



**T.C. UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**MİDEDE İNTESTİNAL METAPLAZİ TESPİT EDİLEN
VAKALARIN TAKİBİNDE KROMOENDOSKOPİ İLE
KONVANSİYONEL ENDOSKOPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇOBAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. M. Bülent DEĞERTEKİN

ANKARA 2012



**T.C. UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**MİDEDE İNTESTİNAL METAPLAZİ TESPİT EDİLEN
VAKALARIN TAKİBİNDE KROMOENDOSKOPİ İLE
KONVANSİYONEL ENDOSKOPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇOBAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. M. Bülent DEĞERTEKİN

ANKARA 2012

TEŞEKKÜR

Yan dal eğitimim s¼recinde tanımıő olmandan ve birlikte çalıőmaktan onur duyduğum baőta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. G¼rb¼z Erdoğan olmak ¼zere t¼m İç Hastalıkları ¼đretim ¼yelerine, bilgi ve desteğini esirgemeyen bir eğitimci olmanın yanında ¼rnek bir hekim ve insan olan saygıdeğer hocam Gastroenteroloji Bilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Halil Değertekin'e, çalışmaya baőladıđım ilk g¼nden bu yana her konuda yardımcı olan bir hoca olmanın dışında yeri doldurulamayacak bir dostluk g¼steren ve tez danıőmanım olan sayın Doç. Dr. B¼lent Değertekin'e, aynı dostluğu bizden esirgemeyen sayın Doç. Dr. İhsan Erg¼n'e, endoskopi ¼nitesinde yorucu iç g¼nlerini kolaylaştıran hemőirelere ve teknik personele, birlikte çalıőtıđım t¼m uzman ve asistanlara, t¼m diğer personele; emekleri ve sevgileri ile bu g¼nlere gelmemi sağlayan aileme, on yıldır her konuda yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eőime içtenlikle teőekk¼r ederim.

Dr. Mehmet ÇOBAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MİDE ADENOKANSERİ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Patojenez	8
2.2. KROMOENDOSKOPI	18
2.2.1. Ekipman ve Uygulama Tekniği	19
2.2.2. Özel Boyalar ve Kullanım Alanları	19
2.2.3. Güvenlik	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	35
6. ÖZET	40
7. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

İM	: İntestinal metaplazi
Hp	: Helikobakter pilori
MNNG	: N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin
EMK	: Erken mide kanseri
NBI	: Narrow band imaging
APC	: Adenomatosis polyposis coli
DCC	: Deleted in colorectal carcinomas
OMAG	: Otoimmün metaplastik atrofik gastrit
ÇMAG	: Çevresel metaplastik atrofik gastrit

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1.	Mide kanseri risk faktörleri	5
Tablo 2.	Kromoendoskopide kullanılan boyalar ve özellikleri	21
Tablo 3.	Hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 4.	Midede intestinal metaplazi tespit edilen biyopsi örneklerinin dağılımı	31
Tablo 5.	Konvansiyonel endoskopi ile İM tespit edilemeyen vakaların özellikleri	33
Tablo 6.	Endoskopistin midede İM tespitinde görsel değerlendirmesinin başarısı	34
Şekil 1.	Correa ve arkadaşları tarafından önerilen çok basamaklı gelişim modeli	10
Şekil 2.	Erken mide kanserlerinin endoskopik görünümüne göre sınıflandırılması	17
Şekil 3.	Kromoendoskopi ile konvansiyonel endoskopinin kıyaslanması	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünya üzerinde coğrafi, etnik ve sosyoekonomik farklılıklar olmakla birlikte en sık görülen kanser türlerinden biridir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 2. sırada kadınlarda 3. sıradır. Mide kanserleri sıklıkla radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir ve cerrahi tedavi küratif potansiyeli olan tek tedavidir. Günümüzde erken dönem mide kanserinin ve midenin premalign lezyonlarının tespit edilmesi ile mide kanserinin tedavisinde kür sağlanabilmektedir (1).

Son yıllarda intestinal tip mide kanserinin patojenezinde Correa ve arkadaşları tarafından önerilen çok basamaklı gelişim modeli kabul görmektedir. Buna göre kanserin ilk basamağı Helikobakter pilori ile infekte normal mukozadan kronik gastrit gelişmesidir. Daha sonra sırayla atrofik gastrit, intestinal metaplazi, hafif ve ileri displazi ve mide kanseri basamakları birbirini izler (2).

Bu aşamalar içinde önemli bir ara basamak olan intestinal metaplazili (İM) hastaların takibinin nasıl yapılacağı tartışmalı bir konudur. Yüksek risk taşıyan toplumlarda takip önerilirken düşük risk taşıyanlarda önerilmemektedir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Kılavuzu Amerika için yalnızca mide kanseri riski taşıyan kişilere (ailede mide kanseri öyküsü olanlar veya mide kanserinin sık görüldüğü ülkelerden gelenler veya mide biyopsilerinde ek lezyonları olanlar) takip önermektedir (3).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada 984 gastroenteroloğa İM hastalarını nasıl takip ettikleri sorulmuş. Katılımcıların %40'ı hastalarını rutin takip etmediğini yalnızca riskli hastaları takip ettiğini bildirmiş. %60'ı ise hastalarını rutin takip ettiğini bildirmiş ancak takip stratejileri arasında farklılıklar olduğu görülmüştür. Takip önerenlerin %45'i endoskopi sırasında 3-5 biyopsi alırken %42'si 6-10 biyopsi aldığı belirtilmiştir. Katılımcıların %53'ü ise takipte NBI (narrow band imaging) veya kromoendoskopi gibi ek bir yöntem kullanılmıyormuş. Çalışmanın yazarları sonuç

olarak İM gibi premalign lezyonların takibinde ulusal kılavuz ve standart takip şemaları gerektiğini bildirmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, İM saptanmış ve takip önerilen hastaların izleminde konvansiyonel endoskopi ile rastlantısal biyopsi almaya karşılık, kolay ve ucuz bir yöntem olan kromoendoskopinin kullanılmasının ek tanısal bir yarar sağlayıp sağlamayacağını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE ADENOKANSERİ

Dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan mide kanserlerinin %90'ı adenokanserdir. Mide adenokarsinomu Lauren sınıflamasına göre histolojik olarak intestinal tip (diferansiye) ve diffüz tip (indiferansiye) olmak üzere iki kategoriye ayrılır (5). Mide kanserlerini intestinal ve diffüz olarak sınıflamak epidemiyoloji, etyoloji, patogenez ve klinik davranış bakımından farklılıklar göstermesi açısından önemlidir. Bu sınıflama aynı zamanda cerrahi prosedürü de etkiler, özellikle tümörün rezeksiyonu gerektiğinde cerrahi sınırlarda güvenlik marjını belirlemek için gereklidir. Bazı serilerde tüm mide kanserlerinin %70 kadarının intestinal tip olduğu bildirilmiştir (125). İntestinal tip erkeklerde ve daha yaşlı gruplarda daha sıkken, diffüz karsinomlar genç yaş gruplarında daha sıktır ve her iki cinste görülme oranı eşittir. İntestinal tip mide kanserlerinin %60-80'i antrum ve küçük kurvaturda yerleşir (6).

Mide kanserleri sıklıkla radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir ve cerrahi tedavi küratif potansiyeli olan tek tedavidir. Ancak batılı ülkeler dahil birçok bölgede mide kanseri cerrahinin sadece palyatif olduğu ileri evrelerde saptanabilmektedir. Japonya'da ise daha erken dönemde ve daha genç yaşlarda teşhis edilebilmektedir. Günümüzde bu hastalığın insidansını ve mortalitesini azaltmanın yolu etyolojik faktörlerin ve gastrik karsinogenezdeki genetik mekanizmaların bilinmesi ile erken tanı yöntemlerinin kullanılmasıdır (7).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya üzerinde coğrafi, etnik ve sosyoekonomik farklılıklar olmakla birlikte en sık görülen kanser türlerinden biridir. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 2. sırada kadınlarda ise 3. sıradır. Prevalans sıklığı açısından erkeklerde 4. kadınlarda 6. sıradadır (8). Hastalık en sık olarak Japonya ve Çin'de görülmektedir.

Avrupa'da yıllık insidansı 100.000'de 12-15 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde 8-10 kadardır (9). Özellikle düşük ve yüksek risk bölgelerinde görülme oranları arasında 10-20 kata kadar fark bildirilmiştir. Yüksek riskli bölgeler içinde Batı Asya, Güney Amerika ve Batı Avrupa yer alırken düşük riskli bölgeler Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, çoğu Afrika ülkesi ve Güney Batı Asya'dır (10). 40 yaşından önce mide kanseri nadiren görülürken 40 yaşından sonra insidans artmaya başlar ve 70 yaşında pik yapar. Erkeklerde kadınlardan 1.4-1.7 kat daha sıktır (11). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı verilerine göre erkeklerde insidansı 100.000'de 14.6, kadınlarda 7.8'dir. Yine bu verilere en sık görülen kanserler içinde erkeklerde 5. kadınlarda 6. sıradadır (12).

Son birkaç dekatta mide kanseri insidansında izlenen azalmanın Helikobakter pilori (Hp) ve çevresel risk faktörleri hakkındaki bilgilerin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

2.1.2. Risk Faktörleri

Birçok kanserde olduğu gibi mide kanserinde de hem genetik hem de çevresel faktörler etyolojide rol almaktadır (Tablo 1).

2.1.2.1. Çevresel Faktörler

2.1.2.1.1. Diyet

Bu konuda yapılan çok sayıda kapsamlı çalışmaya rağmen diyetetik faktörler olası risk grubuna dahil edilmektedir. Genel olarak karbonhidrat ve fazla tuz alımı ile taze meyve sebze ve C vitamini alımındaki azlığın kanser riskini artırdığı kabul edilir (14).

Mide kanserli 877 Japon hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada taze sebze ve meyve ile sık beslenmenin mide kanseri ile ilişkili ölüm riskini azalttığı

gösterilmiştir. Bu besinlerin ve C vitamininin besinlerle alınan karsinojenlerin etkisini azalttığı düşünülmektedir (15).

Tablo 1. Mide kanseri risk faktörleri

Kesin (Takibi Önerilen) Faktörler	Familyal Adenomatöz Polipozis Sendromu Mide adenomu Displazi
Kesin Faktörler	Helikobakter pilori Kronik atrofik gastrit İntestinal metaplazi Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser Postgastrektomi Mide kanserli birinci derece akraba
Olası Faktörler	Peutz-Jeghers sendromu Sigara Düşük doz aspirin Yüksek tuz alımı Taze meyve ve sebze alımı azlığı Pernisiyöz anemi Düşük C vitamini alımı Düşük sosyoekonomik koşullar Menetrier hastalığı Mide ülseri
Kesin Olmayan Faktörler	Fazla alkol alımı Hiperplastik/ fundik polip

Diyetle alınan nitrozamin türevlerinin (N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin-MNNG) uzun süreli teması sonucu pilorik bezlerde genişleme ve hücre proliferasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Alımın devam etmesiyle İM ve adenomatöz hiperplazinin geliştiği, bu duruma da hipergastrineminin eşlik ettiği bilinmektedir. Sonuç olarak nitrat ve nitritlerinin alımının özellikle kardiya dışı kanser gelişimini artırdığı gösterilmiştir (16,17).

2.1.2.1.2. Sigara ve Alkol

Fazla tüketilen alkolün ve özellikle de sigaranın mide kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (18).

2.1.2.1.3. Mide Cerrahisi

Mide cerrahisi sonrası özellikle 15-20 yıl sonra kanser riskinin arttığı gösterilmiştir. Gastrojejunostomilerde (Billroth II) gastroduodenostomilere (Billroth I) göre risk daha fazladır (19).

2.1.2.1.4. Sosyoekonomik Durum

Distal mide kanserlerinde düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda risk iki kat artmış iken proksimal kanserlerde yüksek sosyoekonomik sınıfta risk daha fazladır (20).

