

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZEFAGOGASTRODUODENOSKOPİ YAPILIP PATOLOJİK
TANISINDA İNTESTİNAL METAPLAZİ SAPTANAN
HASTALARDA TAKİPTE MİDE KANSER GELİŞİM
RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Veysel Baran TOMAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ

ANKARA
AĞUSTOS 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÖZEFAGOGASTRODUODENOSKOPİ YAPILIP PATOLOJİK
TANISINDA İNTESTİNAL METAPLAZİ SAPTANAN
HASTALARDA TAKİPTE MİDE KANSER GELİŞİM
RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Veysel Baran TOMAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ

ANKARA
AĞUSTOS 2023

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Veysel Baran TOMAR
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 2 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav tarihi	01/08/2023

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Özefagogastroduodenoskopi Yapılıp Patolojik Tanısında İntestinal Metaplazi Saptanan Hastalarda Takipte Mide Kanseri Gelişim Riskinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta olan Dr. Veysel Baran TOMAR'ın 'Özefagogastroduodenoskopi Yapılıp Patolojik Tanısında İntestinal Metaplazi Saptanan Hastalarda Takipte Mide Kanseri Gelişim Riskinin Değerlendirilmesi' isimli tezi komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Dr. Öğr. Üyesi AK KARATAŞ

ÜYE
Prof. Dr. Murat KEKİLLİ

TEŞEKKÜR

Hem lisans eğitimim hem de uzmanlık eğitimim süresince hekimlik kimliğime çok değerli katkıları olan, aynı zamanda yaşadığım tüm zorlu süreçlerde bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşarak yolumuzu aydınlatan, başasistanlığım sürecinde yanımda çalışmaktan onur ve gurur duyduğum Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı'mız Sayın Prof. Dr. Yasemin ERTEN'e ve tüm Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim görevlilerine,

Uzmanlık tezimi oluşturma sürecinde, sürecin her aşamasında yanımda olan, akademik bilgisi ve tecrübesiyle çalışmamın yürütülmesinde desteğini sürekli hissettiğim, çok değerli tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali KARATAŞ'a,

Hayatımın her anında koşulsuz sevgileriyle yanımda olan, başarılarımın en büyük mimarlarından olan canım annem Yüksel TOMAR'a ve canım babam Mehmet TOMAR'a, anne yarısından öte teyzem Adalet DAĞTEKİN'e ve kuzenden öte kardeşim Nujen ZERYUT'a,

Uzmanlık eğitimimi keyifli kılan, bu süreçteki zorluklarda hep yanımda olan Dr. Sertan AKGÜN'e, Dr. Gözde Duygu İŞBİLİR'e, Dr. Nail ZELYURT'a ve her birini tanımaktan onur duyduğum Gazi Dahiliyedeki ablalarım, ağabeylerime ve kardeşlerime,

Başasistanlık süresince tüm zorlukları beraber atlattığımız Dr. Haluk Cihad ALBAYRAK'a, Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı sekreterlerimiz Gülnaz KELEŞ ve Merziye KAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Veysel Baran TOMAR

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2. Erken ve İleri Evre Mide Kanseri	4
2.3. Mide Kanseri Histolojik Sınıflandırılması	4
2.3.1. Diffüz Tip Mide Kanseri	6
2.3.2. İntestinal Tip Mide Kanseri	7
2.4. Mide Kanseri Risk Faktörleri	8
2.4.1. Diyet	9
2.4.2. Yaşam Tarzı	10
2.4.3. Mesleki Maruziyet	10
2.4.4. İyonlaştırıcı Radyasyon	10
2.4.5. Demografik Özellikler	11
2.4.6. Aile Öyküsü	11
2.4.7. Genetik	11
2.4.8. Enfeksiyonlar	12
2.4.9. Tedaviler ve Tıbbi Durumlar	13

2.5. Midenin Prekanseröz Lezyonları.....	14
2.5.1. Kronik Gastrit	14
2.5.2. Atrofik Gastrit.....	17
2.5.3. İntestinal Metaplazi.....	21
2.5.4. Gastrik Epitelyal Displazi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi	27
3.2. Etik Kurul İzni.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1 Hastaların Özefagogastroduodenoskopi Sonuçlarına Ait Bulgular.....	29
4.2 İM Tespit Edildikten Sonra Takipte Kontrol Özefagogastroduodenoskopi Olan Hastalara Ait Bulgular	37
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
7. KAYNAKÇA.....	57
8. ÖZET	77
9. ABSTRACT.....	78
10. EKLER.....	80
11. ÖZGEÇMİŞ	83

KISALTMALAR

İM	: İntestinal Metaplazi
GİST	: Gastrointestinal Stromal Tümör
NET	: Nöroendokrin Tümör
H.pylori	: Helicobacter Pylori
CDH	: Kadherin
RARB	: Retinoik Asit Reseptör Beta
CpG	: Sitozin-fosfat-Guanin
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktörü
MET	: Mezenkimal Epitelyal Geçiş
CDH1	: Kadherin-1
ECL	: Enterokromafin Benzeri Hücreler
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
MLH1	: MutL Homolog 1
MGMT	: O 6 -Metilguanin- DNA-Metiltransferaz
CDKN2A	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2
KRAS	: Kirsten Sıçan Sarkom Virüsü
APC	: Adenomatosis Poliposis Koli
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
HPV	: İnsan Papilloma Virüsü
EBV	: Epstein Barr Virüsü

VacA	: Vakuolleştirici Toksin A
CagA	: Sitotoksin İlişkili Gen A
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
OLGA	: Operative Link on Gastritis Assessment
OLGIM	: Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
H&E	: Hematoksilen-Eozin Boyama
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
AB	: Alcian Blue
HID	: High Iron Diamine
DDD	: Düşük Dereceli Displazi/İntraepitel Neoplazi
YDD	: Yüksek Dereceli Displazi/İntraepitel Neoplazi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri

TABLÖLAR

Tablo 1. Mide Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması (19).....	5
Tablo 2. Mide Kanseri Risk Faktörleri	9
Tablo 3. Sydney Sınıflaması	15
Tablo 4. Kronik Gastritin Derecelendirilmesi.....	16
Tablo 5. OLGA Evrelemesi	17
Tablo 6. İM Histolojik Sınıflaması	23
Tablo 7. OLGIM Evrelemesi	24
Tablo 8. Gastrik Epitelyal Displazi Sınıflaması.....	25
Tablo 9. Hastaların Yaş Dağılımları	29
Tablo 10. Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı.....	30
Tablo 11. Hastalardan Alınan Biyopsiler Sonucunda Tutulum Olan Lokalizasyonların Dağılımı.....	31
Tablo 12. Hastalarda ECL Hücre Hiperplazisinin Dağılımı	31
Tablo 13. Hastalarda H.Pylori Varlığının Dağılımı	32
Tablo 14. H.Pylori Tespit Edilen Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı.....	32
Tablo 15. Hastaların Sağkalım Durumunun Dağılımı	33
Tablo 16. Hastaların Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Dağılımı	33
Tablo 17. Hastaların Sağkalım Durumuna Göre Yaş Dağılımları	34
Tablo 18. ECL Hiperplazisi Durumunun Adenokanser Sıklığına Etkisi	35
Tablo 19. Biyopsi Sonucu Tutulum Olan Lokalizasyonların Adenokanser Sıklığına Etkisi	36
Tablo 20. H.Pylori Varlığının İM Sıklığına Etkisi.....	36
Tablo 21. İM ile Takip Edilen Hastaların Yaş ve Takip Süresi Dağılımı.....	37

Tablo 22. İM ile Takip Edilen Hastaların Son Durumlarının Dağılımı	38
Tablo 23. Takipte İlerleme Tespit Edilen Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı	39
Tablo 24. İM ile Takip Edilen Hastalardan Biyopsiler Sonucunda Tutulum Olan Lokalizasyonların Dağılımı.....	39
Tablo 25. İM ile Takip Edilen Hastaların ECL Hücre Hiperplazisi Dağılımı	40
Tablo 26. İM ile Takip Edilen Hastalarda H.pylori Varlığının Dağılımı	40
Tablo 27. İM ile Takip Edilen Hastaların Sağkalım Durumunun Dağılımı.....	41
Tablo 28. İM ile Takip Edilen Hastaların Takip Sonucu Durumlarına Etki Eden Faktörlerin Dağılımı.....	42
Tablo 29. İM ile Takip Edilen Hastaların Takip Sonucuna Yaş ve Takip Süresinin Etkisi	43
Tablo 30. İM ile Takip Edilen Hastaların Son Durumlarının Sağkalım Üzerine Etkisi	44
Tablo 31. Adenokanser Tanısı Alan Hastaların İlk Özefagogastroduodenoskopi Sonuçlarının Dağılımı	44

ŞEKİLLER

Şekil 1. Correa Modeli.	8
Şekil 2. Mide mikrobiyatası ve mide kanseri arasındaki ilişki.	21
Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı	30
Şekil 4. İM ile takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı	38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünyamızda mevcut olan en önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Mide kanseri ise her iki cinsiyette de en sık görülen malignitelerden biri olmaya devam etmektedir ve dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde 3.sırada yer almaktadır.(1)

Correa kaskadı, mide kanseri patogenezinin yaygın olarak kabul edilen bir modelidir. Mide kanseri genellikle *Helicobacter pylori* (H.pylori) enfeksiyonu ile ilişkili kronik atrofik olmayan gastritten başlayan ve ardından kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM), displazi ve son olarak gastrik invaziv karsinoma ilerleyen bir süreçtir.(2) Mide kanseri histolojik olarak diffüz ve intestinal tip olmak üzere ikiye ayrılır. İntestinal tip, mide kanserlerinin çoğunluğunu oluşturup kronik atrofik gastrit ve İM ile ilişkilidir.(3)

İM, mide kanseri oluşum sürecinde bilinen bir öncül/premalign lezyondur. Histolojik olarak İM, oksintik veya antral gastrik mukozanın; goblet, paneth ve absorptif hücrelerden oluşan müsin salgılayan intestinal mukozayla değişimi olarak tanımlanır.(4)

Özefagogastroduodenoskopi yapıp patolojik tanısında İM saptanan hastalarda takipte mide kanser gelişim riskinin değerlendirilmesi mide kanserinin erken teşhisi ve tedavisi için bir fırsat sunduğu gibi mide kanseri ile ilişkili morbidite ve mortalitede iyileşmeye yol açabilir.

Atrofik gastrit, İM, displazi gibi premalign lezyonlara sahip tüm hastalarda mide kanseri gelişmez ve mide kanserine ilerlemeyi sağlayan nedenin tam olarak ne olduğu hala bilinmemektedir. Bu premalign lezyonların saptandıktan sonra

izlemindeki takip süresi hakkında eldeki yayınların birçoğu az sayıda hasta grubu ile yapılmıştır ve literatürde net bir şekilde İM takibi tanımlanamamıştır. Takip açısından farklı görüşler mevcuttur. Takip açısından görüş birliği olmamasının en önemli sebepleri dünyada H.pylori görülme sıklığının, mide kanseri görülme oranlarının farklı olması ve farklı etnik kökenlerin bulunmasından kaynaklanmaktadır.(4)

Premalign lezyonlardan biri olan İM'nin, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki uzun dönem takip sonuçlarını ve gastrik kansere dönüşümünü kolaylaştırıcı faktörleri saptamayı amaçlıyoruz. İM yaygınlığının (sadece antrum/sadece korpus/antrum+korpusa olması), ek risk faktörünün varlığının olması (H.pylori enfeksiyonu), yaş ve cinsiyet gibi değişkenlere de bakılarak mide kanseri progresyonu için risk değerlendirilmesi yapılması çalışmamızın ana amacıdır.

Aynı zamanda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Özefagogastroduodenoskopi yapıp biyopsi alınan hastalarda; H.pylori, İM, Adenokanser, Gastrointestinal stromal tümör (GİST) ve Nöroendokrin tümör (NET) prevelansı belirleneceğinden dolayı Özefagogastroduodenoskopi yapılan tüm hastaların verileri incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Kanseri Epidemiyolojisi

Son zamanlarda Batı dünyasında azalan görülme sıklığına rağmen, mide kanseri hala dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin en önde gelen nedenlerinden birisidir.(5) Mide Kanseri her iki cinsiyette de görülen en sık malignitelerden biri olmaya devam etmektedir.(1) Erken evre mide kanserinin oligosemptomatik süreci dolayısıyla, çoğu vaka mide kanserinin semptomatik olan ileri evrelerinde teşhis edilir. Japonya’da beş yıllık hayatta kalma oranı (%90’a ulaşmaktadır), diğer ülkelere göre daha iyidir.(5) Avrupa ülkelerinde hayatta kalma oranları ise yaklaşık %10 ile %30 arasında değişmektedir.(6) Japonya’da görülen yüksek hayatta kalma oranı, muhtemelen tekrarlayan endoskopik incelemeler sonucu erken tümör rezeksiyonundan ötürüdür.(7)

Mide Kanseri insidansı ülkeler arasında ciddi derecede farklılık göstermektedir.(8) En yüksek ve en düşük riskli popülasyonların olduğu bölgelerde insidansta 15-20 kat kadar farklılık bildirilmiştir. Yüksek riskli coğrafik bölgeler arasında Orta ve Güney Amerika, Çin ve Japonya (Doğu Asya) ve Doğu Avrupa bulunurken, düşük riskli coğrafik bölgeler arasında ise Kuzey ve Doğu Afrika, Kuzey Amerika, Güney Asya, Avustralya ve Yeni Zelanda yer alır.(5)

Son yıllarda dünya genelinde mide kanseri görülme sıklığı istikrarlı bir şekilde azalmaktadır.(5) Bu azalma trendi Japonya’da yapılan çalışmada; özellikle kardiyak tutulum göstermeyen, sporadik, intestinal tipte olan hastalarda gözlenmektedir.(9,10) Fakat Amerika’da yapılan diğer bir çalışmada; farklı etnik

köken ve yaş popülasyonlarında görülen korpusta tutulum yapan mide kanserinin artış gösterme eğiliminde olduğu saptanmıştır.(11) Dünya genelinde mide kanseri görülme sıklığının azalması; H.pylori eradikasyonu, iyileştirilmiş gıda muhafazası, daha iyi hijyen standartları ile açıklanabilir.(12)

Gastrik adenokanser, mide malignitelerinin çoğunluğunu oluşturur ve mide kanserleri için birden fazla sınıflandırma sistemi vardır.(13)

2.2. Erken ve İleri Evre Mide Kanserleri

Erken ve ileri evre mide kanserleri makroskopik görünümüne bağlı olarak farklı tiplerde sınıflandırılır.(13)

Erken evre mide kanserleri tümörün boyutuna bakılmaksızın, lenf nodu metastazı olan veya olmayan, mukoza ve/veya submukoza ile sınırlı invaziv karsinom olarak tanımlanır. Genel olarak prognozu mükemmeldir ve sağ kalım oranı 5 yıllık sürede %90 civarındadır.(14)

İleri evre mide kanserleri tümör submukozayı aşmış olup, muskularis propria veya serozaya kadar yayılmıştır. Genel olarak prognoz kötüdür ve 5 yıllık sağkalım oranı %60'tan daha azdır. (15)

2.3. Mide Kanseri Histolojik Sınıflandırılması

Histolojik olarak 1960'lı yıllarda Lauren sınıflandırmasına göre; zayıf differansiye diffüz alt tip ve iyi differansiye intestinal alt tip olmak üzere ikiye ayrılır.(16)

İki histolojik tip de ayrı patolojik, genetik/epigenetik değişiklikler ve klinik özelliklere sahiptir. Midede karsinojeniz sürecinde farklı basamaklarda, çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler rol oynar.(17) Bu değişikliklerden bazıları hem diffüz hem intestinal tiplerde bulunurken bazıları ise sadece bir histolojik tipte bulunur.(18)

2010 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre; papiiler, tübüler, müsinöz, zayıf kohezif (taşlı yüzük hücreli karsinom da dahil) ve yaygın olmayan histolojik varyantlar olarak sınıflandırılır.(19) (Tablo 1)

Tablo 1. Mide Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması (19)

