T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNTESTİNAL METAPLAZİ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Büşra GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024

T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

İNTESTİNAL METAPLAZİ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Büşra GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selim Giray NAK

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR iii

TABLOLAR DİZİNİ iv

ŞEKİLLER DİZİNİ v

ÖZET vi

İNGİLİZCE ÖZET viii

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

1. Mide Kanseri 3

1.1. Epidemiyoloji ve Mortalite 3

1.2. Mide Kanseri Sınıflandırılması 4

1.2.1. Anatomik Tutulumuna Göre Sınıflandırma 4

1.2.2. İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflandırma 5

1.2.3. Makroskopik Görünümüne Göre Sınıflandırma 5

1.2.4. Histolojik Sınıflandırma 5

1.2.4.1. Lauren Sınıflaması 5

1.2.4.2. WHO Sınıflaması 6

1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 7

1.3.1. *Helicobacter pylori* 7

1.3.2. Yaş ve Cinsiyet 9

1.3.3. Kan Grubu 9

1.3.4. Diyet 9

1.3.5. Sigara 10

1.3.6. Alkol 10

1.3.7. Aile Öyküsü 11

1.4. Midenin Prekanseröz Lezyonları 11
1.4.1. Kronik Gastrit 13
1.4.2. Atrofik Gastrit 13
1.4.3. İntestinal Metaplazi 14
1.4.4. Displazi 15
2. Gastrik İntestinal Metaplazi 15
2.1. Epidemiyoloji 15
2.2. Risk Faktörleri 16
2.3. İntestinal Metaplazi Sınıflandırması 16
2.3.1. Topografik Sınıflandırması 17
2.3.2. Histolojik Sınıflandırma 17
2.3.2.1. H&E Boyama ile Histolojik Sınıflandırma 17
2.3.2.2. Mukus Tipine Göre Sınıflandırma 18
2.4. Gastrik Kanser İlişkisi 18
2.5. Gastrik İntestinal Metaplazi Takibi 20
GEREÇ VE YÖNTEM 21
BULGULAR 23
TARTIŞMA ve SONUÇ 39
KAYNAKLAR 47
TEŞEKKÜR 56
ÖZGEÇMİŞ 57

KISALTMALAR

GIM : Gastrik İntestinal Metaplazi

H. pylori **:** *Helicobacter pylori*

GIST : Gastrointestinal Stromal Tümör

NET : Nöroendokrin Tümör

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

WHO : World Health Organization

H&E : Hematoksilen ve eozin

EBV : Ebstein Barr Virüsü

VacA : Vakuolleştirici Toksin A

CagA: Sitotoksin İlişkili Gen A

PAS: Periodik Asit-Schiff

AB : Alcian Blue

HID: High Iron Diamine

OLGA : The Operative Link for Gastritis Assessment

AGA : Amerikan Gastroenteroloji Derneği

GIS : Gastrointestinal Sistem

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo-1: Mide Karsinomunun Histolojik Sınıflandırılması 7
Tablo-2: Gastrik İntestinal Metaplazi Sınıflaması 17
Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, aile öyküsü 24
Tablo-4: Endoskopik biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirmesi 27
Tablo-5: GIM saptanan hastalarda malignite gelişim durumu 28
Tablo-6: Malignite gelişen ve malignite gelişmeyen grupların risk faktörlerinin karşılaştırılması 30
Tablo-7: Malignite gelişen ve malignite gelişmeyen grupların endoskopik biyopsi örneklerinin patoloji bulgularının karşılaştırması 34
Tablo-8: Lojistik Regresyon Analizi 35
Tablo-9: Komplet tip GIM ve inkomplet tip GIM gruplarının demografik özellikleri ve alışkanlıklarının karşılaştırılması 37
Tablo-10: Komplet tip GIM ve inkomplet tip GIM gruplarının patoloji bulgularının karşılaştırması 38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Correa Kaskadı 12
Şekil-2: Güncellenen Sydney sistemi tarafından önerilen en uygun gastrik biyopsi bölgeleri 14
Şekil-3: GIM'in histolojik alt tipe göre dağılımı 25
Şekil-4: Dokuda *H. pylori* saptanma oranı 26
Şekil-5: Malignite gelişen ve malignite gelişmeyen gruplarda *H. pylori* eradikasyon tedavi oranlarının karşılaştırılması 29
Şekil-6: Malignite gelişen ve malignte gelişmeyen gruplarda dokuda *H. pylori* saptanma oranlarının karşılaştırılması 31
Şekil-7: Malignite gelişen ve gelişmeyen gruplarda GIM'in histolojik sınıflandırmaya göre dağılımları 32
Şekil-8: Malignite gelişen ve gelişmeyen gruplarda GIM yerleşiminin dağılımları 33
Şekil-9: Komplet GIM ve inkomlet GIM tanılı hastaların tanı yaşlarının karşılaştırılması 36

ÖZET

Amaç: Mide kanseri dünya genelinde önemli bir halk sorunudur ve gastrik intestinal metaplazi mide kanseri için bilinen bir premalign lezyondur. Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gastrik intestinal metaplazi tanısı alan hastalarda mide kanseri insidansını, mide kanserine ilerlemesini predikte eden faktörleri belirlemeyi ve risk faktörlerinin prevalansına ilişkin tahminler sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Aralık 2013-Aralık 2023 tarihleri arasında özofagogastroduodoskopi yapılan ve biyopsi örneklemesi yapılarak gastrik intestinal metaplazi tanısı alan 2500 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi aracılığıyla araştırılarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların %56,8'i erkek %43,2'si kadın cinsiyetteydi. Ortalama tanı yaşı 60,2±13,3 yıldı. Hastaların %75,3'ünde komplet gastrik intestinal metaplazi saptanırken %21,6'sında inkomplet gastrik intestinal metaplazi saptandı. 119 (%4,8) hastada gastrik intestinal metaplazi alanında mide kanseri saptandı. 80 hastada (%3,2) adenokarsinom izlendi. Mide kanseri gelişen grupta *H. pylori* eradikasyon tedavi oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,001) olarak daha düşük saptandı. Mide kanseri gelişen grupta inkomplet gastrik intestinal metaplazi oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,018) olarak daha yüksek saptandı. İnkomplet gastrik intestinal metaplazili hastalarda adenokarsinom gelişimi komplet gastrik intestinal metaplazili hasta grubundan anlamlı (p=0,08) olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç: Dünya çapında gastrik intestinal metaplazi saptanan hastalar arasında mide kanserinin tahmini yıllık insidans oranları oldukça değişkendir. Malign dönüşüme yol açan olaylar zincirinde çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır.

Gastik intestinal metaplazi saptanan hastalarda temel amaç mide kanseri gelişme riski yüksek hastaların belirlenmesi ve buna yönelik önlemler alınması olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gastik intestinal metaplazi, mide kanseri, *Helicobacter pylori*

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS DIAGNOSED WITH INTESTINAL METAPLASIA

Background: Gastric cancer is a significant global public health concern, and gastric intestinal metaplasia (GIM) is a well-recognized premalignant lesion for gastric cancer. This study aimed to evaluate the incidence of gastric cancer in patients diagnosed with GIM, identify predictive factors for progression to gastric cancer, and provide prevalence estimates for associated risk factors.

Materials and Methods: This retrospective study included 2500 patients diagnosed with GIM through esophagogastroduodenoscopy and biopsy sampling at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, between December 2013 and December 2023. Patient data were retrieved and recorded from the Hospital Information Management System for analysis.

Results: Among the patients, 56.8% were male, and 43.2% were female, with a mean age of 60.2 ± 13.3 years. Complete GIM was detected in 75.3% of patients, while incomplete GIM was observed in 21.6%. Gastric cancer was identified in 119 (4.8%) patients within the GIM region, with adenocarcinoma detected in 80 (3.2%) cases. The rate of *Helicobacter pylori* eradication therapy was significantly lower in the group that developed malignancy ($p = 0.001$). Incomplete GIM was significantly more prevalent in the malignant group ($p = 0.018$). Furthermore, the rate of adenocarcinoma development was significantly higher in patients with incomplete GIM compared to those with complete GIM ($p = 0.08$).

Conclusion: Gastric cancer incidence rates in patients with GIM show significant global variation. Various risk factors play a role in the progression

to malignancy. Effective management should focus on identifying high-risk patients and taking preventive measures.

Keywords: Gastric intestinal metaplasia, gastric cancer, *Helicobacter pylori*

GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya genelinde en çok teşhis edilen beşinci malignitedir. Yaygınlık olarak erkeklerde beşinci ve kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır. Kanserle ilişkili ölümlerin beşinci en sık nedenini oluşturmaktadır. Dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Ülkemizde de 2018 Türkiye kanser istatistiklerine baktığımızda kadınlarda altıncı erkeklerde beşinci en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca, kanser kaynaklı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (2).

Mide kanseri tek bir hastalık değil, farklı morfolojilere, moleküler arka planlara ve histogeneze sahip heterojen bir tümör grubudur (3). Mide kanserleri histopatolojik özellikleri, tutulum yeri, invazyon derinliği, büyüme paterni gibi özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır. Topografik olarak kardiya ve distal (kardiya dışı) tümörler olmak üzere iki ana anatomik bölgeye ayrılabilir. Mide kanserlerinin çoğu distal bölgelerde görülür ve distal yerleşimli kanserlerin en belirgin nedeni kronik *Helicobacter pylori (H. pylori)* enfeksiyonudur (4). Lauren mide kanserini iki ana histolojik alt tip olan intestinal tip ve diffüz tip ve nadir bir varyant olan indeterminant (miks) tip olarak ayırır (5). İntestinal tip mide kanseri daha çok intestinal metaplazi ve *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir (5-6) .

Correa kaskadı, özellikle intestinal tip adenokarsinom olmak üzere, gastrik kanserin gelişimini açıklayan yaygın olarak kabul edilen bir modeldir. Sürecin temel bileşenleri kronik gastrit → atrofik gastrit → intestinal metaplazi → displazi → invaziv karsinomdur (7).

Gastrik intestinal metaplazi (GIM), histolojik olarak normal gastrik mukozanın mukus salgılayan intestinal mukoza ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır (8,9). Topografik tutulumuna göre GIM, yaygın GIM ve sınırlı GIM olmak üzere iki gruba ayrılır. Sınırlı GIM midenin sadece antrum veya incisura angularis bölgelerinde olan intestinal metaplazi türüdür. Yaygın GIM midenin

korpusu ile birlikte antrum ve/veya incisura angularis bölgelerini kapsayan intestinal metaplazi türüdür (9–11). GIM hematoksilen ve eozin (H&E) boyama ile histolojiye dayanarak komplet tip IM ve inkomplet tip IM olarak sınıflandırılır (12). GIM, intestinal tip gastrik karsinom için bir premalign lezyondur (9,13). Malignite gelişiminin GIM'in bazı gruplarda daha yaygın olduğu bulunmuştur (14). Malign dönüşüme yol açan olaylar zincirindeki faktörler arasında yaş, cinsiyet, GIM'in genişliği, histopatolojik alt tip, mide kanseri aile öyküsü, *H. pylori* virülans faktörleri, alkol tüketimi, tütün kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve etnik köken yer alır (15).

Çalışmamızda mide kanseri için premalign lezyonlardan biri olan gastrik intestestinal metaplazinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki uzun dönem takip sonuçları incelenmiş olup gastrik intestinal metaplazisi olan hastalarda gastrik kanser insidansını ve gastrik kansere ilerlemesini predikte eden faktörleri belirlemeyi ve bu faktörlerinin prevalansına ilişkin tahminler sağlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. Mide Kanseri

1.1. Epidemiyoloji ve Mortalite

Mide kanseri dünya genelinde en çok teşhis edilen beşinci malignitedir. Yaygınlık olarak erkeklerde beşinci ve kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır. Tanı anında sıklıkla ileri evrede olması nedeniyle mide kanserine bağlı ölüm oranı yüksektir ve buna bağlı olarak 2022 yılında küresel olarak 659.853 ölümle kanserle ilişkili ölümlerin beşinci en sık nedenini oluşturmaktadır (1).

Mide Kanseri insidansı ülkeler arasında ciddi derecede farklılık göstermektedir (16). Doğu Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika insidans ve mortalitenin en yoğun olduğu yerlerdir (16). Her iki cinsiyet için en yüksek insidans oranları Moğolistan'da (32,5/100.000), Japonya'da (31,6/100.000) ve Kore Cumhuriyeti'nde (27,9/100.000) gözlemlenirken, bunları bazı Orta ve Güney Amerika ülkeleri, Rusya ve Çin izlemektedir. En düşük oranlar ise Mozambik (0,75/100.000), Endonezya (1,3/100.000) ve Komorlar'da (1,3/100.000) görülmektedir (17).

Türkiye'de mide kanseri hem toplum sağlığı açısından hem de bölgesel dağılım bakımından dikkat çeken bir sağlık sorunudur. 2018 Türkiye kanser istatistiklerine baktığımızda ülkemizde kadınlarda altıncı erkeklerde beşinci en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca, kanser kaynaklı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır. Bölgelere göre dağılımına baktığımızda Doğu illerinde Batı illerine göre daha fazla sayıda görülmektedir (2).

Mide kanseri, dünya çapında önemli bir ölüm nedenidir (1). 2022 yılında dünya çapında mide kanserinden kaynaklanan toplam 659.853 ölüm bildirilmiştir; bunların 427.421'i erkeklerde, 232.432’si kadınlardadır (1). Her iki cinsiyet için en yüksek ölüm oranları Moğolistan'da (24,6/100.000),

Tacikistan'da (19,7/100.000) ve Çin'de (15,9/100.000) gözlemlenirken, en düşük oranlar Mozambik'te görülmüştür (17).

Mide kanseri, son zamanlardaki insidans ve ölüm oranlarındaki düşüşlere rağmen dünya çapında en büyük sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (4). Gelişmiş ülkelerde mide kanserinin azalan görülme sıklığı, kısmen soğutma kullanımının artması, taze meyve ve sebzelerin bulunması ve tuzlu veya konserve gıdalara bağımlılığın azalmasının sonuçları olabilir (18). Çoğu ülkede insidans oranlarının düşmesine rağmen, klinisyenler yaşlanan nüfuslar nedeniyle gelecekte daha fazla mide kanseri vakası görmeyi beklemektedir (19).

1.2. Mide Kanseri Sınıflandırılması

Mide kanseri tek bir hastalık değil, farklı morfolojilere, moleküler arka planlara ve histogeneze sahip heterojen bir tümör grubudur**.** Çoğu (%95) mide malignitesi glandüler epitelden kaynaklanır ve adenokarsinom olarak adlandırılır (3). Mide kanserleri histopatolojik özellikleri, tutulum yeri, invazyon derinliği, büyüme paterni gibi özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır.