2.1.2.1.5. Helikobakter Piloni

Helikobakter pilori gastrik karsinogenezde en önemli etyolojik faktörlerden biri kabul edilir. Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, Hp'nin özellikle intestinal tip

mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (21). Mongolian gerbil modeli, düşük doz kimyasal karsinojen maruziyetinden bağımsız olarak, Hp enfeksiyonunun mide kanserini uyarabileceğini göstermiştir (22). Bazı prospektif çalışmalarda Hp ile kronik enfekte olan bireylerde mide karsinomu riskinin 2–6 kat arttığı gösterilmiştir (23, 24). Hp primer olarak çocukluk çağında kazanılmış ve hayat boyu devam eden kronik gastrit ile ilişkilendirilmiştir. Hp enfeksiyonu multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom gelişimini izleyen kronik gastrite neden olur. Bununla birlikte mide karsinomu Hp ile enfekte olan kişilerin az bir kısmında gelişir. Bu durum Hp'nin patojenitesine, çevresel faktörlere, konağın yatkınlığına ve bunlar arasındaki ilişkiye bağlıdır (25,26).

2.1.2.2. Kişisel Faktörler

2.1.2.2.1. Kan Grubu

Diğer kan gruplarına oranla A kan grubunda %20 kadar daha yüksek mide kanseri riski saptanmıştır. Risk diffüz tip mide kanserinde belirgindir (27).

2.1.2.2.2. Mide Ülseri

Birçok çalışmada duodenal ülserin tersine mide ülserli hastalarda mide kanseri riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda Hp tedavisi riski azaltmaktadır (28, 29).

2.1.2.2.3. Aile Öyküsü

Tekrarlayan çalışmalarla birinci derece akrabalarında mide kanseri olan kişilerde kanser gelişme riskinin 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (30,31).

2.1.2.2.4. Genetik Faktörler

Moleküler genetik çalışmalar, karsinogenezin çok basamaklı yolağında ve tümör gelişiminde genetik değişimlerin rolü hakkında ipuçları sunmuştur. Onkogenlerin etkisi, mutasyon yoluyla tümör baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesi, tümör baskılayıcı genleri taşıyan kromozomlarda heterojenite kaybı ve DNA replikasyonunda hataların oluşması (özellikle basit tekrarlayan sekanslarda) gastrik malignite bağlamında tartışılmıştır (32). P53 mutasyonu, p16 kaybı ve hipermetilasyonu, APC (adenomatosis polyposis coli), RB1 (retinoblastoma) ve DCC (deleted in colorectal carcinomas) gibi tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, cyclinD1 ve c-met gibi bazı onkogenlerin overekspresyonu, EGF, TGF, c-erb- B2 gibi büyüme faktörlerinin overekspresyonu, E-cadherin, alfa-katenin kaybı ve β -katenin ekspresyonu, 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q ve y gibi kromozomlardaki heterojenite kaybının gastrik karsinogenezde rolleri olduğu düşünülmektedir (33,34).

2.1.2.3. Predispozan Lezyonlar

Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displaziyi içeren bu durumlar patojenez başlığı altında tartışılmıştır.

2.1.3. Patojenez

Mide adenokanseri Lauren tarafından 1965 yılında önerilen bir sınıflama ile intestinal (iyi diferansiye) ve diffüz (kötü diferansiye) tip olarak adlandırılan iki altgruba ayrılır (5). Her iki tip morfolojik görünüm, epidemiyoloji, patojenez ve genetik profiller açısından farklılıklar gösterir (35).

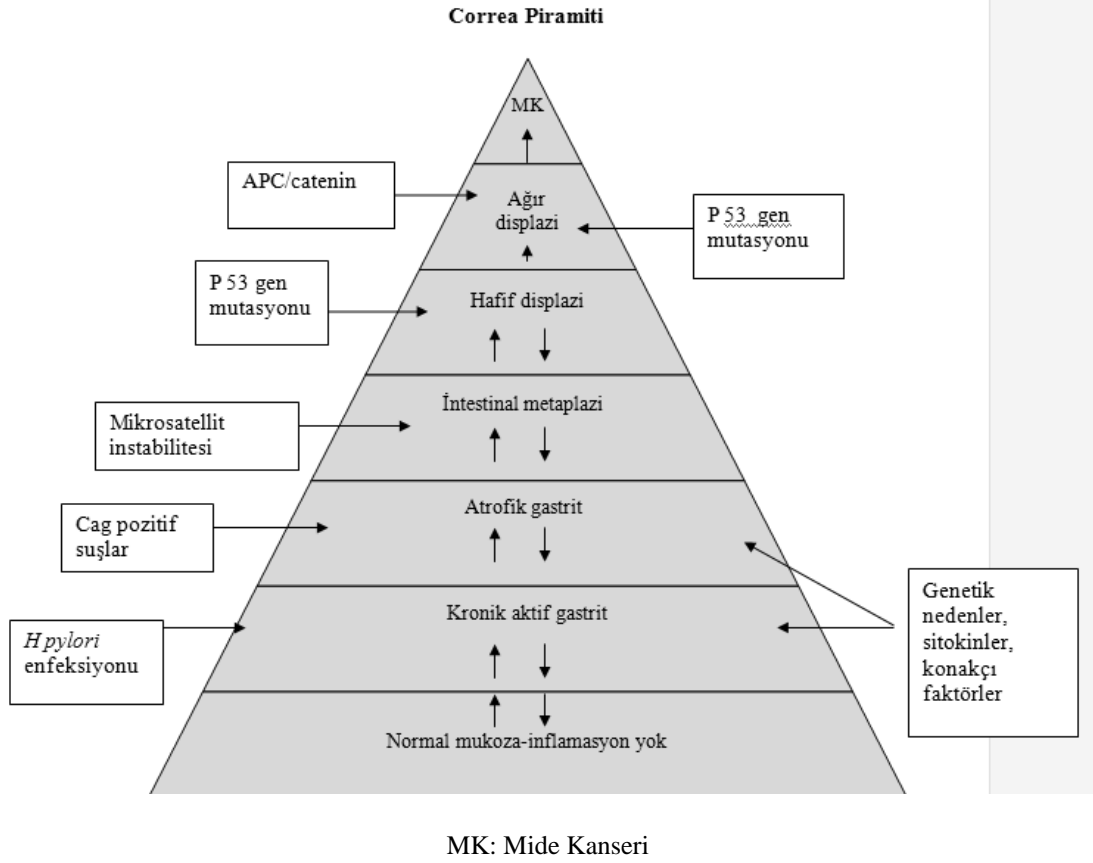
2.1.3.1. İntestinal Tip Kanser

İnce barsak gland yapılarına benzeyen tübüler gland benzeri formasyonlarla karakterizedir. Genelde polipoid tipte gelişir ve ülser olur. %60-80 antrum küçük kurvaturada yerleşir. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sıktır. Yaşla birlikte sıklığı artar ve cerrahi tedaviye daha iyi cevap verir. Yüksek riskli toplumlarda daha sık görülen, Hp, diyet ve sigara gibi çevresel risk faktörleriyle ilişkilidir. Diffüz tipe göre daha iyi bir prognoza sahip olan tiptir. Son yıllarda risk faktörleri ile ilgili farkındalığın artmasına bağlı olarak sıklığı azalmaktadır (36).

Son yıllarda intestinal tip mide kanserinin patojenezinde Correa ve arkadaşları tarafından önerilen çok basamaklı gelişim modeli kabul görmektedir. Buna göre Şekil 1'de gösterildiği gibi kanserin ilk basamağı Hp ile infekte normal mukozadan kronik gastrit gelişmesidir. Bu aşamada çevresel faktörler de etkilidir. Bir kısım hastada glandüler doku kaybı ile birlikte atrofik gastrit gelişir. Mikrosatellit instabilitesi ve çeşitli genetik mutasyonların etkisiyle atrofik gastritten sonra intestinal metaplazi, hafif ve ileri displazi ve mide kanseri basamakları birbirini izler (2,37).

2.1.3.1.1. Nonatrofik Gastrit

Nonatrofik gastrit çoğunlukla antrumda yerleşen lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinin interstisyel infiltrasyonu ile karakterizedir. Polimorfonükleer nötrofillerin sebep olduğu akut inflamasyonun varlığı nedeniyle kronik aktif gastrit olarak da adlandırılır. Aktivite ile H. pilori kolonizasyonu arasında yakın korelasyon vardır.



Şekil 1. Correa ve arkadaşları tarafından önerilen çok basamaklı gelişim modeli

2.1.3.1.2. Atrofik Gastrit

Atrofik gastrit midenin antrum ve korpusundaki glandüler epitelinde ilerleyici atrofi ile karakterize bir hastalıktır. Lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan kronik bir inflamasyonla karakterizedir. Gland kaybı ile birlikte mukozal incelme ve epitelyal hücre tipinde değişiklikler (metaplazi) izlenmektedir.

Bazı hastalarda kronik aktif gastrit gland kaybına neden olmaz. Bunlarda öncelikli bulgu H. pilori ile ilişkili duodenal ülserlerdir ve kanser riskleri artmamıştır. Bu bilgiler preneoplastik aşamaların ilk histopatolojik lezyonunun atrofik gastrit olduğunu göstermektedir. Kronik aktif gastritten atrofik gastrite ilerlemede genetik nedenler, çevresel nedenler ve konakçıya ait faktörler birlikte rol oynamaktadır.

Birçok farklı sınıflama kullanılmıştır. Kronik atrofik gastrit terimi yerine metaplastik epitelyal değişikliklerin varlığını vurgulamak için metaplastik atrofik gastrit olarak adlandırılır. Yaygın kullanım görmeyen Tip A ve Tip B gastriti yerine son yıllarda otoimmün veya çevresel kaynaklı olmasına göre ikiye ayrılmaktadır (38).

Otoimmün metaplastik atrofik gastrit (OMAG) kadınlarda 3 kat daha sık görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Korpus ve fundusu tutar. Pariyetal hücrelere ve intrinsik faktöre karşı immün cevap söz konusudur. Hastalarda pernisiyöz anemi riski oldukça yüksektir. Çeşitli yayınlar atrofik gastriti olanlarda mide kanseri riskinin 3-18 kat artmış olduğu veya %1-3'ünde mide kanseri geliştiği bildirmiştir (39,40,41).

Çevresel metaplastik atrofik gastrit(ÇMAG) Hp ve diyet gibi çevresel faktörlere bağlı olarak gelişir. Korpus ve ağırlıklı olarak antrumu tutar. OMAG'dan farklı olarak artmış mide ülseri riski ile birlikte. Multifokal atrofi, metaplazi ve inflamasyon alanları izlenir. Diyet veya Hp etkisiyle gelişen intestinal metaplazi mide kanseri riskinde belirgin bir artış ile birlikte (42,43).

2.1.3.1.3. İntestinal Metaplazi

Metaplazi tam olarak differansiye olmuş (farklılaşmış) bir hücre tipinin tam olarak farklılaşmış başka bir hücre tipine dönüşmesi ile karakterize geri dönüşebilen (reverzibl) bir değişikliktir. Barsaklarda sık görülen bir olaydır. Barsaklar stres ile karşılaştıklarında başkalaşmak isterler. Barret epiteli ve gastrik intestinal metaplazilerde malignleşme potansiyeli yüksektir. Duodenal ülser etrafında gelişen gastrik metaplazi ve ince barsak Crohn hastalığında görülen pseudopilorik metaplazilerde malignleşme riski yoktur.

İM midede en sık görülen metaplazidir. Yüzeysel ve foveolar epitelin hem morfolojik hem de histokimyasal olarak değişmesiyle karakterize kompleks bir olaydır. Mide kök hücrelerinin yönünü sürekli iritasyon nedeniyle mideye has

hücreler yerine ince barsak tipi hücrelere (absorptif hücreler, goblet hücreleri ve paneth hücreleri) dönüştürmesi sonucu oluşur. (44). Hp enfeksiyonu bu irritasyonun oluşması ve devamında en önemli tetikleyici faktördür. İM sıklıkla antral glandların foveolar bölgesinden küçük fokal alanlar olarak orjin alır ki bu da boyun prekursor hücrelerinin mide kanseri patogenezinde önemli yeri olduğunu düşündürmektedir (45).

İM Correa'nın mide karsinogenez kaskadında ara basamaktır ve premalign durum kabul edilerek yaygın olarak çalışılmıştır (37,46). İM aynı zamanda Barrett özofagusunda, safra taşları ile ilişkili olarak safra kesesinde, koledok kistleri ve taşlarla ilişkili olarak safra yollarında prekanseröz bir durum olarak saptanabilir (47).