DSÖ (2010)	Lauren (1965)
Papiller adenokarsinom Tübüler adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom	İntestinal Tip
Taşlı yüzük hücreli karsinom Diğer zayıf koheziv karsinomlar	Diffüz Tip
Miks karsinomlar	Belirsiz Tip
Karışık adeno-nöroendokrin karsinom	
Koryokarsinom	
Malign rabdoid tümör	
Endodermal sinüs tümörü	
Karsinosarkom	
Saf mide yolk sac tümörü	
Embriyonal karsinom	
Hepatoid adenokarsinom	
Onkositik adenokarsinom	
Paneth hücreli karsinom	
Farklılaşmamış karsinom	
Parietal hücreli karsinom	
Skuamöz hücreli karsinom	
Lenfoid stromalı karsinom	
Adenoskuamöz karsinom	
Mukoepidermoid karsinom	

2.3.1. Diffüz Tip Mide Kanseri

Kadherin (CDH), retinoik asit reseptör beta (RARβ) genlerinin sitozin-fosfat-guanin bölgeleri (CpG adası) hipermetilasyonu ile inaktifleşmesi, fibroblast büyüme faktörü (FGFR) amplifikasyonu ve mezenkimal epitelyal geçiş (MET) amplifikasyonu sıklıkla gözlenir.(18) Adezyon molekülü olan E-kadherin, epitel yüzeyinin devamına katkıda bulunur. Kalıtsal diffüz mide kanserine, E-kadherini kodlayan kadherin-1 (CDH1) genindeki mutasyon sebep olur.(20) E-cadherin mutasyonları diffüz tip mide karsinomlarının %50'sinde tanımlanmış, ancak intestinal tip mide karsinomlarında tanımlanmamıştır.(21) Erken gastrik karsinomlarda bile ortaya çıkar.(22) Ayrıca, erken başlangıçlı olarak isimlendirilen, 45 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıkan diffüz tipteki sporadik mide kanserlerinde CDH1 geninde değişiklik saptanmıştır.(23)

Tipik olarak taşlı yüzük hücreleri ile karakterize olup erken aşamada submukozayı invaze eder. Tümör hücreleri çoğunlukla lümene çıkıntı yapmak yerine mide duvarının üst katmanlarına yayılım gösterir. Bu nedenle endoskopik görüntülemelerde erken evrelerde bile kolaylıkla izlenebilir. Tümör hücreleri fibrozisi tetikler, bu durum esnekliği azaltır ve skiröz kanserin tipik mide karsinomu semptomu olan erken tokluğa yol açar. Bu nedenle diffüz tip mide kanseri intestinal tip mide kanserinden glandüler yapıların izlenmemesine (hücreler arasında interselüler bağlantı yoktur) ek olarak belirgin fibrozisin olmasıyla farklılık gösterir.(13)

Diffüz tip mide kanserleri aslında nöroendokrin tümörlerdir.(24–26) Oksintik mukozada en yaygın nöroendokrin hücre enterokromafin benzeri hücrelerdir.(ECL) H.pylori enfeksiyonuna ve/veya otoimmün gastrite sekonder oluşan oksintik gland atrofi hem NET'lere (daha benign, ECL'den köken alır)(27,28) hem de mide

kanserlerine yatkınlık sağlar.(29,30) ECL hücreleri temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) üretir.(31) bFGF'nin ekspresyonu, ECL hücre hiperplazisi ve NET'lerde bulunduğu gibi buna ek olarak özellikle diffüz tip mide kanserlerinde izlenmektedir.(31–33) Bir vaka sunumunda skiröz kanserlerde görülen agresif fibrozisin bFGF'ye bağlı olabileceği öne sürülmüştür.(34)

2.3.2. İntestinal Tip Mide Kanseri

Mikrosatellit İnstabilite (MSI), MutL Homolog 1 (MLH1), O 6 -Metilguanin-DNA-Metiltransferaz (MGMT), Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2 (CDKN2A) genlerinin CpG adası hipermetilasyonu ile inaktifleşmesi, Kirsten Sıçan Sarkom Virüsü (KRAS) mutasyonu, Adenomatosis Poliposis Koli (APC) mutasyonu ve İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (Her2/neu=ERB2) amplifikasyonu sıklıkla gözlenir.(18)

H.pylori enfeksiyonu önemli bir rol oynar. (35) Erkek cinsiyet ve ileri yaşta daha sık görülür.

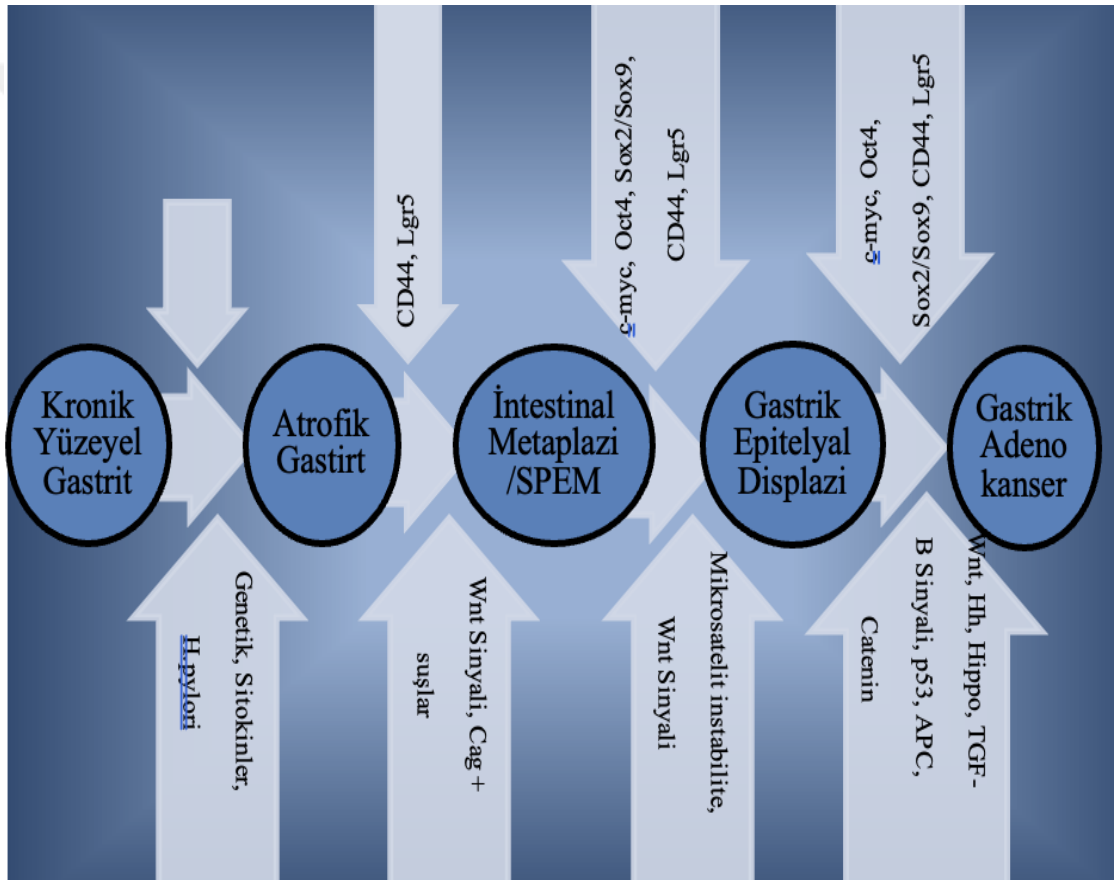
Diffüz tip mide kanserine göre daha sık görülmesine rağmen son yıllardaki mide kanseri insidansındaki düşüş intestinal tipteki mide kanserinin düşüşünü yansıtmaktadır.(36) Gelişmiş olan ülkelerdeki h.pylori enfeksiyonunda azalma, mide kanseri insidansındaki bu düşüşte muhtemelen primer sebeptir. Ancak düşüş, popülasyondaki h.pylori enfeksiyonunun azalmasından önce başlamış olabilir.(37)

Genellikle İM ve beraberinde atrofik gastrit zemininde gelişir. İM gastrik karsinogenezdeki rolü tam belirlenememiştir fakat mide kanserinde inkomplet İM komplet İM'ye oranla daha fazla risk taşımaktadır.(38)

İM, mide kanserinin doğrudan bir öncül lezyonu olabilir veya sadece uzun süreli gastrik atrofinin bir belirtisi olabilir.

İntestinal tip mide kanserinin önemli bir risk faktörü, gastrik mukozada oluşan premalign olarak kabul edilen değişikliklerdir. Correa kaskadı olarak karakterize edilmiş histolojik lezyonlar kaskadını takip ettiği düşünülmektedir. (39)

Correa modeli yıllar içerisinde gelişmiştir; Kronik yüzeyel gastrit, atrofik gastrit, İM ve gastrik epitelyal displazi sonrası gastrik adenokanser oluşumunu içerir.(40) (Şekil 1)



Şekil 1. Correa Modeli.

2.4. Mide Kanseri Risk Faktörleri

Mide Kanseri için birçok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.(41) (Tablo 2)

Tablo 2. Mide Kanseri Risk Faktörleri

1)Diyet	Tuz ve tuzlanmış yiyecekler, Baharatlı yiyecekler, NO-nitrozo bileşikleri, Et ürünleri (kırmızı, tütülenmiş, işlenmiş ve tuzlanmış ürünler), Sıcak çay, Diyet vitamin C eksikliği, Diyet taze meyve ve sebze eksikliği, Kızartma gıdalar, Salamura gıdalar, Fermente gıdalar, Temiz suya erişimin sağlanamaması, Düzensiz beslenme
2)Yaşam Tarzı	Alkol, Sigara, Sedanter yaşam, Hızlı ve fazla yemek alışkanlığı, Stres faktörü
3)Mesleki Maruziyet	Çimento, Mineral tozu, Krom
4)İyonlaştırıcı Radyasyon	
5)Demografik Özellikler	Yaş, Cinsiyet, Irk, Sosyoekonomik düzey, Eğitim düzeyi
6)Aile Öyküsü	Ailede mide kanseri öyküsü
7)Genetik	Bazı mutasyonlar, polimorfizmler ve sendromlar
8)Enfeksiyonlar	H.pylori, İnsan papilloma virüsü (HPV), Epstein Barr Virüsü (EBV)
9)Tedaviler ve Tıbbi Durumlar	Kan grubu, Gastrektomi öyküsü, Özofagus kanseri öyküsü, Menetrier Hastalığı, Mide polip öyküsü, Mide ülser öyküsü, Kronik atrofik gastrit, İM

2.4.1. Diyet

Diyet ve beslenme alışkanlıkları mide kanseri insidansındaki en önemli risk faktörlerinden biridir.(42)

Tuz ve tuzlanmış yiyecekler, mide kanseri için en önemli risk faktörlerinden biri olarak dikkati çekmektedir. (41,43–46)

Aşırı et tüketiminin, özellikle kırmızı, tütülenmiş, işlenmiş veya tuzlanmış et tüketiminin mide kanseri riskini arttırdığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir.(47–52)

Taze meyve ve sebze alınımının olmaması veya yetersiz olması, mide kanseri için risk faktörü olup birçok çalışmada gösterilmiştir.(42,47,48,50,53–58)

Öte yandan, İngiltere’de yapılan bir kohort çalışması, vejeteryan beslenenlerde mide kanseri riskinin et tüketen insanlara oranla daha düşük olduğunu göstermiştir.(59)

2.4.2. Yaşam Tarzı

Sigara içiminin mide kanseri riskindeki rolüne işaret eden farklı çalışmalar bulunmaktadır ve mide dokusu üzerinde malignite riskini arttıran geri döndürülemeyecek etkileri vardır. (60–63)

Alkollü içecekler ise farklı çalışmalarda gösterilen diğer bir risk faktörüdür.(48,51,55,58,62,63) Öte yandan yapılan başka bir çalışmada yalnızca yoğun alkol tüketimi (>4 içecek/gün) ile mide kanseri arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir.(64) Etanol metabolitlerinin ve sitokinlerin toksik etkilerine karşı oluşan kronik inflamatuvar yanıt ve nitrozamin alımının artması sonucunda kanser uyarıcı bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.(65)

2.4.3. Mesleki Maruziyet

İsveç’de yapılan bir çalışma, kol işçilerinin ve çiftçilerin mide kanseri açısından daha yüksek risk altında olduğunu gösterdi ve çimento ile mineral tozunun mide kanseri için riskli olduğu kabul edildi.(66)

Benzer bir çalışmada ise mesleki olarak kroma maruz kalan kişilerde mide kanseri riskinin diğer kişilere oranla %27 daha fazla olduğu saptanmıştır.(67)

2.4.4. İyonlaştırıcı Radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyon mide kanseri açısından diğer bir olası risk faktörüdür.(68) Birleşik Krallık’da bildirilen mide kanseri vakalarının yaklaşık %1’i radyasyonla ilişkilidir.(69)

Radyasyonlar içerisinde ise özellikle gama radyasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir.(70)

2.4.5. Demografik Özellikler

Mide kanseri açısından diğer bir risk faktörünün ise yaş olduğu gösterilmiştir.(71) Benzer şekilde farklı 2 çalışmada da vaka grubundaki hastalar kontrol grubundaki hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yaşlıydı.(49,72)

Cinsiyet faktörü de mide kanseri patogeneğinde rol oynayabilmektedir ve erkekler kadınlara göre proksimal mide kanserine daha fazla yakalanmıştır.(73) Ayrıca yapılan başka bir çalışmada yaşa göre standardize edilmiş mide kanserleri oranları erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla saptanmıştır. (Sırasıyla %12,8 ve %5,7)(74)

Sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi birçok çalışmada bildirilen diğer risk faktörleridir.(48,50,55,61,71,72,75) Mide kanseri özelinde sosyoekonomik durum tek başına kanser riski ile ilişkilendirilmese de yine de h.pylori dahil olmak üzere bazı risk faktörleri ile ilişkilendirilebilir ve bu durum da mide kanseri insidansında dolaylı olarak rol oynayabilir.(76,77)

2.4.6. Aile Öyküsü

Aile ve genetik kalıtımın mide kanseri görülme sıklığına etkisine dair yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalarda mide kanseri mevcut olan kişilerde mide kanseri görülme sıklığı daha yüksektir.(56,78,79)

2.4.7. Genetik

Genetik alanının başlıca bileşeni, proteinlerin ekspresyon miktarının ve fonksiyonlarının değişmesine neden olan mutasyonlar ve polimorfizmlerdir.(80)

Genetik faktörlerin mide kanser insidansındaki rolünü gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır.(48,62,63,75) Patogeneizde hücre siklus regülatörlerinde, sinyal moleküllerinde, onkogenlerde, tümör süpresör genlerde ve DNA tamir genlerinde birden fazla genetik ve/veya epigenetik değişiklikler oluşabilir.

