

GASTRİK ADENOKARSİNOM VE GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ: KLİNİK, TANI VE CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:

PROF. DR. HAMİT SİNAN HATİPOĞLU



BİDGE Yayınları

**Gastrik Adenokarsinom ve Gastroözofageal Reflü: Klinik,
Cerrahi Ve Moleküler Yaklaşımlar**

Editör: Prof. Dr. Hamit Sinan HATİPOĞLU

ISBN: 978-625-8821-84-0

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-09-01

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

MİDE KANSERLERİNDE TOTAL SİALİK ASİT, GLUTATYON, MALONDİALDEHİT SEVİYELERİ VE BU PARAMETRELERİN BİRBİRİ İLE VE KANSER EVRESİ İLE İLİŞKİSİ	1
--	---

*YILDIRAY DADÜK, SOYKAN ARIKAN, AHMET KUCAKUŞAK, ELİF
ÖZKÖK*

GASTRİK ADENOKARSİNOM	26
-----------------------------	----

YILDIRAY DADÜK

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI: PATOFİZYOLOJİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	93
--	----

YILDIRAY DADÜK

BÖLÜM 1

MİDE KANSERLERİNDE TOTAL SİALİK ASİT, GLUTATYON, MALONDİALDEHİT SEVİYELERİ VE BU PARAMETRELERİN BİRBİRİ İLE VE KANSER EVRESİ İLE İLİŞKİSİ

YILDIRAY DADÜK¹

SOYKAN ARIKAN²

AHMET KUCAKUŞAK³

ELİF ÖZKÖK⁴

Giriş

Mide kanseri (MK), küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve dünya genelinde kansere bağlı mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Uluslararası epidemiyolojik veriler, mide kanserin en sık tanı konulan malignitelerden biri olduğunu ve özellikle geç evrede tanı, agresif tümör biyolojisi ile belirgin moleküler heterojenite nedeniyle yüksek mortalite oranlarıyla ilişkili olduğunu belirtilmiştir (Rawla & Barsouk, 2019; Sexton & ark., 2020). Cerrahi teknikler, perioperatif

¹Op. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Gastroenterolojik Cerrahisi, Orcid: 0000-0002-3568-2764

²Prof. Dr., Başakşehir Cam ve Sakura Şehir Hastanesi, Onkoloji Cerrahisi, Orcid: 0000-0001-7132-6161

³Doç. Dr., İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Orcid: 0000-0001-9685-6660

⁴Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü, Nörobilim Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-4124-2607

kemoterapi, immünoterapötik yaklaşımlar, moleküler profillem ve hedefe yönelik tedavilerde kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen, özellikle ileri evre hastalarda uzun dönem sağkalım sonuçlarının belirsizliği devam etmektedir (Sexton & ark., 2020).

Mide kanseri gelişimi; *H. pylori* enfeksiyonu, diyet, sigara, çevresel maruziyetler ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda etiyolojik faktörün etkileşimiyle ilişkilidir (Rawla & Barsouk, 2019). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, diyetle alınan karsinojenler, sigara kullanımı, kronik gastrit ve oksidatif stres; birbirleriyle bağlantılı inflamatuvar ve moleküler yollar aracılığıyla gastrik mukozal hasara ve malign transformasyona yol açabilir (Pizzino & ark., 2017; Braga-Neto & ark., 2021). Artan kanıtlar oksidatif stres ve anormal glikozilasyonun yalnızca tümör başlangıcında değil; aynı zamanda invazyon, metastatik yayılım, anjiyogenez ve immün kaçış süreçlerinde etkili olduğunu göstermektedir (Zhou & ark., 2020; Gupta & ark., 2023; Dharshini & ark., 2020).

Mide kanseri yönetimindeki temel sorunlardan biri, erken evre hastalığı saptayabilecek ve tümör davranışını doğru biçimde öngörebilecek yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyobelirteçlerin olmamasıdır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9) gibi geleneksel tümör belirteçleri, düşük tanısal duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle özellikle erken evre mide kanserinin saptanmasında sınırlı tanısal değere sahiptir (Marrocco & ark., 2017). Bu nedenle, oksidatif stres, inflamasyon ve glikozilasyon bozuklukları ile ilişkili biyobelirteçler üzerine çalışmalar giderek artmakta; bu belirteçlerin mide tümör biyolojisini ve hastalık progresyonunu daha doğru yansıtabileceği düşünülmektedir (Marrocco & ark., 2017; Zhou & ark., 2020).

Total siyalik asit (TSA), glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA), mide kanser biyolojisinin farklı ancak birbiriyle ilişkili patofizyolojik süreçlerini yansıtan önemli biyobelirteçler arasındadır. TSA, malign transformasyon ve tümöre bağlı

hipersiyalilasyon ile ilişkili glikoprotein ve glikolipid metabolizmasındaki değişiklikleri gösteren biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (Zhou & ark., 2020). GSH, hücre içi redoks homeostazının korunmasından ve hücrelerin oksidatif hasara karşı savunulmasından sorumlu önemli endojen antioksidan savunma moleküllerinden biridir (Kwon & ark., 2019; Kennedy & ark., 2020). Buna karşılık MDA, aşırı reaktif oksijen türü (ROS) aktivitesi sonucu oluşan lipid peroksidasyonu ve oksidatif membran hasarının tanımlayan bir göstergesidir (Ghonimi & ark., 2021; Barrera & ark., 2018; Ma & ark., 2013).

Oksidatif stres, antioksidan tükenmesi ve anormal glikozilasyon arasındaki etkileşimler, mide karsinogenezin moleküler ve biyolojik temellerinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlayabilir. Süregelen ROS birikimi; DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon, kronik inflamatuvar sinyalleşme, epigenetik düzensizlikler ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) ile hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α) gibi onkojenik yolların aktivasyonuna neden olabilir (Dharshini & ark., 2020). Ayrıca değişmiş glikozilasyon ve hipersiyalilasyon; tümör hücre yüzey yapısını ve hücrel adezyon özelliklerini değiştirerek immün kaçışı kolaylaştırmakta ve metastatik kapasiteyi artırabilmektedir (Huang & ark., 2022; Jiang & ark., 2025).

TSA, GSH ve MDA arasındaki biyolojik ilişkilerin anlaşılması; mide kanserinde tanısal doğruluğu, prognostik değerlendirmeyi ve tedavi yaklaşımlarını geliştirebilecek biyobelirteç stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Bu bölüm, 2006 yılında İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tamamlanan Genel Cerrahi uzmanlık tezinde elde edilen klinik veriler temel alınarak hazırlanmış; güncel bilimsel literatür doğrultusunda yeniden gözden geçirilmiş, genişletilmiş ve kitap bölümü formatına uyarlanmıştır

Mide Karsinogenezin Moleküler ve Hücresel Temelleri

Kronik İnflamasyon ve Mide Tümör Başlangıcı

Mide karsinogenez; kronik inflamasyon, oksidatif hasar, genomik instabilite ve ilerleyici moleküler düzensizliklerle karakterize edilen oldukça kompleks, çok basamaklı bir biyolojik süreçtir (Rawla & Barsouk, 2019; Sexton & ark., 2020). Mide kanseri ile ilişkili etiyolojik faktörler arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, en önemli etkenlerden biridir (Rawla & Barsouk, 2019). *H. pylori* ilişkili gastrit; nötrofiller, makrofajlar, lenfositler ve proinflamatuvar sitokinlerin yer aldığı kronik bir inflamatuvar yanıtı başlatarak gastrik mukozada oksidatif stres ile ilişkili doku hasarına neden olabilir (Braga-Neto & ark., 2021).

H. pylori ile ilişkili kronik gastrit, ilerleyici atrofik ve metaplastik değişiklikler aracılığıyla gastrik karsinogenez riskini artırabilir (Rawla & Barsouk, 2019). Karsinogenez süreci boyunca aşırı reaktif oksijen türü (ROS) üretimi; DNA hasarı, mitokondriyal disfonksiyon, lipid peroksidasyonu ve epigenetik düzensizlikler aracılığıyla genomik instabiliteyi artırarak malign transformasyona neden olabilir (Pizzino & ark., 2017; Dharshini & ark., 2020; Davalli & ark., 2018).

Onkojenik Sinyal Yolakları

Kronik oksidatif stres ve inflamatuvar uyarılar, NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek hücresel proliferasyon, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptoz direnci ile ilişkili genlerin ekspresyonunda artışa neden olabilir (Dharshini & ark., 2020). Ayrıca inflamatuvar sitokin üretimini artırmakta ve biyolojik olarak tümör gelişimini destekleyen bir tümör mikroçevresi oluşturmaktadır.

Mide kanseri progresyonunda rol oynayan diğer önemli yollardan biri, tümör hücre proliferasyonu, metabolik adaptasyon, hücresel sağkalım ve apoptoza direnç süreçlerini düzenleyen

fosfatidilinozitol-3-kinaz/protein kinaz B/memeli rapamisin hedefi (PI3K/AKT/mTOR) kaskadıdır (Sexton & ark., 2020). Mide kanserinde Wnt/ β -katenin yolağındaki moleküler değişiklikler tümör gelişimi ve progresyonunda rol oynar (Zeng & Jin, 2021).

Genetik düzeyde ise TP53 mutasyonları, HER2 amplifikasyonu, mikrosatellit instabilitesi ve anormal DNA metilasyonu gibi değişiklikler; genomik denetim mekanizmalarını bozarak, kontrolsüz proliferasyonu ve tümör progresyonunu kolaylaştırabilir (Sexton & ark., 2020; Zeng & Jin, 2021). Bu moleküler anormallikler mide kanserinin biyolojik heterojenitesini ortaya koymakta ve hasta popülasyonları arasında gözlenen değişken klinik davranışı açıklayabilir.

Oksidatif Stres Mekanizması

Oksidatif stres, mide kanserinde kronik inflamasyon ile malign transformasyon arasındaki temel mekanistik bağlantılardan birini oluşturur (Braga-Neto & ark., 2021). İnflamatuvar hücreler ve tümör ilişkili metabolik aktivite tarafından üretilen reaktif oksijen türleri; oksidatif DNA hasarı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir (Dharshini & ark., 2020; Davalli & ark., 2018). ROS birikimi ayrıca NF- κ B ve HIF-1 α gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederek anjiyogenez, inflamasyon, metastatik sinyalleşme ve tümör hücre sağkalımını destekler (Dharshini & ark., 2020).

Önemli olarak, oksidatif stres yalnızca tümör büyümesinin sekonder bir sonucu olarak değerlendirilmemelidir. Artan kanıtlar, oksidatif hasarın; sürekli genomik instabilite, inflamatuvar amplifikasyon, metabolik yeniden programlanma ve hücresel homeostazın bozulması yoluyla gastrik karsinogeneze aktif olarak katkıda bulunabilir (Braga-Neto & ark., 2021; Dharshini & ark., 2020).

Mide Kanserinde Oksidatif Stres ve Reaktif Oksijen Türleri

Oksidatif Stresin ve Biyolojik Önemi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin, hücre içi redoks dengesini sürdürmekten sorumlu endojen antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesini aşması sonucu ortaya çıkan patolojik bir durumdur (Marrocco & ark., 2017; Pizzino & ark., 2017). Fizyolojik koşullar altında ROS; hücre içi sinyalizasyon, immün savunma, apoptoz regülasyonu ve hücrel adaptasyon süreçlerinde rol oynar. Bununla birlikte, aşırı ROS birikimi; lipidler, proteinler, nükleik asitler ve mitokondriyal yapılar üzerinde oksidatif hasara yol açabilir (Pizzino & ark., 2017).

Oksidatif hasarda rol oynayan ROS türleri arasında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri ve peroksinitrit yer alır. Bu reaktif moleküller; membran bütünlüğünü bozabilen, mitokondriyal fonksiyonları zayıflatabilen ve geri dönüşümsüz DNA hasarını tetikleyebilen zincir reaksiyonlarını başlatmaktadır (Pizzino & ark., 2017; Davalli & ark., 2018). Mide kanserinde ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkili kronik inflamasyon, sürekli ROS maruziyeti ve ilerleyici mukozal hasarla karakterize bir oksidatif mikroçevrenin oluşmasına neden olabilir (Braga-Neto & ark., 2021).

ROS Aracılı Karsinojenik Mekanizmalar

ROS, birbiriyle ilişkili çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla mide karsinogenezine yol açabilir. Persistan oksidatif hasar; DNA zincir kırıkları, mutagenез, kromozomal instabilite ve epigenetik düzensizliklerin gelişimini teşvik ederek malign transformasyonu dönüşüme neden olabilir (Davalli & ark., 2018). ROS, mitokondriyal ve metabolik yeniden programlanmayla ilişkili redoks-duyarlı yolları etkileyerek tümör hücrelerinin hipoksik mikroçevreye adaptasyonunu ve proliferatif aktivitesini destekleyebilir (Arfin & ark., 2021).

Oksidatif stres aynı zamanda NF- κ B ve HIF-1 α gibi onkogenik transkripsiyon faktörlerini aktive etmektedir. Bu faktörler; anjiyogenez, inflamasyon, apoptoz direnci ve metastatik aktivite ile ilişkili genlerin düzenlenmesinde rol oynar (Dharshini & ark., 2020). Bu sinyal yolları aracılığıyla ROS, yalnızca doğrudan moleküler hasara neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda karsinogenezi destekleyen pro-tümöral bir mikroçevrenin gelişimine rol alır.

ROS birikiminin bir diğer önemli sonucu ise hücrel membranlarda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımını içeren lipid peroksidasyonudur (Ghonimi & ark., 2021; Barrera & ark., 2018).

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan MDA ve diğer reaktif aldehytlar, protein ve DNA gibi biyomoleküllerle etkileşerek oksidatif hücrel hasarın artırabilir (Barrera & ark., 2018).

Oksidatif Stres ve Tümör Progresyonu

Oksidatif stres, tümör başlangıcının ötesinde; invazyon, anjiyogenez, metastatik yayılım ve tedavi direnci süreçlerini etkiler (Dharshini & ark., 2020; Arfin & ark., 2021). Persistan ROS sinyalizasyonu tümör invazyonu ve metastatik progresyonu destekleyebilir (Arfin & ark., 2021). EMT, ekstraselüler matriks yeniden düzenlenmesi ve artmış hücrel motilite bu süreçte katkıda bulunan mekanizmalar arasındadır (Zeng & Jin, 2021). Bununla birlikte, ROS'un tümör biyolojisindeki etkisi bağlama bağımlıdır; gastrik kanser modellerinde GPX2 baskılanmasına bağlı ROS artışının KYNU–kynurenin–AhR sinyal eksenini değiştirerek proliferasyon ve metastatik progresyonu baskılayabildiği gösterilmiştir (Xu & ark., 2023)

Oksidatif stres ayrıca antitümör immün yanıtları baskılayarak ve tümör ilişkili immün kaçış mekanizmalarını kolaylaştırarak bağışıklık yanıtının baskılanmasına sağlar (Gupta & ark., 2023). Bununla birlikte, kronik ROS maruziyeti tümör

hücrelerinde adaptif antioksidan yanıtların gelişimini indüklemekte ve malign hücrelerin yüksek oksidatif koşullar altında sağkalımını sürdürmesine olanak sağlamaktadır (Kennedy & ark., 2020; Serrano & Medina, 2025). Bu yanıtlar, kemoterapi direnci ve hastalık progresyonuna da katkıda bulunmaktadır.

Genel olarak oksidatif stres; inflamatuvar sinyalizasyon, metabolik adaptasyon, genomik instabilite ve pro-tümöral mikroçevre oluşumu aracılığıyla tümör biyolojisini düzenleyen dinamik ve çok yönlü bir süreçtir (Dharshini & ark., 2020; Arfin & ark., 2021).

Glutasyon ve Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Glutasyonun Biyolojik Yapısı ve Fonksiyonu

Glutasyon, glutamat, sistein ve glisinden oluşan, hücrel redoks homeostazında önemli rol oynayan endojen bir tripeptid antioksidandır (Kwon & ark., 2019; Kennedy & ark., 2020). Genellikle tüm memeli hücrelerinde bulunan GSH, hücre içi redoks homeostazının korunmasında ve hücrel yapıların oksidatif hasara karşı savunulmasında rol oynamaktadır. GSH homeostazı yalnızca toplam glutasyon miktarıyla değil, glutasyonun hücre içi kompartımanlar arasındaki dağılımı ve membranlar arası taşınmasıyla da düzenlenmektedir. Sitozol, mitokondri ve diğer hücrel kompartımanlardaki glutasyon havuzlarının korunması, hücreye özgü redoks dengesinin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (Vázquez-Meza & ark., 2023).

Glutasyon peroksidaz aracılı yollarda GSH, hidrojen peroksit ve lipid hidroperoksitlerinin indirgenerek nötralize edilmesinde substrat olarak görev yapar; bu süreçte indirgenmiş glutasyon (GSH), oksitlenmiş glutatyona (GSSG) dönüşür (Kennedy & ark., 2020; Zhao & ark., 2022). Oluşan GSSG'nin glutasyon redüktaz aracılığıyla yeniden GSH'ye dönüştürülmesi, hücre içi antioksidan kapasitenin sürekliliğini sağlar. Bu antioksidan döngü,

ROS aracılı hücrel hasara karşı temel hücre içi savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Antioksidan koruyucu etkilerine ek olarak glutatyon; mitokondriyal bütünlüğün korunması, apoptoz regülasyonu, ksenobiyotik detoksifikasyonu, immün modülasyon ve DNA onarım süreçlerinde rol oynar (Kennedy & ark., 2020). Bu nedenle, glutatyon metabolizmasındaki değişiklikler karsinogenez ve tümör progresyonu etkiler.

Glutatyonun Kanser Biyolojisindeki Rolü

Erken karsinogenez sürecinde azalmış GSH düzeyleri, antioksidan savunma sistemlerini zayıflatarak hücrelerin oksidatif DNA hasarı ile mutagenезe karşı duyarlı hale getirmektedir (Kennedy & ark., 2020). Süregelen oksidatif hasar ise genomik instabiliteyi ve malign transformasyonu kolaylaştırmaktadır.

Bununla birlikte, yerleşmiş tümörlerde kanser hücreleri sıklıkla artmış glutatyon sentezi ve güçlenmiş redoks regülasyonu ile karakterize adaptif antioksidan yanıtlar geliştirmektedir (Kennedy & ark., 2020; Serrano & Medina, 2025). Bu adaptif mekanizmalar; hızlı proliferasyon, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon sonucunda oluşan kronik oksidatif mikroçevre içerisinde tümör hücrelerinin yaşamını sürdürmesine yardımcı olurken, tedavi etkinliğini azaltabilmektedir. Bu çift yönlü etki, glutatyon peroksidaz sistemi için de geçerlidir; GPX1'in kanser biyolojisinde hücrel bağlama ve tümör evresine bağlı olarak hem tümör baskılayıcı hem de tümör destekleyici özellikler gösterebildiği bildirilmiştir (Zhao & ark., 2022). Bu bağlama bağımlı işlevsellik GPX2 için de dikkat çekicidir; gastrik kanserde yüksek GPX2 ekspresyonunun tümör progresyonu, lenf nodu metastazı ve olumsuz sağkalım özellikleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Xu & ark., 2023). Yerleşmiş tümörlerde artmış glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktivitesi, hücrelerin oksidatif hasara toleransını artırarak

bazı tümör tiplerinde tedavi direncine katkıda bulunabilir (Zhao & ark., 2022; Serrano & Medina, 2025).

Mide Kanserinde Glutasyon

Çalışmalar, mide kanseri hastalarında azalmış antioksidan kapasite ve düşük serum GSH düzeyleri bulunduğunu göstermiştir (Braga-Neto & ark., 2021). Dolaşımdaki redoks biyobelirteçlerini mide kanseri hastalarında birlikte değMide kanseri hastalarında dolaşımdaki redoks sistemini kapsamlı olarak değerlendiren bir klinik çalışmada GSH düzeyi ile GPx, glutasyon redüktaz (GR) ve katalaz aktivitelerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı; buna karşılık total oksidan durum (TOS), oksidatif stres indeksi (OSI), lipid hidroperoksitleri ve nükleik asit oksidasyon göstergelerinin arttığı bildirilmiştir (Dorf & ark., 2023). H. pylori ile ilişkili kronik inflamasyon artmış oksidatif stresle ilişkilidir; mide kanseri hastalarında ise serum GSH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Braga-Neto & ark., 2021).

Azalmış glutasyon düzeyleri; artmış oksidatif stres yükünü, bozulmuş hücresel detoksifikasyonu ve lipid peroksidasyonu ile DNA hasarına karşı artmış duyarlılığı yansıtabilmektedir (Kennedy & ark., 2020). Bununla birlikte, bazı ileri evre gastrik tümörlerde tümör hücrelerinin yaşamını sürdürme ve metabolik yeniden programlanma süreçlerinin bir parçası olarak adaptif glutasyon artışı gözlenebilmektedir (Serrano & Medina, 2025). Bu heterojen bulgular, mide kanserinde glutasyon metabolizmasının yalnızca basit bir tükenme modeli üzerinden değerlendirilmemeli. Glutasyon metabolizmasındaki değişiklikler, kanser hücrelerinde oksidatif stres ile adaptif antioksidan savunma arasındaki dinamik dengeyi yansıtabilir (Kennedy & ark., 2020; Arfin & ark., 2021). Klinik veriler, bu antioksidan savunma bozukluğunun tümör progresyonuyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir; GPx aktivitesinin ileri invazyon evrelerinde daha düşük olduğu, GR ve

GSH düzeylerinin lenf nodu metastazı bulunan hastalarda azaldığı ve GSH düzeylerinin uzak metastaz, vasküler ve nöral invazyon gibi agresif tümör özellikleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dorf & ark., 2023). Glutasyon bağımlı antioksidan sistemlerin gastrik tümör biyolojisindeki rolü yalnızca sistemik GSH düzeyleriyle sınırlı değildir. Gastrik kanserde GPX2 ekspresyonunun tümör progresyonu ve metastatik davranışla ilişkili olduğu; GPX2 baskılanmasının ise proliferasyon, migrasyon, invazyon ve epitelial-mezenkimal geçişi (EMT) azaltabildiği gösterilmiştir. Bu etkinin, ROS düzeylerindeki değişikliklerle ilişkili KYNÜ–kynurenin–AhR sinyal ekseninin düzenlenmesi üzerinden gerçekleşebilir (Xu & ark., 2023)

Malondialdehit ve Lipid Peroksidasyonu

Lipid Peroksidasyon Mekanizmaları

Lipid peroksidasyonu, oksidatif stresin temel biyokimyasal sonuçlarından birini temsil etmekte olup hücrel membranlardaki çoklu doymamış yağ asitlerinin ROS aracılı oksidasyonunu içerir (Ghonimi & ark., 2021; Barrera & ark., 2018). Ayrıca membran bütünlüğünün bozulmasına ve geçirgenliğinin değişmesine, mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına, ilerleyici hücrel disfonksiyona sebep olur.

Oluşan lipid peroksidasyon ürünleri arasında malondialdehit (MDA), oksidatif hasarın en yaygın araştırılan biyobelirteçlerinden biri olmaya devam etmektedir (Ghonimi & ark., 2021; Ma & ark., 2013). MDA, membran lipidlerinin oksidatif yıkımı sırasında meydana gelir ve doku ile biyolojik sıvılardaki oksidatif membran hasarının derecesini gösterebilir.

Malondialdehitin Biyolojik Etkileri

MDA, yalnızca oksidatif stresin biyobelirteci olmayıp protein ve DNA ile etkileşerek çeşitli hücrel süreçleri etkileyebilen

biyolojik olarak aktif bir lipid peroksidasyon ürünüdür (Barrera & ark., 2018). MDA; mutajenik DNA'ya, proteinlerin çapraz bağlanmasına, hücre içi sinyal yollarını bozmasına ve genomik instabiliteye neden olabilir (Barrera & ark., 2018). Bu nedenle, lipid peroksidasyonu tümör ilişkili moleküler değişiklikleri ve hücrel disfonksiyonu desteklemektedir.

MDA ayrıca inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonunda ve oksidatif hasarın amplifikasyonunda rol oynar. NF- κ B aktivasyonu ve kronik inflamatuvar uyarı aracılığıyla lipid peroksidasyon ürünleri; anjiyogenez, proliferasyon, apoptoz direnci ve metastatik progresyonu sağlayabilir (Dharshini & ark., 2020).

Mide Kanserinde MDA

Mide kanserinde serum MDA düzeylerine ilişkin bulgular heterojendir. Bazı klinik çalışmalar serum MDA düzeylerinin arttığını bildirirken, Ma & ark. mide kanseri hastalarında serum MDA düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük bulmuştur (Ma & ark., 2013; Lu & ark., 2023). H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili kronik inflamasyon artmış oksidatif stresle ilişkilidir; mide kanseri hastalarında serum MDA düzeylerinin yükselmesi artmış lipid peroksidasyonunu desteklemektedir (Braga-Neto & ark., 2021).

Hastalık evresi, beslenme durumu, sigara kullanımı, metabolik koşullar, inflamatuvar aktivite ve laboratuvar metodolojisindeki farklılıklar oksidatif stres ölçümlerini etkileyebilmekte ve tutarsız sonuçlara sebep olabilir. Mevcut kanıtlar, MDA'nın izole bir biyobelirteç olarak değil; diğer dolaşımdaki redoks biyobelirteçleriyle birlikte, inflamatuvar aktivite, antioksidan savunma kapasitesi ve metabolik düzensizlikleri içeren çok boyutlu oksidatif stres profilinin bir bileşeni olarak değerlendirilmesinin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir (Marrocco & ark., 2017; Dorf & ark., 2023).

Total Siyalik Asit ve Aberran Glikozilasyon

Siyalik Asidin Biyolojik Önemi

Siyalik asit, hücrel membranlardaki glikoprotein ve glikolipidlerin terminal bölgelerinde bulunan negatif yüklü monosakkarittir (Zhou & ark., 2020). Hücre-hücre iletişimi, immün tanınma, membran stabilitesi ve reseptör sinyalizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Aberran sialilasyon, tümör hücrelerinde proliferasyon, migrasyon, invazyon ve metastatik davranışın artışıyla ilişkili olabilir (Zhou & ark., 2020; Jiang & ark., 2018; Jiang & ark., 2025; Hong & ark., 2026). Artmış siyalilasyon; hücrel adezyon özelliklerini değiştirerek, hücrel motiliteyi artırarak, metastatik yayılımı kolaylaştırabilir ve tümör hücreleri ile immün düzenleyici reseptörler arasındaki etkileşimleri modüle edebilir (Huang & ark., 2022).

Mide Kanserinde Total Siyalik Asit

Yüksek total siyalik asit (TSA) düzeyleri, malignite ile ilişkili değişmiş glikozilasyon ve siyalilasyon süreçlerini yansıtabilecek biyokimyasal göstergeler arasında değerlendirilmektedir. Tümör hücrelerinde meydana gelen aberran siyalilasyon, hücre yüzeyindeki glikoprotein ve glikolipidlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinde değişikliklerle ilişkilidir (Zhou & ark., 2020).

Bazı çalışmalar, yüksek TSA düzeylerinin artmış tümör agresifliği, metastatik kapasite ve değişmiş tümör-konak etkileşimleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Cui & ark., 2022). Bununla birlikte, TSA malignite belirteci olarak yararlı görünse de hastalık evresi ve tümör progresyonuna ilişkin prognostik değeri çalışmalar arasında tutarsızlık göstermektedir.

Önemli olarak, aberran glikozilasyon yalnızca tümör büyümesinin pasif bir biyokimyasal sonucu olarak değerlendirilmemelidir. Aksine, hipersiyalilasyon; tümör invazyonu, immün kaçış, metastatik yayılım ve tümör mikroçevresi biyolojisinin modülasyonuna etkileyebilir (Huang & ark., 2022; Hong & ark., 2026). Yakın dönem moleküler çalışmalar, siyalik asit metabolizmasına dayalı gastrik kanser alt gruplarının farklı tümör mikroçevresi özellikleri ve klinik sonuçlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Jiang & ark., 2025). Ayrıca ST3GAL1'in gastrik kanser progresyonu ve metastazında rol oynayabileceğine ilişkin deneysel bulgular, siyalik asit metabolizmasının yalnızca bir biyobelirteç kaynağı değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olarak da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Jiang & ark., 2025)

Translasyonel Klinik Perspektifler ve Gelecek Yaklaşımlar

Bu bölümde, mide kanserinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve aberran glikozilasyon süreçleri; total siyalik asit (TSA), glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) ekseninde literatür verileri ile tez temelli klinik gözlemler ışığında bütüncül biçimde değerlendirilmektedir. Bu biyobelirteçlerin mide kanseri biyolojisindeki translasyonel önemi; tümör progresyonu, oksidatif hasar, antioksidan savunma mekanizmaları ve tümör ilişkili metabolik yeniden yapılanma bağlamında tartışılmaktadır.

