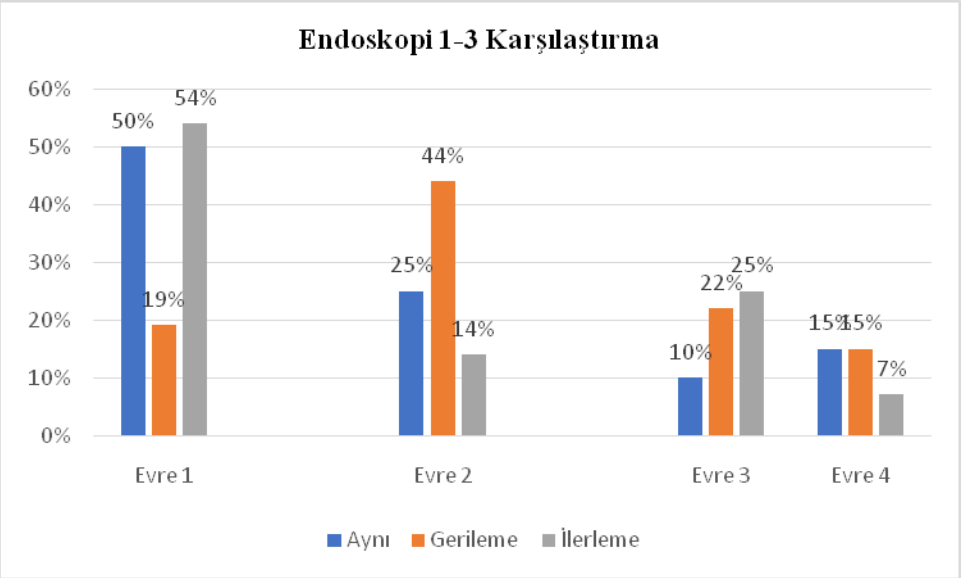
Takip endokopilerinde birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü OLGIM evrelerinin değerlendirilmesinde; indeks endoskopiye göre aynı evrede kalma, evrede gerileme ve ilerleme açısından gruplar arasında birinci ve ikinci endoskopi OLGIM 3 ilerleme grubu lehine anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=,004). OLGIM 4 İlerleme evresinde birinci ve ikinci endoskopi değerlendirmesinde 1 hastada, birinci ve üçüncü endoskopi değerlendirmesinde ise 1 hastada displazi belirlenmiştir.

Tablo 4 İlk ve kontrol Endoskopi OLGIM evreleri ilerleme aynı ve gerileme grubu Değerlendirmesi

	Endoskopi 1-2 Karşılaştırma			Endoskopi 1-3 Karşılaştırma		
	Aynı	Gerileme	İlerleme	Aynı	Gerileme	İlerleme
Evre 1	46	44	26	10	5	15
Evre 2	18	26	6	5	12	4
Evre 3	7	8	11	2	6	7
Evre 4	3	4	1 displazi	3	4	1 displazi



Şekil 20 Endoskopi 1 ve 2 karşılaştırma



Şekil 21 Kontrol endoskopiler OLGIM evre 1, 2 ,3 ve 4 değerlendirmesi

İndeks ve kontrol endoskopilerde OlGİM 3 ve 4 grubunda; ileri yaş ((p=,033), sigara (p=,011) içmek ve erkek cinsiyet (p=,003) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptandı, diğer risk faktörlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. (p>,05)

Tip değerlendirmesinde Antrum ilerleme grubunda 23 hastada OLGIM 1 :5 hasta , OLGIM 2 :5 hasta, OLGIM 3:10 hasta , OLGIM 4:3 hasta hasta olarak saptandı. Tip gerileme grubunda bulunan 10 hastanın 3 tanesi OLGIM 1, 5 hasta OLGIM 2, 2 hasta ise OLGIM 4 olarak belirlendi. İM tipi aynı kalan 42 hastada OLGIM 1 :24 hastada , OLGIM 2 :13 hastada, OLGIM 3:2 hastada ve OLGIM 4:3 hastada tespit edilmiştir.

Tablo 5 OLGIM evrelerine göre antrum IM tipindeki değişikliklerin değerlendirilmesi

	OLGIM 1-2	**OLGIM 3-4**
İlerleme	10	13
Gerileme	8	2
Aynı	24	5

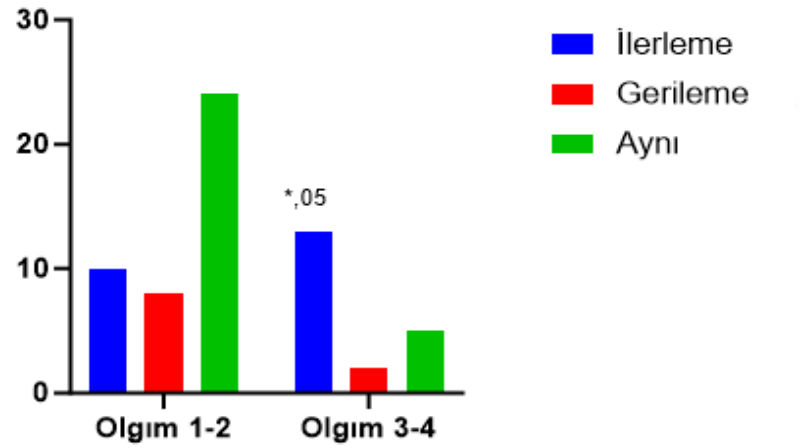
Şiddet değerlenderlendirmesinde antrum ilerleme grubunda 28 hastanın 11 tanesi OLGIM 2, 11 hasta OLGIM 3, 6 hasta OLGIM 4 grubunda; gerileme grubundaki 9

hastanın 3 tanesi OLGIM 1, 5 hasta OLGIM 2, 1 hastada OLGIM 3; yaygınlığın aynı kaldığı 30 hastanın 23 hasta OLGIM 1, 7 hastanın OLGIM 2'de olduğu görülmüştür.

Tablo 6 OLGIM evrelerine göre antrum IM Şiddetindeki değişikliklerin değerlendirilmesi

IM şiddeti	**OLGIM 1-2 (hasta)**	**OLGIM 3-4 (hasta)**
İlerleme	11	17
Gerileme	8	1
Aynı	30	-

Antrum IM tip ve şiddet gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. IM tip ilerleme (p=007) ve Şiddet (p=,0001) grubunda III ve IV stage varlığı yüksek bulunmuştur.



Şekil 22 Antrum IM tip gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımı

Tip değerlendirmesinde korpus/pangastrit ilerleme grubunda 20 hastada olgım 1:3 hasta , OLGIM 2 :5 hasta, OLGIM 3:5 hasta , OLGIM 4:7 hasta olarak saptandı. Tip gerileme grubunda bulunan 5 hastanın 2 tanesi OLGIM 1, 2 hasta OLGIM 2, 1 hasta ise OLGIM 4 olarak belirlendi. İM tipi aynı kalan 38 hastada OLGIM 1 :9 hastada , OLGIM 2 :11 hastada, OLGIM 3:10 hastada ve OLGIM 4:8 hastada tespit edilmiştir.