2.4.8. Enfeksiyonlar

Correa kaskadının etiyolojik faktörü, dünyada en yaygın insan patojeni, gram negatif bir bakteri olan h.pylori enfeksiyonudur, yaklaşık 4,4 milyar insanın midesini enfekte etmektedir.(40)

H.pylori enfeksiyonu çocukluk çağında oluşabilir, ancak prevelansı doğrudan yaş ile ilişkilidir ve vakaların çoğu asemptomatiktir. Enfeksiyon sebat ederse mide kanserine neden olabilir.(77) Bu nedenle önemli bir risk faktörüdür.(81)

Yapılan bir çalışmada Birleşik Krallık’da mide kanseri vakalarının %32’sinin h.pylori enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(69) Yapılan farklı çalışmalarda ise h.pylori enfeksiyonu vaka grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.(58,60,62,75)

H.pylori enfeksiyonunun patogenezinde, hücresel sinyal yolları, mide mukozasının mikroçevresi, vakuolleştirici toksin A (VacA) ve sitotoksin ilişkili gen A (CagA) rol oynar.(82)

DSÖ, H.pylori’yi birinci sınıf kanserojen olarak kategorize ettiğinden, atrofik gastritli tüm bireylerin H.pylori enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.(40)

H.pylori taraması için gaita antijen testi, üre nefes testi ve seroloji testi gibi non-invaziv testler mevcuttur.(83) Daha yüksek mide kanseri riski olan H.pylori ile

enfekte insanlar için endoskopi yapılarak H.pylori ve olası mide kanserinin erken teşhisi saptanabilir.(84,85)

HPV de mide kanseri potansiyel risk faktörleri arasında yer almaktadır.(86)

EBV de yapılan bir çalışmada mide kanseri olan kişilerde %10 oranında saptanmıştır, ancak EBV'nin mide kanseri gelişiminde belirgin bir etiyolojik rolü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.(87)

2.4.9. Tedaviler ve Tıbbi Durumlar

Menetrier hastalığı, foveolar hiperplazi, glandlarda kistik dilatasyon, düz kas hiperplazisi ve gastrik asit üretiminin azalmasına yol açan oksintik bez mukozasının atrofisi ile karakterize, prevelansı ve insidansı bilinmeyen, nadir görülen, akkiz hipertrofik gastropatidir.(88) H.pylori enfeksiyonunun Menetrier hastalığı için risk faktörü olduğu başka çalışmalarda öne sürülmüştür.(89,90) Menetrier hastalığı olan bireylerde mide kanseri insidansı %6-10 olarak saptanmıştır ancak yayınlanan verilerin çoğu vaka raporlarından ve küçük serilerden alındığı için kesin insidans oranı bilinmemektedir.(91,92)

Mide kanseri olan hastalarda kan grupları arasında A Rh⁺ ve A Rh⁻ kan grupları sırasıyla en sık ve en az görülen kan gruplarıydı. Bir kohort çalışmasında kişilerin A kan grubu olması, 0 kan grubu olmasına göre mide kanserine yaklanma olasılığını %20 daha fazla göstermektedir.(93)

Gastrektomi ve geçirilmiş mide operasyonu öyküsü mide asidi seviyesini azaltıp, H.pylori duyarlılığını arttıracığından ötürü mide kanseri riskini arttırabilir.(94)

Kronik atrofik gastrit, mide polip öyküsü, mide ülseri öyküsü, ailede özofagus kanseri öyküsü, İM'nin mide kanseri riskini arttırdığına dair veriler mevcuttur.(51,56)

2.5. Midenin Prekanseröz Lezyonları

2.5.1. Kronik Gastrit

Gastrit tanısı için lamina propria içerisindeki enflamatuvar hücrelerin histolojik olarak saptanması gereklidir. Lökositler ayrıca glandüler lümene ve/veya submukoza tabakasına yayılabilir. Enflamatuvar lezyonların hücreliliği, şiddeti ve topografisi gastritin farklı etiyolojik varyantlarını ayırt etmemizi sağlar. Enflamatuvar lezyonların hücresel profilini bir kenara bırakırsak, gastrit esas olarak atrofik olmayan ve atrofik gastrit olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Atrofik olmayan gastrit, geniş ve/veya şiddetli olabilen mukozal hasar sergiler ve önemsiz rezidüel sekellerle iyileşebilir veya atrofik gastrite ilerleyebilir.(95,96)

Kronik gastritin etyolojisinde çoğunlukla H.pylori'nin rol oynadığı gösterilmiştir, fakat otoimmün kaynaklı bir gastrit de kronik gastrite neden olabilir.(97,98)

Yapılan çalışmalarda, kronik gastritin H.pylori eradikasyon tedavisi sonrası tedavi edilebileceği, atrofik gastrit gelişmediği durumlarda mide mukozasının normalleşmesi ile sonuçlanabileceği görülmüştür.(98–103)

Gastritin objektif ve standart biçimde sınıflandırılması ve derecelendirilmesi için Houston güncellemesi yapılmış olan Sydney sınıflaması ve derecelendirme sistemi kullanılır.(104) (Tablo 3) (Tablo 4)

Tablo 3. Sydney Sınıflaması

<u>Gastrit Tiplendirmesi</u>		<u>Etyoloji</u>	<u>Eski Adlandırılması</u>
<u>Non-Atrofik</u>		H.pylori Diğer Etmenler	Kronik Antral Gastrit (KAG) Diffüz Antral Gastrit (DAG) Yüzeyel Hipersekretuar İnterstisyel-Foliküler Tip B
<u>Atrofik</u>	<u>Otoimmün</u>	Otoimmünite	Pernisyöz anemi ile ilişkili Diffüz Korporal Tip A
	<u>Multifokal</u>	H.pylori	Tip AB, Tip B
		Diyet	Çevresel Faktörler
		Çevresel Faktörler	Metaplastik
<u>Özel Formlar</u>	<u>Kimyasal</u>	Kimyasal İritasyon	Reaktif
		Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)	NSAİİ
		Safra	Reflü
		Diğer Etkenler	Tip C
		<u>Radyasyon</u>	Radyasyon Hasarlanması
	<u>Lenfositik</u>	İdiyopatik İmmün	Endoskopik
		Gluten	Çölyak hastalığı ile ilişkili
		İlaçlar (Tiklopidin)	
		H.pylori	
	<u>Non-Enfeksiyöz Granümatöz</u>	Vaskülitler	
		Sarkoidoz	
		Crohn Hastalığı	
		Yabancı etkenler	
		İdiyopatik	Granülatöz
	<u>Eozinofilik</u>	Besin Alerjisi	Alerjik
		Diğer Alerjiler	
	<u>Diğer Enfeksiyöz Gastritler</u>	Bakteriler (H.pylori dışında)	Flegmon
		Parazitler	
		Mantarlar	
		Virüsler	

Tablo 4. Kronik Gastritin Derecelendirilmesi

ÖZELLİK	TANIM	NOT VERME YÖNERGELERİ
<u>Kronik İnflamasyon</u>	Lamina propriada artan lenfosit ve plazma hücreleri	Hafif, orta veya şiddetli yoğunlukta artış
<u>Aktivite</u>	Lamina propriya veya epitel yüzeyinde nötrofil infiltrasyonu	Hafif: Çukurların üçte birinden azı ve yüzey infiltrasyonu olması Orta: Üçte bir ile üçte iki arasında Şiddetli: Üçte ikiden fazla
<u>Atrofi</u>	Antrum veya korpusta özelleşmiş bezlerin kaybı	Hafif, orta veya şiddetli kayıp
<u>H.pylori</u>	H.pylori yoğunluğu	Hafif kolonizasyon: Yüzeyin üçte birinden daha azını kaplayan dağınık organizmalar Orta derecede kolonizasyon Şiddetli kolonizasyon: Yüzeyin üçte ikisinden daha fazlasını kaplar ve üzerinde büyük kümeler veya sürekli bir katman oluşturur
<u>İntestinal Metaplazi</u>	Epitelin intestinal metaplazisi	Hafif: Mukozanın üçte birinden azı Orta: Üçte bir ile üçte iki arasında Şiddetli: Üçte ikiden fazla

Sydney sınıflaması ve derecelendirme sistemine ek olarak gastritin kronisite derecelendirilmesi için Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) evrelemesi de kullanılır. Bu evreleme sisteminde, gastrit histolojik fenotipleri progressif artan gastrit risk skalasına göre en düşük evre olan evre 0'dan en yüksek evre olan evre 4'e doğru sıralanır. Evreleme sisteminde temel olarak korpus ve antrum bölgelerindeki atrofi skoruna bakılır. (105,106) (Tablo 5)

Tablo 5. OLGA Evrelemesi

<u>ATROFİ SKORU</u>		<u>KORPUS</u>			
		Atrofi yok (Skor 0)	Hafif Atrofi (Skor 1)	Orta Atrofi (Skor 2)	Şiddetli Atrofi (Skor 3)
<u>ANTRUM</u>	Atrofi yok (Skor 0) İncisura Angularis	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 2
	Hafif Atrofi (Skor 1) İncisura Angularis	EVRE 1	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
	Orta Atrofi (Skor 2) İncisura Angularis	EVRE 2	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
	Şiddetli Atrofi (Skor 3) İncisura Angularis	EVRE 3	EVRE 3	EVRE 4	EVRE 4

2.5.2. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit, orijinal gastrik bezlerin İM, psödopilorik metaplazi ve/veya fibrozisle yer değiştirmesi ile karakterize olan kronik bir durumdur.(107) Atrofik

gastrit, otoimmünite sonucu veya kronik H.pylori enfeksiyonunun uzun vadeli bir sonucu olarak oluşur.

Otoimmün atrofik gastrit patogeneğinde muhtemelen otoreaktif Th1 sitotoksik hücreler rol oynar.(108) Otoimmün atrofik gastrit tanısı esas olarak korunmuş bir antral mukoza ve pariyetal hücre otoantikorlarının pozitifliğine dayanır.(109)

Uzun süre devam eden kronik H.pylori enfeksiyonu, mide bezlerinin progresif kaybına yol açarak multifokal atrofik gastrite yol açar. H.pylori enfeksiyonu Correa kaskadının atrofik gastrit, İM ve nihayetinde gastrik adenokansere yol açan kaskadında ilk tetikleyici olduğu bilinmektedir.(40)

H.pylori ilişkili multifokal atrofik gastrit ile otoimmün atrofik gastritin klinik özellikleri örtüşebilir. Korpustaki oksintik bezleri tuttuğunda, bozulmuş gastrik asit ve interensek faktör sekresyonu mikronütrient malabsorpsiyonuna yol açarak demir ve/veya vitamin B12 eksikliği anemisine yol açabilir.(110) Atrofik gastrit, dirençli demir eksikliği anemisinin tek nedeni olabilir(111) ve demir eksikliği anemisi atrofik gastritli hastaların %35-58'inde pernisiyöz aneminin başlangıcından önce gelebilir.(112) Yeni tanı konulan atrofik gastritli hastaların yaklaşık yarısı hematolojik patolojilerden en sık görülen demir eksikliği anemisi ile başvurur.(113) Hem demir hem de vitamin B12 eksikliği, hematolojik değişikliklere ek olarak geri dönüşümlü olmayan nörolojik ve psikiyatrik değişikliklere de yol açabilir.(111,114–116) Ayrıca artmış homosistein düzeyi ve vitamin B12 eksikliği, kardiyovasküler hastalık ve tromboembolizm riskini arttırmaktadır ve tanı konulmamış atrofik gastrit için gizli bir klinik ipucu olarak kabul edilebilir.(117–120) Dispeptik semptomlar, demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliği anemisi, otoimmün hastalıklar özellikle otoimmün tiroid hastalığı her iki atrofik gastrit tipinde de ortaya çıkabilir.(121,122)

Her iki tip atrofik gastiritli hastalar muhtemelen hastalığın doğal seyri ile ilişkili olarak mide neoplazileri, intestinal tip adenokanser ve Tip 1 NET'ler için yüksek risk altındadır.(109,122,123)

Otoimmün gastrit ve H.pylori ilişkili multifokal atrofik gastrit arasında net bir ayırımın yapılmasının, hastanın yönetimi veya sonucu açısından yararlı olup olmadığı henüz kanıtlanmamıştır.(107)

Atrofik gastrit prevelansı yapılan bir metaanalizde kullanılan tanı testine göre farklı saptanmıştır. Biyopsiye dayalı prevelans genel popülasyonda %33,4, seçilmiş klinik ortamda ise %31,6 saptanmıştır. Buna karşılık serolojiye dayalı prevelans ise genel popülasyonda %23,9, seçilmiş klinik ortamda ise %27 saptanmıştır.(124)

Atrofik gastrit tanısı için altın standart, gastrik antrum ve korpus bölgelerinden alınan biyopsilerin histopatolojik olarak değerlendirilmesidir.(104,110)

Fakat seroloji testleri atrofik gastrit için risk taşıyan kişilerin belirlenmesinde yardımcı olabilir.(125,126)

Gastrin-17 ve Pepsinojenlerin serolojik olarak değerlendirilmesi, tanıyı doğrulamada üst gis endoskopisine gerek duyulan hastaları belirlemede rol oynar. Gastrin değerleri düşük olan hastalarda antral atrofik gastritten, yüksek olan hastalarda ise korpus atrofik gastritten şüphelenilir. Pepsinojen I ve/veya Pepsinojen I/II oranı düşük saptandığında da korpus atrofik gastrit mevcut olabilir.(127)

H.pylori'ye karşı gelişen antikorların değerlendirilmesi de aktif ya da önceden geçirilmiş h.pylori enfeksiyonunun teşhisinde yardımcı olur.(125)

Mide içeriğinde, ağızdan alınan mikroorganizmalara karşı koruma sağlayan, bağırsaklara ulaşmadan önce inaktivasyonlara yol açan koruyucu bir asit bariyeri mevcuttur.(128) Asit salgılayan pariyetal hücrelerin kaybı, bakterisidal asit bariyerini yıkan hipokloridiye yol açarak H.pylori dışındaki bakterilerin potansiyel olarak

çoğalmasına sebep olur. Mide mikrobiyatası, son yıllarda moleküler tabanlı yöntemlerin geliştirilmesinin sonucunda giderek daha fazla araştırılmaktadır.(129)

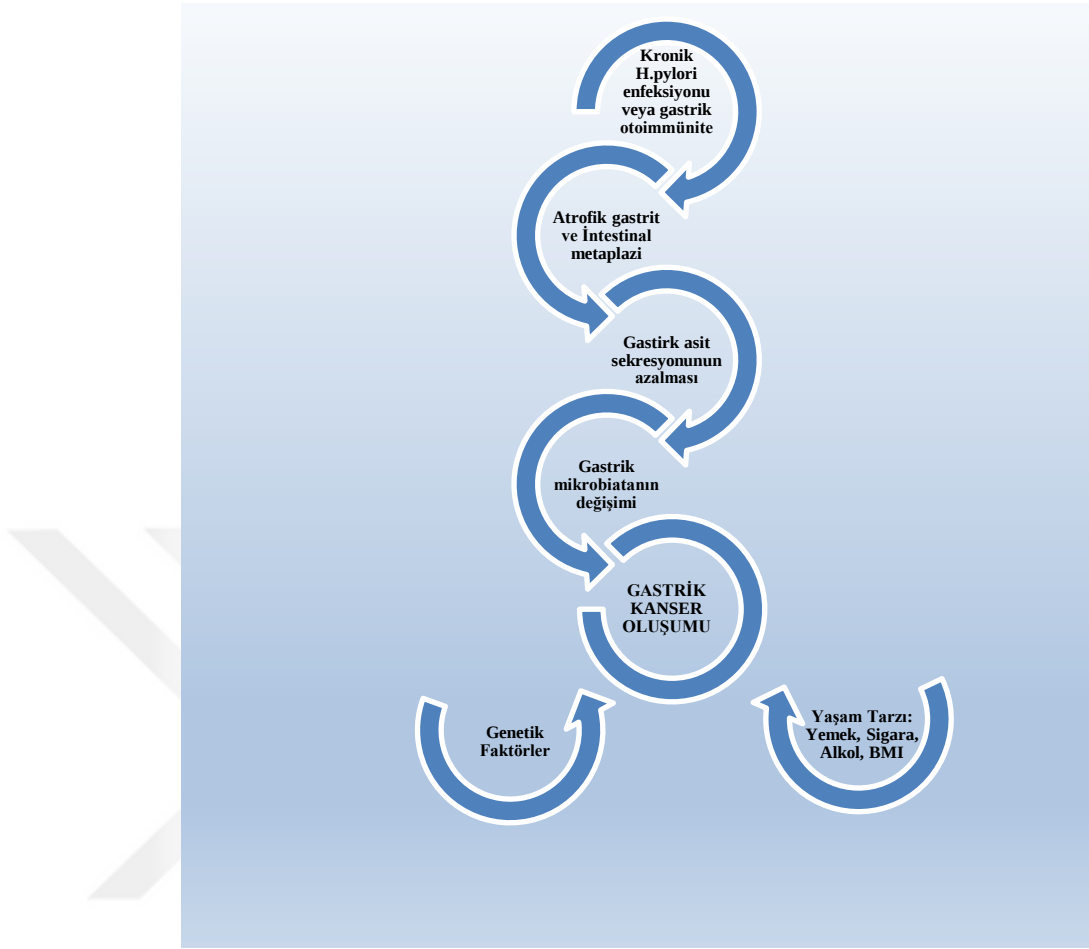
Proteobacteria filumunun bir üyesi olan H.pylori, mide mikrobiyatasının en iyi bileşenidir ancak kesinlikle tek bileşeni değildir. Mevcut bilgilere göre, sağlıklı mide mikrobiyatası proteobacteria, firmicutes, bacteroidetes ve fusobacteria'dan oluşurken, diğer filumlara daha az rastlanır.(130)

Midedeki disbiyozis potansiyel olarak gastrik karsinogenezin çok faktörlü etiyopatogenezinde rol oynayabilir, fakat yine de bu alanda fikir birliğine varılamamıştır.(131,132)

Çoğu çalışmada, mide kanseri mikrobiyatasında H.pylori varlığının azalması ve buna ek olarak lactococcus, bacillus, prevotella, veillonella ve leptotrichia gibi oral taksonların yanı sıra lactobacillus, streptococcaceae, staphylococcus, clostridium ve fusobacterium gibi bağırsak taksonlarının artması saptanmıştır. Portekiz'deki bir kohort çalışmasında ise rapor edilen mide kanserli bireylerde Streptokok azalması saptanmıştır.(130,133)

Bu alandaki araştırmalar henüz erken bir aşamadır. H.pylori gastriti, H.pylori ile ilişkili otoimmün atrofik gastrit ve mide kanseri dahil olmak üzere farklı hastalık formlarının ilerlemesinin altında yatan gastrik mikrobiyota değişiklikleri üzerine boylamsal çalışmalar beklenmektedir.(134)

Mide mikrobiyatası ve mide kanseri arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.(107)



Şekil 2. Mide mikrobiyotası ve mide kanseri arasındaki ilişki.