1.2.1. Anatomik Tutulumuna Göre Sınıflandırma

Topografik konumlarına göre kardiya ve distal (kardiya dışı) tümörler olmak üzere iki ana anatomik bölgeye ayrılabilir. Mide kanserlerinin çoğu distal bölgelerde görülür ve en belirgin nedenleri kronik *H. pylori* enfeksiyonudur (4). Kardiya kanserleri gastroözofageal reflü ve obezite ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmek, aşırı alkol tüketimi, tuz tüketimi, tuzda saklanmış gıdalar, tütsülenmiş gıdalar, salamura sebzeler, kahve, düşük meyve ve sebze tüketimi ve iyonlaştırıcı radyasyona (X-radyasyonu, gama radyasyonu) maruz kalmanın yanı sıra erkek olmak ve 50 veya 60 yaş üstü olmak, düşük sosyoekonomik duruma sahip olmak her iki anatomik bölge için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4).

1.2.2. İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflandırma

İnvazyon derinliğine göre mide kanserleri erken evre ve ileri evre olmak üzere ikiye ayrılır. Erken evre mide kanseri, tümörün boyutuna bakılmaksızın, invazyonun sadece mukoza ve/veya submukoza ile sınırlı olduğu durumlar için kullanılan bir terimdir. Prognozu genellikle oldukça iyidir ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90 olarak bildirilmektedir (20).

İleri evre mide kanseri, tümörün submukozayı aşarak daha derin katmanlara, özellikle muskularis propria veya serozaya kadar yayıldığı durumları ifade eder. Bu evrede kanser, genellikle çevre dokulara ve bazen uzak organlara metastaz yapma potansiyeline sahiptir. Genel prognoz kötüdür ve 5 yıllık sağ kalım oranı %60'tan daha düşüktür (21).

1.2.3. Makroskopik Görünümüne Göre Sınıflandırma (Borrmann sınıflaması)

Borrmann sınıflandırma sistemi 1926 yılında geliştirilmiş olup gastrik karsinomları polipoid (tip 1), vejetatif (tip 2), ülsere (tip 3) ve yaygın infiltratif (tip 4) olmak üzere dört ayrı morfolojik türe ayırır (22).

1.2.4. Histolojik Sınıflandırma

1.2.4.1. Lauren Sınıflaması

Lauren mide kanserini iki ana histolojik alt tip olan intestinal tip ve diffüz tip olarak iki ana histolojik alt tip ve nadir bir varyant olan indeterminant (miks) tip olarak ayırır (5). İntestinal tip %54, diffüz tip için %32 ve belirsiz tip %15 sıklıkta izlenir (23).

İntestinal tip daha çok intestinal metaplazi ve *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkilidir, erkeklerde ve ileri yaşta daha sık görülür (5,6).

Diffüz tip gastrik karsinomun kadınlarda ve genç bireylerde daha sık görülür. İnfiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma (linitis plastika-matara görünümü) ile karakterizedir, prognoz daha kötüdür (24,25).

1.2.4.2. WHO Sınıflaması

WHO mide adenokarsinomu sınıflaması, tümörlerin histolojik özelliklerine dayanarak 5 ana alt tipi içerir: tübüler, papiller, zayıf koheziv (taşlı yüzük hücreli ve diğer alttipler), müsinöz ve mikst tip (26).

Tübüler adenokarsinom en sık görülen tiptir, prognozu diğer tiplerle kıyaslandığında daha iyidir (5). Papiller adenokarsinom tübüler adenokarsinomdan sonra 2. sık görülen tiptir ve invaziv olma potansiyeli daha yüksektir. Genellikle daha yaşlı popülasyonda görülür. Sıklıkla midenin proksimal kısmına yerleşmektedir ve karaciğer metastazı yapma eğilimi yüksektir (5). Zayıf koheziv adenokarsinom taşlı yüzük hücreli karsinom ve diğerleri olarak iki gruba ayrılır. Taşlı yüzük hücreli karsinomda tümör dokusunun %50'den fazlası taşlı yüzük hücrelerinden oluşur ve mide kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur (5). Müsinöz adenokarsinom nadir görülür ancak spesifik histolojik özellikleri mevcuttur, tümör dokusunun en az %50'si ekstraselüler müsin birikiminden oluşur. Daha genç nüfusta izlenir, distale yerleşme eğilimindedir, invazyon, lenf nodu metastazı ve peritoneal yayılım eğilimi yüksektir (5,27). Mikst tip adenokarsinom farklı histolojik alt tiplerin birarada olmasıyla oluşan tümörlerdir. WHO sınıflamasında adenokarsinom dışında daha nadir görülen alt tipler de mevcuttur (26). Tablo-1'de mide kanserinin histolojik sınıflandırması verilmiştir.

Tablo-1: Mide Karsinomunun Histolojik Sınıflandırılması (5,26)

LAUREN SINIFLAMASI	WHO SINIFLAMASI (2019)
1-İntestinal Tip	1-Tübüler Adenokarsinom
2-Diffüz Tip	2-Papiller Adenokarsinom
3-Belirsiz tip	3-Zayıf Koheziv Karsinom
	4-Müsinöz Adenokarsinom
	5-Mikst tip Adenokarsinom
	6-Nadir Alttipler o Adenoskuamöz karsinom o Skuamöz hücre karsinoması o Farklılaşmamış karsinom o Lenfoid stromalı karsinom o Hepatoid karsinom o Enteroblastik farklılaşmaya sahip adenokarsinom o Fundik gland tipi adenokarsinom o Mikropapiller adenokarsinom

1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mide kanserinin gelişiminde çeşitli çevresel ve genetik faktörler rol oynar. İleri yaş, cinsiyet, etnik köken gibi değiştirilemeyen fakörlerle beraber düşük sosyoekonomik durum, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ailevi yatkınlık, geçirilmiş mide operasyonu, pernisyöz anemi, salamura, tuzlu, tütsülü ve nitrat içerikli gıdalarla beslenmek, genetik mide kanserine yol açan diğer risk faktörleridir (28–32).

1.3.1. *Helicobacter pylori*

H. pylori 1982 yılında Marshall ve Warren tarafından tanımlanmıştır (33). *H. pylori* enfeksiyonu gastrik kanser için bilinen en güçlü risk faktörüdür (31). 1994 yılında DSÖ ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından birinci sınıf kanserojen olarak tanınmıştır (34,35). *H. pylori* 'nin epidemiyolojisi yaşa, sosyoekonomik duruma ve coğrafi bölgeye göre büyük ölçüde değişmektedir (36). Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş bölgelere göre daha yüksek pozitiflik oranları oranları mevcuttur (31,35,37).

1980-2022 yılları arasında *H. pylori* küresel yaygınlığının değerlendirildiği bir meta-analizde *H. pylori* enfeksiyonunun küresel yaygınlığının yetişkinlerde 1990 öncesi %52,6'dan 2015-2022 yılları arasında %43,9'a düştüğü gösterilmiştir (38). Hooi ve arkadaşları tarafından yapılan

derlemede, 2015 yılına kadar Türkiye'de toplam katılımcı sayısının 6036 olduğu üç çalışma yürütüldüğü ve prevalansın %77,2 olduğu bildirilmiştir (19).

H. pylori, oral-oral veya fekal-oral yolla bulaştığı düşünülen spiral şekilli, gram-negatif, mikroaerofilik bir bakteridir (39-40). İçerdiği üreaz enzimi sayesinde üreyi amonyak haline getirir. Amonyak, mide asidini nötralize ederek bakterinin hayatta kalmasını sağladığı gibi mutajenik etkiyle hücre çoğalmasını tetikler (41). *H. pylori* enfeksiyonu kronik olarak serbest radikallerin artan üretimi ile hedef hücrelerde mutasyonlara neden olur, böylece neoplastik klonlar kurulur (42). Özellikle bakteriyel virülans genlerinin (CagA ve VacA) GIM ve mide kanseri için önemli risk faktörleri olduğu bulundu (43–45).

H. pylori tanı testleri, invaziv ve non-invaziv testlerden oluşur. En yaygın non-invaziv testler seroloji, üre nefes testi ve dışkı antijen testleri iken, invaziv testler hızlı üreaz testi, histopatoloji, kültür ve PCR'dır (46,47).
H. pylori için çeşitli tanı testleri yanlış negatif sonuçlara sahip olabilir ve birden fazla testin kullanılması *H. pylori* enfeksiyonunun daha doğru bir şekilde teşhis edilmesine yardımcı olabilir (48–50).

H. pylori enfeksiyonu mide kanserinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Hem intestinal tip hem de diffüz tip mide kanseri gelişimiyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (35,40). İntestinal tip mide kanserinin daha çok *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). *H. pylori* pozitif hastaların sadece %1 ile %2 oranında mide kanserine yakalandığı görülmüştür (51). Çevresel faktörler, konak genetik polimorfizmi ve bakteriyel virülans özellikleri arasındaki etkileşim, toplu olarak *H. pylori* enfeksiyonlarının klinik sonucunu etkilemektedir (52). Enfekte hastalar arasında intestinal metaplaziye eşlik eden şiddetli atrofi, korpus baskın gastrit veya her ikisi olanlar özellikle yüksek risk altındadır (35,40).

Ekonomik kalkınmayla ilişkili iyileştirilmiş yaşam koşulları, mide kanserinin başlıca nedeni olan *H. pylori*'nin yaygınlığının azalmasına katkıda bulunmuştur (19). Kanser riskini azaltmak için *H. pylori* enfeksiyonunun tamamen yok edilmesi mantıklı bir çözüm gibi görünse de bu stratejiyi uygulamak oldukça zordur. Dünya nüfusunun yarısında bu enfeksiyon mevcut olup, hastaların büyük bir kısmı tedavi öncesinde farklı derecelerde mukoza

hasarı geliştirmiştir (53) .

1.3.2. Yaş ve Cinsiyet

Mide kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazladır (1). Sosyodemografik özellikleri, çevresel faktörleri, seks hormonlarını, hormonal müdahaleleri ve sigara içme alışkanlıklarını değerlendirerek erkekler ve kadınlar arasındaki görülme sıklığı farkını açıklayan çalışmalar kesin bir sonuca ulaşamamıştır (54–56). Ancak *H. pylori* enfeksiyonunun yaygınlığı erkeklerde daha yüksek görünmektedir ve bu durum muhtemelen erkeklerde mide kanserinin daha yüksek görülme sıklığına katkıda bulunmaktadır (57).

Mide kanseri insidansı, yaşla birlikte belirgin bir şekilde artmaktadır. National Cancer Institute (NCI) verilerine göre, 2014-2018 yılları arasında teşhis edilen yeni mide kanseri vakalarının sadece %2'si 34 yaş altındaki bireylerde görülürken, %60'ı 65 yaş ve üzerindeki bireylerde teşhis edilmiştir. Bu risk artışının; potansiyel kanserojenlere daha uzun süre maruz kalma, mukozal hasara karşı artan duyarlılık, gastrik mukoza iyileşmesindeki gecikme, kronik aktif gastrit prevalansında artışa bağlı olarak sıklığı artan intestinal metaplazi ve mukozal atrofiye bağlı olduğu düşünülmektedir (58).

1.3.3. Kan Grubu

Grup A kanı ile mide kanseri arasındaki ilişki ilk kez 1953 yılında Aird ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (59) . Araştırmalar, Grup A kanına sahip bireylerin, diğer kan gruplarına göre mide kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (59–62). Bu ilişkinin nedenleri arasında mide salgılama fonksiyonunda değişiklikler, hücre içi yapışma reseptörleri, membran sinyalizasyon süreçleri, bağışıklık sisteminin gözetim mekanizmaları, *H. pylori* enfeksiyonuna karşı farklı inflamatuar yanıt dahil olmak üzere farklı mekanizmalar yer almaktadır (63,64). AB kan grubuna sahip kişilerde mide kanseri riski daha düşük saptamakla birlikte B veya O kan grubunun mide kanseri riski üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir (65).

1.3.4. Diyet

Diyet mide kanseri için önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür

(66,67). D'Elia ve ark. (66) tarafından yapılan prospektif çalışmaların meta-analizinde yüksek ve orta düzeyde tuz alımı olanlarda düşük tuz alımına kıyasla %40-70 oranında artmış kanser riski bulmuştur. Aynı araştırmada, salamura edilmiş yiyecekler, tuzlanmış balık ve işlenmiş et gibi tuz içeriği yüksek yiyeceklerin kanser riskini önemli ölçüde artırdığı bulundu (66).

Tuzun karsinogeneze farklı mekanizmalarla katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yüksek tuz konsantrasyonunun midenin mukozal bariyerini bozduğu ve inflamasyona ve atrofiye yol açtığı gösterilmiştir (68). Yüksek tuz alımının ayrıca *H. pylori*'de güçlü bir virülans faktörü olan ve enfekte olanlarda mide kanseri gelişimi için bilinen bir risk faktörü olan CagA ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur (44). Çalışmalar ayrıca tuz alımının N-nitrozo bileşikleri gibi diğer karsinojenlerin etkisini artırabileceğini ileri sürmektedir (69,70).

İşlenmiş et ürünleri, tütsülenmiş et ürünlerinin aşırı tüketiminin mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (28,71,72).

Yüksek miktarda sebze ve meyve tüketiminin küresel vaka kontrol çalışmalarında koruyucu olduğu bulunmuştur (28,72–74).

1.3.5. Sigara

Yapılan çeşitli çalışmalarda sigara içenlerde mide kanseri riski sigara içmeyenlere kıyasla 1,5-1,8 kat daha yüksek saptanmıştır (75–78).

Sigara içiminin hem kardiya kanserleri hem de distal mide kanseri için önemli çevresel bir risk faktörü olduğu özellikle distal gastrik kanserlere göre kardiya kanserlerinin gelişiminde önemli ölçüde daha yüksek risk oluşturduğu gösterildi (75).

Sigarayı bırakmak riski azaltır (79). Sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre arttıkça gastrik kanser gelişme riskinin azaldığı, 10 yıl sonra mide kanser riskinde ciddi bir azalma olduğu gözlemlendi (80).

1.3.6. Alkol

Alkol tüketimi ile mide kanseri riski arasındaki ilişki hakkında mevcut bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalar alkol tüketimi ile mide kanseri riski arasında önemli bir pozitif ilişki bildirmiştir, bazılarında ise önemli bir ilişki bulunmamıştır. 2012 yılında yapılan 81 epidemiyoloji çalışmasının meta-analizine dayanan bir çalışmada, yüksek alkol tüketimi ile mide kanseri riskinin artması arasında

anlamlı bir pozitif ilişki bulundu (81). Alkol kullanımının mide kanseri üzerine etkisini değerlendiren 20 yıllık literatürün bir meta-analizini sunan bir çalışmada düşük seviyelerde bile alkol tüketiminin mide kanseri riskini artırdığını göstermiştir (82). Günde 10 gr alkol tüketenlerde mide kanseri riskini %5 oranında artırdığı gösterilmiştir (74).