İM değişik formlarda olabilir ve farklı yazarlarca da değişik tanımlamalar ve sınıflamalar yapılmıştır. İM sınıflamasında en yaygın kullanılan Paneth hücrelerinin varlığına göre komplet ve inkomplet tipleri öneren Kawachi ve arkadaşlarının sınıflaması olmuştur (48). Jass ve Filipe İM'yi 1979'da morfoloji ve klasik müsin boyaları kullanarak Tip I (komplet), Tip II ve Tip III (inkomplet) olarak sınıflandırmışlardır (49). Bugün sıklıkla bu subtipleme kullanılmaktadır.

Tip I (komplet): Belirgin matür absorptif hücreler ve goblet hücreleri vardır, goblet hücreleri sialomüsin salgırlarlar. Paneth hücrelerinin varlığı karakteristiktir ancak her zaman bulunmaz. Mide mukozası ince barsağa benzer.

Tip II (inkomplet): Absorptif hücre azdır veya yoktur, değişik evrelerde diferansiyasyon gösteren, nötral müsin ve asid sialomüsin salgırlayan kolumnar intermediate hücreler ve sialomüsin ve/veya nadiren sülfomüsin salgırlayan goblet hücreler vardır.

Tip III (inkomplet): Kolonik metaplazi olarak da bilinir. Az miktarda goblet hücresi, immatur kolumnar hücreler vardır. Kolumnar hücreler sülfomüsin salgırlar, goblet hücreleri de sialomüsin ve sülfomüsin içerir. Ayrıca Tip III metaplazide belirgin glandüler distorsiyon vardır ve Paneth hücreleri izlenmez. Bu tipte epitel hiperplastik görünür ve metaplastik glandülerde belirgin glandüler distorsiyon ve dallanma vardır.

Midede İM'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda akla en yakın olanı hem Hp'ye hem konağa ait genetik faktörler, hem de çevresel faktörlerin bu prekanseröz duruma sebep olduğu yönündedir (50).

Hp enfeksiyonunun intestinal metaplazi gelişiminde en önemli faktör olduğu konusunda pek şüphe yoktur. Hp'nin indüklediği uzun süreli gastrik inflamasyon sonucu mide kanserine ilerleyişte ilk önemli basamak olduğuna inanılan atrofik gastrit gelişir. Japonya'dan Asaka ve arkadaşlarının 2455 hastalık bir grupta yaptığı büyük popülasyon çalışmasında Hp ile infekte kişilerde gastrik atrofi %80 oranında saptanırken, Hp negatif olan hastalarda %10 oranında gastrik atrofi saptanmıştır (51). Atrofi gelişmeyenlerde duodenal ülser riski artmıştır ancak kanser riski artmaz. Atrofi gelişenlerde mide ülseri, displazi ve adenokanser açısından risk artışı vardır (52). Atrofik gastrit mide korpusunun büyük kısmını etkilediğinde asid sekresyonunda ve pepsinojen düzeyinde azalma olur. Mide sıvısındaki düşük asidite diğer bakterilerin kolonizasyonuna izin verir ve bu bakteriler N- nitrozo formasyonu, hücrel DNA metilasyonu gibi karsinojenik faktörlerin oluşumunu kolaylaştırır. Bu bulgular özellikle mukozal epitelde proliferasyon olduğunda önemlidir ki, gastrik glandlarda relatif olarak immatur hücrelerin gelişimiyle sonuçlanır (53,54).

Diğer taraftan çevresel faktörler, özellikle de fazla tuz içeren diyetlerin intestinal metaplazi gelişimine etkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır. Hayvan ve insan çalışmalarında fazla tuz tüketimi olanlarda atrofik gastrit riski daha fazladır. Farelerde tuzun H. Piloni kolonizasyonunu kolaylaştırdığı ve böylece kronik aktif gastrit ve glandüler atrofiye yol açtığı saptanmıştır (55).

Bakteriyel genotip de Hp kolonizasyonunu etkileyebilir. Portekiz ve Kolombiya'da yapılan bir çalışmada Hp cagA, vacAs1 ve m1 genotipleri ile daha yüksek bakteriyel dansite, daha fazla lenfositik infiltrasyon, atrofi ve intestinal metaplazi arasında ilişki saptanmıştır (56). Prinz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hp aderens faktörü olan kan grup antijeni bağlayıcı adhesin babA2'nin İM'de daha sık olduğu saptanmıştır (57).

İM'de karsinom riski 10 kat artmıştır (58). Japonya'da yapılan bir çalışmada mide kanseri risk indeksi kullanarak İM'nin intestinal tip mide kanseri gelişiminde

tek kriter olduğu saptanmıştır (59). Çin’de yapılan bir çalışmada, 3000 hastanın 4-5 yıllık takibinde İM’nin karsinoma ilerlemede tahmini oran 17-29 (odd ratio) olarak bulunmuştur ki displazi varlığında riskin daha da yüksek olduğu görülmüştür (60). 1422 vaka ile Kolombiya’nın yüksek riskli bölgesinde yapılan kohort bir çalışmada 5 yıllık takip programında metaplaziden displaziye ilerleme oranı yılda 100 vaka başına 40 yaş altı grupta 2.1, daha yaşlı grupta 4 olarak bulunmuştur (25).

İM’yi değişik subtiplere sınıflamak prognostik açıdan da önemlidir. Çeşitli çalışmalarda inkomplet tip gastrik intestinal metaplazilerin özellikle de Tip III varyantın; displazi ve erken mide kanseri alanları etrafında olduğu ve bu yüzden ileride bu hastalarda intestinal tip karsinoma gelişme riski olduğu saptanmıştır (61). Silva ve Filipe Tip I İM’nin gastritin şiddetine ve aktivitesine bağlı olarak erken dönemde ortaya çıkan reaktif bir süreç olduğunu, Tip III İM’nin ise uzamış hasar ve kronisiteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (62).

Hp eradikasyonu yüksek risk taşıyan toplumlarda kanser riskini azaltmaktadır. Yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde eradikasyon sonucunda kanser riskinde anlamlı bir azalma (%1.7 'ye karşılık %1.1) saptanmıştır (63). Eradikasyon sağlanan kişilerde gastrik atrofi, İM ve displazide gerileme saptanmakla birlikte hastaların %45 'inde progresyonun devam ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (64). Bununla birlikte Ohata ve arkadaşları atrofik gastrit ve İM’de eradikasyonu önermektedirler (65).

İM'nin endoskopik takibi yönünden görüş birliği yoktur. Bazı araştırmacılar özellikle Tip İM’de endoskopik takibin uygun olabileceğini bildirmişlerse de düşük risk taşıyan toplumlarda maliyet etkin olmadığı kabul edilir. (62). Yüksek riskli toplumlarda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada yıllık endoskopik takiple yeni gelişen mide kanserlerini yakalamak mümkün olabilmıştır (66). Ancak İM'nin fokal yerleşmesi endoskopik olarak saptanmasını güçleştirmektedir. Son yıllarda yayınlanan bir çok çalışma yüksek riskli kişilerde ve yaşlılarda premalign lezyonları olan hastaların düzenli takibini önermektedir (67-71). Çalışma protokollerine göre (Sidney protokolü) midede yaygın atrofik gastrit saptanan hastalarda displazi ve gastrik kanser gelişimini araştırmak için 3 ayrı

bölgeden ikişer adet biyopsi alınmalıdır (72). Endoskopik yöntemlerin etkinliğini artırmak amacıyla kromoendoskopi, magnifiye endoskopi gibi tekniklerin kullanılmasının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (73).

2.1.3.1.4. Displazi

İM'den sonraki aşama gastrik epitelyal displazidir. Displastik hücreler neoplastik fenotipik özellikler (büyük, hiperkromatiktirler ve disorganize nükleusa sahiptirler) taşırlar. Glandüler yapılarla sınırlandırılırlar ve bazal membrana infiltre olmazlar (74). Batılı ve Japon araştırmacılar tarafından farklı sınıflandırmalar kullanılmakla birlikte patolojik olarak hafif dereceli ve ağır dereceli (low-grade/high-grade) olarak ikiye ayrılır. Ayrımda nükleusun ve hücresel mimarinin atipi ve disorganizasyon derecesi dikkate alınır. İnvazif kasinomaya ilerleme oranları hafif dereceli displazide %0-23 iken ağır dereceli displazide %60-85 olarak bildirilmiştir (75).

2.1.3.1.5. İnvaziv Karsinoma

Ağır displazi aşamasından sonra invaziv karsinoma gelişmektedir. İntestinal tip mide kanserleri sıklıkla insisura angularis ile komşu antrum veya korpusta yerleşen ülsere kitleler olarak görülür. İlerlemiş mide kanseri Borrmann tarafından 4 sınıfa ayrılır: Tip1, polipoid tümörler; Tip 2, sınırlı çöküntülü tümörler; Tip 3, ülsere tümörler ve Tip 4, diffüz infiltre tümörler. Ancak mide kanseri tanı ve tedavisindeki gelişmeler sonucu erken mide kanseri terimi geliştirilmiş ve yeni sınıflamalar önerilmiştir.

2.1.3.2. Diffüz Tip Kanser

Daha çok infiltratif olarak kendini gösteren diffüz tip kanserde erkek kadın oranı eşittir. Hp ile ilişkili bulunmakla birlikte intestinal tipteki gibi preneoplastik basamak sistemini izlemez. İntestinal metaplazi ile birlikteliği yoktur. Diffüz tip kanserler yüksek metastaz oranları ve kötü prognozla ilişkilidir. Tüm mideye yayılarak linitis plastikaya neden olabilir. İntraselüler münin miktarındaki artışa bağlı olarak nükleus kenara itilir ve taşlı yüzük hücresi görünümü alır (76).

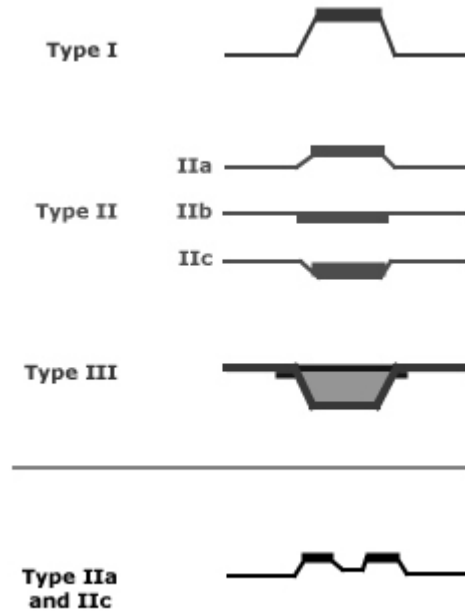
2.1.3.3. Erken Mide Kanseri

Erken mide kanseri (EMK), Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti tarafından, 1963 yılında, regional lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın mukoza veya submukozaya sınırlı mide adenokarsinomu (T1Nx) şeklinde tanımlanmıştır. Bugün ise, cerrahi tedavi sonrası, olumlu bir prognozu olan ve batılı araştırmacılar ve Japon cerrahlar tarafından 5 yıllık sağ kalım oranının %90'dan fazla olduğu bildirilen bir hastalık kavramı olarak bilinmektedir (77,78).

EMK hakkındaki raporların çoğunluğu, mide kanserinin en sık olduğu Japonya'dan bildirilmiştir. Hastalığın kliniko-patolojik özellikleri ve bunların prognostik önemi, Japonya'da ayrıntılı bir şekilde bazen 1000'i geçen büyük sayıda hasta içeren çalışmalarda araştırılmıştır (79). Diğer taraftan, EMK batıda nadir bir hastalık olarak kalmaya devam etmektedir ve her ne kadar bazı Avrupalı çalışmalar 100'den fazla hasta içermesine rağmen batılı serilerdeki EMK hasta sayısı genellikle küçüktür (80,81). Bununla birlikte Everett ve Axon'un derlemelerinde belirttikleri gibi hastalığın Japonya'da ve batıdaki kliniko-patolojik özellikleri belirgin şekilde benzerdir (82).