2.5.3. İntestinal Metaplazi

İM, H.pylori enfeksiyonuna bağlı kronik inflamasyona sekonder gelişen normal gastrik epitelin ince bağırsak ve kolondaki kolumnar epitele benzeyen epitel ile yer değiştirmesidir.

1970’lerin başlarında, araştırmacılar morfolojiye, salgılanan enzimler ve müsinlere göre farklılık gösteren İM varyantları olduğunu fark ettiler aynı zamanda da bu varyantların bazılarının intestinal tipte mide adenokarsinomu ile ilişkili olduğunu gösterdiler. İntestinal tip mide kanserinin önemli bir risk faktörü, gastrik

mukozada oluşan premalign olarak kabul edilen, Correa kaskadı olarak karakterize edilmiş birbirini takip eden histolojik lezyonlardır.(39,135,136)

İM, Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanması sonrasında komplet ve inkomplet olarak sınıflandırılır.(137)

Komplet tip, ince bağırsak epiteline benzer ve karakteristik görünen fırça kenarlı, kolumnar absorbe edici hücreler arasına yerleşen iyi gelişmiş yuvarlak goblet hücreleri ile karakterize edilir. Paneth hücreleri, kriptlerin tabanında sıklıkla görünür. İnkomplet tip ise, değişken boyuttaki goblet hücrelerini ve fırça kenarlığı olmayan araya giren kolumnar müsin salgılayan hücreleri gösterir.(138)

Patolog Filipe ve Jass 1979 yılında salgılanan müsin türüne göre morfoloji ve müsin boyaları kullanarak (alcian blue = AB, periyodik asit-schiff = PAS, high iron diamine = HID) İM üç farklı tipte sınıflandırılmıştır.(139–141)

Tip 1, komplet İM'e karşılık gelir. Tip 2 ve 3 ise, inkomplet İM'in alt sınıflandırmalarıdır. AB/PAS boyaması, histopatoloji laboratuvarlarında sıklıkla gerçekleştirilir ve bundan dolayı komplet ve inkomplet türleri ayırt etmek için H&E boyamasına yardımcı olur. HID/AB boyaması ise, geçmişte kesitsel ve boylamsal çalışmalarda yaygın olarak kullanılmış ve inkomplet Tip 3 ile mide kanseri arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır.(140,142,143)

HID/AB boyaması teknik olarak zordur ve potansiyel olarak toksik diamin reaktifleri içerir. Bundan dolayı dünya çapında birçok laboratuvarında kullanımdan kaldırılmıştır. HID/AB boyaması kullanarak inkomplet Tip 2 ve 3 arasında ayırım yapmak, sınırlı verilere dayalı olarak klinik değere sahip olabilir, ancak şu anda belirtilen nedenlerden dolayı sadece araştırmalar için ayrılmıştır.(137)

Tip 1, Tip 2 ve Tip 3'ün özellikleri aşağıdaki tabloda karşılaştırmalı olarak açıklanmıştır.(137) (Tablo 6) Tip 1 en sık görülen formdur ve en sık benign durumlara eşlik ederken, Tip 3 daha çok malignite ile ilişkilidir.

Tablo 6. İM Histolojik Sınıflaması

	<u>Komplet Tip 1</u>	<u>İnkomplet Tip 2</u>	<u>İnkomplet Tip 3</u>
<u>Goblet (Kadeh) Hücreleri</u>	Yuvarlak, İyi gelişmiş	Değişken boyutlar	
<u>Kolumnar Hücre</u>	İyi tanımlanmış, fırça kenarı ile absorbe edici	Aborbe edici hücre sayısı az ya da yok, Değişken boyutta müsin damlacıkları içeren mukus=ara, hücreler	
<u>Paneth Hücreleri</u>	Genellikle kript tabanında bulunur	Ara sıra	
<u>Kript Yapısı</u>	Organize, düz kriptler	Değişken derecelerde kript yapısında bozulma	Değişken derecelerde kript yapısında bozulma, Tip 2'ye oranla daha fazla
<u>Asit Müsinler (AB/PAS boyaması ile)</u>	Goblet hücrelerinde bulunur. Kolumnar hücrelerde bulunmaz	Goblet ve Kolumnar hücrelerde bulunur	
<u>Sulfomüsin ve Sialomüsin (AB/HID boyaması ile)</u>	Sialomüsinler goblet hücrelerinde bulunur. Kolumnar hücrelerde bulunmaz	Sialomüsinler goblet ve Kolumnar hücrelerde bulunur. Sulfomüsinler goblet hücrelerinde bulunabilir.	Sulfomüsinler kolumnar hücrelerde baskındır. Goblet hücreleri sulfomüsin veya sialomüsin içerebilir
<u>Kanser ilişkisi</u>	-/+	++	+++

İM mide tutulumunun kapsamına göre sınıflandırıldığında sınırlı ve yaygın olmak üzere ikiye ayrılır. Antrum veya incisura angularisin birinde saptanmış ise sınırlı İM, korpus ve antrum ve/veya incisura angularis gibi iki veya ikiden fazla bölgede saptanmış ise yaygın İM olarak isimlendirilir.(104,138,144,145)

Son yıllarda Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) evreleme sisteminin mide kanseri gelişme riskini değerlendirmek için iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir.(145–149) (Tablo 7)

Tablo 7. OLGIM Evrelemesi

		KORPUS			
		İM yok (Skor 0)	Hafif İM (Skor 1)	Orta İM (Skor 2)	Şiddetli İM (Skor 3)
<u>ANTRUM</u> <u>(İncisura</u> <u>angularis</u> <u>dahil)</u>	İM yok (Skor 0)	EVRE 0	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 2
	Hafif İM (Skor 1)	EVRE 1	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3
	Orta İM (Skor 2)	EVRE 2	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
	Şiddetli İM (Skor 3)	EVRE 3	EVRE 3	EVRE 4	EVRE 4

İM değerlendirilmesi açısından yüksek risk taşıyan (yaygın ya da korpusta İM olması, inkomplet tipte olması, etnik köken, yüksek insidansa sahip bölgeden gelen göçmenler, birinci derece akrabada gastrik kanser öyküsü olması) üst gis endoskopi yapılacak hastalara kapsamlı haritalama tekniği ile 5 adet biyopsi (1. Antrum, küçük kurvatur, pilora 3- 5 cm mesafe, 2. Antrum, büyük kurvatur, pilora 3-5 cm mesafe, 3. Korpus-küçük kurvatur, 4. Korpus-büyük kurvatur ve 5. İncisura angularis) alınmalıdır ve bu hastalar kontrol endoskopilerinin yapılması açısından takibe alınmalıdır.(105,144,150)

Fakat kapsamlı haritalama tekniği olmadan insidental olarak İM saptanan hastalara yeniden üst gis endoskopi yapılması kararı ve prosedürün zamanlaması bireyselleştirilmelidir.

2.5.4. Gastrik Epiteyal Displazi

Gastrointestinal sistemdeki displazi, dokuda invazyon kanıtı olmadan histolojik olarak kesin neoplastik epitel varlığı olarak DSÖ tarafından tanımlanmıştır.(151)

Gastrik displazi ve neoplazi tanımının standardize olması için Viyana, Japonya, Padova ve DSÖ gibi farklı displazi sınıflama sistemleri mevcuttur.(152–154) (Tablo 8)

Tablo 8. Gastrik Epiteyal Displazi Sınıflaması

Viyana Sınıflaması	DSÖ Sınıflaması
Displazi yok	İntraepiteyal neoplazi/displazi yok
Belirsiz displazi	İntraepiteyal neoplazi/displazi için belirsiz
Mukozal düşük dereceli neoplazi (düşük dereceli adenom/displazi)	Düşük dereceli intraepitel neoplazi/displazi (DDD)
Mukozal yüksek dereceli neoplazi 4.1: Yüksek dereceli adenom/displazi 4.2: Noninvaziv karsinom (CIS) 4.3: İnvaziv karsinom için şüpheli 4.4: İntamukozal karsinom	Yüksek dereceli intraepiteyal neoplazi/displazi (YDD)
Karsinomun submukozal invazyonu	İntamukozal invaziv neoplazi (İntamukozal invaziv karsinom)
	İnvaziv neoplazi

Displazi prevalansı Batı ülkelerinde yaklaşık %0-5-3,75 arasında seyretmekte iken gastrik adenokarsinom insidansının yüksek olduğu bölgelerde yaklaşık %9-20 arasında seyretmektedir.(155) Yapılan bir çalışmada hastaların çoğunluğu erkek cinsiyette olup mide kanseri olan hastalara kıyasla yaklaşık 10 yaş daha genç saptanmıştır. (Displazi için ortalama yaş 61,35 iken mide kanseri için 70 olarak

saptanmıştır)(156) Displazi midenin her kısmında bulunabilir ancak en fazla oranda antrumda saptanmıştır.(157) Displazi midenin farklı bölgelerinde yüksek senkron karsinom riski içerir ve hastaların yaklaşık %30'unda senkron karsinom bulunmuştur.(158,159)

Yapılan çalışmalara göre YDD'li hastalar senkron karsinom riski ve karsinoma ilerleme açısından yüksek riskte saptanmıştır. YDD'nin malign değişim oranının ortalama 4-48 aylık bir takip sürecinde %60-85 olduğu gözlemlenmiştir.(160,161)

DDD'li hastalarda ise karsinoma ilerleme riski daha düşüktür. Yapılan çalışmalara göre malign değişim oranının ortalama 10-48 aylık bir takip sürecinde %0-23 olduğu gözlemlenmiştir.(161–165) Başka bir çalışmada DDD'li hastaların %38-75'inde regresyon saptandığı, %19-50'sinde ise devam ettiği görülmüştür.(166)

YDD'nin takibinde herhangi bir tartışma mevcut değildir. Senkron karsinom riski ve karsinoma ilerleme potansiyeli dolayısıyla endoskopik rezeksiyon önerilir.

DDD'nin takibinde ise karsinoma ilerleme riski düşük olduğundan ötürü bazı çalışmalar yeniden biyopsi ile yıllık endoskopik sürveyans önerir.(167,168) Bazı çalışmalarda ise forseps biyopsisine dayalı histolojik tanıda hata olabileceğinden ötürü endoskopik rezeksiyonun gerekli olduğu önerilir.(169)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı, Evren ve Örneklemi

Bu çalışma tek merkezli, multidisipliner, retrospektif, arşiv çalışması olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na bağlı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ve Patoloji Ana Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

İM yaygınlığı (sadece antrum/sadece korpus/antrum+korpus olması), ek risk faktörü (H.pylori enfeksiyonu), yaş, cinsiyet gibi değişkenlere bakılarak mide kanseri progresyonu için risk değerlendirilmesi yapılmıştır.

Aynı zamanda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde özefagogastroduodenoskopi yapıp biyopsi alınan hastalarda; H.pylori, İM, Adenokanser, GİST ve NET prevalansı belirleneceğinden dolayı özefagogastroduodenoskopi yapılan tüm hastaların verileri incelenmiştir.

Ocak 2013-Aralık 2021 tarihleri arasında herhangi bir nedenle özefagogastroduodenoskopi yapılan 18 yaş ve üzeri **25.130 hasta** tespit edilerek, İM saptanan ve saptanmayan hastalarda takipte mide kanseri gelişim riski hastanenin bilişim sistemi ve hastaların arşiv dosyalarından taranarak retrospektif incelenmiştir.

Özefagogastroduodenoskopi yapılarak, alınan biyopsi materyalinden patolojik inceleme ile İM tanısı konmuş olan 18 yaş ve üzerinde **3368 hasta** tespit edilmiştir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Özefagogastroduodenoskopi yapıp patolojik tanısında İM saptanan hastalarda takipte mide kanser gelişim riskinin değerlendirilmesi için kontrol özefagogastroduodenoskopisi ve biyopsi sonucu bulunan ve kontrol özefagogastroduodenoskopisi en az 1 yıl sonrasında

mevcut olan **1454 hasta** çalışmaya dahil edilip olguların sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Etik Kurul İzni

Çalışma öncesinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından çalışmanın yapılmasında tıbbi etik açısından sakınca olmadığına dair 24/04/2023 tarihinde 343 nolu karar ile izin ve onay alınmıştır. (Ek 1)

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler nitel veriler için sayı, yüzde, nicel veriler için ortalama ve standart sapma, ortanca (minimum; maksimum) ile verilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-smirnov/Shapiro-Wilkinson) incelenmiştir.

Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, one-way ANOVA ve Student t testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni testi kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Özefagogastroduodenoskopi Sonuçlarına Ait

Bulgular

Toplam 25.130 kişinin yaptırdığı özefagogastroduodenoskopi sonuçları incelenmiştir.

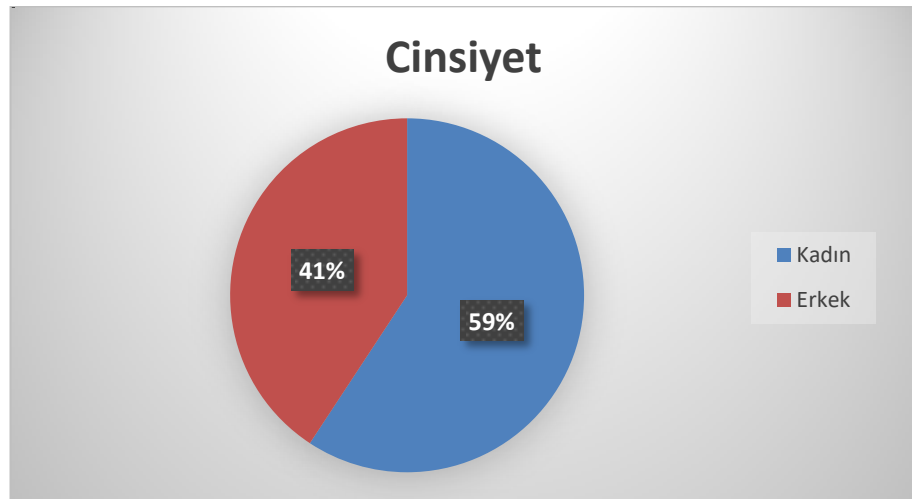
Tablo 9’da hastaların yaş dağılımı sunulmuştur

Tablo 9. Hastaların Yaş Dağılımları

n=25.130	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Minimum;Maksimum)
Yaş	51,2 $\pm$ 15,3	52 (18 ; 94)

Hastaların yaş ortalaması 51,2 $\pm$ 15,3’dür. Hastaların yaş ortancası 52 (minimum:18; maksimum:94)’dir.

Şekil 3’te hastaların cinsiyet dağılımı sunulmuştur.



Şekil 3. Hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların %59,3'ü kadın, 40,7'si erkektir.

Tablo 10'da hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 10. Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	Sayı	(%)*
Patoloji Sonuçları (n=25130)		
İntestinal metaplazi (İM)	3368	13,4
Adenokanser	262	1,0
Nöroendokrin tümör (NET)	72	0,3
Displazi	36	0,1
Lenfoma	15	0,1
Skvamöz hücreli kanser (SCC)	14	0,1
Metastatik kanser	10	0,1
Gastrointestinal stromal tümör (GİST)	9	0,1
Diğer	21344	84,8

*Sütun yüzdesi

Hastaların %13,4'ünde İM saptanmıştır. Diğer en sık saptanan patoloji sonucu %1,0 ile Adenokanser olmuştur.

Tablo 11'de patoloji sonuçları İM, Adenokanser, NET, Displazi, Lenfoma, SCC, Metastatik kanser, GİST saptanan hastalardan alınan biyopsiler sonucunda tutulum olan lokalizasyonların dağılımı sunulmuştur

Tablo 11. Hastalardan Alınan Biyopsiler Sonucunda Tutulum Olan Lokalizasyonların Dağılımı

	Sayı	(%)*
Biyopsi Sonucu Tutulum Olan Lokalizasyonlar (n=3792)		
Antrum	2209	58,3
Korpus	1062	28
Antrum + Korpus	521	13,7

*Sütun yüzdesi

Biyopsi alınan hastalardan %58,3'ünde antrumda, %28,0'ında korpusta tutulum saptanmıştır.

