



T. C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ NEDENİYLE GASTREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
AMELİYAT SONRASI HIZLANDIRILMIŞ İYİLEŞME PROTOKOLÜ
UYGULAMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Servet TALİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İsmail OKAN

TOKAT

2013

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve desteğini her zaman yakından hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN'e; kliniğe adım attığım ilk günden bu güne kadar servis ve ameliyathanedeki çalışmalarında sabır ve hoşgörüsü ile beni daima daha iyi bir cerrah olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve cerrahi sanatının temel prensiplerini öğrenmemde çok büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin Ayhan KAYAOĞLU'na; deneyim ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren, öğretme konusunda özveri ve sabrını esirgemeyen, gerek cerrahi alanında gerekse sosyal alanda görüş ve fikirleri ile yolumu aydınlatan tez hocam Doç. Dr. İsmail OKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Erdinç YENİDOĞAN'a;

Bu meslekte olgunlaşmamda emekleri geçen ve her zaman yakın desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Haluk ALAGÖL'e, Doç. Dr. Namık ÖZKAN'a, Doç. Dr. Ömer Faik ERSOY'a ve Doç. Dr. Alper ÇELİK'e;

İhtisas eğitimimi, sevinçli ve üzüntülü anları birlikte paylaştığımız Op. Dr. Mehmet İlhan YILDIZ'a, Op. Dr. Vural İMREN'e, Op. Dr. Tamer ŞİMŞEK'e ,Op. Dr. Zeki ÖZSOY'a ve Dr. Kübra BAKLACI'ya;

Asistanlık dönemimde yardımlarını devamlı hissettiğim servis, yoğun bakım, endoskopi ünitesi, ameliyathane hemşirelerine ve personeline;

Her an yanımda olan, sonsuz özveride bulunan ve beni sevgileriyle destekleyen sevgili eşim Melahat, biricik evlatlarım Zeynep Asya ve Yusuf Eren'e, anneme, babama ve tüm aile bireylerime teşekkür ederim.

Dr. Servet TALİ

ÖZET

GİRİŞ

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, cerrahi teknikteki ilerlemeler, yoğun bakım ve perioperatif dönemin anlaşılması için yapılan fizyolojik çalışmalar ameliyat sonrası iyileşme dönemindeki birçok eski alışkanlığın sorgulanmasına ve değişmesine yol açmıştır. Son zamanlarda seçilmiş ameliyatlara için uygulanan multimodal rehabilitasyonun Ameliyat Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (ASHİ) adı altında bir protokol çerçevesinde uygulanmasının postoperatif stresin azalmasına, güvenli ve hızlandırılmış bir iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Bir ekip çalışması gerektiren bu yöntem şimdiye kadar kolorektal, pankreatik, ürolojik ve jinekolojik cerrahi sonrasında başarıyla kullanılmış ve hasta için güvenli, efektif ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Mide cerrahisi sonrasında multimodal rehabilitasyon öğelerinin bir kısmının kullanıldığı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen bir bütün halinde ASHİ'nin uygulandığı çalışma sayısı çok azdır. Bu çalışmada mide kanseri nedeniyle gastrektomi uygulanmış hastalarda ASHİ protokolü uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde mide kanseri nedeniyle gastrektomi uygulanacak hastalara 2010 yılından itibaren prospektif hazırlanmış bir protokol çerçevesinde ASHİ protokolü uygulandı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri, ameliyatın şekli, boyutu, tümörün özellikleri, patolojik inceleme sonuçları, ameliyat sonrası protokole uyumları, hastaların iyileşme süreci, komplikasyonlar, morbidite ve mortalite bilgileri, postoperatif yatış süreleri retrospektif değerlendirildi.

BULGULAR

Kliniğimizde 29 hasta ASHİ protokolü ile takip edildi. Hastaların yaş ortalaması 66.86 ± 8.33 iken, 23 hasta erkek, 6 hasta ise kadındı. 24 hastaya total (% 82), 5 hastaya ise distal subtotal gastrektomi (% 18) uygulandı. Patolojik inceleme sonrası hastaların 4'ü Evre I (% 13.8), 5'i Evre II (% 17.4), 10'u Evre III (% 34.4), 10'u ise Evre IV (% 34.4) olarak bulundu. Hiçbir hastaya postoperatif ileus

nedeniyle yeniden nazogastrik ve nazojejenual entübasyon yapılmadı. Postoperatif takip sırasında 8 hastada komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlardan hiçbirini için ek cerrahi uygulanmadı. Hastaların ortalama yatış süresi 9.13 ± 3.17 gün olarak bulundu. Takip edilen hastalarda ameliyat sonrası bir aylık sürede mortalite gelişmedi. Bir hasta (% 3.4) ise yara yeri enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yeniden kabul edilerek yatırıldı.

SONUÇ

Mide kanseri sonrası hastalarda ASHİ protokolünün uygulanması güvenli, etkin bir yöntemdir. ASHİ hastalarda postoperatif komplikasyon gelişmesini ve yeniden başvuruları arttırmadan erken iyileşmeye katkıda bulunur.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) has been shown to be a safe, efficient and cost-effective postoperative care program for colorectal, pancreatic, urologic and gynecologic surgeries. Although some of the components of program have been studied and proven to be effective for postoperative gastric cancer care, the studies evaluated the complete implementation as part of postoperative care are quite rare. The present study aimed to evaluate the safety and effectiveness of ERAS protocol in patients who underwent gastrectomy for gastric cancer.

MATERIAL AND METHOD

We used a pre-prepared sheet to implement ERAS protocol for perioperative care of patients who underwent gastrectomy due to gastric cancer since 2010. The demographic features, clinical and operative histories, pathological characteristics, the compatibility to protocol, postoperative complications, morbidity and mortality readmission rates and postoperative length of hospital stay were evaluated.

RESULTS

Twenty nine patients used ERAS protocol during specified time period. The mean age of patients were 66.86 ± 8.33 and 23 patients were male and 6 patients were females. Twenty four patients (82%) underwent total gastrectomy, and five patients (18%) distal gastrectomy. Pathological examination revealed that four patients (13.8%) were in Stage I, five patients (17.4%) Stage II, 10 patients (34.4%) Stage III, 10 patients (34.4%) Stage IV. None of the patients required reinsertion of nasogastric tube for postoperative ileus. Eight patients developed complications during postoperative period. No surgical interventions was required for complications. The mean length of hospital stay was 9.13 ± 3.17 days. No mortality was noticed in one-month after surgery. The rate of readmission was 3.4% (one patient with wound infection admitted to the ward).

CONCLUSION

ERAS program was safe and effective for patients who underwent gastrectomy due to gastric cancer. ERAS might contribute to the improvement of postoperative care without increasing the complications and readmissions

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR.....	IX
TABLolar	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Mide Embriyolojisi	5
2.3. Mide Histolojisi	6
2.4. Mide Fizyolojisi	6
2.5. Mide Anatomisi	9
2.6. Mide Kanseri	13
2.6.1. Epidemiyoloji.....	13
2.6.2. Etyoloji.....	14
2.6.3. Tanı	18
2.6.4. Patoloji.....	21
2.6.5. Evreleme	25
2.6.6. Mide Kanserinin Yayılım Mekanizması.....	26
2.6.7. Mide Kanserinde Tedavi.....	27
2.6.7.1. Cerrahi Tedavi	27
2.6.7.2 Medikal Tedavi	30
2.6.7.3. Radyoterapi.....	32
2.6.8. Cerrahi Komplikasyonlar.....	33
2.6.9. Takip	33
2.6.10. Ameliyat Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (ASHİ).....	34
3. MATERYAL VE METOD.....	40
3.1. Çalışma Dizaynı ve Gruplar	40
3.2. İstatistiksel Yöntem	42

4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	55
7. EK 1-2.....	56
8. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

- UICC: Union for International Cancer Control
AJCC: American Joint Committee on Cancer
HCl: Hidroklorik Asit
H₂O: Su
İF: İntrinsik Faktör
CCK-PZ: Kolesistokinin-Pankreoenzimin
GİP: Gastrik İnhibitor Polipeptit
VİP: Vazoaktif İntestinal Polipeptit
CEA: Karsinoembriyonik Antijen
CA 19-9: Karbonhidrat Antijeni 19-9
GİS: Gastrointestinal Sistem
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
JRSGC: Japanese Research Society for Gastric Cancer
FAM: 5-Florourasil, Doksorubisin, Mitomisin
ELF: Etoposit, Lökovorin, 5-Florourasil
EAP: Etoposit, Doksorubisin, Sisplatin
FAP: 5-Florourasil, Doksorubisin, Sisplatin
ECF: Epirubisin, Sisplatin, 5-Florourasil
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group
RT: Radyoterapi
ERAS: Enhanced Recovery After Surgery
ASHİ: Ameliyat Sonrası Hızlandırılmış İyileşme
DM: Diabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

CRP: C-Reaktif Protein
INR: International Normalized Ratio
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ES: Eritrosit Süspansiyonu
NG: Nazogastrik
NSAİİ: Non-Steroid Antiienflamatuvar İlaç
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
PCA: Patient-Controlled Analgesia

TABLolar

<u>Tablolar</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 1:	Çalışma protokolümüz ile kolorektal ASHİ protokolünün karşılaştırılması	42
Tablo 2:	Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları	43
Tablo 3:	Hastaların ASHİ çalışma protokolüne uyumları	45
Tablo 4:	Yapılan ameliyat ve patolojik tümör evrelemesi	46
Tablo 5:	Postoperatif komplikasyonlar	46
Tablo 6:	Mide kanseri cerrahisinde ASHİ protokolü uygulanmasının sonuçları	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, cerrahi tekniktaki ilerlemeler, yoğun bakım ve perioperatif dönemin anlaşılması için yapılan fizyolojik çalışmalar ameliyat sonrası iyileşme dönemindeki birçok eski alışkanlığın sorgulanmasına ve değişmesine yol açmıştır. Son zamanlarda seçilmiş ameliyatlara için uygulanan multimodal rehabilitasyonun Ameliyat Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (ASHİ) adı altında bir protokol çerçevesinde uygulanmasının postoperatif stresin azalmasına, güvenli ve hızlandırılmış bir iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. ASHİ programı ile yapılan müdahaleler ameliyat sonrası stresin azalmasına, dolayısıyla cerrahiye immünolojik ve nörohumoral cevabın kontrolüne yol açar. Bu program neticesinde görülen hızlı iyileşme ve postoperatif komplikasyonlarda azalma temelde buna dayanmaktadır. ASHİ hastanın pre-, intra-, ve postoperatif dönemini kapsayan bir dizi iyi organize edilmiş girişim ve müdahaleden oluşmaktadır. Hastanın ameliyat öncesi işlemler ve program açısından bilgilendirilmesi, danışmanlık verilmesi, ameliyat öncesi konsültasyonlar ve egzersizlerle optimal hazırlık sağlanması, ameliyat süresince minimal doku travması ve cerrahi girişim uygulanması, ameliyat sonrasında erken enteral beslenme, mobilizasyon sağlanması, uygun analjezik kullanımıyla ağrının kontrol edilmesi gibi önceden belirlenmiş bileşenler uygulanır. Hastanın taburculuğu da belirlenmiş kriterlere göre yapılır. Burada üzerinde en fazla durulan üç ana bileşen; erken enteral beslenme, ağrının optimal yönetimi, agresif rehabilitasyonla beraber erken mobilizasyondur.

Bir ekip çalışması gerektiren bu yöntem şimdiye kadar kolorektal, pankreatik, ürolojik ve jinekolojik cerrahi sonrasında başarıyla kullanılmış ve hasta için güvenli, efektif ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Fakat burada asıl problem değişik çalışmalarda uygulanan protokollerde standardizasyon eksikliği olmasıdır. Birçok AHSİ protokolü multimodal rehabilitasyonun ana bileşenlerini (ağrı kontrolü, erken beslenme, erken mobilizasyon gibi) uygulamaktadır. Fakat protokolün geneline bakıldığında her kliniğin kendine özgü, çalışma ortamının ve alışkanlıkların özelliklerini yansıtır tarzda değişiklikleri olduğu görülmektedir. Birçok çalışmada erken enteral beslenmeden bahsedilmesine rağmen diyet özellikleri verilmemiştir.

Aynı şekilde erken mobilizasyon belirtilmesine rağmen mobilizasyon miktarı ve süresi konusunda bilgi verilmemektedir. Dolayısıyla standardizasyonun olmayışı değişik merkezlerden gelen çalışmaların karşılaştırılmasını güçleştirmekte ve bu protokollerin yaygın bir şekilde uygulanıma geçmesini zorlaştırmaktadır. Bu amaçla, kılavuzların belirlenmesi ve çalışmaların bu kılavuzlar eşliğinde yapılması karşılaştırılabilirliğini sağlayacaktır. ERAS (Enhanced Recovery After Surgery-ASHİ) Derneğinin kolorektal ve pankreas ile ilgili yayınlamış olduğu bir kılavuz bulunmaktadır. Ancak mide cerrahisi için henüz böyle bir hazırlık yayınlanmamıştır.

Mide cerrahisi sonrasında multimodal rehabilitasyon parametrelerinin bir kısmının kullanıldığı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen bir bütün halinde ASHİ'nin uygulandığı çalışma sayısı çok azdır. Mide cerrahisi sonrası bu protokollerin uygulanmasında kolorektal cerrahiye göre biraz daha gecikmiş olmasının sebepleri arasında ameliyat sonrası en çok korkulan komplikasyon olan anastomoz kaçağı ile sıklıkla karşılaşılması ve daha ciddi seyretmesi gelmektedir. Cerrahlar ameliyat sonrası anastomoz kaçağından emin olmak için enteral beslenmeyi olabildiğince geciktirmektedirler. Halen birçok merkezde opak solüsyonlarla anastomoz bütünlüğü değerlendirilerek enteral beslenmeye daha sonra başlanmaktadır. Ancak mide cerrahisi sonrası geleneksel takip protokolü kanıta dayalı tıp tarafından desteklenmemekte, çoğunlukla alınan eğitim ve cerrahların sezgisel yaklaşımlarına dayanmaktadır. Gerçekte ameliyat sonrası dren koyma, nazogastrik tüpü erken çekme, enteral gıdaya erkenden başlama gibi konularda yapılan çalışmalar anastomoz kaçağı ve diğer komplikasyon oranlarını arttırmadığını ve hatta bazı çalışmalarda azalttığını göstermiştir. Bu amaçla son derecede sınırlı sayıda birkaç çalışma mide rezeksiyonları sonrasında ASHİ protokolünün bütün olarak uygulanmasının hastaların postoperatif iyileşmelerine katkıda bulunduğunu, komplikasyonları arttırmadığını ve maliyet-etkin bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada mide kanseri nedeniyle gastrektomi uygulanmış hastalarda ASHİ protokolü uygulamasının güvenliğini ve etkinliğini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla kliniğimizde mide kanseri nedeniyle total veya distal subtotal gastrektomi yapılmış hastalarda önceden hazırlanmış bir protokol ile ASHİ uygulandı. Bu hastaların klinik, demografik, patolojik ve postoperatif takip verileri retrospektif

olarak değerlendirildi. Hastaların komplikasyonları, morbidite ve mortalite oranları, ameliyat sonrası postoperatif ileus gelişme oranları ve taburculuktan sonra yeniden hastaneye yatırımları saptanarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Mide kanseriyle ilgili ilk bulgular ilk kez milattan önce 1600 yıllarında George Ebers'in papirüslerinde rastlanmaktadır. Kanser ve karsinom kelimelerini ise ilk olarak Hipokrat kullanmış ve kanserin vücudun dışından içerisine doğru girerek hasara sebep olduğunu savunmuştur (1).

Milattan sonra 11. yüzyılda İbn-i Sina tarafından yazılmış olan 'El Kanun fit Tıb' adlı eserde mide kanserinin tanımına benzer ilk bulgulara rastlanmaktadır. 1835 yılında Dr. Jean Cruveilhier midenin selim ve habis tümörlerini tanımlamıştır. İlk mide rezeksiyonu 1879'da Fransız cerrah Jules Emile Pean tarafından yapılmıştır. Theodor Billroth 1881 yılında ilk başarılı subtotal rezeksiyon ve gastroduodenostomi yapılmıştır. Bundan 4 yıl sonra 1885'te Billroth, subtotal gastrektomi sonrası anastomozu gastrojejunostomi şeklinde yapmış ve günümüze kadar gelen Billroth I ve Billroth II ameliyatları tanımlamıştır. 1897'de Schlatter total gastrektomi operasyonunu gerçekleştirmiştir.