1.3.7. Aile öyküsü

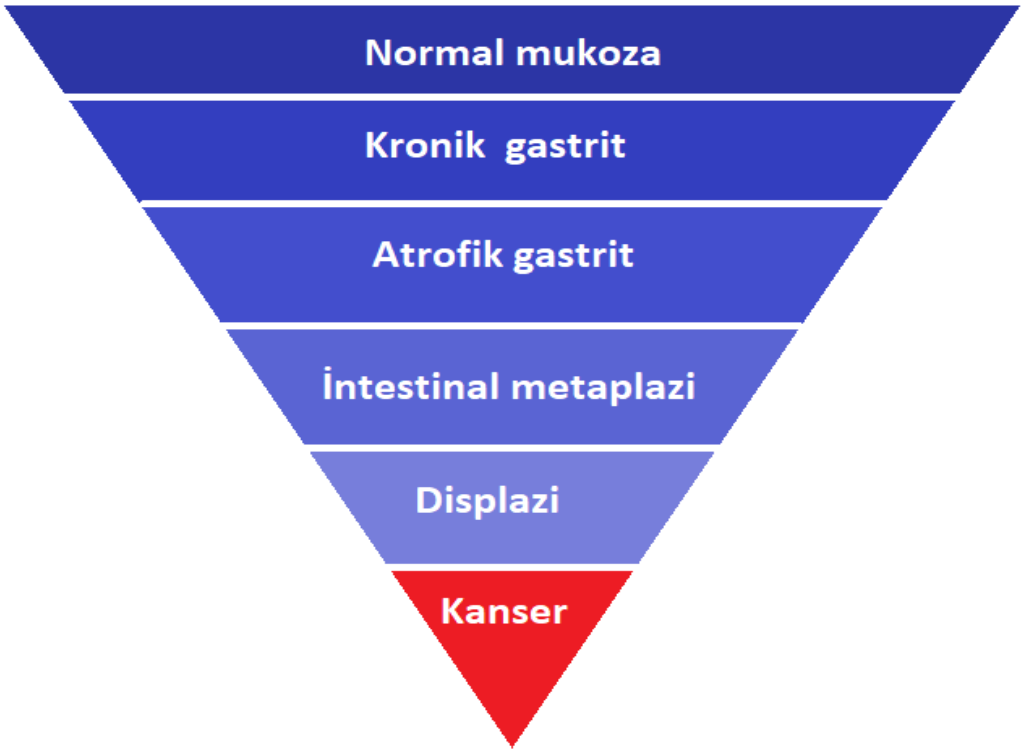
Mide kanserlerinin çoğu sporadik olarak görülse de aile içinde kümelenme vakaların yaklaşık %10'unda görülür. Kalıtsal mide kanseri sendromları tüm vakaların yalnızca %1-3'ünü oluşturmaktadır (83). Mide kanseri tanısı almış birinci derece akrabalara sahip olmanın riski 1,5- 3,5 kat artırdığı gösterilmiştir (84,85). Gerçekten kalıtsal vakaların, mide kanserinin küresel yükünün %1-3'ünü oluşturduğu ve bunların büyük kısmını üç ana sendromun oluşturduğu düşünülmektedir: Kalıtsal diffüz mide kanseri (HDGC), mide adenokarsinomu ve mide proksimal polipozisi (GAPPS) ve ailevi intestinal mide kanseri (FIGC). Mide kanseri Lynch sendromu, Li-Fraumeni, Familyal adenomatöz polipozis gibi kalıtsal kanser sendromlarını bir parçası olarak da ortaya çıkabilir bu nedenle bu sendromlara sahip hastalarda risk dikkate alınmalıdır (83).

Pozitif aile öyküsü, mide kanseri için güçlü ve tutarlı bir şekilde bildirilen bir risk faktörüdür; ancak ailesel kümelenmenin moleküler temeli büyük ölçüde bilinmemektedir. Bilinen kanser sendromları, ailesel kümelenmenin büyük bir bölümünü açıklamaz. *H. pylori'ye* maruz kalma, sigara içme veya ortak bir diyet gibi kalıtsal olmayan faktörlerden de kaynaklanabilir. Ayrıca bu durumda bir gen/çevre etkileşiminin söz konusu olması da mümkündür (30,84).

1.4. Midenin Prekanseröz Lezyonları

Correa'nın kaskadı, özellikle intestinal tip adenokarsinom olmak üzere, gastrik kanserin gelişimini açıklayan yaygın olarak kabul edilen bir modeldir. Sürecin temel bileşenleri kronik inflamasyon → atrofik gastrit → intestinal metaplazi → displazi → invaziv karsinomdur (7,86,87). Şekil-1'de Correa

kaskadı verilmiştir.



Şekil-1: Correa Kaskadı (7)

Kaskadın ilk adımı, polimorfonükleer ve mononükleer hücreler aracılığıyla oluşan kronik mukozal inflamasyonun gelişimidir. Kronik inflamasyon, *H. pylori* enfeksiyonu, çevresel zararlı faktörler veya atrofik gastritte olduğu gibi otoimmünite sonucu gelişebilir. Kronik mukozal inflamasyon zamanla multifokal glandüler atrofiye, paryetal hücre kitlesinin kaybına ve asidik salgı fonksiyonunun azalmasına yol açar. Atrofi ilerledikçe, intestinal metaplazi yani gastrik epitelin, müsin içeren goblet hücreleri ile karakterize edilen intestinal tip epitel ile yer değişimi meydana gelir. Kaskadın bir sonraki adımı olan displazi, büyük, hiperkromatik hücreler ve düzensiz çekirdeklerle karakterize edilen neoplastik bir hücresel fenotipe sahiptir. Displastik hücreler neoplastik özellikler gösterse de hücresel sınırları korur ve lamina propriayı istila etmez. Kaskadın son basamağında hücreler lamina propriayı aşar ve gastrik adenokarsinom karsinom gelişir (7). *H. pylori* enfeksiyonun bu kaskad için birincil tetikleyici olduğu düşünülmektedir

(11,31,53). *H. pylori* enfeksiyonunun hem intestinal tip hem de diffüz tip mide kanseri gelişimiyle ilişkisi gösterilmiştir (88).

Prekanseröz basamaktaki tüm adımların şiddeti ve ilerleme hızı, enfekte eden *H. pylori* suşunun virülans belirleyicilerinin yanı sıra çevresel ve konakçı genetik faktörlerinden etkilenebilir (45,89–91)

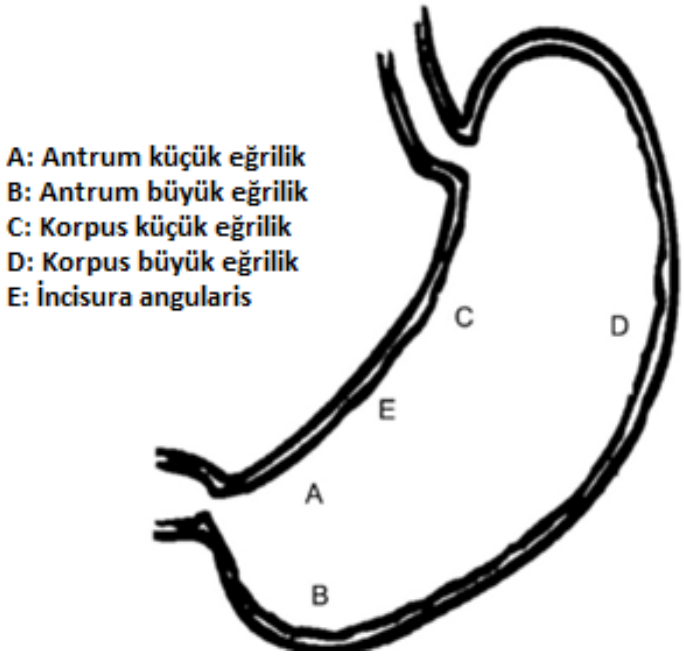
1.4.1. Kronik Gastrit

Gastrik mukozada kronik inflamasyonu temsil eden beyaz kan hücrelerinin, özellikle lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların yaygın infiltrasyonu ile karakterizedir. Ayrıca, eozinofiller ve mast hücreleri dağınık bir şekilde bulunabilir. Eğer inflamasyon polimorfonükleer nötrofillerin varlığıyla birlikte görülürse, bu durum "aktif gastrit" olarak adlandırılır. Nötrofiller, stroma veya epitel tabakasında küçük agregatlar oluşturabilir ve sıklıkla glandüler boyun bölgelerinde birikir. Bazı durumlarda, intraglandüler mikroapseler oluşturabilirler. Prekanseröz sürecin bu aşamasında bez kaybı (atrofi) henüz görülmez (53).

1.4.2. Atrofik Gastrit

Odaksal bez kaybı ilk olarak genellikle antrum ile korpus birleşim bölgesinde, özellikle incisura angularis çevresinde meydana gelir. Hücre kaybının mekanizmasının, doğrudan bakteriyel ürünlerin etkisi ve mide mukozasında oluşan sitokin ortamıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Daha virülan *H. pylori* suşları ve konak bağışıklık sisteminin uygun şekilde tepki vermesi, atrofi ve ciddi hastalıkların ilerlemesiyle yakından ilişkilidir. Zamanla, fibrotik doku kaybolan bezlerin boşluklarını doldurur (53). Güncellenen Sydney sistemi gastritin en yaygın kullanılan sınıflandırmasıdır. Ancak, kronik atrofik gastritli bireylerde gastrik kanser riskinin prognozunu yansıtmaz. Bu nedenle, gastrik atrofi için histolojik evreleme sistemini iyileştirmek amacıyla Operatif Gastrit Değerlendirme Bağlantısı (OLGA) geliştirilmiştir. OLGA sistemi, Sydney Sistemi tarafından tanımlanan gastrik biyopsi örnekleme protokolünü ve güncellenen Sydney Sistemi tarafından önerilen histolojik derecelendirme sistemini kullanır. Güncellenen Sydney sisteminde biyopsi örnekleri beş farklı bölgeden alınır (Şekil-2). OLGA evrelemesinin gastritin klinik-patolojik sonucu hakkında ilgili bilgileri yansıttığı

144 ile 204 ay arasında takip aralıklarına sahip uzun vadeli takip çalışmalarında gösterilmiştir. Düşük OLGA evresine sahip *H. pylori* negatif hastaların gastrik kanserinin sekonder koruyucu gözetiminden hariç tutulabileceğini kanıtlamıştır. Daha yüksek OLGA evrelerine (Evre III ve IV) sahip hastalar kesinlikle endoskopik inceleme için aday olarak değerlendirilmelidir (13).



Şekil-2: Güncellenen Sydney sistemi tarafından önerilen en uygun gastrik biyopsi bölgeleri (13).

1.4.3. İntestinal Metaplazi

Gastik bezler ve foveolar epitel, intestinal fenotipe sahip hücrelerle değiştirilir. Sürecin başlangıç evrelerindeki metaplastik intestinal hücreler, ince bağırsak mukozasına benzer: çok sayıda mikrovillustan oluşan iyi gelişmiş bir "fırça kenar" ile eozinofilik emici enterositlerle kaplıdır ve beraberinde mukus dolu kadeh hücreleri bulunur. Daha sonraki aşamalarda, metaplastik hücreler ince bağırsak fenotiplerini kaybeder, kalın bağırsağın morfolojik özelliklerini kazanır ve sadece farklı büyüklük ve şekillerdeki goblet hücreleri ile kaplı hale gelir (53).

1.4.4. Displazi

Nükleer morfoloji ve doku mimarisinde görülen atipik değişikliklerle karakterizedir. Displastik epitelin çekirdekleri büyümüş, hiperkromatik, düzensiz şekilli ve polariteden yoksundur. Doku mimarisi düzensizdir ve sıklıkla düzensiz lümenlere sahip, birbirine sıkı şekilde paketlenmiş tübüler yapılar (adenomlar) oluşturur. Displaziler, çekirdek atipisinin derecesine ve mimari bozukluğa bağlı olarak düşük dereceli veya yüksek dereceli olarak sınıflandırılır. Ancak, tüm atipik hücreler tübüler yapı içinde sınırlıdır. Eğer bu hücreler bazal membranı aşarsa, invaziv karsinom haline gelirler.

Displastik epitelin neoplastik olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır; bu nedenle displazi, intraepitelyal neoplazi olarak da adlandırılır (53).

2. Gastrik İntestinal Metaplazi

Gastrik intestinal metaplazi (GIM), histolojik olarak normal gastrik mukozanın mukus salgılayan intestinal mukoza ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır (8,9). Gastrik mukozadaki yüzey, foveolar ve glandüler epitelin yerini paneth hücreleri, goblet hücreleri ve emici hücrelerin varlığına sahip intestinal epitel alır (13). Metaplastik odaklar ilk olarak antrum-korpus birleşiminde ortaya çıkma eğilimindedir. Süreç ilerledikçe odaklar genişler ve birleşerek hem antrum hem de korpustaki komşu mukozaya uzanır (92).

GIM özellikle intestinal tip gastrik karsinom için premalign bir lezyondur (9,13). Dünya çapında, GIM'li hastalar arasında mide kanserinin tahmini yıllık insidans oranları literatürde oldukça değişkendir. 100.000 kişide 72 ile 1950 arasında değişmektedir. Amerika'da yapılan bir sistematik incelemede GIM tespit edilen hastalarda gastrik kansere yakalanma riski 2 ile 4,5 kat artığı saptanmıştır (93). Slovenya'da 10 yıllık takip içeren büyük bir kohort çalışmasında GIM'in mide kanseri riskinde 10 kattan fazla artışa neden olduğu saptanmıştır (94).

2.1. Epidemiyoloji

İntestinal metaplazinin görülme sıklığı ve dünya genelinde dağılımı

belirgin olarak farklılık göstermektedir. Uluslararası gastrik biyopsi veritabanlarından bildirilen GIM prevalansı %3,4 ile %29,6 arasında değişmektedir (95). GIM prevalansı Doğu Asya, Güney Amerika gibi mide kanseri insidansının fazla olduğu bölgelerde %21-%23,9 olarak saptanırken; Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika gibi mide kanseri insidansının düşük olduğu bölgelerde %3,4-%4,8 olarak saptanmıştır (95).

2.2. Risk Faktörleri

GIM'In yüksek riskli gruplarda daha yaygın olduğu bulunmuştur(14).

Erkeklerde GIM prevalansları kadınlardakinden daha yüksek saptanmıştır (96). GIM prevalansı yaşla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (96).

H. pylori enfeksiyonu GIM için en önemli risk faktörü olarak kabul edilir (40,97,98). *H. pylori* enfeksiyonunu mide mukozasında kronik inflamatuar süreci tetikler ve zamanla atrofi ve GIM gelişebilir (86,87).

Sigara içmek, mide kanserinin öncül lezyonları olan intestinal metaplazi ve displazi riskinde bir artışla ilişkilendirilmektedir (99). Sigara içmenin displaziye geçiş riskini neredeyse iki katına çıkardığı ve intestinal metaplazi için hafif bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (99).
Russo ve ark.'nın (100) çalışmasında günde 20 adetten fazla sigara içenlerde GIM geliştirme riski 4 kat daha fazla saptanmış.