Sınıflandırma: Japon makroskopik sınıflandırması, özellikle ileri mide kanserlerinde temel olarak Borrmann'ın yaptığı mide kanseri sınıflandırmasına dayanmakla birlikte Tip 0 olarak adlandırılan EMK sınıflamaya eklenmiştir (83). Japon sınıflandırması EMK'ni üç tipe ayırır: Tip I (protrüde tip), Tip II (süperfisial

tip) ve Tip III (ekskavate tip). Tip I tümörler sıklıkla papiller projeksiyonlar arasında çatlakları olan düzensiz yüzeyle, uzun, nodüler veya polipoid lezyonlardır. Tip II lezyonlar üç alt tipe ayrılmıştır. Tip II-a lezyonlar (süperfisial, hafifçe eleve tip), mukoza kalınlığının yaklaşık 2-3 katı kadar, 5 mm'ye kadar hafifçe eleve olmuştur. Tip II-b lezyonlar (süperfisial, düz tip) yaklaşık olarak çevre mukoza ile aynı seviyededir ve Tip II-c lezyonlar (süperfisial, hafifçe deprese tip), sığ bir depresyonla karakterlidir. Tip II-c lezyonlar en sık ve klinik tanı açısından en önemli olan lezyonlardır. Tip III lezyonlar, ülser çevresi boyunca kanser dokusu tarafından dar bir yarık şeklinde çevrelenmiş, derin, ülser benzeri bir çöküntü (excavation) ile karakterlidir. Lezyon benign bir ülseri taklit edebilir. Saf Tip III lezyonlar nadirdir ve EMK'lerinin %2'sinden azından sorumludur (Şekil 2).



Şekil 2. Erken mide kanserlerinin endoskopik görünümüne göre sınıflandırılması

Bu tümörlerin hepsi T1 N0 M0'dır. (Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti'nden uyarlanmıştır.)

Tanı: Toplum taraması, sadece mide kanserinin prevalansının yüksek olduğu Japonya gibi ülkelerde önerilmektedir. Japonya'da tarama için üst gastrointestinal radyografi kullanılmıştır, fakat endoskopi EMK'yi saptamak için en kullanışlı araçtır. Bu yüzden her ne kadar etkinliği konusunda hala anlaşmazlıklar olsa da, EMK insidansının düşük olduğu ülkelerde semptomatik hastaların seçici olarak taranması

mide kanserinin erken saptanması ve tedavisini kolaylaştıran bir araç olarak kabul edilmektedir.

Kromoendoskopi ve yeni endoskopik teknikleri kullanmak neoplastik değişikliklerin yol açtığı yapısal farklılıkları göstermeye ve uygun yerden biyopsi almayı kolaylaştırmaya yarayabilir (84).

Birçok EMK'li hastanın benign mide ülseri semptomları ile başvurduğu bildirilmiştir. Ülser semptomları olan hastalara, semptomlar ilaç tedavisi sonrası geçtikten sonra en az bir kere endoskopi ve biyopsi yapılması şiddetle önerilmektedir ve hâlihazırda bu öneri Japonya'da uygulanmaktadır. Mide ülseri varlığında biyopsi örneklerinin yeri ve sayısı önemlidir. Mide kanseri saptama duyarlılığı biyopsi sayısı ile orantılı olarak artar ancak optimum biyopsi sayısı tartışmalıdır (85,86).

EMK'nin tanınması endoskopik mukozal rezeksiyon gibi yeni tedavi modalitelerinin gastrektominin yerini almasına yol açmıştır. Gastrektominin ilk başlarda optimal tedavi olarak benimsendiği Japonya ve diğer Asya ülkelerinde endoskopik mukozal rezeksiyon giderek daha çok hastada kullanılmaktadır (87). Endoskopik mukozal rezeksiyon ile küratif rezeksiyon için en elverişli olan EMK'lerin özellikleri şöyledir: 1) 2 cm'den küçük eleve lezyonlar, 2) ülser olmayan 1 cm'den küçük deprese lezyonlar ve 3) tedavi öncesi evreleme çalışmalarında lenf nofu metastazı olmaması (88).

2.2. KROMOENDOSKOPİ

Kromoendoskopi (kromoskopi) endoskopi sırasında bir sprej kateter yardımıyla incelenen dokunun belirginleştirilmesi ve karakterizasyonu için dokuya doğrudan boya uygulanması işlemidir. Kullanım alanına giren birçok farklı boya ile mukozal lezyonların yerlerinin belirlenmesi, özelliklerinin ortaya konulması ve endoskopik işlem esnasında tanı konulması mümkün olmaktadır.

Konvansiyonel endoskopi ile sindirim sistemi mukozasının detayı ve incelikleri tam olarak değerlendirilemez. Yamakawa ve arkadaşları 1966 yılında

gastrik yapıyı görmede mavi boya ile boyamanın faydalı olduğunu bildirdiler. Mide mukusunun boya tutması nedeniyle bu yöntem tatminkar sonuç vermemiştir. Buna karşılık Kazunori mukusu elimine edecek bir yöntem geliştirdi. Böylece mukoza yeterli şekilde boyanabilmiştir. Bugün kullanılan birçok farklı boya ile konvansiyonel endoskopik yöntemle gözlenemeyecek bulgular görünür hale gelmiştir (89,90).

2.2.1. Ekipman ve Uygulama Tekniği

Kromoendoskopi için çok özel teknik ekipman gerekmemektedir. Standart endoskopik ekipmana ek olarak boya püskürtmek için sprej kateter kullanılır. Kateterler tekrar kullanılabilir nitelikte veya tek kullanımlık üretilmektedir.

Boyama tekniğinin öğrenilmesi ve uygulaması oldukça kolaydır. Standart endoskopik işlem sırasında kateter yardımıyla önceden su ile belirli oranlarda seyreltilmiş boya doğrudan mukozal yüzeye püskürtülür (91). Eskiden bazı boyalar oral yoldan hastaya içirilir ve 15-20 dakika beklendikten sonra endoskopi yapılırdı. Mide mukozasının boyanması için kullanılmış olan bu teknik artık terkedilmiştir.

İşlem öncesi standart endoskopi için uygulanan premedikasyon dışında özel bir hazırlık gerekmemektedir. Fakat mukozal yüzeylerden fazla mukusun uzaklaştırılması işlem kalitesini artırmaktadır. Bu amaçla sıklıkla mukolitik bir ajan olan N-asetilsistein'in %10'luk solüsyonu kullanılmaktadır. Gerektiğinde barsak motilitesinin azaltılması amacıyla işlemin hemen öncesinde atropin veya glukagon kullanımı önerilmektedir.

2.2.2. Özel Boyalar ve Kullanım Alanları

Kromoendoskopide kullanılan boyalar etkilerine göre absorbtif, reaktif ve kontrast olmak üzere üçe ayrılır (Tablo 2).

Absorbif boyalar epitel tarafından absorbe edilir veya boya nekrotik doku içine nüfuz eder. Özellikle intestinal metaplazinin ve kronik inflamasyonların saptanmasında yararlıdır. Bu tür boyalar kullanılacaksa öncesinde mukolitik ajan kullanılması etkinliği artırır.

Reaktif boyalar epitelin veya mukozanın yapısına katılan maddelerle reaksiyona girer. Genellikle asit sekrete eden gastrik mukozanın ve Helikobakter pilorinin saptanmasında kullanılırlar.

Kontrast boyalar hücreleri boyamaz fakat mukozal projeksiyonların arasındaki yarıklara ve boşluklara yerleşir. Böylece malign hücrelerin sınırları belirlenebilir ve yüzeysel lezyonlar görünür hale gelir.

2.2.2.1. Asetik Asit

Asetik asit zayıf bir asittir ve glikoproteinlerin disülfid bağlarını yıkarak mukolitik etki gösteren bir ajandır. Boyayıcı bir etkisi olmamasına rağmen bu özelliği nedeniyle kontrast ajan olarak kullanılmaktadır.

Esasen servikal intraepitelyal neoplazilerde immatür ve displastik servikal anormal hücreleri saptamada etkilidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda özofagus (Barrett özofagusu) ve kardiyada intestinal metaplazinin saptanması ve çölyak hastalığından şüphelenilen hastalarda mukozal atrofinin saptanmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (92).

İndigo carmine ile birlikte kullanıldığında erken mide kanserinin saptanmasında ek katkı sağlamaktadır (93). Yine mukolitik bir ajan olarak magnifiye endoskopiyle birlikte kullanıldığında görüntü kalitesini artırmaktadır (94).

Tablo 2. Kromoendoskopide kullanılan boyalar ve özellikleri

Boya	Etki Mekanizması	Kullanım Alanları
Absorbif Boyalar		
Lugol Solüsyonu	Glikojen içeren normal skuamoz epitel koyu kahve renginde boyar. İnflamasyon, kolumnar mukoza, displazi ve kanser hücreleri boyanmaz.	Özofagus skuamoz hücreli kanseri ve displazisi, Barrett Özofagusu
Metilen Mavisi	İnce barsak ve kolonun absorbif epitel ile herhangi bir yerde gelişen intestinal metaplazi alanları mavi renkte boyanır. Kanser ve displazi değişken olarak boyanır ya da boyanmaz.	Barrett Özofagusu Gastrik İntestinal metaplazi ve kanser Kronik ülseratif kolit
Toluidin Mavisi	Malign hücre nükleusu mavi boyanır.	Oral ve özofagus skuamoz hücreli kanseri
Kristal Violet	İntestinal ve neoplastik hücrelere absorbe olur, nükleer boyanır.	Barrett Özofagusu Kolonik neoplazmlar
Kontrast Boyalar		
İndigo Carmine	Normal hücreler boyanmaz. Boya mukozal yarıklarda birikir.	Kolon, mide, duodenum ve özofagus lezyonları Barrett Özofagusu
Reaktif Boyalar		
Kongo Kırmızısı	pH<3 olduğunda kırmızı renk koyu mavi/siyah olur.	Ektopik mide mukozası Mide kanseri Vagotominin etkinliğinin değerlendirilmesi
Fenol Kırmızısı	Alkali pH'da renk sarıdan kırmızıya döner.	Helikobakter pilori varlığı ve midedeki dağılımının gösterilmesi

2.2.2.2. Lugol Solüsyonu

Lugol solüsyonu nonkeratinize skuamoz epiteldeki glikojenle etkileşen iyot içeren absorbtif bir boyadır. Özofagus lezyonlarında kullanılır. 20-50 ml %1-4'lük lugol solüsyonu sprey kateter ile püskürtüldükten birkaç dakika sonra normal yassı epitel mukozası siyah ya da koyu kahverengi olur.

Displazi, yassı epitel hücreli kanser, Barrett özofagusu veya inflamasyon gibi glikojen kaybı olan mukozal alanlar boya tutmaz. Lugol solüsyonu yapılan kromoendoskopik incelemelerde skuamoz lezyonların saptanmasında sensitivite %91-100, spesifite ise %40-95 olarak bildirilmiştir (95).

Uygulama sonrası geçici olarak retrosternal rahatsızlık hissi olabilir. Sodyum tiosülfat retrosternal rahatsızlık hissinde rahatlama sağlayabilir. İyot allerjisi olanlarda ciddi allerjik reaksiyon riski olduğundan lugol kullanılmamalıdır.

2.2.2.3. Metilen Mavisi

Metilen mavisi ince barsak ve kolon epiteli gibi aktif absorpsiyon yapan hücreler tarafından tutulan vital bir boyadır. Squamoz veya gastrik mukoza gibi nonabsorbtif epiteli boyamaz.

Özofagus, mide, ince ve kalın barsak lezyonlarının tanınmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özofagus ve midede intestinal tip metaplazi varlığında boya tutan alanlar izlenirken ince ve kalın barsakta metaplastik, neoplastik veya inflamatuvar alanlar boya tutmaz.

- Kullanım alanları şöyle sıralanabilir:
- Barret özofaguslu hastalarda displazi ve erken kanserin tanınması,
- Metaplastik absorbtif epitelin saptanması, (midedeki intestinal metaplazinin tanınması) (96)
- Erken mide kanseri tanısı, (tek başına veya Kongo kırmızısı ile kombine edilerek) (97)

- Çölyak hastalığı gibi ince barsakların mukozal değişikliklerinin saptanması,
- Kolonda düz (flat) adenom ve karsinomların tespiti,
- Kolonoskopik tarama yapılan ülseratif kolitlilerde infamatuar değişikliklerin yaygınlığının ve intraepitelyal neoplazilerin saptanması.