Mide kanserinin makroskopik sınıflandırılması ilk olarak Borrmann tarafından 1926 yılında yapıldı. Bu sınıflama halen kullanılmaktadır. Türkiye'de ilk mide tümörü rezeksiyonu 1925 yılında Prof. Dr. M. Kemal Öke tarafından yapılmıştır. Karışıklıklara engel olmak ve ortak bir dil kullanmak amacıyla Uluslararası Kansere Karşı Birlik (UICC) tarafından 1976 yılında TNM evreleme sistemi kabul edildi. 1987 yılında UICC ve AJCC evreleme sistemleri birleşerek tek bir evreleme sistemi oluşturdu. Bu sistem periyodik aralıklarla revize edilerek günümüzde aktif olarak kullanılmaktadır. İlk kez endoskopik mukoza rezeksiyonu Japon gastroenterolog Tada tarafından 1984 yılında T1 N0 evresindeki bir hastaya uygulanmıştır. Bu işlem cerrahi rezeksiyona eşdeğer sağkalım yanı sıra mükemmel bir hayat kalitesi sağlamıştır (2,3).

İlk laparoskopik mide rezeksiyonu 1993 yılında Abercrombie ve arkadaşları tarafından kanayan bir mide kanseri olgusuna uygulanmıştır. 1994 yılında Asencio-Arana laparoskopik olarak mide küçük kurvaturdaki bir tümöre evreleme yoluna gittiler. Aynı yıl Japon cerrahlar Kitano S., Iso Y. ve Moriyama M. laparoskopik Billroth I operasyonunu gerçekleştirdi. Bir yıl sonra Yamashita Y., Kurohiji T. ve Kakagawa T. erken evre mide kanseri için laparoskopik olarak mide rezeksiyonu yaptılar. Günümüzde ileri evre mide tümörleri için D2 diseksiyonu ile beraber laparoskopik total ve subtotal gastrektomiler uygulanmaktadır. Mide kanserleri için robotik cerrahi uygulaması ile mide rezeksiyonlarının yapıldığı birçok merkezden bildirilmiştir (4-5).

Cerrahi uygulamaların dışında günümüzde mide kanserinin tanı ve tedavisine yönelik moleküler, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar da hızla devam etmektedir.

2.2. MİDE EMBRİYOLOJİSİ

Mide embriyonik hayatta 4. haftada ön bağırsağın distal kısmından gelişim gösteren bir gastrointestinal sistem organıdır. Bu primordium ventrodorsale doğru genişlemeye devam eder ve sonraki 2 hafta primitif midenin dorsal kenarı ventral kenardan daha hızlı büyüyerek büyük kurvaturu oluşturur. Genişleyen mide, longitudinal aksı etrafında saat yönünde döner. Midenin bu dönme hareketi ventral kenarı (küçük kurvatur) sağa, dorsal kenarda sola doğru hareket ettirir. Orijinal sol kenar, ventral yüz ve orijinal sağ kenar, dorsal yüz haline gelir. Rotasyondan önce, midenin kranial ve kaudal uçları orta hattadır. Rotasyon ve midenin büyümesi sırasında kranial bölge sola ve hafifçe inferiora doğru hareket eder. Kaudal bölge ise sağa ve süperiora doğru hareket eder. Rotasyondan sonra, mide nihai pozisyonunu alırken longitudinal eksenini, transvers pozisyon almış olur. Bu rotasyon sonunda sol nervus vagus midenin ön duvarını uyarırken sağ nervus vagus, midenin arka duvarını uyarır. Mide abdominal kavitenin posterior duvarına dorsal mezenter (dorsal mezogastrium) ile asılıdır. Bu mezenter orijinalde orta hattadır fakat midenin

rotasyonu sırasında ve peritonun küçük kesesinin (bursa omentalis) oluşumu sırasında buradan taşınır (3).

8. ve 9. haftada mukozal ve submukozal gelişim görülür. Diğer gastrointestinal sistem organlarında görülen villus oluşumu görülmez ancak gastrik pili adı verilen yapılar ortaya çıkar. 10. hafta civarında pariyetal hücreler pilor ve kardiada ortaya çıkar. Asit salgısı ise 32. hafta civarında başlar. Bununla birlikte, intrinsik faktörün 11. haftadan sonra ortaya çıktığı ve giderek pariyetal hücrelerin sayısına paralel olarak arttığı bilinmektedir. Esas hücreler ise 12-13. haftalar civarında ortaya çıkar ama pepsinojen içeriği doğum anına kadar görüntülenemez (6).

2.3. MİDE HİSTOLOJİSİ

Mide duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propriya, oblik düz kas tabakası, sirküler düz kas tabakası, longitudinal düz kas tabakası ve seroza tabakalarından oluşur. Midenin 2/3 proksimal kısmında, mukoza; yüzeyde epitelial tabaka ve epitelin içine açılan glandlardan oluşur. Epitel; mukus ve alkalik sekresyonlarla mide iç yüzeyini korur. Glandların boyun kısmında *mukus salgılayan hücreler*; daha aşağıda pepsinojen salgılayan *şef hücreler*; hidroklorik asit (HCl) salgılayan *pariyetal hücreler*; yüzey epitel ve diğer gland hücrelerine dönüşebilen *progenitor hücreler* ve serotonin salgılayan *endokrin hücreler* bulunur. 1/3 distal kısımdaki mukozada ise yüzey epitel ve mukus salgılayan boyun hücreleri dışında gastrin salgılayan *G hücreleri* bulunur (7).

2.4. MİDE FİZYOLOJİSİ

Mide hem sekretuar hem de motor fonksiyonu ile sindirime yardımcı olur. Midenin motor fonksiyonları üç grupta toplanabilir:

1- Besinlerin depo edilmesi

2- Besinleri mide salgıları, dalgalar ve peristaltik dalgalar ile karıştırarak *kimus* adı verilen yarı sıvı bir oluşum haline getirmek

3- Besinlerin mideden duodenuma yavaş boşalmasını sağlamak

Mide özofagustan aldığı gıdayı duodenuma iletmekle görevli bir organdır. Mide dolduğu zaman peristaltik dalgalar yaklaşık her 20 saniyede bir antruma doğru ilerler. Konstriktör dalgalar midenin korpusundan antrumuna ilerledikçe, giderek daha da şiddetli dalgalar oluştururlar ve besinleri yüksek basınç altında pilora doğru iterler. Pilor basıncı 5 cm su (H₂O)'dur. Pilordan bir kaç mililitre antrum içeriği duodenuma geçmektedir. Besinlerin mide salgısı ile etkileşmesi sonucu barsağa geçen karışıma *kimus* denir. Kimusun kıvamı besin ile mide salgısının rölatif miktarı ve gelişen sindirim düzeyine göre değişir. Kimus görünümü bulanık, yarı sıvı süt görünümünde ya da hamur şeklinde olabilir.

Midenin boşalma hızını düzenleyen mekanizmalar hem mide hem de duodenum kaynaklıdır. Midede iki çeşit düzenleme mekanizması görülür:

1- Besinlerin mideyi gemesiyle uyarılan sinirsel (vagus ve sempatik sinirler) sinyaller

2- Midede salgılanan gastrin hormonu

Bu sinyallerin her ikisi de pilorun pompa gücünü artırırken, aynı zamanda piloru inhibe ederek mide boşalmasını hızlandırır. Duodenumdan gelen ve enterogastrik reflekse neden olan faktörler şöyle sıralanabilir:

1- Duodenumun gerilme derecesi

2- Duodenum mukozasında irritasyon

3- Duodenuma geçen kimusun asitlik derecesi

4- Kimusun osmolarite derecesi

5- Kimustaki bazı yıkım ürünleri özellikle protein ve bir dereceye kadarda yağ ürünleri.

Bu enterogastrik refleksler ile pilor pompası uyarılarak inhibe edilirken, pilorun kasılması da artırılır (8,9). Mide mukozasındaki hücrelerden mukus, mukoid

boyun hücrelerinden; pepsinojen, şef hücrelerden; HCl, parietal hücrelerden, intrinsik faktör (IF) ise argentaffin hücrelerden salgılanır.

Midenin sindirime katkısı son derece azdır. Her yemekten sonra yaklaşık 1 litre salgı oluşur. Alınan yemeklerdeki karbonhidratlar iyi çiğnendiğinde tükürükteki amilaz ile etkileşerek midede yüksek pH'da hidrolize olurlar. Mide pH'sı düşer düşmez amilaz inaktive olur. Proteinin sindirimine de midenin katkısı düşüktür. Proteinlerin sadece % 10-15'i peptonlara indirgenir. Her ne kadar mide pepsini kuvvetli bir proteolitik enzimse de sadece proteinlerin hidrolizini başlatabilir. Fakat proteinlerin mide asidi tarafından denatürasyonu pankreatik ve intestinal orjinli diğer proteolitik enzimlerin etkisini kolaylaştırır. Mide bezlerinin peptik ve müköz hücrelerinde birçok farklı tipte pepsinojen salgılanır. Pepsinojenler ilk salgılandıkları zaman inaktiftirler. Bununla beraber, midedeki hidroklorik asitle karşılaşınca ve özellikle daha önce oluşmuş pepsin de bulunuyorsa, aktif pepsine dönüşürler. Yüksek asit ortamda pepsin aktif bir proteolitik enzimdir, fakat pH yaklaşık 5 olduğu zaman çok az bir proteolitik aktivite göstererek, kısa sürede tamamen inaktif duruma geçer. Bu nedenle midede protein sindirimi için, hidroklorik asit sekresyonu, pepsin sekresyonu kadar önemlidir.

Parietal hücreler H^+-K^+ ATP-az ile H iyonunu K iyonu ile değiştirerek mide lümenine salgırlar. Bu salgılama işlemi enerji gerektiren bir iyon pompasıdır. Böylece salgılanmış potasyum iyonunun büyük bir kısmı reabsorbe olurken, hidrojen iyonları kanalcığa geçer. Kan ile mide lümeni arasında H iyonu konsantrasyonu farkının bir milyon kat olmasına karşılık mide mukozasından geri asit difüzyonu çok azdır. Bunun sebebi mukozanın yüzey hücrelerinin salgıladıkları mukus ve bikarbonattan oluşan mukoza bariyeridir. Midede gastrin, kolesistokinin-pankrezozimin (CCK-PZ), sekretin, enterogastron, gastrik inhibitör polipeptid (GİP), vazoaktif intestinal polipeptid (VİP), bulbogastron, gastrik lipaz, gastrik amilaz ve jelatinaz gibi enzimler de salgılanır. B12 vitamininin ileumda emilmesi için gerekli intrinsik faktör hidroklorik asitle birlikte oksintik hücrelerden salgılanır. Mide mukozasında da sürekli müköz hücre tabakası bulunur. Bu hücrelerin salgıladığı

visköz ve alkalın müsin, mide yüzeyini kayganlaştırdığı gibi mukozayı jel tabakası halinde kaplayarak mideyi korur.

Mide salgısı hem hormonal hem de sinirsel mekanizma ile düzenlenir. Sinirsel regülasyon vagus sinirinin parasempatik lifleriyle, hormonal regülasyon ise, başlıca gastrin hormonunun varlığında gerçekleşir. Vagus uyarısı ile bezlerden çok miktarda pepsin ve asit salgılanır. Fakat bu yolla salgılanan pepsin başka yollarla salgılanandan daha fazladır. Ayrıca vagus uyarısı ile gastrin salgısını da uyararak asit salgısını artırır. Besin mideye girdiği zaman mide mukozasının antrum bölgesindeki gastrin ya da G hücrelerini uyararak, gastrin hormonunun salgılanmasına neden olur.

Besinler iki yolla gastrin salgılatır. Birincisi, besinlerin mideyi gemesi sonucu gastrin salgılanması, ikincisi sekretagog adı verilen bazı besin ekstraleridir. Kısmen sindirilmiş proteinler, alkol, kafein gibi maddeler de antrumdan gastrin salgılanmasına yol açarlar. Gastrin hormonuna cevap olarak ortaya çıkan salgının hızı, vagus stimülasyonuna göre daha azdır. Gastrin ile 200 ml/saat salgılanırken, vagus uyarısı ile 500 ml/saat salgı oluşmaktadır. Bununla beraber gastrin uyarısı, vagusun kısa süreli uyarılarına göre saatlerce sürer. Bu iki mekanizma birlikte çalıştığı zamanki salgı miktarı, ayrı ayrı çalıştıkları zamanki salgı miktarının toplamından fazladır. Yani iki mekanizma birbirine eklenmekten çok birbirini potansiyalize etmektedir. Mide suyunda asidite pH 2.0 olduğu zaman gastrinin antrum mukozasından serbestleşmesini engeller. İkinci olarakta asidin gastrik sekresyonu inhibe eden bir sinirsel refleks oluşturduğu düşünülmektedir. Mide bezlerinin bu feedback inhibisyonu mideyi kolaylıkla peptik ülsere neden olan aşırı asit salgısından korur (10,11).

2.5. MİDE ANATOMİSİ

Mide, sindirim sisteminin en geniş kısmıdır. Mide anatomik olarak epigastrik, umblikal ve sol hipokondriak bölge içinde bulunur. Midenin iki açıklığı (kardia ve pilor), iki kenarı (küçük kurvatur ve büyük kurvatur) ve iki yüzü (anterior ve

posterior) vardır. Özofagus ile duodenum arasında yer alan mide; kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır. Kardiya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üstünde kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur. Midenin kenarları ve kardiyanın posterior-inferior yüzünde üçgen şeklindeki küçük bir bölge hariç her tarafı periton ile örtülüdür.

Mide, iki sfinkter ile kontrol altına alınmıştır: Yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri. Alt özofagiyal sfinkter gerçek bir sfinkter mekanizmasına sahiptir. Dinlenme halinde iken kapalıdır. Özofagustan gelen peristaltik dalga ile açılarak, yutulan gıda veya salgının mideye girmesine izin verir. Yüksek basınç bölgesi, hem yutma hem dinlenme esnasında mide içeriğinin özofagusa kaçışını önler. Pilorik sfinkter, gerçek bir sfinkter olmadığı halde tam bir sfinkter gibi çalışır. Pilor bölgesindeki düz kas adalesinin yoğunlaşması ile oluşmuştur. Pilor hem midenin boşalmasını düzenler hem de duodenumdaki içeriğin mideye kaçışını önler.

Mideyi yerinde asılı tutan en önemli yapı özofagustur. Bunun dışında mideyi yerinde tutan ligamanlar periton tarafından oluşturulur. Bu ligamanlar gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik ligamandır. Visseral periton karaciğerin alt kenarı hizasında birleşerek mideye (hepatogastrik ligaman, küçük omentum) ve duodenum birinci kıtasına (hepatoduodenal ligaman) kadar uzanır. Mideye ulaşan periton iki yaprağa ayrılır. Ön yaprak mide ön yüzünü, kardiyanı ve abdominal özofagusu, arka yaprak ise midenin sadece arka yüzünü örter. Kardiyanın ve abdominal özofagusun arka kısmı ise peritonsuzdur. Kardiya bölgesini ve abdominal özofagusu ön yüzden örten periton buradan diyafragmaya atlar (gastrofrenik ligaman). Mide ön ve arka yüzünü örten periton yaprakları büyük kurvaturda birbirine yaklaşır. Büyük kurvaturun üst kısmındaki yapraklar dalağa giderek dalağı sarar (gastrosplenik ligaman). Büyük kurvaturun aşağı kısmındaki periton yaprakları ise transvers kolona uzanır (gastrokolik ligaman). Transvers

kolonu saran periton yaprakları aşağı doğru serbestçe uzanarak büyük omentumu oluşturur (7,12,13).

Mide, kan damarları açısından zengin bir organ olup tüm arterleri çölyak trunkusdan çıkar. Çölyak trunkus sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter olmak üzere üç dala ayrılır:

Sol gastrik arter, olguların % 90'ında çölyak trunkusdan, doğrudan aortadan (% 2.5) çıkabileceği gibi splenik arterden (% 4.5) veya hepatik arterden de (% 1.5) çıkabilir. Önemli bir değişkenlikte sol hepatik arterin olguların % 20'sinde sol gastrik arterden doğma olasılığıdır. Sol gastrik arter çıkışından sonra kardiya hizasında mideye ulaşır. Burada kardiyoözofagiyal dalını verir ve küçük kurvatura paralel giderek sağ gastrik arterle anastomoz yapar. Sol gastrik arter; alt özofagus, kardiya, midenin ön ve arka yüzünü besler.