Histopatolojik olarak doğrulanmış 29 mide kanseri hastası ve 33 sağlıklı kontrol bireyini içeren klinik gözlemlerimiz, tedavi uygulanmamış hasta popülasyonunda oksidatif stres ve glikozilasyon belirteçlerinin tümör biyolojisi ile doğrudan ilişkili olabileceğini göstermektedir. Biyokimyasal ölçümlerin yeni tanı almış ve henüz kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi tedavi uygulanmamış hastalarda gerçekleştirilmiş olması, tedaviye bağlı redoks ve glikozilasyon değişikliklerinin sonuçlar üzerindeki

etkisini azaltan önemli bir metodolojik özelliktir. Hastaların TNM sınıflamasına göre patolojik evre dağılımı Tablo 1’de sunulmuştur. İncelenen hasta popülasyonunun büyük kısmının ileri evre olgulardan oluşması,

Tablo 1. TNM sınıflamasına göre mide kanseri hastalarının patolojik evre dağılımı

Evre	TNM Sınıflaması	Sayı
Evre 1A	T1N0M0	1
Evre 1B	T1N1M0	0
	T2N0M0	1
Evre 2	T1N2M0	0
	T2N1M0	3
	T3N0M0	1
Evre 3A	T2N2M0	1
Evre 3B	T3N2M0	4
	T4N1M0	1
Evre 4	T4N2M0	3
	M1	10

mide kanserinde sıkça karşılaşılan geç tanı problemini yansıtan epidemiyolojik verilerle paralellik göstermektedir (Rawla & Barsouk, 2019; Sexton & ark., 2020). Hasta grubumuzda diffüz tip gastrik karsinomun predominansı, diffüz histolojiyle ilişkili mesenkimal özellikler ve kötü prognoz bildiren moleküler sınıflandırma verileriyle uyumludur (Zeng & Jin, 2021).

Gerçekleştirilen biyokimyasal değerlendirmelerde, mide kanseri hastalarında serum TSA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak başlangıçta istatistiksel anlamlılık gösteren bu fark ($p=0.028$), Holm–Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumamıştır (düzeltilmiş $p=0.0845$). Bu nedenle TSA artışı doğrulanmış bir grup farkından ziyade, daha geniş

örneklemelerde araştırılması gereken biyolojik bir eğilim olarak değerlendirilmelidir. Gruplar arası TSA, MDA ve GSH düzeylerine ilişkin karşılaştırmalı analiz sonuçları Tablo 2’de sunulmuştur. Serum TSA düzeylerindeki artış eğilimi, tümör ilişkili değişmiş sialilasyonla uyumlu olabilecek sistemik bir biyokimyasal değişikliği düşündürmektedir. Bununla birlikte, doğrudan sialilasyon analizi yapılmamış olması ve TSA farkının çoklu karşılaştırma düzeltilmesi sonrasında istatistiksel anlamlılığını korumaması nedeniyle bu bulgu hipersialilasyonun doğrudan kanıtı olarak yorumlanmamalıdır (Zeng & Jin, 2021).

Tablo 2. Mide kanseri ve kontrol grupları arasında TSA, MDA ve GSH düzeylerinin karşılaştırılması

Biomarker	Gurup (N)	Mean $\pm$ SD	MD (GC-Kontrol)	95% CI (MD)	Cohen’ s d	(t-test) p	Holm-adjusted p
TSA (mg/dL)	GC (29)	63.46 $\pm$ 17.33	+8.67	1.00-16.30	0.57	0.0282	0.0845
	Kontrol (33)	54.79 $\pm$ 12.93	—	—	—	—	—
MDA (nmol/mL)	GC (29)	5.26 $\pm$ 1.84	+0.64	-0.16-1.44	0.41	0.1147	0.2294
	Kontrol (33)	4.62 $\pm$ 1.29	—	—	—	—	—
GSH (mg/dL)	GC (29)	30.75 $\pm$ 9.18	-2.48	-6.98-2.02	-0.28	0.2778	0.2778
	Kontrol (33)	33.23 $\pm$ 8.64	—	—	—	—	—

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak sunulmuştur. Ortalama farkı (OF) ve %95 güven aralıkları (GA) raporlanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar bağımsız örneklem t-testi kullanılarak gerçekleştirilmiş, etki büyüklükleri

Cohen's d ile ifade edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için Holm–Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. TSA: total siyalik asit; MDA: malondialdehit; GSH: indirgenmiş glutatyon; MK: mide kanseri.

Artmış TSA düzeylerinin, malign transformasyon sürecinde tümör hücre yüzey mimarisindeki yapısal değişiklikleri ve sistemik dolaşıma salınan glikokonjugat artışını neden olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan, MDA düzeylerinde artış eğilimi izlenirken GSH düzeylerinde nispeten düşük bir seyir gözlenmiş; ancak bu değişimler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Oksidatif stresin dinamik yapısı göz önüne alındığında, bu bulgular antioksidan savunma mekanizmalarının ve oksidatif hasarın bireyler arasında heterojen özellikler sergileyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu parametrelerin; inflamatuvar aktivite, beslenme durumu, metabolik faktörler ve tümör evresi gibi çok sayıda biyolojik değişkenden etkilenebileceği göz ardı edilmemelidir.

Korelasyon analizlerinde TSA ile GSH ve MDA ile GSH arasında zayıf pozitif ilişkiler gözlenirken, TSA ile MDA arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. TSA, MDA ve GSH arasındaki korelasyon analiz sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. TSA ile MDA arasında anlamlı korelasyon bulunmaması ise sialilasyonla ilişkili değişiklikler ile lipid peroksidasyonunun farklı biyolojik

Tablo 3. Mide Kanseri Hastalarında TSA, MDA ve GSH Arasındaki Spearman Korelasyonları

Biomarker Pair	Spearman's r	P value
TSA – GSH	0.380	< 0.05
MDA – GSH	0.337	< 0.05
TSA – MDA	0.060	> 0.05

Spearman sıra korelasyon katsayıları (r) ve karşılık gelen p değerleri gösterilmiştir

bileşenleri yansıtabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, çalışmanın kesitsel tasarımı ve mekanistik analizlerin bulunmaması nedeniyle bu ilişkiler doğrudan biyokimyasal etkileşim veya nedensellik olarak yorumlanmamalıdır.

Mevcut veriler birlikte değerlendirildiğinde; TSA, GSH ve MDA'nın mide kanseri biyolojisinin farklı yönlerini yansıtan tamamlayıcı biyobelirteçler olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, elde edilen bulgular, TSA, MDA veya GSH'nin tek başına mide kanserinde tanısal ya da evreleme belirteci olarak kullanılmasını desteklememektedir. Buna karşılık, bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi glikozilasyon, lipid peroksidasyonu ve antioksidan savunmanın eşzamanlı biyokimyasal örüntülerinin ortaya konmasına katkı sağlayabilir. Mide kanseri hastalarında dolaşımdaki redoks biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirilmesine yönelik klinik çalışmalar, bazı antioksidan ve oksidatif hasar göstergelerinin yalnızca hastalık varlığıyla değil; tümör invazyon derinliği, lenf nodu ve uzak metastaz, Lauren tipi, vasküler ve nöral invazyon gibi histopatolojik özelliklerle de ilişkili olabileceğini göstermektedir (Dorf & ark., 2023). Ayrıca ROC analizlerinde bazı redoks parametrelerinin gastrik kanser ile sağlıklı kontrollerin ayırımında ve belirli histopatolojik alt grupların değerlendirilmesinde yüksek ayırt edici performans göstermesi, çoklu redoks profillerinin gelecekte tanısal ve prognostik modeller içerisinde araştırılmasını desteklemektedir (Dorf & ark., 2023). Tek bir oksidatif stres belirtecinin sınırlılıkları nedeniyle, prooksidan ve antioksidan parametreleri birlikte değerlendiren çoklu biyobelirteç yaklaşımlarının genel redoks durumunun daha kapsamlı değerlendirilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (Marrocco & ark., 2017). Ayrıca oksidatif stres ile tümör ilişkili glikozilasyon arasındaki mekanistik ilişkinin daha iyi anlaşılması; tümör

progresyonu, immün kaçış ve tedavi direncini modüle edebilecek yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayabilir (Dharshini & ark., 2020; Huang & ark., 2022).

Bununla birlikte, mide kanserinde oksidatif stres biyobelirteçlerine ilişkin mevcut kanıtlar değerlendirilirken çeşitli limitasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik gözlemlerimizin yorumlanmasında bazı sınırlılıklar dikkate alınmalıdır. Hasta sayısının sınırlı olması ve ileri evre olguların belirgin predominansı, özellikle evreye özgü analizlerin istatistiksel gücünü azaltmaktadır. Ayrıca *H. pylori* enfeksiyon durumu, diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik eşlik eden durumlar ile CRP gibi sistemik inflamasyon göstergelerinin mevcut olmaması, rezidüel karıştırıcılık olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. MDA ve GSH gibi redoks belirteçlerinin doğal biyolojik değişkenliği de küçük örneklemelerde ölçüm duyarlılığını sınırlandırabilir. Oksidatif stres göstergelerinin yalnızca serumda değerlendirilmiş olması ve hastaların tek bir kemoterapi rejimi altında incelenmesi, sonuçların farklı biyolojik örnekler ve tedavi protokollerine genellenebilirliğini sınırlamaktadır (Lu & ark., 2023). Ek olarak oksidatif stres; beslenme durumu, sigara kullanımı, metabolik hastalıklar, inflamatuvar aktivite ve genetik yatkınlık gibi çok sayıda faktörden etkilenen oldukça dinamik bir biyolojik süreçtir. Aktif sigara kullanımı ve düzenli alkol tüketimi olan bireylerin dışlanması, eksojen oksidatif stres kaynaklarının oluşturabileceği biyolojik değişkenliği azaltabilir. Bununla birlikte, bu seçim gerçek yaşam mide kanseri popülasyonunun maruziyet profilini tam olarak yansıtmadığından bulguların genellenebilirliğini sınırlandırabilir. Bu nedenle, izole oksidatif stres biyobelirteçlerinin yorumlanması çeşitli metodolojik ve biyolojik güçlükler içermektedir. Bununla birlikte mevcut bulgular, mide kanserinde oksidatif stres ve glikozilasyonun translasyonel önemine ilişkin önemli  nc  veriler sunmaktadır.

Gelecekte genomik, proteomik ve metabolomik analizleri entegre eden daha büyük ve çok merkezli translasyonel çalışmaların; TSA, GSH ve MDA'nın tanısal ve prognostik değerini daha net ortaya koyabileceği düşünülmektedir. Siyalik asit metabolizmasının yalnızca biyobelirteç kaynağı değil, aynı zamanda potansiyel bir terapötik hedef olabileceğine ilişkin deneysel kanıtlar giderek artmaktadır. Yakın dönem multi-omik ve deneysel çalışmalar, WZ35 aracılığıyla siyalik asit metabolizması ve sialilasyon süreçlerinin hedeflenmesinin gastrik kanser hücrelerinin malign proliferasyonunu baskılayabileceğini göstermektedir (Hong & ark., 2026) Oksidatif stres belirteçlerinin moleküler profillemeye, inflamatuvar mediyatörler ve glikozilasyon analizleri ile birlikte değerlendirilmesi; mide kanseri biyolojisinin daha kapsamlı anlaşılmasına ve kişiselleştirilmiş tanısal-terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Nitekim siyalik asit metabolizmasına dayalı moleküler sınıflandırmaların gastrik kanserde tümör mikroçevresi, peritoneal metastaz ve prognoz ile ilişkili bulunması, bu yaklaşımın prognostik sınıflandırma ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerindeki potansiyel önemini desteklemektedir (Jiang & ark., 2025).

Sonuç olarak mide kanseri; belirgin moleküler heterojenite, kronik inflamasyon ve metabolik düzensizliklerle seyreden kompleks bir malignite olmaya devam etmektedir. Oksidatif stres, inflamasyon ve karsinogenezle ilişkili redoks-duyarlı mekanizmaların önemli bir bileşenidir (Marrocco & ark., 2017; Dharshini & ark., 2020). Aberran sialilasyon ve hipersialilasyon; tümör invazyonu, metastatik yayılım ve immün kaçış süreçlerine katkıda bulunabilir (Zhou & ark., 2020; Huang & ark., 2022). Siyalik asit metabolizmasına dayalı moleküler sınıflandırmaların farklı tümör mikroçevresi özellikleri ve klinik sonuçlarla ilişkili bulunması, bu metabolik eksenin mide kanserinin biyolojik heterojenitesinin değerlendirilmesindeki potansiyel önemini

desteklemektedir (Jiang & ark., 2025). TSA, GSH ve MDA gibi biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi, mide kanseri biyolojisinin daha bütüncül bir biçimde anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Her ne kadar mevcut veriler bu belirteçlerin bağımsız klinik kullanımını desteklemek için henüz yeterli olmasa da; oksidatif stres parametreleri, glikozilasyon profilleri ve moleküler imzaları entegre eden çok boyutlu translasyonel yaklaşımlar gelecekte mide kanseri yönetiminde daha duyarlı tanısal, prognostik ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Kaynakça

Arfin, S., Jha, N. K., Jha, S. K., Kesari, K. K., Ruokolainen, J., Roychoudhury, S., Rath, B., & Kumar, D. (2021). Oxidative stress in cancer cell metabolism. *Antioxidants*, 10(5), 642. <https://doi.org/10.3390/antiox10050642>.

Barrera, G., Pizzimenti, S., Daga, M., Dianzani, C., Arcaro, A., Cetrangolo, G. P., Giordano, G., Cucci, M. A., Graf, M., & Gentile, F. (2018). Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants*, 7(8), 102. <https://doi.org/10.3390/antiox7080102>.

Braga-Neto, M. B., Costa, D. V. S., Queiroz, D. M. M., Maciel, F. S., de Oliveira, M. S., Viana-Junior, A. B., Santos, F. A., Leitao, R. F. C., Brito, G. A. C., Vasconcelos, P. R. L., & Braga, L. L. B. C. (2021). Increased oxidative stress in gastric cancer patients and their first-degree relatives: A prospective study from Northeastern Brazil. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 6657434. <https://doi.org/10.1155/2021/6657434>.

Cui, Y., Yang, M., Zhu, J., Zhang, H., Duan, Z., Wang, S., Liao, Z., & Liu, W. (2022). Developments in diagnostic applications of saliva in human organ diseases. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 13, 100115. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100115>.

Davalli, P., Marverti, G., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2018). Targeting oxidatively induced DNA damage response in cancer: Opportunities for novel cancer therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, Article 2389523. <https://doi.org/10.1155/2018/2389523>.

Dharshini, L. C. P., Vishnupriya, S., Sakthivel, K. M., & Rasmi, R. R. (2020). Oxidative stress responsive transcription factors in cellular signalling transduction mechanisms. *Cellular*

Dorf, J., Zaręba, K., Pryczynicz, A., Matowicka-Karna, J., Kędra, B., Żukowski, P., & Maciejczyk, M. (2023). Diagnostic significance and utility of circulating redox biomarkers in patients with gastric cancer—Preliminary study. *Annals of Medicine*, 55(2), 2241472. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2241472>

Ghonimi, N. A. M., Elsharkawi, K. A., Khyal, D. S. M., & Abdelghani, A. A. (2021). Serum malondialdehyde as a lipid peroxidation marker in multiple sclerosis patients and its relation to disease characteristics. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 51, Article 102941. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102941>.

Hong, B., Wang, Y., Feng, X., Wei, L., Huang, Y., Zhang, X., Xu, L., Jin, P., Huang, L., Li, R., Wu, X., Li, Z., Ye, H., Chen, T., Wang, X., & Zhang, H. (2026). Targeting sialic acid metabolism: A therapeutic strategy against gastric cancer driven by WZ35. *Cellular Oncology*, 49, 60. <https://doi.org/10.1007/s13402-026-01194-6>.

Huang, J., Huang, J., & Zhang, G. (2022). Insights into the role of sialylation in cancer metastasis, immunity, and therapeutic opportunity. *Cancers*, 14(23), Article 5840. <https://doi.org/10.3390/cancers14235840>.

Jiang, J., Chen, Y., Zheng, Y., Ding, Y., Wang, H., Zhou, Q., Teng, L., & Zhang, X. (2025). Sialic acid metabolism-based classification reveals novel metabolic subtypes with distinct characteristics of tumor microenvironment and clinical outcomes in gastric cancer. *Cancer Cell International*, 25, Article 61. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03695-0>.

Jiang, Y., Liu, Z., Xu, F., Dong, X., Cheng, Y., Hu, Y., Gao, T., Liu, J., Yang, L., Jia, X., Qian, H., Wen, T., & An, G. (2018). Aberrant O-glycosylation contributes to tumorigenesis in human

colorectal cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(10), 4875–4885. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13752>.

Kennedy, L., Sandhu, J. K., Harper, M.-E., & Cuperlovic-Culf, M. (2020). Role of glutathione in cancer: From mechanisms to therapies. *Biomolecules*, 10(10), Article 1429. <https://doi.org/10.3390/biom10101429>.

Kwon, D. H., Cha, H.-J., Lee, H., Hong, S.-H., Park, C., Park, S.-H., Kim, G.-Y., Kim, S., Kim, H.-S., Hwang, H.-J., & Choi, Y. H. (2019). Protective effect of glutathione against oxidative stress-induced cytotoxicity in RAW 264.7 macrophages through activating the nuclear factor erythroid 2-related factor-2/heme oxygenase-1 pathway. *Antioxidants*, 8(4), 82. <https://doi.org/10.3390/antiox8040082>.

Lu, J., Guan, S., Luo, J., Yuan, J., Yan, J., Yang, C., & Tong, Q. (2023). Levels of oxidative stress in patients with neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Correlation with treatment response. *Frontiers in Oncology*, 13, 1192192. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1192192>.

Ma, Y., Zhang, L., Rong, S., Qu, H., Zhang, Y., Chang, D., Pan, H., & Wang, W. (2013). Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 543760. <https://doi.org/10.1155/2013/543760>.

Marrocco, I., Altieri, F., & Peluso, I. (2017). Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, Article 6501046. <https://doi.org/10.1155/2017/6501046>.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative*

Medicine and Cellular Longevity, 2017, Article 8416763.
<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.

Rawla, P., & Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), 26–38.
<https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>.

Sexton, R. E., Al Hallak, M. N., Diab, M., & Azmi, A. S. (2020). Gastric cancer: A comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39(4), 1179–1203.

Xu, H., Hu, C., Wang, Y., Shi, Y., Yuan, L., Xu, J., Zhang, Y., Chen, J., Wei, Q., Qin, J., Xu, Z., & Cheng, X. (2023). Glutathione peroxidase 2 knockdown suppresses gastric cancer progression and metastasis via regulation of kynurenine metabolism. *Oncogene*, 42, 1994–2006. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02708-4>.

Zeng, Y., & Jin, R. U. (2022). Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 86(Part 3), 566–582.
<https://doi.org/10.1016/j.semancer.2021.12.004>.

Zhao, Y., Wang, H., Zhou, J., & Shao, Q. (2022). Glutathione peroxidase GPX1 and its dichotomous roles in cancer. *Cancers*, 14(10), 2560. <https://doi.org/10.3390/cancers14102560>.

Zhou, X., Yang, G., & Guan, F. (2020). Biological functions and analytical strategies of sialic acids in tumor. *Cells*, 9(2), 273.
<https://doi.org/10.3390/cells9020273>.

BÖLÜM 2

GASTRİK ADENOKARSİNOM

YILDIRAY DADÜK¹

Giriş

Gastrik adenokarsinom (GA), mide mukozasının glandüler epitelinden köken alan ve mide malignitelerinin yaklaşık %90–95'ini oluşturan heterojen bir epitelyal malignitedir (Sala & ark., 2023). Anatomik yerleşim, histopatolojik özellikler, moleküler yapı, klinik seyir ve prognoz açısından belirgin farklılıklar gösterebilir (Kim & Seo, 2022).

Cerrahi rezeksiyon, rezektabl hastalıkta küratif tedavinin temelini oluşturmaya devam etmekle birlikte, lokal ileri hastalıkta perioperatif veya adjuvan sistemik tedavilerin cerrahi tedaviye eklenmesi modern yaklaşımlar arasında yer almaktadır. İleri evre hastalıkta ise moleküler biyobelirteçlere dayalı hedefe yönelik tedaviler ve immün kontrol noktası inhibitörleri tedavi seçenekleri arasında yer aldı (Kim & Seo, 2022; Taieb & ark., 2023).

¹Op. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi, ORCID: 0000-0002-3568-2764

Epidemiyoloji

Gastrik kanser, insidans ve mortalitesindeki uzun dönemli azalmaya rağmen küresel kanser yükünün önemli bileşenlerinden biridir. 2020 yılında dünya genelinde 1,08 milyondan fazla yeni olgu ve yaklaşık 769.000 ölüm bildirilmiş; adenokarsinom mide kaynaklı malignitelerin yaklaşık %90–95’ini oluşturmuştur (Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Lin & ark., 2024; Sala & ark., 2023).

Küresel İnsidans ve Mortalite

Gastrik kanserler, 2020 yılında yeni tanı alan tüm kanserlerin yaklaşık %5,6’sını oluşturmuş ve dünya genelinde bir milyondan fazla yeni olgu bildirilmiştir (Mantziari & ark., 2023). Ayrıca, hastalığın insidansına kıyasla yüksek mortalite oranına sahip olduğunu göstermektedir (Xing & ark., 2024).

İnsidans ve mortalite oranlarında genel olarak azalma eğilimi bulunmasına rağmen, nüfus artışı ve yaşlanma nedeniyle hala yüksektir. Erken tanı olanakları, tarama uygulamaları, tedaviye erişim ve tanı anındaki hastalık evresi açısından ülkeler arasında farklılık vardır. Tarama programlarının olmadığı bölgelerde gastrik kanserin sıklıkla ileri evrede tanı alındığından, sonuçlar dünya çapında değişiklik göstermektedir (Ilic & Ilic, 2022).

Coğrafi Dağılım

Gastrik kanser coğrafi heterojenite göstermekte ve insidansı ülkelere göre farklılık göstermektedir. En sık özellikle Çin, Japonya ve Kore Cumhuriyeti’nin yer aldığı Doğu Asya’da görülmekte; ayrıca Orta ve Doğu Avrupa ile Güney Amerika’nın bazı bölgelerinde de yüksek oranlar bildirilmektedir (Ilic & Ilic, 2022; Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Yang & ark., 2023). 2020 yılında tüm gastrik kanser olgularının yaklaşık dörtte üçü Asya’da tespit edilmiştir (Ilic

& Ilic, 2022). Doğu Asya’da yaklaşık 100.000’de 22,4 iken, Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda ve Afrika’nın bazı bölgelerinde bu oran daha düşüktür (Ilic & Ilic, 2022).

Gastrik kanser gelişme riski, en yüksek ve en düşük riskli toplumlar arasında yaklaşık 15–20 kat değişebilmektedir (Iwu & Iwu-Jaja, 2023). Bu farklılıklar; *Helicobacter pylori* prevalansı, beslenme ve çevresel maruziyetler, sosyoekonomik koşullar, popülasyon genetiği, tarama programlarının mevcudiyeti ve sağlık hizmetlerine erişim gibi faktörlere bağlıdır (Ilic & Ilic, 2022; Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Yang & ark., 2023).

Mortalite açısından da; Asya, 2020 yılında yaklaşık 820.000 yeni olgu ve 580.000 ölüm ile en yüksek bölge olmuştur (Ilic & Ilic, 2022). Mortalite oranı tanıdaki evre, tarama uygulamaları ve tedavi olanaklarının erişilebilirliği ve etkinliğine bağlıdır (Ilic & Ilic, 2022).

Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Gastrik kanser insidansı ve mortalite yaşla birlikte artış gösterebilir (Ilic & Ilic, 2022; Li & ark., 2024; Sala & ark., 2023; Schildberg & ark., 2025). Gastrik adenokarsinomun ortalama tanı yaşı 68 yıl olarak bildirilmektedir (Sala & ark., 2023).

Gastrik kanser, 45 yaşından önce nadir görülürken, olguların %90’ı 55 yaşından sonra saptanmaktadır (Ilic & Ilic, 2022).

Gastrik adenokarsinom erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki ila üç kat daha sık görülmektedir (Ilic & Ilic, 2022; Sala & ark., 2023; Xing & ark., 2024). *H. pylori* maruziyeti, sigara ve alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve diğer çevresel risk faktörleri gastrik kanser gelişiminde rol oynamakla birlikte, cinsiyetler arasındaki insidans farkını açıklamakta yetersiz kalmaktadır (Schildberg & ark., 2025; Xing & ark., 2024).

Genç başlangıçlı gastrik kanserin genel insidansı uzun dönemde azalmakla birlikte, bazı çalışmalarda ve bölgelerde özellikle 40 yaş altındaki bireylerde son yıllarda artış eğilimi bildirilmiştir (Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Li & ark., 2024). Bu eğilim, gastrik kanser insidansındaki genel azalma ile çelişmekte ve gelecekteki hastalık değerlendirilirken yaşa özgü eğilimlerin ayrı ayrı ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Zaman İçinde İnsidans Değişiklikleri

Yirminci yüzyılın ilk yarısında gastrik kanser Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri iken, sonraki dönemlerde birçok toplumda hem insidans hem de mortalite önemli ölçüde azalmıştır (Cheng & ark., 2016; Ilic & Ilic, 2022). Bu azalmanın ortaya çıkmasında çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle H. pylori prevalansındaki düşüş, hijyen ve sosyoekonomik koşulların iyileşmesi, buzdolabı kullanımının yaygınlaşması, gıda saklama yöntemlerinin gelişmesi, taze meyve ve sebzelere erişimin artması, yoğun tuzlanmış ve korunmuş gıdaların tüketiminin azalması ve H. pylori eradikasyonu önemli etkenlerdendir (Cheng & ark., 2016; Ilic & Ilic, 2022).

Kardiya ve Non-Kardiya Kanser Eğilimleri

Kardiya ve non-kardiya gastrik adenokarsinom arasındaki anatomik ayrım, etiyolojik özellikler bakımından farklılık göstermektedir (Ilic & Ilic, 2022; Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Morgan & ark., 2022). Non-kardiya tümörler kardiyak sinüsün distalindeki mide bölümlerinden gelişmekte ve gastrik kanserlerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Kardiya tümörler ise gastroözofageal bileşkeye komşu proksimal mide bölgesinden köken almaktadır (Ilic & Ilic, 2022; Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Morgan & ark., 2022). Gastrik

kanserlerin yaklaşık %18'i kardiya bölgesinden gelişmektedir (Morgan & ark., 2022).

Non-kardiya gastrik kanser H. pylori enfeksiyonu ile ilişkiliyken, kardiya kanseri obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkilidir (Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Morgan & ark., 2022; Sala & ark., 2023). Kardiya kanserleri, gastrik kanser insidansının düşük olduğu Batı toplumunda daha yüksek olma eğilimindeyken, non-kardiya hastalığı yüksek insidanslı bölgelerde sıklığı devam etmektedir (Elgenidy & ark., 2024; Ilic & Ilic, 2022). Genç popülasyonlarda non-kardiya gastrik kanser sıklığının artmakta olduğuna ilişkin yeni gözlemler, hastalığın epidemiyolojisinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (Morgan & ark., 2022). Bu nedenle, epidemiyolojik değerlendirmelerde küresel insidans eğilimleri tek ve homojen bir süreç yerine yaş, cinsiyet, coğrafi bölge ve anatomik bölge ile birlikte değerlendirilmelidir (Ilic & Ilic, 2022; Iwu & Iwu-Jaja, 2023; Li & ark., 2024; Morgan & ark., 2022; Xing & ark., 2024).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Gastrik adenokarsinom gelişimi; enfeksiyöz etkenler, kronik mukozal inflamasyon, çevresel ve beslenmeye bağlı maruziyetler, yaşam tarzı ve önceden var olan gastrik hastalıkların etkileşimiyle ilişkilidir. Etiyolojik profil anatomik yerleşime göre değişebilir (Sala & ark., 2023).

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori enfeksiyonu özellikle non-kardiya gastrik adenokarsinom için önemli risk faktörlerinden biridir ve Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırılmıştır (Conti & ark., 2023; González-Stegmaier & ark., 2024). Persistan enfeksiyon kronik aktif gastrite ve ilerleyici mukozal hasara yol açar; CagA ve VacA gibi

virölans faktörleri inflamatuvar yanıt ve karsinojenik potansiyeli etkileyebilir (González-Stegmaier & ark., 2024). Atrofi veya intestinal metaplazi gelişiminden sonra eradikasyon sağlansa bile malignite riski tamamen ortadan kalkmayabilir (Huber & ark., 2026; Sala & ark., 2023).

Epstein–Barr Virüsü

Dünya genelinde erişkinlerin çoğu EBV ile karşılaşmış olmasına rağmen, Gastrik kanserlern yaklaşık %8–9’unda EBV varlığı bildirilmiştir (Salnikov & ark., 2024).

EBV ile ilişkili gastrik kanserler, EBV-negatif tümörlerden farklı moleküler ve biyolojik özelliklere sahip ayrı bir tümör alt grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle EBV varlığı, gastrik kanserlerinde önemli bir unsur teşkil eder (Salnikov & ark., 2024).

Sigara Kullanımı

Sigara kullanımının sıklığı ve süresi arttıkça gastrik kanser riski artış gösterebilir. Aktif sigara içicilerinde gastrik kanser riski, hiç sigara kullanmamış bireylere göre daha yüksek olup, sigaranın bırakılmasını izleyen dönemde bu risk zamanla azalmaktadır (Conti & ark., 2023).