Metilen mavisinin %0.1 ile %3 arasındaki çözeltileri farklı çalışmalarda kullanılmakla birlikte sıklıkla mide lezyonlarında %0.5, kolonda ise %0.1'lik çözeltiden yararlanılmıştır. Boyama işleminden önce yüzey mukusunu uzaklaştırarak epitel hücrelerine boyanın emilmesini arttırmak amacıyla mukolitik ajan uygulanır. Bunun için önerilen ajanlar %10'luk N-asetilsistein ve pronase'dır. Mukolitik ajan uygulamasından sonra sprej kateter ile uygulanan metilen mavisi 1-2 dakika kadar beklendikten sonra bol suyla yıkanır. Böylece absorbe olmamış fazla boya uzaklaştırılır. Genel kural olarak boyama paterni sabit kalana kadar yıkamaya devam edilmelidir. Yeterli yıkama yapılmadığında yanlış pozitiflik oranı artmaktadır. Yeterli yıkamaya rağmen mukozanın mavi boyanmasının kalıcı olması pozitif boyanma olarak tanımlanmaktadır.

Dünyada en yaygın kullanım alanı Barrett özofagusunun değerlendirilmesidir. Birçok çalışmada metilen mavisi ile kromoendoskopi yapmanın Barrett özofagusunun ve displazinin saptanmasında rastlantısal biyopsi almaya üstün olduğu gösterilmiştir (98,99). Magnifiye endoskoplarla birlikte kullanılması etkinliğini artırmaktadır (100).

Ülseratif kolitli hastaların neoplazi gelişimi yönünden taranması amacıyla metilen mavisi ile kromoendoskopi yapılmaktadır. Kudo tarafından geliştirilen pit pattern sınıflamasının kullanılmasıyla sensitivitesi %92-98, spesifitesi ise %91-95 olmaktadır (101,102). Yine gastrik neoplazilerin değerlendirilmesinde magnifiye endoskoplarla birlikte kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (103).

Her ne kadar metilen mavisinin DNA üzerinde oksidatif hasar oluşturabileceği biliniyor olsa da genel olarak kromoendoskopi uygulamaları güvenli kabul edilmektedir (104).

2.2.2.4. Toluidine Mavisi

Toluidine Mavisi (tolonium chloride) hücre nükleusunu boyayan absorbtif bir boyadır. Malign hücrelerde mitotik aktivitenin artmasına bağlı olarak DNA sentezi ve nükleus/stoplazma oranı artar. Bu nedenle toluidine mavisi ile neoplastik dokuların tanınması mümkün olmaktadır (105).

Toluidin mavisi uygulamasında önce mukolitik etkisi nedeniyle %1'lik asetik asit uygulanır. Takiben %1'lik toluidin mavisi solüsyonundan 10-20 ml aynı sprey kateter ile püskürtülür. 1 dakika sonra aşırı boyayı uzaklaştırmak için 2. kez asetik asit uygulanır. Anormal hücreler mavi boyanır. Ancak inflamatuvar veya fibrotik lezyonların varlığında yanlış pozitiflik olabilir. Özellikle alkol ve sigara kullananlarda oral kavite ve özofagus kanserinin erken tanısı amacıyla kullanılmıştır (106,107). Barrett özofagusunun tespitinde yüksek spesifite (%80) ve sensitiviteye (%98) sahiptir (108). Fakat intestinal metaplazi ile gastrik metaplazi ayırımı yapılamamaktadır. Midede bening ülser ile malign ülser ayırımında oldukça yararlıdır (109).

Herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir.

2.2.2.5. Kristal Violet

Kristal violet topikal bir antimikrobiyal ajan olarak bilinir. Mikrobiyal DNA'ya irreversible olarak bağlanır ve hücre replikasyonunu inhibe eder. Hücre çekirdeğini boyar ve bu özelliği nedeniyle Barrett özofagusu ile Barrett ile ilişkili displazinin saptanmasında kullanılır (110). Ayrıca kolonda pit patternin görünürlüğünü artırmak için kullanılmaktadır (111).

Uygulama tekniği metilen mavisinde olduğu gibidir. Kristal violet solüsyonları %0.05 ile %0.1 arasında hazırlanır. Özofagus lezyonları da metilen mavisi (112) kolonda pit patternin belirginleştirilmesi ve endoskopik mukozal rezeksiyon sonrası sesil lezyonların değerlendirilmesi amacıyla da indigo carmine ile (113) birlikte kullanılmıştır.

2.2.2.6. İndigo Carmine

Mavi renki bir bitki boyası(indigo) ile kırmızı renk veren bir ajandan(carmine) oluşur. Absorbif boyalardan farklı olarak gastrointestinal epitel tarafından tutulmaz, epitelyal hücreler arasındaki boşluklarda birikir. Bu nedenle kontrast ajan olarak sınıflandırılır. Küçük veya flat lezyonların, mukozal yapıdaki düzensizliklerin saptamada, özellikle de magnifiye veya yüksek rezolüsyonlu endoskopi ile beraber kullanıldığında yararlıdır (114).

Öncelikli olarak kolorektal neoplazilerin saptanmasında kullanılmaktadır. İndigo carmine ile oluşan pit pattern hiperplastik poliplerle adenomatöz poliplerin ayrılmasında faydalıdır (115). Konvansiyonel endoskopi ile gözden sıklıkla kaçabilen flat veya deprese kolorektal kanser ile flat adenomların saptanmasında etkilidir (116). Ülseratif kolitli hastaların takibinde displastik değişiklikleri saptamada konvansiyonel endoskopiye oranla üstün olduğu gösterilmiştir (117).

Kolon dışında Barret özofagusta Lugol solüsyonu ve magnifiye endoskoplavilliform görünümün saptanmasında, tek başına veya asetik asitle beraber mide kanserlerinin tanınmasında, çölyak veya tropikal sprue'da villöz atrofiyi değerlendirmede kullanım alanı bulmuştur.

Kapsül şeklinde oral alım veya boyalı kolonik elektrolit lavaj solüsyonu şeklinde uygulamalar denenmiş olmakla birlikte asıl uygulama %0.1-0.5 dilüsyonlarda mukozaya direkt kataterle püskürtülüp anında mukozal düzensizliğin veya pit patternin gözlenmesi şeklindedir. Ayrıca çölyak artere enjekte edilerek mide kanserlerinin büyüklüğünü ve yaygınlığını saptamada kullanılabileceği önerilmiştir (118).

2.2.2.7. Kongo Kırmızısı

Kongo kırmızısı asidik durumlarda kırmızıdan koyu mavi veya siyah renge dönüşen pH sensitif bir indikatördür. Bu özelliği nedeniyle Fenol Kırmızısı ile birlikte reaktif boyalar sınıfında yer alır. Klinikte nadir olarak kullanılmakla birlikte

vagotominin yeterliliğini değerlendirmede (119), ektopik gastrik mukozanın saptanmasında (120) ve erken mide kanserinin tanınmasında (121) yararlı olduğu gösterilmiştir.

Birçok farklı uygulama yöntemi denenmiş ancak yaygın olarak boyama öncesi asit salgısını stimüle eden bir ajan (oral yolla 250 µg pentagastrin) verildikten sonra işlem sırasında %0.5-5 sodyum bikarbonat solüsyonunu uygulanır. Ardından %0.3-0.5 oranında Kongo Kırmızısı püskürtülür. dakikalar içinde asit sekrete eden alanların mavi siyah renk aldığı, asit sekresyonu olmayan alanların ise kırmızı olduğu görülür.

2.2.2.8. Fenol Kırmızısı

Fenol Kırmızısı alkali ortamda sarı renkten kırmızı renge dönüşen reaktif bir boyadır. Temel kullanım alanı Helikobakter pylori enfeksiyonunun saptanmasıdır. Bakteri tarafından üretilen üreaz üreyi NH₃ ve CO₂'ye parçalar ve sonuç olarak ortamın pH değeri artar. Midedeki Hp varlığının ve yerleşiminin araştırılmasında sensitivitesi %100, spesifitesi ise %85 olarak bildirilmiştir (122).

İşlem öncesinde mide asit salgısının azaltılması için bir gün önce ptoron pompası inhibitörü veya intravenöz yolla 30 dakika öncesinden H₂ reseptör antagonisti verilir. Ayrıca anti mukotik bir ajan (dimethylpolysiloxane) ve antikolinerjik ilaç kullanmak gerekir. Bundan sonra %0.1 Fenol Kırmızısı ve %5 üre içeren solüsyon mukoza üzerine uygulanır. 2-3 dakika sonra H_h varsa renk sarıdan kırmızıya döner. Renk 15 dakika kadar izlenebilir (123). Safra asiti reflüsünde yanlış pozitif sonuç verebilir.

2.2.3. Güvenlik

Kromoendoskopi boyaların kullanılan konsantrasyonlarda nontoksik olması nedeniyle güvenli bir işlem olarak kabul edilir. Lugol solüsyonu ile görülen

retrosternal yanma ve bulantı %5'lik sodyum tiyosülfat ile tedavi edilir. Nadiren kimyasal özofajit ve gastrit oluşabilir. İyot hipersensitivitesi ve hipertroidisi olanlarda kullanılmamalıdır (124).

Metilen mavisi idrarı ve gaytayı maviye boyaması dışında zararsızdır. Barrett özofagusunda kullanıldığında beyaz ışıkla birlikte oksidatif DNA hasarı yaptığı bildirilmişse de klinik pratikte böyle bir etki görülmemiştir. Diğer boyalarla herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Kromoendoskopinin teknik komplikasyonları konvansiyonel endoskopi ile aynıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2010-Eylül 2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran ve son 6 ay içinde endoskopi yapılan ve İM saptanmış olan 26 erişkin hasta dahil edildi. Mide kanseri nedeniyle opere olan, kromoendoskopi işlemini kabul etmeyen veya kullanılan boyalara alerjisi olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri not edildikten sonra üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Endoskopist işlem sırasında intestinal metaplazi bulgusu saptayıp saptamadığını not etti. Daha sonra her hastadan Sydney protokolüne uygun olarak antrum, korpus ve fundustan ayrı ayrı ikişer adet rastlantısal biyopsi alındı ve etiketlendi.

Aynı seansta her hastaya kromoendoskopi uygulandı. Kromoendoskopi işlemi için mukolitik ajan olarak %10'luk N-asetil sistein ve boyama için sağlıklı mide mukozası tarafından tutulmayan ancak incebarsak ve kolon gibi absobtif epitel tarafından tutulan bir boya olan metilen mavisinin %0.5'lik çözeltisi seçildi. İşlem şu sırayla yapıldı:

Önce sprej kateter yardımıyla 20 cc %10'luk N-asetil sistein tüm mide mukozasına temas edecek şekilde enjekte edildi. Mukolitik etkinin oluşabilmesi için 3 dakika beklendi ve ardından aspire edildi.

Boyama için aynı sprej kateter ile %0.5'lik metilen mavisi çözeltisinden 30 cc tüm mide yüzeyine temas edecek şekilde uygulandı. Yine yeterli temas ve absorpsiyonun oluşabilmesi için 3 dakika beklendi.

Sonrasında bol su ile yıkama ve aspirasyon yoluyla fazla boyalar uzaklaştırıldı.

Sırasıyla antrum, korpus büyük kurvatura, korpus küçük kurvatura, kardiya ve fundus dikkatle gözlenerek boya tutan alanlar değerlendirildi. Boya tutulumu

gözlenen mukozal alanlardan biyopsi alındı ve alındığı bölgeye göre ayrı şişelerde etiketlendi. Her spesimen patolog tarafından inflamasyon, aktivite, atrofi, H. pilori ve İM yönünden değerlendirildi.

Patoloji sonuçlarına göre endoskopistin görsel değerlendirmesi, kromoendoskopi ve konvansiyonel endoskopinin hangisinin en başarılı test olduğu ve hangisinin ne oranda ek tanısal katkı sağladığı analiz edildi.

Analiz sırasında kromoendoskopi ve konvansiyonel endoskopi tüm biyopsi örneklerinde aynı sonucu verirse (İM pozitif ya da negatif) sonuçlar uyumlu kabul edildi. herhangi bir şekilde farklı sonuç alınmış ise sonuçlar uyumsuz olarak kabul edildi.

İstatistik çalışmaları için SPSS sürüm 18 kullanıldı.