Sağ gastrik arter, arteria hepatica propriadan bazen de gastroduodenal arterden çıkar. Sola ve yukarı doğru devam ederek sol gastrik arterle anastomoz yapar. Seyri boyunca duodenum birinci bölümünü, midenin alt kısmının ön ve arka tarafını besler.

Sağ gastroepiploik arter, gastroduodenal arterin dalıdır. Büyük kurvatur boyunca sağdan sola doğru ilerleyerek midenin ön ve arka yüzüne giden dallar verir. Genellikle sol gastroepiploik arterle anastomoz yapar. Olguların % 10'unda bu anastomoz görülmez. Duodenumun birinci bölümü ile büyük kurvaturun ön ve arka yüzünü besler.

Sol gastroepiploik arter, splenik arterden çıkarak sağ gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Mide korpusunun ön ve arka yüzünü besler.

Kısa gastrik arterler, splenik arterin son kısmından çıkan dallardır. Gastrosplenik ligaman içinden mideye girerek sol gastrik arter, inferior frenik arter ve sol gastroepiploik arterin dalları ile anastomoz yapar. Fundusun büyük kurvatur tarafını ve midenin kardiya bölgesini besler.

Posterior gastrik arter, olguların % 10'unda görülebilir. Splenik arterden ayrılan ve midenin arka tarafından fundusa giden bir daldır (12).

Midenin venleri; sağ gastrik ven (v. gastrica dekstra), sol gastrik ven (v. gastrica sinistra), sağ gastroepiploik ven (v. gastroepiploica dekstra), sol gastroepiploik ven (v. gastroepiploica sinistra) ve kısa gastrik venler (v. gastrica breves)'dir. Sol gastrik

ven (koroner ven), sol gastrik artere eşlik ederek genellikle portal vene, bazen de superior mezenterik vene dökülür. Sağ gastrik ven, sağ gastrik artere eşlik eder, Genellikle vena portaya, bazen de superior mezenterik vene dökülür. Bazı vakalarda koroner ven ile ortaklaşarak portal vene dökülür. Sağ gastroepiploik ven, genellikle superior mezenterik vene (% 85) dökülür. Nadiren splenik venin proksimal bölümüne dökülebilir. Sol gastroepiploik ven genellikle splenik venin distaline dökülür. Kısa gastrik venler, splenik ven veya sol gastroepiploik venin splenik dalları ile birleşirler. Bazende doğrudan doğruya dalağa girerler (12).

Midenin lenfatik akımının bölgesel dağılımını anlamak amacıyla mide dört bölgeye ayrılmaktadır: Sol gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine kardiya ve korpusun medial yarısının lenfatikleri; sağ gastrik arter çevresindeki lenf bezlerine antrum ve pilorun küçük kurvatur tarafının lenfatikleri; sağ gastroepiploik lenf bezlerine korpusun alt dış yarısının lenfatikleri; sol gastroepiploik lenf bezlerine korpusun üst kısmı ve fundusun lenf bezleri akar. Bu dört grup lenf bezlerinin akımı çölyak lenf bezlerinde toplanır. Midenin yaygın submukozal lenf ağı nedeniyle midenin herhangi bir yerindeki kanser, hem mide duvarında tümörün uzağına direkt yayılabilir hem de midenin herhangi bir bölgesindeki lenf bezine metastaz yapabilir. Bu nedenle mide kanserinin kütatif lenf bezi disseksiyonunu anlamak için, lenf bezlerinin yeri, bölgelerine göre tek tek tarif edilmiştir.

Perigastrik Lenf Bezleri;

Perigastrik lenf bezleri N1 grubu olarak adlandırılmaktadır. Bunlar Japon literatürüne göre 1'den 6'ya kadar olan lenf bezleridir. Bunlar **Sağ parakardiyal lenf bezleri (1), Sol parakardiyal lenf bezleri (2), Küçük kurvatur lenf bezleri (3), Büyük kurvatur lenf bezleri (4)** (Büyük kurvatur lenf bezleri Japon literatürüne göre kısa gastrik damarlar çevresindekiler 4sa, sol gastroepiploik arter çevresindekiler 4sb ve sağ gastroepiploik arter çevresindekiler 4d olarak adlandırılmaktadır), **Suprapiloric lenf bezleri (5), İnfrapiloric lenf bezleri (6).**

Perivasküler Lenf Bezleri;

Perivasküler lenf bezleri N2 grubu lenf bezleri olarak adlandırılmaktadır. Bunlar 7'den 11'e kadar olan lenf bezleridir: **Sol gastrik arter lenf bezleri (7), Hepatik arter lenf bezleri (8)** (Ana hepatik arterin ön yüzündekiler 8a, arka yüzündekiler ise

8p olarak adlandırılırlar), **Çölyak lenf bezleri (9)**, **Splenik hilus lenf bezleri (10)**, **Splenik arter lenf bezleri (11)** (Çölyak artere yakın olan splenik arterin proksimalindeki lenf bezleri 11p, daha distalde olanlar ise 11d olarak adlandırılmaktadır).

Midenin Diğer Lenf Bezleri;

Perivasküler lenf bezlerinden daha ilerdeki lenf bezleridir. 12, 13, 14, 15 ve 16 no'lu lenf bezlerini kapsar: **Hepatoduodenal ligaman lenf bezleri (12)** (Ligamanın solunda ve hepatik arterin sağ gastrik arteri verdiği kısmın yukarısında kalan lenf bezleri 12a, ligamanın sağ tarafı ve koledokun arkasında kalan lenf bezleri 12b ve portal venin arkasında kalan lenf bezleri 12p olarak adlandırılmaktadır), **Retropankreatik lenf bezleri (13)**, **Mezenterik kök lenf bezleri (14)** (Mezenterik ven çevresindeki (14v) ve superior mezenterik arter kökü çevresindeki (14a) lenf bezleridir), **Orta kolik arter lenf bezleri (15)**, **Paraaortik lenf bezleri (16)** (Aortik hiatus çevresindeki paraaortik lenf bezleri (16a1), çölyak arter ile sol renal ven arasındaki paraaortik lenf bezleri (16a2), sol renal ven ile inferior mezenterik arter arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b1) ve inferior mezenterik arter ile aortik bifurkasyon arasındaki paraaortik lenf bezleri (16b2) olarak adlandırılmaktadır (7,12,13).

2.6. MİDE KANSERİ

2.6.1. EPİDEMİYOLOJİ

Mide tümörlerinin % 90-95'i malign, % 5-10'u benigndir. Mide malign tümörlerinin % 95'ini adenokarsinomlar, % 5'ini lenfomalar, stromal tümörler ve leiomyosarkom, fibrosarkom gibi sarkomlar oluşturur. En sık görülen benign mide tümörleri polip ve leiomyomalardır (14,15).

Avrupa'da kadınlarda ve erkeklerde mide kanseri, görülme sıklığı açısından 5. sırada yer almaktadır (16). ABD'de ise görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 14. sırada yer almaktadır ve her yıl 22 bin yeni olgu görülmesi beklenmektedir

(17). Japonya’da kansere bağlı ölümlerde mide kanseri erkekler için 1. kadınlar içinse 2. sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise erkeklerde her yıl 100 binde 9.6, kadınlarda ise 5.7 olgunun mide kanseri olması beklenmektedir. Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde 2. kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır (18,19).

2.6.2. ETYOLOJİ

Genetik Faktörler

A kan grubu olan kişiler diffüz tip mide karsinomu için genetik yatkınlık gösterirler. Aile hikâyesi vakaların % 8-10’unda mevcuttur. Mide karsinomu herediter nonpolipozis kolon kanseri, famiyal adenomatöz polipozis sendromunda, E-cadherin gen mutasyonları, p53 (Li-Fraumeni sendromu) ve BRCA-2 gen mutasyonu olan ailelerde de gelişebilir (20,21).

Sosyoekonomik Faktörler

Mide karsinomu düşük sosyoekonomik çevrelerde daha sıktır ve mortalite oranı daha yüksektir. Bu bulgu kanserin Helicobacter Pylori infeksiyonu ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür (20,22).

Sigara

1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış bir meta-analizde sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisi değerlendirilmiş ve % 95’in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca kullanım süresinin artışı ve sigara miktarı ile mide kanseri arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır (23).

Diyet

Diyette en çok suçlananlar tuzlu ve tütülenmiş gıdalardır. Na ve nitrat bileşikleri mide kanseri gelişiminde önemli ajanlar olarak görülmektedir (24-27). Özellikle Vitamin C ve E içeren taze sebze ve meyvelerin ise mide kanseri gelişimini

engellediği bildirilmektedir (25,28-30). Ülkemiz açısından yapılan kapsamlı araştırmada Binici ve arkadaşları buzdolabı kullanımının azlığı, diyetle düşük taze sebze ve meyve içeriği, kızarmış tereyağı kullanımı ve tütülenmiş gıda alışkanlıklarının mide kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (31).

Radyasyon

Radyasyonla karşılaşma midede doz bağımlı karsinojenik etki gösterir (32). Özellikle testis kanseri nedeniyle radyasyon tedavisi almış erkekler ve serviks kanseri nedeniyle radyoterapi almış kadınlarda mide kanseri insidansının arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda tiroid kanseri nedeniyle tedavi almış hastalarda da artmış risk bulunmaktadır.

Helicobacter Pylori (H. Pylori) Enfeksiyonu

H. Pylori gram (-) bir basildir. *H. Pylori* ürettiği üreaz enzimi ile üreden amonyak üretmektedir. Amonyak midede hücre çoğalmasını uyardığı gibi, mutajenik etkiyi de arttırmaktadır. *H. Pylori* enfeksiyonunda bir antioksidan olan askorbik asit konsantrasyonu midede düşmektedir. Bu olayda, mide üzerine mitojen etkili bileşiklerin oluşmasının engellenmesini önler. *H. Pylori*'nin oluşturduğu inflamasyon neticesinde mide mukozasına gelen nötrofillerin salgıladıkları serbest oksijen radikalleri de mutasyona neden olabilmektedirler (2).

Epidemiyolojik olarak basilin enfeksiyonunun yüksek olduğu bölgelerde kanser prevalansının da yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda *H. Pylori* enfeksiyonunun mide kanserli olguların % 95'inde pozitif olması kanser gelişimi açısından da enfeksiyonun sorumlu tutulmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, *H. Pylori*'nin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir. Bu ilişkinin temel olarak iki yolla geliştiği düşünülmektedir: Direk ve dolaylı etki. Direk etkisi, mukozal sellüler proteinlerin ve mukozadaki DNA modülasyonundaki rolü ile, dolaylı etkisi ise; yarattığı inflamasyon üzerinden gelişir. Sonuç olarak oluşan gastrit zemininde mide kanserinin geliştiği düşünülmektedir (33-35).

Geçirilmiş Gastrik Rezeksiyon

1922'de mide kanseri ile mide cerrahisi arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Duodenum ülseri, mide ülseri gibi selim lezyonlar nedeniyle yapılan parsiyel gastrektomilerden sonra, kalan mide kısmında karsinom riskinin arttığı bilinmektedir. Kanser, cerrahi anastomoz yakınında ve nadiren anastomoz hattının intestinal tarafında olabilir. Remnant mide kanseri oluşumunun safra ve pankreas salgıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

Predispozan Mide Lezyonları

Kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, intestinal metaplazi, gastrik epitelde displazi, gastrik adenomatöz polipler (>2 cm), kronik gastrik ülser, Barrett Özofajiti, Menetrier Hastalığı ve remnant mide, mide kanseri gelişimi için predispozan lezyonlar olarak kabul edilmektedir (36).

Displazi

Displazi hafif, orta ve ağır olmak üzere üç aşamada değerlendirilmektedir. Displazi terimi prekanseröz lezyonu tanımlar. Displazinin mide kanserine ilerlemesi hafif displazi için % 21, orta derece displazi için % 33, ağır displazi için % 57'dir. Endoskopik tetkikte displazi; ülserasyonlar (% 30-60), polipler (% 8-30), erozyonlar (% 0-9), plaklar (% 0-8) ve skarlar (% 0-3) gibi değişik görünümelerde olabilmektedir. Hastaların % 7-60'ında endoskopik görünüm normal olabilir. Displazilerin takibinde genel olarak hafif derecede displazilerin uzun aralıklarla kontrol edilmesi önerilir. Orta dereceli displazilerde takip açısından hafif displazilere benzerler. Bununla beraber bazı otörler daha sık biyopsi ile kontrol önermektedir. Şiddetli displazilerde ise sıklıkla kanserle beraber bulunduğu için bunların kısa aralıklarla takip edilmeleri gerekir. Bazı cerrahlar endoskopide saptanan büyük lezyonlarda bulunan şiddetli displazilerde rezeksiyon önermektedir. Şiddetli displazilere endoskopik mukozal rezeksiyon uygulayan merkezlerde vardır (37,38).

Midede Polipler

Gastrik polipler genellikle endoskopik tetkik sırasında rastlantısal olarak bulunurlar. Mide polipleri hiperplastik ve neoplastik olarak ikiye ayrılır. Mide poliplerinin % 80'inden fazlası hiperplastik poliplerdir. Hiperplastik poliplerin 1.5 cm'den büyük olanlarının maligniteye dönüşüm riski yüksektir (39). Multiple hiperplastik polipli hastalarda endoskopik takip ve boyutu 5 mm'yi geçen her polipin komplet eksizyonu önerilmektedir. Maligniteye dönüşen polipler genellikle adenomlardır. Gastrik adenomların malignite riski çeşitli çalışmalarda farklı olarak bulunmakla birlikte en yüksek risk % 11'dir (40).

Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Atrofik gastritte mukozal atrofi ve sellüler hiperproliferasyon birliktedir. Kronik atrofik gastritte değişik derece inflamasyon ve sıklıkla intestinal metaplazi atrofiye eşlik eder. Atrofik gastritli olguların % 10'unda 10-20 yıllık süreç içerisinde mide kanseri gelişmektedir (41).

Pernisiyöz Anemi

Pernisiyöz anemide görülen kronik otoimmün atrofik gastrit mide karsinomu için belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Pernisiyöz anemide mide mukozasındaki atrofi sonucu intrinsik faktör (İF) salgılayan pariyetal hücreler harap olur ve İF yetersizliği oluşur. Bu da vitamin B12 eksikliğine yol açar. Bu grupta mide kanseri prevalansı % 1-3'tür.

Hiperplastik Gastropati

Hipertrofik gastriti (Menetrier hastalığı) olan kişilerde mide kanseri riskinin yaklaşık % 10 olduğu bildirilmektedir.

Epstein Barr Virüs (EBV)

Tüm dünyada mide kanseri olan hastaların % 5-10'unda EBV vardır. EBV-ilişkili mide kanserleri çeşitli kanser ilişkili genlerin promotör bölgelerinin DNA metilasyonu ile karakterizedir (36).

2.6.3. TANI

Belirti ve bulgular

Mide kanseri prognozu kötü bir hastalıktır. Klinik belirtiler genellikle ileri evre tümörlerde görülür ve bu hastalar şifa şansını kaybetmişlerdir. Klinik belirtilerinin tipik olmaması ve genellikle fizik muayene bulgularının normal bulunması, mide kanserinin tanınmasını zorlaştırmaktadır. Klinik bulgular tümörün yerine, hastalığın evresine ve metastazların varlığına bağlıdır. Kardiyada yerleşmiş tümörler yutmayla takılma hissi yaratırken, prepilorik yerleşimli tümörler ise daha çok bulantı-kusma şikayetleri ile başvururlar. Kilo kaybı ve iştahsızlık en çok saptanan şikayetlerdir. Ağrı da sık rastlanan bir semptomdur ve peptik ülseri taklit eder. Ağrının sürekli olması mide kanserinin ileri evre olduğunu düşündürür. Hastalarda % 20 oranında hematemez ve melena görülür. Erken evre kanserlerde hastaların büyük çoğunluğu bulgu vermemektedir (% 80). Özellikle Japonya gibi izlem protokolu uygulayan ülkelerde, erken mide kanseri, tüm mide kanserlerinin % 50'sini kapsarken, böyle bir protokol uygulamayan batı ülkelerinde bu oran % 20, bizim ülkemizde ise % 10 civarındadır (15).