Tablo 12'de Hastalarda enterokromafin benzeri (ECL) hücre hiperplazisi dağılımı sunulmuştur.

Tablo 12. Hastalarda ECL Hücre Hiperplazisinin Dağılımı

	Sayı	(%)*
ECL Hiperplazisi (n=25130)		
Hiperplazi var	241	1,0
Hiperplazi yok	24889	99,0

*Sütun yüzdesi

Hastaların %1,0'ında ECL hücre hiperplazisi bulunmuştur.

Tablo 13'te hastalarda H.Pylori varlığının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 13. Hastalarda H.Pylori Varlığının Dağılımı

	Sayı	(%)*
H.pylori Varlığı (n=25130)		
H.pylori var	7936	31,6
H.pylori yok	17194	68,4

*Sütun yüzdesi

Hastaların %31,6'sında H.pylori varlığı tespit edilmiştir.

Tablo 14'te H.pylori tespit edilen hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 14. H.Pylori Tespit Edilen Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	Sayı	(%)*
Patoloji Sonuçları (n=7936)		
İntestinalMetaplazi	935	11,8
Adenokanser	18	0,2
Lenfoma	2	0,1
NöroendokrinTümör	6	0,1
Displazi	6	0,1
Diğer	6969	87,7

*Sütun yüzdesi

H.pylori varlığı tespit edilen hastaların %0,2'sinde Adenokanser (n=18), altı kişide nöroendokrin tümör, iki kişide lenfoma saptanmıştır.

Tablo 15'te hastaların sağkalım durumunun dağılımı sunulmuştur.

Tablo 15. Hastaların Sağkalım Durumunun Dağılımı

	Sayı	(%)*
Sağkalım Durumu (n=25130)		
Sağ	24302	96,7
Ölü	828	3,3

*Sütun yüzdesi

Hastaların %3,3'ünün vefat ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 16'da hastaların sağkalımına etki eden faktörlerin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 16. Hastaların Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Dağılımı

(n=25130)		Sağkalım Durumu		* p
		Sağ n (%)	Ölü n (%)	
Cinsiyet	Kadın	14547 (97,7)	345 (2,3)	0,001
	Erkek	9755 (95,3)	483 (4,7)	
ECL Hiperplazisi	Var	234 (97,1)	7 (2,9)	0,733
	Yok	24068 (96,7)	821 (3,3)	
H.pylori Varlığı	Var	7759 (97,8)	177 (2,2)	0,001
	Yok	16543 (96,2)	651 (3,8)	
Biyopsi Sonucu Tutulum Olan Lokalizasyon	Antrum	2086 (94,4)	123 (5,6)	0,001
	Korpus	870 (81,9)	192 (18,1)	
	Antrum + Korpus	493 (94,6)	28 (5,4)	

*Satır yüzdesi

Hastaların ECL hiperplazisi durumuyla sağkalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların cinsiyeti, H.pylori varlığı, biyopsi alınan lokalizasyonu ile sağkalım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Buna göre erkeklerin kadınlara göre daha yüksek sıklıkla vefat ettiği görülmüştür.

H.pylori varlığı tespit edilmeyenlerin daha yüksek sıklıkla vefat ettiği görülmüştür.

Patoloji sonuçları İM, Adenokanser, NET, Displazi, Lenfoma, SCC, Metastatik kanser, GİST saptanan hastalardan alınan hastalardan alınan biyopsiler sonucunda korpus tutulumu olan kişilerin daha yüksek sıklıkla vefat ettiği görülmüştür.

Tablo 17’de hastaların sağkalım durumuna göre yaş dağılımları sunulmuştur.

Tablo 17. Hastaların Sağkalım Durumuna Göre Yaş Dağılımları

n=25130	Sağkalım Durumu		*p
	Sağ Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ölü Ortalama $\pm$ Standart Sapma	
Yaş	50,6 $\pm$ 15,0	68,3 $\pm$ 12,1	0,001

*Student-T testi yapılmıştır.

Hastaların sağkalım durumu ile yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Vefat edenlerin son kontrollerindeki yaş ortalaması sağ kalanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 18’de ECL hiperplazisi durumunun adenokanser sıklığına etkisi sunulmuştur.

Tablo 18. ECL Hiperplazisi Durumunun Adenokanser Sıklığına Etkisi

(n=25130)		Adenokanser Varlığı		p
		Yok n (%)	Var n (%)	
ECL Hiperplazisi	Var	241 (100,0)	0 (0,0)	0,188 ^f
	Yok	24627 (98,9)	262 (1,1)	

*Satır yüzdesi f: Fisherin Kesin testi yapılmıştır

ECL hiperplazisi durumu ile adenokanser varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 19’da Biyopsi Sonucu Tutulum Olan Lokalizasyonların Adenokanser sıklığına etkisi sunulmuştur.

Tablo 19. Biyopsi Sonucu Tutulum Olan Lokalizasyonların Adenokanser Sıklığına Etkisi

(n=3455)		Adenokanser Varlığı		p
		Yok n (%)	Var n (%)	
Tutulum Olan Lokalizasyon	Antrum	2153 (97,5)	56 (2,5)	0,016
	Korpus ve Antrum+Korpus	1196 (96,0)	50 (4,0)	

*Satır yüzdesi

Biyopsi sonucu tutulum olan lokalizasyonlar ile adenokanser varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Biyopsi sonucu tutulum olan lokalizasyon korpus ve antrum+korpus olanlarda, antrum olanlara göre adenokanser sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 20’de H.pylori varlığının İM sıklığına etkisi sunulmuştur.

Tablo 20. H.Pylori Varlığının İM Sıklığına Etkisi

(n=25130)		İntestinal Metaplazi		p
		Yok n (%)	Var n (%)	
H.Pylori	Var	7001 (88,2)	935 (11,8)	0,001
	Yok	14761 (85,8)	2433 (14,2)	

*Satır yüzdesi

H.pylori varlığı ile İM sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre H.pylori olmayanlarda İM sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

4.2 İM Tespit Edildikten Sonra Takipte Kontrol

Özefagogastroduodenoskopi Olan Hastalara Ait Bulgular

Patolojik tanısında İM saptanan hastalarda takipte kontrol özefagogastroduodenoskopisi ve biyopsi sonucu bulunan ve kontrol Özefagogastroduodenoskopisi en az 1 yıl sonrasında mevcut olan 1454 hasta tespit edilmiştir.

Tablo 21’de İM ile takip edilen hastaların yaş ve takip süresi dağılımı sunulmuştur.

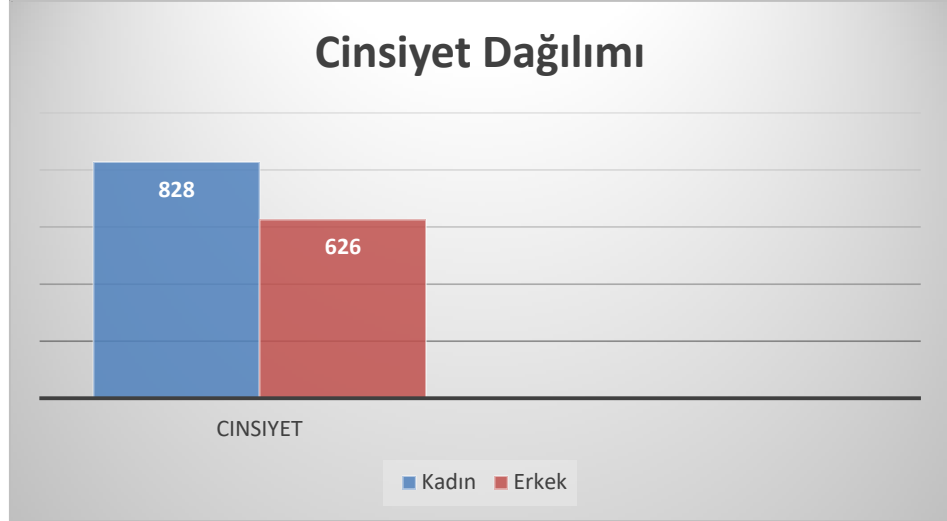
Tablo 21. İM ile Takip Edilen Hastaların Yaş ve Takip Süresi Dağılımı

n=1454	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Ortanca (Minimum;Maksimum)
Yaş	56,7 $\pm$ 11,8	58 (19 ; 89)
Takip Süresi (ay)	38,5 $\pm$ 26,5	30 (12 ; 119)

İM ile takip edilen hastaların yaş ortalaması 56,7 $\pm$ 11,8’dir.

İM ile takip edilen hastaların ortalama takip süresi 38,5 $\pm$ 26,5 aydır.

Şekil 4’te İM ile takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı sunulmuştur.



Şekil 4. İM ile takip edilen hastaların cinsiyet dağılımı

İM ile takip edilen hastaların %56,9'u kadın, %43,1'i erkektir.

Tablo 22'de İM ile takip edilen hastaların son durumlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 22. İM ile Takip Edilen Hastaların Son Durumlarının Dağılımı

	Sayı	(%)*
Takip Sonucunda Durum (n=1454)		
Saptanmamış	687	47,2
Değişmemiş (İntestinal Metaplazi)	716	49,2
İlerlemiş	51	3,5

*Sütun yüzdesi

Takip sonucunda İM olan hastaların %49,2'sinde değişme olmamıştır.

Takipteki hastaların %47,2'sinde İM saptanmamıştır. %3,5'inde ise ilerlemiştir.

Tablo 23'te takipte ilerleme tespit edilen hastaların patoloji sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 23. Takipte İlerleme Tespit Edilen Hastaların Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

	Sayı	(%)*
Patoloji Sonuçları (n=50)		
Adenokanser	21	42
NET	18	36
Displazi	10	20
GİST	3	6
Lenfoma	1	2

*Sütun yüzdesi

Takipte ilerleme tespit edilen hastaların %42,0'ı adenokanser, %36,0'ı NET'e ilerlemiştir.

Tablo 24'te İM ile takip edilen hastalardan alınan biyopsiler sonucunda tutulum olan lokalizasyonların dağılımı sunulmuştur.

Tablo 24. İM ile Takip Edilen Hastalardan Biyopsiler Sonucunda Tutulum Olan Lokalizasyonların Dağılımı

	Sayı	(%)*
Biyopsi Sonucu Tutulum Olan Lokalizasyonlar (n=1454)		
Antrum	936	64,4
Korpus	337	23,2
Antrum + Korpus	181	12,4

*Sütun yüzdesi

İM ile takipli hastalardan alınan biyopsilerin sonucunda %64,4'ünde antrumda, %23,2'sinde ise korpusta tutulum olduğu saptanmıştır.

Tablo 25'te İM ile takip edilen hastaların ECL hücre hiperplazisi dağılımı sunulmuştur.

Tablo 25. İM ile Takip Edilen Hastaların ECL Hücre Hiperplazisi Dağılımı

	Sayı	(%)*
ECL Hiperplazisi (n=1454)		
Hiperplazi var	82	5,6
Hiperplazi yok	1372	94,4

*Sütun yüzdesi

İM ile takip edilen hastaların %5,6'sında ECL hücre hiperplazisi bulunmuştur.

Tablo 26'da İM ile takip edilen hastalarda H.pylori varlığının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 26. İM ile Takip Edilen Hastalarda H.pylori Varlığının Dağılımı

	Sayı	(%)*
H.pylori Varlığı (n=1454)		
H.pylori var	347	23,9
H.pylori yok	1107	76,1

*Sütun yüzdesi

İM ile takip edilen hastaların %23,9’unda H.pylori varlığı tespit edilmiştir.

Tablo 27’de İM ile takip edilen hastaların sağkalım durumunun dağılımı sunulmuştur.

Tablo 27. İM ile Takip Edilen Hastaların Sağkalım Durumunun Dağılımı

		Sayı	(%)*
Sağkalım Durumu (n=1454)			
	Sağ	1440	99,0
	Ölü	14	1,0

*Sütun yüzdesi

İM ile takip edilen hastaların %1,0’ının vefat ettiği tespit edilmiştir.

Tablo 28’de İM ile takip edilen hastaların takip sonucu durumlarına etki eden faktörlerin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 28. İM ile Takip Edilen Hastaların Takip Sonucu Durumlarına Etki Eden Faktörlerin Dağılımı

(n=1454)		Takip Durumu			* p
		Saptanmamış n (%)	Değişmemiş n (%)	İlerlemiş n (%)	
Cinsiyet	Kadın	427 (51,6)	375 (45,3)	26 (3,1)	0,001
	Erkek	260 (41,5)	341 (54,5)	25 (4,0)	
Tutulum Yeri	Antrum	484 (51,7)	431 (46,0)	21 (2,2)	0,001
	Korpus	152 (45,1)	162 (48,1)	23 (6,8)	
	Antrum + Korpus	51 (28,2)	123 (68,0)	7 (3,9)	
ECL Hiperplazi Durumu	Var	28 (34,1)	49 (59,8)	5 (6,1)	0,034
	Yok	659 (48,0)	667 (48,6)	46 (3,4)	
H.pylori Varlığı	Var	180 (51,9)	161 (46,4)	6 (1,7)	0,031
	Yok	507 (45,8)	555 (50,1)	45 (4,1)	

*Satır yüzdesi

İM ile takip edilen hastaların cinsiyeti, tutulum yeri, ECL hiperplazi durumu, H.pylori varlığı ile hastaların son durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Erkek cinsiyette, biyopsi sonucu tutulum lokalizasyonu korpus olanlarda, ECL hiperplazisi olanlarda ve H.pylori tespit edilmeyenlerde ilerleme sıklığı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 29’da İM ile takip edilen hastaların takip sonucuna yaş ve takip süresinin etkisi incelenmiştir.

Tablo 29. İM ile Takip Edilen Hastaların Takip Sonucuna Yaş ve Takip Süresinin Etkisi

(n=1454)	Takip Durumu			
	Saptanmamış	Değişmemiş	İlerlemiş	*p
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	
Yaş	55,2 ± 12,4	58,1 ± 11,0	57,0 ± 11,8	0,001
Takip Süresi (Ay)	39,1 ± 26,1	38,2 ± 27,5	32,2 ± 26,6	0,199

*One-way ANOVA testi uygulanmıştır.

İM ile takip edilen hastaların yaşı ile son durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Yapılan Bonferroni düzeltmeli analizlerde farkın takipte değişmemiş grubu ile saptanmamış grubu arasından kaynaklandığı görülmüştür.

İM ile takip edilen hastaların takip süresi ile son durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 30’da İM ile takip edilen hastaların son durumlarının sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir.

Tablo 30. İM ile Takip Edilen Hastaların Son Durumlarının Sağkalım Üzerine Etkisi

(n=1454)		Sağkalım Durumu		* p
		Sağ n (%)	Ölü n (%)	
Takip Durumu	Saptanmamış	681 (99,1)	6 (0,9)	0,001
	Değişmemiş	713 (99,6)	3 (0,4)	
	İlerlemiş	46 (90,2)	5 (9,8)	

*Satır yüzdesi

İM ile takip edilen hastaların son durumu ile sağkalım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,05$).

Takip sonucunda ilerleme gösteren hastaların ölüm sıklığı diğer gruplardan anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur.

Tablo 31’de Adenokanser tanısı alan hastaların ilk özefagogastroduodenoskopi sonuçlarının dağılımı sunulmuştur.

Tablo 31. Adenokanser Tanısı Alan Hastaların İlk Özefagogastroduodenoskopi Sonuçlarının Dağılımı

		Sayı	(%)*
İlk Tanı (n=262)			
	Adenokanser	218	83,2
	İntestinal Metaplazi	21	8,1
	Premalign veya Malign Leyzon Saptanmayanlar	23	8,7

*Sütun yüzdesi

Adenokanser tanısı alan hastaların %83,2'sinde ilk özefagogastroduodenoskopi sonucunda hastalarda adenokanser saptanmıştır.