Bu çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 11.05.2011 tarihli kararı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 12'si erkek (%46,2) ve 14'ü kadın (%53,8) idi. Hastaların yaşları 27 ile 63 arasında idi ve yaş ortalaması $50,34 \pm 2,11$ idi. Yalnızca bir hastanın (%3,8) ailede mide kanseri öyküsü vardı. 15 hastaya dispepsi (%57,6), 7 hastaya epigastrik ağrı (%26,9), 3 hastaya bulantı (%11,7) ve bir hastaya da anemi (%3,8) etyolojisini aydınlatmak amacıyla endoskopi kararı verildi. Hastaların endoskopik tanılarına bakıldığında 15 hastanın (%57,6) pangastrit, 6 hastanın (%23,1) eroziv pangastrit, 5 hastanın (%19,2) ise antral gastrit tanısı aldığı görüldü. 14 hastada (%53,8) Hp tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

	Toplam (n=26)
Yaş	50,34 ± 2,11 (27-63)
Cinsiyet E (%)	12 (46,2)
Ailede Mide CA Öyküsü	1 (3,8)
Endikasyon	
Dispepsi	15 (57,6)
Anemi	1 (3,8)
Epigastrik Ağrı	7 (26,9)
Bulantı	3 (11,7)
Endoskopik Tanı	
Antral Gastrit	5 (19,2)
Pangastrit	15 (57,7)
Eroziv Pangastrit	6 (23,1)
H. Piloni (+)	14 (53,8)

Çalışmaya alınan hastaların 7'sinde her iki yöntemle İM tespit edilemezken toplam 19 vakada İM tespit edildi. Kromoendoskopi ile vakaların %69,2'inde (n=18) İM tespit edilirken konvansiyonel endoskopi ile vakaların sadece %23'ünde (n=6) İM tespit edilebildi. Kromoendoskopi ile İM tespit edilen 18 vakanın biyopsi örnekleri incelendiğinde toplam 29 biyopsi örneğinde İM olduğu, konvansiyonel endoskopi ile ise toplam 17 biyopsi örneğinde İM varlığı görüldü.

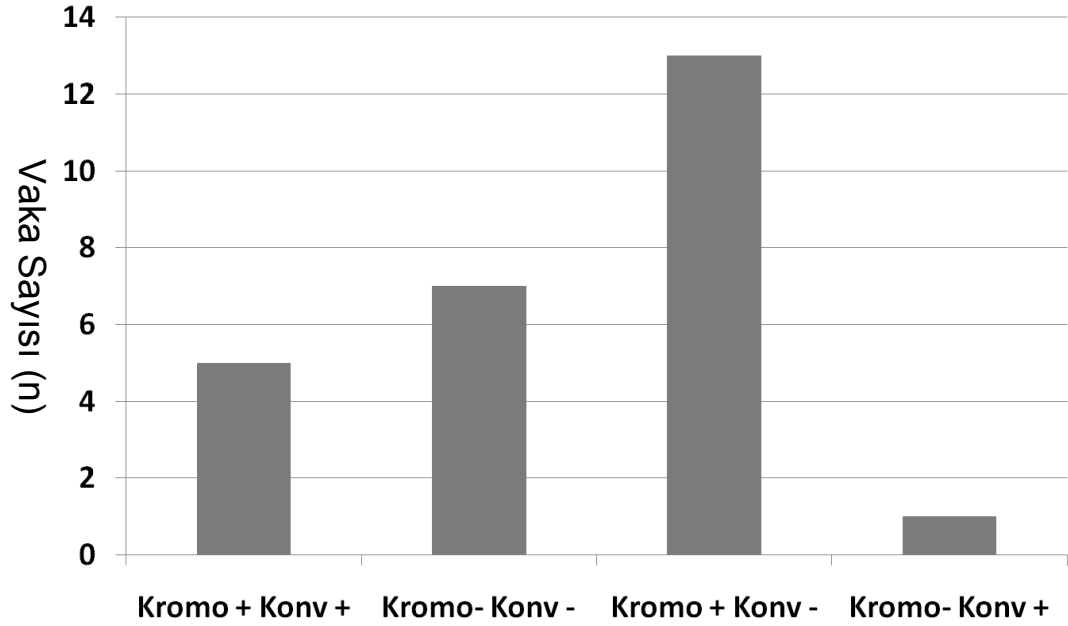
Midenin anatomik bölgelerinde İM sıklığına bakıldığında ise kromoendoskopi ile antrumda 14, korpusta 13 ve fundusta 2 biyopsi örneğinde İM tespit edilirken, konvansiyonel endoskopi ile antrumda 13, korpusta 2 ve fundusta 2 biyopsi örneğinde İM tespit edilebildi. Kromoendoskopinin özellikle korpustaki İM'nin tespit edilmesinde konvansiyonel endoskopiye oranla çok daha üstün olduğu bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Midede intestinal metaplazi tespit edilen biyopsi örneklerinin dağılımı

	Total (+) Biyopsi	Antrum	Korpus	Fundus
Kromo- endoskopi	29	14	13	2
Konvansiyonel Endoskopi	17	13	2	2

Mideden alınan biyopsi örnekleri incelendiğinde; her iki yöntem ile İM tespit edilen vaka sayısı 5, her iki yöntem ile İM tespit edilmeyen vaka sayısı 7 olarak bulundu. Böylece konvansiyonel ve kromoendoskopinin tam olarak uyum oranı %46,1 (n=12) olarak bulundu. 13 vakada kromoendoskopi İM varlığını yakalarken konvansiyonel endoskopi bu hastalarda İM tespit edemedi.

Sonuç olarak vakaların %50 sinde konvansiyonel endoksopinin İM varlığını gösteremediği ve kromoendoskopinin konvansiyonel yöntemle göre üstün olduğu bulundu. Sadece bir vakada konvansiyonel endokopi kromoendoskopiye üstün idi (Şekil 3).



Şekil 3. Kromoendoskopi ile konvansiyonel endoskopinin kıyaslanması

Konvansiyonel endoskopi ile İM tespit edilemeyen ancak kromoendoskopi sonrası İM varlığı tespit edilen hastaların özellikleri analiz edildiğinde; gruplar arasında yaş ($51,1 \pm 11,3$ vs $49,5 \pm 10,5$, $p=0,710$), atrofi ($4/13$ vs $2/13$, $p=0,675$) ve Hp ($7/13$ vs $3/13$, $p=0,688$) varlığı açısından belirgin bir fark bulunmadı. Konvansiyonel endoskopinin İM'yi tespit edemediği vakaların daha çok erkek olduğu görüldü ($\%69,2$ vs $\%23$, $p=0,047$) (Tablo 5).

Tablo 5. Konvansiyonel endoskopi ile İM tespit edilemeyen vakaların özellikleri

	Konvansiyonel Endoskopi (-) Kromoendoskopi (+)	Diğer Hastalar	P değeri
Yaş	51,1 ± 11,3	49,5 ± 10,5	0,710
Cinsiyet (E)	9/13	3/13	0,047
Atrofi varlığı	4/13	2/13	0,675
Displazi	1/13	0/13	-
H. Piloni (+)	7/13	3/13	0,688

Endoskopistin görsel değerlendirmesinin İM tespitinde ne kadar başarılı olduğu analiz edildi. Endoskopist işlem sırasında tüm vakalarda İM düşünüp düşünmediğini not etti. 26 hastanın 10'unda endoskopist midede İM olduğunu düşündü. Bu vakaların 2 tanesinde İM tespit edilmedi, 2 tanesinde endoskopistin şüphelendiği yer dışında bir yerde İM bulundu. Sadece 6 hastada (%60) endoskopistin görsel olarak İM düşündüğü bölgede İM tespit edilebildi.

Endoskopistin İM olmadığını düşündüğü vaka sayısı 16 idi. Bu vakaların 4 tanesinde İM tespit edildi. 5 vakada başka bir bölgede İM bulundu, 7 vakada ise endoskopistin İM olmadığını düşündüğü yerde İM tespit edilmedi (%43,7 doğruluk oranı bulundu). Tüm vakalar değerlendirildiğinde endoskopist 26 vakanın 13'ünde doğru yorumda bulundu. Endoskopistin görsel değerlendirmesinin total başarı oranı %50 olarak bulundu.

Tablo 6. Endoskopistin midede İM tespitinde görsel değerlendirmesinin başarısı

✓ Endoskopistin İM (+) olduğunu düşündüğü n=10 hastada:

- n=2 hastada İM tespit edilmedi
- n= 2 hastada başka bir yerde İM tespit edildi
- n= 6 hastada İM tespit edildi (%60 başarı sağladı)

✓ Endoskopistin İM olmadığını düşündüğü n=16 hastada:

- n= 4 hastada İM tespit edildi
- n= 5 hastada başka bir yerde de İM tespit edildi
- n= 7 hastada İM tespit edilmedi (%43,7 başarı sağladı)

Sonuç olarak kromoendoskopi, İM tespitinde konvansiyonel endoskopiye oranla daha başarılı bulundu (%69,2 vs %23). Özellikle korpustaki İM'lerin tespitinde belirgin derecede üstün idi (%44,8 vs %11,7). Endoskopistin görsel değerlendirmesi kromoendoskopiye oranla daha başarısız idi (%50 vs %69,2).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Mide kanseri dünya üzerinde coğrafi, etnik ve sosyoekonomik farklılıklar olmakla birlikte en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde 2. sırada kadınlarda 3. sırada olan kanser türlerinden biridir (8). Mide kanserlerinin %90'ı adenokanserdir. Mide adenokarsinomu Lauren sınıflamasına göre histolojik olarak intestinal tip (diferansiye) ve diffüz tip (indiferansiye) olmak üzere iki kategoriye ayrılır (5). Bazı serilerde tüm mide kanserlerinin %70 kadarının intestinal tip olduğu bildirilmiştir (125).

Son yıllarda intestinal tip mide kanserinin patojenezinde Correa ve arkadaşları tarafından önerilen çok basamaklı gelişim modeli kabul görmektedir. Buna göre kanserin ilk basamağı Hp ile infekte normal mukozadan kronik gastrit gelişmesidir. Daha sonra sırayla atrofik gastrit, intestinal metaplazi, hafif ve ağır displazi ve mide kanseri basamakları birbirini izler (2).

Günümüzde erken dönem mide kanserinin ve midenin premalign lezyonlarının tespit edilmesi ile mide kanserinin tedavisinde kür sağlanabilmektedir (1). Bu durumda midenin premalign lezyonlarının saptanması için kullanılacak yöntemin etkinliği ve güvenilirliği önem kazanmaktadır. Correa ve arkadaşlarının önerdiği model dikkate alındığında geri dönüşüm potansiyeli olan intestinal metaplazi ve hafif displazinin saptanması erken tanı ve tedavi için önemli ara basamaklar olarak görünmektedir.

Birçok yazar özellikle mide kanseri riski taşıyan kişilerin takibinde premalign lezyonların saptanması için konvansiyonel endoskopiye ek olarak yeni yöntemlerin kullanılması konusunda hemfikirdir (126). Bununla birlikte hangi hastaların takip edileceği yeterince açık değildir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Kılavuzu Amerika için yalnızca mide kanseri riski taşıyan kişilere (ailede mide kanseri öyküsü olanlar veya mide kanserinin sık görüldüğü ülkelerden gelenler veya mide biyopsilerinde ek lezyonları olanlar) takip önermektedir (3).

Pratik uygulamalarda hekimlerin nasıl davrandığını araştırmaya yönelik olarak İngiltere'de yapılan bir çalışmada 984 gastroenterologa İM hastalarını nasıl takip ettikleri sorulmuştur. Katılımcıların %40'ı hastalarını rutin takip etmediğini yalnızca riskli hastaları takip ettiğini bildirmişlerdir. %60'ı ise hastalarını rutin takip ettiğini bildirmiş ancak takip stratejileri arasında farklılıklar olduğu görülmüştür. Takip önerenlerin %45'i endoskopi sırasında 3-5 biyopsi alırken %42'si 6-10 biyopsi aldığı belirtilmiştir. Katılımcıların %53'ü ise takipte NBI (narrow band imaging) veya kromoendoskopi gibi ek bir yöntem kullanılmıyormuş. Çalışmanın yazarları sonuç olarak İM gibi premalign lezyonların takibinde ulusal kılavuz ve standart takip şemaları gerektiğini bildirmiştir (4).

Kromoendoskopi konvansiyonel endoskopi işlemi sırasında bir spreysel kateter yardımıyla mukoza üzerine doğrudan püskürtülen boyalar sayesinde patolojik dokunun görünür hale gelmesini sağlamaktadır. İşlem hem oldukça ucuz hem de güvenilirdir (91). Absorbif bir boya olan metilen mavisi ile İM'nin etkin bir şekilde saptanabildiği uzun yıllardır bilinmektedir (96).