Fizik muayenede en sık görülen uzak metastaz bulguları ele gelen supraklavikuler lenf nodu (Virchow nodülü), sol aksiller lenf nodu (Irish nodülü), rektal muayenede ele gelen kitle (Blummer shelf), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü), over veya pelviste palpabl kitle (Krukenberg tümörü), asit veya karaciğerde kitedir. En çok görülen hematojen yayılım bölgesi karaciğerdir, ayrıca tümör sıklıkla periton boşluğu yüzeyine doğrudan yayılabilir. İleri evre mide kanserli olgularda enderde olsa paraneoplastik sendrom benzeri klinik tablo, dermatomyozit, acantosis nigricans, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve arteriyal veya venöz tromboza neden olan kronik intravasküler koagülopati (Trousseau sendromu) görülebilir (17,42).

Laboratuvar

Rutin biyokimyasal ve hematolojik testlerde çoğu hastada anemi ortaya çıkar. Gizli kanama sonucu demir eksikliği anemisi gelişir. Gaitada gizli kan sıklıkla

pozitifdir. Mide kanserine özgün bir tümör belirleyici de yoktur. Vakaların ortalama % 30'unda tespit edilen karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) yüksekliği hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir. Erken mide kanserinde seviyesi düşük olduğu için erken tanı ve tarama amaçlı kullanılamaz. Serolojik kanser belirleyicilerinden teşhis amaçlı ya da cerrahi girişimden sonra nüksün saptanması için yararlanılmamaktadır. Karaciğer metastazları sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar görülebilir. Bu belirteçler her ne kadar tedavi takibi açısından önemli olsada, tanı koymada diagnostik önemleri yoktur (43).

Endoskopik tanı

Gastroskopik inceleme, mide kanseri tanısı koymada en önemli yöntemdir. Midede görülen bir lezyon kanseri düşündürse bile kesin tanı patolojik incelemeler ile konulur. Endoskopide görülen ülser etrafından mutlaka en az 7-8 adet biyopsi alınmalıdır.

Endoskopik ultrasonografi (EUS): EUS lokal evrelemede en duyarlı modalitedir. Özellikle tümör invazyonunun derinliğini saptamada ve mide komşuluğunda lenf düğümünün değerlendirilmesinde çok yararlıdır. Mide tümöründe EUS endikasyonları şunlardır: Tümör invazyon derinliğini belirlemek (T1-T3'te doğruluk oranı % 80-90), perigastrik lenf nodlarında metastazı araştırmak (doğruluk oranı % 50-82), erken evre mide tümörlerini tespit etmek (evreleme oranı % 75), komşu organlarla tümör arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, EUS eşliğinde biyopsi almak, tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmek. Gerek cihaz teminindeki güçlükler, gerekse incelemeyi yapan hekimin tecrübeli olması gerekliliği nedeniyle EUS yaygın olarak kullanılmamaktadır (44,45).

Görüntüleme

Direkt grafler: Polipoid mide tümörleri bası yapan bir yumuşak doku kitlesi olarak görülebilir. Müsinöz adenokarsinomlar kum benzeri kalsifikasyonlar oluşturabilir.

Çift kontrastlı mide-duodenum grafisi: Erken evre mide kanserinin tanısında en iyi radyolojik yöntem mukozal paterni değerlendirme olanağı veren ve yaygın olarak kullanılan çift kontrastlı mide-duodenum grafisidir. Radyolojik olarak bulguların iyi değerlendirilmesi ile malign-benign ayrımı yapmak mümkündür, ancak her türlü lezyonun incelemesinde endoskopi ve biyopsi nihai tanı açısından mutlaka uygulanmalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Mide kanserlerinde gastrik lümeni, duvarı, ektramural ve perigastrik alanı direk göstermesi nedeniyle tanı ve evrelemede abdominopelvik BT kullanılır. Mide duvar kalınlığı 3 mm olup, 5 mm olunca patolojik olarak kabul edilmelidir. Mukozal yüzey düz, perigastrik yağlar uniform olmalıdır. BT'nin gastrik kanserleri saptamada doğruluk oranı % 54-88 arasında değişmektedir. İleri evre mide tümörlerinde oran % 98'lere, erken evre mide tümörlerini saptama oranı ise % 26-75 arasında değişmektedir. BT'de polipoid gastrik karsinom mide lümenine uzanan yumuşak doku kitlesi olarak karşımıza çıkar. Ülser karsinomlar mide hava ile doldurulursa hava dolu ülser krateri içeren yumuşak doku kitlesi olarak görülür. İnfiltran karsinomlarda duvar kalınlaşması izlenir. Karaciğer metastazları parankim içinde hipodens, yuvarlak ve kontrast tutulumu gösterir. 1 cm'nin üzerindeki metastazların tespitinde BT'ler % 90'larda duyarlılık vermektedir. Periton metastazları; büyük omentum ve/veya periton yüzeyindeki düzensizlik ve/veya asit şeklinde görülür (13,46).

Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI): Hareket nedeniyle oluşan artefaktlar, işlemin pahalı olması, hastaların MR cihazına girmeyi istememeleri gibi sebepler nedeniyle MR'ın mide karsinomunu değerlendirmedeki rolü kısıtlıdır (13,46).

Tanısal laparoskopi: Tanısal laparoskopi ile kitlenin, karaciğer yüzeyinin, periton ve lenf nodlarının direk olarak görülmesi olanaklıdır. Karaciğer metastazlarının tanısında orta derecede duyarlıdır; ancak periton metastazlarını değerlendirmede oldukça iyidir. Yapılan bir çalışmada tanısal laparoskopide periton metastazı tanısı alan hastaların %37'sinde BT normal olarak değerlendirilmiştir (47).

Batın içi yıkama sıvısı: İlerlemiş mide kanserinde mide içi yıkama sıvısı yararlı bir tanı yöntemidir. Erken evre vakalarda tanıya önemli bir katkısı olmaz. Evrelemedeki doğruluk derecesi % 40-90 arasında değişmektedir (48).

2.6.4. PATOLOJİ

Mide kanserlerinin çok sayıda morfolojik konfigürasyona sahip oldukları varsayılır. Mide kanserinin % 90-95'i adenokarsinom, % 5'i skuamöz hücreli kanserler ve lenfomalar, % 2'si stromal tümörler, karsinoid tümörler, leiomyosarkomlar ve diğerleri (leiomyom, granüler hücreli tümör, glomus tümörü, kaposi sarkomu, karsinoid tümör) olarak sıralanmaktadır. Erken mide kanserleri lenf nodu durumuna bakılmaksızın mukoza veya submukoza ile sınırlı tümörler olarak tanımlanır. Mide karsinomu genel olarak tümörün mide duvarındaki yayılım derecesine göre;

- 1- Erken evre mide kanseri
- 2- İlerlemiş mide kanseri olarak ikiye ayrılır.

Erken mide kanseri Japon Gastroenterolojik Endoskopi Derneği tarafından önerilen sınıflamaya göre sınıflandırılır. Buna göre;

Tip I: polipoid tip,

Tip II: mukozal yüzeyin pürüzsüz olması ile karakterize olmuş süperfisyal tip,

- **Tip IIa:** Yüzeyden birkaç mm yükselmiş bir plak şeklinde olan tip,
- **Tip IIb:** Mukozanın renginde sadece fokal bir değişiklik ile tanımlanmış olabilen flat tip
- **Tip IIc:** Yüzeyden birkaç mm basılmış ve intakt veya minimal erode olmuş bir yüzeye sahip olan yüzeye göre deprese olmuş tiptir.

Tip III: Ülser olan tiptir (8).

Mide kanserinin ilk makroskopik sınıflandırılması Borrmann tarafından yapılmıştır. Borrmann sınıflamasına göre makroskopik olarak dört tip mide karsinomu vardır:

1- Polipoid karsinom (Tip 1): Burada tümörün görüntüsü büyük sapsız polip şeklindedir. Mide duvarına derin invazyon nadir görülür. Mide duvarından çevre dokuya yayılım nadirdir.

2- Fungatif karsinom (Tip 2): Birkaç santimetre yüksekliğinde geniş bir kitle şeklinde lümene uzanır. Mide duvarında derin bir ülser vardır ve çevre dokuya tümör yayılımı bulunur.

3- Ülsero-infiltratif karsinom (Tip 3): Tümör 2-8 cm çapında bir ülser şeklindedir. Tümör mide duvarını derinlere ve yanlara doğru derince infiltre etmiştir.

4- Diffüz infiltratif karsinom (Tip 4): Tümör midenin büyük bir kısmını infiltre etmiştir. Mide mukozaları silinmiş ve midenin esnekliği kaybolmuştur. Linitis plastica oluşturan tümörler bu gruba girerler (8).

Mide karsinomları mikroskopik özelliklerine göre yine erken ve ileri evre olmak üzere iki gruba ayrılır (22):

1- Erken evre mide kanseri: Cerrahi tedaviye iyi cevap verirler. % 10'u multisentriktir. Değişik boyutlarda görülebilirler. Mukozada sınırlı olanlar, küçük mukozal (<4 cm=SM) ve yüzeysel mukozal (>4cm=SUPER) olarak alt tiplere ayrılır. Submukozaya invazyonu olanlar penetran tip olarak adlandırılırlar. PEN A; genişleyici tarz invazyon yapar, PEN B ise; multiple odaklarla invazyon yapar.

2- İlerlemiş mide kanseri: İlerlemiş mide kanseri submukoza tabakasını aşmış, muskularis eksternayı infiltre etmiş ve bu tabakayı aşmış karsinomlar için kullanılan bir terimdir.

Lauren Sınıflaması: 1965'te Lauren, mide kanserini mikroskopik özelliklerine göre, intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye ayırmıştır:

1) İntestinal tip, erkekler ve yaşlılarda genel olarak daha sık görülmektedir. Mide kanserinin epidemik olduğu bölgelerde bu tipe sık rastlanır. Mide tümörlerinin % 70'i intestinal tiptir. İntestinal tipin etiyojisinde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekanseröz lezyonlar ile çevresel faktörlerin rol aldığı belirlenmiştir. İntestinal

tip makroskopik olarak genellikle egzofitik, vejetan ya da polipoid görünümündedir. Gastrik mukus hücrelerinden geliştiği, hücre metaplazisine uğradığı, bu hücrenin duvarı invaze ederek kaba kitleler şeklinde büyüdüğü bilinmektedir.

2) Diffüz tip mide kanseri ise, mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran, glandüler ya da duktuler yapı oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte malign hücre tabakalarından oluşmuştur. Diffüz tip kanser mide proksimaline yerleşme eğilimi göstermektedir. Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin etkilenmeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkar. Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın görülmektedir.

WHO Sınıflaması: Bu sınıflamaya göre mide kanserleri dört temel gruba ayrılırlar (49,50):

- **Tübüler adenokarsinom:** Tümör dilate, dallanan tübüller, asiniler ve solid yapılar şeklindedir. Papiller yapılar eşlik edebilir. Tümör hücreleri kolumnar, küboidal veya lümen içindeki müsine bağlı yassılaştırmış olabilir. Berrak hücreler görülebilir.

- **Papiller adenokarsinom:** Tümör fibrovasküler bağ doku çevresinde dizilim gösteren silindirik küboidal hücrelerden oluşan parmaklı çıkıntılar şeklindedir.

- **Müsinöz adenokarsinom:** Tümör hücreleri müsin üreten kolumnar hücrelerle döşeli bez yapıları oluşturabilir ya da müsin gölleri içinde yüzer tarzda birkaç hücreli gruplar şeklinde karşımıza çıkar.

- **Taşlı yüzük hücreli karsinom:** Tümör dokusunun yarısından fazlası intrasitoplazmik müsin içeren, izole ya da gruplar oluşturan tümör hücrelerinden meydana gelir. Taşlı yüzük hücreli karsinom terminolojisine karşın intrasitoplazmik müsin içermeyen tümör hücreleri de görülebilmektedir. Stromada desmoplazi genellikle belirgindir. Tümör hücreleri lamina propriayı genişleterek yayılım gösterir. Bazı olgularda tümör hücreleri oldukça seyrek ve tek tek dağılım gösterirler.

Nadir Görülen Tipler: Bu tümörler % 1 sıklıkta görülürler. Lauren ve WHO sınıflamalarının temel parçalarını oluşturmazlar.

- Adenoskuamöz karsinom
- Skuamöz Hücreli Karsinom
- Pariyetal Hücreli Karsinom
- Medüller Karsinom
- İndiferansiye karsinom
- Hepatoid karsinom
- Koryokarsinom
- Karsinosarkom
- Endodermal sinüs tümörü
- Embriyonel karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Küçük hücreli indiferansiye karsinom
- Rabdoid özellikler içeren adenokarsinom
- Osteoklast benzeri dev hücre içeren karsinom

Gastrik Kanser için Japon sınıflaması:

Papiller, Tübüler, Az Diferansiye, Müsinöz, Taşlı Yüzük Hücreli

Diferansiyasyon

Adenokarsinomlar glandüler diferansiyasyon derecesine göre sınıflandırılmaktadır:

- **Grade x:** Saptanamayan
- **Grade 1:** İyi diferansiye (tümörün % 95'i gland dokusundan oluşmaktadır)
- **Grade 2:** Orta diferansiye (tümörün % 50-95'i gland dokusundan oluşmaktadır)
- **Grade 3:** Kötü diferansiye (tümörün % 49'undan azı gland dokusundan oluşmaktadır)
- **Grade 4:** İndiferansiye

Tübüler karsinomlar genellikle diferansiyasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar diferansiyasyon açısından derecelendirilseler de genellikle kötü

diferansiye olarak derecelendirilirler. Küçük hücreli karsinomlar ve indiferansiye tümörler Grade 4 olarak değerlendirilirler (15).

2.6.5. EVRELEME

Tümörün uygun şekilde tanımlanmasını sağlamak, ortak dili konuşmak, tedavi ve prognozu belirlemede bir düzen oluşturmak için evreleme önemlidir. Batı cerrahisinde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Kansere Karşı Uluslararası Birlik (UICC) tarafından TNM sınıflaması oluşturulmuş ve kabul görmüştür. T (Tümör); tümörün mukozadan serozaya doğru ilerlediği seviyeyi gösterir. N (Nod); metastatik lenf bezini gösterir. M (Metastaz); uzak metastaz durumunu gösterir (45).

TNM Sınıflaması:

Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilememiştir.

T0: Primer tümör bulunmamıştır.

Tis: Karsinoma in situ= lamina propriayı geçmeyen tümör.

T1: Tümör lamina propria veya submukozayı tutar.

T2a: Tümör muskularis propriayı tutar.

T2b: Tümör subserozayı tutar.

T3: Tümör serozayı aşar ancak komşu yapı ve organlar salimdir.

T4: Tümör komşu yapıları tutar.

Lenf Bezi (N)

Nx: Bölgesel lenf bezi ya da bezleri değerlendirilememiştir.

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı bulunmamıştır

N1: Bölgesel lenf bezlerinden 1-6'sında metastaz vardır.

N2: Bölgesel lenf bezlerinden 7-15'inde metastaz vardır.

N3: Bölgesel lenf bezlerinde 15'den fazla metastaz vardır.

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilememiştir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Evre Grupları

Evre 0: Tis NO MO

Evre 1A: T1 NO MO

Evre 1B: T1 N1 MO, T2a/b NO MO

Evre 2: T1 N2 M0, T2a/b N1 MO, T3 NO MO

Evre 3A: T2a/b N2 MO, T3 N1 MO, T4 NO MO

Evre 3B: T3 N2 MO

Evre 4: T4 N1-3 MO, T1-3 N3 MO, herhangi bir T veya herhangi bir N ancak M1

2.6.6. MİDE KANSERİNİN YAYILIM MEKANİZMASI

- 1. Direk yayılım:** Mukozadan başlayan kanser önce submukozaya, ardından musküler tabaka ve serozaya yayılır.
- 2. Periton yayılımı:** Tüm mide duvarı boyunca yayılıp serozaya ulaşan tümörler peritoneal yayılım gösterebilirler. Diffüz tip kanserlerde peritoneal yayılım, intestinal tipe oranla daha sıktır.
- 3. Hematojen yayılım:** Uzak organ metastazları bu yolla gelişmektedir. Hematojen yayılım en sık karaciğere olmaktadır. İntestinal tip karsinomlar diffüz tipe oranla daha sık hematojen yolla yayılma eğilimindedirler.
- 4. Lenfatik yayılım:** Mide kanserlerinde lenfatik yayılım erken dönemde başlar (51).

2.6.7. MİDE KANSERİNDE TEDAVİ

2.6.7.1. CERRAHİ TEDAVİ

Günümüzde uzun sağkalım sadece mide kanseri nedeniyle R0 rezeksiyon geçirenler için söz konusudur. Rezeksiyon tipleri R ile gösterilir ve aşağıdaki gibi sınıflandırılır: **R0 Rezeksiyon:** mikroskopik tümör kalmadan küratif tümör rezeksiyonu; **R1 Rezeksiyon:** sınırlarda mikroskopik tümör odakları bulunur; **R2 Rezeksiyon:** çıplak gözle görülebilecek miktarda tümör dokusu bırakılmıştır.