Adenokanser tanısı alan hastalarda önceki özefagogastroduodenoskopi sonucu İM olup takipte adenokanser gelişen hastaların oranı %8,1 iken, önceki endoskopilerinde premalign veya malign lezyon saptanmayıp takipte adenokanser gelişen hastaların oranı ise %8,7 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda İM'nin adenokansere ilerleme oranı %0,01 olarak bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

Correa kaskadı, mide kanseri patogenezinin yaygın olarak kabul edilen bir modelidir. Mide kanseri genellikle H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili kronik yüzeyel gastritten başlayan ve sonrasında atrofik gastrit, İM, displazi ve gastrik invaziv karsinoma ilerleyen bir süreçtir.(2)

Mide kanseri histolojik olarak diffüz ve intestinal tip olmak üzere ikiye ayrılır. İntestinal tip, mide kanserlerinin çoğunluğunu oluşturur ve önemli bir risk faktörü, gastrik mukozada oluşan premalign olarak kabul edilen, Correa kaskadı olarak karakterize edilmiş birbirini takip eden histolojik lezyonlardır.(39,135,136)

Biz bu çalışmada premalign lezyonlardan biri olan İM'nin Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki uzun dönem takip sonuçlarını ve gastrik kansere ilerlemesini predikte eden faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Aynı zamanda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde özefagogastroduodenoskopi yapıp biyopsi alınan hastalarda; H.pylori, İM, adenokanser, GİST ve NET prevalansını belirlemeyi amaçladık.

Toplumda İM prevalansı, popülasyondaki H.pylori enfeksiyonu oranına bağlı olarak değişmektedir. Kuzey Avrupalı bir grup, yaygınlığı %19 olarak tahmin etmektedir.(170)

Çalışmamızda 25.130 kişinin yaptırdığı özefagogastroduodenoskopi sonuçlarını incelediğimizde hastaların ortalama yaşının 51,2 olduğunu ve hastaların %59,3'ünün kadın olduğunu tespit ettik. Hastaların %13,4'ünde İM saptadık. Türkiye'nin Van ilinde 2010-2014 yılları arasında özofagogastroduodenoskopi yapılan 4050 hastada İM prevalansı %13,8 olarak saptanmıştır. Fakat lezyonun

asemptomatik olması nedeni ile İM prevalansının net olarak tespit edilmesi güçtür.(171)

Diğer en sık saptadığımız patoloji sonucu ise %1,0 ile adenokanser olmuştur. Hastaların %0,3'ünde NET, %0,1'inde displazi, %0,1'inde lenfoma, %0,1'inde SCC, %0,1'inde metastatik kanser ve %0,1'inde GİST saptadık. Ayrıca hastaların %31,6'sında H.pylori ve %1'inde ECL hücre hiperplazisi gözlemlendi. Patoloji sonuçları İM, adenokanser, NET, displazi, lenfoma, SCC, metastatik kanser ve GİST olan hastalardan alınan biyopsiler sonucunda hastaların %58,3'ünde antrumda, %28,0'ında korpusta ve %13,7'sinde antrum ve korpusta tutulum gözlemlendi.

Patolojik tanısında İM saptanan hastalarda takipte kontrol özefagogastroduodenoskopisi ve biyopsi sonucu bulunan ve kontrol özefagogastroduodenoskopisi en az 1 yıl sonrasında mevcut olan 1454 hasta tespit edildi. İM ile takip edilen hastaların 56,9'unun kadın, %43,1'inin erkek olduğu, yaş ortalamasının 56,7, ortalama takip süresinin ise 38,5 ay olduğu saptandı.

Çalışmamızda takip sonuçlarına göre İM olan hastaların %49,2'sinde değişme olmamıştır. Takipteki hastaların %47,2'sinde İM saptanmamıştır. %3,5'inde ise ilerlemiştir. Takipte ilerleme tespit edilen hastaların %42,0'ı adenokansere, %36,0'ı NET'e, %20,0'ı displaziye, %6,0'ı GİST'e ve %2,0'ı lenfomaya ilerlemiştir.

Premalign gastrik lezyonları olan büyük kohortlarda (Hollanda'da 1991-2004 yılları arasında yapılan) İM'nin adenokansere ilerleme oranının %0,1-0,9 aralığında olduğu saptanmıştır.(172) Çalışmamızda ise İM'nin adenokansere ilerleme oranı %0,01 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda İM ile takip edilen hastaların cinsiyeti, tutulum yeri, ECL hiperplazi durumu, H.pylori varlığı ile hastaların son durumları (İM saptanmaması, İM değişmemesi ve İM ilerlemesi) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Cinsiyet faktörü de mide kanseri patogenezinde rol oynayabilmektedir ve Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre erkekler kadınlara kıyasla proksimal mide kanserine daha fazla yakalanmıştır.(73) Dünya genelinde yapılan başka bir çalışmada yaşa göre standardize edilmiş mide kanserleri oranları erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla saptanmıştır. (Sırasıyla %12,8 ve %5,7)(74) Birleşik Krallık'ta yapılan geniş bir gözlemsel çalışmada, mide kanseri olan hastalarda 50-55 yaş sonrasında erkek/kadın oranının azaldığı saptanmıştır, bu azalma kadınlardaki koruyucu hormonal seviyelerin eksilmesi ile ilgili olabilir.(173) Ayrıca bir meta-analizde, uzun süreli östrojen maruziyetinin mide kanseri riskini azaltabileceği gözlenmiştir.(174) Ancak hala bu hormonların mide kanserindeki koruyucu mekanizması hala aydınlatılamamıştır.(173,174) Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi erkeklerde kadınlara kıyasla İM daha fazla malign lezyonlara dönüşüm göstermiştir. İM saptanan hastalarda takipte İM'nin ilerleme durumu erkek hastalarda %4 saptanırken, kadın hastalarda ise bu oran %3,1 bulunmuştur.

Correa kaskadının etiyolojik faktörü, gram negatif bir bakteri olan H.pylori enfeksiyonudur, yaklaşık 4,4 milyar insanın midesini enfekte etmektedir.(40) Yapılan bir çalışmada Birleşik Krallık'da mide kanseri vakalarının %32'sinin H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.(69) Yapılan farklı çalışmalarda ise H.pylori enfeksiyonu vaka grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.(58,60,62,75) DSÖ, H.pylori'yi birinci sınıf

kanserojen olarak kategorize ettiğinden, yüksek mide kanseri riski olan H.pylori ile enfekte insanlar için endoskopi yapılarak olası mide kanserinin erken teşhisi saptanabilir.(84,85)

Ayrıca mide içeriğinde, ağızdan alınan mikroorganizmalara karşı koruma sağlayan, bağırsaklara ulaşmadan önce inaktivasyonlara yol açan koruyucu bir asit bariyeri mevcuttur.(128) Asit salgılayan pariyetal hücrelerin kaybı, bakterisidal asit bariyerini yıkan hipokloridiye yol açarak H.pylori dışındaki bakterilerin potansiyel olarak çoğalmasına sebep olur. Proteobacteria filumunun bir üyesi olan H.pylori, mide mikrobiyatasının en iyi bileşenidir ancak kesinlikle tek bileşeni değildir. Mevcut bilgilere göre, sağlıklı mide mikrobiyatası Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes ve Fusobacteria'dan oluşurken, diğer filumlara daha az rastlanır.(130) Midedeki disbiyozis potansiyel olarak gastrik karsinogenezin çok faktörlü etiyopatogenezinde rol oynayabilir, fakat yine de bu alanda fikir birliğine varılamamıştır.(131,132) Bazı çalışmalarda, mide kanseri mikrobiyatasında H.pylori varlığının azalması ve buna ek olarak Lactococcus, Bacillus, Prevotella, Veillonella ve Leptotrichia gibi oral taksonların yanı sıra Lactobacillus, Streptococcaceae, Staphylococcus, Clostridium ve Fusobacterium gibi bağırsak taksonlarının artması saptanmıştır.(130,133)

Şiddetli kronik gastritte ve İM'de mide mukozasının, H.pylori'nin yaşayamayacağı ve enfeksiyonun temizlenmesini kolaylaştırdığı durumlar yarattığı iyi bilinmektedir. Bununla uyumlu olarak lezyonlar ilerledikçe enfeksiyon prevalansının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(175)

Çalışmamızda 25.130 kişilik tüm hastaları incelediğimizde H.pylori varlığı ile İM sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre H.pylori saptanmayan hastalarda İM sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda

İM ile takip edilen hastaların %23,9'unda H.pylori varlığı tespit edilmiştir. İM saptanan hastalarda takipte İM'nin ilerleme durumu H.pylori saptanan hastalarda %1,7 iken, H.pylori saptanmayan hastalarda ise bu oran %4,1 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda H.pylori, mide adenokanseri açısından yol gösterici olarak bulunmamıştır. Çalışmamızda H.pylori saptanmayan hastaların daha önceden H.pylori eradikasyon tedavisini alıp almadığı bilinmemektedir.

Patolog Filipe ve Jass 1979 yılında salgılanan müsin türüne göre morfoloji ve müsin boyaları kullanarak (periyodik asit-schiff=PAS, alcian blue pH:2.5=AB, high iron diamine=HID) İM üç farklı tipte sınıflandırılmıştır.(139–141) Tip 1, komplet İM'e karşılık gelir ve Tip 2 ve 3 ise, inkomplet İM'in alt sınıflandırmalarıdır. HID/AB boyaması, geçmişte kesitsel ve boylamsal çalışmalarda yaygın olarak kullanılmış ve inkomplet Tip 3 ile mide kanseri arasında bir ilişki olduğunu saptamıştır.(140,142,143) Ancak, bu boyama teknik olarak zordur ve potansiyel olarak toksik diamin reaktifleri içerir. Bundan dolayı dünya çapında birçok laboratuvarında kullanımdan kaldırılmıştır. HID/AB boyaması kullanarak inkomplet Tip 2 ve 3 arasında ayırım yapmak, sınırlı verilere dayalı olarak klinik değere sahip olabilir, ancak şu anda belirtilen nedenlerden dolayı sadece araştırmalar için ayrılmıştır.(137)

Çalışmamızda da histolojik olarak İM tiplendirilmesi yapılmamıştır.

İM mide tutulumunun kapsamına göre sınırlı ve yaygın olmak üzere ikiye ayrılır. Antrum veya incisura angularisin birinde saptanmış ise sınırlı İM, korpus ve antrum ve/veya incisura angularis gibi iki veya ikiden fazla bölgede saptanmış ise yaygın İM olarak tanımlanır.(104,138,144,145)

Yapılan bir çalışmada İM histolojik sınıflandırılmasından ziyade yaygınlığın daha önemli olduğu ve kardiadan pilora kadar küçük kurvaturu veya tüm mideyi

tutan İM'nin, sınırlı ya da antrum baskın İM'ye oranla mide kanseri açısından daha yüksek riske sahip olduğu görülmüştür.(150)

Çalışmamızda İM ile takipli hastalardan alınan biyopsilerin sonucunda %64,4'ünde antrumda, %23,2'sinde ise korpusta ve %12,4'ünde antrum ve korpusta tutulum gözlemlendi. Yani %64,4'ü düşük riskli İM iken, %35,6'sı yüksek riskli (korpus veya yaygın İM) İM olarak saptandı.

Çalışmamızda da İM ile takip edilen hastalarda ilerleme oranı antrum bölgesinde tutulum saptananlarda %2,2, antrum + korpus bölgelerinde tutulum saptananlarda %3,9 ve korpus bölgesinde %6,8 saptanarak en fazla ilerleme gösteren tutulum olarak dikkati çekmiştir.

Aynı zamanda çalışmamızda biyopsi sonucu tutulum olan lokalizasyonlar ile adenokanser varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Biyopsi sonucu tutulum olan lokalizasyon korpus ve antrum + korpus olanlarda, antrum olanlara göre adenokanser sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

ECL hücre hiperplazisi ve oksintik bez kaybı ile beraber tam kalınlıkta inflamasyona eşlik eden H.pylori enfeksiyonu olan hastalarda otoimmün gastrit tanımlanabilir.(176) Genellikle orta yaşlı kadınları etkileyen, kronik gastritin daha az görülen bir türüdür.(177) Gastrik oksintik bezlerin T hücre aracılı yıkımı, hipoklorhidrik hipergastrinemiye yol açar.(178) ECL hücrelerin gastrin aracılı stimülasyonu Tip I NET'e yol açar ve bu hastalarda gastrik adenokarsinom riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. (179–181)

Çalışmamızda da İM ile takip edilen hastaların %5,6'sında ECL hücre hiperplazisi bulunmuştur. ECL hiperplazisi saptanan hastalarda İM ilerleme oranı %6,1 iken ECL hiperplazi olmayan hastalarda bu oran %3,4 olarak saptanmıştır. Fakat İM ilerlemesi hiçbir şekilde adenokansere dönüşmemiştir. ECL hiperplazisi

olmayanlarda adenokanser sıklığı daha yüksek bulunsa da ECL hiperplazisi durumu ile adenokanser varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Dünya genelinde literatürde net bir şekilde İM sürveyansına dair optimal bir yönetim tanımlanamamıştır. Sürveyans açısından görüş birliğinin olmaması, yalnızca dünyanın farklı ülkeleri arasında değil, aynı zamanda bir ülke içerisinde farklı etnik grupların üyeleri arasında heterojenlik ve H.pylori görülme sıklığının farklı olması nedeniyle mide kanseri görülme oranlarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır.(4)

Güney Kore ve Japonya gibi gelişmiş bir endoskopik kaynağa sahip mide kanseri açısından yüksek insidanslı ülkelerde genel olarak popülasyonun mide kanseri açısından endoskopik taraması önerilmiştir. Japonya, 1960 yılından beri baryum testi ile iki yılda bir tarama yaparken, 2016 yılında ulusal düzeyde baryum testine alternatif olarak endoskopik taramayı başlattı. Güney Kore’de de mide kanseri en sık görülen kanser olduğundan 2002 yılında ulusal düzeyde 40 yaşından itibaren herkes için iki yılda bir endoskopik tarama başlatıldı.(182,183)

Düşük insidanslı Avrupa ülkelerinde ise, Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE), hem antrum hem korpusta İM olan hastaların tanıdan sonra her 3 yılda bir takibe alınmasını önerirken, sadece antrumda İM olan hastaların takibe alınmasını önermemektedir.(184) Çalışmamızda da İM ile takip edilen hastalarda ilerleme oranı sadece antrum bölgesinde tutulum saptananlarda %2,2 iken, yaygın tutulum olanlarda yani antrum + korpus tutulumunda oran %3,9 ve korpus tutulumunda oran %6,8 saptanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) için etnik köken açısından heterojen bir yapıda ve çok büyük bir göçmen nüfusun olması nedeni ile İM takibi açısından net bir kılavuz yoktur. Yapılan bir çalışmada Hispanik kökenlilerde, Asyalı

Amerikanlarda ve Hispanik olmayan siyahi insanlarda 50 yaşında bir tarama endoskopisi ve endoskopi sonucunda İM teşhisi konulursa takip edilmesinin uygun olduğunu göstermektedir.(185) ABD’de hastaların takibi için etnik köken, aile öyküsü ve göçmenlik dikkate alınmaktadır. Hispanik olmayan beyaz Amerikalılar ve İM’li düşük insidanslı bölgelerden (Batı Avrupa veya Avustralya gibi) gelen göçmenler, ESGE kılavuzlarına benzer bir stratejiyle takip edilmesi önerilmektedir. Hispanik Amerikalılar, Afrikalı Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, yüksek insidans bölgelerinden gelen göçmenler ve ailede mide kanseri öyküsü olanlar, İM ilerlemesi açısından çok daha yüksek risk altında olduğundan hastalarda daha yoğun bir takip önerilmektedir.(4)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, İM saptanan ve saptanmayan hastaların uzun dönem takip sonuçları (5-10 yıl) incelenmiştir. Çalışma sonucunda 5 yıl süre ile izlenen İM’li hastalar ile 10 yıl süre ile izlenen İM’li hastalar arasında gastrik epitelyal displazi ve mide adenokanseri gelişim riski açısından fark olmadığı saptanmış olup, daha uzun takip süresi önerilmesi (örnek: 5 yıl) düşünülmüştür.(186)

Çalışmamızda ise adenokanser tanısı alan 262 hastanın %83,2’sinde ilk özefagogastroduodenoskopi sonucunda hastalarda adenokanser saptanmıştır. Adenokanser tanısı alan hastalarda önceki özefagogastroduodenoskopi sonucu İM olup takipte adenokanser gelişen hastaların oranı %8,1 iken, önceki endoskopilerinde premalign veya malign lezyon saptanmayıp takipte adenokanser gelişen hastaların oranı ise %8,7 olarak saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmaya göre İM’lerin takip sıklığını net bir şekilde belirlemedik ve aynı zamanda İM’lerin mide kanseri riskini ne kadar arttırdığını gösteremedik. Tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılan bir çalışma ve aynı zamanda hastaların takiplerine düzenli gelmediği bir süreç olduğundan dolayı İM

uzun dönemli etkilerini daha net göstermek için daha uzun süreli izlem, daha düzenli hasta takibi ve daha fazla hasta içeren çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Aynı zamanda yaptığımız çalışmanın belirli sınırlamaları vardır. Birincisi, bu çalışma tek bir kurumda yapılmıştır. İkincisi, bu çalışmada hasta sayımız sınırlıdır ve mide kanseri prevalansının düşük olduğu bir bölgede yapıldığından vaka sayısı fazla değildir. Üçüncüsü, bu çalışmada histolojik olarak İM alt tiplendirmeleri, özel boyanma teknikleri kullanılmadığından yapılamamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz bu çalışmada premalign lezyonlardan biri olan intestinal metaplazinin Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki uzun dönem takip sonuçlarını ve gastrik kansere ilerlemesini predikte eden faktörleri belirlemeyi ve aynı zamanda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde özefagogastroduodenoskopi yapıp biyopsi alınan hastalarda; H.pylori, İM, adenokanser, GİST ve NET prevalansını belirlemeyi amaçlamıştık.