Konvansiyonel endoskopi ile metilen mavisi kullanılarak yapılan kromoendoskopinin gastrik İM'yi saptamadaki etkinliğini gösteren çok az çalışma yapılmıştır. Buna karşılık Barrett Özofagusunu araştıran daha fazla sayıda araştırma vardır (98,99). Morales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnızca kardiya bölgesinde daha önceden İM olduğu bilinen 24 hasta değerlendirilmiş. Konvansiyonel endoskopi ile alınan rastlantısal biyopsilerde %38 başarı sağlanırken metilen mavisi kullanılan kromoendoskopi ile başarı oranı %67 olmuştur (127).

Taghavi ve arkadaşlarının yaptığı ve daha önceden İM saptanmış olan 33 hastanın dahil edildiği çalışmada konvansiyonel endoskopi ile kromoendoskopi karşılaştırılmış. 24 hastada tam uyum (konvansiyonel ve kromoendoskopi sonuçları (İM+/-) aynı olan hastalar) olduğu, 8 hastada kromoendoskopinin, 1 hastada konvansiyonel endoskopinin üstün olduğu gösterilmiş (128).

Metilen mavisi ile yapılan kromoendoskopi erken mide kanseri tanısında da çalışılmış ve diğer tekniklerle kombine kullanımının etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (97).

Yukarıda değinildiği gibi günlük pratikte İM saptanan hastalarda özellikle de mide kanseri riski taşıyanlarda takipte nasıl bir yol izleneceği açık değildir. İM saptanmasında etkinliği gösterilen magnifiye endoskopi, NBI gibi teknikler pahalı ekipmanlar gerektirmesi nedeniyle özel merkezlerde yapılabilmektedir. Gastroenteroloji polikliniklerinde az sayıda rastlanılmayan bu hastaların takibinde daha etkin, ucuz ve daha pratik bir yöntem olan ihtiyaç devam etmektedir.

Bu çalışmadaki amaç basit, güvenli ve ucuz bir yöntem olan kromoendoskopinin mevcut ihtiyacı karşılamada yeterli olup olmayacağını araştırmaktır. Daha önce vurgulandığı gibi metilen mavisinin İM'yi tespit etmekteki etkinliği kanıtlanmıştır. Kromoendoskopide kullanılan boyalar içinde en ucuz materyallerden biri olan ve kolayca uygulanabilen metilen mavisi tüm bu nedenlerle en iyi seçenek olarak görünmektedir. Kromoendoskopi işlemi mukolitik ajanın ve boyanın etkisi için beklenmesi gereken ek sürelerle birlikte konvansiyonel endoskopiden yaklaşık olarak en çok 10 dakika kadar daha uzun sürmektedir. Kromoendoskopinin komplikasyon riski konvansiyonel endoskopi ile benzerdir. Çalışmaya katılan hastalarımızdan hiçbirinde komplikasyon gelişmemiş ve hastalar işlemi oldukça iyi tolere etmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda daha önceden İM saptanmış olması iki yöntemin etkinliğini karşılaştırmak açısından önemlidir. Çalışmanın asıl amacının İM varlığı bilinen hastaların takipleri için etkin bir yöntem saptamak olduğu düşünüldüğünde bu hastaların seçilmesi anlamlı olmaktadır.

Çalışmada önceden İM olduğu bilinen 26 hastadan konvansiyonel endoskopi sırasında antrum, korpus ve fundus olmak üzere üç ayrı bölgeden biyopsiler alınmış, bu biyopsi sonuçları kromoendoskopi ile boya tutan bölgelerden alınan biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Biyopsi sayılarındaki fazlalık çalışmanın gücünü artırmaktadır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde açıkça görülmektedir ki kromoendoskopi İM'nin saptanmasında konvansiyonel endoskopiye göre daha üstündür (%69,2 vs %23). Bu üstünlüğün konvansiyel endoskopide kolaylıkla atlanabilecek olan korpusa yerleşen lezyonlarda daha belirgin olması (kromoendoskopide %44,8

konvansiyonel endoskopide %11,7) yöntemin değerini artırmaktadır. Raslantısal biyopsiler alınarak korpus lezyonlarının değerlendirilmesi alanın genişliği nedeniyle yetersiz olabilmektedir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında korpustaki premalign lezyonların tespitinde kromoendoskopi gibi ek bir yöntemin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Hastalardan yalnızca bir tanesinde displazi tespit edilmiştir. Displazi kromoendoskopik biyopsi mateyalinde saptanmış olmakla birlikte karşılaştırma yapılmamıştır.

Uyumluluk oranlarına bakıldığında konvansiyonel endoskopinin İM saptayamadığı 13 hastada (%50) kromoendoskopi ile İM saptanmış olması kromoendoskopinin üstünlüğünün bir başka göstergesidir. Kromoendoskopi yalnızca bir hastada konvansiyonel endoskopiye göre negatif sonuç vermiştir.

7 hastada her iki yöntemle de İM saptanamamıştır. Bu hastalarda daha önceden İM saptanmış olduğundan sonuç çelişkili görünmektedir. Negatif sonuç endoskopistten veya patologdan kaynaklanabileceği gibi geri dönüşümlü bir lezyon olan İM'nin 6 aylık takipte Hp tedavisi sonrası iyileşmiş olabileceği düşünülebilir. Her iki yöntemle de negatif sonucun görülmüş olması bu düşüncüyü daha anlamlı kılmaktadır. Bu düşünce kabul edildiğinde ise doğal olarak kromoendoskopinin ve konvansiyonel endoskopinin başarı oranları artacaktır (sırasıyla 25/26- %96,1, 13/26- %50).

Konvansiyonel endoskopinin negatif sonuç verdiği ancak kromoendoskopi ile İM saptanan hastalara bakıldığında erkek cinsiyetin anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür. Ancak her ne kadar atrofi, displazi ve Hp için yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamasa da kromoendoskopi ile bu bulguların daha çok sayıda hastada tespit edildiği görülmüştür. Hasta sayısının daha fazla olduğu başka bir çalışmayla bu farkın anlamlı olarak saptanabileceği öngörülebilir. Taghavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise korpusta kromoendoskopinin etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (128).

Çalışmada endoskopistin görsel başarısı da değerlendirilmiştir. Birçok protokolda rastlantısal biyopsiler alınarak takip önerilmektedir. Doğal olarak biyopsilerin alınacağı yerlerin başarısı endoskopistin gözlem gücüne dayanmaktadır. Bu açıdan yapılan değerlendirme önemlidir. Sonuç olarak endoskopistin sağladığı toplamda %50 görsel başarı oranı İM hastalarının takibi için yeterli olmayacaktır. Bu sonuç da neden takip için ek bir yöntem gerektiğini açıklamaktadır.

Çalışmada patolojik olarak İM tipinin belirlenmemiş olması bir dezavantaj gibi görünmektedir. Bilindiği gibi inkomplet tip gastrik intestinal metaplazilerin özellikle de Tip III varyantın; displazi ve erken mide kanseri alanları etrafında olduğu ve bu yüzden ileride bu hastalarda intestinal tip karsinoma gelişme riski olduğu saptanmıştır (61). Takip önerilen hastalar komplet tipten ziyade inkomplet tip İM'li hastalar olmaktadır. Fakat çalışmanın amacının tanı koymaktan çok bir takip yöntemi saptamak olduğu düşünüldüğünde ve İM tiplerinin boyama paternlerinin birbirinden farklı olmadığı dikkate alındığında bu eksiklik önemini yitirmektedir.

Literatürde bu konuda yayınlanmış çalışma sayısı oldukça azdır. Erken mide kanserinin tedavisinde sağlanan gelişmeler dikkate alındığında midenin premalign lezyonlarının takibi önem kazanmakta ve pratik bir sorun olmaya devam etmektedir. Kılavuzların objektif verilerin eksikliği nedeniyle sübjektif önerilerle yetinmek zorunda kaldığı bu konunun yeterince açıklığa kavuşması için benzer çalışmaların daha geniş hasta serileri ile yapılması gerektiği açıktır.

Sonuç olarak İM olduğu bilinen hastaların takibinde konvansiyonel endoskopi ile kromoendoskopinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bu çalışmada kromoendoskopinin konvansiyonel endoskopiye belirgin üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. Özellikle mide kanseri riski taşıyan ve İM tespit edilen hastaların takibinde NBI veya magnifiye endoskopi gibi daha etkin olduğu bilinen bir yöntem kullanma imkanı yoksa konvansiyonel endoskopi yerine güvenilir, ucuz ve etkili bir yöntem olan kromoendoskopinin kullanılması rasyonel bir seçim olacaktır.

6. ÖZET

İM midenin premalign lezyonlarından biridir. İM saptanan hastaların takibinde nasıl bir yöntem izlenmesi gerektiği yeterince açık değildir. Kılavuzlar mide kanseri insidansı nispeten düşük olan ülkelerde yalnızca mide kanseri riski olan hastaların takibini önermektedir. Bununla birlikte takipte nasıl bir yol izleneceği kesin olarak belirlenmediğinden hekimin kişisel kararına kalmış görünmektedir. Son yıllarda gelişen magnifiye endoskopi veya NBI gibi yöntemler kromoendoskopi ile birlikte kullanıldığında hastaların tanısında belirgin bir iyileşme sağlamaktadır. Ancak bu yöntemler günümüzde oldukça pahalı ve özel ekipmanlar gerektirmektedir.

Yaklaşık 40 yıldır güvenle kullanılmakta olan kromoendoskopinin birçok gastrointestinal lezyonun tanınmasında konvansiyonel endoskopiye olan üstünlüğü bilinmektedir. Birçok çalışmada gösterildiği gibi metilen mavisi kullanılarak yapılan kromoendoskopi İM saptamada etkili bir yöntemdir. Metilen mavisi ucuz, kolay erişilebilen ve uygulanması kolay olan absorbtif bir boyadır.

Literatürde özellikle hastaların takibinde kromoendoskopinin etkinliğini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmada uygulanması kolay ve ucuz olan kromoendoskopinin İM'nin takibinde konvansiyonel endoskopiye oranla ek bir katkı sağlayıp sağlayamayacağı araştırıldı.

Ocak 2010-Eylül 2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve son 6 ay içinde yapılan İM saptanmış olan 26 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Her hastaya konvansiyonel endoskopi yapıldı ve Sydney proyokolüne uygun olarak rastlantısal biyopsiler alındı. Daha sonra aynı seansta metilen mavisi kullanılarak kromoendoskopi yapıldı. Boya tuttuğu izlenen alanlardan biyopsi alındı. Hastaların biyopsi sonuçları değerlendirildi.

Sonuç olarak kromoendoskopi, İM tespitinde konvansiyonel endoskopiye oranla daha başarılı bulundu (%69,2 vs %23). Özellikle korpustaki İM'lerin tespitinde belirgin derecede üstün idi (%44,8 vs %11,7). Endoskopistinin görsel değerlendirmesi kromoendoskopiye oranla daha başarısız idi (%50 vs %69,2).

İM olduğu bilinen hastaların takibinde konvansiyonel endoskopi ile kromoendoskopinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bu çalışmada kromoendoskopinin konvansiyonel endoskopiye belirgin üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. Özellikle mide kanseri riski taşıyan ve İM tespit edilen hastaların takibinde NBI veya magnifiye endoskopi gibi daha etkin olduğu bilinen bir yöntem kullanma imkanı yoksa konvansiyonel endoskopi yerine güvenilir, ucuz ve etkili bir yöntem olan kromoendoskopinin kullanılması rasyonel bir seçim olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, et al. Lower risk of death from gastric cancer among participants of gastric cancer screening in Japan: a population-based cohort study. *Prev Med* 2007; 44:12.
2. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012 Jan;13(1):2-9.
3. Hirota WK et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:570-80.
4. Pandey R et al. Management of gastric intestinal metaplasia in the UK: a preliminary survey. *Gut* 2011;60 Suppl 1.
5. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31.
6. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:765.
7. Miyamoto A, Kuriyama S, Nishino Y, et al. Lower risk of death from gastric cancer among participants of gastric cancer screening in Japan: a population-based cohort study. *Prev Med* 2007; 44:12.
8. World Cancer Report. Stewart BW, Kleihues P (Eds), IARC Press, Lyon 2003
9. Hohenberger P, Gretschel S. ,Gastric cancer, *Lancet.* 2003 Jul 26;362(9380):305-15.

10. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
11. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl 8): S4-66.
12. TC. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>.
13. Fitzsimmons D, Osmond C, George S, Johnson CD. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *Br J Surg*. 2007;94(9):1162.
14. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75.
15. Huang XE, Tajima K, Hamajima N, et al. Effects of dietary, drinking, and smoking habits on the prognosis of gastric cancer. *Nutr Cancer* 2000;38:30-36.
16. You WC, Zhang L, Yang CS, et al. Nitrite, N-nitroso compounds, and other analytes in physiological fluids in relation to precancerous gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:47.
17. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis* 2006; 27:1497.
18. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1424.
19. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150:2022.

20. Jon R.Kelley, John M. Duggan, Commentary, Gastric cancer epidemiology and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(2003) 1–9.
21. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, liver Fukes and Helicobacter pylori. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.
22. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58: 4255-9.
23. G. Nardone, A. Rocco, P. Malfertheiner, Review article: Helicobacter pylori and molecular events in precancerous gastric lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 261–270.
24. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127.
25. Pelayo Correa, Jeanmarie Houghton, Carcinogenesis of Helicobacter Pylori, *Gastroenterology* 2007; 133:659–672.
26. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359.
27. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1280.
28. Hansson LE, Nyrén O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335:242.
29. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1037.

30. Hemminki K, Sundquist J, Ji J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007; 96:1272.
31. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2 –year experience of a population –based registry. *Cancer*. 1990; 66:2047–2051.
32. Christian T.K.-H.Stadtlander, John W.Waterbor. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20(12);2195–2207.
33. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1680
34. Moss S.F. Review article: cellular markers in the gastric precancerous process. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:91–109.
35. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res* 2011; 17:2693.
36. Locke GR 3rd, Talley NJ, Carpenter HA, et al. Changes in the site- and histology-specific incidence of gastric cancer during a 50-year period. *Gastroenterology* 1995; 109:1750.
37. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
38. Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia,A Clinical Perspective,*J Clin Gastroenterol* 2003;36; 29-36.
39. Kato I, Tominaga S, Ito Y, et al. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analyses. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1041.

40. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J Cancer* 1993; 53:70.
41. Islami F, Sheikhattari P, Ren JS, Kamangar F. Gastric atrophy and risk of oesophageal cancer and gastric cardia adenocarcinoma--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22:754.
42. Kawaguchi H, Haruma K, Komoto K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. *Helicobacter pylori* infection is the major risk factor for atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:959–962.
43. Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia, A Clinical Perspective, *J Clin Gastroenterol* 2003;36; 29-36.
44. Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach. *Cancer* 1994; 74:556-64.
45. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, Bergstrom R, Josefsson S, Chow WH, Fraumeni JF Jr, Adami HO. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9.
46. W.K.Leung, J.J.Y. Sung. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209–1216.
47. Yuasa Y. Control of gut differentiation and intestinal-type gastric carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003;3: 592–600.
48. Kawachi T, Kurisu M, Numanyu N, Sasajima K, Sano T. Precancerous changes in the stomach. *Cancer Res.* 1976 Jul;36(7 PT 2):2673-7.
49. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology* 1980;4:271-9.
50. Dixon MF. Prospects for intervention in gastric carcinogenesis:reversibility of gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Gut* 2001;49:2-4.

51. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001;6:294-9.
52. Gregory Y. Lauwers. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;36 (Suppl-1):37-43.
53. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209-16.
54. McColl KE, El-Omar E, Gillen D. The role of H. Pylori in the pathophysiology of duodenal ulcer disease and gastric cancer. *Semin Gastrointest Dis* 1997;8:142-55.
55. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Kang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss and enhances Helicobacter colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.
56. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P, Salgado C, Belo L, Peixoto A, Bravo JC, Bravo LE. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001;158:647-54.
57. Prinz C, Schoniger M, Rad R, Becker I, Keiditsch E, Wagenpfeil S, Classen M, Rosch T, Schepp W, Gerhard M. Key importance of the Helicobacter pylori adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. *Cancer Res* 2001;61:1903-9.
58. Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia type and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9
59. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, et al. Evaluation of the applicability of the gastric carcinoma risk index for intestinal type cancer in Japanese patients infected with Helicobacter pylori. *Virchows Arch* 2000;436:585-7.

60. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 784-9.
61. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia Type III who are closely followed up. *Gut* 1991;32:1110-3.
62. Silvia S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow-up study. *Gut* 1990;31:1097-104.
63. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151:121.
64. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:133.
65. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109:138.
66. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The longterm results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-81.
67. Tepes B. Can gastric cancer be prevented? *J Physiol Pharmacol*. 2009 Dec; 60 Suppl 7:71-7
68. Hassan C, Zullo A, Di Giulio E, Annibale B, Lahner E, De Francesco V, Ierardi E. Cost-effectiveness of endoscopic surveillance for gastric intestinal metaplasia. *Helicobacter*. 2010 Jun;15(3):221-6.
69. den Hoed CM, van Eijck BC, Capelle LG, van Dekken H, Biermann K, Siersema PD, Kuipers EJ. The prevalence of premalignant gastric lesions in

asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2011 May;47(8):1211-8.

70. Shin WG, Kim HU, Song HJ, Hong SJ, Shim KN, Sung IK, Kim JG; The Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. Surveillance Strategy of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in a Country with a High Prevalence of Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2011 Oct 8.
71. Yoon H, Kim N, Lee HS, Shin CM, Park YS, Lee DH, Park DJ, Kim HH, Jung HC. Effect of endoscopic screening at 1-year intervals on the clinicopathologic characteristics and treatment of gastric cancer in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Dec 6.
72. Gregory Y. Lauwers. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;36 (Suppl-1):37-43.
73. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:498.
74. Cyrus R. Kapadia, Gastric Atrophy, Metaplasia, and Dysplasia, A Clinical Perspective, *J Clin Gastroenterol* 2003;36; 29-36.
75. Tumours of the Digestive System. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics, Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds), IARC Press, Lyon, France 2000.
76. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; 250:878.
77. Oliveira FJ, Ferrao H, Furtado E, et al. Early gastric cancer: report of 58 cases. *Gastric Cancer* 1988; 1: 51-6.

78. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-9.
79. Fukutomi H, Sakita T. Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospitals and institutes in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1984; 14: 169-79.
80. Pertl A, Jagoditsch M, Jatzko GR, et al. Long-term results of early gastric cancer accomplished in a European institution by Japanese-type radical resection. *Gastric Cancer* 1999; 2: 115-21.
81. Lawrence M, Shiu MH. Early gastric cancer: 28-year experience. *Ann Surg* 1991; 213: 327-34.
82. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1998; 41: 142-50.
83. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English edition. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24.
84. Nakayoshi T, Tajiri H, Matsuda K, et al. Magnifying endoscopy combined with narrow band imaging system for early gastric cancer: correlation of vascular pattern with histopathology (including video). *Endoscopy* 2004; 36:1080.
85. Bytzer P. Endoscopic follow-up study of gastric ulcer to detect malignancy: is it worthwhile? *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:1193.
86. The role of endoscopy in the management of the patient with peptic ulcer disease. Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1988; 34:21S.
87. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, et al. Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 708-13.
88. Noda M, Kodama T, Atsumi M, et al. Possibilities and limitations of endoscopic resection for early gastric cancer. *Endoscopy* 1997; 29: 361-5.
89. Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994; 4:297.

90. Altın, Mehmet. Erken mide kanseri tanısında endoskopi, kromoskopi ve endosonografi. *Endoskopi Dergisi* 1992; 2:44-51.
91. The ASGE Technology Committee. Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66, No. 4.
92. Lo A, Guelrud M, Essenfled H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:377.
93. Sakai Y, Eto R, Kasanuki J, et al. Chromoendoscopy with indigo carmine dye added to acetic acid in the diagnosis of gastric neoplasia: a prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:635.
94. Pohl J, May A, Rabenstein T, et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007; 39:594.
95. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 1998; 83:220.
96. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, et al. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:696.
97. Tatsuta M, Iishi H, Okuda S, Taniguchi H. Diagnosis of early gastric cancers in the upper part of the stomach by the endoscopic Congo red-methylene blue test. *Endoscopy* 1984; 16:131.
98. Ormeci N, Savas B, Coban S, Palabiyikoglu M, Ensari A, Kuzu I, Kursun N: The usefulness of chromoendoscopy with methylene blue in Barrett's metaplasia and early esophageal carcinoma. *Surg Endosc* 2008;22:693–700.

99. Kouklakis GS, Kountouras J, Dokas SM, et al. Methylene blue chromoendoscopy for the detection of Barrett's esophagus in a Greek cohort. *Endoscopy* 2003; 35:383.
100. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Accuracy of magnifying endoscopy with methylene blue in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia and short-segment Barrett's esophagus in Japanese patients without *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:189.
101. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:880.
102. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47:880.
103. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:498.
104. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003; 362:373.
105. Herlin P, Marnay J, Jacob JH, et al. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. *Endoscopy* 1983;15:4-7.
106. Contini S, Consigli GF, Di Lecce F, et al. Vital staining of oesophagus in patients with head and neck cancer: still a worthwhile procedure. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:5.
107. Seitz JF, Monges G, Navarro P, et al. [Endoscopic detection of dysplasia and subclinical cancer of the esophagus. Results of a prospective study using toluidine blue vital staining in 100 patients with alcoholism and smoking]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:15.

108. Chobanian SJ, Cattau EL Jr, Winters C Jr, et al. In vivo staining with toluidine blue as an adjunct to the endoscopic detection of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1987; 33:99.
109. Giler S, Kadish U, Urca I. Use of tolonium chloride in the diagnosis of malignant gastric ulcers. *Arch Surg* 1978; 113:136.
110. Amano Y, Kushiyama Y, Ishihara S, et al. Crystal violet chromoendoscopy with mucosal pit pattern diagnosis is useful for surveillance of short-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 21-6.
111. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. *Colorectal Dis* 2004; 6:369.
112. Amano Y, Komazawa Y, Ishimura N, et al. Two cases of superficial cancer in Barrett's esophagus detected by chromoendoscopy with crystal violet. *Gastrointest Endosc* 2004;59:143-6.
113. Hurlstone DP, Cross SS, Brown S, et al. A prospective evaluation of high-magnification chromoscopic colonoscopy in predicting completeness of EMR. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:642.
114. Fu KI, Sano Y, Kato S, et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy* 2004;36: 1089-93.
115. Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, et al. High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996; 110:1253.
116. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33:1001.

117. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53:256.
118. Ikeda K, Sannohe Y, Araki S, Inutsuka S. Intra-arterial dye method with vasomotors (PIAD method) applied for the endoscopic diagnosis of gastric cancer and the side effects of indigo carmine. *Endoscopy* 1982; 14:119.
119. Donahue PE, Bombeck CT, Yoshida J, Nyhus LM. The simplified endoscopic Congo Red test for completeness of vagotomy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 163:287.
120. Mann NS, Mann SK, Rachut E. Heterotopic gastric tissue in the duodenal bulb. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:303-6.
121. Iishi H, Tatsuta M, Okuda S. Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red--methylene blue test. *Endoscopy* 1988; 20:78.
122. Kohli Y, Kato T, Ito S. Helicobacter pylori an chronic atrophic gastritis. *J Gastroenterol* 1994; 29 Suppl 7:105.
123. Iseki K, Tatsuta M, Iishi H, et al. Helicobacter pylori infection in patients with early gastric cancer by the endoscopic phenol red test. *Gut* 1998; 42:20.
124. Sreedharan A, Rembacken BJ, Rotimi O. Acute toxic gastric mucosal damage induced by Lugol's iodine spray during chromoendoscopy. *Gut* 2005;54:886-7.
125. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 72:424.
126. Denis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:831-8.

127. TG Morales, A Bhattacharyya, E Camargo. Methylene blue staining for intestinal metaplasia of the gastric cardia with follow-up for dysplasia. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 48, Issue 1, Pages 26-31, July 1998.
128. Taghavi SA, Membari ME, Eshraghian A. Comparison of chromoendoscopy and conventional endoscopy in the detection of premalignant gastric lesions. *Can J Gastroenterol*. 2009 Feb;23(2):105-8.