Tütün maruziyeti, gastrik mukozanın uzun süre karsinojenik bileşiklerle temasına ve kronik mukozal hasarın gelişmesiyle gastrik karsinom riski ortaya çıkabilir. Ayrıca sigara kullanımı gastrik displazi, kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi premalign değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir (Conti & ark., 2023).

Beslenmeye Bağlı ve Çevresel Faktörler

Yüksek miktarda tuz ve tuzlanmış gıda, tutsülenmiş ürünler, işlenmiş et ve kırmızı et tüketimi, mide kanseri riskini artırabilir (Cheng & ark., 2016; Conti & ark., 2023; Sala & ark., 2023). Buna

karşılık, meyve ve sebzeden zengin beslenme biçimi gastrik kanser riskini azaltabilir (Cheng & ark., 2016; Conti & ark., 2023).

Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Kronik atrofik gastrit ve gastrik intestinal metaplazi, özellikle intestinal tip gastrik adenokarsinom gelişimi açısından prekansereöz olup, neoplastik progresyon riskinin arttırabilir (Conti & ark., 2023; González-Stegmaier & ark., 2024; Huber & ark., 2026)

Pernisiyöz Anemi

Gastrik paryetal hücrelerin otoimmün mekanizmalarla hasarı; korpus ağırlıklı progresif mukozal atrofiye, intrinsik faktör üretiminde azalmaya, vitamin B12 eksikliğine ve gastrik mikroçevrede değişikliklere gelişebilir. Mukozal atrofi sonucunda metaplastik ve neoplastik değişikliklerin gelişebilir.

Geçirilmiş Gastrik Cerrahi

Parsiyel gastrektomi olmak üzere geçirilmiş gastrik cerrahi öyküsü, gastrik adenokarsinom gelişimi açısından risk faktörüdür (Huber & ark., 2026; Sala & ark., 2023).

Obezite ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Kardiya gastrik adenokarsinomunun etiyolojik profili non-kardiya hastalıktan farklıdır. H. pylori non-kardiya gastrik kanserler ilişkili iken, obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) kardiya ve proksimal mide kaynaklı tümörlerle ilişkilidir (Mantziari & ark., 2023; Sala & ark., 2023).

Moleküler Patogenez ve Karsinogenez

Gastrik adenokarsinom; kronik mukozal hasar, genetik ve epigenetik değişiklikler, hücrel homeostaz bozukluğu ve tümör

mikroçevresi arasındaki etkileşimlerin sonucunda gelişen biyolojik olarak heterojen bir malignitedir. H. pylori ve EBV gibi enfeksiyöz etkenlerin yanı sıra genomik stabilite, hücre adezyonu, proliferasyon, DNA onarımı ve immün yanıtla ilişkili yollardaki bozukluklar karsinogeneizde rol oynar (Kim & Seo, 2022).

Correa Kaskadı ve çok Basamaklı Gastrik Karsinogenez

İntestinal tip gastrik adenokarsinomun gelişimi, normal mukozadan kronik inflamasyon, atrofi, intestinal metaplazi ve displazi den invaziv adenokarsinoma ilerleyen Correa kaskadı ile tanımlanmaktadır (Conti & ark., 2023; Gonz lez-Stegmaier & ark., 2024).

Persistan H. pylori enfeksiyonu ile ilişkili kronik aktif gastrit zemininde başlayarak, inflamatuvar hasar, gastrik mikroçevrede değişikliklere ve normal gastrik bezlerin ilerleyici kaybına neden olmaktadır. Atrofik gastrit olarak tanımlanan bu evre, normal gastrik epitelin intestinal tip epitel yerine intestinal metaplazi gelişir. Hüresel hasarın ve proliferasyonun devam etmesi, displastik epitel gelişimiyle karsinoma ilerleyebilir (Conti & ark., 2023; Gonz lez-Stegmaier & ark., 2024).

Genetik ve Epigenetik Değişiklikler

Gastrik karsinogenez; hücre proliferasyonu, apoptoz, farklılaşma, DNA onarımı, hüresel adezyon ve tümör mikro evresiyle etkileşimi düzenleyen mekanizmaları etkileyen genomik ve epigenomik değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

Genetik değişiklikler arasında nokta mutasyonları, insersiyon ve delesyonlar, kopya sayısı değişiklikleri, gen amplifikasyonları, kromozomal yeniden düzenlenmeler ve gen füzyonları yer alır. Etkilenen genler ve sinyal yolları moleküler alt

tipe göre farklılık göstermekle birlikte; TP53, PIK3CA, ARID1A, CDH1, RHOA, ERBB2, EGFR, FGFR2 ve MET genleri ile RAS–MAPK ve PI3K–AKT sinyal yollarındaki değişiklikler gastrik adenokarsinomlarda tanımlanan moleküler anomaliler arasındadır (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

Epigenetik değişiklikler ise DNA dizisinde değişikliğe yol açmaksızın gen ekspresyonunun düzenlenmesini etkileyebilmektedir. Genlerin promotör bölgelerindeki CpG adacıklarının anormal DNA metilasyonu, gastrik tümör gelişiminde rol oynayan epigenetik mekanizmalardan biridir (Kuwata, 2024). Hipermetilasyon, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu azaltarak karsinogeneze katkıda bulunurken, anormal hipometilasyon genomik instabilitenin gelişimini kolaylaştırabilir.

Epigenetik düzensizliğin paterni moleküler alt gruplar arasında farklılık göstermektedir. Hem EBV ile ilişkili hem de MSI gastrik adenokarsinomlarında CpG adacığı metilatör fenotipi (CIMP) görülmekle birlikte, metilasyon özellikleri birbirinden farklıdır. EBV ile ilişkili tümörlerde yaygın promotör hipermetilasyonu ön plandayken, MSI tümörleri karakteristik olarak MLH1 promotör metilasyonu ve mismatch repair (MMR) fonksiyon kaybı ile ilişkilidir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

Tümör Mikroçevresi

Gastrik karsinogenez yalnızca malign epitel hücrelerinde meydana gelen moleküler değişikliklerle değil, aynı zamanda hücrelerin tümör mikroçevre (TME) etkileşimleriyle de ilişkilidir. Gastrik kanser mikroçevresi; immün hücreler, fibroblastlar, stromal hücreler, vasküler yapılar, ekstrasellüler matriks, sitokinler, kemokinler ve neoplastik hücrelerle etkileşim gösterebilir. PD-1/PD-L1 sinyal yolağı, tümör hücrelerinin sitotoksik T-lenfosit aktivitesini

baskılamasında rol oynayan mekanizmalardan biridir (Choi & ark., 2022). Tümör mikroçevresinin bileşimi moleküler alt gruplar arasında da farklılık göstermektedir. MSI-high ve EBV ile ilişkili gastrik kanserlerde sıklıkla belirgin immün hücre infiltrasyonu ve immün kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonu, diğer moleküler alt tiplerde farklı stromal ve immün profiller izlenmektedir (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Koerner & ark., 2023). Örneğin EBV ile ilişkili tümörlerde güçlü immün aktivite, artmış PD-L1 ekspresyonu gibi immün kaçış mekanizmalarıyla birlikte bulunabilmektedir (Koerner & ark., 2023).

Ayrıca aynı primer tümörün yüzeyel ve invaziv alanları arasında ya da primer tümör ile lenf nodu ve uzak metastazlar arasında moleküler farklılıklar bulunabilmektedir (Kuwata, 2024). Bu bulgular, gastrik kanserin genetik olarak değişmeyen tek tip bir malign hücre topluluğundan ziyade, hastalık süresince değişim gösteren dinamik bir hücresel ekosistem olarak değerlendirilmelidir.

Patoloji ve Sınıflandırma

Gastrik adenokarsinom; makroskopik ve mikroskopik özellikleri, hücreler arası kohezyon profili, müsin sentezi ve diferansiyasyon derecesi yönünden belirgin değişkenlik gösteren heterojen bir malignitedir. Bu bağlamda histopatolojik değerlendirme, tanısal doğrulamanın ötesinde, tümörün histolojik alt tipinin ve derecesinin sınıflandırır. Gastrik adenokarsinomların histopatolojik sınıflandırılmasında Lauren ve WHO sistemleri yaygın olarak kullanılmakta, WHO sınıflandırması daha ayrıntılı histolojik alt tiplendirme sağlamaktadır (Crețu & ark., 2022; Kuwata, 2024; Marano & ark., 2022; Sala & ark., 2023).

Makroskopik Görünüm

Gastrik adenokarsinomun makroskopik görünümü, tümörün evresine ve büyüme paternine göre değişiklik göstermektedir. Mukoza veya submukozayla sınırlı olan erken gastrik kanserler; protrüde, yüzeysel, deprese veya ekskave lezyonlar şeklinde görülebilir.

Borrmann tip I tümörler, mide lümenine doğru uzanan polipoid veya vejetan kitleler şeklindedir. Tip II tümörler, sınırları nispeten belirgin ve kabarık kenarlara sahip ülseratif lezyonlar olarak görülür. Tip III tümörler ise sınırları daha belirsiz olan ve çevre mide duvarına infiltrasyon gösteren ülseroinfiltratif lezyonlardır. Tip IV tümörlerde belirgin diffüz infiltratif büyüme söz konusudur ve bu durum mide duvarında yaygın kalınlaşma ve rijiditeye neden olur.

Histopatolojik Özellikler

Gastrik adenokarsinomlar mikroskobik olarak gland oluşturan koheziv paternlerden tek hücre veya küçük hücre kümeleriyle seyreden az koheziv infiltratif paternlere kadar geniş bir morfolojik spektrum gösterir. Histolojik alt tip ve diferansiyasyon, Lauren ve WHO sınıflamaları çerçevesinde değerlendirilmelidir (Shin & Park, 2024).

Lauren Sınıflandırması

Lauren sınıflandırması, gastrik adenokarsinom için en yaygın kullanılan histopatolojik sınıflandırma sistemlerinden biridir. Bu sistem tümörleri temel olarak mikroskobik büyüme paterni ve hücresel kohezyon özelliklerine göre intestinal, diffüz ve mikst tip olmak üzere üç ana gruba ayırmaktadır (Li & ark., 2023).

İntestinal Tip

Lauren sınıflandırmasına göre intestinal tip gastrik adenokarsinom, iyi diferansiye glandüler veya papiller yapılar oluşturan morfolojik bir patern ile karakterizedir (Viera-Contreras & ark., 2026).

İntestinal tip gastrik adenokarsinom; kronik gastrit, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir (Sala & ark., 2023). Bu histolojik tip ileri yaş grubunda daha sık görülmekte ve geleneksel olarak erkeklerde daha sıktır (Sala & ark., 2023).

Gland oluşumunun derecesi tümörler arasında farklılık gösterebilir. İyi diferansiye tümörlerde düzenli glandüler yapılar belirginken, diferansiyasyon azaldıkça glandüler organizasyon bozulmakta, yapısal düzensizlik ve sitolojik atipi artmaktadır. Moleküler açıdan intestinal tip adenokarsinomlar kromozomal instabilite (CIN) fenotipi ile önemli ölçüde ilişkili olsa da histolojik ve moleküler sınıflandırmaların birbiriyle tamamen örtüşmediği göz önünde bulundurulmalıdır (Kuwata, 2024).

Diffüz Tip

Diffüz tip gastrik adenokarsinom daha genç hastalarda sık görülmekte ve intestinal tipe kıyasla kadınlarda daha yüksek oranda izlenmektedir (Sala & ark., 2023). Diffüz tip, intestinal tip ile karşılaştırıldığında daha kötü prognozla ilişkilidir (Sala & ark., 2023).

Diffüz tipin karakteristik özelliklerinden biri, tümör hücrelerinin mide duvarına yaygın infiltrasyonuna bağlı olarak gelişen belirgin fibrozis, duvar kalınlaşması ve rijiditedir. Midenin geniş bir bölümünün tutulması durumunda linitis plastica gelişebilir.

Mikst Tip

Mikst tip gastrik adenokarsinom, aynı tümör içerisinde hem intestinal tipe özgü gland oluşturan alanların hem de diffüz tipe özgü kötü koheziv komponentlerin birlikte bulunmasıyla karakterizedir (Crețu & ark., 2022; Kuwata, 2024; Marano & ark., 2022; Viera-Contreras & ark., 2026).

WHO Histolojik Sınıflandırması

WHO Tümör Sınıflandırması, geleneksel Lauren sınıflandırmasına kıyasla daha ayrıntılı bir morfolojik değerlendirme sunmakta ve rutin patolojik sınıflandırmada giderek yaygın olarak kullanılmaktadır (Crețu & ark., 2022; Kuwata, 2024). WHO sınıflandırmasının beşinci baskısında gastrik adenokarsinomlar içerisinde başlıca şu histolojik tipler tanımlanmaktadır (Kuwata, 2024; Marano & ark., 2022): Tübüler adenokarsinom, Papiller adenokarsinom, Müsinöz adenokarsinom, Kötü koheziv karsinom (taşlı yüzük hücreli karsinom dahil), Mikst adenokarsinom dur. Tübüler adenokarsinom, ağırlıklı olarak dallanmış veya dilate malign glandüler yapılardan oluşmakta ve gastrik adenokarsinomun en sık görülen histolojik tiplerinden birini temsil etmektedir (Shin & Park, 2024). Papiller adenokarsinom, fibrovasküler kor içeren uzamış epitelyal çıkıntılarla karakterizedir.

Taşlı Yüzük Hücreli ve Kötü Koheziv Karsinom

Taşlı yüzük hücrelerinde bol miktarda intrasitoplazmik müsin birikimi, çekirdeği hücrenin periferine doğru iterek karakteristik taşlı yüzük görünümünü oluşturur. Gastrik kanserlerde taşlı yüzük hücrelerinin tümör içerisindeki oranı değişkenlik gösterebilir; ayrıca aynı tümörde glandüler ve kötü koheziv/taşlı yüzük hücreli komponentler birlikte bulunabilir. Bu nedenle güncel

patolojik değerlendirmede, taşlı yüzük hcreci içeren tümörleri tek ve homojen bir biyolojik grup yerine, taşlı yüzük hücreli komponentin tümör içerisindeki oranı ve eşlik eden histolojik özelliklerin birlikte değerlendirilir (Marano & ark., 2022).

Bu ayırım özellikle glandüler ve kötü koheziv/taşlı yüzük hücreli komponentlerin birlikte bulunduğu mikst adenokarsinomlarda önemlidir; çünkü taşlı yüzük hücreli komponentin oranı klinikopatolojik davranışı etkiler ve prognozla etkileyebilir (Marano & ark., 2022)

Tümör Diferansiyasyonu ve Derecelendirme

Histolojik derecelendirme, gastrik adenokarsinomun normal gastrik veya intestinal glandüler epitele yapısal olarak benzerliğini ifade etmektedir. Geleneksel olarak gastrik adenokarsinomlar üç basamaklı derecelendirme sistemi kullanılarak iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılmıştır (Crețu & ark., 2022).

İyi diferansiye adenokarsinomlarda glandüler yapısı büyük ölçüde korunmuş ve yapısal organizasyon daha belirgindir. Orta derecede diferansiye tümörlerde gland oluşumu ve sitolojik atipi açısından ara özellikler görülür. Kötü diferansiye tümörlerde ise glandüler farklılaşma belirgin şekilde azalır; yapısal düzensizlik ve hücresel atipi daha belirgin hale gelir.

Daha güncel WHO önerilerinde tümörlerin düşük dereceli (low-grade) ve yüksek dereceli (high-grade) olmak üzere iki grupta değerlendirilmesine dayanan daha sade bir derecelendirme sistemi ne çıkmaktadır. Bu yaklaşımın gözlemciler arası ve aynı gözlemcinin farklı değerlendirmeleri arasındaki uyumu artırması ve tümörün biyolojik davranışıyla tutarlı bir sınıflandırma sağlamasını amaçlanmaktadır (Crețu & ark., 2022).

Moleküler Sınıflandırma ve Biyobelirteçler

Gastrik adenokarsinoma ilişkin güncel yaklaşım, hastalığın yalnızca anatomik yerleşim ve histomorfolojik özelliklere göre sınıflandırıldığı geleneksel anlayıştan uzaklaşarak, genomik, epigenomik ve immünolojik özelliklerin de dikkate alındığı biyolojik temelli bir sınıflandırmaya yönelinmiştir. Bu değişim klinik açıdan önemlidir; çünkü moleküler profillemeye, biyolojik özellikleri farklı tümör alt gruplarının tanımlanmasına, prognostik değerlendirmenin geliştirilmesine ve daha önemlisi biyobelirteçlere yönelik tedavilerden yarar görebilecek hastaların belirlenmesine rol oynayabilir (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024; Taieb & ark., 2023).

Gastrik kanser için geliştirilen moleküler sınıflandırmalar arasında The Cancer Genome Atlas (TCGA) tarafından oluşturulan sistem en önemli yaklaşımlardan biri haline gelmiştir. Bunun yanı sıra HER2, PD-L1, DNA uyumsuzluk onarım sistemi (MMR)/mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve Claudin 18.2 (CLDN18.2) gibi biyobelirteçler tedavi seçiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

TCGA Moleküler Sınıflandırması

TCGA, 2014 yılında gerçekleştirdiği kapsamlı genomik analizler sonucunda gastrik adenokarsinomları dört temel moleküler alt gruba ayırmıştır: Epstein–Barr virüsü pozitif (EBV-pozitif), mikrosatellit instabilitesi (MSI), genomik olarak stabil (GS) ve kromozomal instabilite (CIN) (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024). Bu sınıflandırmada somatik kopya sayısı değişiklikleri, tüm ekzom dizileme, DNA metilasyonu, haberci RNA ve mikroRNA ekspresyonu ile protein düzeyindeki veriler birlikte değerlendirilmiştir (Kuwata, 2024).

Bu dört grup yalnızca farklı morfolojik görünimleri değil, biyolojik olarak birbirinden farklı karsinogenez yollarını temsil etmektedir. EBV-pozitif tümörler için yaklaşık %8,8, MSI için %21,7, GS için %19,7 ve CIN için %48,8–49,8 olarak bildirilmektedir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

EBV-Pozitif Tümörler

EBV-pozitif gastrik adenokarsinomlar, gastrik kanserlerin yaklaşık %9'unu oluşturmakta ve kendine özgü moleküler özelliklere sahip bir alt grubu temsil etmektedir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024; Salnikov & ark., 2024). Bu tümörlerde özellikle yaygın CpG adacığı metilasyonu olmak üzere belirgin epigenetik değişiklikler görülmekte; ayrıca PIK3CA, ARID1A, CDKN2A, JAK2, PD-L1 ve PD-L2 ile ilişkili tekrarlayan moleküler değişiklikler saptanmaktadır (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

PIK3CA mutasyonları EBV-pozitif tümörlerde daha sık görülmektedir. Bunun yanında PD-L1 ve PD-L2'yi kodlayan genlerdeki amplifikasyon veya ekspresyon artışı, viral moleküler özelliklerle tümör immün mikroçevresi arasındaki ilişkinin önemli bir göstergesidir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

Klinik olarak EBV-pozitif gastrik kanserler erkeklerde sık görülmekte ve çoğunlukla midenin proksimal veya orta bölümlerinde yerleşmektedir (Kim & Seo, 2022). Belirgin immünolojik özellikleri ve PD-L1/PD-L2 ile ilişkili değişikliklerin sık görülmesi, bu tümörlerin immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılığı taşımaktadır (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

Mikrosatellit İnstabilitesi

MSI alt tipi, DNA uyumsuzluk onarım sistemindeki işlev kaybına bağlı hipermutasyon fenotipiyle karakterizedir ve TCGA

kohortunda gastrik adenokarsinomların yaklaşık %20–22'sini oluşturur (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024). Daha çok ileri yaş, kadın cinsiyet ve distal/antral yerleşimle ilişkilendirilen bu tümörlerde immün hücre infiltrasyonu ve immün kontrol noktası aktivasyonu belirgin olabilir (Kim & Seo, 2022).

Genomik Olarak Stabil Tümörler

GS alt tip, gastrik adenokarsinomların yaklaşık %20'sini oluşturmakta ve yaygın kromozomal kopya sayısı değişikliklerinin bulunmaması nedeniyle CIN tümörlerinden belirgin şekilde ayrılmaktadır (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

GS tümörleri diffüz tip gastrik karsinom ile güçlü bir ilişki göstermekte ve daha genç yaşlarda görülme eğilimindedir (Kim & Seo, 2022). Bu grupta tekrarlayan başlıca değişiklikler arasında CDH1 ve RHOA mutasyonları ile CLDN18–ARHGAP gen füzyonları bulunmaktadır (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024). RHOA değişiklikleri ve CLDN18–ARHGAP yeniden düzenlenmeleri de hücre hareketlilik, adezyon ve sinyal mekanizmalarını etkileyebilmektedir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

Diğer TCGA alt gruplarıyla karşılaştırıldığında GS tümörleri nispeten düşük somatik mutasyon yüküne ve hedeflenebilir daha az genomik değişikliğe sahiptir (Kim & Seo, 2022).

Kromozomal İnstabilite

CIN, TCGA sınıflandırmasındaki en büyük moleküler alt gruptur ve gastrik adenokarsinomların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024).

CIN tümörleri ağırlıklı olarak intestinal tip histoloji ile ilişkilidir ve gastrik kardiya ile gastroözofageal bileşke yerleşimli tümörlerde daha sık görülmektedir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024). Bu grupta TP53 değişiklikleri oldukça yaygındır. Ayrıca

ERBB2, EGFR, FGFR2, MET, KRAS, VEGFA ve CCNE1 başta olmak üzere çeşitli sinyal ve hücre döngüsü genlerinde amplifikasyonlar görülebilmektedir (Kim & Seo, 2022).

HER2

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), gastrik ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında klinik kullanımı en iyi tanımlanmış prediktif biyobelirteçlerden biridir (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Koerner & ark., 2023; Kuwata, 2024).

HER2 pozitifliği intestinal tip, iyi veya orta derecede diferansiye ve gastroözofageal bileşke/proksimal yerleşimli tümörlerde, diffüz tip gastrik adenokarsinoma göre daha sık görülmektedir (Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024). HER2'nin klinik önemi, HER2'yi hedefleyen tedavilerin geliştirilmesiyle ortaya konmuş ve bu biyobelirteç ileri evre gastrik adenokarsinomun tedavi yaklaşımını doğrudan değiştiren ilk moleküler hedeflerden biri olmuştur (Kuwata, 2024; Taieb & ark., 2023). Daha sonraki dönemde antikor-ilac konjugatlarının geliştirilmesi, HER2 yolunun terapötik önemini daha da artırmıştır (Kim & Seo, 2022; Koerner & ark., 2023).

PD-L1 ve Kombine Pozitif Skor

PD-1/PD-L1 sinyal yolağı, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışında rol oynayan temel mekanizmalardan biridir ve gastrik adenokarsinomda önemli bir tedavi biyobelirteci haline gelmiştir (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Koerner & ark., 2023; Kuwata, 2024).

Gastrik adenokarsinomda yalnızca PD-L1-pozitif tümör hücrelerinin oranının belirlenmesi yerine genellikle kombine pozitif skor (CPS) kullanılmaktadır (Choi & ark., 2022; Koerner & ark., 2023; Kuwata, 2024). Çünkü PD-L1 ekspresyonunun önemli bir

bölümü yalnızca malign epitelial hücrelerde değil, tümörle ilişkili immün hücrelerde de görülmektedir (Choi & ark., 2022; Kuwata, 2024). PD-L1 ekspresyonu aynı zamanda tümörün moleküler alt tipiyle de ilişkilidir. EBV-pozitif ve MSI-high tümörler sıklıkla artmış PD-L1 ekspresyonu ve immün hücrelerden zengin bir tümör mikroçevresi gösterirken, CIN ve GS tümörlerinde farklı immün profiller izlenmektedir (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Koerner & ark., 2023).

DNA Uyumsuzluk Onarım Sistemi ve Mikrosatellit İnstabilitesi

dMMR/MSI-high tümörlerin ayrımı prognostik ve prediktif açıdan önem taşır; yüksek mutasyon yükü ve neoantijen oluşumu immün kontrol noktası inhibitörlerine duyarlılıkla ilişkilidir (Kim & Seo, 2022; Koerner & ark., 2023; Kuwata, 2024). MSI durumu perioperatif veya adjuvan tedavi yanıtını da etkileyebilir (Koerner & ark., 2023; Kuwata, 2024).

Claudin 18.2

Claudin 18 izoform 2 (CLDN18.2), gastrik ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında önemli bir terapötik biyobelirteç olarak öne çıkmıştır (Choi & ark., 2022; Koerner & ark., 2023). Normal dokulardaki ekspresyonunun görece sınırlı olması ve bazı gastrik kanserlerde ekspresyonunun korunması veya değişmesi, CLDN18.2'yi hedefe yönelik tedaviler açısından önemli bir molekül haline getirmektedir (Choi & ark., 2022; Koerner & ark., 2023).

Tedaviye uygunluğun belirlenmesinde yalnızca boyanmanın varlığı değil, membranöz boyanma gösteren tümör hücrelerinin oranı ve boyanma şiddeti de dikkate alınmaktadır (Choi & ark., 2022). CLDN18.2 ekspresyonunun oranı ve yoğunluğu olgular arasında değişkenlik gösterebilir; bu nedenle IHC

değerlendirmesinde kullanılan cut-off değerleri klinik açıdan önemlidir (Choi & ark., 2022).

Diğer Gelişmekte Olan Biyobelirteçler

Gastrik adenokarsinomun moleküler özelliklerinin daha ayrıntılı tanımlanmasıyla birlikte yeni prognostik ve terapötik biyobelirteçler ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında FGFR2/FGFR2b, MET, VEGF/VEGFR sinyal yolağı, tümör mutasyon yükü (TMB), NTRK gen füzyonları ve tümörü infiltrate eden lenfositler (TIL) en fazla araştırılan belirteçler arasında yer almaktadır (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022).

FGFR2 amplifikasyonu hem GS hem de CIN tümörlerinde görülebilmekte ve bazı çalışmalarda agresif klinikopatolojik özelliklerle ilişkilendirilmektedir (Kim & Seo, 2022). NTRK gen füzyonları nadir görülen, ancak saptandıklarında hedefe yönelik tedavi açısından önem taşıyabilecek genomik değişikliklerdir ve seçilmiş ileri evre gastrik kanser hastalarında moleküler değerlendirme kapsamında dikkate alınabilir (Kim & Seo, 2022).

Moleküler sınıflandırma ve biyobelirteçlerin klinik kullanıma girmesi, gastrik adenokarsinoma yaklaşımı önemli ölçüde değiştirmiştir. EBV-pozitif, MSI, genomik olarak stabil ve kromozomal instabilite alt gruplarından oluşan TCGA sınıflandırması hastalığın biyolojik heterojenitesini açıklayan temel bir çerçeve sunarken; HER2, PD-L1/CPS, MMR/MSI ve CLDN18.2 gibi biyobelirteçler tedavi seçiminde doğrudan kullanılacak klinik bilgiler sağlamaktadır (Choi & ark., 2022; Koerner & ark., 2023). FGFR2, MET, TMB, NTRK füzyonları ve immün hücre profilleri gibi gelişmekte olan biyobelirteçlerin ise gelecekte hasta sınıflandırmasını daha da ayrıntılı hale getirmesi beklenmektedir. Bu nedenle histopatolojik bulguların genomik, epigenomik ve

immünolojik verilerle bütünleştirilmesi, gastrik adenokarsinomda güncel kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır (Choi & ark., 2022; Kim & Seo, 2022; Kuwata, 2024; Taieb & ark., 2023).

Klinik Bulgular

Gastrik adenokarsinomun kliniği; tümörün yerleşim yerine, boyutuna, invazyon derinliğine ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Erken evre tümörler asemptomatik seyredebilir veya yalnızca özgül olmayan üst gastrointestinal yakınmalara neden olabilir. Buna karşılık lokal ileri veya metastatik hastalıkta sistemik semptomlar, gastrointestinal kanama, obstrüktif bulgular ve tümörün yayılımına bağlı fizik muayene bulguları daha sık görülür (Koerner & ark., 2023; Mithany & ark., 2024).

Erken Gastrik Kanser

Erken gastrik kanser (EGC), lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak tümörün gastrik mukoza veya submukozayla sınırlı olduğu karsinomlardır (Di Gregorio & ark., 2025). Temel  l  t tümörün boyutu veya semptomların şiddeti değil, invazyon derinliğidir.

Erken gastrik kanser klinik olarak sıklıkla asemptomatiktir. Semptomların bulunduğu hastalarda ise yakınmalar çoğunlukla hafif ve özgül değildir; dolayısıyla sık görülen benign üst gastrointestinal sistem hastalıklarından ayırt edilmeleri güç olabilir (Di Gregorio & ark., 2025; Mithany & ark., 2024). Hastalarda dispepsi, epigastrik rahatsızlık, hazımsızlık, erken doyma, bulantı veya yemek sonrası belirsiz abdominal rahatsızlık görülebilir (Mithany & ark., 2024).

İleri Evre Hastalığın Semptomları

Gastrik adenokarsinom ilerledikçe klinik belirtiler genellikle daha belirgin hâle gelir. En sık bildirilen başvuru yakınmaları arasında kilo kaybı, dispepsi, epigastrik veya abdominal ağrı, iştahsızlık ve disfaji dir (Koerner & ark., 2023; Mithany & ark., 2024).