JRSGC'ye (Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti) göre lenf bezlerinin sıralamasına bağlı olarak, lenf bezi diseksiyonları da D0'dan D3'e kadar ayrılmaktadır:

D Diseksiyon tipleri:

- **D0:** N1 grubu tamamen eksize edilmemiş
- **D1:** N1 grubu tamamen eksize edilmiş
- **D2:** N1-N2 grubu tamamen eksize edilmiş
- **D3:** N1-N3 grubu tamamen eksize edilmiş

Standart subtotal gastrektomi endikasyonları şu şekilde belirtilir:

- 1) 1 cm'den daha fazla tümör negatif cerrahi sınır elde etmek şartıyla T1 tümör
- 2) 3 cm'den daha fazla tümör negatif cerrahi sınır elde etmek koşulu şartıyla sınırları belirgin T2 veya T3 tümör
- 3) 5 cm'den daha fazla tümör negatif cerrahi sınır elde etmek koşulu ile intermediate veya infiltratif T2 ve T3 tümör

Standart total gastrektomi endikasyonları ise şunlardır:

- 1) Borrmann Tip 4 diffüz mide kanserleri
- 2) Sağ parakardiyal (1 nolu), sol parakardiyal (2 nolu) veya splenik hilus (10 nolu) lenf bezlerinden birinin makroskopik olarak pozitif olduğu tümörler
- 3) Subtotal gastrektomi şartını sağlamayan diğer tümörler (52).

Özet olarak, midenin proksimal ve orta kısmında yer alan tümörlerde cerrahi tedavi seçeneği total gastrektomi olmalıdır. Tüm mideyi tutan diffüz tip gastrik kanserlerde de total gastrektomi yapılmalıdır. Her ne kadar 1/3 distal yerleşimli tümörlere de total gastrektomi yapılmasını önerenler olsa da bu lokalizasyonlar için total gastrektominin sağkalım avantajı gösterilememiştir (15). Proksimal subtotal gastrektomi yeterince radikal bir rezeksiyona imkan vermeyişi, gastroözofageal reflü ve regürjitasyonun yol açtığı özofajit ve total gastrektomiye göre daha uygun bir restorasyon sağlamayışi nedeniyle pek tercih edilmemektedir (53). Midenin distal 1/3 yerleşimli tümörleri için ise distal subtotal gastrektomi yeterli görülmektedir. Önemli olan temel unsur mikroskopik anlamda temiz bir rezeksiyona ulaşabilmektir. Bu açıdan proksimal ve distal cerrahi sınırlar mutlaka kontrol edilmelidir. İnfiltratif tip mide karsinomlarında 5 cm'lik, diğerlerinde 2 cm'lik proksimal cerrahi sınır, pilorik bölgede ise 2-3 cm'lik sağlam cerrahi sınır bırakılması gerekmektedir. Tümör proksimalde özofagusun distalini invaze ettiği durumlarda distal özofajektomi mutlaka işleme eklenmelidir (15).

Klinik evresine göre mide kanserinin tedavisi:

Evre I kanserlerin tedavisi:

Evre I tümörlerde lenf nodu metastazı % 5'ten azdır. Bu tanıdaki hastalara endoskopik veya laparoskopik olarak sınırlı mide rezeksiyonu uygulanabilir.

Evre II kanserlerin tedavisi:

Total veya subtotal D2 rezeksiyondur.

Evre IIIA kanserlerin tedavisi:

T2N2 ve T3N1 tümörlerde total veya subtotal D2 rezeksiyon yapılır. T4N0 tümörlerde ise tutulan organla birlikte genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Çünkü T4N0 hastalarda makroskopik rezidüel tümör kalması (R1), rezidüel tümör kalmayanlara (R0) göre sağkalımı belirgin olarak kısaltmaktadır. Bu evrede adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi (KT) endikasyonu vardır.

Evre IIIB kanserlerin tedavisi:

T3N2 tümörlerde total veya subtotal D2 rezeksiyon yapılır, T4N1 hastalarda ise R0 rezeksiyon elde edebilmek için genişletilmiş kombine rezeksiyon yapılır. Bu evrede de adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan radyoterapi (RT) endikasyonu vardır.

Evre IV kanserlerin tedavisi:

N3 veya T4N2 hastalar hariç evre IV hastalarda cerrahinin tedavide yeri yoktur. N3 veya T4N2 hastalarda ise D3 diseksiyonla R0 rezeksiyon sağlanabildiği ve sağkalımın artırılabilirdiği gösterilmiştir. Ancak son çalışmalar D3 diseksiyonunun sağkalıma katkısı olmadığını göstermiştir (54). Evre IV hastalarda diğer tedavi modalitelerinin sağkalıma katkısı yoktur, ancak tümör yükünü hafifletme ve kısmen semptomları hafifletme etkisi olabilir. Genel durumu iyi anrezektabl hastalarda kemoterapi endikasyonu vardır (43,51,55,56).

Total gastrektomi

Total gastrektomide umbilikus üstü median insizyon ile batına girilir. Bilateral subkostal insizyon da tercih edilebilir. Median insizyon ksifoidden başlayıp, umbilikusun 3 cm altına kadar inebilir. Batın içi eksplorasyondan sonra küratif rezeksiyon yapıp yapılamayacağına karar verilir. Radikal küratif rezeksiyon kararı verilen vakalarda diseksiyon omentumun mezokolondan ayrılması ile başlar. Pankreasın anterior kapsülü çıkarılır. Sağ gastroepiploik damarlar köklerinden bağlanır ve subpilorik lenf nodları ile birlikte rezeke edilir. Duodenumun ilk kıtası mobilize edilir ve pilorun 2 cm altından kesilir. Gastrohepatik ligaman açılır ve sol gastrik arter kökünden bağlanır. Aberan veya aksesuar sol hepatik arterin sol gastrik arterden çıkabileceği ve gastrohepatik ligamanın içinde olabileceği unutulmamalıdır. Eğer genişletilmiş lenfadenektomi yapılacaksa sol gastrik arter, çölyak, hepatik arter ve splenik arter ve splenik hilus lenf nodlarından temizlenmesi gerekir. Gastrica brevialar gastroözofageal bileşkeye kadar sırasıyla bağlanmalıdır. Özofagusun yeterli bir proksimal sınırla rezeke edilebilmesi için gaströzofageal bileşke çevresindeki diseksiyonla distal özofagus 7-8 cm serbestleştirilmelidir. 2-0 askı sütürleri

konduktan sonra özofagus kesilir, rezeksiyon sınırları frozen section incelemesi ile değerlendirilir. Eğer tümör dalak, pankreas, karaciğer, diyafram, kolon veya mezokolona yapışıkça ilgili organ veya organlar en-blok çıkartılır. Standart rekonstrüksiyon, Roux-en Y metodudur. Jejunojunal anastomozun en az özofagojejunal anastomozun 40 cm distalinde olması gerekir. 40-50 cm'de özofageal reflü en azdır. İnce barsak retrokolik (transvers kolonun posteriorundan) veya antekolik (transvers kolonun anteriorundan) olarak getirilir. Özofagojejunostomi anastomozu sirküler uç stapler veya manuel olarak yapılabilir (43,51,55,56).

Subtotal gastrektomi

Subtotal gastrektomi mobilizasyonu distal midenin yaklaşık % 80'inin rezeksiyonu dışında total gastrektomide yapılanlarla aynıdır. Rezeksiyon sınırı kardiannın yaklaşık 2 cm inferiorunda olmalıdır. Kalan fundus, dalak hilusundan gelen kısa gastrik arterler ile beslenir. 2 numaralı lenf nodları diseksiyonunun dışındaki lenf nodları diseke edilir. Rezeksiyonun distal sınırı pilorun distalinde olmalıdır. Pilonu invaze etmemiş mide kanserinde, pilordan itibaren 1-2 cm distalden duodonumu kesmek yeterlidir. Pilon invazyonu var ise, kesiyi 5 cm distalden yapmak gerekir (51,55,56).

2.6.7.2. MEDİKAL TEDAVİ

Kemoterapi

Mide adenokarsinomunun standart tedavisi cerrahidir. Hastaların % 80'i ameliyat edilmekle birlikte küratif rezeksiyon oranı % 31-61 arasındadır. Küratif rezeksiyon ile 5 yıllık sağ kalım oranları % 30-40 kadardır. Palyatif rezeksiyonu takiben medyan sağ kalım 5-6 ay olup, hastaların çok azı 2 yıl yaşamaktadır. Bu yüksek nüks ve kısa yaşam süreleri nedeniyle cerrahi dışındaki ek tedavilerin de kullanılması zorunlu hale gelmektedir (57).

Neoadjuvan kemoterapi

Neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulaması ile, tümörde volüm azaltılması sağlanarak rezektabilite oranını arttırmak, cerrahi sırasında daha az tümör ekilmesi, tümörün kemoterapiye olan duyarlılığının ölçülebilmesi ve mikrometastazları elimine etmek amaçlanır. Diğer bir teorik avantajı ise R0 rezeksiyon oranının artmasıdır. Bununla beraber neoadjuvan tedavinin lokal kontrolü geciktirme, rezeksiyon sınırlarının saptanmasının zorlaşması ve kemoterapiye dirençli klon oluşumuna yol açması gibi olumsuz etkileri vardır. Neoadjuvan kemoterapi postoperatif mortalite ve morbiditede anlamlı bir artışa yol açmaz. İleri evre mide kanserinde en çok uygulanan kombine kemoterapi rejimleri; FAM (5-florourasil, doksorubisin, mitomisin), ELF (Etoposit, lökovorin, 5-florourasil), EAP (Etoposit, doksorubisin, sisplatin), FAP (5-florourasil, doksorubisin, sisplatin), ECF (Epirubisin, sisplatin, 5-florourasil). Bu tedavi kombinasyonlarının önemli yan etkileri vardır.

Batı ülkelerinde lokal ileri evre mide kanserli olguların ancak yarısına R0 rezeksiyon yapılabilmekte ve bu olguların da 2/3'ü 2-3 yıl içinde nüks etmektedir. Bu yüksek riskli hasta grubunda uzun süreli sağkalım için en akıllıca strateji neoadjuvan kemoterapi olarak görülmektedir. Tümör boyutlarının küçülmesi ile rezektabilite şansının da artması beklenerek, operatif ve postoperatif olası komplikasyonları arttırmadan ve hastanın genel durumunda bozulmaya neden olmadan elde edilmesi amaçlanmalıdır. Magic Trial çalışmasında ileri evre olgularda perioperatif epirubisin, sisplatin ve 5- florourasil (ECF) uygulandığı ifade edilmiştir. Çalışmanın diğer kolunda yalnızca cerrahi uygulanan olguların olduğu görülmüştür. 5 yıllık sağkalım açısından kemoterapi + cerrahi grubunda % 36, cerrahi grubunda ise % 23'lük sonuçlar elde edilmiştir (58).

Sonuç olarak neoadjuvan kemoterapi ile şunlar söylenebilir: Bu tedavi formundan yararlanabilecek olgular özenle seçilmeli, tedavinin sonuçları gerek patoloji, gerekse diğer tanı yöntemleri ile ortaya konabilmeli, RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor Group) kriterleri yanıt açısından uygulanmalı ve

geniş, çok merkezli, randomize çalışmalar ile uygun tedavi rejimleri belirlenmelidir (57,59).

Adjuvan Kemoterapi

Japonya'da adjuvan kemoterapi standart iken Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde bu tedavi yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Japonya'da adjuvan kemoterapi postoperatif 2. günde başlatılmakta veya perioperatif dönemde intraperitoneal mitomisin ile yapılmaktadır (60). Mide kanserinin küratif rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi ile ilgili yayınlanan hemen tüm makalelerde sunulan ortak görüş; uygulanan çeşitli kemoterapi rejimlerine karşın elimizde bu tedavi modalitesinin mutlaka uygulanması gerektiğini gösterir yeterli kanıt olmadığı yönündedir. Devam eden pek çok çalışmaya karşın 5-FU'li kombinasyonlar halen en güvenilir şemalar olarak görülmektedir (61,62).

2.6.7.3. RADYOTERAPİ

Preoperatif radyoterapi

Cerrahi olarak çıkarılabilecek mide tümörlerinde preoperatif RT ile tümörde küçülme sağlanarak cerrahi sırasındaki yayılmaların önlenmesi amaçlanmıştır. Gösterilen bazı avantajlarına rağmen preoperatif RT halen kabul görmüş bir tedavi olmayıp uygulanımı ile birlikte lokal ileri, çıkarılamayacak veya sınırlı cerrahi (R2) yapılabilecek hastalarda önerilmektedir (63).

Postoperatif radyoterapi:

Günümüzde mide kanseri tedavisinde Evre 1B hastalardan lenf bezleri tutulumu olan (T1N1) veya yetersiz diseksiyon yapılmış (DO) hastalarda, postoperatif radyoterapi önerilmektedir. Evre 2-3 hastalarda ise cerrahi sonrası kemoradyoterapi önerilmiş ve standart tedavi olarak kabul görmüştür. Bununla beraber yan etkilerin azımsanmayacak derecede olması sebebiyle çalışma kriterlerine uyan seçilmiş hastalarda, dikkatle uygulanması gerekmektedir (64).

2.6.8. CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Mide kanseri ameliyatlarından sonra hastaların yaklaşık % 20'sinde değişik komplikasyonlar gelişmektedir. İyi bir ameliyat öncesi hazırlık, ameliyatın teknik prensiplerine önem verilmesi ve kaliteli bir ameliyat sonrası bakım ile mide kanseri ameliyatlarından sonra görülen komplikasyonların azaltılması mümkündür. Mide rezeksiyonu komplikasyonları ve bunların görece sıklığı şu şekildedir: Solunum % 3-55, enfeksiyöz % 2-22, anastomotik % 3-21, kardiyak % 1-10, renal % 1-8, kanama % 0.3-5 ve pulmoner emboli % 1-4. En tehlikeli komplikasyon hastaların % 3-12'sinde görülen anastomoz kaçaklarıdır. Bazen anastomoz kaçakları geç dönemlerde görülebilir. Erken postoperatif komplikasyonlardan olan anastomoz kaçağı özofagointestinal anastomozlarda % 4.8, gastrointestinal anastomozlarda ise % 1.1 oranında izlenmektedir (42). İntraabdominal abseler önemli komplikasyon başlığını oluştururlar. Bunların önemi mortalite oranının artmasına neden olmalarıdır. Lenfadenektomi sonrası lenfatik fistüller, pankreatektomi sonrası pankreatik fistüller gözlenebilir. Tedavisinde total parenteral beslenme ve oktreotid kullanılmaktadır. Hastaların %10'unda klinik olarak belirgin 'dumping' sendromu gelişir. Erken dumping tipik olarak yemeklerden 15-30 dakika sonra karında kramplar, çarpıntı ve sulu diyare şeklinde görülür. Geç dumping genellikle hipoglisemi ve hiperinsülinemiye bağlıdır. Dumping bulgularının tıbbi tedavisi diyet değişimini kapsamalıdır (lifli besinler ve hiperozmolar sıvılardan kaçınmak) ve eğer dirençli ise somatostatin analogları kullanılabilir. Birden fazla organın çıkarıldığı olgularda morbidite % 37.5 ve mortalite de % 12.5 olarak bildirilmiştir (65).

2.6.9. TAKİP

Mide kanseri cerrahisi sonrası ilk iki yıl boyunca hastaları her üç ayda bir görülmesi önerilmektedir. Her izlemde öykü, fizik muayene ile beraber laboratuvar testleri (tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tümör belirteçleri) yapılmalıdır. Akciğer filmi her 6 ayda bir ve abdominopelvik BT ise ameliyattan 6 ay sonra ve sonra da yılda bir kez uygulanmalıdır. Endoskopi 4-5 yıl boyunca her yıl

yapılmalıdır. Hastaları daha sıkı izlemek için en önemli neden postgastrektomi sekelleri ile mücadele etmek ve klinik çalışmalarda hastalara ait sağkalım ve rekürrens verilerini doğru biçimde elde etmek olabilir.