Tablo 7 OLGIM evrelerine göre korpus ve pangastrik IM tipindeki değişikliklerin değerlendirilmesi

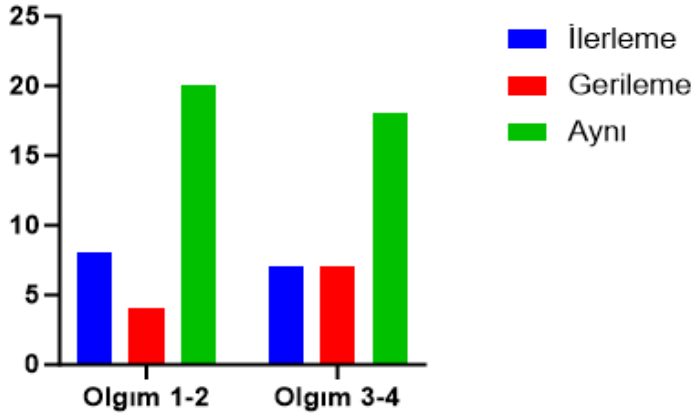
IM Tipi	OLGIM **1-2**	OLGIM **3-4**
İlerleme	8	7
Gerileme	4	7
Aynı	20	18

Şiddet değerlenderlendirmesinde korpus/pangastrit ilerleme grubunda 28 hastanın 5 tanesi OLGIM 2, 9 hasta OLGIM 3, 14 hasta OLGIM 4 grubunda; gerileme grubundaki 9 hastanın 3 tanesi OLGIM 1, 5 hasta OLGIM 2, 1 hastada OLGIM 3; Şiddettinde aynı kaldığı 26 hastanın 11 hasta OLGIM 1, 6 hastanın OLGIM 2, 6 hastanın OLGIM 3,3 hastanın OLGIM 4 te olduğu görülmüş.

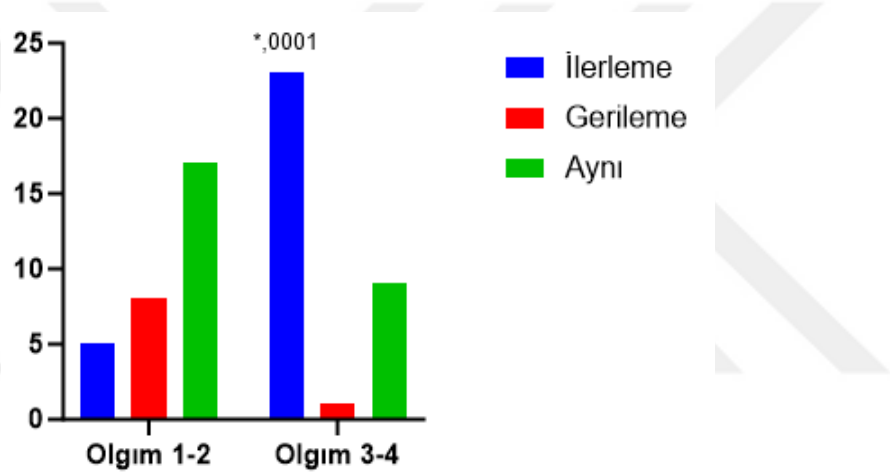
Tablo 8 OLGIM evrelerine göre korpus ve pangastrik IM Şiddetindeki değişikliklerin değerlendirilmesi

IM Şiddeti	OLGIM **1-2**	OLGIM **3-4**
İlerleme	5	23
Gerileme	8	1
Aynı	17	9

Sonuç olarak; OLGIM Evre 3 ve 4 hastalarında IM Şiddetinde ilerleme OLGIM 1 ve 2 grubuna göre anlamı derecede fazla saptandı (p=,0001). İM tipinde gerileme, aynı kalma ve ilerleme gruplarının OLGIM evreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. IM Şiddet ilerleme grubunda III ve IV stage varlığı yüksek bulunmuştur.

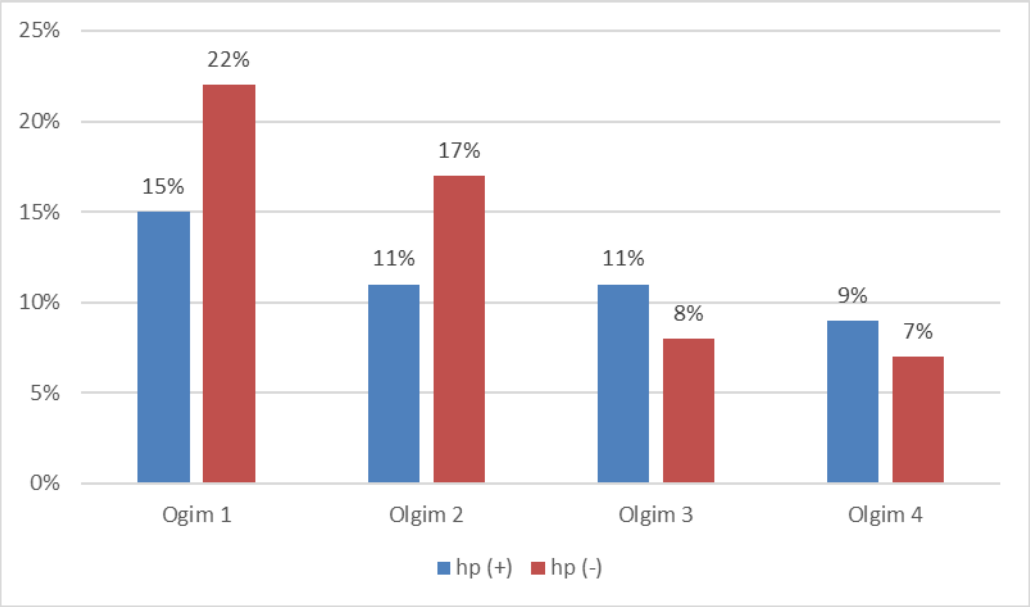


Şekil 23 Korpus/pangastrit IM tip gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımları



Şekil 24 Korpus/pangastrit IM Şiddet gerileme, aynı ve ilerleme gruplarının OLGIM stage dağılımları

Kontrol endoskopide hp (-) 118 hasta, HP (+) 82 hasta belirlenmiştir. HP (+) olan hastalarda OLGIM 1:22 hasta, OLGIM 2:15 hasta , OLGIM 3:16 hasta , OLGIM 4:13 hasta belirlenirken HP (-) olan hastalarda OLGIM 1:31 hasta , OLGIM 2:25 hasta , OLGIM 3:11 , OLGIM 4:10 belirlenmiştir. H. pilori enfeksiyonuyla OLGIM 3 ve 4 evrelerinin oranında artış görülmüş.



Şekil 25 HP ile OLGİM evresi değerlendirmesi

5.TARTIŞMA

Çalışma intestinal metaplazili 200 hasta ile yürütülmüştür. İntestinal metaplazi, gastrik kansere dönüşebilen prekanseröz bir durum olarak değerlendirilir. IM'ye sahip hastalarda gastrik kanser gelişme riskinin altı kat arttığı rapor edilmiştir (96) . Bazı araştırmalarda, IM bulunan hastaların endoskopik ve histolojik takibi sayesinde gastrik kanserin erken safhada tespit edilerek mortalite oranının önemli ölçüde düşürülebileceği belirtilmiştir (97) . Ancak, IM'ye sahip hastaların endoskopik takibi için bir kılavuzun olmaması, bu hastalarda takip stratejisinin klinik olarak nasıl benimseneceği konusunda belirsizlik yaratmaktadır. Biz bu çalışmada gastrik premalign lezyonlardan intestinal metaplazinin uzun dönem takip sonuçlarını ve gastrik kansere ilerlemesini predikte eden faktörleri analiz ettik.