Mide kanseri aile öyküsü GIM geliştirmek için belirlenmiş bir risk faktörüdür. 11 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, mide kanseri olan birinci derece akrabaya sahip olan hastaların GIM olma riski iki kat daha fazla bulunmuştur (101).

Safra reflüsü midede mukozal hasara neden olarak GIM gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir (102).

2.3. İntestinal Metaplazi Sınıflandırması

GIM morfolojiye, salgılanan enzimlere, yayılım durumuna heterojen bir gruptan oluşur ve birkaç sınıflandırma önerilmiştir (87,89,103-104). Sınıflandırmalara göre varyantlardan bazılarının intestinal tip gastrik adenokarsinom ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu da gösterilmiştir (12). Genel olarak GIM, hematoksilin ve eozin (H & E) ile boyanmış histolojik

kesitlerde kolayca tanınır (12). Tablo-2'de gastrik intestinal metaplazi sınıflaması verilmiştir.

Tablo-2: Gastrik İntestinal Metaplazi Sınıflaması (9,11,12,105)

Topografik sınıflama	▪ Yaygın GIM ▪ Sınırlı GIM
H&E ile Histoljik Sınıflama	▪ Komplet GIM ▪ İnkoplet GIM
Mukus Tipine Göre	▪ Tip 1 GIM ▪ Tip 2 GIM ▪ Tip 3 GIM

2.3.1. Topografik Sınıflandırması

Gastrik tutulumun yayılımına göre GIM, yaygın GIM ve sınırlı GIM olmak üzere iki gruba ayrılır. Sınırlı GIM midenin sadece antrum veya incisura angularis bölgelerinde olan intestinal metaplazi türüdür. Yaygın GIM midenin korpusu ile birlikte antrum ve/veya incisura angularis bölgelerini kapsayan intestinal metaplazi türüdür. Özellikle yalnızca korpus bölgesinde tespit edilen metaplazi, geniş metaplaziyi temsil edebilir. Bu durum, antrumda sıklıkla metaplazi bulunmasına rağmen, intestinal metaplazinin düzensiz dağılımı nedeniyle biyopsi örneklerinde gözden kaçma ihtimalinden kaynaklanır. Yaygın tipte malignite görülme riski daha yüksek olarak saptanmıştır (9–11).

2.3.2. Histolojik Sınıflandırma

2.3.2.1. H&E Boyama ile Histolojik Sınıflandırma

Hematoksilen ve eozin (H&E) boyama ile histolojiye dayanarak komplet tip GIM ve inkomplet tip GIM olarak sınıflandırılır (12).

Komplet tip GIM; siyalomüsin salgılayan goblet hücreleri, fırçamsı kenar içeren eozinofilik enterositlerden oluşan ince bağırsak tipi mukozanın

varlığı ile tanımlanır (11).

İnkomplet tip GIM; fırçamsı kenarın olmaması ve sitoplazmada değişken büyüklükte, çok sayıda düzensiz mukus damlacıkları içermesi ile kolon epitel fenotipine benzer özelliktedir (11).

Sınırlı epidemiyolojik verilere göre, komplet ve inkomplet gastrik intestinal metaplazinin (GIM) prevalansı çalışmalara göre değişiklik göstermektedir. Düşük mide kanseri riski olan popülasyonlarda ve daha genç bireylerde komplet GIM prevalansı daha yüksektir (13,87,106-108).

İnkomplet GIM'ın gastrik kanser prevalansı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır. Gastrik kanserin göreceli risklerinin, inkomplet tipin varlığında, komplet tipe veya inkomplet tipin yokluğuna kıyasla 4 ila 11 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Sonuç olarak GIM alt tiplemesinin gastrik kanser riskinin değerlendirilmesinde bilimsel kanıta sahiptir (109).

Gençlerde komplet GIM baskındır. Yaşlı hastalarda inkomplet GIM odakları olma eğilimi vardır (53).

2.3.2.2. Mukus Tipine Göre Sınıflandırma

Patolog Filipe ve Jass tarafından önerilen bir diğer sınıflandırma sistemi de salgılanan mukus tiplerine göre gastrik intestinal metaplaziyi üç gruba ayırmaktadır. (105,110). Tiplerin ayrımını yapmak için Alcian mavisi pH 2,5 (AB), periyodik asit-Schiff (PAS) ve yüksek demir diamin (HID)/AB özel boyalarına ihtiyaç duyar (111-112).

Tip 1 GIM: Siyalomüsin üreten hücreler vardır, daha benign kabul edilir.

Tip 2 GIM: Sülfomüsin ya da sialomüsin salgılayan hücreler içerebilir.

Tip 3 GIM: Sülfomusin salgılayan hücreler içerir. Malignite riskinin en yüksek olduğu durumdur.

2.4. Gastrik Kanser İlişkisi

Dünya çapında, GIM'li hastalar arasında mide kanserinin tahmini yıllık insidans oranları literatürde oldukça değişkendir (15). Malign dönüşüme yol açan olaylar zincirindeki faktörler arasında GIM'in genişliği, histopatolojik alt

tip, mide kanseri aile öyküsü, *H. pylori* virülans faktörleri, alkol tüketimi, tütün kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve etnik köken yer alır (15,93,95).

İnkomplet GIM, komplet GIM'e kıyasla daha yüksek oranda mide kanseri gelişme riski ile ilişkilidir (11,95,113).

GIM'in yaygınlığının malignite gelişme riskiyle ilişkisi bulunmaktadır. Yaygın GIM'li hastalarda sınırlı GIM'li hastalara kıyasla mide kanseri gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (95,113).

GIM'li hastalarda, birinci derece akrabada mide kanseri öyküsünün olması, GIM'li ve negatif aile geçmişi olan hastalara kıyasla daha yüksek mide kanseri olasılığıyla ilişkilendirilmiştir (95,113). Amerika'da yapılan bir çalışmada mide kanser aile öyküsü olan hastaların GIM geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir; ancak adenokarsinom geliştirme riskinde artış saptanmamıştır (114).

H. pylori eradikasyonu, sigaranın bırakılması ve alkol alımının ılımlılaştırılması gibi çevresel risk faktörlerinin kontrolü, atrofik gastritin GIM'e ilerlemesini durdurabilir (15). *H. pylori* enfeksiyonu olan GIM'li hastalarda, H pylori tedavisi, plaseboya kıyasla daha düşük bir mide kanseri riskiyle sonuçlandığı gösterildi (95).

Gastrik intestinal metaplazinin *H. pylori* enfeksiyonunun iyileştirilmesinden sonra iyileşip iyileşmediği hala tartışmalıdır (115). 2011 yılında 12 makalenin meta-analizi, *H. pylori* eradikasyonunun atrofik gastritte gastrik mukozanın histolojik iyileşmesini kanıtladı ancak IM'nin tersine çevrilmesi gösterilemedi. Bu nedenle, GIM 'geri dönüşü olmayan nokta' olarak kabul edildi (116). 2014 yılında yapılan başka bir meta-analiz *H. pylori* tedavisi ile GIM'de iyileşmeler olduğunu ileri sürmektedir (115). *H. pylori* enfeksiyonu olan GIM'li hastalarda, *H. pylori* tedavisi, plaseboya kıyasla daha düşük bir mide kanseri riskiyle sonuçlandığı gösterildi (95).

GIM gelişiminde sebzelerin, meyvelerin ve C vitamininin koruyucu etkisi olduğunu bildirmiştir (99).

Dikkatli risk sınıflandırması önemlidir: Yüksek risk taşıyan hastalar

endoskopik gözetime tabi tutulmalıdır (15).

2.5. Gastrik İntestinal Metaplazi Takibi

GIM'de tanılı hastaların optimum takibi hala tartışmalıdır ve dünyanın Doğu ve Batı bölgelerindeki kılavuzlarda önemli farklılıklar vardır (15).

Mide kanseri insidansının yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde, ulusal tarama programları 50 yaş ve üzeri tüm erkek ve kadınlara kitle endoskopik veya radyografik tarama yapılmasını önermektedir. İlk taramada malignite olmaksızın GIM bulunan hastalarda, inkomplet GIM, yaygın GIM, ailede mide kanseri öyküsü, sigara veya aşırı alkol kullanımı gibi yüksek risk özelliklerine sahip GIM'leri varsa 1 ila 3 yıl içinde gözetim endoskopisi önerilmektedir (15).

İngiliz Gastroenteroloji Derneği kılavuzları sınırlı GIM olan hastalarda risk faktörü (ailede mide kanseri, kalıcı *H. pylori*, eksik GIM veya otoimmün gastrit öyküsü) yoksa takip önermemektedir. Yaygın GIM, risk faktörleri olan sınırlı GIM veya gastrik kanser aile öyküsü varsa her 3 yılda bir endoskopik gözetim önermektedir (15).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) GIM tespit edildikten sonra genel popülasyon için rutin izlem önermemektedir. *H. pylori* saptanması halinde tedavi edilmesini önerir. Yüksek riskli gruplar (inkomplet GIM, yaygın GIM veya mide kanseri aile öyküsü) için her 3-5 yılda bir endoskopik izlem yapmayı düşünebilir (15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 7 Aralık 2023 tarih ve 2023-26/48 nolu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Aralık 2013-Aralık 2023 tarihleri arasında özofagogastroduodoskopi yapılan ve biyopsi örneklemesi yapılarak patolojik olarak intestinal metaplazi tanısı alan 2500 hasta çalışmaya dahil edildi. GIM saptanan lokalizasyon dışında mide karsinom tanısı almış 13 hasta, mide karsinomu nedeniyle operasyon öyküsü olan 22 hasta, lenfoma saptanmış 3 hasta, mide dışında (özefagus ve bulbus) malignite saptanan 8 hasta, malign melanom metastazı saptanan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Dahil olma kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olmak,
2. Özofagogastroduodoskopi yapılan ve biyopsi örneklemesi sonucu patolojik olarak gastrik intestinal metaplazi tanısı almış olmak

Dışlanma kriterleri;

1. 18 yaşından küçük olmak,
2. İntestinal metaplazi saptanma tarihinden önce mide malignitesi tanısı almış olmak,
3. İntestinal metaplazi saptanan lokalizasyon dışında mide kanser tanısı almak,
4. Biyopside özofagus ve duodenumda malignite saptanmış olmak,
5. Metastaz sonucunda mide kanseri tanısı almış olmak

Çalışmaya alınan GIM saptanan 2500 hastasının verileri retrospektif olarak Hastane Bilgi Yönetim Sistemi aracılığıyla araştırılarak kaydedildi. Hastaların tanı yaş ve cinsiyet gibi demografik bilgileri, sigara kullanım bilgisi, alkol kullanım bilgisi, gastrointestinal sistem (GIS) kanama öyküsü, ailede mide kanser öyküsü, dışkıda *H. pylori* antjen testi, patolojik verileri (*H. pylori* varlığı, intestinal metaplazi varlığı, intestinal metaplazi türü, intestinal metaplazi lokalizasyonu, kronik inflamasyon şiddeti, eşlik eden Barett özefagus olup olmaması), kayıt altına alındı. Biyopsi örneklemesi sonucunda patolojik olarak GIM saptanan hastaların tanı ve/veya kontrol endoskopilerinde GIM saptanan lokalizasyonla aynı lokalizasyonda malignite saptanma durumları değerlendirildi. GIM lokalizasyonu, yaygınlığı (sadece antrum/sadece korpus/antrum+korpusta olması), intestinal metaplazi türü, yaş, cinsiyet, ailede malignite öyküsü, *H. pylori* varlığı gibi risk faktörlerinin varlığına bakılarak mide kanseri progresyonu için risk değerlendirilmesi yapılmıştır. İntestinal metaplazi zemininde malignite saptanan hastalarda gelişen malignite ve gelişen malignitelerin (Adenokanser, Gastrointestinal Stromal Tümör, Nöroendokrin Tümör) görülme oranları değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen GIM saptanan 2500 hastanın %43,2'si kadın ve %56,8'i erkek olarak saptanmıştır.

Tüm hastaların yaş ortalamaları 60,2±13,3 yıl olup, en düşük 18 yaş ile en yüksek ise 94 yaş aralığında değişmektedir.

Sigara kullanım bilgisi olan 1178 hastadan 601 (%24) hastanın sigara kullandığı, 577 (%23,1) hastanın sigara kullanmadığı görülmüştür. 1322 (%52,9) hastanın sigara kullanım bilgisine erişilememiştir.

Alkol kullanım bilgisi olan 616 hastadan 150 (%6) hastanın alkol kullandığı, 466 (%18,6) hastanın alkol kullanmadığı görülmüştür. 1884 (%75,4) hastanın alkol kullanım bilgisine erişilememiştir.

Ailede mide kanser öyküsü olan 75 (%3) hasta saptanmış olup 984 hastanın (%39,4) ailesinde mide kanser öyküsü bulunmamaktadır. 1441 (%57,6) hastanın ise ailede mide kanser öyküsü olup olmadığı bilinmemektedir.

İlaç kullanım öyküsü değerlendirildiğinde 502 (%20,1) hastanın proton pompa inhibitörü kullandığı saptanmıştır.

Özgeçmişe bakıldığında 118 (%4,7) hastanın gastrointestinal sistem (GIS) kanama öyküsü olduğu saptanmıştır.

Dışkıda *H. pylori* antijen testi yapılan 193 hasta saptanmış, 66 (%2,6) hastada dışkıda *H. pylori* antijeni pozitif, 127 (%5,1) hastada *H. pylori* antijeni negatif saptanmıştır.

GIM saptanan 2500 hastanın ortalama endoskopi sayısı 1,2±0,7 olarak saptanmıştır. 425 (%17) hastanın tanı endoskopisinden sonra kontrol endoskopi ve biyopsi örneklemesi sonucunda patolojik değerlendirmesi mevcuttur. Takipli hastaların ortalama takip süresi 37±2 aydır.