2.6.10. AMELİYAT SONRASI HIZLANDIRILMIŞ İYİLEŞME (ASHİ)

Büyük abdominal cerrahi sonrası iyileşme dikkatli bir cerrahi bakımı gerekir. Özellikle gastrointestinal sistemin rezeksiyonlarını içeren ameliyatlarda enteral beslenmenin geciktirilmesi anastomozların iyileşmesine olumlu katkıda bulunacağı düşünülmekteydi. Anastomoz kaçağı komplikasyonlarının ciddi morbidite ve mortalite kaynağı olması bu konudaki gelişmelerin önünde önemli bir engel olduğu bilinmektedir. Son yıllarda ortaya atılan ve Türkçeye 'Ameliyat Sonrası Hızlandırılmış İyileşme-ASHİ' olarak çevrilebilecek 'Enhanced Recovery After Surgery-ERAS' kavramı postoperatif cerrahi bakımda önemli değişiklikler oluşturmuştur. Kavram ilk kez ortaya atıldığında 'Fast-track surgery' (Hızlı izlem cerrahisi) olarak tanımlanmışsa da günümüzde daha çok ASHİ olarak bilinmektedir.

ASHİ majör cerrahi geçiren hastanın erken iyileşmesini sağlamak amacıyla perioperatif bakım dönemine multimodal yaklaşım olarak tanımlanmaktadır. ASHİ perioperatif bakımda iki yönden paradigma değişikliği oluşturmaktadır: Birincisi geleneksel pratiklerin yeniden incelenmesi ve kanıta dayalı uygulamalarla yer değiştirilmesi sağlaması, ikincisi ise hastada perioperatif dönemde oluşabilecek fizyolojik değişikliklerin anlaşılmasını sağlamasıdır. Terim, ilk olarak Henrik Kehlet tarafından 1990'ların sonunda kolon cerrahisi için ortaya atılmakla beraber son yıllarda birçok cerrahi branşta uygulanmıştır. Bu arada protokol bazı değişikliklere uğramıştır. Bu protokolün temel amacı cerrahiden sonra hızlı bir şekilde iyileşmenin ve hastaneden erken taburculuğun sağlanması, hastanın normal fonksiyonlarına ve yaşam kalitesine dönmesidir. Uzun yatışa bağlı birçok komplikasyonun bu yolla önlenilebileceği öngörülmektedir (66,67). ASHİ sadece enteral beslenmeye erken başlamak olarak algılanmamalıdır. Aksine ameliyat sonrası kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, nörolojik ve hümorale işlevleri

sürdürmek için multidisipliner bir ekip yaklaşımı kullanılarak geliştirilmiş perioperatif iyileşme protokolü olarak düşünülmelidir. ASHİ'nin en önemli öğelerinden biri ekip oluşturma hedefidir. Tedaviyi veren hekimin dışında diğer sağlık çalışanları (hemşireler, anestezi ekibi, aile hekimleri), sosyal hizmet elemanları ve rehabilitasyon kurumları arasındaki işbirliğinin sağlanması sistemin başarısını direkt olarak etkilemektedir.

ASHİ protokolleri tek bir perioperatif uygulamanın postoperatif iyileşmeye katkısının dışında birçok uygulamanın kombinasyonu neticesinde oluşan farklılığı değerlendirmektedir. Bu sonuca protokoldeki her bir bileşenin katkısından çok tüm bileşenlerin ortak katkısı yol açmaktadır. Bu nedenle ASHİ protokolü uygulanarak yapılan çalışmalarda klinikler protokolü kendilerine göre modifiye ederek çalışmalar oluşturmuşlardır. Farklı cerrahi kliniklerin geleneksellikte kanıta dayalı veriler arasında kendilerine özgü protokollerinin oluşturulması, standardizasyonun olmaması nedeniyle yapılan çalışmaların karşılaştırılması güç olmaktadır. Son meta-analizler ASHİ'nin geleneksel ameliyat sonrası bakım ile karşılaştırıldığında daha iyi bir sonuç verdiğini göstermesine rağmen standardizasyon eksikliği nedeniyle daha yüksek düzeyde kanıt sağlamayı zorlaştırmaktadır. Bir diğer önemli sorun ise ASHİ protokolü rutin kullanımının güvenli olmasına rağmen, kliniklerin adaptasyonunun çok yavaş gelişmesidir (68-71).

İlk ortaya atıldığı zamandan beri sürekli gelişen ve değişen ASHİ protokolünün klinik pratikte uygulanması pre-, intra- ve postoperatif dönemi kapsayan 26 tedavi ögesi Konsensus Kılavuzunda özetlenmiştir (72,73):

1. Ameliyat öncesi bilgilendirme ve danışmanlık: Hastalara ameliyat dönemi içinde neler olacağını açıklayan sözlü ve yazılı bilgilendirme, umdukları ve bu protokol içindeki rollerinin neler olduğunun açıklanması, iyileşme süreci ilgili bilgilendirilmeleri.
2. Preoperatif danışmanlık: Hastaların rutin özel preoperatif danışmanlık alması.
3. Preoperatif optimizasyon: Tıbbi durumların optimizasyonu (anemi vb.), dört hafta önceden sigara ve alkolün kesilmesi, preoperatif egzersizin arttırılması, ihtiyacı olan hastalara beslenme desteği verilmesi.

4. Ameliyat öncesi barsak temizliği hazırlığı: Kolon rezeksiyonu planlanan hastalarda rutin barsak temizliği hazırlığının yapılmaması. Barsak temizliği stoma planlanan ve distal rektum rezeksiyonu planlanan hastalarda düşünülebilir.
5. Ameliyat öncesi açlık süresi: Ameliyat öncesi açlık süresinin sıvılar için 2 saat, katılar için 6 saat olarak belirlenmesi.
6. Preoperatif karbonhidrat verilmesi: Nondiabetik hastalara ameliyat öncesi karbonhidrat yüklemesi yapılması.
7. Preanestezik ilaç: Hastalara ameliyat öncesi gece uzun süreli sedasyona neden olan ilaçların verilmemesi. Özellikle ağırlı işlem uygulanacak (arteriyel veya epidural kateter gibi) genç hastalarda kısa etkili benzodiazepinler kullanılabilir.
8. Tromboemboli profilaksisi: Hastalara emboli çorapları giydirilmesi ve düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi yapılması. Artmış riskli hastalarda profilaksinin 28 gün devamı düşünülmelidir.
9. Antimikrobiyal profilaksi: Hastaların cilt insizyonundan önce tek doz uygun antibiyotik profilaksisi alması. İlacın yarılanma ömrüne ve cerrahinin süresine bağlı olarak ek dozların yapılması gerekebilir.
10. Cilt hazırlığı: Hastaların insizyon öncesi antiseptiklerle cilt temizliğinin yapılması.
11. Standart genel anestezi protokolü: Cerrahi stres cevabının azaltılması, intraoperatif yeterli hemodinamik kontrolün sağlanması, santral ve periferik oksijenasyon, kas gevşeticisi, anestezi derinliği ve uygun analjeziyi içeren anestezi protokolü uygulanması. Torasik epidural kateter uygulaması önerilir.
12. Postoperatif bulantı ve kusma: Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve eğer gerekiyorsa ilaç kombinasyonları ile tedavisi.
13. Cerrahi teknik: Deneyimli cerrah ve donanımlı ekipmanla ameliyatın (proktotomi ve proktokolektomi) laparoskopik olarak yapılması.
14. Cerrahi insizyon: Kolorektal rezeksiyon uygulanan hastalarda minimum uzunlukta bir orta hat ya da enine laparotomi insizyonun seçilmesi.
15. Nazogastrik entübasyon: Postoperatif nazogastrik entübasyon yapılmaması. Ancak hastada ileus gelişirse nazogastrik dekompresyon yapılmalıdır.

16. İntraoperatif hipotermimin önlenmesi: Rektum cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat sırasında ve sonrasında vücut ısısı monitorizasyonu yapılmalı ve hipotermiden kaçınılmalıdır.
17. Perioperatif sıvı tedavisi: Kardiyak output hedeflenerek sıvı tedavisinin optimize edilmesi ve aşırı hidrasyondan kaçınılması, arteriyel hipotansiyonda vazopressör kullanılması. İntraoperatif tedavi bireysel olarak düşünülmelidir.
18. Periton boşluğuna ve pelvise dren yerleştirilmesi: Periton refleksiyonu üzerindeki kolon rezeksiyonunda dren kullanılmaması. Low anterior rezeksiyon sonrası kısa süreli pelvik dren kullanımı tartışmalıdır.
19. Transüretal üriner drenaj: Postoperatif idrar retansiyon riski düşük olan hastalarda pelvik cerrahi sonrası transüretal kateterin postoperatif 1. gün çekilmesi.
20. Suprapubik üriner drenaj: Yüksek riskli olan hastalar için suprapubik drenaj uygulanması.
21. Postoperatif ileus önlenmesi: Postoperatif ileusun önlenmesi için multimodal tedavinin kullanılması. Multimodal tedavi sakız çiğnenmesini ve oral laksatif kullanımını içerebilir.
22. Postoperatif analjezi: Multimodal yaklaşımla etkin bir postoperatif analjezi sağlanması. Multimodal yaklaşım cerrahi sonrası torasik epidural kateter ile 48-72 saat içerisinde analjezi verilmesini de içermelidir.
23. Perioperatif beslenme yönetimi: Oral alımın ilk 24 saat içerisinde başlanması, rektal cerrahi sonrası ilk 4 saat içerisinde isteğe bağlı olarak oral alımın başlaması, yeterli enerji ve protein alımını sağlayabilmek için ağızdan alımın yanı sıra oral beslenme solüsyonlarının eklenmesi.
24. Perioperatif kan şekerinin kontrolü: Perioperatif kan şeker seviyelerinin uzmanınca belirlenmiş bir seviyede tutulması.
25. Erken mobilizasyon: Hastaların bağımlılığını azaltan ve mobilizasyonu sağlayan ortam oluşturulması, hastaların harekete teşvik edilmesi, ameliyat olduğu gün iki saat, daha sonraki günlerde altı saat yatak dışında olmasını sağlayacak bir plan uygulanması.

26. Denetim ve sonuçların değerlendirilmesi: Tüm hastalara protokol uyumu ve sonuçlar için değerlendirme yapılması. Sistematik bir denetim diğer kurumlarla doğrudan bir karşılaştırma sağlamak için yapılmalıdır.

Yukarıda 26 maddede özetlenen ASHİ protokolü rektal/pelvik cerrahi için hazırlanmış bir protokoldür. Ancak bu protokol bazı değişiklikler ile kalça, diz artroplastileri, meme kanseri ameliyatları, karaciğer rezeksiyonları için de önerilmiştir. Gastrointestinal sistemi ilgilendiren bir diğer ameliyat olan pankreatikoduodenektomi içinde ASHİ protokolü bir kılavuz olarak yayınlanmıştır.

Henüz mide rezeksiyonları için bir protokol şeklinde ASHİ kılavuz uygulaması ile ilgili öneri yapılmamıştır. Geleneksel yaklaşımda mide kanseri cerrahisi sonrası postoperatif bakım kısaca şöyle özetlenebilir: Total gastrektomilerde nazojejunal, distal gastrektomilerde nazogastrik entübasyon ile jejunal veya gastrik içeriğin değişen sürelerde (ilk gaz çıkışına kadar, 3 gün veya bir hafta) dekompresyonunun sağlanması, bu süre sonunda remnant sekresyonun olmadığından emin olduktan sonra nazogastrik veya nazojejunal tüpün çekilmesi. Bazı merkezlerde anastomoz bütünlüğünden emin olmak için pasaj grafisi çekilir. Pasaj grafisi sonrası anastomoz kaçağı olmadığı saptanırsa entübasyon tüpü çekilir ve dekompresyonun kaldırılması ve ardından kademeli olarak ağızdan alım başlanabilir. Burada aspirasyonun önlenmesi, sekresyonların anastomoz üzerindeki gerginliğinin azaltılması ve bu yolla intestinal obstrüksiyon ve anastomoz kaçağı riskinin minimuma indirilmesi hedeflenmektedir. Bu yaklaşımın hastanın postoperatif iyileşmesini uzattığı ve hastanede yatış süresini arttırdığı ortadadır. Ayrıca bazı hastalara özellikle ileri evre mide tümörlerinde transvers kolon rezeksiyonu gerekebileceği düşünülerek barsak temizliği de yapılmaktadır. Son çalışmalar ASHİ protokolünün bazı bileşenlerinin (nazogastrik dekompresyon, erken oral beslenme, barsak temizliğinin yapılması, dren konmaması gibi) mide cerrahisi sonrasında sorgulandığını göstermiştir (73-77). Yapılan bir çalışma malignite nedeniyle proksimal veya total gastrektomi yapılmış olan hastalarda ameliyat sonrası anastomoz kaçağını ekarte etmek için rutin kontrastlı pasaj grafisi ile değerlendirmenin gerekli olmadığını ortaya koymuştur (77).

Aynı şekilde nazogastrik dekompresyonun yapılıp yapılmamasının karşılaştırıldığı çalışmalarda nazogastrik konmasının pulmoner komplikasyonları arttırdığı, gaz çıkarma süresini uzattığı, anastomoz kaçak hızını etkilemediğini göstermiştir (72,73,75-77). Mide ameliyatları sonrası erken dönemde oral gıda başlanmasının güvenliği ile ilgili de bazı çalışmalar yapılmıştır. Erken oral beslenme ile geleneksel olarak gaz çıkarma sonrası oral alım başlanan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada erken oral gıda başlanmasının güvenli olduğu, hastanede kalış süresini kısalttığı ve morbiditeyi arttırmadığı belirtilmiştir. Bazı son çalışmalarda ise, kısıtlanmış perioperatif sıvı infüzyonunun gecikmiş gastrointestinal fonksiyon riskini azalttığını rapor edilmiştir (75,77,78). Mide ameliyatları sonrası dren konup konmaması da çalışma konusu olarak incelenmiştir. Biz çalışmamızda, mide kanseri nedeniyle elektif gastrik rezeksiyon uygulanan hastalarda; ASHİ protokolünün bazı bileşenlerinin bir protokol çerçevesinde uygulanmasının hastaların postoperatif iyileşmelerine olan katkılarını, postoperatif komplikasyonlarla olan ilişkilerini incelemeyi hedefledik.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE GRUPLAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde 2009 yılı Aralık ayından itibaren mide kanseri nedeniyle gastrektomi yapılan hastalarda ASHİ protokolü uygulanmaya başlanmıştır. Kliniğimizde aynı zamanda kolorektal tümörlere de ASHİ protokolü başarıyla uygulanmaktadır. Protokol oluşturmadan önce ASHİ'nin birçok önemli bileşkeni bir süreden beri mide tümörlerinde uygulanmaktaydı. Ancak 2010 yılından itibaren hastaların tedavide standardizasyonunu sağlamak ve klinikte çalışan sağlık personelinin kontrolsüz olarak yapacakları tedavi değişikliklerini engellemek amacıyla perioperatif dönemi kapsayan checklist şeklinde bir protokol hazırlandı. Klinikte çalışan sağlık personeli checklist konusunda bilgilendirildi. Bu protokole göre her hasta ameliyat öncesi değerlendirilerek demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, telefon numarası, kimlik numarası, hastanın dosya numarası), özgeçmişi (DM, HT, KOAH, diğer hastalıklar, geçirdiği ameliyatlar), soygeçmiş (mide tm, kolon tm, over tm, uterus tm, vb) hastanın fizik muayenesi ve vital bulguları (kilo, boy, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), meme muayenesi, lenf nodu muayenesi, tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı), hastanın laboratuvar bulguları (hemogram, KCFT, albümin, CRP, INR, CEA, CA19.9, seroloji, kan grubu) hastanın radyolojik görüntüleri (tomografi, akciğer grafisi), gastroskopi ve patoloji sonucu, hastanın beslenme değerlendirmesi (VKİ, albümin, kilo kaybı), ilaç kullanımı (antidiyabetik, antihipertansif, antikoagülan, antidepresan, vb), konsültasyonları (anestezi, dahiliye vb), erken enteral beslenme (bilgilendirme, mobilizasyon, triflow ile solunum egzersizi), ameliyat hazırlığı (hasta ve yakınlarını bilgilendirme, preoperatif DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin), 2 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) hazırlığı, antibiyotik, onam formu) gözden geçirilerek not edildi.

Ameliyatlar standart olarak tanımlanan şekilde yapıldı. Tüm mide kanseri hastalarına D2 diseksiyonu uygulandı. Distal yerleşimli olan tümörlerden yeterli cerrahi sınır mesafesi sağlanan hastalara distal subtotal gastrektomi yapılırken, korpus ve proksimal yerleşimli tümörlere total gastrektomi yapıldı. Ameliyat

tanımlanmış standart gastrektomi ve D2 lenf nodu diseksiyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Ameliyat sonrası her hastaya biri duodenum güdüğü üzerinden anastomozun altına, diğeri pankreas üzerinden sol subdiaframatik alana iki adet dren yerleştirildi.