Erikson ve ark. 505 hastada yaptıkları çalışmada IM total prevelansını %19 olarak bulmuşlardır (98). Bir çalışmada, intestinal metaplazi (IM) tespit edilen ve edilmeyen hastaların uzun dönem takip sonuçları (5-10 yıl) ele alınmıştır. Çalışmanın bulgularına göre; 5-10 yıl süreyle izlenen IM olan ve olmayan hastalar arasında, gastrik epitelyal displazi ve mide adenokarsinomi gelişim riski açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar ışığında, bu hastalarda daha uzun takip süreleri (örneğin, 5

yıldan fazla) önerilmiştir (99). Bu bulgular, IM'li hastaların yönetiminde takip süresinin halen çok tartışmalı olduğunu göstermektedir.

El-Zimaity ve ark. çalışmasına göre Metaplazinin lokalizasyonu ve tipi sabit değildir. Metaplazi tipleri arasında her iki yöne de değişimler olabilir (100) . Silva ve Filipe çalışmasında tip III İM'li 7 hastanın 5'i, 5 yıllık takipte persiste etmiş, 2 hastada displazi gelişmiştir. Bu çalışmada tip I İM'nin gastritin şiddetine ve aktivitesine bağlı olarak erken dönemde ortaya çıkan reaktif bir süreç olduğunu, tip III İM'nin ise uzamış hasar ve kronisiteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda tip I İM hastaların hiçbiri tip III İM'ye ilerlemezken, %45'inde İM kaybolmuştur. Tip I İM hastaların hiçbirinde ağır displazi ve gastrik kansere ilerleme görülmemiştir (101). Bizim hastalarımızın ilk endoskopilerindeki antrum biyopsilerinde inkomplet metaplazi tespit edilenlerin takip endoskopilerindeki biyopsilerinde 25 hastada inkomplet İM devam ederken, 10 hastada komplet tip IM bulunmuş, 19 hasta da ise IM kaybolmuştur. İlk antrum biyopsilerde komplet IM tespit ettiğimiz hastaların 17 tanesinde komplet İM devam ederken, 28 tanesinde İM kaybolurken, 23 tanesinde inkomplet tipe ilerlemiştir. İndeks endoskopilerinde korpus ve pangastrik inkomplet IM tespit edilen 38 hastanın takip endoskopilerindeki biyopsilerinde 28 tanesinde inkomplet İM devam ederken, 5'nde komplet tip IM bulunmuş, kalan 5 hastada ise IM kaybolmuştur. İlk biyopsilerde komplet IM tespit ettiğimiz hastaların ise 11 'nde IM kaybolurken, 20 tanesinde inkomplet tipe ilerlemiştir.

Çalışmamızda; antrumda sınırlı IM tespit edilen hastaların, ilk ve son endoskopik biopsilerdeki IM Şiddet ve IM tip karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Korpus ve pangastrik IM saptanan hastaların ilk endoskopileri ile son endoskopileri IM tipi açısından karşılaştırıldığında inkomplet tip IM varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede artma göstermiştir. İnkomplet IM saptanan hastalarda, komplet IM'li hastalara göre mide kanseri gelişme riski daha yüksektir. Çalışmamıza benzer olarak İspanya'da yapılan bir çalışmada, ortalama 12.8 yıllık bir takip sonrasında inkomplet IM'li 88 hastanın 16'sında (%18.2) mide karsinomu gelişirken, komplet IM'li 104 hastanın sadece 1'inde (%0.96) mide karsinomu geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca inkomplet IM, çok değişkenli analizde mide kanseri gelişme riski en yüksek olan faktör olarak saptanmış(HR: 11.3, %95 GA: 3.8-33.9) (82) . Çalışmamızda indeks endoskopinin antrum biyopsilerinde inkomplet IM (tip II ve III) saptanan 54 hastanın takip biyopsilerinde 3 ünde hafif displazi, 1 inde ağır displazi ve 1 'inde gastrik kanser gelişirken, ilk endoskopi biyopsilerinde komplet IM (tip I) tespit edilen hastaların

takiplerinde hiçbir hastada ağır displazi veya gastrik kanser görülmemiştir. Ancak bu sonuçlarımız hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mide kanseri insidansının IM hastalarında %0 ile %10 arasında değiştiği yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede bildirlmiştir (102) . Ancak, böyle geniş bir mide kanseri riski, ya örneklem büyüklüğü (14 ila 2628 hastadan) ya da takip süresi (2 ila 23 yıl) açısından dahil edilen çalışmalar arasındaki büyük farklılıklara bağlı olabilir (103) . Son zamanlarda Kore'de yapılan prospektif bir çalışmada, 541 mide kanseri hastasında, antrum ve küçük kurvutur mukozasında orta-şiddetli IM varlığı, sırasıyla 7.52 (95% GA:3.06-18.5) ve 9.25 (95% GA: 2.39-35.8) artmış mide kanseri riski ile ilişkili bulundu (75) . Portekiz'de yapılan bir takip çalışmasında, inkomplet IM'li 58 hastanın %31'inde düşük dereceli displazi, %6.9'nda yüksek dereceli displazi gelişirken, komplet IM'li 62 hastanın sadece %8'inde düşük dereceli displazi geliştiği belirtilmiştir (104) . Çalışmamız ve bu çalışmaların sonuçları; inkomplet ve yaygın IM'ye sahip hastalarda yakın takip gerekliliğini ortaya koymaktadır.

İM'nin etiyopatogenezinde; Helicobacter pylori (H. pylori), etnik köken, sigara ve alkol kullanımı, hormonlar, pH değişimleri, yüksek miktarda tuz alımı ve kronik safra reflüsü gibi faktörler rol oynamaktadır. İlave risk faktörleri ise ileri yaş, belirli etnik köken ve erkek cinsiyeti içermektedir (7) . Çalışmamızda IM yaygınlık ve tipinde, gerileme, aynı kalma ve ilerleme grupları arasında cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, PPI kullanımı, NSAI kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Türkiye'den yapılan başka bir çalışma sonuçları da epidemiyolojik veriler açısından çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak bildirilmiştir(105). Tütün tüketimi ile mide kanseri arasındaki ilişkinin analiz edildiği 42 çalışmanın meta-analizinde tütün kullanımının mide kanseri riskini yaklaşık 1.53 kat artırdığını ortaya koymuştur (81) . Özellikle, bu artışın erkeklerde daha belirgin olduğu bulunmuştur. Mide kanseri genellikle sporadik olarak ortaya çıksa da, aileler içinde vakaların %10'unun kümelenmesi dikkat çekicidir (17) . Yapılan çalışmalar, birinci derece akrabaların mide kanseri açısından diğer bireylere göre daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (84) . Cinsiyet açısından incelendiğinde, mide kanserinin erkeklerde kadınlara göre insidansının yaklaşık iki kat daha fazla olduğu görülmektedir. GLOBOCAN verilerine göre, 2018'de erkekler için 74 yaşına kadar mide kanseri kümülatif riski %1,87 iken, kadınlar için bu oran %0,79 olarak belirlenmiştir. Ancak, genç bireylerde mide kanseri vakalarında cinsiyet dağılımı daha dengelidir ve genç yaşta tanı koymak zor olabilir (85) . Örneğin, mide kanseri vakalarının

yaklaşık %10'u 41 yaşından küçük hastalarda görülür ve genç yaşta tanıda gecikmeler yaşanabilir (86) .