Kilo Kaybı ve Kaşeksi

İstemsiz kilo kaybı, gastrik adenokarsinomun önemli sistemik belirtilerinden biridir ve özellikle ileri evre hastalıkta sık görülmektedir (Koerner & ark., 2023; Mithany & ark., 2024). Kilo kaybı çoğunlukla multifaktöriyel olup iştahsızlık, erken doyma, disfaji, kusma, mide fonksiyonlarının bozulması, oral alımın azalması, sistemik inflamasyon ve maligniteye bağlı metabolik değişikliklerin etkisi sonucunda gelişmektedir.

Hastalık ilerledikçe kilo kaybı, belirgin vücut ağırlığı kaybı ile beslenme ve fonksiyonel durumdaki bozulmanın eşlik ettiği kanser ilişkili kaşeksiye dönüşebilir.

Anemi ve Gastrointestinal Kanama

Gastrik adenokarsinom akut veya kronik gastrointestinal kanamaya yol açabilir. Tümör yüzeyindeki ülserasyon ve fragilite, hematemez veya melena şeklinde belirgin kanamaya neden olabilirken, düşük miktarda ancak sürekli kan kaybı klinik olarak gizli kalabilir (Mithany & ark., 2024).

Kronik okült kanama sonucunda anemi gelişebilir. Hastalar yorgunluk, genel halsizlik, egzersiz toleransında azalma veya solukluk gibi bulgularla başvurabilir. Başka bir nedenle açıklanamayan üst gastrointestinal yakınmalara aneminin eşlik

etmesi, altta yatan gastrik bir lezyon açısından önemli bir klinik semptomdur (Mithany & ark., 2024).

Obstrüktif Bulgular

Distal mideyi tutan tümörler gastrik çıkış obstrüksiyonuna yol açarak yemek sonrası giderek artan dolgunluk hissi, bulantı, tekrarlayan kusma, erken doyma ve normal öğünleri tolere edememe gibi belirtilere neden olabilir (Mithany & ark., 2024). Uzamış obstrüksiyon sonucunda dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, kilo kaybı ve ciddi beslenme yetersizliği gelişebilir.

Proksimal mide ve gastroözofageal bileşke tümörleri ise ilerleyici disfaji ile ortaya çıkabilir. Başlangıçta yalnızca katı gıdaların yutulmasında güçlük şeklinde ortaya çıkan disfaji, lümen daralmasının ilerlemesiyle giderek şiddetlenebilir.

Fizik Muayene Bulguları

Erken gastrik adenokarsinomda fizik muayene bulguları olmayabilir. Genel fizik muayenede anemiye bağlı solukluk, kilo kaybı, kas kitlesinde azalma veya kaşeksi saptanabilir. Sürekli kusması veya oral alımı yetersiz olan hastalarda dehidratasyon bulguları görülebilir. İleri evre hastalıkta abdominal muayenede hassasiyet, distansiyon, asit veya daha nadiren palpe edilebilir abdominal kitle saptanabilir.

Servikal veya abdominal lenf nodlarını içeren palpe edilebilir lenfadenopati, metastatik yayılımın bir göstergesi olabilir (Mithany & ark., 2024). İleri evrede metastatik veya lokal invaziv tümörün hepatobiliyer sistemi etkilemesi sonucunda sarılık gelişebilir (Mithany & ark., 2024). Karaciğerdeki metastatik tümör yükü hepatomegali ve karaciğer fonksiyonlarında ilerleyici bozulmaya da neden olabilir.

Metastatik Bulgular

Gastrik adenokarsinom lenfatik, hematojen, doğrudan invazyon ve transperitoneal yollarla yayılabilir ve buna bağlı olarak farklı metastatik klinik tablolar ortaya çıkabilir (Di Gregorio & ark., 2025; Wiklund & ark., 2025). Metastatik tutulumun başlıca bölgeleri arasında karaciğer, periton, büyük omentum, bölgesel olmayan lenf nodları ve overler bulunmaktadır. Over metastazları klasik olarak Krukenberg tümörü şeklinde tanımlanmaktadır (Di Gregorio & ark., 2025).

Midenin venöz drenajının portal dolaşıma yönelmesi nedeniyle karaciğer, hematojen metastazın önemli hedef organlarından biridir (Di Gregorio & ark., 2025). Klinik açıdan belirgin hepatik tutulum; sağ üst kadranda ağrısı veya rahatsızlığı, hepatomegali, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ya da sarılık ile kendini gösterebilir. Daha seyrek olarak hematojen metastazlar akciğer, adrenal bezler, böbrekler, kemikler, beyin ve diğer organlarda görülebilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Peritoneal yayılım, gastrik adenokarsinom açısından özellikle önemli bir metastaz paternidir ve kötü koheziv tümörlerle daha sık ilişkilidir (Di Gregorio & ark., 2025; Wiklund & ark., 2025). Peritoneal metastazlar asit, abdominal distansiyon, karın ağrısı veya rahatsızlığı, bağırsak fonksiyonlarında bozulma ve ilerleyici beslenme yetersizliğine yol açabilir.

Lokal ileri tümörler komşu yapılara doğrudan invazyon gösterebilir. Komşuluk yoluyla tutulabilecek organlar arasında karaciğer, safra yolları, dalak, pankreas ve kolon bulunmaktadır (Di Gregorio & ark., 2025). Nadir olarak sistemik veya paraneoplastik tablolar da görülebilir. Bildirilen ilişkiler arasında akantozis nigrikans, membranöz nefropati, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve Trousseau sendromu bulunmaktadır.

Tanı ve Tanısal Değerlendirme

Gastrik adenokarsinomun tanısal değerlendirmesinde iki temel amaç bulunmaktadır: malignitenin histopatolojik olarak doğrulanması ve hastalığın yaygınlığının doğru biçimde belirlenmesi. Bu nedenle tanısal süreç; üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve doku biyopsisinin yanı sıra histopatolojik inceleme, laboratuvar değerlendirmeleri, kesitsel görüntüleme yöntemleri ve seçilmiş hastalarda ek evreleme prosedürlerinin birlikte kullanılmasını gerektirir. Gastrik adenokarsinom tanısı doğrulandıktan sonra primer tümörün yaygınlığı, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastazlar ve olası okült peritoneal yayılım değerlendirilmelidir; çünkü bu bulgular tedavi planlamasını etkiler (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026).

Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi

Özofagogastroduodenoskopi (EGD), gastrik adenokarsinomdan şüphelenilen hastalarda temel tanısal girişimdir. Bu yöntem, tüm gastrik mukozanın doğrudan değerlendirilmesine, şüpheli lezyonların saptanmasına ve karakterizasyonuna, tümör yerleşiminin doğru biçimde belgelenmesine ve histopatolojik tanı için doku örneği alınmasına olanak sağlar (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026; Mithany & ark., 2024).

Endoskopik değerlendirmede lezyonun yerleşimi, boyutu, yaygınlığı ve makroskopik görünümü ile gastroözofageal bileşke ve pilor gibi önemli anatomik yapılarla ilişkisi tanımlanmalıdır. Bu bilgiler önemlidir; çünkü tümörün anatomik lokalizasyonu evreleme yaklaşımını, cerrahi stratejiyi ve gastrik rezeksiyonun kapsamını doğrudan etkiler.

Konvansiyonel beyaz ışık endoskopisi; ülserasyon, düzensiz mukozal yüzey, anormal mukoza rengi, frajilite, kalınlaşmış

kıvrımlar ve kitle oluşturan lezyonların saptanmasını sağlayabilir. Bununla birlikte bazı erken gastrik kanserler oldukça silik bulgular gösterebilir. Yüksek çözünürlüklü endoskopinin büyütmeli endoskopi, kromoendoskopi veya sanal kromoendoskopi ile desteklenmesi, küçük veya erken neoplastik lezyonların saptanmasını kolaylaştırabilir ve lateral sınırlarının daha doğru belirlenmesine katkıda bulunabilir (Conti & ark., 2023; Huber & ark., 2026).

Erken gastrik kanserin tanısı özellikle zor olabilir; çünkü yüzeysel lezyonlar yalnızca mukozal mimaride veya vasküler yapılarda minimal değişikliklerle kendini gösterebilir. Bu nedenle dar bant görüntüleme ile birlikte büyütmeli endoskopi ve kromoendoskopik teknikler, lezyonun karakterizasyonunu ve horizontal yayılımının belirlenmesini sağlayabilir (Conti & ark., 2023).

Endoskopik Biyopsi

Endoskopik biyopsi, gastrik adenokarsinomun doku tanısını sağlar ve EGD sırasında saptanan şüpheli gastrik lezyonlardan alınmalıdır (Huber & ark., 2026; Mithany & ark., 2024).

Yeterli örnekleme özellikle önemlidir; çünkü gastrik adenokarsinom belirgin intratümöral histolojik heterojenite gösterebilir. Birden fazla biyopsi alınması tanısal doğruluğu artırır ve yüzeysel nekroz, ülserasyon veya temsil gücü düşük dokular nedeniyle oluşabilecek yanlış negatif sonuçların azaltılmasına katkıda bulunur.

Biyopsilerin sayısı ve dağılımı, öngörülen tedavi yaklaşımına göre değişebilir. Primer endoskopik rezeksiyona uygun olmayan ileri lezyonlarda, standart histopatolojik değerlendirme ve daha sonraki biyobelirteç analizleri için yeterli doku sağlamak amacıyla

çok sayıda temsil edici biyopsi alınmalıdır (Huber & ark., 2026). Endoskopik rezeksiyona uygun olmayan ileri lezyonlarda yaklaşık 8–10 biyopsi alınması önerilmektedir (Huber & ark., 2026).

Negatif biyopsi sonucuna rağmen klinik veya endoskopik şüphenin devam etmesi durumunda yeniden değerlendirme gereklidir. İnfiltratif veya kötü koheziv tümörlerde yüzeysel örneklemeye tanı koymak güç olabileceğinden, seçilmiş hastalarda tekrarlayan hedefli biyopsiler, daha derin örneklemeye veya gerektiğinde endoskopik ya da cerrahi rezeksiyon uygulanabilir.

Histopatolojik Tanı

Gastrik adenokarsinomun kesin tanısı, endoskopik biyopsi veya rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelenmesine dayanır (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026). Histopatolojik değerlendirme epitelyal maligniteyi doğrulamanın yanı sıra tümör morfolojisi, diferansiyasyon derecesi ve histolojik alt tip hakkında temel bilgiler sağlar.

Günümüzde histopatolojik materyalin önemi yalnızca morfolojik tanıyla sınırlı değildir. İleri gastrik adenokarsinomda klinik olarak anlamlı moleküler ve immünohistokimyasal biyobelirteçlerin değerlendirilmesi için yeterli tümör dokusuna ihtiyaç vardır. Güncel biyopsi stratejisi yalnızca maligniteyi doğrulamayı değil, sonraki tedavi planlaması için yeterli canlı tümör dokusunun elde edilmesine dayanır (Huber & ark., 2026).

Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar testleri gastrik adenokarsinom tanısını tek başına koydurmaz. Klinik tabloya göre diğer laboratuvar bulguları da önem kazanabilir. Anemi, malnütrisyon, hepatik tutulum veya biliyer obstrüksiyonla ilişkili biyokimyasal değişiklikler hastalık yükünün değerlendirilmesine katkı sağlayabilir ve sonraki

incelemelerin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle laboratuvar sonuçları tek başına değil; klinik, endoskopik, patolojik ve radyolojik bulgularla birlikte yorumlanmalıdır (Mithany & ark., 2024). Serum tümör belirteçlerinden karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) testleri çalışılabilir (Mithany & ark., 2024). Ancak bu belirteçler endoskopik ve histopatolojik tanının yerini alamaz. Erken gastrik adenokarsinomun güvenilir biçimde saptanması açısından yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadıklarından, esas rolleri tanısal olmaktan çok tamamlayıcı niteliktedir.

Bilgisayarlı Tomografi

Histolojik tanının doğrulanmasının ardından kontrastlı BT, gastrik adenokarsinomun evrenmesinde ilk yapılacak görüntüleme olmalı (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026). BT; primer tümörü, bölgesel lenf nodlarını, komşu organ invazyonunu ve uzak metastatik hastalığı değerlendirerek tümörün potansiyel olarak rezektabl olup olmadığının belirleyebilir.

Kesitsel görüntüleme genellikle toraks ve abdomeni kapsar; klinik ve evreleme gereksinimlerine göre pelvis değerlendirmesi de eklenebilir (Huber & ark., 2026). Mide duvarı ve çevre yapıların doğru değerlendirilebilmesi için yeterli gastrik distansiyon ve uygun kontrastlı görüntüleme protokolü önemlidir.

BT'nin düşük hacimli peritoneal metastazları saptamadaki duyarlılığı da sınırlıdır. Asit, peritoneal nodüller, plaklar, kalınlaşma, kontrastlanma ve omental değişiklikler peritoneal yayılımı düşündürebilse de okült peritoneal hastalık gözden kaçabilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrasonografi (EUS), mide duvarı ve komşu yapıların yüksek çözünürlüklü değerlendirilmesini sağlar ve özellikle ayrıntılı lokal evrelemeye ihtiyaç duyulan hastalarda önem taşır (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026; Mithany & ark., 2024).

EUS'un temel kullanım alanı tümör invazyon derinliğinin (T evresi) ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesidir.

EUS özellikle erken gastrik kanserde önemlidir. Hastalığın mukoza ile sınırlı olup olmadığının veya submukozal invazyon bulunup bulunmadığının belirlenmesi, endoskopik rezeksiyon ile cerrahi tedavi arasındaki tercihi belirleyebilir (Conti & ark., 2023; Di Gregorio & ark., 2025).

EUS'nin bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Tanısal doğruluğu uygulayıcının deneyimine bağlıdır ve ülserasyon, fibrozis, tümörün lokalizasyonu veya infiltratif morfoloji gibi faktörlerden etkilenebilir. Erken gastrik kanserde invazyon derinliğinin belirlenmesinde EUS, deneyimli bir endoskopistin konvansiyonel değerlendirmesine her zaman üstün değildir. Bu nedenle her erken lezyonda zorunlu bir inceleme olarak değil, seçilmiş olgularda tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmelidir (Conti & ark., 2023).

Seçilmiş Hastalarda PET/BT

¹⁸F-florodeoksiglukoz PET/BT (FDG-PET/BT), gastrik adenokarsinomlu tüm hastalarda ilk basamak evreleme yöntemi olarak kullanılmaz. Kullanım alanı daha seçicidir ve kısmen tümörün histolojik alt tipine ve klinik durumuna bağlıdır (Di Gregorio & ark., 2025).

Uzak hastalık açısından belirsizlik bulunması veya okült metastazların saptanmasının tedavi planını değiştirebileceği durumlarda PET/BT yararlı olabilir. Seçilmiş hastalarda şüpheli metastatik lezyonların değerlendirilmesinde önemli bir yer tutabilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Önemli sınırlılıklarından biri, gastrik kanserler arasında FDG tutulumunun değişkenlik göstermesidir. Diffüz, kötü koheziv, taşlı yüzük hücreli ve müsinöz tümörlerde FDG tutulumu görece düşük olabileceğinden PET/BT'nin duyarlılığı azalabilir. Buna karşılık intestinal tip tümörlerde klinik olarak yararlı FDG görüntüleme için yeterli metabolik aktivitenin bulunma olasılığı daha yüksektir (Di Gregorio & ark., 2025).

Tanısal Laparoskopi

Yüksek kalitede kesitsel görüntülemeye rağmen küçük hacimli peritoneal hastalık veya yüzeysel serozal tutulum saptanamayabilir. Bu nedenle tanısal evreleme laparoskopisi, özellikle okült peritoneal yayılım riski anlamlı olan ve potansiyel olarak rezektabl kabul edilen seçilmiş gastrik adenokarsinom hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir yöntemdir (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026).

Laparoskopi; peritoneal kavite, karaciğer yüzeyi, omentum, diyafragmatik yüzeyler, pelvis ve gastrik serozanın doğrudan değerlendirilmesine olanak sağlar. Böylece BT'nin saptama sınırının altında kalan küçük peritoneal implantlar görülebilir ve biyopsi alınabilir. BT'nin küçük peritoneal odakları göstermedeki sınırlılıkları, uygun şekilde seçilmiş hastalarda laparoskopinin evreleme algoritmalarına dahil edilmesinin temel gerekçesini oluşturmaktadır (Di Gregorio & ark., 2025).

Peritoneal Sitoloji

Tanısal laparoskopi aynı zamanda serbest malign hücrelerin araştırılması amacıyla peritoneal lavaj ve sitolojik inceleme yapılmasını sağlar. Bu da; makroskopik peritoneal implant görülme bile sitolojik olarak saptanabilir peritoneal yayılım mevcut olabilir (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026).

Peritoneal yıkama laparoskopi sırasında gerçekleştirilir ve elde edilen sıvı malign hücreler açısından sitolojik olarak incelenir. Görünür peritoneal metastaz bulunmasa dahi pozitif peritoneal sitoloji metastatik hastalık göstergesidir.

Evreleme

Gastrik adenokarsinomun yönetiminde doğru evreleme prognoz, rezektabilitenin ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesini doğrudan etkiler. Gastrik kanser evrelemesi; primer tümörün anatomik yaygınlığını, bölgesel lenf nodu tutulumunu ve uzak metastatik hastalığın varlığını ya da yokluğunu birlikte değerlendirir. Gastrik adenokarsinomun evrelemesi American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır (Di Gregorio & ark., 2025; Sala & ark., 2023).

Özofagogastrik bileşkeyi (EGJ) tutan tümörlerde anatomik yerleşim özel önem taşır. Tümör merkezinin EGJ'nin 2 cm'den daha distalinde bulunması durumunda lezyon gastrik kanser olarak sınıflandırılır ve gastrik kanser evreleme sistemi kullanılır. Buna karşılık bileşkeyi tutan ve tümör merkezi gastrik kardianın 2 cm içinde yer alan lezyonlar özofagus kanseri evreleme sistemine göre değerlendirilir (Di Gregorio & ark., 2025).

TNM Sınıflaması

TNM sınıflaması hastalığın anatomik yaygınlığını tanımlar ve gastrik adenokarsinomda prognozu belirleyebilir (Di Gregorio & ark., 2025). Tümörün mide duvarının katmanları boyunca ilerleyen invazyon derinliğini, bölgesel lenf nodu metastazlarının sayısal yükünü ve uzak yayılımı birlikte değerlendirir.

Primer Tümör: T Kategorisi

T kategorisi, primer lezyonun maksimum çapından bağımsız olarak tümörün mide duvarında ulaştığı en derin invazyon düzeyine göre belirlenir (Di Gregorio & ark., 2025).

Tis, malign epitelyal hücrelerin bazal membranı aşmadığı karsinoma in situ veya yüksek dereceli intraepitelyal neoplaziyi ifade eder.

T1 tümörler lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı invaze eder. T1 hastalık iki alt gruba ayrılır:

T1a: lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu.

T1b: submukoza invazyonu.

T2 tümörler muskularis propriayı invaze eder.

T3 tümörlerde invazyon muskularis propriayı aşarak subserozal bağ dokusuna ulaşır; ancak visseral periton veya komşu yapılar tutulmamıştır (Di Gregorio & ark., 2025). Visseral periton perforasyonu olmaksızın gastro-kolik veya gastro-hepatik ligamanlara ya da büyük veya küçük omentuma uzanım da T3 kapsamında değerlendirilir (Di Gregorio & ark., 2025).

T4, daha ileri lokal invazyonu tanımlar ve iki alt gruba ayrılır:

T4a: seroza (visseral periton) invazyonu.

T4b: komşu organ veya yapıların invazyonu (Di Gregorio & ark., 2025).

Doğrudan yayılım ile karaciğer, dalak, pankreas, kolon, safra yolları ve diğer komşu organlar tutulabilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Bölgesel Lenf Nodları: N Kategorisi

Lenf nodu tutulumu, gastrik adenokarsinomda önemli prognostik belirleyicilerden biridir. Bazı kanserlerde nodal evreleme öncelikle anatomik lokalizasyona göre yapılırken, güncel gastrik TNM sisteminde N kategorisi esas olarak metastatik bölgesel lenf nodlarının sayısına göre belirlenmektedir (Di Gregorio & ark., 2025; Mithany & ark., 2024).

N kategorileri şu şekildedir:

N0: bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: 1–2 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N2: 3–6 bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N3: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz vardır.

N3a: 7–15 bölgesel lenf nodunda metastaz.

N3b: 16 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz (Di Gregorio & ark., 2025).

Patolojik N evrelemesinin doğruluğunu artırmak için en az 16 bölgesel lenf nodunun incelenmesi önerilmektedir (Di Gregorio & ark., 2025). Yetersiz sayıda lenf nodunun çıkarılması veya değerlendirilmesi, gerçek nodal tümör yükünün belirlenememesine ve hastalığın olduğundan daha düşük evrlenmesine yol açabilir.

Uzak Metastaz: M Kategorisi

M kategorisi, uzak metastatik hastalığın varlığını veya yokluğunu tanımlar:

M0: uzak metastaz yoktur.

M1: uzak metastaz vardır (Di Gregorio & ark., 2025; Mithany & ark., 2024).

Gastrik adenokarsinomun metastatik yayılım bölgeleri arasında karaciğer, periton, büyük omentum, bölgesel olmayan lenf nodları, overler, akciğerler, adrenal bezler, kemikler, beyin ve diğer uzak yapılar yer almaktadır (Di Gregorio & ark., 2025).

Uzak metastazın varlığı, potansiyel olarak küratif lokal veya lokorejyonel hastalık ile metastatik hastalık arasındaki temel ayrımı oluşturur ve tedavinin amacını önemli ölçüde değiştirir.

Klinik ve Patolojik Evreleme

Gastrik adenokarsinomun evresi, hastanın tedavi sürecindeki zaman noktasına göre değerlendirilmelidir. Bu bağlamda en önemli ayrım klinik evreleme (cTNM) ile patolojik evreleme (pTNM) arasındadır (Di Gregorio & ark., 2025).

Klinik Evreleme

Klinik evreleme, tedavi öncesinde ve tümör yaygınlığını tahmin ederek en uygun tedavi yaklaşımını belirlemeyi amaçlar. Bu değerlendirme; endoskopi, histolojik biyopsi, kontrastlı BT, seçilmiş hastalarda EUS, klinik gereklilik halinde PET/BT ve okült peritoneal hastalık riski bulunan olgularda tanısal laparoskopi bulgularının birlikte yorumlanmasına dayanır (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026).

Klinik T ve N kategorileri cT ve cN olarak ifade edilirken, klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz bulunmaması ya da bulunması sırasıyla cM0 ve cM1 şeklinde tanımlanır.

Klinik evreleme tedavi planlaması açısından vazgeçilmez olmakla birlikte, doğası gereği patolojik evrelemeden daha az kesin sonuç verir. Özellikle BT; mide duvarının bazı katmanlarını ayırt etmede, mikroskopik lenf nodu metastazlarını saptamada ve küçük hacimli peritoneal yayılımı göstermede sınırlılıklara sahiptir (Di Gregorio & ark., 2025).

Patolojik Evreleme

Patolojik evreleme (pTNM), cerrahi rezeksiyon sonrasında primer tümörün ve çıkarılan bölgesel lenf nodlarının mikroskopik değerlendirilmesiyle belirlenir (Di Gregorio & ark., 2025). Bu yöntem gerçek tümör invazyon derinliği ve nodal tümör yükü hakkında klinik evrelemeye göre daha doğru bilgi sağlar.

Patolojik T evresi, tümörün mide duvarının farklı katmanlarını histolojik olarak ne ölçüde geçtiğinin doğrudan gösterilmesine dayanırken, patolojik N evresi metastatik tümör içeren bölgesel lenf nodlarının sayısı ile belirlenir. Bu nedenle yeterli lenfadenektomi ve ayrıntılı patolojik inceleme doğru evrelemenin temel bileşenleridir.

Neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalarda ayrı bir tedavi sonrası patolojik sınıflama (ypTNM) kullanılmalıdır; çünkü sistemik tedavi sonrasında kalan rezidüel tümör yükü başlangıçtaki klinik evreden önemli ölçüde farklı olabilir (Di Gregorio & ark., 2025). Dolayısıyla cTNM, pTNM ve ypTNM hastalığın farklı zaman noktalarını tanımlar ve birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

Gastrik Lenf Nodu İstasyonları

Perigastrik 1–6 numaralı lenf nodu istasyonları mideye komşu olarak yerleşmiştir. Diğer bölgesel istasyonlar ise ana gastrik vasküler yapılar boyunca uzanır. Cerrahi açıdan başlıca nodal alanlar şu şekilde özetlenebilir:

İstasyon 1–7: perigastrik lenf nodları ve sol gastrik arter boyunca yer alan nodlar.

İstasyon 8: ortak hepatik arter boyunca yer alan lenf nodları.

İstasyon 9: çölyak aks çevresindeki lenf nodları.

İstasyon 11p: splenik arterin proksimal bölümü boyunca yer alan lenf nodları.

İstasyon 12a: hepatoduodenal ligaman/hepatik arter bölgesindeki lenf nodları (Di Gregorio & ark., 2025).

Lenf nodu diseksiyonunun kapsamı genellikle D1 veya D2 lenfadenektomi olarak tanımlanır. D1 diseksiyon esas olarak perigastrik lenf nodu alanını içerirken, D2 lenfadenektomi diseksiyonu büyük arteriyel yapılar boyunca yer alan ikinci kademe bölgesel lenf nodu istasyonlarına kadar genişletir (Di Gregorio & ark., 2025).

Anatomik lenf nodu istasyonları cerrahi diseksiyon alanını tanımlarken, TNM N kategorisi histolojik olarak pozitif bölgesel lenf nodlarının sayısıyla belirlenir. Bu nedenle iki kavram birbirinden ayrılmalıdır: lenf nodu istasyonları anatomik lokalizasyonu, N kategorisi ise metastatik nodal tümör yükünü tanımlar.

Rezektabilitenin Değerlendirilmesi

İlk değerlendirme esas olarak kontrastlı BT'ye dayanır; EUS, PET/BT, MRG ve evreleme laparoskopisi ise belirli klinik belirsizliklerin giderilmesi amacıyla seçilmiş olgularda kullanılabilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Potansiyel olarak rezektabl hastalık için genel olarak uzak metastazın bulunmaması ve tümörün komplet olarak çıkarılabilmeli. Bu nedenle uzak metastazı bulunmayan lokal veya lokorejyonel hastalığa sahip bireyler, hastaya ait genel klinik faktörler majör cerrahiye izin verdiği sürece küratif amaçlı tedavi için aday kabul edilebilir (Di Gregorio & ark., 2025; Mithany & ark., 2024).

Rezektabilitate değerlendirmesinde; Primer tümörün invazyon derinliği, komşu organlara yayılım, bölgesel lenf nodu tutulumunun kapsamı, hepatik ve diğer hematojen metastazlar, bölgesel olmayan

lenf nodu metastazları, peritoneal yayılım ve tümörden arındırılmış cerrahi sınırlar elde edilebilme olasılığı.

T4a ve T4b hastalığın ayrımı özellikle önemlidir. Tek başına serozal invazyon rezeksiyonu mutlaka engellemezken, rezeksiyonu mümkün olmayan komşu yapılara yaygın invazyon komplet onkolojik rezeksiyonu olanaksız hâle getirebilir.

Benzer biçimde, bölgesel lenf nodu tutulumu tek başına rezektabiliteyi ortadan kaldırmaz. Uzak metastaz bulunmadığı sürece nodal hastalığı olan hastalar multimodal, küratif amaçlı tedavi için uygun adaylar olabilir.

Buna karşılık M1 hastalık genel olarak metastatik hastalığı tanımlar ve tedavi yaklaşımını konvansiyonel küratif gastrektomiden uzaklaştırır. Kaynaklarda tedavi yolları belirlenirken lokal hastalık, lokorejyonel cM0 hastalık ve metastatik cM1 hastalık birbirinden ayrılmaktadır (Di Gregorio & ark., 2025).

Evreleme Laparoskopisinin Yeri

Klinik olarak okült peritoneal yayılım riski bulunan, potansiyel olarak rezektabl hastalarda peritoneal yıkama ile birlikte kullanımı tedavi amacını değiştirebilecek metastatik hastalığın saptanmasına ve gereksiz küratif laparotominin önlenmesine katkı sağlar (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026).

Multidisipliner Tedavi Stratejisi

Gastrik adenokarsinomun tedavi planı; klinik evre, anatomik yerleşim, histopatolojik ve moleküler özellikler, rezektabilite, performans ve beslenme durumu, komorbiditeler ve hastanın tedavi hedefleri birlikte değerlendirilerek multidisipliner ekip tarafından oluşturulmalıdır (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026; Taieb & ark., 2023).

Multidisipliner ekipte gastrointestinal cerrahi, gastroenteroloji/endoskopi, medikal onkoloji, radyoloji ve patoloji temel disiplinleri oluşturur; gereksinime göre radyasyon onkolojisi, beslenme, rehabilitasyon ve palyatif bakım desteği eklenmelidir (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026). İleri veya metastatik hastalıkta HER2, PD-L1, MSI/MMR ve CLDN18.2 gibi biyobelirteçlerin değerlendirilmesi sistemik tedavinin bir parçasıdır (Huber & ark., 2026; Taieb & ark., 2023).