Çalışmaya 2009 Aralık - 2013 Haziran tarihleri arasında kliniğimizde mide kanseri nedeniyle gastrektomi yapılmış ve ameliyat sonrası yukarıda bahsedilen hızlı iyileşme protokolü uygulanmış hastalar alındı. Aşağıda belirtilen bilgiler ile hastalara ait bilgiler hasta dosyasından ve oluşturulmuş olan protokollerden retrospektif olarak bulunarak kaydedildi. Değerlendirilen veriler yaş, cinsiyet, başvuru semptomları, tümör lokalizasyonu, TNM sınıflaması, evre, tümör diferansiyasyonu, histolojik tipleri, yapılan cerrahi işlem, rezeksiyon tipi, diseksiyon tipi, diseke edilen toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu varlığı, metastatik lenf nodu sayısı, yatış tarihleri, çıkış tarihleri, yatış gün sayıları, erken enteral beslenme durumları, postoperatif ilk gaz-gayta deşarj günleri, nazogastrik ve idrar sondası çekilme günleri, postoperatif erken mobilizasyon durumları, yeniden nazogastrik sonda takılıp takılmadığı, takip süreleri, cerrahi komplikasyonlar, cerrahi mortalite ve sağkalım süreleriydi. Patolojik bulgular 2010 yılı TNM sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Komplikasyonlar ve mortalite cerrahi sonrası ilk 30 gün için kabul edildi. Uygulanan protokolün ERAS protokolü ile karşılaştırılması Tablo-1'de verilmiştir. Her hastanın protokole uyumu ayrıca kontrol edilerek protokolü oluşturan her bir öge değerlendirildi.

Çalışma protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onaylanmış (Proje no: 13-KAEK-127) ve tüm cerrahi ve laboratuvar işlemlerinin retrospektif değerlendirmeleri Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

Tablo-1: Çalışma protokolümüz ile kolorektal ASHİ Protokolünün karşılaştırılması

ASHİ Protokolü	Çalışma Protokolümüz
Ameliyat öncesi hastalıkla ilgili bilgilendirme ve danışmanlık	Evet
Preoperatif protokol bilgilendirmesi	Evet
Preoperatif klinik optimizasyon	Evet
Ameliyat öncesi barsak temizliği hazırlığı yapılmaması	Evet
Ameliyat öncesi açlık süresinin kısa tutulması	Hayır
Preoperatif karbonhidrat verilmesi	Hayır
Preanestezi ilaç	Hayır
Tromboemboli profilaksisi	Evet
Antimikrobiyal profilaksi	Evet
Cilt hazırlığı	Evet
Standart genel anestezi protokolü	Evet
Postoperatif bulantı ve kusmanın kontrolü	Evet
Cerrahi teknikte minimal invazif yöntemler	Hayır
Cerrahi insizyonda minimal kesi	Evet
Nazogastrik entübasyonun erken çekilmesi	Evet
İntraoperatif hipoterminin önlenmesi	Hayır
Restriktif perioperatif sıvı tedavisi	Evet
Periton boşluğuna ve pelvise dren yerleştirilmesi	Evet
Transüretal üriner drenaj	Evet
Suprapubik üriner drenaj	Hayır
Postoperatif ileus önlenmesi	Evet
Postoperatif analjezi	Evet
Postoperatif erken beslenme	Evet
Perioperatif kan şekerinin kontrolü	Evet
Erken mobilizasyon	Evet
Denetim ve sonuçların değerlendirilmesi	Evet

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS programı (Version 13, SPSS Inc., NewYork, 2005) kullanıldı.

4. BULGULAR

Kliniğimizde belirtilen süre içerisinde protokolün uygulandığı 29 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo-2’de verilmiştir. Hastaların 23’ü erkek (% 79), 6’sı ise kadındı (% 21). Hastaların yaş ortalaması ise 66.86 ± 8.33 ’tü. Hastaların başvuru şikayetleri en sık olarak karın ağrısıydı (% 51). Tümör 5 hastada antrum yerleşimli, 19 hastada korpus, 5 hastada ise kardiya yerleşimliydi. Hastaların ortalama hemoglobün değeri 10.85 ± 1.62 g/dl olarak saptandı. Ameliyat öncesi albümin değeri ortalama 3.54 ± 0.63 g/dl olarak bulunurken, CRP değeri ortalama 33.94 ± 31.00 mg/dl olarak saptandı. Hastaların tümör belirteçlerinden CEA değeri ortalama 14.17 ± 16.32 ng/ml olarak saptanırken CA 19-9 değeri ortalama 62.35 ± 82.28 u/ml olarak saptandı.

Tablo-2: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları.

Yaş	66.86 ± 8.33	
Cinsiyet (n=29) (%)	Kadın	6 (% 20)
	Erkek	23 (% 80)
Tümör lokalizasyonu (%)	Kardiya	5 (% 17)
	Korpus	19 (% 66)
	Antrum	5 (% 17)
Albümin (g/dl)	3.54 ± 0.63	
Hemoglobün (g/dl)	10.85 ± 1.62	
CRP (mg/l)	33.94 ± 31.00	
CEA (ng/ml)	14.17 ± 16.32	
CA19.9 (u/ml)	62.35 ± 82.28	
Klinik bulgular (%)	Karın ağrısı	15 (% 51)
	Dispepsi	7 (% 24)
	Kanama	2 (% 6)
	Kusma	1 (% 3)
	Kilo kaybı	1 (% 3)
	Dış merkezden sevk	2 (% 6)
	Anemi	1 (% 3)

Yaş, albümin, hemoglobün, CRP, CEA ve CA 19.9 değeri ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Hastaların ASHİ protokolüne uyumlarının her bir komponent açısından değerlendirilmesi Tablo-3'te gösterilmiştir. Protokole uyulmayan hastalarda değişiklik olarak en sık karşılaşılan bileşen oral alıma geç başlanmasıydı (n=3). 1 hastada NG sonda geç çekildi. 22 hastanın taburculuk süresinin standart protokol kriterlerine göre uzadığı görüldü. Bunlardan 8 hasta taburculuk kriterlerini sağlmasına rağmen sosyal nedenlerden dolayı (evde bakım verecek yakınına ulaşamaması, doğal şartlar nedeniyle ulaşımının sağlanamaması, il dışına gidecek olması vb.) taburcu edilemedi.

Hastaların ameliyat ve tümör evrelemesi Tablo-4'te verilmiştir. Özetle, 5 distal subtotal gastrektomi yapılmışken, 24 hastaya ise total gastrektomi yapılmıştır. Patolojik inceleme sonrası hastaların 4'ü Evre I (% 13.8), 5'i Evre II (% 17.4), 10'u Evre III (% 34.4), 10'u ise Evre IV (% 34.4) olarak bulundu. Lenf nodu sayısı ortalama 34 olarak saptandı. Pozitif lenf nodunun toplam çıkarılan lenf noduna oranı ortalama 0.2 olarak bulundu.

Bu hastalara yeniden nazojejunal veya nazogastrik tüp takılması gerekmedi. Hastaların ortalama yatış süresi 9.13 ± 3.17 gün olarak bulundu. Hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo-5'te gösterilmiştir. Morbiditeye yol açan komplikasyon oranı % 27.8 (n=8) olarak bulundu. En sık karşılaşılan komplikasyon pnömoni ve atelektazi (n=3) iken, diğer komplikasyonlar evisserasyon+yara yeri enfeksiyonu (n=2), şilöz akıntı (n=1) ve pankreatik fistüldü (n=2). Hastalarda mortalite saptanmadı. Hastaların hastanede ortalama kalış süreleri 9.13 ± 3.17 gün olarak saptandı. 7 hasta protokolün belirlediği günde (postoperatif 6. günde) taburcu edildi. Hastaneye ilk 30 gün içerisinde yeniden yatış sayısı 1 (% 3.4) olarak bulundu. Yatış sebebi ise yara yeri akıntısıydı. Hastalara tedavi olarak ek antibiyotik tedavisi (n=7), 2 hastaya ise karın tomografisi çekildi. 1 hastaya pankreatik fistül nedeniyle radyolojik olarak perkütan drenaj kateteri kondu. Hiçbir hastaya komplikasyonları nedeniyle ek ameliyat gereksinimi olmadı. Hastaların ortalama uzun dönem takip süreleri ortalaması 17 aydı ve bu süreçte 6 hasta ex oldu.

Tablo-3: Hastaların ASHİ Çalışma Protokolüne Uyumluları

Çalışma Protokolü	Çalışma Protokolüne uyum (%)
Ameliyat öncesi hastalıkla ilgili bilgilendirme ve danışmanlık	% 100
Preoperatif protokol bilgilendirmesi	% 100
Preoperatif klinik optimizasyon	% 100
Ameliyat öncesi barsak temizliği yapılmaması	% 100
Tromboemboli profilaksisi	% 100
Antimikrobiyal profilaksi	% 100
Cilt hazırlığı	% 100
Standart genel anestezi protokolü	% 100
Postoperatif bulantı ve kusma	% 100
Cerrahi teknikte minimal invazif yöntemler	% 3.4 (1 hastaya laparoskopik subtotal gastrektomi yapıldı. 28 hastaya ise açık cerrahi yaklaşım uygulandı.)
Nazogastrik entübasyonun erken sonlandırılması	% 96 (1 hastada postoperatif 2 gün çekildi. Hiç bir hastaya tekrara NG takılmadı.)
Restriktif perioperatif sıvı tedavisi	%100(Hastalara bireysel olarak planlandı.)
Periton boşluğuna ve pelvise dren yerleştirilmesi	% 100
Transüretal üriner drenaj	% 100
Postoperatif ileus önlenmesi	% 100
Postoperatif analjezi	% 100 (Epidural analjezi hastaların yarısında uygulandı. Hastalara NSAİİ ve gerektiliğinde opioid analjezi yapıldı.)
Postoperatif erken beslenme	% 89 (26 hastaya postoperatif 1. günde, 2 hastaya postoperatif 2. günde, 1 hastaya ise postoperatif 3. günde oral alım başlandı)
Perioperatif kan şekerinin kontrolü	% 100
Erken mobilizasyon	% 100
Denetim ve sonuçların değerlendirilmesi	% 100

Tablo-4: Yapılan ameliyat ve patolojik tümör evrelemesi

Total gastrektomi + D2 diseksiyon		24
Subtotal gastrektomi + D2 diseksiyon		5
Tümör evresi	Evre 1	4 (% 13)
	Evre 2	5 (% 17)
	Evre 3	10 (% 35)
	Evre 4	10 (% 35)

Tablo-5: Postoperatif komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Görülme sıklığı (%)
Pulmoner komplikasyonları	3 (% 10)
Anastomoz kaçağı	0
Evisserasyon + yara yeri enfeksiyonu	2 (% 7)
Pankreatik fistül	2 (% 7)
Kanama	0
Şilöz akıntı	1 (% 3)
Mide atonisi	0

5. TARTIŞMA

Mide kanserinin insidansı ve mortalitesi ile ilgili ilk yapılan istatistikler 19. yüzyıl başında İtalya-Verona'dan toplanan verilere dayanır. Bu veriler mide kanserinin yaygın ve öldürücü bir kanser olduğunu ortaya koymuştur. Mide kanseri halen dünyada en yaygın olarak rastlanan kanserlerden biridir (79). 1980'lere kadar kanserden ölümlerin en önemli sebebi olmasına rağmen bu tarihten itibaren akciğer kanseri daha öne geçmiştir. Tüm dünyada mide kanseri insidansı ve mortalitesi son yıllar içerisinde azalmış olmakla beraber, bu azalma coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir (36).

Mide kanseri ülkemizde halen en sık karşılaşılan tümörlerdendir. Özellikle ülkemizin bazı bölgelerinde (Doğu Anadolu Bölgesi) insidansı ve mortalitesi belirgin şekilde yüksektir. Ülkemizde mide kanseri diğer Avrupa ülkeleri ve ABD'deki gibi başvuru sırasında ileri evre kanser olarak gelmektedir. Japonya'da % 50 olan erken evre mide tümörü insidansı Batı ülkelerinde % 15-20'lere düşmektedir (80). Bu nedenle tanı konduğu sırada hastaların önemli bir kesimi metastatik iken, büyük çoğunluğu lokal ileri tümörler olmaktadır. Tümör yükü aşırı olan bu hastalarda ameliyat sonrası iyileşmeyi etkileyecek birçok immünolojik ve metabolik faktörün olması kaçınılmazdır.

Son 20-30 yıl içerisindeki cerrahi teknik, yoğun bakım, beslenme, insan metabolizması üzerindeki gelişmeler postoperatif iyileşmede gözle görülür bir fark oluşturmuştur. Minimal invazif cerrahi yöntemlerin kullanılması, cerrahi diseksiyon sırasında kullanılan kapayıcı ve mühürleyici aletler (UltrascionTM, LigaSureTM vb.), daha az reaksiyon gösteren sütür materyalleri, stapler kullanımı, antibiyotik ve tromboemboli profilaksisinin rutin kullanımı, cerrahi sonrası modern yoğun bakımlarda birçok fizyolojik parametrenin sürekli monitorizasyonunu gibi özellikler ameliyat sonrası dönemin daha kısılmasını sağlamış, postoperatif morbidite ve mortalitenin azalmasına yol açmıştır. Örneğin, 1970'li yıllarda pankreatikoduodenektomi sonrası mortalite % 25'lerde iken günümüzde birçok merkezde % 5'in altına inmiştir (81).

Cerrahide, postoperatif hasta monitorizasyonundaki birçok teknolojik gelişme ameliyat sonrası hasta takibinde izlenen yöntemlerin sorgulanmasını da beraberinde getirmiştir. Klasik olarak gastrointestinal cerrahi uygulanmış hastalarda postoperatif nazogastrik entübasyon, dren kullanımı, erken enteral beslenme, preoperatif barsak temizliği, profilaktik antibiyotik kullanımı gibi alanlarda rutinleşmiş uygulamalar sorgulanmış ve bu uygulamaların kanıt değerleri araştırılmıştır (82,83).

Gastrointestinal cerrahi geçirmiş hastalarda ameliyat sonrası bakım geleneksel olarak barsakların dinlendirilmesi, sıvı ve gıda alımının postoperatif ileus çözümlene dek kısıtlanması şeklinde özetlenebilir. Geleneksel yaklaşımı haklı çıkaracak olan sebepler bu ameliyatlardan sonrası gelişebilecek olan komplikasyonların çok ciddi olması ve hasta hayatını tehdit etmesidir. En çok çekinilen komplikasyonda anastomoz kaçağıdır. Anastomoz kaçağı sonrası hastanın bir dizi görüntüleme işlemine girmesi, perkütan drenajlar uygulanması ve ciddi vakalarda tekrarlayan sayılarda ameliyat olması, çoğunlukla diversiyon stomalarının açılması, hastanın intraabdominal sepsis nedeniyle uzun süren yoğun bakım yatışları, antibiyotik kullanımı ve bazen de hastanın kaybedilmesi cerrahların niçin geleneksel yaklaşımı terk etmek istemeyişlerini kısmen de olsa açıklamaktadır. Fakat geleneksel yaklaşım bilimsel temelden yoksundur. Bu amaçla son dönemlerde yapılan bir çok çalışma ve onlara dayanılarak yapılan meta-analizler dren kullanımının, nazogastrik sondanın erken çekilmesinin ve erken enteral beslenmenin postoperatif komplikasyonları artırmadığını göstermiştir (84-86).

Geleneksel yaklaşımda hastalar ameliyat sonrası olası komplikasyonları gözlemlemek ve tedavi etmek için hastanede uzun süre tutulmaktadır. Hastaneden çıkan hastanın hemşire bakımı olmaksızın kendi kendine bakıma uygun hale gelmesi gerekliliğine inanılmaktadır. Perioperatif bakım ve anesteziyle ilgili gelişmeler ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelerle postoperatif hastanede yatış gerekliliği azalmıştır (86). Hastanede yatış süresinin güvenli bir şekilde azaltılması hastanın kendi alışık olduğu ortama ve hayata erken dönmesini teşvik ederken, diğer taraftan tedavinin maliyet etkin hale gelmesini sağlamaktadır. Günümüzde perioperatif çalışmaların odaklandığı hedefler, cerrahi bakımın standardizasyonu, perioperatif dönemde

kullanılan yeni tedaviler, komplikasyonları azaltan uygulamalar, nekahat döneminin kısaltılması ve hastane kaynaklarının daha az kullanılmasıdır.