Çalışmamızda 25.130 kişinin yaptırdığı özefagogastroduodenoskopi sonuçlarını incelediğimizde hastaların %13,4'ünde İM saptadık. Diğer en sık saptadığımız patoloji sonucu ise %1,0 ile adenokanser olmuştur. Hastaların %0,3'ünde NET, %0,1'inde displazi, %0,1'inde lenfoma, %0,1'inde SCC, %0,1'inde metastatik kanser ve %0,1'inde GİST saptadık. Ayrıca hastaların %31,6'sında H.pylori ve %1'inde ECL hücre hiperplazisi gözlemlendi.

Hastanemizde İM tanısı konulan 3368 hastadan sadece 1454 hastanın takibinin olduğu görüldü. Yani %56,9'unun takibe gelmediği ya da gelemediği saptandı. Takibe gelmeyen hastaların bu kadar fazla olmasının muhtemelen COVID pandemi dönemi sürecinde arttığı düşünüldü. Aynı zamanda hastaların İM hakkında bilgi eksikliği olduğu ve yetersiz bilgilendirildiği tahmin edilmektedir. Bu durum poliklinik hasta popülasyonunun fazla olması bundan dolayı hastanın muayene zaman süresinin kısıtlılığı ve hasta-hekim iletişim eksikliğine bağlanabilir.

Patolojik tanısında İM saptanan hastalarda takipte kontrol özefagogastroduodenoskopisi ve biyopsi sonucu bulunan ve kontrol

özefagogastroduodenoskopisi en az 1 yıl sonrasında mevcut olan 1454 hasta tespit edildi. İM ile takip edilen hastaların 56,9'unun kadın, %43,1'inin erkek olduğu, yaş ortalamasının 56,7, ortalama takip süresinin ise 38,5 ay olduğu saptandı.

Çalışmamızda takip sonuçlarına göre İM olan hastaların %49,2'sinde değişme olmamıştır. Takipteki hastaların %47,2'sinde İM saptanmamıştır. %3,5'inde ise ilerlemiştir. Takipte ilerleme tespit edilen hastaların %42,0'ı adenokansere, %36,0'ı NET'e, %20,0'ı displaziye, %6,0'ı GİST'e ve %2,0'ı lenfomaya ilerlemiştir.

Çalışmamızda İM'nin adenokansere ilerleme oranı %0,01 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda İM ile takip edilen hastaların cinsiyeti, tutulum yeri, ECL hiperplazi durumu, H.pylori varlığı ile hastaların son durumları (İM saptanmaması, İM değişmemesi ve İM ilerlemesi) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Erkek cinsiyette, biyopsi sonucu tutulum lokalizasyonu korpus olanlarda, ECL hiperplazisi olanlarda ve H.pylori tespit edilmeyenlerde ilerleme sıklığı diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Fakat çalışmamızın sonucuna göre İM'lerin takip sıklığını net bir şekilde belirtmedik ve aynı zamanda İM'lerin mide kanseri riskini ne kadar arttırdığını gösteremedik. Tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılan bir çalışma ve aynı zamanda hastaların takiplerine düzenli gelmediği bir süreç olduğundan dolayı İM uzun dönemli etkilerini daha net göstermek için daha uzun süreli izlem, daha düzenli hasta takibi ve daha fazla hasta içeren çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020 Aug;396(10251):635–48.
2. Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer*. 2018 Oct;143(7):1671–7.
3. Trieu JA, Bilal M, Saraireh H, Wang AY. Update on the Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia in the USA. *Dig Dis Sci*. 2019 May;64(5):1079–88.
4. Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2019 Nov;13(6):596–603.
5. Stock M, Otto F. Gene deregulation in gastric cancer. *Gene*. 2005 Oct;360(1):1–19.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108.
7. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239–48.
8. Stadtländer CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis*. 1999 Dec;20(12):2195–208.
9. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer*. 2001 Feb;84(3):400–5.
10. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*. 2009 Aug;125(3):666–73.
11. Camargo MC, Anderson WF, King JB, Correa P, Thomas CC, Rosenberg PS, et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1644–9.

12. Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex.* 1997;39(4):318–30.
13. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec;19(12).
14. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut.* 1997 Aug;41(2):142–50.
15. Yoshikawa K, Maruyama K. Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer--with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol.* 1985 Sep;15(3):499–503.
16. 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.
17. Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Yasui W. Clinicopathologic and molecular characteristics of gastric cancer showing gastric and intestinal mucin phenotype. *Cancer Sci.* 2015 Aug;106(8):951–8.
18. Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *Int J Clin Oncol.* 2019 Jul;24(7):771–8.
19. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Sep;3(3):251–61.
20. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature.* 1998 Mar;392(6674):402–5.
21. Fricke E, Keller G, Becker I, Rosivatz E, Schott C, Plaschke S, et al. Relationship between E-cadherin gene mutation and p53 gene mutation, p53 accumulation, Bcl-2 expression and Ki-67 staining in diffuse-type gastric carcinoma. *Int J Cancer.* 2003 Mar;104(1):60–5.

22. Song SY, Kim S, Kim DS, Son HJ, Rhee JC, Kim Y Il. Abnormal expression of E-cadherin in early gastric carcinoma: its relationship with macroscopic growth patterns and catenin alpha and beta. *J Clin Gastroenterol*. 2004 Mar;38(3):252–9.
23. Cho SY, Park JW, Liu Y, Park YS, Kim JH, Yang H, et al. Sporadic Early-Onset Diffuse Gastric Cancers Have High Frequency of Somatic CDH1 Alterations, but Low Frequency of Somatic RHOA Mutations Compared With Late-Onset Cancers. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):536-549.e26.
24. Waldum HL, Sørdal ØF. Classification of Epithelial Malignant Tumors-the Differentiation Between Adenocarcinomas and Neuroendocrine Carcinomas: Why Rely on Nonspecific Histochemistry and Dismiss Specific Methods Like Immunohistochemistry and In Situ Hybridization? Vol. 24, *Applied immunohistochemistry & molecular morphology* : AIMM. United States; 2016. p. 309–12.
25. Waldum HL, Aase S, Kvetnoi I, Brenna E, Sandvik AK, Syversen U, et al. Neuroendocrine differentiation in human gastric carcinoma. *Cancer*. 1998 Aug;83(3):435–44.
26. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014 Feb;210(2):239–56.
27. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology*. 1985 Mar;88(3):638–48.
28. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki JI, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, et al. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar;47(3):579–85.
29. ZAMCHECK N, GRABLE E, LEY A, NORMAN L. Occurrence of gastric cancer among patients with pernicious anemia at the Boston City Hospital. *N Engl J Med*. 1955 Jun;252(26):1103–10.
30. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Oct;325(16):1127–31.

31. Bordi C, Falchetti A, Buffa R, Azzoni C, D'Adda T, Caruana P, et al. Production of basic fibroblast growth factor by gastric carcinoid tumors and their putative cells of origin. *Hum Pathol.* 1994 Feb;25(2):175–80.
32. Tanimoto H, Yoshida K, Yokozaki H, Yasui W, Nakayama H, Ito H, et al. Expression of basic fibroblast growth factor in human gastric carcinomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1991;61(4):263–7.
33. Ueki T, Koji T, Tamiya S, Nakane PK, Tsuneyoshi M. Expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor in advanced gastric carcinoma. *J Pathol.* 1995 Dec;177(4):353–61.
34. Hyodo M, Yumoto E, Wakisaka H, Mori T, Takada K. Gastric scirrhous carcinoma as a rare cause of aggressive fibromatosis in the neck. *Am J Otolaryngol.* 2001;22(1):38–42.
35. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1991 May;83(9):640–3.
36. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Jul;128(7):765–70.
37. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE, Tretli S. Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *Int J Cancer.* 1997 May;71(3):340–4.
38. Pittayanon R, Rerknimitr R, Klaikaew N, Sanpavat A, Chaithongrat S, Mahachai V, et al. The risk of gastric cancer in patients with gastric intestinal metaplasia in 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(1):40–5.
39. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec;52(24):6735–40.

40. He J, Hu W, Ouyang Q, Zhang S, He L, Chen W, et al. *Helicobacter pylori* infection induces stem cell-like properties in Correa cascade of gastric cancer. *Cancer Lett.* 2022 Aug;542:215764.
41. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Mar;19(3):591–603.
42. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, Ferraroni M, Decarli A, Edefonti V, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1450–8.
43. Parkin DM. 7. Cancers attributable to dietary factors in the UK in 2010. IV. Salt. *Br J Cancer.* 2011 Dec;105 Suppl(Suppl 2):S31-3.
44. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between Habitual Dietary Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:808120.
45. Kim J, Park S, Nam BH. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *Am J Clin Nutr.* 2010 May;91(5):1289–93.
46. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2012 Aug;31(4):489–98.
47. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer.* 2015 Dec;51(18):2820–32.
48. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2013 Feb;24(2):217–31.
49. Zamani N, Hajifaraji M, Fazel-tabar Malekshah A, Keshtkar AA, Esmailzadeh A, Malekzadeh R. A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. *Arch Iran Med.* 2013 Jun;16(6):324–9.

50. Gao Y, Hu N, Han XY, Ding T, Giffen C, Goldstein AM, et al. Risk factors for esophageal and gastric cancers in Shanxi Province, China: a case-control study. *Cancer Epidemiol.* 2011 Dec;35(6):e91-9.
51. Wu Y, Fan Y, Jiang Y, Wang Y, Liu H, Wei M. Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: a comparative study. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(2):205–9.
52. Strumylaite L, Zickute J, Dudzevicius J, Dregval L. Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(2):164–70.
53. Nemati A, Mahdavi R, Naghizadeh Baghi A. Case-control study of dietary pattern and other risk factors for gastric cancer. *Health Promot Perspect.* 2012;2(1):20–7.
54. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003 May;13(3):162–8.
55. Sun CQ, Chang YB, Cui LL, Chen JJ, Sun N, Zhang WJ, et al. A population-based case-control study on risk factors for gastric cardia cancer in rural areas of Linzhou. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(5):2897–901.
56. Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, Boreiri M, Parsaeian M, Babaei M, et al. Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: a cohort study on risk factors and attributable fractions. *Int J Cancer.* 2014 Jan;134(1):181–8.
57. Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C, Serra M, Carrascal E, Itoh T, et al. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World J Gastroenterol.* 2006 Sep;12(36):5772–9.
58. Denova-Gutiérrez E, Hernández-Ramírez RU, López-Carrillo L. Dietary patterns and gastric cancer risk in Mexico. *Nutr Cancer.* 2014;66(3):369–76.
59. Key TJ, Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Schmidt JA, Travis RC. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jul;100 Suppl(1):378S-85S.

60. Dong H, Jin X, Hu J, Li H, He X, Liu X, et al. High γ -radiation sensitivity is associated with increased gastric cancer risk in a Chinese Han population: a case-control analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43625.
61. Icli F, Akbulut H, Yalcin B, Ozdemir F, Isikdogan A, Hayran M, et al. Education, economic status and other risk factors in gastric cancer: 'a case-control study of Turkish Oncology Group'. *Med Oncol*. 2011 Mar;28(1):112–20.
62. Cai M, Dai S, Chen W, Xia C, Lu L, Dai S, et al. Environmental factors, seven GWAS-identified susceptibility loci, and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Cancer Med*. 2017 Mar;6(3):708–20.
63. Campanholo VM de LP, Felipe AV, de Lima JM, Pimenta CAM, Ventura RM, Forones NM. -765 g>c polymorphism of the cox-2 gene and gastric cancer risk in Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(2):79–83.
64. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012 Jan;23(1):28–36.
65. Bartsch H, Nair J. Accumulation of lipid peroxidation-derived DNA lesions: potential lead markers for chemoprevention of inflammation-driven malignancies. *Mutat Res*. 2005 Dec;591(1–2):34–44.
66. Ji J, Hemminki K. Socio-economic and occupational risk factors for gastric cancer: a cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev*. 2006 Oct;15(5):391–7.
67. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff G V, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015 Feb;72(2):151–9.
68. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Arch Iran Med*. 2013 Jun;16(6):358–65.
69. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011 Dec;105 Suppl(Suppl 2):S77-81.

70. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec;103(24):1827–39.
71. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer.* 2005 Jan;113(3):456–63.
72. Lope V, Fernández de Larrea N, Pérez-Gómez B, Martín V, Moreno V, Costas L, et al. Menstrual and Reproductive Factors and Risk of Gastric and Colorectal Cancer in Spain. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164620.
73. Yao JC, Schnirer II, Reddy S, Chiang S, Najam A, Yu C, et al. Effects of sex and racial/ethnic group on the pattern of gastric cancer localization. *Gastric Cancer.* 2002;5(4):208–12.
74. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar;136(5):E359-86.
75. Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Hwang JA, et al. Effects of polymorphisms of innate immunity genes and environmental factors on the risk of noncardia gastric cancer. *Cancer Res Treat.* 2013 Dec;45(4):313–24.
76. Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP, Rodrigues JG, Iriya K, Sasazuki S, et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol.* 2002 Aug;32(8):277–83.
77. Jafar S, Jalil A, Soheila N, Sirous S. Prevalence of helicobacter pylori infection in children, a population-based cross-sectional study in west iran. *Iran J Pediatr.* 2013 Feb;23(1):13–8.
78. Vanags A, Štrumfa I, Gardovskis A, Āboliņš A, Simtniece Z, Trofimovičs G, et al. The first evidence of hereditary and familial gastric cancer in Latvia: implications for prevention. *Medicina (Kaunas).* 2012;48(6):317–23.
79. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2010 Jan;102(2):237–42.

80. Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. *JAMA*. 2008 May;299(20):2423–36.
81. Lu B, Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 May;20(19):5660–5.
82. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep;25(33):4870–84.
83. Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, Sheu BS, Sugano K, Cheng HC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* [Internet]. 2020 Dec 1;69(12):2093 LP – 2112. Available from: <http://gut.bmj.com/content/69/12/2093.abstract>
84. Fan C, Xu K, Huang Y, Liu S, Wang T, Wang W, et al. Corrigendum to “Viscosity and degradation controlled injectable hydrogel for esophagealendoscopic submucosal dissection” [Bioact. Mater. 6 (2021) 1150-1162]. *Bioact Mater* [Internet]. 2021;6(11):4161–2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X21001584>
85. Tokat M, van Tilburg L, Koch AD, Spaander MCW. Artificial Intelligence in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Digestive Diseases* [Internet]. 2021 Jul 21;40(4):395–408. Available from: <https://doi.org/10.1159/000518232>
86. Zeng ZM, Luo FF, Zou LX, He RQ, Pan DH, Chen X, et al. Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer: a meta-analysis of 1,917 cases. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7105–14.
87. Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest*. 1994 Jul;71(1):73–81.
88. Wolfsen HC, Carpenter HA, Talley NJ. Menetrier’s disease: a form of hypertrophic gastropathy or gastritis? *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1310–9.