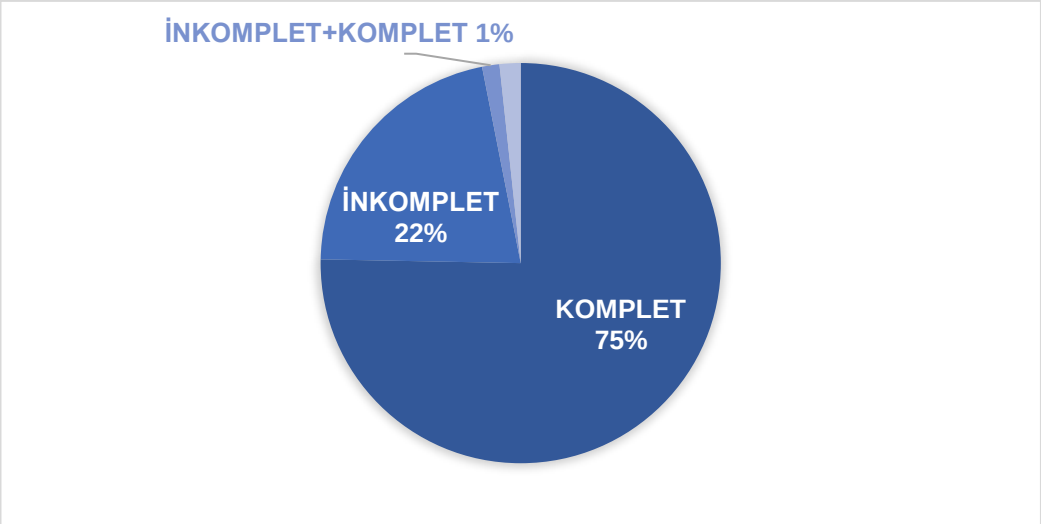
Hastalara ait demografik bilgiler, alışkanlıkları, aile öyküsü, Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, aile öyküsü

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Tanı Yaşı		18,0 - 94,0	61,0	60,2 ± 13,3
Cinsiyet	Kadın			1081 43,2%
	Erkek			1419 56,8%
Alkol Kullanımı	(-)			466 18,6%
	(+)			150 6,0%
Sigara Kullanımı	(-)			577 23,1%
	(+)			601 24,0%
PPI Kullanımı	(-)			1952 78,1%
	(+)			502 20,1%
GİS Kanama Öyküsü	(-)			2193 87,7%
	(+)			118 4,7%
Ailede Mide Kanser Öyküsü	(-)			984 39,4%
	(+)			75 3,0%
Dışkıda *H. pylori* Antijen Testi	(-)			127 5,1%
	(+)			66 2,6%
H. pylori Eradikasyon Tedavisi	(-)			2124 85,0%
	(+)			369 14,8%
Endoskopi sayısı		1,0 - 14,0	1,0	1,2 ± 0,7
Takip	(-)			2075 83,0%
	(+)			425 17,0%
Takip Süresi (Gün)			891,0	1096,6 ± 872,6

%: yüzdelik oran, n: hasta sayısı, Ort± ss: Ortalama ± standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum

Tanı anındaki biyopsi örnekleri değerlendirildiğinde hastaların %75,3'ünde komplet tip GIM, %21,6'sında inkomplet tip GIM saptanıştır. GIM'ın histolojik alt tipe göre dağılımı Şekil-3'te gösterilmiştir.

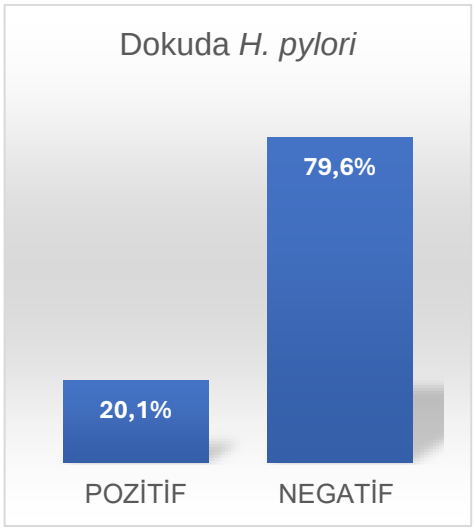


Şekil-3: GIM'in histolojik alt tipe göre dağılımı

Tanı anında GIM saptanan 2742 biyopsi biyopsi değerlendirildiğinde 2042'sinde (%81,7) antrumda, 530'unde (%21,2) korpusta, 33'ünde (%1,3) incisura angulariste, 47'sinde (%47) fundusta, 44'ünde (%1,8) kardiyada, 6'sında (%0,2) anastomoz hattında GIM saptandı. 40 biyopsinin alındığı yer bilinmiyordu. Tablo-4'te endoskopik biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirme bulguları verilmiştir.

Hastaların %91,7'sinde (n=2292) gastrik intestinal metaplaziye atrofinin eşlik ettiği görülmüştür.

Hastaların %79,6'sında (n=1990) Dokuda *H. pylori* negatif saptanırken, hastaların %20,1'inde (n=502) pozitif olarak tespit edilmiştir. Şekil-4'te hastaların dokuda *H. pylori* saptanma oranları gösterilmiştir.



Şekil-4: Dokuda *H. pylori* saptanma oranı

Takip endoskopisi ve gastrik biyopsi örneklemesi olan 425 hastanın 260'ında kontrol biyopside intestinal metaplazi sebat ettiği 165 hastada intestinal metaplazi izlenmediği görülmüştür (Tablo-4).

Tablo-4: Endoskopik biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirmesi

		n	%
İlk Endoskopi			
Dokuda *H. pylori*	Negatif	1990	79,6%
	Pozitif	502	20,1%
Komplet/İnkomplet	Komplet	1883	75,3%
	İnkomplet	540	21,6%
	Komplet+İnkomplet	34	1,4%
	Bilinmiyor	43	1,7%
Lokalizasyon	Antrum	2042	81,7%
	Korpus	530	21,2%
	Fundus	47	1,9%
	Kardiya	44	1,8%
	İncisura	33	1,3%
	Anastomoz Hattı	6	0,2%
	Bilinmiyor	40	1,6%
Atrofi	(-)	202	8,1%
	(+)	2292	91,7%
Kronik İnflamasyon	(-)	9	0,4%
	Az	655	26,2%
	Orta	1617	64,7%
	Yoğun	210	8,4%
Barett	(-)	2389	95,6%
	(+)	108	4,3%
Kontrol Endoskopi			
İntestinal metaplazi	YOK	165	38,8%
	VAR	260	61,2%

2500 gastrointestinal metaplazi vakasından 119'unda (%4,8) mide kanseri tespit edildi. Bu kanserlerin 98'i (%82,4) GIM tanısıyla aynı anda, 21'i (%17,6) ise GIM tanısı konulduktan sonra takiplerde teşhis edildi. Malignite gelişen hastaların 80'inde (%67,2) adenokarsinom, 36'sında (%30,3) Nöroendokrin tümör, 3'ünde (%2,5) ise Gastrointestinal stromal tümör izlendi. Tablo-5'te GIM saptanan hastalarda malignite gelişim durumuna ilgili veriler verilmiştir.

Tablo-5: GIM saptanan hastalarda malignite gelişim durumu

		n	**%**
Malignite Gelişme	(-)	2381	95,2%
	(+)	119	4,8%
Gelişen Malignite	Adenokarsinom	80	67,2%
	GIST	3	2,5%
	Net	36	30,3%
Malignite Konumu	Antrum	32	26,9%
	Korpus	59	49,6%
	Fundus	4	3,4%
	İncisura	8	6,7%
	Kardiya	8	6,7%
	Korpus+Fundus	6	5,0%
	Korpus+İncisura	1	0,8%
	Antrum+Korpus	1	0,8%
Tanı Anında Malignite Birlikteliği	(-)	2402	96,1%
	(+)	98	3,9%
Exitus	(-)	2104	84,2%
	(+)	396	15,8%

Kanser tanısı anındaki medyan yaş 62 (61,7±13,2 yıl) yıldı (Tablo-6).

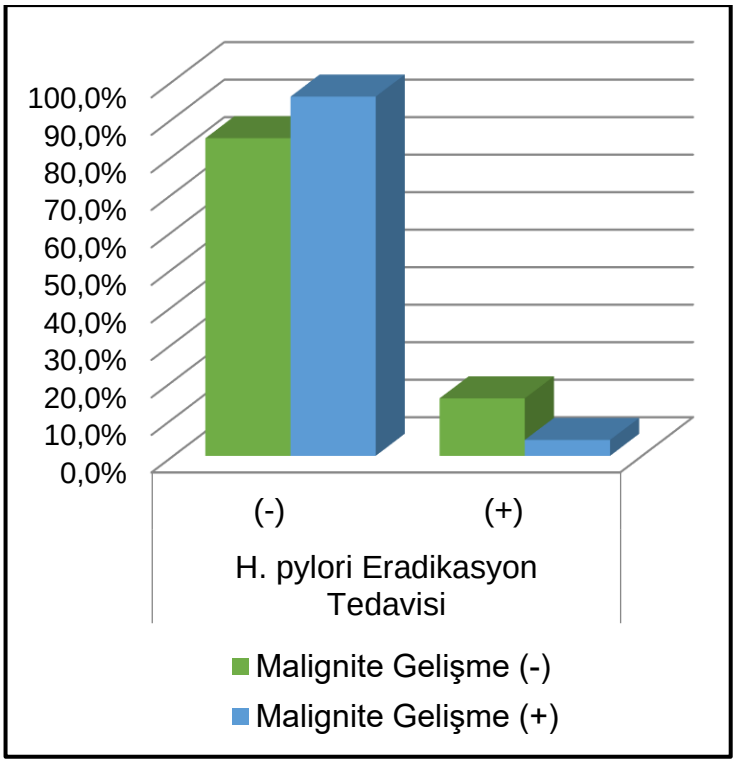
Mide kanseri gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tanı yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo-6).

Mide kanseri gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında alkol, sigara kullanım oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo-6).

Mide kanseri gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ailede mide kanser öyküsü anlamlı (p=0,842) farklılık göstermemiştir (Tablo-6).

Mide kanseri gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında gastrointestinal sistem kanama öyküsü malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,011) olarak daha yüksekti (Tablo-6).

Mide kanseri gelişen grupta *H. pylori* eradikasyon tedavi oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,001) olarak daha düşüktü (Şekil-5).



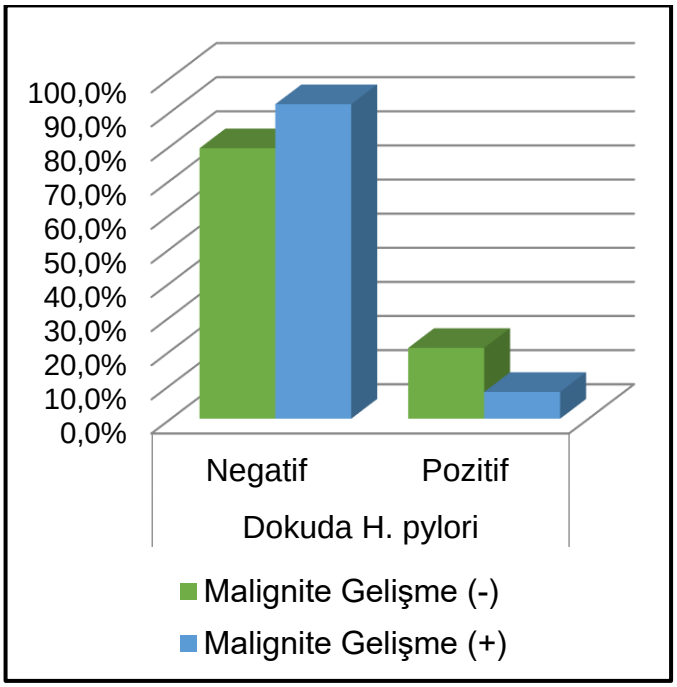
Şekil-5: Malignite gelişen ve malignite gelişmeyen gruplarda *H. pylori* eradikasyon tedavi oranlarının karşılaştırılması

Tablo-6: Malignite gelişen ve malignite gelişmeyen grupların risk faktörlerinin karşılaştırılması

		Mide kanseri gelişmeyen (n=2381)			**Mide kanser gelişen (n=119)**			**p**	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Tanı Yaşı		60,1 ±	13,4	61,0	61,7 ±	13,2	62,0	0,202	t
Cinsiyet	Kadın	1036	43,5%		45	37,8%		0,221	X^2
	Erkek	1345	56,5%		74	62,2%			
Alkol Kullanımı	(-)	453	76,1%		13	61,9%		0,135	X^2
	(+)	142	23,9%		8	38,1%			
Sigara Kullanımı	(-)	557	49,1%		20	45,5%		0,633	X^2
	(+)	577	50,9%		24	54,5%			
PPI Kullanımı	(-)	1856	79,5%		96	81,4%		0,617	X^2
	(+)	480	20,5%		22	18,6%			
GİS Kanama Öyküsü	(-)	2099	95,1%		94	89,5%		**0,011**	X^2
	(+)	107	4,9%		11	10,5%			
Ailede Mide Kanseri Öyküsü	(-)	949	92,9%		35	92,1%		0,842	X^2
	(+)	72	7,1%		3	7,9%			
H. pylori Eradikasyon Tedavisi	(-)	2011	84,7%		113	95,8%		**0,001**	X^2
	(+)	364	15,3%		5	4,2%			

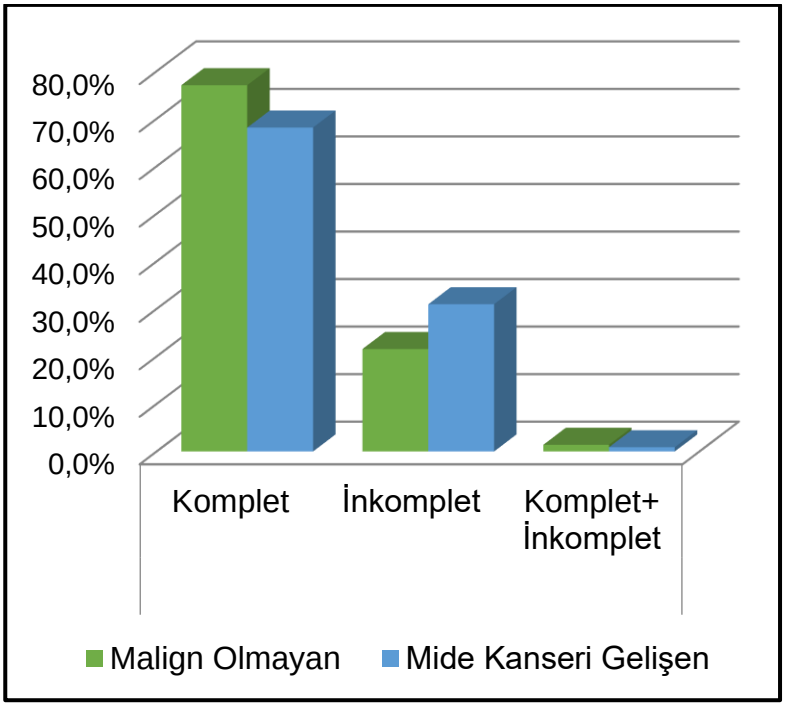
Bağımsız örneklem t test / X^2 Ki-kare test

Malignite gelişimi olan grupta tanı anında dokuda *H. pylori* pozitifliği malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,001) olarak daha düşüktü (Şekil-6).