Erken Gastrik Kanserin Tedavisi

Erken evre lezyonların önemli bir bölümünde lenf nodu metastazı riski görece düşük olduğundan, uygun şekilde seçilmiş hastalarda gastrektomi yerine endoskopik rezeksiyon uygulanabilir. Endoskopik tedavinin temel amacı, lezyonun onkolojik açıdan tam olarak çıkarılmasını sağlarken mideyi korumak ve cerrahi rezeksiyona bağlı morbidite ve fonksiyonel kayıpları azaltmaktır (Conti & ark., 2023; Huber & ark., 2026).

Tümörün diferansiyasyon derecesi, boyutu, invazyon derinliği, ülserasyon varlığı ve nihai olarak lenfovasküler invazyon ile rezeksiyon sınırlarının durumu karar sürecinde belirleyici faktörlerdir (Conti & ark., 2023). İntramukozal adenokarsinomlarda lenf nodu metastazı riski, submukozal invazyon gösteren tümörlere kıyasla belirgin olarak daha düşüktür; bu durum uygun seçilmiş hastalarda organ koruyucu tedavi yaklaşımını desteklenebilir (Conti & ark., 2023).

Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), submukozal enjeksiyon ile alttaki mide duvarından kaldırılır; ardından snare ile yakalanarak elektrokoter yardımıyla rezeke edilir (Conti & ark., 2023).

EMR, endoskopik submukozal diseksiyona kıyasla teknik olarak daha basittir ve en bloc olarak çıkarılabilen küçük ve yüzeysel lezyonlarda etkili olabilir. Bununla birlikte temel sınırlılığı, snare içine güvenli şekilde alınabilecek lezyon boyutudur. Lezyon çapı arttıkça parçalı rezeksiyon gereksinimi artmakta; bu durum horizontal sınırların doğru değerlendirilmesini ve tam histopatolojik evrelemeyi zorlaştırır.

Bu sınırlılık gastrik kanserde özellikle önemlidir; çünkü invazyon derinliği, lateral ve vertikal rezeksiyon sınırları, histolojik diferansiyasyon ve lenfovasküler invazyonun doğru değerlendirilmesi, endoskopik tedavinin küratif kabul edilip edilemeyeceğini belirlemektedir. Yaklaşık 10 mm'nin üzerindeki lezyonlarda EMR ile elde edilen en bloc rezeksiyon oranları ESD'ye göre daha düşüktür (Conti & ark., 2023). Bu nedenlerle birçok gastrik lezyonda EMR'nin yerini giderek ESD almıştır.

Endoskopik Submukozal Diseksiyon

Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), EMR'nin sınırlılıklarını aşmak amacıyla geliştirilmiş ve günümüzde erken gastrik kanserli birçok hastada tercih edilen endoskopik rezeksiyon yöntemi hâline gelmiştir (Conti & ark., 2023; Huber & ark., 2026).

ESD'nin temel üstünlüğü, uygun onkolojik endikasyonlar dahilinde lezyon boyutundan büyük ölçüde bağımsız olarak en bloc rezeksiyon sağlayabilmesidir. İşlem, lezyon sınırlarının dikkatli biçimde belirlenmesi ve işaretlenmesiyle başlar. Submukozal enjeksiyon ile lezyon musküler tabakadan ayrıldıktan sonra çevresel mukozal insizyon yapılır ve submukozal plan kontrollü olarak disseke edilerek lezyon tek parça hâlinde çıkarılır (Conti & ark., 2023).

ESD, EMR ile karşılaştırıldığında deneyimli merkezlerde %90'ın üzerinde en bloc rezeksiyon oranları sağlayabilmekte ve daha düşük lokal nüks oranlarıyla ilişkilendirilmektedir (Conti & ark., 2023).

Bununla birlikte ESD teknik olarak daha zordur ve genellikle daha uzun işlem süresi gerektirir. Perforasyon riski de konvansiyonel EMR'ye göre daha yüksektir. Bu nedenle gastrik ESD'nin yeterli endoskopik deneyime sahip merkezlerde uygulanması önemlidir (Huber & ark., 2026).

Endoskopik Rezeksiyon Endikasyonları

Endoskopik tedavinin temel ilkesi, lenf nodu metastazı olasılığının son derece düşük olması ve lezyonun teknik olarak tam rezeksiyona uygun bulunmasıdır (Conti & ark., 2023).

Endoskopik rezeksiyon için hasta seçiminde başlıca tedavi öncesi kriterler; invazyon derinliği, diferansiye veya undiferansiye histoloji, lezyon boyutu, ülserasyon varlığı ve en bloc rezeksiyonun teknik olarak gerçekleştirilebilirliği (Conti & ark., 2023).

ESD; sınırlı boyutta ülserasyon gösteren diferansiye intramukozal karsinomlarda, ülserasyon bulunmayan küçük undiferansiye intramukozal karsinomlarda ve yalnızca yüzeysel submukozal invazyon gösteren seçilmiş diferansiye tümörlerde düşünülebilir (Conti & ark., 2023). ESD seçim profilleri; ülserasyonsuz diferansiye intramukozal lezyonları, ülserasyon bulunan ve yaklaşık 3 cm'ye kadar olan diferansiye intramukozal lezyonları, ülserasyonsuz ve yaklaşık 2 cm'ye kadar olan undiferansiye intramukozal lezyonları ve yaklaşık 3 cm'ye kadar yüzeysel submukozal invazyon gösteren seçilmiş diferansiye lezyonları uygulanabilir (Conti & ark., 2023).

Buna karşılık daha derin submukozal invazyon, olumsuz histolojik özellikler veya anlamlı lenf nodu metastazı olasılığı bulunan lezyonlarda endoskopik rezeksiyon yerine cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Yüzeyel submukozal invazyon veya ülserasyonla birlikte 30 mm'den büyük gastrik adenokarsinomlarda küratif olmayan endoskopik rezeksiyon riski artmaktadır; bu hastalarda ayrıntılı evreleme yapılmalı ve cerrahi tedavi güçlü biçimde düşünölmelidir (Conti & ark., 2023).

Küratif Endoskopik Rezeksiyon Kriterleri

EMR veya ESD'nin küratif olup olmadığına ilişkin kesin karar, rezeke edilen materyalin histopatolojik incelemesi sonrasında verilir. Yalnızca teknik olarak tam çıkarım sağlanması yeterli değildir; makroskopik olarak komplet rezeksiyonun, rezidüel hastalık veya lenf nodu metastazı olasılığının kabul edilebilir düzeyde düşük olduğunu gösteren patolojik kriterleri de karşılaması gerekir (Conti & ark., 2023).

Küratif endoskopik rezeksiyon için genel olarak şu özelliklerin bulunması gerekir: en bloc rezeksiyon, negatif horizontal ve vertikal sınırlar, endoskopik tedavi açısından kabul edilebilir invazyon derinliği, lenfatik ve vasküler invazyon bulunmaması ve tümör boyutu, ülserasyon durumu ile histolojik diferansiyasyonun kabul edilmiş endoskopik kriterlerle uyumlu olması (Conti & ark., 2023).

En bloc rezeksiyon özellikle önemlidir; çünkü parçalı çıkarım, lateral rezeksiyon sınırlarının güvenilir biçimde değerlendirilmesini engelleyebilir ve patolojik olarak tam rezeksiyonun doğrulanmasını güçleştirebilir.

Lenfovasküler invazyonun bulunmaması da temel kriterlerden biridir; çünkü primer lezyon tamamen çıkarılmış olsa

bile lenfatik veya vasküler invazyon metastatik yayılım potansiyelinin arttığını gösterir.

Yalnızca lateral sınır pozitifliği bulunan; ancak vertikal sınır pozitifliği, submukozal invazyon veya lenfovasküler invazyon göstermeyen seçilmiş hastalarda lenf nodu metastazı riski çok düşük olduğundan ek endoskopik tedavinin düşünülebileceği belirtilmektedir (Conti & ark., 2023). Buna karşılık pozitif vertikal sınır, belirgin submukozal invazyon, lenfovasküler invazyon veya anlamlı nodal metastaz riskiyle ilişkili diğer patolojik bulgular küratif olmayan endoskopik rezeksiyon göstergesidir. Genel durumu cerrahiye uygun hastalarda bu durumda uygun lenf nodu diseksiyonu ile gastrektomi düşünülmelidir (Conti & ark., 2023).

Küratif Endoskopik Rezeksiyon Sonrası Sürveyans

Küratif EMR/ESD sonrasında rezidüel mide mukozasında metakron neoplazi riski devam ettiğinden düzenli endoskopik izlem gereklidir. İlk kontrolün yaklaşık 3–6 ay içinde, daha sonra yıllık yapılması; H. pylori saptanması halinde eradikasyon uygulanması önerilmektedir (Huber & ark., 2026).

Cerrahi Tedavi

Definitif endoskopik tedaviye uygun olmayan rezektabl gastrik adenokarsinomlarda cerrahi rezeksiyon küratif tedavinin temelini oluşturur. Amaç, uygun lenfadenektomi ile birlikte R0 rezeksiyon sağlamak ve onkolojik güvenlikten ödün vermeden mümkün olduğunca gastrik fonksiyonu korumaktır (Huber & ark., 2026; Mantziari & ark., 2023). Rezeksiyonun kapsamı tümörün lokalizasyonu, yaygınlığı, histolojik özellikleri ve güvenli cerrahi sınır elde edilebilme olasılığına göre bireyselleştirilmelidir (Carmo & ark., 2024).

Distal Gastrektomi

Distal gastrektomi, yeterli proksimal rezeksiyon sınırının sağlanabildiği distal veya orta mide yerleşimli tümörlerin tedavisinde başlıca cerrahi seçeneklerden biridir (Di Gregorio & ark., 2025).

Distal gastrektominin total gastrektomiye göre temel avantajı, fonksiyonel bir gastrik rezervuarın korunmasıdır. Distal gastrektomi kararı yalnızca anatomik lokalizasyona dayandırılmamalıdır. Tümörün proksimal yayılımı ve histolojik büyüme özellikleri, yeterli cerrahi sınır elde edilmesine sağlamalıdır.

Diffüz tip gastrik adenokarsinomlarda makroskopik olarak görülebilen tümör sınırının ötesinde daha yaygın mikroskopik infiltrasyon bulunabileceğinden, intestinal tip tümörlere göre daha geniş cerrahi sınır gerekebilir (Di Gregorio & ark., 2025). Bu nedenle distal gastrektomi, parsiyel mide korunmasının cerrahi sınır güvenliğini veya yeterli lenf nodu diseksiyonunu olumsuz etkilemediği hastalarda onkolojik açıdan uygun bir girişimdir.

Total Gastrektomi

Total gastrektomi, midenin tamamının çıkarılmasını ifade eder ve distal ya da daha sınırlı bir gastrektomiye yeterli onkolojik rezeksiyon sağlanamadığı durumlarda uygulanabilir.

Bu yaklaşım özellikle proksimal mideyi tutan tümörlerde, yaygın orta mide tümörlerinde veya başka bir yöntemle yeterli negatif cerrahi sınır elde edilemeyen lezyonlarda uygulanır (Carmo & ark., 2024). Cerrahi kapsam, daha geniş rezeksiyonun otomatik olarak daha iyi onkolojik kontrol sağlayacağı düşüncesinden ziyade, tümörün yerleşimi ve yaygınlığı temelinde belirlenmelidir.

Temel onkolojik hedef, primer tümörün uygun bölgesel lenf nodu alanıyla birlikte tamamen çıkarılmasıdır. Bununla birlikte total

gastrektomi gastrik rezervuarı ortadan kaldırdığından önemli nutrisyonel ve fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Bu nedenle total gastrektomi kararı verilmeden önce, onkolojik güvenliği sağlayabilecek daha sınırlı bir rezeksiyon olasılığı değerlendirilmelidir (Conti & ark., 2023).

Seçilmiş Olgularda Proksimal Gastrektomi

Proksimal gastrektomi, uygun anatomik yerleşime sahip erken gastrik kanserli seçilmiş hastalarda total gastrektomiye alternatif, fonksiyon koruyucu bir cerrahi yaklaşım olarak uygulanabilir (Conti & ark., 2023).

Bu yöntemin temel amacı distal mideyi koruyarak gastrik rezervuar ve sindirim fonksiyonlarının en azından bir bölümünün devamlılığını sağlamaktır. Seçilmiş erken evre tümörlerde proksimal gastrektominin total gastrektomiye kıyasla daha az postoperatif kilo kaybı ve olumlu kısa dönem sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Conti & ark., 2023).

Bununla birlikte distal midenin korunması bazı özgül postoperatif sorunları beraberinde getirir. Özellikle reflü özofajit, proksimal gastrektomi sonrasında önemli bir klinik sorun olduğundan rekonstrüksiyon yönteminin seçimi büyük önem taşır (Conti & ark., 2023).

Dolayısıyla proksimal gastrektomi, total gastrektominin rutin bir alternatifi olarak değil, seçilmiş hastalarda uygulanabilecek onkolojik ve fonksiyon koruyucu bir girişim olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahi Sınırlar

Mikroskopik olarak rezeksiyon sınırlarında tümör bulunmaması şeklinde tanımlanan R0 rezeksiyonun sağlanması,

küratif gastrik kanser cerrahisinin temel hedeflerinden biridir (Di Gregorio & ark., 2025; Mantziari & ark., 2023).

Gerekli makroskopik cerrahi sınırın genişliği kısmen tümörün histolojik büyüme paternine bağlıdır. İntestinal tip tümörler genellikle daha koheziv bir büyüme paterni gösterirken, diffüz tip tümörler görülebilen veya palpe edilebilen tümör sınırının ötesine mikroskopik olarak uzanabilir. Bu nedenle distal gastrektomi planlanan hastalarda yaklaşık 3 cm veya daha fazla proksimal sınırın intestinal tip, 5 cm veya daha fazla proksimal sınırın ise diffüz tip tümörlerde sağlanabilir olması gerektiği belirtilmektedir (Di Gregorio & ark., 2025).

Cerrahi sınır durumu postoperatif tedavi planlaması açısından da önemlidir. Rezeksiyon sınırında mikroskopik rezidüel tümör bulunması R1 rezeksiyon olarak tanımlanır ve sonraki multidisipliner tedavi stratejisini etkileyebilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Lenfadenektomi

Bölgesel lenf nodu tutulumu, gastrik kanserin evresini ve prognozu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Lenfadenektomi hem terapötik hem de evreleyici işleve sahip olduğundan onkolojik gastrektominin ayrılmaz bir bileşenidir (Di Gregorio & ark., 2025; Mantziari & ark., 2023).

Lenfadenektominin kapsamı geleneksel olarak D1, D1+ ve D2 şeklinde sınıflandırılır ve bu sınıflama tanımlanmış bölgesel lenf nodu istasyonlarının giderek daha genişlemiş.

D1 Lenfadenektomi

D1 lenfadenektomi esas olarak mideye yakın yerleşimli perigastrik lenf nodlarını kapsar. Kaynaklarda sınırlı lenf nodu diseksiyonunun özellikle nodal yayılım riski görece düşük olan

seçilmiş erken evre tümörlerde uygun olabileceği belirtilmektedir (Di Gregorio & ark., 2025).

T1 hastalıkta kaynakta tanımlanan lenfadenektomi, perigastrik lenf nodlarının yanı sıra sol gastrik vasküler bölgeyle ilişkili nodları da içermektedir (Di Gregorio & ark., 2025).

D1+ Lenfadenektomi

D1+ lenfadenektomi, konvansiyonel D1 ile D2 diseksiyon arasında yer alan orta düzeyde genişletilmiş bir lenf nodu diseksiyonudur. Perigastrik nodal alana ek olarak seçilmiş ekstraperigastrik lenf nodu istasyonlarını da kapsar.

Erken gastrik kanserde standart lenfadenektominin kapsamını azaltmaya yönelik sentinel lenf nodu ve lenfatik havza temelli kişiselleştirilmiş cerrahi yaklaşımlar araştırılmaktadır (Conti & ark., 2023).

D2 Lenfadenektomi

D2 lenfadenektomi, daha ileri evre rezektabl gastrik adenokarsinomlarda tanımlanan standart genişletilmiş bölgesel lenf nodu diseksiyonudur (Carmo & ark., 2024; Di Gregorio & ark., 2025; Mantziari & ark., 2023).

D2 lenfadenektomi perigastrik nodal alanı kapsamakta ve önemli arteriyel yapılar boyunca yer alan lenf nodlarına kadar genişlemektedir. Bu kapsamda 1–7 numaralı perigastrik ve sol gastrik dağılımlı istasyonlar, ortak hepatik arter boyunca 8,  lyak aks çevresindeki 9, splenik arterin proksimal bölümü boyunca 11p ve hepatoduodenal ligaman bölgesindeki 12 numaralı istasyonlar yer almaktadır (Di Gregorio & ark., 2025).

T2 ve daha ileri tümörlerde daha geniş D2 lenf nodu diseksiyonu önerilen cerrahi yaklaşım olarak tanımlanmaktadır (Di Gregorio & ark., 2025). D2 lenfadenektomi güncel standart cerrahi

yaklaşımın bir bileşeni olarak kabul edilmekle birlikte, D1 diseksiyonuna kıyasla genel sağkalım üstünlüğü tüm çalışmalarda gösterilememiştir; buna karşın daha kapsamlı nodal diseksiyon doğru evreleme ve kanser-spesifik sonuçlar açısından önem taşımaktadır (Mantziari & ark., 2023).

Açık, Laparoskopik ve Robotik Gastrektomi

Gastrektomi açık, laparoskopik veya robotik yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Cerrahi erişim tekniğinden bağımsız olarak komplet tümör rezeksiyonu, negatif cerrahi sınırlar ve uygun lenfadenektomi gibi temel onkolojik hedefler değişmemelidir (Mantziari & ark., 2023).

Açık Gastrektomi

Açık gastrektomi, gastrik kanser cerrahisinin temel yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir ve kompleks gastrik rezeksiyonlar ile lenfadenektomi için doğrudan cerrahi erişim sağlar. Yaygın hastalık, güç anatomik koşullar veya teknik açıdan zorlayıcı çoklu organ tutulumu minimal invaziv cerrahinin uygulanabilirliğini sınırlandırdığında özellikle önem kazanabilir.

Laparoskopik Gastrektomi

Laparoskopik gastrektomi özellikle erken gastrik kanserde giderek daha yaygınlaşmaktadır. Mevcut veriler, erken gastrik kanserde laparoskopik ve açık distal gastrektominin benzer onkolojik sonuçlar sağlayabildiğini göstermektedir (Conti & ark., 2023).

Laparoskopik cerrahi, uygun seçilmiş hastalarda onkolojik sonuçlardan ödün vermeksizin daha az kan kaybı, daha küçük insizyonlar, daha düşük postoperatif komplikasyon oranları, daha

hızlı iyileşme ve daha kısa hastanede yatış süresi gibi kısa dönem avantajlar sağlayabilir (Conti & ark., 2023).

İleri gastrik kanserde minimal invaziv cerrahiye ilişkin veriler daha temkinli değerlendirilmelidir. Bu hastalarda daha geniş lenfadenektomi ve teknik olarak daha kompleks diseksiyon gerektiğinden, minimal invaziv yaklaşımın uygunluğu büyük ölçüde cerrahi deneyime ve doğru hasta seçimine bağlıdır (Huber & ark., 2026).

Robotik Gastrektomi

Robotik gastrektomi, konvansiyonel laparoskopinin bazı teknik sınırlılıklarını aşmak amacıyla geliştirilmiştir. Olası avantajları arasında üç boyutlu görüntüleme, daha geniş enstrüman hareket kabiliyeti, tremor filtrasyonu ve kompleks lenf nodu diseksiyonlarında artmış hassasiyet bulunmaktadır (Conti & ark., 2023).

Robotik gastrektomi açık cerrahiye benzer ve bazı serilerde laparoskopik gastrektomiden daha fazla lenf nodu çıkarılabilmesine rağmen, bu durum erken gastrik kanserde belirgin bir sağkalım üstünlüğü gösterilmemiştir (Conti & ark., 2023).

Splenektomi

Kaynaklar, gastrik adenokarsinom cerrahisi sırasında rutin veya selektif splenektominin endikasyonlarını ayrıntılı biçimde tanımlamak için yeterli veri sağlamamaktadır. Splenik hilusu içeren lenfatik drenaj ve splenik arterin proksimali boyunca gerçekleştirilen D2 diseksiyon tanımlanmakla birlikte, splenektominin hangi hastalarda uygulanması veya uygulanmaması gerektiğini belirleyen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Gastrektomi Sonrası Rekonstrüksiyon

Gastrektomi sonrasında gastrointestinal sistem devamlılığının yeniden sağlanması için rekonstrüksiyon gereklidir. Uygun rekonstrüksiyon yöntemi, esas olarak gastrik rezeksiyonun kapsamına ve anatomik lokalizasyonuna bağlıdır.

Standart rekonstrüksiyon yöntemleri arasında Billroth I, Billroth II, Roux-en-Y gastrojejunostomi ve Roux-en-Y özofagojejunostomi yer almakta olup, yöntem seçimi cerrahın deneyimi ve klinik duruma göre yapılmalıdır.

Perioperatif ve Adjuvan Tedavi

Lokal ileri hastalıkta lokorejyonel ve uzak nüks riskinin yüksek olması nedeniyle tek başına cerrahi tedavi çoğu zaman yeterli değildir. Bu nedenle gastrektomi öncesinde ve/veya sonrasında uygulanan sistemik tedaviler, günümüzde küratif amaçlı multidisipliner tedavi yaklaşımını önem kazanmıştır (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023; Mantziari & ark., 2023; Taieb & ark., 2023).

Tedavi stratejileri hastalığın evresine, cerrahi yaklaşıma ve coğrafi uygulama farklılıklarına göre değişmektedir. Batı ülkelerinde rezektabl lokal ileri mide ve gastroözofageal bileşke adenokarsinomlarında perioperatif kemoterapi yaygın olarak uygulanırken, Asya ülkelerinde D2 gastrektomi sonrasında adjuvan kemoterapi daha belirgin bir yere sahiptir (Koerner & ark., 2023). Sistemik tedavinin temel amaçları mikrometastatik hastalığın erken dönemde kontrol altına alınması, R0 rezeksiyon olasılığının artırılması ve postoperatif nüks riskinin azaltılmasıdır (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023).

Neoadjuvan ve Perioperatif Kemoterapi

Neoadjuvan kemoterapinin başlıca avantajları; olası mikrometastatik hastalığın erken dönemde tedavi edilmesi, primer tümör ve lenf nodu tümör yükünün azaltılması ve komplet rezeksiyon olasılığının artırılmasıdır (Koerner & ark., 2023). Ayrıca majör mide cerrahisi sonrasında gelişebilen komplikasyonlar, beslenme bozukluğu ve kilo kaybı planlanan kemoterapinin uygulanmasını veya tamamlanmasını güçleştirebildiğinden, sistemik tedavinin preoperatif dönemde uygulanması avantaj sağlayabilir (Koerner & ark., 2023).

Perioperatif kemoterapinin etkinliğini ortaya koyan temel çalışmalardan biri MAGIC çalışmasıdır. Bu çalışmada epirubisin, sisplatin ve florourasil (ECF) içeren perioperatif kemoterapi ile 5 yıllık genel sağkalım, yalnızca cerrahi uygulanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (yaklaşık %36'ya karşı %23) (Koerner & ark., 2023). FNCLCC/FFCD çalışmasında elde edilen benzer sonuçlar da sistemik kemoterapinin cerrahi tedaviyle birlikte uygulanmasının sağkalım üzerindeki olumlu etkisini desteklemiştir (Koerner & ark., 2023).

Daha sonraki dönemde FLOT-AIO/FLOT4 çalışması, florourasil, lökovorin, oksaliplatin ve dosetakselden oluşan FLOT rejiminin daha eski epirubisin içeren perioperatif rejimlere göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Medyan genel sağkalım FLOT grubunda yaklaşık 50 ay, karşılaştırma grubunda ise 35 ay olarak bildirilmiş ve FLOT ile daha yüksek patolojik regresyon oranları elde edilmiştir (Koerner & ark., 2023). Bu sonuçlar doğrultusunda FLOT, sistemik tedaviyi tolere edebilecek rezektabl lokal ileri mide adenokarsinomu hastalarında başlıca perioperatif tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023; Taieb & ark., 2023).

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapinin amacı, küratif gastrektomi sonrasında kalabilecek mikroskobik hastalığın eradike edilmesi ve özellikle nüks riski yüksek patolojik özelliklere sahip hastalarda rekürrens olasılığının azaltılmasıdır (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023).

D2 gastrektomi sonrasında adjuvan kemoterapinin etkinliğini destekleyen önemli kanıtlardan biri CLASSIC çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonunun (CAPOX/XELOX), lokal ileri mide kanserinde küratif D2 rezeksiyon sonrasında etkili bir adjuvan tedavi olduğu gösterilmiştir (Koerner & ark., 2023). Postoperatif dönemde kullanılabilen diğer tedavi seçenekleri arasında S-1, S-1 ile oksaliplatin kombinasyonu (SOX) ve diğer floropirimidin temelli rejimler bulunmaktadır (Koerner & ark., 2023; Mantziari & ark., 2023).

Uygun şekilde gerçekleştirilen D2 lenfadenektominin evre II–III hastalarda sistemik tedavi gereksinimini tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Bununla birlikte, tümörün moleküler özellikleri adjuvan tedavinin etkinliğini etkileyebilir. Alt grup analizlerinde MSI-yüksek tümörlerin konvansiyonel adjuvan kemoterapinin sınırlı yarar sağlayabileceğini bildirilmiştir (Koerner & ark., 2023).

Kemoradyoterapi

Mide adenokarsinomunda kemoradyoterapinin rolü daha seçicidir ve cerrahinin kalitesi, lenf nodu diseksiyonunun genişliği, patolojik risk faktörleri ve daha önce uygulanan sistemik tedaviler dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023). Özellikle yetersiz lenfadenektomi uygulanmış veya

lokorejyonel nüks riski yüksek olan hastalarda postoperatif kemoradyoterapi düşünülebilir (Carmo & ark., 2024).

D2 gastrektomi uygulanmış evre II–III, lenf nodu pozitif hastaları değerlendiren ARTIST II çalışmasında, oksaliptatin içeren kemoterapi rejimleriyle S-1 (tegafur/gimerasil/oterasil) monoterapisine kıyasla hastalıksız sağkalımda iyileşme sağlanmıştır. Bununla birlikte, SOX tedavisine radyoterapi eklenmesi rekürrens riskinde anlamlı ek bir azalma sağlamamıştır (Koerner & ark., 2023). Bu sonuçlar, yeterli D2 cerrahisi ve etkili sistemik kemoterapi sonrasında rutin postoperatif radyoterapinin ilave yararının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi, yalnızca kemoterapiyle karşılaştırıldığında patolojik tam yanıt ve R0 rezeksiyon oranlarını artırabilmekle birlikte, uzun dönem sağkalım üzerindeki üstünlüğü ortaya konmamıştır (Koerner & ark., 2023). Bu nedenle rezektabl lokal ileri mide adenokarsinomunda perioperatif kemoterapinin kanıt düzeyi rutin neoadjuvan kemoradyoterapiye göre daha güçlüdür.

Hasta Seçimi ve Tedavilerin Entegrasyonu

Perioperatif veya adjuvan tedavi kararı verilirken klinik ve patolojik evre, rezektabilité, performans durumu, yaş, komorbiditeler, organ fonksiyonları, beslenme durumu ve hastanın sistemik tedaviyi tolere edebilme kapasitesi birlikte değerlendirilmelidir (Carmo & ark., 2024). Perioperatif kemoterapi özellikle uzak metastazı bulunmayan, cT2 ve üzeri ve/veya klinik olarak lenf nodu pozitif rezektabl lokal ileri hastalarda önem taşımaktadır (Koerner & ark., 2023).

Preoperatif sistemik tedavi uygulanmadan doğrudan gastrektomi yapılan hastalarda ise postoperatif tedavi kararı;

patolojik evre, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınırlar ve lenfadenektominin yeterliliği dikkate alınarak verilmelidir (Carmo & ark., 2024). Moleküler özellikler de tedavi seçiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Özellikle MSI-yüksek/MMR-defektif tümörlerin perioperatif ve adjuvan kemoterapiye yanıtlarının farklı olabileceğine ilişkin veriler bulunmakla birlikte, yalnızca MSI/MMR durumuna dayanarak kemoterapinin uygulanmaması konusu klinik değerlendirme gerektirmektedir (Koerner & ark., 2023).

Rezektabl lokal ileri mide adenokarsinomunun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım içerisinde planlanmalıdır. Cerrahi öncesinde tanı alan ve sistemik tedaviyi tolere edebilecek hastalarda, özellikle FLOT temelli perioperatif kemoterapi güncel tedavi yaklaşımlarının önemli bir parçasıdır (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023). Preoperatif tedavi uygulanmadan gastrektomi yapılmış uygun evredeki hastalarda ise, özellikle yeterli D2 lenfadenektomi sonrasında adjuvan kemoterapi önemli bir sağkalım sağlayabilir (Carmo & ark., 2024; Koerner & ark., 2023). Kemoradyoterapi ise daha çok lokorejyonel kontrolün ön planda olduğu seçilmiş olgularda değerlendirilmelidir (Carmo & ark., 2024).