89. Madsen LG, Taskiran M, Madsen JL, Bytzer P. Ménétrier's disease and *Helicobacter pylori*: normalization of gastrointestinal protein loss after eradication therapy. *Dig Dis Sci*. 1999 Nov;44(11):2307–12.
90. Badov D, Lambert JR, Finlay M, Balazs ND. *Helicobacter pylori* as a pathogenic factor in Ménétrier's disease. *Am J Gastroenterol*. 1998 Oct;93(10):1976–9.
91. Remes-Troche JM, Zapata-Colindres JC, Starkman I, De Anda J, Arista-Nasr J, Valdovinos-Diaz MA. Early gastric cancer in Menetrier's disease. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
92. Kim J, Cheong JH, Chen J, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Menetrier's disease in korea: report of two cases and review of cases in a gastric cancer prevalent region. *Yonsei Med J*. 2004 Jun;45(3):555–60.
93. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec;172(11):1280–5.
94. Lagergren J, Lindam A, Mason RM. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer*. 2012 Sep;131(6):E1048-52.
95. Rugge M, Sugano K, Sacchi D, Sbaraglia M, Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treat Options Gastroenterol* [Internet]. 2020;18(3):488–503. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00298-8>
96. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):657–67.
97. Siurala M. The story of gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;186:1–3.
98. Varis K. Family of behaviour of chronic gastritis. *Ann Clin Res*. 1981 Jun;13(3):123–9.
99. Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol*. 1991 Oct;26(10):1057–65.
100. Arkkila PET, Seppälä K, Färkkilä MA, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic

gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Jul;41(7):782–90.

101. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, Lahner E, Capurso G, Bordi C, et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Oct;16(10):1723–31.
102. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Nov;16(11):1923–32.
103. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun;1(8390):1311–5.
104. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161–81.
105. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008 Aug;40(8):650–8.
106. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciolli F, Giacomelli L, Pretis G De, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* [Internet]. 2007 May 1;56(5):631 LP – 636. Available from: <http://gut.bmj.com/content/56/5/631.abstract>
107. Lahner E, Conti L, Annibale B, Corleto VD. Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Jun;22(8):38.
108. D’Elios MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ, et al. H(+),K(+)-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(2):377–86.
109. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:19–27.

110. Lahner E, Zagari RM, Zullo A, Di Sabatino A, Meggio A, Cesaro P, et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian S. Dig Liver Dis. 2019 Dec;51(12):1621–32.
111. Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):5–15.
112. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006 Feb;107(4):1673–9.
113. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001 Oct;111(6):439–45.
114. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2087–95.
115. Yang GT, Zhao HY, Kong Y, Sun NN, Dong AQ. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2018 Mar;24(12):1343–52.
116. Couriel DR, Ricker H, Steinbach M, Lee CJ. Neurologic Manifestations of Blood Dyscrasias. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Aug;30(4):723–31.
117. Ammouri W, Tazi ZM, Harmouche H, Maamar M, Adnaoui M. Venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia as first manifestation of pernicious anemia: a case series. *J Med Case Rep*. 2017 Sep;11(1):250.
118. Venkatesh P, Shaikh N, Malmstrom MF, Kumar VR, Nour B. Portal, superior mesenteric and splenic vein thrombosis secondary to hyperhomocysteinemia with pernicious anemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2014 Aug;8:286.
119. Fernández-Miranda C, Yebra Yebra M, Ribera Casado C, Toledo Urgarte T, Martín Mola M, Gómez González P.

- [Venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia as first manifestation of pernicious anemia]. *Rev Clin Esp.* 2005 Oct;205(10):489–92.
120. Santarelli L, Gabrielli M, Cremonini F, Santoliquido A, Candelli M, Nista EC, et al. Atrophic gastritis as a cause of hyperhomocysteinaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jan;19(1):107–11.
121. Lenti MV, Miceli E, Cococcia S, Klersy C, Staiani M, Guglielmi F, et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jul;50(2):167–75.
122. Lahner E, Carabotti M, Esposito G, Hassan C, Zullo A, Annibale B. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Nov;30(11):1291–6.
123. Lahner E, Esposito G, Piloizzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):856–65.
124. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;26(4):378–87.
125. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017 Jan;66(1):6–30.
126. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1353–67.
127. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Feb;47(2):136–47.

128. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Feb;96(2):94–102.
129. Rajilic-Stojanovic M, Figueiredo C, Smet A, Hansen R, Kupcinskas J, Rokkas T, et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar;51(6):582–602.
130. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan;103(3):732–7.
131. Dicksved J, Lindberg M, Rosenquist M, Enroth H, Jansson JK, Engstrand L. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *J Med Microbiol*. 2009 Apr;58(Pt 4):509–16.
132. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2017 Nov;7(1):15957.
133. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018 Feb;67(2):226–36.
134. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar;65(3):865–73.
135. Sipponen P, Seppälä K, Varis K, Hjelt L, Ihamäki T, Kekki M, et al. Intestinal metaplasia with colonic-type sulphomucins in the gastric mucosa; its association with gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1980 Jul;88(4):217–24.
136. Matsukura N, Suzuki K, Kawachi T, Aoyagi M, Sugimura T, Kitaoka H, et al. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation to complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1980 Aug;65(2):231–40.
137. Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA, Piazuelo MB. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia:

Overview and Considerations for Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):745–50.

138. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):493–8.
139. SPICER SS. DIAMINE METHODS FOR DIFFERENTIALING MUCOSUBSTANCES HISTOCHEMICALLY. *J Histochem Cytochem*. 1965 Mar;13:211–34.
140. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*. 1994 May;57(3):324–9.
141. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J*. 1981 Nov;13(6):931–9.
142. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz W V, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*. 1985 Dec;26(12):1319–26.
143. Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A, Stockbrügger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev*. 2001 Aug;10(4):307–12.
144. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, ter Borg F, Nagtzaam NM, Steyerberg EW, et al. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jul;70(1):18–25.
145. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jun;71(7):1150–8.
146. Lee JWJ, Zhu F, Srivastava S, Tsao SK, Khor C, Ho KY, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of

- gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP). *Gut*. 2022 May;71(5):854–63.
147. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, Nam BH, Kim CG, Lee JY, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Nov;38(10):1292–302.
 148. Yun CY, Kim N, Lee J, Lee JY, Hwang YJ, Lee HS, 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 Dec;23(6):e12542.
 149. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018 Jul;21(4):579–87.
 150. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jun;95(6):1431–8.
 151. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, Johansen A, Nagayo T, Serck-Hanssen A. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol*. 1980 Aug;33(8):711–21.
 152. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016 Mar;31(2):201–9.
 153. Schlemper RJ, Kato Y, Stolte M. Diagnostic criteria for gastrointestinal carcinomas in Japan and Western countries: proposal for a new classification system of gastrointestinal epithelial neoplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Oct;15 Suppl:G49-57.
 154. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):261–84.
 155. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999 Nov;45(5):784–90.
 156. Setia N, Lauwers GY. Gastric dysplasia: update and practical approach. *Diagn Histopathol* [Internet].

2015;21(8):312–22. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756231715001115>

157. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1270–6.
158. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun;6(6):331–41.
159. Abraham SC, Park SJ, Lee JH, Mugartegui L, Wu TT. Genetic alterations in gastric adenomas of intestinal and foveolar phenotypes. *Mod Pathol*. 2003 Aug;16(8):786–95.
160. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, Johnston D. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut*. 1990 Sep;31(9):977–83.
161. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy*. 2004 May;36(5):390–6.
162. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VM, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut*. 2003 Aug;52(8):1111–6.
163. Park SY, Jeon SW, Jung MK, Cho CM, Tak WY, Kweon YO, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct;20(10):966–70.
164. Fertitta AM, Comin U, Terruzzi V, Minoli G, Zambelli A, Cannatelli G, et al. Clinical significance of gastric dysplasia: a multicenter follow-up study. Gastrointestinal Endoscopic Pathology Study Group. *Endoscopy*. 1993 May;25(4):265–8.
165. Di Gregorio C, Morandi P, Fante R, De Gaetani C. Gastric dysplasia. A follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 1993 Oct;88(10):1714–9.
166. Srivastava A, Lauwers GY. Gastric epithelial dysplasia: the Western perspective. *Dig Liver Dis*. 2008 Aug;40(8):641–9.

167. Weinstein WM, Goldstein NS. Gastric dysplasia and its management. Vol. 107, Gastroenterology. United States; 1994. p. 1543–5.
168. Rugge M, Nitti D, Farinati F, di Mario F, Genta RM. Non-invasive neoplasia of the stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;17(11):1191–6.
169. Nishida T, Tsutsui S, Kato M, Inoue T, Yamamoto S, Hayashi Y, et al. Treatment strategy for gastric non-invasive intraepithelial neoplasia diagnosed by endoscopic biopsy. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2011 Dec;2(6):93–9.
170. Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PET. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis*. 2008 May;40(5):355–60.
171. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The Prevalence of Gastric Intestinal Metaplasia and Distribution of *Helicobacter pylori* Infection, Atrophy, Dysplasia, and Cancer in Its Subtypes. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:434039.
172. O'Connor A, McNamara D, O'Moráin CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep;(9):CD009322.
173. Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown IL, Morrison D, McColl KEL. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut*. 2009 Jan;58(1):16–23.
174. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan;21(1):20–38.
175. González CA, Pardo ML, Liso JMR, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer*. 2010 Dec;127(11):2654–60.
176. Choudhuri J, Hall S, Castrodad-Rodriguez CA, Westerhoff M, El Jabbour T, Jain S, et al. Features That Aid Identification of Autoimmune Gastritis in a Background of Active

Helicobacter pylori Infection. Arch Pathol Lab Med. 2021 Dec;145(12):1536–43.

177. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, Shi C, Montgomery E. Gastric Lesions in Patients With Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis (AMAG) in a Tertiary Care Setting. Am J Surg Pathol [Internet]. 2010;34(11). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2010/11000/Gastric_Lesions_in_Patients_With_Autoimmune.4.aspx
178. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. World J Gastroenterol. 2015 Nov;21(42):12179–89.
179. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. Ann Surg. 2005 Jul;242(1):64–73.
180. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. Vol. 18, World journal of gastroenterology. United States; 2012. p. 1279–85.
181. Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, Ricker W, Parsons R, Etemadi A, et al. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. Clinical Gastroenterology and Hepatology [Internet]. 2015;13(13):2282-2289.e4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356515007909>
182. Leung WK, Wu M shiang, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh K guan, Goh KL, et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):279–87.
183. Hamashima C, Goto R. Potential capacity of endoscopic screening for gastric cancer in Japan. Cancer Sci. 2017 Jan;108(1):101–7.
184. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. 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. *Virchows Arch.* 2012 Jan;460(1):19–46.
185. Saumoy M, Schneider Y, Shen N, Kahaleh M, Sharaiha RZ, Shah SC. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. *Gastroenterology.* 2018 Sep;155(3):648–60.
186. Rakici H, Uyanik E, Rakici IM, Polat HB, Akdogan RA, Aydin G, et al. Gastric intestinal metaplasia: Long-term follow-up results. *Niger J Clin Pract.* 2022 Mar;25(3):315–24.



8. ÖZET

Mide kanseri, özellikle de intestinal tip adenokanser, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonu ile ilişkili kronik yüzeysel gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi (İM) ve gastrik epitelyal displazi gibi premalign lezyonlar ile ilişkilidir. Bu premalign lezyonların saptandıktan sonra izlemindeki takip süresi literatürde net bir şekilde tanımlanamamıştır.

Premalign lezyonlardan biri olan İM'nin, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesindeki uzun dönem takip sonuçlarını ve mide kanserine dönüşümünü kolaylaştırıcı faktörleri saptamayı amaçladık.

2013-2021 yılları arasında 25.130 kişinin özefagogastroduodenoskopi sonuçlarında hastaların %13,4'ünde İM saptadık.

İM tanısı konulan 3368 hastadan sadece 1454 hastanın takibinin olduğu görüldü. Yani %56,9'unun takibe gelmediği ya da gelemediği saptandı.

Takip sonuçlarına göre İM olan hastaların; %49,2'sinde değişme olmamıştır, %47,2'sinde İM saptanmamıştır, %3,5'inde ise ilerlemiştir. Takipte ilerleme tespit edilen hastaların; %42,0'ı adenokansere, %36,0'ı NET'e, %20,0'ı displaziye, %6,0'ı GİST'e ve %2,0'ı lenfomaya ilerlemiştir.

İM'nin adenokansere ilerleme oranı %0,01 olarak bulunmuştur.

Tek merkezli ve sınırlı sayıda hasta ile yapılan bir çalışma ve aynı zamanda hastaların takiplerine düzenli gelmediği bir süreç olduğundan dolayı İM uzun dönemli etkilerini daha net göstermek için daha uzun süreli izlem, daha düzenli hasta takibi ve daha fazla hasta içeren çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntestinal metaplazi, Mide kanseri, *Helicobacter pylori*

9. ABSTRACT

Gastric cancer, especially intestinal-type adenocarcinoma, is associated with chronic superficial gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia (IM), and gastric epithelial dysplasia, which are premalignant lesions related to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection. The follow-up period for these premalignant lesions has not been clearly defined in the literature.

We aimed to examine the long-term follow-up results of IM and identify facilitating factors for its progression to gastric cancer at Gazi University Faculty of Medicine Hospital.

Between 2013 and 2021, IM was detected in 13.4% of 25,130 patients based on their esophagogastroduodenoscopy results.

Out of 3368 patients diagnosed with IM, only 1454 had follow-up data available, indicating that 56.9% did not participate in or could not attend follow-up appointments.

According to the follow-up results, 49.2% of patients with IM showed no changes, 47.2% did not have IM, and 3.5% experienced progression. Among the patients with progression during follow-up, 42.0% developed adenocarcinoma, 36.0% had neuroendocrine tumors (NET), 20.0% had dysplasia, 6.0% had gastrointestinal stromal tumors (GIST) and 2.0% had lymphoma.

The rate of progression of IM to adenocarcinoma was found to be 0.01%.

As this study was conducted on a single center and included a limited number of patients, and due to irregular patient follow-up, longer-term monitoring, more regular patient tracking, and multicenter studies involving a larger number of patients

should be conducted to provide a clearer understanding of the long-term effects of IM.

Keywords: Intestinal Metaplasia, Gastric Cancer, *Helicobacter pylori*



10. EKLER

Etik Kurul Onam Formu

Sayı 014

Tarih: 28.04.2023

Konu: Toplantı Kararları

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ

Proje Yürüttüğü

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.04.2023 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

GÜK

N

k Kurulu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Özefagogastroduodenoskopi yapıp patolojik tanısında intestinal metaplazi saptanan hastalarda takipte mide kanser gelişim riskinin değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ali KARATAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.12.2022	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐
	DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 343	Toplantı tarihi: 24.04.2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri incelenmiş ve 09.01.2023 tarihli toplantıda 15 sayı ile uygun bulunmuştur. Proje yürütücüsünün 12.04.2023 tarih ile kuruluza sunmuş olduğu bildiriminde; İ-Gazi Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Mehmet Arhan'ın 29.03.2023 tarihinde emekli olması nedeniyle tez danışmanlığını yürüttüğü <u>Araş. Gör. Dr. Veysel Baran Tomar'ın 29 Mart 2023 tarihli İç Hast. Anabilim Dalı Akademik Kurul Kararı ile yeni tez danışmanının Dr.Öğr.Üyesi Ali Karataş olarak değiştirildiğini ve Araş.Gör.Dr. Haluk Cihad Albayrak'ın projeye yardımcı araştırmacı olarak eklendiğini</u> beyan eden araştırmacı bildirimi, Etik Kurulumuzda incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KARAR BİLGİLERİ		Toplantı tarihi: 24.04.2023					
KARAR NO:		Ek 1- Etik Kurul Düzeltme /Değişiklik Formu (12.04.2023 tarih ve imzalı)					
Ek 2-İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı'nın Etik Kurul Başkanlığı'na durum bildirir dilekçesi (12.04.2023 tarih ve imzalı)		Ek 3- Güncellenmiş Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Başvuru Formu (12.04.2023 tarih ve imzalı)					
Ek 4- Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı'nın durum bildirir dilekçesi (12.04.2023 tarih ve imzalı)		Ek 5- Araş.Gör.Dr. Haluk Cihad Albayrak'ın akademik özgeçmişi					
Ek 6- Arşive Katkısı Olanların Bilgilendirildiğine Dair Belge		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik					
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		K
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ.ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikro Kliniği AD.	Sağ.Bil Üniv Ankara Eği Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Av. İlnur YILDIZ ÜYE	Hukukçu	Ankara 1 Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ.Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş.Gn.Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒

11. ÖZGEÇMİŞ

Ad: Veysel Baran

Soyadı: TOMAR

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi (Tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi
(2019-Halen)

Bağlar İlçe Sağlık Müdürlüğü / Diyarbakır, Pratisyen Hekim (2018-2019)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi –Tıp Fakültesi İngilizce (2011-2018)

Yabancı Dili: İngilizce