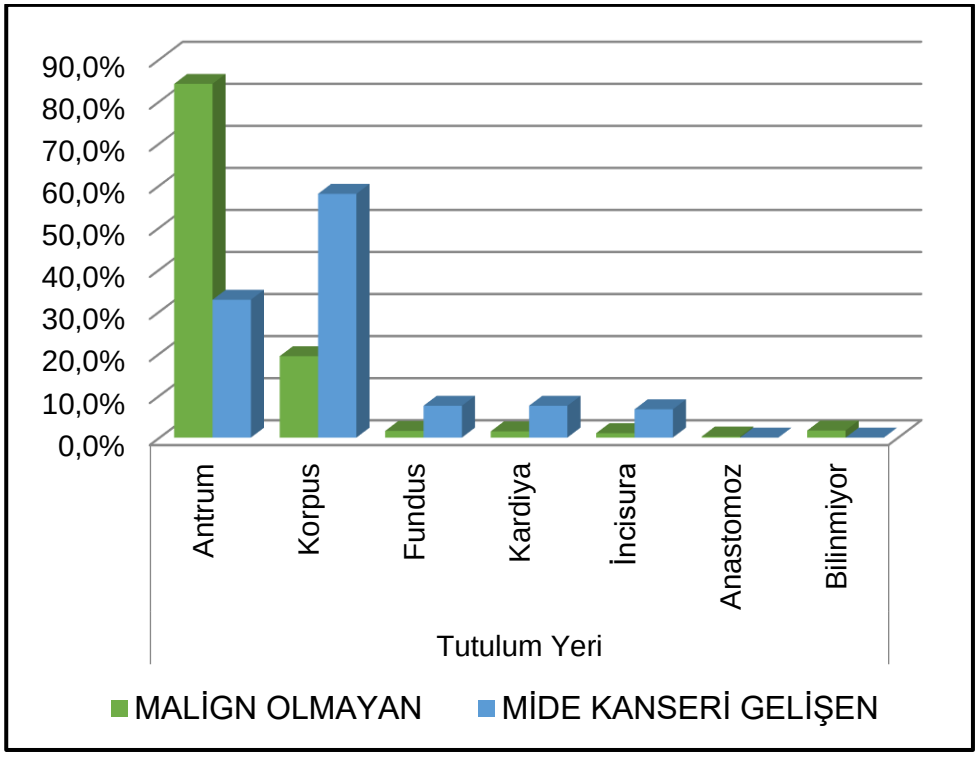
Şekil-6: Malignite gelişen ve malignte gelişmeyen gruplarda dokuda *H. pylori* saptanma oranlarının karşılaştırılması

Mide kanseri gelişen grupta inkomplet tip GIM oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,018) olarak daha yüksekti. Mide kanseri gelişen grupta komplet tip GIM oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,029) olarak daha düşüktü (Şekil-7).



Şekil-7: Malignite gelişen ve gelişmeyen gruplarda GIM'in histolojik sınıflandırmaya göre dağılımları

Mide kanseri gelişen grupta GIM'ın korpus, fundus, kardiya, incisura angulariste tutulum oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Mide kanseri gelişen grupta GIM'ın antrumda tutulum oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0,001$) olarak daha düşüktü (Şekil-8).



Şekil-8: Malignite gelişen ve gelişmeyen gruplarda GIM yerleşiminin dağılımları

Malignite gelişimi olan grupta tanı anında kronik inflamasyon yoğunluğu malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p=0,005) olarak daha yüksekti (Tablo-7).

Malignite gelişimi olan grupta exitus oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı (p<0,05) olarak daha yüksekti (Tablo-7).

Tablo-7: Malignite gelişen ve malignite gelişmeyen grupların endoskopik biyopsi örneklerinin patoloji bulgularının karşılaştırması

		Mide kanseri gelişmeyen (n=2381)		Mide kanser gelişen (n=119)		p	
		n	%	n	%		
Dokuda *H. pylori*	Negatif	1884	79,3%	106	92,2%	**0,001**	X^2
	Pozitif	493	20,7%	9	7,8%		
Komplet		1806	77,0%	77	68,1%	**0,029**	X^2
İnkomplet		505	21,5%	35	31,0%	**0,018**	X^2
Komplet+İnkomplet		33	1,4%	1	0,9%	1,000	X^2
Tutulum Yeri	Antrum	2003	84,1%	39	32,8%	**<0,001**	X^2
	Korpus	461	19,4%	69	58,0%	**<0,001**	X^2
	Fundus	38	1,6%	9	7,6%	**<0,001**	X^2
	Kardiya	35	1,5%	9	7,6%	**<0,001**	X^2
	İncisura	25	1,0%	8	6,7%	**<0,001**	X^2
	Anastomoz	6	0,3%	0	0,0%	1,000	X^2
	Bilinmiyor	40	1,7%	0	0,0%	0,260	X^2
Atrofi	(-)	197	8,3%	5	4,4%	0,137	X^2
	(+)	2183	91,7%	109	95,6%		
Kronik İnflamasyon	(-)	8	0,3%	1	0,9%	**0,005**	X^2
	Az	639	26,9%	16	14,3%		
	Orta	1538	64,6%	79	70,5%		
	Yoğun	194	8,2%	16	14,3%		
	(+)	106	4,5%	2	1,7%		
EX	(+)	322	13,5%	74	62,2%	**<0,001**	X^2

X^2 Ki-kare test (Fischer test

Tek değişkenli modelde malignite gelişimi olan ve olmayan hastaların ayrımında GİS kanama öyküsünün, *H. pylori* eradikasyon tedavisi alma durumunun, dokuda *H. pylori* pozitifliğinin, komplet, inkomplet oranının, antrum, korpus, fundus, kardiya, incisurada tutulum oranının, kronik inflamasyon oranının anlamlı (p<0,05) etkinliği gözlenmiştir (Tablo-8).

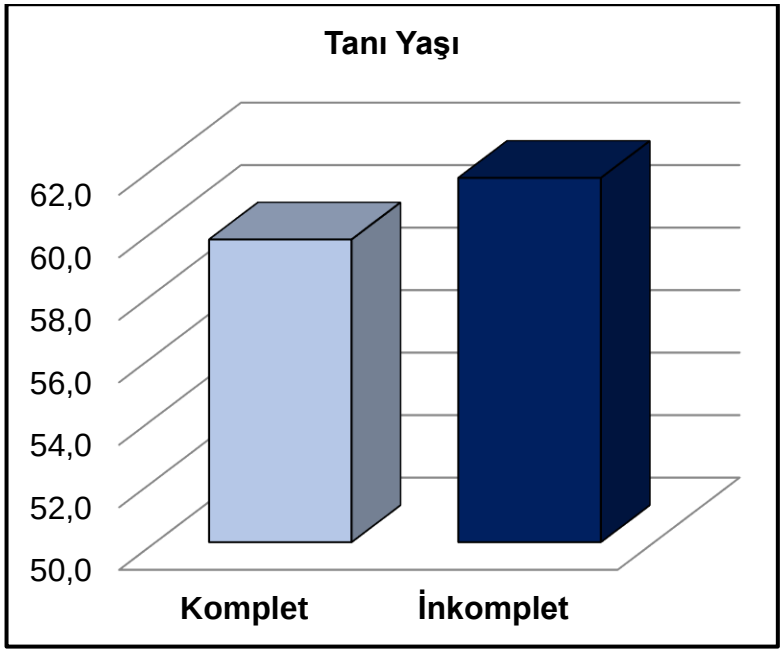
Çok değişkenli modelde malignite gelişimi olan ve olmayan hastaların ayrımında antrum, korpus, fundus, kardiya, incisurada tutulum oranının *anlamlı-bağımsız* (p<0,05) etkinliği gözlenmiştir (Tablo-8).

Tablo-8: Lojistik Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Model			**Çok Değişkenli Model**		
	OR	**%95 GA**	**p**	**OR**	**%95 GA**	**p**
GIS Kanama Öyküsü	2,296	1,194 - 4,415	***0,013***			
H. pylori Eradikasyon Tedavisi	0,244	0,099 - 0,603	***0,002***			
Dokuda *H. pylori*	0,324	0,163 - 0,645	***0,001***			
Komplet GIM	1,005	1,000 - 1,009	***0,030***			
İnkomplet GIM	0,995	0,991 - 0,999	***0,019***			
Tutulum Yeri						
Antrum	0,092	0,062 - 0,137	***<0,001***	0,235	0,139 - 0,395	***<0,001***
Korpus	5,748	3,939 - 8,387	***<0,001***	3,315	1,928 - 5,698	***<0,001***
Fundus	5,045	2,380 - 10,694	***<0,001***	3,484	1,500 - 8,096	***0,004***
Kardiya	5,484	2,572 - 11,692	***<0,001***	4,465	1,887 - 10,561	***0,001***
İncisura	6,792	2,996 - 15,400	***<0,001***	6,535	2,601 - 16,415	***<0,001***
Kronik İnflamasyon	2,088	1,236 - 3,525	***0,006***			

Lojistik Regresyon (Forward LR)

İnkomplet grubunda tanı yaşı komplet grubundan anlamlı (p=0,002) olarak daha yüksekti (Tablo-9) (Şekil-9).



Şekil-9: Komplet GIM ve inkomlet GIM tanılı hastaların tanı yaşlarının karşılaştırılması

Komplet ve inkomplet grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı (p=0,225) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

Komplet ve inkomplet grupları arasında alkol kullanım oranı anlamlı (p=0,150) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

Komplet ve inkomplet grupları arasında sigara kullanım oranı anlamlı (p=0,082) farklılık göstermemiştir (Tablo-9).

Tablo-9: Komplet tip GIM ve inkomplet tip GIM gruplarının demografik özellikleri ve alışkanlıklarının karşılaştırılması

		Komplet (n=1883)		İnkomplet (n=540)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Tanı Yaşı		59,7 ± 13,2	61,0	61,7 ± 13,6	63,0	***0,002***	t
Cinsiyet	**Kadın**	806 42,8%		247 45,7%		0,225	X²
	Erkek	1077 57,2%		293 54,3%			
Alkol	**(-)**	338 74,4%		111 80,4%		0,150	X²
	(+)	116 25,6%		27 19,6%			
Sigara	**(-)**	422 47,7%		137 53,9%		0,082	X²
	(+)	462 52,3%		117 46,1%			

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

İnkomplet grubunda malignite gelişimi komplet grubundan anlamlı (p=0,020) olarak daha yüksekti (Tablo-10).

İnkomplet GIM'li hastalarda adenokarsinom gelişimi komplet grubundan anlamlı (p=0,08) olarak daha yüksekti. İnkomplet GIM'li hasta grubunda NET malignite gelişimi komplet GIM hasta grubundan anlamlı (p=0,022) olarak daha düşüktü (Tablo-10).

İnkomplet grubunda arasında exitus oranı komplet grubundan anlamlı (p<0,001) olarak daha yüksekti (Tablo-10).

Tablo-10: Komplet tip GIM ve inkomplet tip GIM gruplarının patoloji bulgularının karşılaştırması

		Komplet (n=1883)		İnkomplet (n=540)		p	
		n	%	n	%		
Dokuda *H. pylori*	Negatif	1515	80,7%	418	77,7%	0,128	X²
	Pozitif	363	19,3%	120	22,3%		
Tutulum Yeri	Antrum	1551	82,4%	432	80,0%	0,208	X²
	Korpus	404	21,5%	88	16,3%	***0,009***	X²
	Fundus	32	1,7%	13	2,4%	0,283	X²
	Kardiya	28	1,5%	16	3,0%	***0,024***	X²
	İncisura	18	1,0%	11	2,0%	***0,042***	X²
	Anastomoz Hattı	3	0,2%	3	0,6%	0,129	X²
	Bilinmiyor	26	1,4%	10	1,9%	0,425	X²
Atrofi	(-)	163	8,7%	34	6,3%	0,075	X²
	(+)	1717	91,3%	506	93,7%		
Kronik İnflamasyon	(-)	4	0,2%	5	0,9%	***0,001***	X²
	Az	529	28,2%	110	20,4%		
	Orta	1187	63,2%	376	69,6%		
	Yoğun	157	8,4%	49	9,1%		
Malignite Gelişme	(-)	1806	95,9%	505	93,5%	***0,020***	X²
	(+)	77	4,1%	35	6,5%		
Gelişen Malignite	Adenokarsinom	44	57,1%	29	82,9%	***0,008***	X²
	GIST	3	3,9%	0	0,0%	0,551	X²
	NET	30	39,0%	6	17,1%	***0,022***	X²
Exitus	(-)	1619	86,0%	423	78,3%	***<0,001***	X²
	(+)	264	14,0%	117	21,7%		

X² Ki-kare test (Fischer test)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Mide kanseri dünya genelinde en çok teşhis edilen beşinci malignitedir. Yaygınlık olarak erkeklerde beşinci ve kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır. Kanserle ilişkili ölümlerin beşinci en sık nedeni oluşturmaktadır (1). Ülkemizde de 2018 Türkiye kanser istatistiklerine baktığımızda kadınlarda altıncı erkeklerde beşinci en sık görülen kanser türüdür. Ayrıca, kanser kaynaklı ölümlerde dördüncü sırada yer almaktadır (2).

Correa kaskadı, özellikle intestinal tip adenokarsinom olmak üzere, gastrik kanserin gelişimini açıklayan yaygın olarak kabul edilen bir modeldir. Sürecin temel bileşenleri kronik gastrit → atrofik gastrit → intestinal metaplazi → displazi → invaziv karsinomdur (7). GIM özellikle intestinal tip gastrik karsinom için bir premalign lezyondur (9,13). GIM'in bazı gruplarda daha yaygın olduğu bulunmuştur (14). Dünya çapında, GIM'li hastalar arasında mide kanserinin tahmini yıllık insidans oranları literatürde oldukça değişkendir (15). Malign dönüşüme yol açan olaylar zincirindeki faktörler arasında GIM'in genişliği, histopatolojik alt tip, mide kanseri aile öyküsü, *H. pylori* virülans faktörleri, alkol tüketimi, tütün kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve etnik köken yer alır (15). Çalışmamızda mide kanseri için premalign lezyonlardan biri olan gastrik intestestinal metaplazinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki uzun dönem takip sonuçları incelenmiş olup gastrik intestinal metaplazisi olan hastalarda gastrik kanser insidansını ve gastrik kansere ilerlemesini predikte eden faktörleri belirlemeyi, malignite riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilecek GIM histolojik alt tipleri, tutulum yeri, aile öyküsü, alışkanlıklar gibi risk faktörlerinin prevalansına ilişkin tahminler sağlamayı amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanı yaşı 18 ile 94 yıl arasında değişmekte olup genel yaş ortalaması 60,2±13,3 yıl olarak saptandı. 2015 yılında Ölmez ve arkadaşlarının ülkemizdeki 460 GIM tanısı almış hastada

yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 57,0 ± 15,3 olarak bildirilmiş olup bizim verilerimizle benzer olduğu görülmektedir (117).

Literatüre bakıldığında erkeklerde GIM prevalansları kadınlardakinden daha yüksek olarak saptanmıştır (96,118). Çalışmamıza dahil edilen 2500 hastanın %43,2'si kadın %56,8'i erkekti. 2020 yılında Aumpan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 223 GIM'li hastanın %53,4'ü (n=119) erkek, %46,6'sı (n=104) kadın cinsiyette olarak bildirilmiş olup bizim verilerimizle benzer olduğu görülmektedir (119).