Intestinal metaplazi (IM) gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak Helicobacter pylori (HP) enfeksiyonunun gösterilmesine rağmen, HP'nin İM gelişimi üzerindeki etkileri hakkında günümüzde devam eden tartışmalar bulunmaktadır (106) (107) (108) . Uemura ve ark. nın 1526 hastayı kapsayan çalışmalarında, HP pozitifliği ile gastrik kanser ve IM arasında anlamlı bir ilişki saptandığı bildirilmiştir (75) . Benzer şekilde, Topal ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada da, bizim çalışışmamıza ait sonuçlarla uyumlu olarak, HP yoğunluğu ile İM derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir (109) . Bu bulgular, HP enfeksiyonunun mide kanseri ve IM gelişimi üzerindeki rolünü ve etkilerini daha iyi anlamak adına yapılan araştırmaların önemini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda, Eradikasyon tedavisi alan H.pylori pozitif hastaların ilk ve sonraki kontrol endoskopileri incelendiğinde; IM tipinde 16 hastada durumun gerilediği, 23 hastada ilerlediği ve 45 hastada ise değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Rokkas ve ark.ları tarafından gerçekleştirilen geniş çaplı bir meta-analizde, atrofik veya non-atrofik gastrit durumlarında HP'nin eradikasyonunun birincil önleyici strateji olarak kabul edildiği, ancak intestinal metaplazi (IM) veya displazi varlığında eradikasyon tedavisinin mide kanserini önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir (110) . Bu sonuçlar, HP eradikasyonunun mide kanseri riskini azaltmada oynadığı rolün, normal mukozadan mide kanserine giden yolda farklı aşamalardaki mide mukozasındaki değişikliklerde etkininnin sınırlarını da göstermektedir.

Çalışmamızda ilk endoskopide H.pylori pozitif olan hastaların takip endoskopik biyopsilerinde H.pilori pozitifliği anlamlı derecede azalma göstermiştir. Gastrik atrofi ve displazinin ilerlemesi ile H.pylori pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Fakat H.pylori eradikasyon tedavisi alarak H.pylorinin negatifleşmesisnin İM tipinde ilerlemeyi yavaşlattığını saptadık. Japonya'dan yapılan bir uzun dönemli prospektif çalışmada, Toyokawa ve ark. başarılı H. pylori eradikasyon tedavisinden on yıl sonra, mide atrofik skorlarının (antrum hariç) mide bölümlerinin hepsinde tüm yaş gruplarında iyileştiğini, ancak mide bağırsak metaplastik skorlarının çalışma süresi boyunca iyileşmediği sonucuna vardılar. Ancak metaplazinin kötüleşmediğini, bununda eradikasyonun metaplazi üzerinde de bir etkisi olduğunu gösterdiğini bildirdiler (111) . Birçok başka çalışma da destekleyici sonuçlar vermiştir. Kore'den Lee ve ark. eradikasyon tedavisinin atrofiyi etkilediğini ve atrofik gerilemede rol oynadığını, ancak metaplastik lezyonlarda etkili olmadığını bildirmişlerdir (112)

Tartışmalara rağmen, enfeksiyonu tedavi etmenin, karsinojenezle ilişkili genetik ve epigenetik değişikliklerle tespit edilen moleküler belirteçlerin H. pylori eradikasyonunu takiben tersine döndüğü IM'li tüm hastalar için makul bir yaklaşım olacağı görülmektedir (113). Hong Kong'da 435 hastada yapılan bir çalışmada, H. pylori eradikasyonunun IM ilerlemesini önemli ölçüde önlediği (OR: 0.48, %95 GA: 0.32-0.74) ve bakteriyel eradikasyonun IM gerilemesini indüklemekten ziyade IM ilerlemesini yavaşlatmada bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (114).

OLGA ve OLGIM değerlendirmesine göre mide kanseri açısından öncül durumlar olan hastalar için uygun gözetim aralıkları hala tartışmalıdır. Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin kılavuzuna göre, yaygın atrofi ve/veya yaygın IM'si olan hastalarda endoskopik gözetim her 3 yılda bir yapılmalıdır (115) . Ancak, Çin ve Japon popülasyonlarındaki bu hastaların izlenmesine ilişkin kılavuzlarda son öneriler, geniş atrofik gastriti ve/veya intestinal metaplazisi olan hastaların her 1 yılda bir; orta derecede atrofik gastriti olanlar, her 2 yılda bir ve hafif gastriti olanların her 3 yılda bir (veya hastanın durumuna göre ayarlanmış) endoskopik gözetimden geçmesini önermektedir (116) .

Çalışmamıza alınan 200 hastanın 101'nde 2 endoskopik inceleme, 77 tanesinde endoskopik inceleme, 22 tanesinde ise 4 endoskopik değerlendirme yapıldığı görülmüştür. Takip endokopilerinde birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü OLGIM evrelerinin değerlendirilmesinde; indeks endoskopiye göre aynı evrede kalma, evrede gerileme ve ilerleme açısından gruplar arasında birinci ve ikinci endoskopi OLGIM 3 ilerleme grubu lehine anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=,004). OLGIM 4 İlerleme evresinde birinci ve ikinci endoskopi değerlendirmesinde 1 hastada, birinci ve üçüncü endoskopi değerlendirmesinde ise 1 hastada displazi ve 1 hastada erken evre mide kanseri belirlenmiştir. Hollanda'dan bir çalışma OLGIM evreleri III/IV olan hastalar ile mide kanser riski arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Çalışmada OLGIM sistemi ile IM veya displazi tanısı konan 125 hastanın ileriye dönük bir kohortu incelenmiş ve 6 yıllık takip süresinin sonunda Gastrik Kanser veya yüksek dereceli displazi görüme riski değerlendirilmiş. OLGIM evresi III ve IV olan iki hastada yüksek dereceli displazi geliştiği bildirildi (RR 16.67; %95 GA 0.80-327.53) (117) .

Antrumda sınırlı IM tip ve şiddetinde gerileme, aynı kalma ve ilerleme gruplarının OLGIM evre dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. IM tipinde ilerleme (p=007) ve şiddetinde ilerleme görülen hastalarda(p=,0001) OLGIM evre III ve

IV varlığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Korpus ve Pangastrik İM şiddetinde ilerleme OLGIM evre III ve IV hastalarında, OLGIM 1 ve 2 grubuna göre anlamılı derecede fazla saptandı (p=,0001). IM tipinde gerileme, aynı kalma ve ilerleme gruplarının OLGIM evreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda OLGIM III ve IV olan IM'li hastaların çoğunluğu (% 67.3) inkomplet IM alt tipine sahipti. Bu , inkomplet IM tipinin önemli klinik anlam taşıdığını göstermektedir. Feng Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada İnkomplet IM olan hastalarda OLGIM evre III ve IV ve erken mide kanserinin riski daha fazla olduğunu saptanmıştır (101,118) .