Rezektabl Olmayan ve Metastatik Hastalığın Tedavisi

Rezektabl olmayan lokal ileri ve metastatik mide adenokarsinomunda tedavinin temel amaçları sağkalımın uzatılması, hastalık progresyonunun kontrol altına alınması, semptomların azaltılması ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Küratif cerrahi çoğu hastada mümkün olmadığından sistemik tedavi ön plandadır. Günümüzde kemoterapiye ek olarak immünoterapi ve biyobelirteçlere yönelik hedefe yönelik tedavilerin kullanıma

girmesi tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (Choi & ark., 2022; Huber & ark., 2026; Taieb & ark., 2023).

Birinci Basamak Sistemik Tedavi

Rezektabl olmayan veya metastatik mide adenokarsinomunda tedavinin temelini sistemik tedavi oluşturur ve tedavi seçimi giderek daha fazla tümörün moleküler profiline göre belirlenmektedir (Choi & ark., 2022; Huber & ark., 2026; Taieb & ark., 2023). HER2-negatif veya biyobelirteç açısından seğilmemiş hastalarda floropirimidin ve platin kombinasyonları temel kemoterapi rejimleridir; FOLFOX ve CAPOX bu amaçla kullanılan başlıca seçenekler arasındadır (Carmo & ark., 2024).

HER2-negatif uygun hastalarda kemoterapiye immün kontrol noktası inhibitörlerinin eklenmesi birinci basamak tedavinin önemli bir parçası haline gelmiştir (Choi & ark., 2022; Huber & ark., 2026).

HER2-Pozitif Hastalık

HER2 pozitifliği, mide adenokarsinomunda klinik olarak hedeflenebilen önemli moleküler değişikliklerden biridir ve intestinal tip ile gastroözofageal bileşke tümörlerinde daha sık görülmektedir (Choi & ark., 2022). HER2-pozitif rezektabl olmayan veya metastatik hastalıkta trastuzumabın floropirimidin-platin kemoterapisiyle birlikte kullanılması temel birinci basamak tedavi yaklaşımlarındandır (Choi & ark., 2022; Huber & ark., 2026).

ToGA alışması, kemoterapiye trastuzumab eklenmesinin medyan genel sağkalımı yaklaşık 11,1 aydan 13,8 aya çıkardığını göstererek HER2 hedefli tedavinin mide kanserindeki yerini ortaya koymuştur (Koerner & ark., 2023). Daha sonra KEYNOTE-811 alışması, trastuzumab ve kemoterapiye pembrolizumab

eklenmesinin uygun hastalarda tedavi yanıtını artırabileceğini göstermiştir (Choi & ark., 2022).

İmmünoterapi

PD-1/PD-L1 yolunu hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri ileri mide adenokarsinomunun tedavisinde kullanılabilir. Nivolumab ve pembrolizumab bu alanda en kapsamlı değerlendirilen ajanlar arasındadır (Choi & ark., 2022; Huber & ark., 2026; Koerner & ark., 2023; Taieb & ark., 2023). Birinci basamak tedavide uygun PD-L1-pozitif hastalarda nivolumab, pembrolizumab veya tislelizumab kemoterapiyle birlikte kullanılabilmektedir (Huber & ark., 2026). Ayrıca MSI-yüksek/dMMR tümörler immün kontrol noktası inhibitörlerine belirgin duyarlılık gösterebilen önemli bir moleküler alt grubu oluşturmaktadır (Koerner & ark., 2023).

CLDN18.2 Hedefli Tedavi

Claudin 18.2 (CLDN18.2), mide adenokarsinomunda tedavi seçimini etkileyen yeni biyobelirteçlerden biridir (Choi & ark., 2022; Koerner & ark., 2023). SPOTLIGHT ve GLOW çalışmalarında zolbetuximabın sırasıyla FOLFOX ve CAPOX ile kombinasyonu, CLDN18.2-pozitif rezektabl olmayan veya metastatik mide/gastroözofageal bileşke adenokarsinomunda progresyonsuz ve genel sağkalım arttırdığını göstermiştir (Koerner & ark., 2023).

İkinci ve Sonraki Basamak Tedaviler

Birinci basamak tedavi sonrasında progresyon gelişen ve performans durumu uygun olan hastalarda ikinci basamak sistemik tedavi düşünülmelidir. Tedavi seçimi önceki tedaviler, rezidüel toksisite, moleküler özellikler ve hastanın genel durumuna göre yapılmalıdır (Huber & ark., 2026).

VEGFR2'yi hedefleyen ramucirumab, daha önce tedavi almış ileri mide adenokarsinomunda yerleşik seçeneklerden biridir (Carmo & ark., 2024; Choi & ark., 2022).

Trastuzumab içeren tedavi sonrasında progresyon gösteren HER2-pozitif hastalarda trastuzumab derukstekan (T-DXd) önemli bir ileri basamak tedavi seçeneğidir (Choi & ark., 2022; Huber & ark., 2026; Koerner & ark., 2023). MSI-yüksek/dMMR hastalarda ise immün kontrol noktası inhibitörleri sonraki tedavi basamaklarında da etkindir (Huber & ark., 2026; Koerner & ark., 2023). Performans durumu uygun seçilmiş hastalarda daha ileri basamaklarda trifluridin/tipirasil gibi tedaviler değerlendirilebilir (Huber & ark., 2026).

Cerrahinin Seçilmiş Hastalardaki Rolü

Yaygın metastatik mide adenokarsinomunda rutin gastrektominin küratif bir rolü bulunmadığından sistemik tedavi önerilir (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026). Bununla birlikte cerrahi; obstrüksiyon, perforasyon veya klinik olarak anlamlı kanama gibi tümöre bağlı komplikasyonların kontrolünde palyatif amaçla cerrahi gerekli olabilir (Carmo & ark., 2024).

Sınırlı metastatik yükü bulunan seçilmiş oligometastatik hastalarda lokal tedaviler multidisipliner değerlendirme sonucunda gündeme gelebilir (Huber & ark., 2026). Ancak bu yaklaşım rutin metastazektomi olarak değerlendirilmemeli; tümör biyolojisi, sistemik tedaviye yanıt, rezektabilité ve hastanın performans durumu göz önünde bulundurularak oldukça seçici biçimde uygulanmalıdır.

Palyatif Tedavi ve Destek Bakımı

Palyatif ve destekleyici bakım, rezektabl olmayan ve metastatik mide kanseri tedavisinin tüm aşamalarında

multidisipliner yaklaşımın bir parçası olmalıdır. Ağrı, kanama, obstrüksiyon, bulantı-kusma, disfaji, malnütrisyon ve kaşeksinin kontrolü yaşam kalitesinin korunması açısından önemlidir (Carmo & ark., 2024). Obstrüksiyon, perforasyon veya kanama durumunda cerrahi; seçilmiş lokal semptomların kontrolünde ise radyoterapi veya diğer lokal tedaviler uygulanabilir (Carmo & ark., 2024).

Hastalık ilerledikçe sistemik tedavinin beklenen yararı; hastanın performans durumu, tercihleri, prognozu ve tedavi toksisitesiyle birlikte yeniden değerlendirilmelidir (Huber & ark., 2026). Sistemik tedaviden anlamlı yarar beklenmeyen veya performans durumu kötü olan hastalarda en uygun yaklaşım destekleyici bakım olabilir (Carmo & ark., 2024).

İzlem ve Nüks

Mide adenokarsinomunda küratif tedavi sonrası izlemin temel amaçları; nüksün erken saptanması, rezidüel mide bulunan hastalarda metakron neoplazilerin belirlenmesi, tedaviye bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi ve nutrisyonel durumun izlenmesidir. Takip programı; başlangıç evresi, uygulanan tedavi, patolojik risk faktörleri ve hastanın genel durumu dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (Carmo & ark., 2024).

Küratif cerrahi sonrasında dahi özellikle lokal ileri hastalıkta nüks sorun olmaya devam etmektedir. Nüks; lokorejyonel, peritoneal, lenfatik veya hematojen yayılım şeklinde ortaya çıkabilir ve dağılımı tümör evresi, histolojik alt tip, invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve tümör biyolojisiyle ilişkilidir.

Küratif Tedavi Sonrası İzlem

Küratif tedavi sonrası izlem yalnızca nüksün saptanmasına yönelik olmamalı; gastrointestinal semptomlar, beslenme

yetersizlikleri, psikolojik gereksinimler ve tedaviye bağı fonksiyonel sorunlar da değerlendirilmelidir (Carmo & ark., 2024).

Endoskopik mukozal rezeksiyon veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) uygulanan hastalarda mide büyük ölçüde korunduğundan, hem lokal nüks hem de metakron mide neoplazisi açısından düzenli endoskopik takip gereklidir (Huber & ark., 2026). Küratif R0 endoskopik rezeksiyon sonrasında ilk endoskopik kontrolün yaklaşık 3–6 ay içinde, daha sonra ise yıllık olarak yapılması önerilmektedir (Huber & ark., 2026). Ayrıca rezidüel mide mukozasında *Helicobacter pylori* araştırılmalı ve enfeksiyon saptanması halinde metakron neoplazi riskini azaltmak amacıyla eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır (Huber & ark., 2026).

Gastrektomi sonrasında takip patolojik evre ve nüks riskine göre düzenlenmelidir (Carmo & ark., 2024). Klinik değerlendirmede yeni gelişen gastrointestinal veya sistemik semptomların yanı sıra kilo kaybı, nutrisyonel durum, vitamin-mineral eksiklikleri ve postoperatif fonksiyonel sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır. Nüks veya metastaz şüphesinde bilgisayarlı tomografi (BT), lokorejyonel alanların, lenf nodlarının, karaciğerin, peritonun ve diğer uzak bölgelerin değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemidir (Di Gregorio & ark., 2025). CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 gibi tümör belirteçleri, özellikle tanı sırasında yüksek olan hastalarda yardımcı olabilir; ancak klinik ve radyolojik bulgulardan bağımsız olarak yorumlanmamalıdır (Carmo & ark., 2024).

Nüks Paternleri

Mide adenokarsinomunda nüks genel olarak lokorejyonel, peritoneal, lenfatik ve hematojen olarak sınıflandırılabilir ve bu paternler tek başına veya birlikte görülebilir. Lokal ileri gastrik

kanserde küratif cerrahi sonrasında dahi nüks riski önemli düzeyde devam etmektedir (Koerner & ark., 2023).

Histolojik özellikler de nüks paternini etkiler. Diffüz tip mide kanserlerinde intestinal tipe kıyasla postoperatif nüks eğiliminin daha yüksek olduğu bildirilirken, az koheziv tümörler özellikle peritoneal yayılım açısından önem taşımaktadır.

Lokal ve Lokorejyonel Nüks

Lokal nüks, tümörün primer yerleşim bölgesinde veya cerrahi sahada yeniden ortaya çıkmasını ifade eder. Endoskopik tedavi sonrasında rezeksiyon alanında; gastrektomi sonrasında ise anastomoz hattında, rezidüel midede, cerrahi yatakta veya bölgesel lenfatik yapılarda gelişebilir.

Küratif ESD sonrasında lokal nüks nadirdir ve uygun hastalarda tekrar endoskopik olarak tedavi edilebilir (Huber & ark., 2026). Gastrektomi sonrasında gelişen lokorejyonel nüks ise bölgesel veya uzak hastalıkla birlikte bulunabileceğinden, lokal tedavi düşünülmeden önce sistemik yayılım açısından yeniden evreleme yapılmalıdır. BT bu değerlendirmede önemli olmakla birlikte postoperatif fibrozis ve inflamatuvar değişiklikler nüksün radyolojik olarak ayırt edilmesini güçleştirebilir.

Peritoneal Nüks

Periton, özellikle diffüz ve az koheziv mide adenokarsinomlarında önemli nüks bölgelerinden biridir (Di Gregorio & ark., 2025). Peritoneal nüks; asit, abdominal distansiyon, karın ağrısı, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu, oral alımın azalması, kilo kaybı ve progresif malnütrisyonla kendini gösterebilir.

BT peritoneal nüksün değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte küçük hacimli peritoneal hastalığı saptamadaki duyarlılığı sınırlıdır (Di Gregorio & ark., 2025).

Peritoneal nüks genellikle olumsuz prognozla ilişkilidir ve tanı konulduğunda hastalık metastatik mide kanseri prensiplerine göre tedavi edilir. Sistemik tedavi ve destekleyici bakım temel yaklaşımı oluştururken lokal girişimler semptomlara ve hastalığın dağılımına göre bireyselleştirilmelidir.

Hematojen Metastaz

Hematojen yayılımında karaciğer, portal venöz dolaşım nedeniyle mide adenokarsinomunun en sık metastaz yaptığı organdır. Akciğer, adrenal bezler, böbrek, kemik ve beyin diğer olası metastaz bölgeleridir (Di Gregorio & ark., 2025).

Metastatik nüks şüphesinde ilk görüntüleme yöntemi genellikle BT'dir. Karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde gerekli durumlarda manyetik rezonans görüntüleme ek bilgi sağlayabilir. PET/BT ise seçilmiş hastalarda kullanılabilmekle birlikte diffüz ve müsinöz tümörlerde düşük FDG tutulumu nedeniyle duyarlılığı azalabilir (Di Gregorio & ark., 2025).

Hematojen nüks sistemik hastalık olarak değerlendirilir ve temel tedavi sistemik tedavidir. Bununla birlikte, sınırlı metastatik hastalığı bulunan dikkatle seçilmiş hastalarda multidisipliner değerlendirme sonucunda lokal tedavi seçenekleri gündeme gelebilir (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026).

Nüksün Saptanması

Nüks; yeni gelişen semptomlar, fizik muayene bulguları, laboratuvar değişiklikleri, tümör belirteçlerinde yükselme, endoskopi veya radyolojik görüntüleme sırasında saptanabilir. Açıklanamayan kilo kaybı, yeni başlayan karın ağrısı, disfaji, kusma, gastrointestinal kanama, abdominal distansiyon, sarılık veya performans durumunda bozulma nüks açısından araştırılmalıdır.

Şüpheli nüksün değerlendirilmesinde BT ilk secenek olarak kullanılan yöntemdir (Di Gregorio & ark., 2025). Bununla birlikte küçük peritoneal veya hepatik lezyonlar gözden kaçabilir ve tedavi sonrası anatomik değişiklikler lokal değerlendirmeyi güçleştirebilir. Rezidüel mide bulunan hastalarda endoskopi, mukozal nüks veya metakron lezyonların doğrudan görüntülenmesine ve biyopsisine olanak sağlar (Huber & ark., 2026).

Nüks Hastalığın Tedavisi

Nüks mide adenokarsinomunun tedavisi; nüksün yeri ve yaygınlığı, önceki tedaviler, performans durumu, moleküler profil, hastalıksız geçen süre ve semptomlar dikkate alınarak planlanmalıdır (Taieb & ark., 2023).

Yeterli tümör dokusu mevcut olduğunda HER2, PD-L1 ve MSI/MMR gibi tedavi açısından önemli biyobelirteçlerin yeniden değerlendirilmesi uygun olabilir (Taieb & ark., 2023). Tümör heterojenitesi ve hastalık progresyonu sırasında gelişen moleküler değişiklikler, primer tümör ile nüks veya metastatik odaklar arasında farklılıklara yol açabilir (Kuwata, 2024).

Lokal tedaviler yalnızca seçilmiş hastalarda düşünülmelidir. İzole lokal nüks veya sınırlı metastatik hastalıkta cerrahi, ablasyon veya radyoterapi multidisipliner değerlendirme sonucunda uygulanabilir. Semptomatik hastalarda kanama, obstrüksiyon, ağrı ve nutrisyonel bozukluklara yönelik palyatif girişimler gerekebilir. Hastalık ilerledikçe destekleyici ve palyatif bakımın tedavi içerisindeki önemi artmaktadır (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026).

İzlem ve Nüks Yönetiminin Bütünleştirilmesi

Küratif tedavi sonrası izlem, sabit bir tetkik programından ziyade multidisipliner tedavi sürecinin devamı olarak

değerlendirilmelidir. Amaç; klinik olarak anlamlı nükslerin erken saptanması, rezidüel mide bulunan hastalarda metakron lezyonların belirlenmesi ve tedaviye bağlı nutrisyonel ve fonksiyonel sorunların yönetilmesidir (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026).

Nüks paterni tümör biyolojisiyle yakından ilişkilidir. Diffüz ve az koheziv tümörler peritoneal yayılıma daha yatkınken, hematojen metastaz en sık karaciğerde görülür (Di Gregorio & ark., 2025).

Sonuç olarak, küratif tedavi sonrası takip hastalığın başlangıç evresi, uygulanan tedavi, patolojik risk faktörleri ve hastanın genel durumuna göre bireyselleştirilmelidir (Carmo & ark., 2024). Endoskopik rezeksiyon sonrasında endoskopik izlem önemini korurken, nüks şüphesinde BT temel görüntüleme yöntemidir (Di Gregorio & ark., 2025; Huber & ark., 2026). Nüks saptandığında tedavi; hastalığın yaygınlığı, önceki tedaviler, performans durumu ve moleküler özelliklere göre planlanmalı; yaygın hastalıkta sistemik tedavi ön planda tutulurken lokal ve cerrahi yaklaşımlar dikkatle seçilmiş hastalarla sınırlandırılmalıdır (Carmo & ark., 2024; Huber & ark., 2026; Taieb & ark., 2023).

Kaynakça

- Carmo, G. C. do, Cavalcante, R. M., & Aquino, T. M. F. de. (2024). Gastric cancer: An overview. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 70(Suppl. 1), e2024S116.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.2024S116>
- Cheng, X. J., Lin, J. C., & Tu, S. P. (2016). Etiology and prevention of gastric cancer. *Gastrointestinal Tumors*, 3(1), 25–36.
<https://doi.org/10.1159/000443995>
- Choi, S., Park, S., Kim, H., Kang, S. Y., Ahn, S., & Kim, K.-M. (2022). Gastric cancer: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic approaches. *Biomedicines*, 10(3), 543.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10030543>
- Conti, C. B., Agnesi, S., Scaravaglio, M., Masseria, P., Dinelli, M. E., Oldani, M., & Uggeri, F. (2023). Early gastric cancer: Update on prevention, diagnosis and treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2149.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20032149>
- Crețu, O. I., Stepan, A. E., Simionescu, C. E., Marinescu, D., & Stepan, M. D. (2022). Classification and grading systems in gastric adenocarcinomas. *Current Health Sciences Journal*, 48(3), 284–291. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.48.03.06>
- Di Gregorio, F., Polici, M., Pillozzi, E., Giallorenzi, M. A., Ciolina, M., Oedegaard, P. E. K., Zerunian, M., Caruso, D., Iannicelli, E., & Laghi, A. (2025). Staging of gastric cancer: CT patterns and correlation with pathologic findings. *RadioGraphics*, 45(8), e240186.
<https://doi.org/10.1148/rg.240186>
- Elgenidy, A., Alomari, O., Hesn, M. M., Khaled, A., Nada, S. A., Elsayed, M., Mahmoud, A., Al-mahdi Al-kurdi, M., Afifi, A.

- M., & Cholanckeril, G. (2024). Relative survival, conditional survival, and causes of death in patients with early gastric cancer, with a focus on differences between cardia and non-cardia cancer. *Cancers*, 16(24), 4262.
<https://doi.org/10.3390/cancers16244262>
- González-Stegmaier, R., Aguila-Torres, P., & Villarroel-Espíndola, F. (2024). Historical and molecular perspectives on the presence of *Helicobacter pylori* in Latin America: A niche to improve gastric cancer risk assessment. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1761.
<https://doi.org/10.3390/ijms25031761>
- Huber, Y., Unverzagt, S., Lynen Jansen, P., Langer, T., Nothacker, M., & Moehler, M. (2026). Gastric carcinoma: Diagnosis, staging, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 123, 53–58. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2025.0159>
- Ilic, M., & Ilic, I. (2022). Epidemiology of stomach cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 28(12), 1187–1203.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- Iwu, C. D., & Iwu-Jaja, C. J. (2023). Gastric cancer epidemiology: Current trend and future direction. *Hygiene*, 3(3), 256–268.
<https://doi.org/10.3390/hygiene3030019>
- Kim, M., & Seo, A. N. (2022). Molecular pathology of gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*, 22(4), 273–305.
<https://doi.org/10.5230/jgc.2022.22.e35>
- Koerner, A. S., Moy, R. H., Ryeom, S. W., & Yoon, S. S. (2023). The present and future of neoadjuvant and adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. *Cancers*, 15(16), 4114.
<https://doi.org/10.3390/cancers15164114>
- Kuwata, T. (2024). Molecular classification and intratumoral heterogeneity of gastric adenocarcinoma. *Pathology*

- International*, 74(6), 301–316.
<https://doi.org/10.1111/pin.13427>
- Li, M., Qin, H., Yu, X., Sun, J., Xu, X., You, Y., Ma, C., & Yang, L. (2023). Preoperative prediction of Lauren classification in gastric cancer: A radiomics model based on dual-energy CT iodine map. *Insights into Imaging*, 14, 125.
<https://doi.org/10.1186/s13244-023-01477-8>
- Li, Y., Hahn, A. I., Laszkowska, M., Jiang, F., Zauber, A. G., & Leung, W. K. (2024). Global burden of young-onset gastric cancer: A systematic trend analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Gastric Cancer*, 27, 684–700.
<https://doi.org/10.1007/s10120-024-01494-6>
- Lin, J.-L., Lin, J.-X., Lin, G.-T., Huang, C.-M., Zheng, C.-H., Xie, J.-W., Wang, J.-B., Lu, J., Chen, Q.-Y., & Li, P. (2024). Global incidence and mortality trends of gastric cancer and predicted mortality of gastric cancer by 2035. *BMC Public Health*, 24, 1763. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19104-6>
- Mantziari, S., St Amour, P., Abboretti, F., Teixeira-Farinha, H., Gaspar Figueiredo, S., Gronnier, C., & Schäfer, M. (2023). A comprehensive review of prognostic factors in patients with gastric adenocarcinoma. *Cancers*, 15(5), 1628.
<https://doi.org/10.3390/cancers15051628>
- Marano, L., Ambrosio, M. R., Resca, L., Carbone, L., Carpineto Samorani, O., Petrioli, R., Savelli, V., Costantini, M., Malaspina, L., Polom, K., Biviano, I., & Marrelli, D. (2022). The percentage of signet ring cells is inversely related to aggressive behavior and poor prognosis in mixed-type gastric cancer. *Frontiers in Oncology*, 12, 897218.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.897218>

- Mithany, R. H., Shahid, M. H., Manasseh, M., Saeed, M. T., Aslam, S., Mohamed, M. S., & Danie, N. (2024). Gastric cancer: A comprehensive literature review. *Cureus*, *16*(3), e55902. <https://doi.org/10.7759/cureus.55902>
- Morgan, E., Arnold, M., Camargo, M. C., Gini, A., Kunzmann, A. T., Matsuda, T., Meheus, F., Verhoeven, R. H. A., Vignat, J., Laversanne, M., Ferlay, J., & Soerjomataram, I. (2022). The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*, *47*, 101404. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101404>
- Sala, P. L., Etxeberria, M. L., Iguñiz, E. I., Rodríguez, A. A., Oteiza, M. A., & Etxaniz, M. Z. (2023). Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading. *Radiología (English Edition)*, *65*(1), 66–80. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.10.011>.
- Salnikov, M. Y., MacNeil, K. M., & Mymryk, J. S. (2024). The viral etiology of EBV-associated gastric cancers contributes to their unique pathology, clinical outcomes, treatment responses and immune landscape. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1358511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1358511>
- Schildberg, C., Weber, U., Dietrich, N., Seeland, U., & Mantke, R. (2025). Sex and age differences in clinicopathological characteristics of gastric cancer. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(22), 7894. <https://doi.org/10.3390/jcm14227894>
- Shin, J., & Park, Y. S. (2024). Unusual or uncommon histology of gastric cancer. *Journal of Gastric Cancer*, *24*(1), 69–88. <https://doi.org/10.5230/jgc.2024.24.e7>

- Taieb, J., Bennouna, J., Penault-Llorca, F., Basile, D., Samalin, E., & Zaanan, A. (2023). Treatment of gastric adenocarcinoma: A rapidly evolving landscape. *European Journal of Cancer*, 195, 113370. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113370>
- Viera-Contreras, M. J., Cuello, E. J., Obando-Gómez, E. J., & Cuello-Lacouture, E. (2026). Más allá de la clasificación de Lauren: Caso infrecuente de adenocarcinoma gástrico mixto. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 41(1), 125–130. <https://doi.org/10.22516/25007440.1426>
- Wiklund, A.-K., Santoni, G., Yan, J., Radkiewicz, C., Xie, S., Birgisson, H., Ness-Jensen, E., von Euler-Chelpin, M., Kauppila, J. H., & Lagergren, J. (2025). Risk of gastric adenocarcinoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 169(2), 244–250.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.01.239>
- Xing, Y., Hosaka, H., Moki, F., Tomaru, S., Itoi, Y., Sato, K., Hashimoto, Y., Tanaka, H., Kuribayashi, S., Takeuchi, Y., Nagai, K., & Uraoka, T. (2024). Gender differences in patients with gastric adenocarcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, 13(9), 2524. <https://doi.org/10.3390/jcm13092524>
- Yang, W.-J., Zhao, H.-P., Yu, Y., Wang, J.-H., Guo, L., Liu, J.-Y., Pu, J., & Lv, J. (2023). Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 29(16), 2452–2468. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2452>

BÖLÜM 3

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI: PATO FİZYOLOJİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

YILDIRAY DADÜK¹

Giriş

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide içeriğinin özofagusa, ağız boşluğuna solunum yollarına geri kaçıışı sonucunda ortaya çıkan semptomlar ve/veya komplikasyonlarla neden olan kronik hastalıktır (Katz & ark., 2022; Lu & ark., 2022). Günlük pratikte gastroenterologlar, cerrahlar ve birinci basamak hekimlerinin en sık karşılaştığı klinik sorunlardan biridir (Katz & ark., 2022).

Küresel prevalans yaklaşık %13 olarak bildirilirken, bu oran ülkeler arasında belirgin farklılık göstermektedir. Örneğin Çin’de prevalans %4,16 düzeyindeyken, Türkiye’de %22’nin üzerinde bildirilmiştir (Lu & ark., 2022; Sadafi & ark., 2024). Kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek sıklıkta görülmektedir (Sadafi & ark., 2024). Yaşam tarzındaki değişimler, fast-food tüketiminin artışı ve fiziksel aktivite yetersizliği, gastroözofageal reflü hastalığının görülme sıklığını artırmaktadır (Zheng & ark., 2021). Hastalığın patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olması, mevcut

¹Op. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi, ORCID: 0000-0002-3568-2764

tedavi yaklaşımlarının etkinliğini sınırlamakta olup, altta yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önem taşımaktadır (Zheng & ark., 2021)

Patogenezi, özofagogastrik bileşkede reflüyü engelleyen bariyer mekanizmalarının bozulmasıdır. Alt özofagus sfinkter (LES) yetersizliği, geçici sfinkter gevşemelerinin (TLESR) artışı, asit cebinin oluşumu ve gecikmiş mide boşalması etkileyen faktörlerdir. Özofagusun asidik içeriği temizleme kapasitesindeki azalmanın da hastalığın ilerleyişinde neden olabilir (Katz & ark., 2022; Zhang & ark., 2021).

Klinik tabloda en tipik bulgu haftada en az bir kez hissedilen retrosternal yanma şikâyetidir (Taraszewska, 2021). Kronik seyir ve yüksek prevalans nedeniyle GÖRH, yalnızca bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle kalmaz, aynı zamanda sağlık sistemine ve toplumsal ekonomiye de ciddi bir yük getirir (Zhang & ark., 2022). Tedavi edilmediği takdirde özofagus darlığı, gastrointestinal kanama, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (Taraszewska, 2021).

Tedavi yaklaşımları arasında yaşam tarzı düzenlemeleri, farmakolojik ajanlar ve cerrahi girişimler yer almaktadır. Ancak PPI'lerin uzun süreli kullanımına bağlı potansiyel risklerin gündeme gelmesi, farmakolojik olmayan yöntemlere yönelik ilgiyi artırmıştır. Özellikle beslenme düzenlemeleri ve yaşam tarzı değişiklikleri, hem koruyucu hem de tedavi edici yaklaşımların temel unsurları arasında değerlendirilmektedir (Zhang & ark., 2021). Düzenli fiziksel aktivitenin, özellikle koşu ve yüzme gibi aerobik egzersizlerin yanı sıra akşam yemeklerinden sonra yapılan yürüyüşlerin reflü riskini azalttığına dair veriler mevcuttur (Sadafi & ark., 2024).

Epidemiyoloji

GÖRH, yalnızca bireysel yaşam kalitesini etkilemekle kalmayan, aynı zamanda tanı ve tedavisinde küresel bir sağlık problemidir. Hastalığın gelişiminde sigara kullanımı, obezite, alkol tüketimi, non-steroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, genetik yatkınlık, psikosomatik bozukluklar ve sosyal faktörler temel risk unsurları arasında yer almaktadır. Bunun yanında, etnik köken, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı ile de anlamlı ilişkiler bildirilmiştir (Zheng & ark., 2021).