Mide kanserlerinin çoğu sporadik olarak görülse de aile içinde kümelenme vakaların yaklaşık %10'unda görülür. Literatüre bakıldığında pozitif aile öyküsü, mide kanseri için güçlü ve tutarlı şekilde bildirilen bir risk faktörüdür (30,84). Çalışmamızda ailede mide kanser öyküsü olan 75 (%3) hasta saptanmış olup 984 hastanın (%39,4) ailesinde mide kanser öyküsü bulunmamaktadır. 1441 (%57,6) hastanın ise ailede mide kanser öyküsü olup olmadığı bilinmemektedir. Mide kanseri aile öyküsü olan 75 hastanın 3 tanesinde mide kanseri gelişmiş olup aile öyküsü olan hastalarda mide kanseri gelişme oranı %4 olarak saptanmıştır. Mide kanseri gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ailede mide kanser öyküsü anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir.

Literatüre bakıldığında GIM'ın malign dönüşüme yol açan olaylar zincirindeki faktörler arasında alkol ve sigara tüketimi yer alır (15,93,95). Çalışmamızda sigara kullanım bilgisi olan 1178 hastadan 601 (%24) hastanın sigara kullandığı, 577 (%23,1) hastanın sigara kullanmadığı görülmüştür. 1322 (%52,9) hastanın sigara kullanım bilgisine erişilememiştir. Alkol kullanım bilgisi olan 616 hastadan 150 (%6) hastanın alkol kullandığı, 466 (%18,6) hastanın alkol kullanmadığı görülmüştür. 1884 (%75,4) hastanın alkol kullanım bilgisine erişilememiştir. GIM tanısı alan hastalarda mide kanseri gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında alkol, sigara kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. Bu durum sigara ve alkol kullanım öyküsünün tüm hastalarda kayıt altına alınmasındaki eksiklikten kaynaklanabilir. Mide kanseri için risk faktörü olan sigara ve alkol kullanımının GIM saptanan tüm vakalarda

kullanımın sorgulanması, kayıt altına alınması ve kullanan hastaların bırakması konusunda teşvik edilmesi gerekliliği dersi çıkarılabilir.

H. pylori enfeksiyonu GIM için en önemli risk faktörü olarak kabul edilir (40,97,98). *H. pylori* enfeksiyonu mide mukozasında kronik inflamatuar süreci tetikler ve zamanla atrofi ve GIM gelişebilir (86,87). Çalışmamızda GIM'li hastalarda dokuda *H. pylori* pozitif saptanma oranı %20,1 olarak saptanmıştır. GIM varlığı, gastrik mukus ve asiditedeki değişiklik nedeniyle genellikle daha düşük seviyede *H. pylori* kolonizasyonu ile ilişkilidir (120). Çalışmalarda *H. pylori* için çeşitli tanı testlerinde yanlış negatiflik saptanabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (48–50). *H. pylori* enfeksiyonu mide mukozasında odaksal olarak dağılabileceği için endoskopik biyopsi sırasında alınan örneklerin sayısı ve yeri bakterinin tespitinde negatifliğe neden olabilir (121). Proton pompa inhibitörü (PPI) ya da antibiyotik kullanımı *H. pylori* tanı testlerinde yanlış negatifliğe neden olabilen diğer nedenlerdendir (122-123). Çalışamızda *H. pylori* pozitifliğinin topluma göre daha düşük saptanmasının bu nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle *H. pylori* enfeksiyonunun daha doğru bir şekilde teşhis edilmesinde birden fazla testin kullanılması faydalı olabilir.

Gastrik intestinal metaplazinin *H. pylori* enfeksiyonunun iyileştirilmesinden sonra iyileşip iyileşmediği hala tartışmalıdır. 2011 yılında yapılan 12 makalenin meta-analizi, *H. pylori* eradikasyonunun atrofik gastritte gastrik mukozanın histolojik iyileşmesini kanıtladı ancak GIM'ın tersine çevrilmesi gösterilemedi ve GIM 'geri dönüşü olmayan nokta' olarak kabul edildi (116). 2014 yılında yapılan başka bir meta-analiz *H. pylori* tedavisi ile GIM'de iyileşmeler olduğunu ileri sürmektedir (115). 2021 yılında Hwang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *H. pylori* eradikasyonundan sonra GIM'de hem endoskopik hem de histolojik iyileşmeler gözlenmiştir (124). Çalışmamızda takip endoskopisi ve gastrik biyopsi örneklemesi olan 425 hastanın 260’ında kontrol biyopside intestinal metaplazi sebat ettiği 165 hastada kontrol biyopsilerinde intestinal metaplazi izlenmediği görülmüştür. Takip endoskopisi olan 425 hastanın 111'inin *H. pylori* eradikasyon tedavisi aldığı bu hastaların 48'inin kontrol endoskopisinde GIM saptanmadığı

görülmüştür, bu hastaların 43'ünün kontrol endoskopisinde dokuda *H. pylori* negatif bulunmuştur. Bu durum *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile intestinal metaplazide iyileşme sağlanabileceği yönünde yorumlanabileceği gibi intestinal metaplazinin düzensiz dağılımı nedeniyle biyopsi örneklerinde gözden kaçma ihtimalinden de kaynaklanabilir. Bu nedenle *H. pylori* eradikasyon tedavisi sonrası GIM iyileşip iyileşmediğiyle ilgili değerlendirme yapmak için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda malignite gelişimi olan grupta tanı anında dokuda *H. pylori* pozitifliği malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşük saptandı. Bu durumun gastrik mukozal dokunun intestinal metaplazinin ileri aşamalarında ve malign dokuda daha fazla bozulması nedeniyle *H. pylori*'nin kolonizasyonun zorlaşmasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda malignite gelişimi olmayan grupta 493 hastada (%20,7) dokuda *H. pylori* pozitif saptanmış olup bu hastaların %73,8'inin eradikasyon tedavi aldığı saptandı. Mide kanseri gelişen grupta 9 hastada dokuda *H. pylori* pozitif saptanmış olup bu hastaların %55,5 'inin eradikasyon tedavisi aldığı saptandı. 2019 yılında Gawron ve arkadaşlarının yaptığı sistematik analizda *H. pylori* enfeksiyonu olan GIM'li hastalarda, *H. pylori* tedavisi, plaseboya kıyasla daha düşük mide kanseri riskiyle ilişkilendirildi ancak istatiksel olarak anlamlı saptanmadı (95). Çalışmamızda mide kanseri gelişen grupta *H. pylori* eradikasyon tedavi oranı malignite gelişimi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Tartışmalara rağmen, *H. pylori* enfeksiyonu tedavi etmenin GIM'li tüm hastalar için makul bir yaklaşım olacağı görülmektedir.

Dünya çapında, GIM'lı hastalar arasında mide kanserinin tahmini yıllık insidans oranları literatürde oldukça değişkendir. 100.000 kişide 72 ile 1950 arasında değişmektedir (93). Çalışmamızda 2500 gastrointestinal metaplazi vakasından 119'unda (%4,8) mide kanseri tespit edildi. Bu kanserlerin 98'i (%82,4) GIM tanısıyla aynı anda, 21'i (%17,6) ise GIM tanısı konulduktan sonra takiplerde teşhis edildi. 80 hastada (%67,2) adenokarsinom, 36 hastada

(%30,3) Nöroendokrin tümör, 3 hastada (%2,5) ise Gastrointestinal stromal tümör izlendi. Adenokarsinom insidansı %3,2 olarak saptandı. Kanser tanısı anındaki medyan yaş 62 (61,7±13,2 yıl) yıldı. Kaiser Permanente Southern California veritabanında listelenen GIM'li hastaların analizinde, %2,7'sine mide kanseri teşhisi konuldu; mide kanseri vakalarının neredeyse %70'i GIM tanısı sırasında tespit edildi (113).

Gastrik tutulumun yayılımına göre GIM, yaygın GIM ve sınırlı GIM olmak üzere iki gruba ayrılır. Sınırlı GIM midenin sadece antrum veya incisura angularis bölgelerinde olan intestinal metaplazi türüdür. Yaygın GIM midenin korpusu ile birlikte antrum ve/veya incisura angularis bölgelerini kapsayan intestinal metaplazi türüdür. Özellikle yalnızca korpus bölgesinde tespit edilen metaplazi, geniş metaplaziyi temsil edebilir. Yaygın tipte malignite görülme riski daha yüksek olarak saptanmıştır (9–11).

Çalışmamızda tanı anında GIM saptanan 2742 biyopsi biyopsi değerlendirildiğinde 2042'sinde antrumda, 530'unde korpusta, 33'ünde incisura angulariste, 47'sinde fundusta, 44'ündede kardiyada 6'sında anastomoz hattında GIM saptandı. 40 biyopsinin alındığı yer bilinmiyordu. 2021 yılında Cruz-Cruz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GIM saptanan 5894 biyopsi değerlendirildiğinde 4016'sında antrumda, 1513'ünde korpusta, 102'sinde incisura angulariste, 45'inde fundusta, 20'sinde kardiyada GIM saptandı. 198 biyopsinin alındığı yer bilinmiyordu (125). Çalışmamızda malignite gelişimi olan grupta tanı anında GIM antrumda saptanma oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü. Malignite gelişimi olan grupta tanı anında GIM'ın korpus, fundus, kardiya, incisurada saptanma oranı malignite gelişimi olmayan gruptan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. Gastrik biyopsi örneklerinin tamamı modifiye Sydney protokolü kullanılarak elde edilmemiş olması nedenli GIM yaygınlığı objektif olarak değerlendirilemedi. Ancak malignite gelişen grupta GIM'nin antrum dışındaki bölgelerde daha yüksek oranlarda saptanmış olması yaygınlıkla ilişkilendirilebilir.

GIM hematoksilen ve eozin boyama (H&E boyama) ile histolojiye dayanarak komplet tip GIM ve inkomplet tip GIM olarak sınıflandırılır (12).

Komplet tip GIM; siyalomüsin salgılayan goblet hücreleri, fırçamsı kenar içeren eozinofilik enterositlerden oluşan ince bağırsak epiteline benzemektedir. İnkomplet tip GIM; fırçamsı kenarın olmaması ve sitoplazmada değişken büyüklükte, çok sayıda düzensiz mukus damlacıkları içermesi ile kolon epitel fenotipine benzer özelliktedir (11). GIM alt tiplemesinin gastrik kanser riskinin değerlendirilmesinde bilimsel kanıta sahiptir (109). İnkomplet GIM, komplet GIM'e kıyasla daha yüksek oranda mide kanseri gelişme riski ile ilişkilidir (11,95,113). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde inkomplet GIM grubunda malignite gelişimi komplet GIM grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek saptandı. İnkomplet GIM'li hastalarda adenokarsinom gelişimi komplet grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti. İnkomplet GIM'li hasta grubunda NET malignite gelişimi komplet GIM hasta grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü.

Çalışmamızda exitus oranı inkomplet GIM grubunda komplet GIM grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksek saptandı. Bu durumun inkomplet GIM'li hastalarda daha yüksek mide kanseri gelişim riskine bağlı olarak geliştiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda inkomplet GIM'lı hastaların %54,3'ü, komplet GIM'll hastaların %57,2'si erkek cinsiyetteydi. Ancak komplet ve inkomplet grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0,225$). 2020 yılında Tayland'da Aumpan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (119) inkomplet GIM'lı hastaların %55,2'si, komplet GIM'li hastaların %53,1'i erkek cinsiyetteydi, ancak komplet ve inkomplet grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık saptanmamıştı ($p=0,834$). Çalışmamızda olduğu gibi iki GIM tipi de erkek egemenliği gösteriyordu.

Çalışmamızda komplet GIM saptanan ve inkomplet GIM saptanan hasta grupları arasında alkol, sigara kullanım oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. 2020 yılında Tayland'da Aumpan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (119) da benzer şekilde inkomplet ve komlet GIM'li hastalar arasında alkol, sigara kullanım oranı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (119).

Sonuç olarak çalışmamızda GIM tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelendiğinde inkomplet tip gastrik intestinal metaplaziye sahip olmanın malignite riskini komplet tip gastrik intestinal metaplaziye göre anlamlı olarak artırdığı saptandı. Antrum dışı bölgelerde intestinal metaplazi saptanan hastalar malignite gelişim riski açısından daha yüksek olarak bulundu. Malign gruptaki hastalarda erkek cinsiyet oranı daha yüksekti. Malignite gelişen grupta *H. pylori* eradikasyon tedavisi oranları daha düşük olarak saptandı. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların sigara ve alkol kullanım öyküsü, ailede malignite öyküsü gibi GIM risk faktörlerinin tüm hastalarda kayıt altına alınmamış olması, gastrik biyopsi örneklerinin tamamının modifiye Sydney protokolü kullanılarak elde edilmemiş olması, *H. pylori* tanısı için birden fazla tanı testinin kullanılmamış olması, hastaların takiplerine düzenli gelmemiş olması çalışmamızı kısıtlayan özelliklerdir.

Mide kanserine bağlı insidans ve ölüm oranları azalmış olsa da yeni vaka ve ölüm sayısı ihmal edilebilir düzeyde değildir. Mide kanserinin prognozu evrelere bağlı olarak değişmektedir. İleri mide kanseri için 5 yıllık sağ kalım oranları %20'den düşükken erken evre mide kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranlarının %90-95'in üzerindedir. Bu nedenle mide kanseri risk faktörlerine maruziyeti azaltmak ve erken tanı elde etmek için çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Mide kanserinin yüksek risk grubunda yönetimin bireyselleştirilmesi önemlidir. GIM prekanseröz bir lezyon olduğu için kanserleşme riski yüksek hastaların saptanması hastaların yönetimine karar vermede önemlidir. GIM saptanmış olan hastalarda temel amaç mide kanseri gelişme riski yüksek hastaların belirlenmesi ve buna yönelik önlemler alınması olmalıdır. GIM'li hastaların takibini etkileyen birden çok faktör olduğu için hastaların takibinde standart bir algoritma ortaya koymak zordur. Özellikle ileri yaşta, erkek cinsiyette ve sigara kullanım öyküsü olan, yaygın ve inkomplet intestinal metaplazi saptanan hastalarda takip aralıklarının kısaltılması, mide kanserinin erken tanısının sağlanması için daha fazla biyopsi örneklemesi yapılması kanaatindeyiz. GIM tanısı almış *H. pylori* ile enfekte olan hastalarda *H. pylori* eradikasyonu verilmesini önermekteyiz. Sigarayı bırakma ve alkol alımının azaltılması dahil olmak üzere risk faktörü modifikasyonunu

vurgulamalıdır. GIM tanısı alan hastalarda mide kanseri gelişimi için risk faktörlerini daha iyi anlamak, endoskopik gözetim gerekliliği ve sıklığını belirlemekte yol gösterici olacaktır. Bu bağlamda, mide kanserini önlemede ve erken tanısında en etkili stratejiyi belirlemek için geniş çaplı kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin . 2024;74(3):229-63.

2.Kanser İstatistikleri: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri (Erişim tarihi: 14 Aralık 2024)

3. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(2):261-84.