Çalışmamızda takip endoskopileirnde HP (+) olan hastalarda OLGIM evre III ve IV oranının HP(-) hastalara göre arttığı görüldü. Bu bulgularımız, Koreli popülasyonda yapılan çalışma sonuçlarına benzerdir (119) . Çalışmamızda, H. pilori enfeksiyonu pozitif olan hastalarda yüksek OLGIM evrelerinin oranını anlamlı şekilde artmış ve H. Pilori negatif olanlarda ise yüksek riskli OLGA ve OLGIM evrelerinin daha az olduğunu saptadık. Farahnaz Joukar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OLGA ve OLGIM'ın düşük ve yüksek risk evreleri ile H. pylori enfeksiyonu durumu arasında anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (120). H.pylori(+) olup eradikasyon tedavisi alan hastaların kontrol endoskopilerinde OLGIM evresinde gerileme olmakla birlikte; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sapatanmamıştır.

Çalışmamızda indeks ve kontrol endoskopilerde OLGIM evre III ve IV grubunda; ileri yaş (p=,033), sigara içmek (p=,011) ve erkek cinsiyet (p=,003) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptandı, diğer risk faktörlerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. OLGIM III ve IV evrelerinin 40 yaşın altındaki hastalarda bulunmadığı ve yüksek evrelerin sıklığının yaşla birlikte arttığı saptandı. Nam JH ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, OLGA ve OLGIM evrelerinin yaş ve H. pylori durumuna göre dağılımını değerlendirmiştir. Yaşlı hastalarda OLGA ve OLGIM evre III ve IV'ün anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu ve yaşlılık ile H. pylori enfeksiyonunun her iki yüksek riskli Olga ve Olgım aşaması için bağımsız risk faktörleri olduğu bildirildi (119).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntestinal metaplazinin yeterince erken bir aşamada saptanarak tedavi edilmesi, mide kanseri sıklığının azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Yeni gelişen hedefe

yönelik tedavilere ve cerrahi prosedürlere rağmen mide kanseri halen yüksek oranda görülmekte, global olarak büyük bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Mide kanserleri özellikle kansere bağlı mortalitede üst sıralardaki yerini korumaktadır. Bu nedenle mide kanserlerine sebep olabilecek sitogenetik faktörlerin araştırılmasının ve bu sitogenetik faktörler ışığında yeni izlem ve tedavi modellerinin oluşturulmasının, hastalık seyri ve tedavisi açısından önemli olacağını düşünmekteyiz.

Gastric intestinal metaplazi (IM) ve Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia (OLGIM) evrelemesi arasındaki ilişki, mide kanseri riskinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda OLGA ve OLGIM 0-II evreleri düşük riskli olarak kabul edilmiş, III ve IV evreleri ise yüksek riskli olarak görülmüştür.

OLGIM evresi arttıkça, İM'nin şiddetinde ve tipinde ilerleme riski de artmaktadır. Özellikle OLGIM evreleri III-IV olan hastaların yakından izlenmesi, mide kanserinin zamanında teşhis edilmesini kolaylaştırabilir. Ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara içmek OLGIM evre III veya IV açısından risk faktörü olarak saptadık. Bu açıdan yüksek riskli hastaların, endoskopik takip için 2 yıl içinde kontrol edilmesi önerilmektedir. Bu bulgular, Olgım kullanılarak risk stratifikasyonunun, yüksek riskli hastaları (OLGIM III-IV) 2 yılda bir ve orta riskli hastaları (OLGIM II) 5 yılda bir erken endoskopi izlemesi için önceliklendirmenin uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Kırk yaşın üzerindeki hastaların, mide lezyonlarının OLGA ve OLGIM sistemlerine göre evrelenmesini ve risk durumuna göre izlem aralıklarının belirlenmesi gerektiğini öneriyoruz. Daha da önemlisi, OLGA ve OLGIM aşaması III/IV olan hastalar için gözetim aralıkları, herhangi belirgin lezyon olmamasına rağmen kısaltılmalı . endoskopistler, GC veya erken GC'nin erken tanısını sağlamak için (gerekirse) daha fazla biyopsi örneği almalıdır. İleri yaşta, erkek ve sigara içen evre II İM li hastaların da endoskopik takip aralıkları diğer hafif evrelere göre daha kısa tutulmalıdır. H.pylori varlığı ile ileri OLGIM evreleri arsında ilişki nedeniyle İM li hastalarda H.pylori eraidkasyonunu da öneriyoruz Büyütme (magnifikasyon) endoskopisi ve dar bant görüntülemesi gibi yeni endoskopi teknikleri, premalign lezyonların tanınmasına yardımcı olabilir. Premalign lezyonlar optimal endoskopik izlem sıklığı, teknikler ve örnekleme protokollerini de içeren stratejilerin tam tasarımı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda İntestinal metaplazi tespit edilen hastaların takip endoskopilerinde intestinal metaplazi varlığı, yaygınlığı ve şiddetindeki değişiklikleri öngörmemizi sağlayacak faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 01.11.2021 ile 01.11.2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversite Hastane'sinde gastroenteroloji endoskopi ünitesinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan 18 yaş üstünde ve önceki gastroskopilerinde intestinal metaplazi tespit edilen ve takip endoskopisi yapılan 200 hasta ile tamamlanmıştır. Antrumdan ve

korpusdan minimum 2'şer adet ve incisura angularisten bir adet biyopsi örneklemesi yapılan hastaların verileri değerlendirilmiştir. IM, güncellenmiş Sydney sisteminin görsel analog skalasına göre derecelendirilmiştir (0: yok; 1: hafif; 2: orta; 3: belirgin). Mukozal atrofi skoru dört seviyeli bir ölçekte değerlendirilmiştir (atrofi yok (%0 skoru=0); hafif atrofi (%1-30) skoru=1; orta derecede atrofi (%31-60) skoru=2; ve şiddetli atrofi (>%60) skoru=3). Operative Link on Gastrik İntestinel Metaplazi (OLGIM) evreleme sistemi ile İM değerlendirildi ve İM şiddeti ve dağılımı evre 0 (yok) ile evre 4 (ağır) arasında değişen bir skalada sınıflandırıldı. OLGA ve OLGIM'de evre 3-4 hastalığı olan hastalar, yüksek GC riski altında olarak kabul edilmektedir. yıllara göre OLGIM evresindeki değişiklikleri predikte eden epidemiyolojik, endoskopik, histopatolojik veriler analiz edildi. Alınan multipl biyopsiler hematoksilen eozin (HE) ve Periyodik Asit Schiff-Alcian Blue (PAS-AB) boyası ile boyanarak patolojik değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: Korpus ve pangastrit Eski ve yeni IM tip karşılaştırmasında inkomplet tip IM varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede artma göstermiştir (p=,001). IM tipinde (p=007) ve şiddetinde (p=,0001) ilerleme görülen grupta evre III ve IV varlığı anlamlı yüksek bulunmuştur. Korpus ve pangastrik OLGIM evrelemesinde IM şiddetinde ilerlemede (p=,0001) anlamlı bir fark gözlendi. Takip endoskopilerinde OLGIM evre 3 ve 4 grubunda H.pylori pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda indeks ve kontrol endoskopilerde OLGIM evre 3 ve 4 grubunda; ileri yaş (p=,033), sigara içmek (p=,011) ve erkek cinsiyet (p=,003) istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptandı .

Sonuç: OLGIM Evre 3/4 grubunda H.pylori pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.İleri yaş, erkek, cinsiyet ve sigara ileri evre OLGIM için risk faktörüdür. İM ile ilgili olarak takip protokollerinin oluşturulabilmesi için daha fazla sayıda hastanın, daha uzun süreli izleminin yapıldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gastrik kanser,İntestinal metaplazi ,H.pylori,OLGIM evresi

8. ABSTRACT

Objective: Our aim in this study was to determine the factors that would enable us to predict the presence, extent and severity of intestinal metaplasia in the follow-up endoscopies of patients with intestinal metaplasia.

Materials and Methods: The study was conducted at the Gastroenterology Endoscopy Unit of Kocaeli University Hospital between November 1, 2021, and November 1, 2023. It involved 200 patients aged 18 and over who had previously been diagnosed with intestinal metaplasia during upper gastrointestinal endoscopy procedures and subsequently underwent follow-up endoscopy. Biopsy samples were taken from the antrum and corpus, with a minimum of two samples from each site, and one sample from the incisura angularis. The data of these patients were evaluated. Intestinal metaplasia (IM) was graded according to the updated Sydney system's visual analog scale (0: absent; 1: mild; 2: moderate; 3: severe). The mucosal atrophy score was evaluated on a four-level scale (no atrophy (score=0); mild atrophy (score=1-30); moderate atrophy (score=31-60); and severe

atrophy (score >60)). IM was assessed using the Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia (OLGIM) staging system, and the severity and distribution of IM were classified on a scale ranging from stage 0 (absent) to stage 4 (severe). Patients with stages 3-4 in OLGA and OLGIM are considered to be at high risk of gastric cancer. Epidemiological, endoscopic, and histopathological data were analyzed to predict changes in OLGIM stage over the years. Multiple biopsies were taken and stained with hematoxylin and eosin (HE) and Periodic Acid Schiff-Alcian Blue (PAS-AB) for pathological evaluation.

Results: A comparison of old and new IM types in corpus and pangastric gastritis showed a statistically significant increase in the presence of incomplete type IM (p=0.001). There was a significant progression in IM type (p=0.007) and severity (p=0.0001) in the group with stage III and IV presence. A significant difference was observed in the progression of IM severity in corpus and pangastric OLGIM staging (p=0.0001). In follow-up endoscopies, H.pylori positivity was significantly higher in the OLGIM stage 3 and 4 group. In our study, in index and control endoscopies, OLGIM stage 3 and 4 group; advanced age (p=0.033), smoking (p=0.011) and male gender (p=0.003) were statistically significant risk factors.

Conclusion: The prevalence of H.pylori infection was significantly higher in OLGIM stage 3/4 group. Advanced age, male gender and smoking were risk factors for advanced OLGIM stage. Multicenter studies with more patients and longer follow-up are needed to establish follow-up protocols for IM.

Key words: Gastric cancer, İntestinal metaplasia, H. pylori, OLGIM stage

9. KAYNAKLAR

1. Thrift, A. P., Wenker, T. N. & El-Serag, H. B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. Nat. Rev. Clin. Oncol. 20, 338–349 (2023).
2. Morgan, E. et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. eClinicalMedicine 47, (2022).
3. Fock, K. M. Review article: The epidemiology and prevention of gastric cancer. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 40, (2014).
4. Sung, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 71, (2021).
5. Parsonnet, J. et al. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J. Natl. Cancer Inst. 83, (1991).

6. Plummer, M., Franceschi, S., Er^ Ome Vignat, J., Forman, D. & De Martel, C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori Helicobacter pylori in gastric cancer. Int. J. Cancer 136, (2015).
7. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, KamangarF. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:700-13.
8. Acar İsmail,Tezel Hüseyin Ahmet. Gastroenteroloji Pratiğimizde Gastrik İntestinal Metaplaziye Güncel Yaklaşım.Güncel Gastroenteroloji 2020;24/4
8. Jelski, W., Chrostek, L., Zalewski, B. & Szmitkowski, M. Alcohol dehydrogenase (ADH) isoenzymes and aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity in the sera of patients with gastric cancer. Dig. Dis. Sci. 53, (2008).
9. Na, H. K. & Lee, J. Y. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer. International Journal of Molecular Sciences 18, (2017).
10. D'Elia, L., Rossi, G., Ippolito, R., Cappuccio, F. P. & Strazzullo, P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. Clin. Nutr. 31, (2012).
11. Zhao, Z., Yin, Z. & Zhao, Q. Red and processed meat consumption and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget 8, (2017).
12. Kim, W., Kidambi, T., Lin, J. & Idos, G. Genetic Syndromes Associated with Gastric Cancer. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 32, (2022).
13. Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A. H. & Moenig, S. Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. World J. Gastroenterol. 20, 5679–5684 (2014).
14. Vauhkonen, M., Vauhkonen, H. & Sipponen, P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 20, 651–674 (2006).
15. 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. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
16. Leocata P, Ventura L, Giunta M, Guadagni S, Fortunato C, Discepoli S, V. T. Carcinoma gastrico: studio istopatologico di 705 casi (Gastric carcinoma: a histopathological study of 705 cases). Ann Ital Chir. 69, 331–7 (1998).
17. Oliveira, C. et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. Hum. Mutat. 19, (2002).

18. Young JJ, Pahwa A, Patel M, Jude CM, Nguyen M, Deshmukh M, et al. Ligaments and lymphatic pathways in gastric adenocarcinoma. Radiographics (Internet). 2019 May 1 (cited 2022 Dec 4);39(3):668–89. Available from: https://doi.org/10.1148/rg.2019180113.
19. Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, Greenson JK, Lauwers GY, Novelli MR. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology. 5th ed. Wiley. 2012. 87– 103 s.
20. Susan S, editor. Gastrointestinal tract-Abdominal oesophagus and stomach. In: Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice. 42nd ed. Elsevier. 2021. 1164–7 s.
21. Khazaaleh, S., Alomari, M., Rashid, M. U., Castaneda, D., & Castro, F. J. (2024). Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleveland Clinic journal of medicine*, *91*(1), 33–39. https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23015
22. Cho, S.J.; Choi, I.J.; Kim, C.G.; Lee, J.Y.; Kook, M.C.; Seong, M.W.; Park, S.R.; Lee, J.S.; Kim, Y.W.; Ryu, K.W.; et al. Helicobacter pylori Seropositivity Is Associated with Gastric Cancer Regardless of Tumor Subtype in Korea. Gut Liver 2010, 4, 466–474.
23. Yun, C.Y.; Kim, N.; Lee, J.; Lee, J.Y.; Hwang, Y.J.; Lee, H.S.; Yoon, H.; Shin, C.M.; Park, Y.S.; Kim, J.W.; et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors. Helicobacter 2018, 23, e12542.
24. Altayar, O.; Davitkov, P.; Shah, S.C.; Gawron, A.J.; Morgan, D.R.; Turner, K.; Mustafa, R.A. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia-Epidemiology and Risk Factors. Gastroenterology 2020, 158, 732–744.e16.)
25. Koulis, A.; Buckle, A.; Boussioutas, A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. World J. Gastrointest. Oncol. 2019, 11, 665–678.
26. Sugiyama, T.; Awakawa, T.; Hayashi, S.; Hisano, K.; Yabana, T.; Kurokawa, I.; Yachi, A. The effect of the immune response toHelicobacter pyloriin the development of intestinal metaplasia. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1994, 6, S89–S92.
27. Niu, Q.; Zhu, J.; Yu, X.; Feng, T.; Ji, H.; Li, Y.; Zhang, W.; Hu, B. Immune Response in H. pylori-Associated Gastritis and Gastric Cancer. Gastroenterol. Res. Pract. 2020, 2020, 9342563.