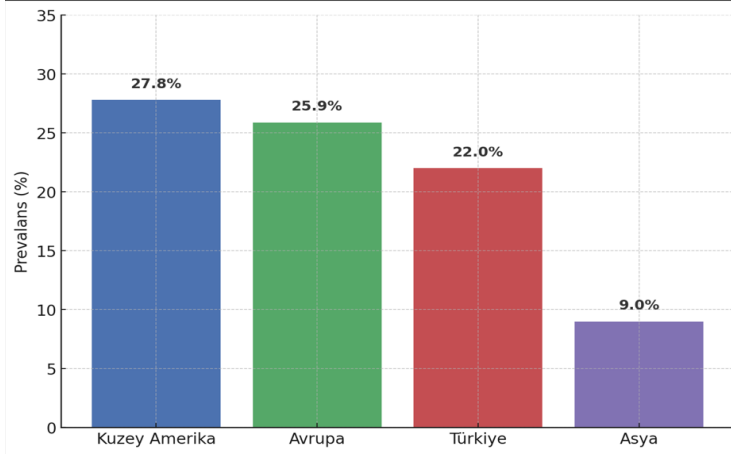
Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, GÖRH'nin prevalansının coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika'da prevalans %27,8, Avrupa'da ise %25,9, Asya'da ise <%10 seviyesinde olduğunu göstermiştir (Zheng & ark., 2021) (Şekil 1). Daniele ve arkadaşlarının 2005–2014 yılları arasında 137.081 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, GÖRH'nin yıllık ortalama insidansı 101,3/10.000 olarak saptanmıştır; yaşam kalitesini ve psikososyal durumu belirgin şekilde olumsuz etkilediği gösterilmiştir (Zheng & ark., 2021). Bu dramatik artışta, küreselleşme, kentleşme, obezite sıklığındaki artış ve beslenme alışkanlıklarındaki değişimler de rol oynamaktadır. Günümüzde GÖRH, yalnızca Batı toplumlarının değil, gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerin ortak bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Gastroözofageal Reflü Hastalığında Risk Faktörleri ve Fiziopatolojik Temeller

Demografik Belirleyiciler

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) epidemiyolojisinde yaş ve cinsiyet rol oynar. Reflü semptomlarının görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, bu durum alt özofagus sfinkteri (AÖS) tonusunda azalma, özofageal klirensin

yavaşlaması ve hiatal herni insidansındaki artış gibi fizyolojik değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (Djinbachian & ark., 2021; Liu & ark., 2024; Shaqran & ark., 2023). Kadınlarda GÖRH daha sık görülmekte; özellikle non-eroziv reflü hastalığı (NERD) kadınlarda, eroziv



Şekil 1. Farklı Coğrafi Bölgelerde GÖRH Prevalans Oranları

özofajit ve Barrett özofagusu ile adenokarsinom gibi komplikasyonlar ise erkeklerde daha yaygın olarak bildirilmiştir (Fernandes, 2024; Shaqran & ark., 2023). Ayrıca aile kümelenmeleri ve ikiz çalışmaları, genetik yatkınlığın AÖS fonksiyonu, özofageal duyarlılık ve viseral yağ dağılımı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir; ancak spesifik genetik belirteçler henüz kesin olarak tanımlanmamıştır (Argyrou & ark., 2018; Taraszewska, 2021; Zhang & ark., 2021; Zheng & ark., 2021) (Tablo 1).

Yaşam Tarzı Faktörleri

Fiziksel aktivite yetersizliği ve sedanter yaşam tarzı, hem kilo artışına hem de gastrointestinal motilite bozukluklarına yol açarak riski artırmaktadır (Sadafi & ark., 2024). Buna karşın, düzenli

egzersizin diyafram kaslarını güçlendirerek anti-reflü bariyerini desteklediği ve koruyabileceği düşünülmektedir (Taraszewska, 2021). Özellikle geç saatlerde yemek yenilmesi veya yemek sonrası kısa sürede uzanmak, gece reflüsünün sıklığını artırabilir (Fass, 2022).

Sigara, AÖS basıncını azaltarak (Katz & ark., 2022), tükürük bikarbonat sekresyonunu bozarak ve geçici AÖS relaksasyonlarını artırarak reflü riskini artırabilir. Günde 20’den fazla sigara içmek kadınlarda riski %37, erkeklerde %53 oranında artırırken; uzun süreli içicilerde pirozis ve regürjitasyon riski %70’e kadar yükselebilmektedir (Taraszewska, 2021). Alkol tüketiminin de semptomları tetiklediği bildirilmiştir. Sert içkiler ve şarap, mukozal iritasyon ve mide boşalmasında gecikme yoluyla reflü ataklarını şiddetlendirebilir (Taraszewska, 2021). (Tablo 1).

Beslenme ile İlgili Faktörler

Diyetin bileşimi, reflü semptomlarının ortaya çıkışında önemli rol oynar. Yağ, şeker ve baharat açısından zengin gıdalar mide boşalmasını geciktirir, intragastrik basıncı artırır ve geçici AÖS relaksasyonlarını tetikler (Katz & ark., 2022; Taraszewska, 2021). Çikolata, turuncgiller, domates, soğan, kafein ve gazlı içecekler AÖS basıncını düşürerek semptomları artırabilir (Taraszewska, 2021).

Buna karşılık, liften zengin beslenme, süt ürünleri, tam tahıllar ve turuncgil dışı meyveler GÖRH riskini azaltıcı etki gösterebilir (Lu & ark., 2022; Sadafi & ark., 2024). Akdeniz diyeti ise sebze, meyve, zeytinyağı ve balık tüketiminin ön planda olduğu, kırmızı et ve kümes hayvanlarının sınırlı tüketildiğinde GÖRH sıklığını azaltabilir (Tablo 1).

Obezite ve Antropometrik Faktörler

Santral obezite, GÖRH için önemli risk faktörlerinden biridir (Choe, 2024). Visceral yağ birikimi intraabdominal basıncı artırarak reflüyü kolaylaştırır ve hiatal herni gelişimine zemin hazırlar. Obezite, metabolik ve inflamatuvar değişikliklerle özofagus mukozasının duyarlılığını artırabilir ve AÖS fonksiyonunu bozabilir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile GÖRH arasında güçlü bir ilişki bulunmuş; VKİ'deki her bir birim artışın reflü riskini yaklaşık %30 artırdığı gösterilmiştir (Choe, 2024; Taraszewska, 2021). Ayrıca bel çevresi ve bel–kalça oranı, VKİ'ye kıyasla daha güvenilir prediktörler olarak değerlendirilmektedir. Kilo kaybı müdahaleleri, semptom sıklığını ve özofageal asit maruziyetini azalttığı için obezitenin reflü üzerindeki nedensel rolünü desteklemektedir (Tablo 1).

Psikolojik Faktörler

Stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik bozukluklar, GÖRH semptomlarını ve özofageal duyarlılığı artırır. Beyin–bağırsak eksenini aracılığıyla motilite bozukluğu, geçici AÖS relaksasyonları ve artmış asit sekresyonu ile reflü şiddetlenebilir (Ahmed & ark., 2024). Bu nedenle bazı olgularda yalnızca asit baskılayıcı tedavi yeterli olmayabilir; biyopsikososyal yaklaşımlar önem kazanmaktadır (Tablo 1).

Uyku ve Sirkadiyen Etkiler

Uyku düzeni de GÖRH için belirleyici bir risk faktörüdür. Kısa uyku süresi, düşük uyku kalitesi ve gece uyanması, özellikle geç saatlerde yemek yeme reflü riskini artırır (Tan & ark., 2024). Yemekten sonra 3 saat içinde uyuyanlarda yanma riskinin 7 kat arttığı bildirilmiştir (Taraszewska, 2021). Japonya'da yapılan geniş ölçekli bir çalışmada hızlı yemek yeme, gece geç saatte yemek, gece

atıştırmaları ve kahvaltıyı atlamanın GÖRH semptomlarıyla güçlü ilişki gösterdiği, hatta sigara ve alkol kullanımından daha fazla etki yarattığı belirtilmiştir (Taraszewska, 2021).

Sırtüstü pozisyon, yerçekiminin etkisini ortadan kaldırarak özofageal temizlenmeyi geciktirerek asit maruziyetini uzatır. Vardiyalı çalışanlarda, düzensiz öğün saatleri ve artmış stres nedeniyle prevalans daha yüksektir. Yemekten sonra en az 2–3 saat uzanmamak, başucu yüksekliğini artırmak gece reflüsünü azaltmada etkilidir. (Tablo 1).

Tablo 1. GÖRH risk faktörleri ve olası mekanizmalar

	Temel Unsurlar	Olası Mekanizmalar
Demografik Belirleyiciler	Yaş, cinsiyet farklılıkları, genetik yatkınlık, hiatal herni, özofageal motilite azalması	AÖS tonusunun azalması, özofagus temizlenme kapasitesinde düşüş, duyuşsal algı değışiklikleri
Yaşam Tarzı Faktörleri	Sigara, alkol, sedanter yaşam, öğün zamanlaması, fiziksel aktivite eksikliği	AÖS basıncında azalma, bikarbonat sekresyonunda bozulma, geçici AÖS relaksasyonlarının artışı
Beslenme ile İlgili Faktörler	Yağ/şeker/baharatlı gıdalar, çikolata, kafein, gazlı içecekler; Akdeniz diyeti, liften zengin beslenme	Mide boşalmasının gecikmesi, intragastrik basınç artışı, LES basıncının düşmesi
Obezite ve Antropometrik Faktörler	Santral obezite, VKİ artışı, bel çevresi, bel–kalça oranı; kilo kaybının koruyucu etkisi	İntraabdominal basınç artışı, hiatal herni gelişimi, inflamatuvar değışikliklerle mukozal duyarlılığın artması
Psikolojik Faktörler	Stres, anksiyete, depresyon; beyin–bağırsak ekseninden artmış semptom algısı	Asit sekresyonu artışı, mide boşalmasının yavaşlaması, geçici AÖS relaksasyonlarının artışı

Uyku ve Sirkadiyen Etkiler	Kısa uyku süresi, düzensiz öğünler, sırtüstü pozisyon; başucu yükseltme ve uyku hijyeni ile azalma	Özofageal temizlenmenin gecikmesi, asit maruziyet süresinin uzaması, reflüye duyarlılığın artması
----------------------------	--	---

Antireflü Bariyer Bozuklukları ve Mekanizmaları

GÖRH, çok faktörlü bir sürecin sonucudur. Antireflü bariyerin bütünlüğünün bozulması, özofagus motilite bozuklukları, mide fizyolojisindeki değişiklikler ve mukozal aşırı duyarlılığı gelişiminde rol oynamaktadır. Günümüzde GÖRH'nin yalnızca asidik içerik maruziyetiyle açıklanamayacağı; reflüatin kimyasal özelliklerinin yanı sıra mekanik ve fonksiyonel faktörlerin de etkili olduğu kabul edilmektedir (Argüero & Sifrim, 2024).

Bu bağlamda, antireflü bariyerin merkezi yapısını oluşturan özofagogastrik bileşke (EGJ), alt özofagus sfinkteri, diyaframın krural lifleri ve kardiya bölgesindeki flap-valv benzeri mekanizma ile işlev görür. Bariyer etkinliğini zayıflatan temel fizyopatolojik mekanizmalar arasında: Düşük LES bazal basıncı, geçici LES gevşemeleri (TLESRs), yutkunmaya bağlı LES gevşemeleri ve hiatal hernidir.

Alt Özofagus Sfinkteri (AÖS) Disfonksiyonu

Alt özofagus sfinkteri (LES), mide içeriğinin özofagusa geri kaçışını engelleyen en kritik bariyerdir. Normal erişkinlerde bazal LES basıncı 10–30 mmHg arasında olup, supin pozisyonda artarken postprandiyal dönemde azalır. Bu basınç; intraabdominal basınç değişiklikleri, mide distansiyonu, nörohormonal faktörler, besinler ve ilaçlardan etkiler. GÖRH'li hastalarda ortalama LES basıncı sıklıkla daha düşük bulunmuş, özellikle reflü ve özofajiti olan

olgularda 10 mmHg'nin altına indiği gösterilmiştir (Argüero & Sifrim, 2024). Hiatal herni gibi yapısal değişiklikler, EGJ'nin toraks boşluğuna kaymasına yol aarak krural diyafram desteğini ortadan kaldırır ve sfinkter foksionunu zayıflatır.

Geçici LES Gevşemeleri (TLESRs)

Geçici LES gevşemeleri, yutkunmaya bağlı olmaksızın vagal reflekslerle gelişir. Mide distansiyonunun tetiklediği bu refleks sırasında inhibitör nöronlardan nitrik oksit salınır, LES gevşer, krural diyafram kasılması baskılanır ve özofagus longitudinal kasları kasılarak özofagus kısalır. Yutkunmaya bağlı gevşemeler yaklaşık 5–7 saniye sürerken, TLESR epizotları genellikle 10 saniyeden daha uzun devam eder. Bu olaylar özellikle postprandiyal ilk 2 saatte sık izlenir ve genellikle asidik reflü ile birlikte (Argüero & Sifrim, 2024).

Ambulatuvar özofagus manometrisi alışmaları reflü epizotlarının büyük kısmının TLESR sırasında geliştiğini ortaya koymuştur. Ancak orta–ağır özofajitli ve hiatal hernili hastalarda reflü ataklarının önemli bir bölümü, yutkunmaya bağlı LES gevşemeleri sırasında ortaya ıkabilir (Argüero & Sifrim, 2024).

Hiatal Herni

Hiatal herni, midenin bir bölümünün diyafragmatik hiatustan toraks boşluğuna doğru yerleşim gösterir. Normalde LES ve diyafram aynı seviyede örtüşerek basınç bariyeri oluşturur:

1. Ekspirasyonda: Özofagus basıncı hafif artarken, LES basınç gradyanı koruyarak reflüyü önler.
2. İnspirasyonda: İntraabdominal basınç artar, özofagus basıncı azalır; bu dönemde LES daha güçlü alışır.

3. Derin inspirasyon, öksürük veya ıkınma: Basınç farkı 100 mmHg'nin üzerine çıkabilir; normalde krural diyafram kasılmasıyla EGJ basıncı 150 mmHg'ye kadar yükselir ve reflü engellenir.

Hiatal hernide LES ve diyafram örtüşmesi kaybolur, krural diyafram desteği azalır ve bariyer zayıflar. Özellikle 2 cm'den büyük herniler, sfinkter fonksiyonunu belirgin şekilde bozarak reflü riskini artırabilir. Ayrıca inspirasyon sırasında LES ile diyafram arasında kalan herni kesesinde basınç gelişmesi, reflü ihtimalini artırmaktadır (Argüero & Sifrim, 2024).

Özofageal Temizlenme ve Gastrik Boşalma Bozukluğu

Reflü materyalinin özofagustan uzaklaştırılmasında peristaltik hareketler ve tükürük bikarbonatının nötralizan etkisi rol oynar. Primer ve sekonder peristaltizm ile bikarbonattan zengin tükürük akışı, mukozal bütünlüğün korunmasında önemlidir (Argüero & Sifrim, 2024). GÖRH'de sekonder peristaltizmin yetersizliği ve bikarbonat sekresyonundaki azalma, aside maruziyet süresini uzatarak mukozal hasarı artırır. Buna ek olarak, gecikmiş mide boşalması, mide hacmini ve intragastrik basıncı yükselterek reflü ataklarını kolaylaştırır. Diyabet ve yağ açısından zengin beslenme, gastrik dismotiliteyi ağırlaştırarak semptomların şiddetini artırır.

Reflüatın Bileşimi

LES ve krural diyafram yetmezliği, reflü materyalinin özofagus lümenine ulaşmasına zemin hazırlar. Reflüatın biyokimyasal içeriği, mukozal zedelenmenin derecesini belirleyen temel faktörlerden biridir. Başlıca bileşenler; hidroklorik asit, pepsin, biliopankreatik enzimler, safra asitleri, mikrobiyal patojenler ve bikarbonattır (Argüero & Sifrim, 2024). Reflü materyali sıklıkla

gaz ile karışık halde özofagusa ulaşır; bu durum semptomların daha belirgin hissedilmesine katkı sağlar.

Reflüatın zararlı potansiyeli yalnızca hacim ve sıklıkla değil, aynı zamanda pH değeri ile de ilişkilidir (Argüero & Sifrim, 2024):

1. Asidik reflü (pH <4): Yanma, regürjitasyon ve göğüs ağrısı ile doğrudan bağlantılıdır. Safra asitleri varlığında mukozal zedelenme belirgin şekilde ağırlaşır. Uzamış asit maruziyeti, epitel hasarını derinleştirir ve klinik semptomların şiddetini artırır.

2. Zayıf asidik/non-asidik reflü (pH 4–6 veya >6): Genellikle postprandiyal dönemde ve PPI tedavisinde görülür. Mukozal hasar minimal olmakla birlikte regürjitasyon, göğüs ağrısı ve ekstraözofageal yakınmalara yol açabilir.

Safra Reflüsünün Rolü

Safra asitleri mukozal bariyer bütünlüğünü bozarak özofageal permeabilityi artırır. Asidik ortamda zararlı etkileri artabilir. Deneysel veriler, safra asitlerinin hücreler arası boşlukları genişlettiğini ve inflamasyonu şiddetlendirdiğini göstermektedir. Barrett özofagus ve eroziv özofajitte safra maruziyeti; IL-6, IL-8, COX-2 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı, oksidatif DNA hasarı ve malign transformasyon riskinde yükselme ile ilişkilendirilmiştir (Argüero & Sifrim, 2024).

Gaz Reflüsü

Özofagus içerisindeki gaz hareketleri, fizyolojik ve patolojik durumlarda farklı yönlerde gerçekleşebilir. Yutkunma sırasında gaz akışı anterograd iken, reflü epizotları sırasında hareket retrograd

yöndedir. Klinik olarak bu durum “geğirme” şeklinde kendini gösterir ve iki ana formda incelenir:

1. Supragastrik geğirme: Hava, mideye ulaşmadan özofagusa girip çıkar. GÖRH hastalarında sık görülür ve genellikle asidik reflü epizotlarıyla eşzamanlıdır.
2. Gastrik geğirme: Yemek sırasında artan hava yutulmasına bağlı olarak gelişir. Çoğunlukla geçici LES gevşemeleri (TLESR) sırasında ortaya çıkar ve hem asidik hem de non-asidik reflü ataklarıyla ilişkili olabilir (Argüero & Sifrim, 2024).

Gaz reflüsü, klinik açıdan reflü semptomlarının algılanma şiddetini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir.

Mukozal Aşırı Duyarlılık

GÖRH hastalarında özofagusun asit duyarlılığı bireyler arasında farklılık gösterir. NERD olgularında afferent sinirlerin yüzeyel yerleşimi asit hipersensitivitesine yol açar. Buna karşılık eroziv reflü hastalığı (ERD) ve Barrett özofagusta (BE) sinirler daha derinde yerleşmiş olup, BE’deki göreceli hiposensitivite kümülatif aside maruziyete bağlı santral duyarlılaşma ile ilişkilidir (Woodland & ark., 2017).

Moleküler Mekanizmalar

Reflüatin biyokimyasal bileşenleri, çeşitli moleküler yolları aktive ederek mukozal hasarın ilerlemesine katkıda bulunur:

1. Gastrik asit: Karbonik anhidraz III aktivitesini baskılayarak bikarbonat sekresyonunu azaltır ve epitel savunma kapasitesini zayıflatır.
2. Pepsin: NF- κ B sinyal yolunu uyararak inflamatuvar yanıtların başlamasına neden olur.

3. Safra asitleri: Onkojenik mikroRNA'ların ekspresyonunu artırarak karsinogenez sürecini tetikler.

4. Pepsin ve safra etkileşimi: β -katenin yolunu aktive ederek epitel–mezenkimal geçişi (EMT) indükler ve inflamasyonu şiddetlendirir (Chen & ark., 2025).

Bu moleküler mekanizmalar, mukozal bütünlüğün bozulmasında ve onkogenez sürecinde rol oynar.

Obezite ve Viseral Adipozite

Santral obezite, GÖRH patofizyolojisinde risk faktörlerinden biridir. Viseral yağ dokusunun artışı intraabdominal ve intragastrik basıncı yükselterek LES bariyerini zayıflatır ve reflüye eğilimi artırabilir. Ayrıca obezite hiatal herni riskini yükseltir, inflamatuvar ve hormonal mekanizmalarla özofagus motilitesini olumsuz etkiler. Adipokinler ve proinflamatuvar sitokinler mukozal duyarlılığı artırır. Kilo kaybının reflü semptomlarını ve asit maruziyetini azalttığı gösterilmiş olup, obezitenin GÖRH patogeneziindeki merkezi rolünü desteklemektedir (Choe, 2024).

Klinik Bulgular

Tipik Semptomlar

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) temel klinik özellikleri yanma (heartburn) ve regürjitasyondur (Fass, 2022). Yanma; epigastrik ya da retrosternal bölgede başlayan, boyuna doğru yayılan ve hastalar tarafından sıklıkla “yakıcı bir his” olarak tanımlanır. Özellikle yemek sonrası dönemde, supin pozisyonda veya gece saatlerinde belirginleşir. Antasitler ya da proton pompa inhibitörleri (PPI) ile hızla gerilemesi sağlaması tanısal olabilir. Regürjitasyon ise herhangi bir efor olmaksızın mide içeriğinin ağıza ya da farenkse geri gelmesiyle karakterizedir; çoğunlukla ekşi veya

acı tat hissi eşlik eder. Gece ortaya çıktığında uyku bölünmesine neden olabilir ve aspirasyon riskini artırabilir (Tablo 2).

Ekstraözofageal Bulgular

GÖRH yalnızca özofagusa sınırlı kalmayıp, mikroaspirasyon veya vagal refleks aracılı mekanizmalar yoluyla birçok ekstraözofageal soruna zemin hazırlayabilir. Kronik öksürük, reflüye sekonder larenjit ve astım alevlenmeleri sık gözlenir. Reflü materyalinin hava yoluna ulaşması inflamatuvar süreçleri tetikleyerek bronkokonstriksiyona neden olabilir. Diş minesinin tekrarlayan asit maruziyeti sonucunda erozyon gelişmesi, ayrıca non-kardiyak göğüs ağrısı ile anjina pectorisi taklit edebilir. Bu bulguların GÖRH ile ilişkisi güçlü olmakla birlikte, nedensellik her zaman kesin olmayabilir. Dolayısıyla ayırıcı tanıda kardiyak ve diğer pulmoner patolojilerin dışlanması klinik açıdan önemlidir (Tablo2).

Alarm Bulguları

Hastalar genellikle benign nitelikte semptomlarla başvurmakla birlikte, bazı olgularda komplikasyonlara işaret eden alarm bulguları görülebilir. Striktür sonucu progresif disfaji, ciddi özofajite bağlı odinofaji, gastrointestinal kanama bulguları (hematemez, melena, demir eksikliği anemisi) bu grupta yer alır.

Tablo 2. GORH Bulguları

Tipik Bulgular	Yanma Regürjitasyon
Ekstraözofageal Bulgular	Kronik öksürük Retrosternal yanma Astım, Larenjit, Diş erozyonları.
Alarm Bulguları	Disfaji

Odinofaji
Hematemez
Melena
Anemi
Kilo kaybı
Barret Özofagus

Ayrıca istemsiz kilo kaybı, ileri evre Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu gibi ciddi patolojilerin erken göstergesi olabilir. Bu tür bulgularda, endoskopik inceleme yapılmalı ve altta yatan malign ya da pre-malign hastalıklar dışlanmalıdır (Tablo2).

Komplikasyonlar:

Özofajit

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) en önemli kliniği erozif özofajittir. Kliniğinde en sık nonerozif reflü hastalığı (NERD, %60–70) oluştururken, olguların yaklaşık %30’unda mukozal defektlerle seyreden erozif özofajit görülür (Fass, 2022).

Eroziv özofajit, artan semptom şiddeti, odinofaji ve ileri olgularda üst gastrointestinal sistem kanaması ile kendini gösterebilir. Uzun dönemde mukozal hasar, özofageal striktür ve Barrett özofagusu gelişimi mümkündür.

Striktürler

Kronik ve tedavi edilmeyen gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) uzun dönem komplikasyonlarından biri peptik striktür gelişimidir. Bu durum, hastaların yaklaşık %5–10’unda görülür (Fass, 2022). Patogeneizde, reflüye bağlı tekrarlayan inflamasyon, mukozal ülserasyon ve ardından gelişen fibrotik iyileşme döngüleri rol oynar. Sonuçta özofagus lümeninde progresif daralma meydana gelir.

Klinik olarak striktürlü hastalar sıklıkla katı gıdalara karşı ilerleyici disfaji ile başvurur. Bu tabloya genellikle oral alımın kısıtlanmasına bağlı kilo kaybı eşlik eder. Semptomların yavaş ilerlemesi nedeniyle tanı çoğunlukla geç konabilir.

Tedavide ilk basamak, endoskopik dilatasyon uygulamalarıdır. Ancak nükslerin önlenmesi için dilatasyona mutlaka uzun süreli asit baskılayıcı tedavi eşlik etmelidir. Dirençli olgularda özofageal stent uygulaması veya seçilmiş vakalarda cerrahi girişim uygulanabilir.

Barrett Özofagusu ve Adenokarsinom

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) uzun dönem komplikasyonlarından biri Barrett özofagusu olup, olguların yaklaşık %5–12’sinde görülür (Fass, 2022) . Bu durumda, kronik asit ve safra maruziyeti sonucunda normal skuamöz epitel, özgül intestinal metaplazi ile yer değiştirir. Barrett özofagusu, klinik açıdan premalign bir lezyon olarak kabul edilir.

Patogeneizde, intestinal metaplazi basamaklı bir süreçle düşük dereceli displaziye, ardından yüksek dereceli displaziye ve nihayetinde özofagus adenokarsinomuna ilerleyebilir. Erken dönemde displaziyi yakalamak için düzenli endoskopik takip ve biyopsi protokolleri kritik öneme sahiptir. Son yıllarda geliştirilen radyo-frekans ablasyonu ve endoskopik rezeksiyon gibi yöntemler, Barrett özofagusunun yönetiminde önemli bir ilerleme sağlamış, adenokarsinom gelişme riskini anlamlı şekilde azaltmıştır.

Ekstraözofageal Komplikasyonlar

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), yalnızca özofagusu etkilemekle kalmaz; mide içeriğinin aspirasyonu veya refleks aracılı mekanizmalarla ekstraözofageal komplikasyona da neden olabilir.

Kronik reflü, astımın alevlenmesine neden olabilir. Reflü epizotları bronkospazm ve hava yolu inflamasyonu sonucunda semptom kontrolünü zorlaştırabilir. Ayrıca, kronik öksürük ve larenjit, larenks ve farinks mukozasının asit maruziyetine bağlı irritasyonu sonucunda sık görülen bulgulardır.

Daha ileri olgularda, özellikle yaşlı ve düşkün hastalarda, gece regürjitasyonu sonrası gelişebilen aspirasyon pnömonisi ciddi

Tablo 3. Gastroözofageal Reflü Hastalığında (GÖRH) Tanısal Yaklaşımlar

Yöntem	Endikasyon / Kullanım Alanı	Tanısal Katkı
Klinik Değerlendirme ve Ampirik PPI Denemesi	Tipik semptomlar (yanma, regürjitasyon), alarm bulgusu yok	8 haftalık PPI denemesi tanısal ve terapötik değer taşır; duyarlılık ~%78, özgüllük ~%54
Endoskopi	Alarm semptomları, PPI yanıtı yetersizliği, tekrarlayan semptom, bariatrik cerrahi adayları, Barrett riski	Mukozal hasar ve komplikasyonların doğrudan gösterilmesi; Los Angeles (LA) sınıflaması ile reflü özofajit derecelendirmesi; Barrett tanısı ve biyopsi
Ambulatuvar pH / İmpedans-pH İzlemi	PPI'a dirençli semptom, normal endoskopi, ekstraözofageal bulgular	Asidik, zayıf asidik ve non-asidik reflünün saptanması; semptom-reflü korelasyonu (SI, SAP)
Yüksek Çözünürlüklü Manometri (HRM)	Antireflü cerrahi öncesi değerlendirme, motilite bozukluğu şüphesi	LES basıncı ve özofagus motilitesinin ölçümü;

Yöntem	Endikasyon / Kullanım Alanı	Tanısal Katkı
		kateter yerleşimi için kılavuz
Yeni Yöntemler	Sınırdaki/karmaşık olgular	Mukozal impedans ölçümü, PSPW indeksi, kablosuz pH kapsülü; fizyopatolojik bilgi ve hasta konforu sağlar
Baryumlu Özofagografi	Yapısal patolojilerin araştırılması (striktür, hiatal herni, divertikül, tümör)	GÖRH için düşük duyarlılık ve özgüllük; tanısal belirleyici değil, yalnızca tamamlayıcı

ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Ayrıca dental erozyonlar ve kronik sinüzit, özofagus dışındaki uzun süreli asit maruziyetinin diğer sonuçları arasında yer alır.