4. Thuler LCS. The epidemiology of stomach cancer. Gastrointestinal Cancers. 2022;101-10.

5. Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012;3(3):251.

6. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst. 1991;83(9):640-3.

7. Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process: 1992; 15;52(24):6735-40.

8. 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;13(6):596.

9. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20(10):1161-81.

10. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. Gastrointest Endosc. 2010;71(7):1150-8.

11. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):493.

12. Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA, Piazuelo MB. Histologic subtyping of gastric intestinal metaplasia: Overview and considerations for clinical practice. Gastroenterology. 2020;158(3):745.

13. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. J Cancer Prev. 2015;20(1):25-40.

14. Choi CE, Sonnenberg A, Turner K, Genta RM. High prevalence of gastric preneoplastic lesions in East Asians and Hispanics in the USA. Dig Dis S ci. 2015;60(7):2070-6.

15. Khazaaleh S, Alomari M, Rashid MU, Castaneda D, Castro FJ. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. Cleve Clin J Med. 2024;91(1):33-9.

16. Hu Z, Ajani JA, Wei Q. Molecular epidemiology of gastric cancer: Current status and future prospects. Gastrointest Cancer Res. 2007;1(1):12.

17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021;149(4):778-89.

18. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer. BMJ. 2013;347.

19. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-9.

20. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer in Europe. Gut. 1997;41(2):142.

21. Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, et al. Characteristics of gastric carcinoma invading the muscularis propria. J Surg Oncol. 2005;92(2):104-8.

22. An JY, Kang TH, Choi MG, et al. Borrmann Type IV: An independent prognostic factor for survival in gastric cancer. J Gastrointest Surg. 2008;12(8):1364-9.

23. Polkowski W, Van Sandick JW, Offerhaus GJA, et al. Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Ann Surg Oncol. 1999;6(3):290-7.

24. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. J Transl Med. 2013;11(1):58.

25. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet. 1999;36(12):873.

26. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182-8.

27. Kawamura H, Kondo Y, Osawa S, et al. A clinicopathologic study of mucinous adenocarcinoma of the stomach. Gastric Cancer. 2001;4(2):83-6.

28. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, et al. Risk factors for gastric cancer in Latin-America: A meta-analysis. Cancer Causes Control. 2012;24(2):217.

29. Carcas LP. Gastric cancer review. J Carcinog. 2014;13(1):14.

30. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. Br J Cancer. 2009;102(2):237.

31. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: Factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev. 2010;23(4):713-39.

32. Grantham T, Ramachandran R, Parvataneni S, et al. Epidemiology of Gastric Cancer: Global Trends, Risk Factors and Premalignant Conditions. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2023;13(6):100.

33. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;323(8390):1311-5.

34. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.

35. Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. World J Gastrointest Oncol. 2016;8(2):147-58.

36. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: A systematic review of studies with national coverage. Dig Dis Sci. 2014;59(8):1698-709.

37. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin North Am. 2000;29(3):559-78.

38. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. Gastroenterology. 2024;166(4):605-19.

39. Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. 2014;20(18):5461-73.

40. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345(11):784-9.

41. Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90.

42. Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, et al. Review article: Inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis – a perigenetic pathway. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(1):82-9.

43. Basso D, Zambon CF, Letley DP, et al. Clinical relevance of Helicobacter pylori cagA and vacA gene polymorphisms. Gastroenterology. 2008;135(1):91-9.

44. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of Helicobacter pylori cagA expression in response to salt. Cancer Res. 2007;67(10):4709-15.

45. Con SA, Con-Wong R, Con-Chin GR, et al. Serum pepsinogen levels, Helicobacter pylori CagA status, and cytokine gene polymorphisms associated

with gastric premalignant lesions in Costa Rica. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(12):2631-6.

46. Imperial M, Tan K, Fjell C, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: serology vs. urea breath test. In: Warren BG, editor. Microbiol Spectr. 2024;12(11):e01084-24.

47. Ghazanfar H, Javed N, Reina R, et al. Advances in diagnostic modalities for Helicobacter pylori infection. Life. 2024;14(9):1170.

48. Yamaguchi H, Osaki T, Taguchi H, et al. Relationship between expression of HSP60, urease activity, production of vacuolating toxin, and adherence activity of Helicobacter pylori. J Gastroenterol. 1998;33(Suppl. 10):6-9.

49. Miwa H, Kikuchi S, Ohtaka K, et al. Insufficient diagnostic accuracy of imported serological kits for Helicobacter pylori infection in Japanese population. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000;36(2):95-9.

50. Tabata H, Fuchigami T, Kobayashi H, et al. Helicobacter pylori and mucosal atrophy in patients with gastric cancer: A special study regarding the methods for detecting Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 1999;44(10):2027-34.

51. De Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of premalignant gastric lesions: Implications for the development of screening and surveillance strategies. Helicobacter. 2007;12(Suppl. 2):22-31.

52. Blaser MJ, Berg DE. Helicobacter pylori genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest. 2001;107(7):767-73.

53. Correa P, Houghton JM. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 2007;133(2):659-72.

54. Freedman ND, Derakhshan MH, Abnet CC, et al. Male predominance of upper gastrointestinal adenocarcinoma cannot be explained by differences in tobacco smoking in men versus women. Eur J Cancer. 2010;46(13):2473.

55. Lindblad M, Rodríguez LAG, Lagergren J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. Cancer Causes Control. 2005;16(3):285-94.

56. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, et al. Sex hormones, hormonal interventions and gastric cancer risk: A meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;21(1):20.

57. Ibrahim A, Morais S, Ferro A, Lunet N, Peleteiro B. Sex-differences in the prevalence of Helicobacter pylori infection in pediatric and adult populations: Systematic review and meta-analysis of 244 studies. Dig Liver Dis. 2017;49(7):742-9.

58. Shah D, Bentrem D. Environmental and genetic risk factors for gastric cancer. J Surg Oncol. 2022;125(7):1096.

59. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. Relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. Br Med J. 1953;1(4814):799.

60. Vasan SK, Hwang J, Rostgaard K, et al. ABO blood group and risk of cancer: A register-based cohort study of 1.6 million blood donors. Cancer Epidemiol. 2016;44:40-3.

61. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: A cohort study. Am J Epidemiol. 2010;172(11):1280-5.

62. Wang Z, Liu L, Ji J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: A case-control study and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2012;13(10):13308-21.

63. Sievers ML. Hereditary aspects of gastric secretory function. Race and ABO blood groups in relationship to acid and pepsin production. Am J Med. 1959;27(2):246-55.

64. Paré G, Chasman DI, Kellogg M, et al. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: Results of a genome-wide association study of 6,578 women. PLoS Genet. 2008;4(7):e1000118.

65. Yu H, Xu N, Li ZK, et al. Association of ABO blood groups and risk of gastric cancer. Int J Cancer. 2019;109(4):309-13.

66. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. Clin Nutr. 2012;31(4):489-98.

67. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. Int J Epidemiol. 1996;25(3):494-504.

68. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances Helicobacter pylori colonization in C57BL/6 mice. Cancer Res. 1999;59(19):4823-8.

69. Takahashi M, Nishikawa A, Furukawa F, et al. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Carcinogenesis. 1994;15(7):1429-32.

70. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, et al. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. J Natl Cancer Inst. 1975;55(1):101-6.

71. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006;98(15):1078-87.

72. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007;10(2):75-83.

73. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: Case-control and meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2007;16(4):312-27.

74. Fang X, Wei J, He X, 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;51(18):2820-32.

75. Nomura AMY, Wilkens LR, Henderson BE, et al. The association of cigarette smoking with gastric cancer: The multiethnic cohort study. Cancer Causes Control. 2011;23(1):51.

76. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, et al. Tobacco smoking and gastric cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(12):800-7.

77. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: A pooled analysis of two prospective studies in Japan. Int J Cancer. 2004;112(6):1049-55.

78. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control. 2008;19(7):689-701.

79. Praud D, Rota M, Pelucchi C,et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. Eur J Cancer Prev. 2018;27(2):124-133.

80. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer. 2003;107(4):629-34.

81. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Ann Oncol. 2012;23(1):28-36.

82. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. Chem Biol Interact. 2021;336:109365.

83. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: Genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol. 2015;16(2):e60-70.

84. Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? Asia Pac J Clin Oncol. 2022;18(4):353-62.

85. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, et al. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017;23(13):2435.

86. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet. 1975;306(7924):58-60.

87. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: A cohort study in Slovenia. Int J Cancer. 1994;57(3):324-9.

88. Korean J. Diffuse type gastric cancer. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2022;22(1):11-17.

89. Heilmann KL, Höpker WW. Loss of differentiation in intestinal metaplasia in cancerous stomachs: A comparative morphologic study. Pathol Res Pract. 1979;164(3):249-58.

90. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. Gut. 1997;40(3):297-301.

91. Peek RM, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. J Pathol. 2006;208(2):233-48.

92. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst. 1970;44(2):297-306.

93. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia—Epidemiology and risk factors. Gastroenterology. 2020;158(3):732-744.e16.

94. Leung WK, Sung JJY. Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(7):1209-16.

95. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia—Natural history and clinical outcomes. Gastroenterology. 2020;158(3):705-731.e5.

96. Kim HJ, Choi BY, Byun TJ, et al. The prevalence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia according to gender, age and Helicobacter pylori infection in a rural population. J Prev Med Public Health. 2008;41(6):373-9.

97. Kim N, Park RY, Cho S Il, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea: Long-term follow-up. J Clin Gastroenterol. 2008;42(5):448-54.

98. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. World J Gastrointest Oncol. 2019;11(9):665.

99. Kneller RW, You WC, Chang YS, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. J Natl Cancer Inst. 1992;84(16):1261-6.

100. Russo A, Maconi G, Spinelli P, et al. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in H. pylori-positive subjects. Am J Gastroenterol. 2001;96(5):1402-8.

101. 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;64(5):1079-88.

102. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol. 1993;46(3):235-40.

103. Teglbjerg P, Nielsen HO. "Small intestinal type" and "colonic type" intestinal metaplasia of the human stomach, and their relationship to the

histogenetic types of gastric adenocarcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1978;86A(1-6):351-5.

104. Matsukura N, Kawachi T, Aoyagi M, et al. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation of complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. J Natl Cancer Inst. 1980;65(2):231-40.

105. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. Histochem J. 1981;13(6):931-9.

106. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: 1990;50(15):4731-6. PMID: 2369747.

107. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative Link for Gastritis Assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. Hum Pathol. 2011;42(10):1539-44.

108. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. Gut. 1985;26(12):1319-26.

109. González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, et al. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk: A review of the evidence. Int J Cancer. 2013;133(5):1023-32.

110. Silva S, Filipe MI. Intestinal metaplasia and its variants in the gastric mucosa of Portuguese subjects: A comparative analysis of biopsy and gastrectomy material. Hum Pathol. 1986;17(10):988-95.

111. Spicer SS. Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. J Histochem Cytochem. 1965;13(3):211-34.

112. Sheahan DG, Jervis HR. Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances. 1976;146(2):103-31.

113. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, et al. Risk of gastric cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1420-5.

114. Choi AY, Strate LL, Fix MC, et al. Association of gastric intestinal metaplasia and East Asian ethnicity with the risk of gastric adenocarcinoma in a U.S. population. Gastrointest Endosc. 2018;87(4):1023-8.

115. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, et al. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(19):5903-11.

116. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: A meta-analysis. Digestion. 2011;83(4):253-60.

117. Olmez S, Aslan M, Erten R, et al. 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.

118. Huang RJ, Ende AR, Singla A, et al. Prevalence, risk factors, and surveillance patterns for gastric intestinal metaplasia among patients undergoing upper endoscopy with biopsy. Gastrointest Endosc. 2020;91(1):70-77.e1.

119. Aumpan N, Vilaichone RK, Nunanan P, et al. Predictors for development of complete and incomplete intestinal metaplasia (IM) associated with H. pylori infection: A large-scale study from low prevalence area of gastric cancer (IM-HP trial). PLoS One. 2020;15(10):e0239434.

120. Liu KSH, Wong IOL, Leung WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. World J Gastroenterol. 2016;22(3):1311.

121. Altıntaş MM. Helicobacter pylori enfeksiyonunu endoskopi ile nasıl teşhis etmeliyiz? Biyopsi almış olmak yeterli mi? South Clin Istanb Eurasia. 2021;33(1):70-4.

122. Saniee P, Shahreza S, Siavoshi F. Negative effect of proton-pump inhibitors (PPIs) on Helicobacter pylori growth, morphology, and urease test and recovery after PPI removal – An in vitro study. Helicobacter. 2016;21(2):143-52.

123. Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: Histology. Ann Transl Med. 2015;3(1):10.

124. Hwang YJ, Choi Y, Kim N, et al. The difference of endoscopic and histologic improvements of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. Dig Dis Sci. 2022;67(7):3055-66.

125. Cruz-Cruz JJ, González-Pons M, Cora-Morges A, et al. Gastric intestinal metaplasia: Demographic and epidemiological characterization in Puerto Rican Hispanics (2012-2014). Gastroenterol Res Pract. 2021;2021:9806156.

TEŞEKKÜR

Tez hazırlık sürecim boyunca bilgisini, deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Selim Giray Nak'a, başasistanlığım süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Pehlivan başta olmak üzere uzmanlık eğitimime tecrübeleri ile katkıda bulunan tüm değerli İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimine 'Nefronun Çömezleri' olarak birlikte başladığım ve sonrasında beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum desteklerini hep hissetttiğim Dr. Gül Ada Tak ve Dr. Kübra Özerik Ayaydın'a; uzmanlık serüvenimin bana kattığı en değerli parçalardan olan beraber gülüp beraber ağladığım canım arkadaşım Dr. Lalenur Akyüz'e; asistanlık sürecinin zorluklarının yanı sıra hayatın karşıma çıkarttığı her türlü zorlukta yanımda olan Dr. Fahri Güven Çakır , Dr. Halil İbrahim Bircan ve Dr. Meltem Öz'e,

Uludağ Dahiliye ailesinin bir parçası olan tüm iç hastalıkları araştırma görevlisi arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, hemşire ve personelimize,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim kardeşim Çağdaş Kılıç'a, tez hazırlık sürecimde her ihtiyacım olduğunda mesafelere aldırmadan yanımda olan Başak Kılıç'a,

Bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan, desteklerini sevgilerini her zaman hissettiğim, varlıklarıyla bana güç veren hayattaki en büyük şansım canım annem Zarife Gürbüz ve babam Metin Gürbüz'e

Saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

8 Mart 1993 tarihinde Denizli ilinde doğdum. İlköğretimi 1999-2007 yıllarında Canaydın İlköğretim Okulu'nda tamamladım. 2007 yılında Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi'nde eğitime başladım, 2011 yılında mezun oldum. 2011-2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamlayarak mezun oldum. Mezuniyet sonrası Bursa Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak 9 ay görev yaptım.

Haziran 2020'de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Dr. Büşra GÜRBÜZ

Bursa Uludağ Üniveristesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2024