28. Gobert, A.P.; Wilson, K.T. Induction and Regulation of the Innate Immune Response in Helicobacter pylori Infection. Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2022, 13, 1347–1363.

29. Sobala, G.M.; O'Connor, H.J.; Dewar, E.P.; King, R.F.; Axon, A.T.; Dixon, M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.* 1993, *46*, 235–240.

30. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008;134:945-52.

31. Song, H.; Ekheden, I.G.; Zheng, Z.; Ericsson, J.; Nyrén, O.; Ye, W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: Observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ Br. Med. J.* 2015, *351*, h3867. (Google Scholar) (CrossRef) (Green Version)

32. Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ, Garewal HS Kanser Epidemiol Biyobelirteçleri Önceki. 1992 Mayıs;1(4):293-6.

33. Huang RJ, Ende AR, Singla A, Higa JT, Choi AY, Lee AB, Whang SG, Gravelle K, D'Andrea S, Bang SJ, Schmidt RA, Yeh MM, Hwang JH Gastrointestin Endosk. 2020;91(1):70. Epub 2019 16 Ağustos.

39. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, et al. Prevelance of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:378-87.

40. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, et al. Risk of gastrik cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1420-5.

41. Nunes PP, Libanio D, Pinto RM, et al. Management of epithelial precancerous condition and lesions in the stomach (MAPS): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portoguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy 2019;51:365-88.

42. Gupta, S., Li, D., El Serag, H. B., Davitkov, P., Altayar, O., Sultan, S., Falck-Ytter, Y., & Mustafa, R. A. (2020). AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*, *158*(3), 693–702. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003

43. Milano AF. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4). Journal of Insurance Medicine. 2019;48(1):5-23. doi:10.17849/insm-48-1-1-19.1
44. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. Cancer Treatment Reviews. 2000;26(4):243-55.
45. Thuler LCS. The Epidemiology of Stomach Cancer. Exon Publications; 2022. doi:10.36255/exonpublications-gastrointestinal-cancers-stomach-cancer-epidemiology
46. HSGM. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 2018 (23.12.2019). Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf- Google'da Ara. Accessed April 4, 2023.
47. Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017. Accessed April 4, 2023. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-statistikleri.html
48. Screening PDQ and Board Prevention Editorial. (2023). Stomach (Gastric) Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. *In PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute (US).
49. Guner A. Recent trends of gastric cancer treatment in Turkey. Translational gastroenterology and hepatology. 2017;2.
50. Yalçın S. Gastric cancer in Turkey—a bridge between West and East. Gastrointestinal cancer research: GCR. 2009;3(1):29.
51. Oota K., Sobin LH Tümörlerin Uluslararası Histolojik Sınıflandırması. DSÖ; Cenevre, İsviçre: 1977. Gastrik ve özofagus tümörlerinin histolojik tiplemesi.
52. Lauren, P. The Two Hıstologıcal Maın Types Of Gastrıc Carcınoma: Dıffuse And So-Called Intestınal-Type Carcınoma. An Attempt At A Hısto-Clınıcal Classıfıcatıon. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64, (1965).
53. Dupont Jr JB, Lee JR, Burton GR, Cohn Jr I. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1,497 cases. Cancer. 1978;41(3):941-7.
54. Göral V. Mide Kanserinde Etyopatogenez. Published online 2015.
55. Ergüney S, Yavuz N. Mide Tümörleri. Basic Surgical Dördüncü Baskı. Ankara, 2010; 1277-92

57. Mac Donald WC, Owen DA. Gastric carcinoma after surgical treatment of peptic ulcer: an analysis of morphologic features and a comparison with cancer in the nonoperated stomach. Cancer 2001; 91: 1732-1738.

58. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type. Cancer. 2000; 89 (7): 1418-1424.

59. Yu H, Fang C, Chen L, Shi J, Fan X, Zou X, Huang Q. Worse Prognosis in Papillary, Compared to Tubular, Early Gastric Carcinoma. J Cancer. 2017; 8 (1): 117-123. Published 2017 Jan 1. doi: 10.7150/jca.17326.

60. Ghotli ZA, Serra S, Chetty R. Clear cell (glycogen rich) gastric adenocarcinoma: a distinct tubulo-papillary variant with a predilection for the cardia/gastro-oesophageal region. Pathology. 2007; 39 (5): 466-469. doi: 10.1080/00313020701569972.

61. Yamada T, Yoshikawa T, Taguri M, Hayashi T, Aoyama T, Sue-Ling HM, Bonam K, Hayden JD, Grabsch HI. The survival difference between gastric cancer patients from the UK and Japan remains after weighted propensity score analysis considering all background factors. Gastric Cancer. 2016; 19 (2): 479-489. doi: 10.1007/s10120-015-0480-5.

62. Ushiku T, Ishikawa S, Kakiuchi M, Tanaka A, Katoh H, Aburatani H, Lauwers GY, Fukayama M. RHOA mutation in diffuse-type gastric cancer: a comparative clinicopathology analysis of 87 cases. Gastric Cancer. 2016; 19 (2): 403-411. doi:10.1007/s10120-015-0493-0.

63. Yuan Y, Chen Z, Chen J, Huang W, Peng J, Ye J, He W, Wang L, Xu J, Cai S, He Y, Song W.Mucinous gastric carcinoma: an update of clinicopathologic features and prognostic value from a retrospective study of clinical series. Int J Clin Exp Pathol. 2018; 11 (2): 813-821. Published 2018 Feb 1.

64. Rokutan H, Hosoda F, Hama N, Nakamura H, Totoki Y, Furukawa E, Arakawa E, Ohashi S, Urushidate T, Satoh H, Shimizu H, Igarashi K, Yachida S, Katai H, Taniguchi H, Fukayama M, Shibata T. Comprehensive mutation profiling of mucinous gastric carcinoma. J Pathol. 2016; 240 (2): 137-148. doi: 10.1002/path.4761.

65. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, Berx G, Sobrinho-Simões M. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. Lab Invest. 1999; 79 (4): 459-465.

66. Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF, Takano Y.. Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. Virchows Arch. 2008; 452 (5): 525-534. doi: 10.1007/s00428-007-0572-7.

67. Bell J, Nagtegaal I, Washington M, Verlag S, Somekh B, Lewin C, et al. WHO classification of tumours of the digestive system Vol 1. 5th ed. Board WC of TE, editor. World Health Organization. IARC Publications. 2019. 85–95 s.

68. Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic challenge. World J Gastroenterol (Internet). 2015 Oct 10 (cited 2023 Jan 11);21(40):11428. Available from:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616218/.

69. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Springer International Publishing. 2017. 203-220 s.

70. Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, Mouri M, Doi H, Oshima T, et al. Added value of pretreatment 18F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. Eur J Radiol (Internet). 2016 May (cited 2023 Jan 11);85(5):989–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.003.

71. Papanikolaou IS, Triantafyllou M, Triantafyllou K, Rösch T. EUS in the management of gastric cancer. Ann Gastroenterol (Internet). 2011 (cited 2023 Nov 23);24(1):9-15.

72. World Health Organization. Infection with Helicobacter pylori ın: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenesis risk to humans. Shistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Lyon: 1994;61:177-240.

73. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10–15-year follow-up. Scand J. Gastroenterol. 1966;1:40–8.

74. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017;153:420-9.

75. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345:784-9

76. Eslick G. D. (2006). Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. World journal of gastroenterology, 12(19), 2991–2999. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i19.2991

77. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. J Natl Cancer Inst. 1975;55(1):101-106. doi:10.1093/jnci/55.1.101

79. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control. 1996;7(1):41-55.doi:10.1007/BF00115637

80. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol. 2015;16(16):1599-1600. doi:10.1016/S1470-2045(15)00444-1

81. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control. 2008;19(7):689-701. doi:10.1007/s10552-008-9132-y

82. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2003;107(4):629-634. doi:10.1002/ijc.11426

84. Viste A, Eide G, Halvorsen K, Maartmann-Moe H, Søreide O. The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. European journal of surgical oncology. 1986;12(2):135-41.

85. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. Br J Cancer. 2001;84(3):400-405. doi:10.1054/bjoc.2000.1602

86. Kokkola A, Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults. Hepatogastroenterology. 2001;48(42):1552-1555.

87. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794-798. doi:10.1056/NEJMsr1606602

88. Bickenbach KA, Denton B, Gonen M, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Impact of obesity on perioperative complications and long-term survival of patients with gastric cancer. Ann Surg Oncol. Mart 2013;20 (3):780-7

89. Wada T, Kunisaki C, Ono HA, Makino H, Akiyama H, Endo I. Implications of BMI for the Prognosis of Gastric Cancer among the Japanese Population. Dig Surg. 2015;32(6):480-486. doi:10.1159/000440654

90. Yu H, Xu N, Li ZK, Xia H, Ren HT, Li N, vd. Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer. Scand J Surg SJS Off Organ Finn Surg Soc Scand Surg Soc. Aralık 2020;109 (4):309-13.

91. Langman MJS. Mide kanseri sıklığı üzerinde genetik etkiler. In: Gastric carcinogenesis, Reed PI, Hill MJ (Eds), Excerpta Medica, Amsterdam 1988. s.81.

92. Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Yu CH, Wang YF, Lee CC. The effect of individual and neighborhood socioeconomic status on gastric cancer survival. PloS One. 2014;9 (2):e89655.

93. Wynder EL, Kmet J, Dungal N, Segi M. AN Epidemiological Investigation Of Gastric Cancer. Cancer. 1963;16:1461-1496. doi:10.1002/1097-0142(196311)16:11<1461::aidcncr2820161107>3.0.co;2-j

94. Wu, C. Y., Wu, M. S., Kuo, K. N., Wang, C. B., Chen, Y. J., & Lin, J. T. (2010). Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 28(18), 2952–2957. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0695

95. Umar A, Loomans-Kropp HA. Role of Aspirin in Gastric Cancer Prevention. Cancer Prev Res Phila Pa. 01 Nisan 2022;15 (4):213-5.

96. Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. World J Gastrointest Oncol 2012;4:30-6.

97. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical “indefinite-for-dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. Hum Pathol 2006;37:1489-97.

98.Erikson NK, Karkkainen PA, Farkkila MA, Arkkila PET, “Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes,” Digestive and LiverDisease, vol. 40, no. 5, pp. 355–360, 2008

99. Rakici H, Uyanik E, Rakici IM, Polat HB, Akdogan RA, Aydin G, et al. Gastric intestinal metaplasia: Long-term followup results. Niger J Clin Pract. 2022 Mar;25(3):315–24.

100. H M T El-Zimaity, J Ramchatesingh, M Ali Saeed, D Y Graham.Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J Clin Pathol 2001;54:679-683.

101. Silva S, Filipe MI. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. Gut 1990;31(10):1097-1104.

102. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000; 24: 167-176 .

103. de Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. Helicobacter 2007; 12 Suppl 2: 22-31.

104. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, Silva R, Moreira-Dias L. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. J Clin Pathol 2004; 57: 177-182

105. Aydin, M. (2019). Üst gastrointestinal sistem endoskopi uygulanan hastalarda intestinal metaplazi sıklığının araştırılması. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 19(1), 11-16. https://doi.org/10.17941/agd.729407

106. Özer Etik D, Turhan N. Gastrik intestinal metaplaziye gastroenterolog ve patolog gözü ile bakış. Güncel Gastroenteroloji. 2016;20:375-82

107. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of the high risk group for gastric cancer. Gut Liver. 2015;9:5-17.

108. Conteduca V, Sansonna D, Lauleta G, Russi S, Ingravallo G, Dammacco F. H Pylori infection and gastric cancer: state of the art. Int J Oncol. 2013;42:5-18

109. Topal D, Göral V, Yılmaz F. Helicobacter pylori'nin intestinal metaplazi, gastrik atrofi ve Bcl-2 ile ilişkisi. Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol. 2004;15:65-73

110. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of Helicobacter pylori eradication in preventing gastric cancer. Ann İntestinal metaplazi ve helicobacter pylori şiddeti Gastroenterol. 2017;30:414-23.

111. Toyokawa T, Suwaki K, Miyake Y, Nakatsu M, Ando M. Eradication of Helicobacter pylori infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: A long-term prospective cohort study. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 544-7.

112. Lee Y, Jeon YC, Koo TY, Cho HS, Byun TJ, Kim TY, et al. Histological changes of gastric atrophy and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. Korean J Gastroenterol 2007; 50:299-305.

113. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. World J Gastroenterol 2014; 20:5461-73

114. Fontham ET, Ruiz B, Perez A, Hunter F, Correa P. Determinants of Helicobacter pylori infection and chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1094-1101 23 .
115. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ, European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy. 2012;44(1):74–94
116. Chinese Society of gastroenterology. Chinese national consensus on chronic gastritis. Chin J Gastroenterol. 2017;22(11):670–87.
117. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, van Dekken H, Meijer J, van Grieken NC, Kuipers EJ. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc. 2010;71(7):1150–8.
118. Jonathan W J Lee ,1,2,3 Feng Zhu ,2,3 Supriya Srivastava,2 Stephen KK Tsao,4 Christopher Khor,5 Khek Yu Ho ,1,2 Kwong Ming Fock,6 Wee Chian Lim,4 Tiing Leong Ang,6 Wan Cheng Chow ,5 Jimmy Bok Yan So,3,7 Calvin J Koh ,1,2,3 Shijia Joy Chua,2 Andrew S Y Wong,8 Jaideepraj Rao,9 Lee Guan Lim,10 Khoon Lin Ling,11 Chung-King Chia,11 Choon Jin Ooi ,12 Andrea Rajnakova,13 Wai Ming Yap,14 Manuel Salto-Tellez,15,16 Bow Ho,17 Richie Soong,18,19,20 Kee Seng Chia,21 Yik Ying Teo,21 Ming Teh,3,19 Khay-Guan Yeoh 1,2,3 Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP)
119. Nam JH, Choi IJ, Kook MC, Lee JY, Cho SJ, Nam SY, et al. OLGA and OLGIM stage distribution according to age and Helicobacter pylori status in the Korean population. Helicobacter. 2014;19:81– 9.
120. Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Yeganeh S, Sadeghi M, Daryakar A, Sepehrimanesh M. OLGA- and OLGIM-based staging in the patients with gastritis and endoscopy indications. Turk J Gastroenterol. 2022;33(2):95-102.