Her ne kadar bu tablolarla GÖRH arasındaki nedensellik ilişkisi her zaman kanıtlanmasa da, mevcut bulgular kontrolsüz reflü hastalığının sistemik etkilerini açık biçimde ortaya koymaktadır.

Tanı

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tanısı, klinik değerlendirme, ampirik tedavi denemeleri ve ileri tanısal testlerin kombinasyonu ile konur. Yaklaşımın seçimi; hastanın semptom profili, alarm bulgularının varlığı, atipik yakınmalar veya cerrahi planlama gerekliliği gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle GÖRH, günümüzde tek tip bir hastalık değil; farklı fenotiplerle ortaya çıkan ve değişken tanısal yaklaşımlar gerektiren bir klinik tablo olarak değerlendirilmektedir (Katz & ark., 2022). Kesin bir tanı yöntemi bulunmamakla birlikte, semptomların değerlendirilmesi, endoskopik inceleme, reflü monitörizasyonu ve terapötik yanıt

dayalı yaklaşım, tanısal sürecin temelini oluşturur (Katz & ark., 2022). Tanısal yaklaşımlar Tablo 3 te özetlenmiştir.

Klinik Değerlendirme ve Ampirik PPI Denemesi

Tipik semptomlarla (yanma, regürjitasyon) başvuran ve alarm bulgusu bulunmayan olgularda, çoğu zaman ek invaziv testlere gerek kalmaksızın klinik tanı konulabilmektedir. Bu hasta grubunda, sekiz haftalık proton pompa inhibitörü (PPI) tedavi denemesi hem tanısal hem de terapötik bir yaklaşım olarak önerilmektedir (Fass, 2022; Katz & ark., 2022). Yapılan çalışmalarda PPI denemesinin duyarlılığı yaklaşık %78, özgüllüğü ise %54 olarak bildirilmiştir (Katz & ark., 2022). Özellikle düşük özgüllük; fonksiyonel yanma, non-asidik reflü varlığı veya tedaviye uyumsuzluk gibi durumlarla ilişkili olabilir. Bu nedenle, PPI yanıtı klinik değerlendirmede rehberlik etmekle birlikte, sonuçların hasta bazında dikkatle yorumlanması gerekmektedir.

Endoskopi

Üst gastrointestinal endoskopi, özellikle alarm semptomları (disfaji, hematemez, anemi, kilo kaybı) bulunan, ampirik PPI tedavisine yanıtı olmayan, semptomları tekrarlayan, bariatrik cerrahi adayı olan ya da Barrett özofagusu riski taşıyan hastalarda önerilir (Katz & ark., 2022).

Klasik GÖRH semptomlarına rağmen PPI tedavisine yetersiz yanıt veren veya tedavi kesildiğinde semptomları tekrarlayan olgularda, PPI kesildikten 2–4 hafta sonra endoskopi yapılması uygun görülmektedir (Katz & ark., 2022). Endoskopi, mukozal hasarı ve komplikasyonları doğrudan ortaya koyar. Reflü özofajiti derecelendirmesinde Los Angeles (LA) sınıflaması kullanılmaktadır (Grade A–D) (Tablo 4) (Sami & Ragunath, 2013). Endoskopi ayrıca erozif özofajit ve Barrett özofagusu tanısında ve takibinde kritik

öneme sahiptir; biyopsi ile intestinal metaplazi ve displazi doğrulanabilir. Özellikle intestinal metaplazi ile birlikte >3 cm'lik Barrett segmenti varlığında, ek pH testine gerek kalmadan tanı konabilir (Katz & ark., 2022). Ancak mukozal lezyon saptanmaması, GÖRH'yi dışlamaz; bu hastaların önemli bir kısmı non-erozif reflü hastalığı (NERD) grubuna girer.

Tablo 4. Özofajit için Los Angeles Sınıflaması

Derece	Tanım
A	Bir veya daha fazla mukozal yırtık, uzunluğu ≤ 5 mm olup iki mukozal kıvrımın tepeleri arasında uzanmaz.
B	Bir veya daha fazla mukozal yırtık, uzunluğu > 5 mm olup iki mukozal kıvrımın tepeleri arasında uzanmaz.
C	Bir veya daha fazla mukozal yırtık, iki veya daha fazla mukozal kıvrımın tepeleri arasında süreklilik gösterir, ancak özofagus çevresinin %75'inden daha azını tutar.
D	Bir veya daha fazla mukozal yırtık, özofagus çevresinin en az %75'ini kapsar.

Ambulatuvar pH ve İmpedans-pH İzlemi

Ambulatuvar reflü monitörizasyonu, özofageal asit maruziyetini ortaya koymak ve gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tanısını doğrulamak ya da dışlamak amacıyla kullanılan temel yöntemlerden biridir (Katz & ark., 2022). Klasik 24 saatlik pH monitörizasyonu, patolojik asit reflüsünü saptamada altın standart kabul edilmektedir. Reflü monitörizasyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü: Erozif özofajiti olan GÖRH hastalarında yüksektir, ancak normal endoskopisi olanlarda o kadar güvenilir değildir (Katz & ark., 2022). Multikanallı intraluminal impedans-pH izlemi, yalnızca asidik reflüyü değil, aynı zamanda zayıf asidik ve non-asidik reflü

ataklarını da belirleyebilmesi, ayrıca semptom–reflü korelasyonunun hesaplanabilmesi, özellikle aralıklı yakınmaları olan ya da ekstraözofageal semptomlarla başvuran hastalarda klinik değeri artırmaktadır (Fass, 2022)

Kılavuz önerileri; PPI tedavisine rağmen semptomları devam eden ve endoskopisi normal olan hastalarda reflü monitörizasyonu yapılması önerilmektedir. Daha önce objektif GÖRH kanıtı olmayanlarda, testin PPI’sız dönemde (tercihen kablosuz kapsül yöntemiyle) uygulanması önerilir. Buna karşılık, GÖRH tanısı olan ancak PPI altında semptomları süren hastalarda impedans–pH monitörizasyonu tercih edilmelidir (Katz & ark., 2022).

Başlıca yöntemler şunlardır:

1. Kablosuz telemetri kapsülü: Endoskopi sırasında özofagus mukozasına yerleştirilir ve 48–96 saat süreyle asit maruziyetini kaydeder (Fass, 2022).
2. Transnazal kateter temelli sistemler: Tek başına pH ya da kombinasyon halinde impedans–pH ölçümleri ile genellikle 24 saatlik kayıt sağlar. Bu yöntem, reflü epizotlarının karakterizasyonuna ek olarak semptom–reflü ilişkisini daha ayrıntılı değerlendirmeye olanak tanır (Fass, 2022).

Semptom–reflü ilişkisini değerlendirmede kullanılan en yaygın iki parametre Semptom İndeksi (SI) ve Semptom İlişki Olasılığı (SAP)’dır. SI, semptom epizotlarının ne kadarının reflü ile ilişkili olduğunu gösterirken; SAP, semptom ve reflü arasındaki eşzamanlılığı istatistiksel olasılıkla değerlendirir. Ancak her iki ölçüt de çeşitli metodolojik sınırlılıklar taşımakta olup, klinik pratikte birbirlerinin üstünlükleri kanıtlanmamıştır (Katz & ark., 2022).

Antireflü cerrahisi veya endoskopik tedavi planlanan hastalarda, patolojik reflünün semptomların nedeni olduğunu doğrulamak için monitörizasyonun tedavisiz dönemde yapılması önerilmektedir. Ayrıca PPI tedavisi altında semptomları devam eden, objektif GÖRH kanıtı bulunan hastalarda impedans-pH izlemi, tedaviye dirençli semptomların reflü ile ilişkisini göstermek açısından önem arz eder (Katz & ark., 2022).

Yüksek Çözünürlüklü Manometri (HRM)

Özofagus manometrisi, gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) doğrudan tanısını koydurmasa da, özellikle antireflü cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif değerlendirmede önemli bir yer tutar (Katz & ark., 2022).

Yüksek çözünürlüklü manometri (HRM), özofagus motilitesini ayrıntılı olarak ortaya koyan modern bir tekniktir. Bu yöntem, GÖRH'ye eşlik edebilecek motilite bozukluklarının tanımlanmasında kullanılmakla birlikte tek başına tanısal değer taşımaz (Katz & ark., 2022). Şiddetli GÖRH olgularında sıklıkla zayıf alt özofagus sfinkteri (LES) basıncı ve etkisiz özofageal motilite saptansa da, hiçbir manometrik bulgu GÖRH'ye özgü değildir (Katz & ark., 2022).

HRM, aynı zamanda impedans-pH monitörizasyonu yapılacak hastalarda, kateterin doğru pozisyonlanabilmesi için LES'in yerinin belirlenmesinde kritik rol oynar (Lu & ark., 2022). Bunun yanı sıra, antireflü cerrahi ya da endoskopik girişim düşünülüyorsa, özellikle akalazya ve diğer primer motilite bozukluklarını dışlamak için önerilir (Katz & ark., 2022).

Klinik pratikte HRM, yalnızca cerrahi adaylarının değil; aynı zamanda PPI tedavisine yanıtı olmayan, semptomları impedans-pH

monitörizasyonu ile açıklanamayan hastaların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ayrıca non-kardiyak göğüs ağrısı olup PPI denemesine yanıt vermeyen olgularda da tanısız algoritmanın önemli bir basamağıdır (Katz & ark., 2022).

Yeni Tanısal Yöntemler

Son yıllarda, tanısal doğruluğu artırmak ve gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) patofizyolojisini daha iyi anlamak amacıyla çeşitli yenilikçi teknolojiler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, hem klasik tanısal araçların sınırlılıklarını gidermeyi hem de daha ayrıntılı fizyopatolojik bilgi sağlamayı hedeflemektedir.

Mukozal impedans ölçümü, özofagus mukozasının elektriksel iletkenliğini değerlendirerek epitel bariyer bütünlüğünü gerçek zamanlı olarak ortaya koyar. Asit maruziyetine bağlı yapısal değişiklikleri yansıttığından, reflü hasarının doğrudan biyofiziksel bir göstergesidir (Katz & ark., 2022).

Post-reflü yutkunma ile indüklenen peristaltik dalga (PSPW) indeksi, özofagusun kimyasal temizlenme kapasitesini gösterir. Bu parametre, GÖRH ile fonksiyonel yanma arasındaki ayrımı güçlendirmesi açısından klinik pratikte giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Katz & ark., 2022).

Buna ek olarak, kablosuz pH monitörizasyon sistemleri, nazoozofageal kateter ihtiyacını ortadan kaldırarak 48–96 saat süreyle uzun dönemli kayıt olanağı sağlar. Bu yaklaşım hem hasta konforunu artırmakta hem de semptomlarla reflü arasındaki ilişkinin daha güvenilir şekilde değerlendirilmesine imkân tanımaktadır (Katz & ark., 2022).

Her ne kadar bu yöntemler henüz standart uygulamaya girmemiş olsa da, özellikle sınırda bulguları olan veya tanısal açıdan karmaşık olguların değerlendirilmesinde geleceğe yönelik umut verici araçlar olarak değerlendirilmektedir.

Baryumlu Özofagografi

Baryumlu özofagus grafisi, gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tanısında tek başına güvenilir bir yöntem değildir. Bu tetkikte reflü epizotları zaman zaman gözlenebilse de, pH monitörizasyonu ile karşılaştırıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (Fass, 2022). Bu nedenle, yalnızca radyolojik incelemelere dayanarak GÖRH tanısı koymak uygun değildir.

Güncel kılavuzlar, baryumlu özofagografiyi GÖRH için tanısal araç olarak önerilmemekte, testin esas değerinin özofagusun yapısal patolojilerini (Striktür, hiatal herni, divertikül veya tümöral lezyonlar) ortaya koymadaki katkısıyla sınırlı olduğunu vurgulamaktadır (Katz & ark., 2022). Dolayısıyla baryumlu özofagus grafisi, GÖRH tanısında tamamlayıcı fakat tanısal belirleyiciliği olmayan bir yöntem olarak değerlendirilmelidir. Klinik pratikte, fonksiyonel testler ve endoskopik incelemelerle birlikte ancak ikincil amaçlarla kullanılabilir.

Tedavi Yaklaşımları

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) yönetimi; semptomların şiddeti, komplikasyonların varlığı, eşlik eden komorbiditeler ve başlangıç tedavisine verilen yanıt doğrultusunda planlanmalı. Klinik uygulamalarda çoğunlukla basamaklı bir tedavi stratejisi izlenir. Bu yaklaşımda ilk basamak yaşam tarzı ve beslenme düzenlemeleridir; daha ileri basamaklarda farmakolojik tedaviler, endoskopik girişimler ve cerrahi yöntemler gündeme gelmektedir. Tedavi yaklaşımları Tablo 5'te yer almaktadır.

Yaşam Tarzı ve Beslenme

Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle hafif veya aralıklı semptomları olan hastalarda yararlı olabilir. Kilo kaybı, en güçlü

etkenlerden biridir (Fass, 2022; Katz & ark., 2022). Çünkü santral obezite, intraabdominal basıncı artırarak hiatal herni gelişimine zemin hazırlar ve reflü epizotlarını şiddetlendirir. Hafif düzeyde kilo kaybının bile özofageal asit maruziyetini azalttığını ve semptomlarda azalma sağlayabilir.

Sigaranın bırakılması ve alkolden uzak durulması, AÖS fonksiyonunu destekleyerek mukozal hasarı azaltır (Katz & ark., 2022). Benzer şekilde, kahve, çikolata, gazlı içecekler, baharatlı yiyecekler, turunçgiller, domates ve yüksek yağ içerikli gıdalar reflüyü artırabileceğinden sınırlandırılmalıdır (Katz & ark., 2022).

Öğün alışkanlıkları ve uyku pozisyonu da semptomların kontrolünde etkilidir. Hastalara büyük porsiyonlardan kaçınmaları, yatmadan en az üç saat önce yemek yemeyi bırakmaları ve yemek sonrası hemen uzanmamaları önerilir (Fass, 2022; Katz & ark., 2022). Ayrıca baş ucunun yükseltilerek yatırılması ve sol yan pozisyonunda uyunması, gastrik boşalmayı kolaylaştırarak gece reflüsünü azaltır.

Farmakolojik Tedavi

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) farmakolojik tedavisi, semptom kontrolü ve komplikasyonların önlenmesi amacıyla farklı ilaç gruplarını içerir. En sık kullanılan ajanlar antasitler, histamin-2 reseptör antagonistleri (H2RA) ve proton pompa inhibitörleridir (PPI).

Antasitler

Antasitler, mide asidini hızlı şekilde nötralize ederek semptomlarda kısa süreli rahatlama sağlar. Etkilerinin geçici olması nedeniyle, daha çok atak semptomların hafifletilmesinde veya günlük PPI tedavisine ek olarak kullanılmaktadır.

Histamin-2 Reseptör Antagonistleri (H2RA)

H2RA'lar, özellikle postprandiyal yanma şikâyeti olan hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca hafif-orta dereceli GÖRH semptomlarının günlük kontrolünde de kullanılabilir (Fass, 2022). Ancak uzun süreli kullanımda tolerans gelişmesi, etkinliklerini sınırlayan önemli bir dezavantajdır.

Ek Tedavi Seçenekleri

1. Aljinatlar, mide içeriği üzerinde fiziksel bariyer oluşturarak reflü epizotlarını azaltabilir ve semptom kontrolüne katkı sağlayabilir.
2. Sukralfat, mukozal koruyucu etkisiyle özellikle gebelikte kullanılabilir de, GÖRH için rutin olarak önerilen bir ajan değildir (Katz & ark., 2022).
3. Prokinetikler (ör. metoklopramid, mosaprid), mide boşalmasını hızlandırabilmelerine rağmen, sınırlı etkinlik ve yan etkiler nedeniyle GÖRH tedavisinde genellikle önerilmemektedir (Katz & ark., 2022).
4. Baclofen, GABA-B agonisti olarak geçici alt özofagus sfinkter (AÖS) relaksasyonlarını azaltır ve regürjitasyon kontrolünde faydalı olabilir. Fakat, yan etkilerinden dolayı rutin kullanım için uygun değildir ve yalnızca seçilmiş olgularda düşünülmelidir (Katz & ark., 2022).

Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

Proton pompa inhibitörleri (PPI), gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisinde semptom kontrolünde, erozif özofajitin iyileşmesinde ve komplikasyonların önlenmesinde

etkilidir. Özellikle orta-şiddetli erozif özofajit, komplikasyon gelişmiş olgular, Barrett özofagusu ve ekstraözofageal bulguların eşlik ettiği durumlarda tercih edilmektedir. PPI'ların etkinliği, doğru kullanım ile doğrudan ilişkilidir. İlaçlar yemekten 30–60 dakika önce, tercihen sabahları alınmalıdır (Fass, 2022; Katz & ark., 2022).

Kılavuzlar, klasik reflü semptomları (yanma ve regürjitasyon) olan ve alarm semptomları bulunmayan hastalarda, yemek öncesi günde bir kez PPI ile 8 haftalık ampirik tedavi önermektedir. Semptomları düzelen hastalarda tedavinin kesilmesi uygundur (Lu & ark., 2022). PPI'ya yanıt vermeyen olgularda, rutin olarak ek tıbbi tedavi kombinasyonlarının eklenmesi önerilmemektedir (Katz & ark., 2022). Buna karşılık, Los Angeles sınıflamasına göre derece C veya D erozif özofajiti bulunan hastalarda, süresiz idame PPI tedavisi ya da antireflü cerrahisi tercih edilebilecek seçenekler arasındadır (Katz & ark., 2022).

Endoskopik Tedaviler

Gastroözofageal reflü hastalığında (GÖRH), uzun süreli ilaç kullanmak istemeyen, cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye tercih etmeyen, küçük hiatal hernisi (<3 cm) bulunan ve proton pompa inhibitörlerine (PPI) en azından kısmi yanıt veren hastalarda endoskopik tedaviler bir alternatif olarak değerlendirilebilir (Fass, 2022). Bu yaklaşımlar semptom kontrolüne katkı sağlayabilse de, erozif özofajitin tamamen iyileşmesi veya asit maruziyetinin normalleşmesi gibi objektif sonuçları üzerinde etkileri sınırlıdır.

Transoral insizyonsuz fundoplikasyon (TIF), endoskopik cihazlar aracılığıyla kısmi fundoplikasyon oluşturulmasını sağlayarak alt özofagus sfinkterinin bariyer fonksiyonunu güçlendirir. Bu yöntem özellikle küçük hiatal hernisi olan seçilmiş olgularda semptomları azaltabilir.

Stretta işlemleri, gastroözofageal bileşkeye kontrollü radyo-frekans enerjisi uygulanmasına dayanır. Bu sayede kas yapısında yeniden şekillenme uyarılır ve reflü epizotlarının sıklığında azalma sağlanabilir.

Bunların yanı sıra, endoskopik sütürleme teknikleri ve submukozal enjeksiyon yöntemleri gibi farklı minimal invaziv yaklaşımlar üzerinde de araştırmalar devam etmektedir. Ancak bu yöntemler yaygın klinik kabul görmemiştir. Özellikle ileri dereceli özofajiti veya büyük hiatal hernili hastalarda endoskopik tedavilerin etkinliği belirgin şekilde sınırlıdır.

Cerrahi Yaklaşımlar

Cerrahi tedavi, proton pompa inhibitörlerini (PPI) kullanmak istemeyen, PPI yan etkisi gelişen, büyük hiatal hernisi (>5 cm) bulunan, günde iki kez PPI tedavisine rağmen semptomları süren ya da zayıf asidik reflüye bağlı yakınmaları devam eden hastalarda gündeme gelir (Fass, 2022). Bununla birlikte, cerrahi girişimlerin de kendine özgü komplikasyonları vardır: en sık görülenler gaz-bloat sendromu, disfaji, diyare ve semptom nüksüdür.

Cerrahinin temel prensibi, midenin fundusunun özofagus etrafına sarılarak uygun sütürlerle sabitlenmesiyle özofagogastrik bileşke (EGJ) yapısının güçlendirilmesi, alt özofagus sfinkterinin (LES) anatomik pozisyonunun yeniden oluşturulması ve sfinkter uzunluğunun artırılmasıdır.

Fundoplikasyon, günümüzde GÖRH cerrahisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

1. Nissen fundoplikasyonu (360° tam sarmal): Güçlü reflü kontrolü sağlar, ancak postoperatif dönemde bazı hastalarda şişkinlik, geğirememe ve disfaji görülebilir.

2. Toupet fundoplikasyonu (270° posterior kısmi sarmal): Reflü kontrolünde etkin olup, özofageal motilite bozukluğu olan hastalarda disfaji riskini azalttığı için bu grupta daha uygun bir seçenektir.

Tablo 5. Gastroözofageal Reflü Hastalığında Basamaklı Tedavi Yaklaşımları

Yöntemler	Tedavi Seçenekleri	Temel Mekanizma / Etki	Klinik Sonuçları
Yaşam Tarzı ve Beslenme	- Kilo kaybı	İntraabdominal basıncı azaltır, hiatal herni riskini düşürür	En güçlü yaşam tarzı müdahalesi; hafif kilo kaybı bile faydalı
	- Sigara/alkol bırakma	LES fonksiyonunu destekler, mukozal hasarı azaltır	Tüm hastalara önerilir
	- Diyet düzeni	Kahve, çikolata, gazlı-içecek, baharat, turunçgil, domates, yağlı gıdalar kısıtlanır	Semptom kontrolünde katkı sağlar
	- Yemek/uyku alışkanlığı	Küçük porsiyon, yatmadan ≥ 3 saat önce yemek kesme; başucunu yükseltme	Gece reflüsünü azaltır
Farmakolojik Tedavi	- Antasitler	Mide asidini hızlı nötralize eder	Kısa süreli semptom rahatlatıcı
	- H ₂ reseptör antagonistleri	Asit salgısını inhibe eder	Hafif-orta semptomlarda; uzun süreli kullanımda tolerans gelişir
	- Proton pompa inhibitörleri (PPI)	En güçlü asit baskılayıcı; erozif özofajit ve	Altın standart ilaç; yemek öncesi, sabahları;

		komplikasyonları öner	8 haftalık ampirik tedavi
	- Ek ajanlar	• Aljinatlar → bariyer etkisi• Sukralfat → mukozal koruma (gebelikte)• Prokinetikler → mide boşalmasını hızlandırır• Baclofen → AÖS relaksasyonlarını azaltır	Sınırlı kullanım; rutin tedavide önerilmez
Endoskopik Tedaviler	- TIF (transoral insizyonsuz fundoplikasyon)	Alt özofagus sfinkter bariyerini güçlendirir	Küçük hiatal herni, seçilmiş olgularda
	- Stretta	Gastroözofageal bileşkeye RF enerjisi → kas yeniden şekillenmesi	Semptomları azaltır, etkinliği sınırlı
	- Diğer (sütürleme, enjeksiyon)	Minimal invaziv yöntemler	Halen araştırma aşamasında, ileri olgularda sınırlı
Cerrahi Tedavi	- Fundoplikasyon	LES anatomisini güçlendirir, reflü kontrolü sağlar	Nissen (360°) → güçlü kontrol, disfaji riskiToupet (270°) → motilite bozukluğu olanlarda daha uygun
	- Alternatif cerrahi	LINX sistemi: Manyetik halka ile LES desteği → geğirme/yutma korunurRoux-en- Y Gastrik Bypass (RYGB): Ciddi obez +	LINX: geri dönüşümlü, daha az invazivRYGB: hem kilo kaybı hem reflü kontrolü sağlar

		GÖRH olgularında etkili	
--	--	----------------------------	--

Alternatif Yaklaşımlar

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) yönetiminde, klasik cerrahiye veya uzun süreli medikal tedaviye alternatif oluşturabilecek yenilikçi yöntemler geliştirilmiştir.

Manyetik sfinkter augmentasyonu (LINX sistemi), alt özofagus sfinkteri (AÖS) çevresine yerleştirilen titanyum kaplı manyetik boncuklardan oluşan bir halka aracılığıyla sfinkter kapanmasını destekler. Bu mekanizma reflü epizotlarını azaltırken, yutma ve geğirme fonksiyonlarının korunmasına olanak tanır. Fundoplikasyona göre daha az invaziv, geri dönüşümlü ve anatomiye daha az değiştiren bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

Ciddi obezitesi olan hastalarda ise en etkili cerrahi seçeneklerden biri Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB)'tır. Bu yöntem yalnızca etkili ve kalıcı kilo kaybı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda güçlü antireflü etkisi ile de dikkat çeker. Özellikle obez ve standart tedavilere dirençli GÖRH olgularında, hem reflü kontrolü hem de kilo yönetimi açısından çifte fayda sunmaktadır.

Kaynakça

- Ahmed, H. A. A. A., Yousef, A., El-Kurdy, R., Murad, M. A., Abdelwahab, S. M., & Shiba, H. A. A. (2024). Psychological factors, lifestyle habits, and their association with gastroesophageal reflux disease among Egyptian university students: A cross-sectional study. *Medicine*, 103(47), e40477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040477>
- Argyrou, A., Legaki, E., Koutserimpas, C., Gazouli, M., Papaconstantinou, I., Gkiokas, G., & Karamanolis, G. (2018). Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World Journal of Clinical Cases*, 6(8), 176–182. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i8.176>
- Argüero, J., & Sifrim, D. (2024). Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: Implications for diagnosis and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 21, 282–293. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00883-z>
- Chen, S., Wang, M., Zhang, S., Huang, X., Sui, X., Li, D., Zhong, C., & Wu, W. (2025). The complexity of mucosal damage in gastroesophageal airway reflux disease: A molecular perspective. *Gastroenterology & Endoscopy*, 3(1), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.gande.2024.12.003>
- Choe, Y. (2024). Obesity and upper gastrointestinal diseases. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 83(3), 81–86. <https://doi.org/10.4166/kjg.2024.015>
- Djinbachian, R., Marchand, E., Yan, W., & Bouin, M. (2021). Effects of age on esophageal motility: A high-resolution manometry study. *Journal of Clinical Medicine Research*, 13(8), 413–419. <https://doi.org/10.14740/jocmr4576>
- Fass, R. (2022). Gastroesophageal reflux disease. *The New England Journal of Medicine*, 387(13), 1207–1216. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2114026>
- Fernandes, Y. R. (2024). Unraveling the dynamics of esophageal motility, esophagitis severity, and age in GERD patients: A

- cross-sectional exploration. *Cureus*, 16(2), e53979.
<https://doi.org/10.7759/cureus.53979>
- Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG clinical guideline: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 117(1), 27–56.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
- Liu, F., Li, W., Zhang, P., Chen, D., Wu, X., Xu, X., Shi, J., Luo, Q., Xu, L., Zheng, S., & Chinese Geriatrics Society. (2024). Chinese expert consensus on diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in the elderly (2023). *Aging Medicine*, 7, 143–157. <https://doi.org/10.1002/agm2.12293>
- Lu, T.-L., Li, S.-R., Zhang, J.-M., & Chen, C.-W. (2022). Meta-analysis on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in China. *World Journal of Gastroenterology*, 28(45), 6410–6420.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i45.6410>
- Sadafi, S., Azizi, A., Pasdar, Y., Shakiba, E., & Darbandi, M. (2024). Risk factors for gastroesophageal reflux disease: A population-based study. *BMC Gastroenterology*, 24, Article 64. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03143-9>
- Sami, S. S., & Ragunath, K. (2013). The Los Angeles classification of gastroesophageal reflux disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*, 1(1), 103–104.
[https://doi.org/10.1016/S2212-0971\(13\)70046-3](https://doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3)
- Shaqran, T. M., Ismaeel, M. M., Alnuaman, A. A., Al Ahmad, F. A., Albalawi, G. A., Almubarak, J. N., AlHarbi, R. S., Alaqidi, R. S., AlAli, Y. A., Alfawaz, K. S., & Daghreer, A. A. (2023). Epidemiology, causes, and management of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Cureus*, 15(10), e47420. <https://doi.org/10.7759/cureus.47420>
- Tan, X., Wang, S., Wu, F., & Zhu, J. (2024). Bidirectional correlation between gastroesophageal reflux disease and sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 12, e17202. <https://doi.org/10.7717/peerj.17202>
- Taraszewska, A. (2021). Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Roczniki*

- Państwowego Zakładu Higieny*, 72(1), 21–28.
<https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0145>
- Woodland, P., Shen Ooi, J. L., Grassi, F., Nikaki, K., Lee, C., Evans, J. A., Koukias, N., Triantos, C., McDonald, S. A., Peiris, M., Aktar, R., Blackshaw, L. A., & Sifrim, D. (2017). Superficial esophageal mucosal afferent nerves may contribute to reflux hypersensitivity in nonerosive reflux disease. *Gastroenterology*, 153(5), 1230–1239.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.017>
- Zhang, D., Liu, S., Li, Z., & Wang, R. (2022). Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990–2019: Update from the GBD 2019 study. *Annals of Medicine*, 54(1), 1372–1384.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2074535>
- Zhang, M., Hou, Z.-K., Huang, Z.-B., Chen, X.-L., & Liu, F.-B. (2021). Dietary and lifestyle factors related to gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 305–323.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S296680>
- Zheng, Z., Shang, Y., Wang, N., Liu, X., Xin, C., Yan, X., Zhai, Y., Yin, J., Zhang, J., & Zhang, Z. (2021). Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *International Journal of Biological Sciences*, 17(15), 4154–4164.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.65066>