Bu amaçla ilk defa Kehlet ve arkadaşlarının gündeme getirdiği 'fast track' konsepti yoğun ilgi görmüş ve yaklaşık 20 senelik süre içerisinde birçok çalışma yayınlanmış ve bir protokol haline getirilmiştir (75). Çalışmalar ağırlıklı olarak kolon cerrahisine yönelmiş ve perioperatif protokoller bu cerrahi için standardize edilmeye çalışılmıştır. Yayınların bir kısmında 'fast-track', 'enhanced recovery after surgery - ameliyat sonrası hızlandırılmış iyileşme' veya 'multimodal rehabilitasyon' olarak adlandırılan bu kanıta dayalı yaklaşım, cerrahinin hasta homeostazı üzerindeki etkisini minimuma indirmeyi hedeflemektedir (87). Postoperatif fizyolojik stres cevabının azaltılması sadece hastanın hızlı iyileşmesine katkıda bulunmamakta, aynı zamanda organ disfonksiyonu riskini ve komplikasyonu azaltmaktadır. Bu nedenle ASHİ programının amacı postoperatif komplikasyonları ve yeniden hastaneye yatışı arttırmadan ameliyat sonrası hastanede kalış süresini kısaltmaktır. ASHİ programı iyi organize olmuş bir ekip çalışması ile hastanın ameliyat öncesi döneminden başlar, ameliyat sırasında ve postoperatif dönemde aktif girişimlerle cerrahi stresi azaltmayı hedefler. Hastanın perioperatif dönemini kapsayan bu yaklaşım önceden belirlenmiş kriterlerle yönlendirilir. Kolorektal cerrahide ASHİ programının güvenle uygulanabildiği ve hasta bakım maliyetlerinin düşürüldüğü gösterilmiştir (68,69).

Ancak mide cerrahisindeki çalışma sayısı çok sınırlıdır. Üst gastrointestinal sistem cerrahisinde ASHİ protokolünün daha yavaş gelişmesinin asıl sebebi, bu cerrahi sonrası erken oral alıma duyulan güvensizlik ve anastomoz kaçağı riskinin artma ihtimalidir. Teorik olarak cerrahi sonrası gastrik rezervuar kalmaması sebebiyle total gastrektomi sonrası erken oral alımın daha riskli olacağı düşünülebilir. Halbuki bunu destekleyecek bilimsel kanıt taşıyan çalışmalar bulunmamaktadır (88). Bu, tamamen cerrahin sezgisel düşüncesinden kaynaklanmaktadır ve cerrahlar arasında mide kanseri cerrahisi sonrası belirgin bir heterojenlik bulunmaktadır. Kuzey Avrupa'daki cerrahlar arasında yapılan bir anket çalışması ameliyat sonrası geleneksel barsağı dinlendirme yaklaşımının, hastayı postoperatif birkaç gün intravenöz beslemenin, anastomoz bütünlüğünü göstermek

için rutin Baryumlu grafi çekilinceye kadar oral alımın engellenmesi gibi yaklaşımların halen yaygın olarak kullanıldığını göstermiştir (73). Aynı şekilde Japonya’da da ‘konvansiyonel fix diyet rejimi’ adı altında hastaların postoperatif 3-4. güne kadar oral alımına müsaade edilmemektedir (88-90).

Aslında mide cerrahisi sonrası ASHİ protokolünü oluşturan birçok ögenin postoperatif iyileşmedeki katkısı üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır. Ding ve arkadaşlarının 2013 yılında gastrektomi sonrası gastrointestinal dekompresyonun gerekliliğini sorgulayan meta-analizlerinde dekompresyon uygulanan hastalarda oral alıma geçiş süresi açısından anlamlı fark varken, gaz çıkarma süresi açısından fark bulunamamıştır. Bulantı, kusma, ateş, pulmoner komplikasyonlar, anastomoz kaçağı, paralitik ileus veya ince barsak obstrüksiyonu, intraabdominal abse, yara yeri enfeksiyonu, yara yeri açılması gibi komplikasyonlar açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar gastrektomi sonrası rutin dekompresyon uygulamanın gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşümünü hızlandırmadığını, postoperatif komplikasyon insidansını azaltmadığını, aksine oral alıma geçişi geciktirdiğini, hastanede kalış süresini ve hasta memnuniyetsizliğini arttırdığını göstermiştir (91). Aynı şekilde bir diğer çalışmada Liu ve arkadaşları gastrektomi sonrası dren konulan ve konmayan hastalarda yara yeri enfeksiyonu, postoperatif pulmoner enfeksiyon, intraabdominal abse, mortalite, gaz çıkarma günü ve oral yumuşak gıda başlama günleri açısından farklılık olmadığını göstermiştir (92).

Son zamanlarda ise mide rezeksiyonu sonrası perioperatif bakımın ASHİ uygulamalarına uygun olarak yapıldığı bazı çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır (87,92). Bu çalışmaların bazılarında minimal invazif cerrahi ve ASHİ protokolünün beraber uygulandığı görülmektedir. Grantcharov ve arkadaşlarının çalışmasında laparoskopik mide cerrahisi ile birlikte ASHİ protokolünün bazı öğelerinin birlikte uygulandığı 32 hastalık değerlendirilme sonucunda morbiditenin düşük olduğunu ve hastanede kalma süresinin kısaldığı (ortalama 4 gün) gösterilmiştir (93). Wang ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada açık gastrektomi sonrası ASHİ protokolünü karşılaştırılmıştır. ASHİ protokolü uygulanan hastalarda postoperatif komplikasyonların artmadığı, buna karşılık hastane kalış süresinin azaldığı, hastane

çıkışında ölçülen hayat kalitesi skorunun ise daha yüksek olduğu ve maliyetin daha az olduğu gösterilmiştir (94).

Yamada ve arkadaşları ASHİ protokolü uyguladıkları 91 hasta ile protokol öncesi 100 hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında ASHİ uygulanan hastalarda oral alım ve barsak hareketlerinin daha erken döndüğü, postoperatif analjezik tüketiminin daha az olduğunu göstermişlerdir (95). Radikal distal gastrektomilerde laparoskopik cerrahi ile kombine edilen ASHİ protokolünün güvenli, uygun ve etkin bir yöntem olduğu, hastaların beslenme durumlarını iyileştirdiği, postoperatif stresi azalttığı ve postoperatif rehabilitasyonun hızlandırıldığı gösterilmiştir (96).

Çalışmamızda kliniğimizde ASHİ protokolü uygulanmaya başlandıktan sonraki hastalar alınmıştır. ASHİ protokolü uygulanmadan önce klinikte yardımcı sağlık personeline bilgi verilmiştir. Kliniğimizde kolorektal kanser için tanımlanmış olan ASHİ protokolünün bazıları mide kanseri için uygulanmıştır. Uygulanan protokolün özellikleri ve içeriği Tablo-1'de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda da klinik uygulamaların birbirinden farklı olması nedeniyle protokole uyum değişik gruplarda farklılık göstermektedir. Ayrıca mide cerrahisi için tanımlanmış bir protokol bulunmamaktadır. Çalışmalar arasında farklılık gösterse de protokolün ana amaçları kısaca şu şekilde özetlenebilir: Başvuru sırasında hastayı protokol ve bileşenleri konusunda bilgilendirme, ameliyat sırasında restriktif sıvı uygulaması, epidural kateter veya PCA ile hastanın ağrısının kesilmesi, erken ekstübasyon, drenlerin erken çekilmesi, nazogastrığın erken çekilmesi, oral beslenmeye erken geçilmesi, erken ve bir protokol dahilinde mobilizasyon, idrar kateterinin erken çekilmesi ve planlanmış taburculuk. Kliniğimizde uygulanan protokolün kolorektal rezeksiyonlar için hazırlanmış protokolle karşılaştırılması sonucunda protokolle uyumu % 83 olarak bulunmuştur. Protokolün klinikte uygulanması süresince gerek sağlık personelinin uyumsuzluğu, gerekse hastadan kaynaklanan sebeplerden dolayı protokolün bazı bileşenlerinin tümüyle uygulanamadığı olabilir. Hastalarımızın belirlenen protokole uyumları ise % 94 olarak bulunmuştur. Protokole uyumsuzluktaki en önemli faktör cerrahi teknik olarak minimal invazif yöntemin kullanılmayıştır. Mide cerrahisinde laparoskopik cerrahinin yeri halen tartışmalı

olduğu için kliniğimizde erken evre mide tümörleri dışında laparoskopi uygulanmamaktadır. Bu oran literatürle karşılaştırıldığında uyumlu olarak bulunmuştur. Hastalarda mortalite saptanmamış, morbidite oranı da % 24 olarak bulunmuştur. Mide kanserinde morbidite oranı değişik kliniklerde farklılık göstermektedir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada mide kanseri cerrahisi sonrası mortalite oranı % 12, morbidite oranı ise % 19 olarak bulunmuştur (97). Literatürde morbidite oranı % 10.7 ile % 34 arasında değişmektedir (98,99). Çalışmamızda morbiditelerin hiçbirine cerrahi girişim uygulanmamıştır.

ASHİ protokolünün etkinliğini değerlendirmede en sık kullanılan parametrelerden biri de hastaların erken taburculuğudur. Mide cerrahisi sonrası ASHİ protokolünün değerlendirildiği çalışmalarda Tablo-6'da görüleceği gibi 4 gün ile 9 gün arasında değişmektedir (92-96). Çalışmamızda postoperatif hastanede kalma süresi 9 gün olarak bulunmuştur. Halbuki protokolde postoperatif planlanmış hastanede kalma süresi 6 gün olarak belirlenmiştir. Protokolün belirlediği günde taburcu edilen hasta sayısı 7 (% 25) olarak bulunmuştur. 8 hasta (% 27) ise tıbbi olarak taburcu edilebilme imkanı varken sosyal nedenlerle taburculuk geciktirilmiştir. Taburculuğun gecikme sebepleri arasında hastanemizin bulunduğu bölge şartları göz önüne alındığında taburculuğun hafta sonuna gelmesi nedeniyle yaşadığı kırsal bölgeye ulaşım imkanının olmaması, kendisine refakat edecek olan hasta yakınının gelemeyişi ve hava muhalefetinin ulaşımı engellemesi gibi şartlar sayılabilir. Literatürde de bazı çalışmalarda çalışmanın yapıldığı ülkeye ve bölgeye bağlı olarak hastaneden erken taburculuğun farklılık gösterebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmaların önemli bir çıktısı olan hastaneden erken taburculuk değerlendirilirken dikkatli olunması gerekmektedir.

Tablo-6: Mide kanseri cerrahisinde ASHİ protokolü uygulanmasının sonuçları

Mide kanser cerrahisi	Postoperatif komplikasyon (%)	Mortalite (%)	Hastanede kalış süresi (gün)
Liu (92)	12.1 vs. 20	0 vs.0	6.2 vs.9.8
Grantcharov (93)	6.2	0	4
Wang (94)	20 vs.14.9	0 vs.0	6 vs. 8
Yamada (95)	7.6 vs.12	0 vs.0	9 vs.9
Chen Hu (96) (Açık cerrahi)	23.8 vs.15	0 vs.0	7.5 vs 8.75
Çalışmamızda	24	0	9.13

Liu (91), Wang (93), Yamada (94) ve Chen Hu (95) çalışmaları kontrollü çalışmalar olduğu için değerler ERAS grubu vs. no-ERAS grubu olarak verilmiştir (87).

Hastalarımızın hiçbirisinde postoperatif ileus gelişmemiştir. Çalışmamızda ileus gelişmemesinin sebeplerinden birisinin perioperatif dönemde intravenöz sıvıların mümkün olduğunca erkenden kesilerek hastanın sıvı alımının teşvik edilmesi ve böylece barsak ödeminin engellemesi olabilir. Bir diğer sebepte hastaların erken dönemde mobilizasyonunun teşvik edilmesi ve mobilizasyonun günler içerisinde artırılarak ameliyat öncesi belirlenen düzeylere getirilmesidir.

ASHİ protokolünü değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir diğer parametre ise taburculuk sonrası hastanın plansız bir şekilde yeniden hastaneye başvurusudur. Hastaların planlanmış kontrolleri için başvuruları bunların dışındadır. Mide cerrahisi sonrası ASHİ uygulanmış hastalarda hastaneye plansız şekilde yeniden başvuru % 2 ile % 6 arasında değişmektedir. Çalışmamızda bu oran % 3 olarak bulunmuştur. Ameliyat sonrası yeniden başvuruda bulunan bir hasta kesi yerinde enfeksiyondan dolayı acil servise başvurmuştur. Hastanın ise evissere olduğu görülmüş ve yara yeri bakımı yapılmıştır.

Mide cerrahisi sonrası ASHİ uygulamalarının total gastrektomilerde mide rezervuarı olmaması nedeniyle daha riskli olabileceği düşünülmüştür (88). Çalışmamıza alınan hastaların % 83'üne total gastrektomi, % 17'sine ise distal gastrektomi yapılmıştır. Oranlar dikkate alındığında çalışmanın daha çok total gastrektomilerde yapılmış olduğu düşünülebilir. Sayıların yetersiz olması nedeniyle

distal ve total gastrektomiler arasında bir karşılaştırma yapılması mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 67 olması, % 70'inin Evre III/IV olması ASHİ protokolünün ileri yaştaki hastalarda ve lokal ileri/metastatik tümörlerde de güvenle uygulanabilir olduğunu gösterebilir. Ancak gerek ileri yaşlı hastalar, gerekse lokal ileri/metastatik tümörlü hastalarda protokolün uygulanabilirliğinden emin olmak için yeterli hasta sayısı ile iyi planlanmış çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız mide kanseri nedeniyle gastrektomi yapılan hastalarda ASHİ protokolü uygulamasının etkin ve güvenli bir yöntem olduğunu göstermiştir. ASHİ protokolü uygulaması mortalitede ve yeniden hastaneye başvuruda artışa yol açmamıştır. Hastalar ve sağlık personeli tarafından protokol yüksek oranda benimsenmiş ve uygulanmıştır. Postoperatif komplikasyonlar, maliyet ve hastanedeki yatış süreleri üzerindeki etkisi için karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. Mide kanserli hastalarda perioperatif bakımın kanıta dayalı tıp verilerine dayalı olması modern sağlık uygulamaları için temel oluşturmaktadır. Bu amaçla protokol öğelerinin yeniden tanımlanarak geniş katılımlı ve iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. EKLER

Ek-1: Mide tümörü klinik takip formu

Hasta adı, no:	Preoperatif	Ameliyat günü	Postop. 1	Postop. 2	Postop. 3	Postop. 4	Postop. 5	Postop. 6
İlaç								
Ringer laktat (cc)		1000	1000	-	-	-	-	
Isolyte M (cc)*		500	1000	1000	-	-	-	
Voluven (cc)		1000	500	-	-	-	-	
Seftriakson		1x1 iv	-	-	-	-	-	
Metoclopramid		3x1 iv	3x1 po	-	-	-	-	
Epidural/PCA		1x1	1x1	Çek	-	-	-	
DMAH		1x1	1x1 sc	1x1 sc	1x1 sc	1x1 sc	1x1 sc	
NSAİİ				2x1	2x1	2x1	2x1	
TPN	40cc/24 st		40cc/24 st	40cc/24 st	20 cc/24 st	-	-	
Protein desteği*	3X1			3X1	3X1	3X1	3X1	
Takip								
SIRS	1x1	12x1	4x1	4x1	4x1	4x1	4x1	
Aldığı-çıkardığı	-	12x1	4x1	4x1	4x1	4x1		
Dren	-		+	Dren amilazı	+	Dren amilazı	Çek (Amilaz N ise)	
Gaz-gaita, barsak sesleri	-	4x1	4x1	4x1	4x1	4x1	4X1	
Nazogastrik sonda	-		Çek	-	-	-		
İdrar sondası	-	+	Çek	-	-	-		
Yara bakımı	-		Pansuman açılacak	+	+	+		
Solumun ekzersizi	Saat başı		Saat başı 10x	Saat başı10x	Saat başı10x	Saat başı10x		
Mobilizasyon	Koridor*	Oda içi	Koridor*	Koridor*	Koridor*	Koridor*		
CBC	1x1	1x1	1x1					
Biyokimya	1x1	1x1	1x1	Dren amilazı	-	Dren amilazı		
Özel testler	EKG, AC grafisi, CEA							
Beslenme	TG* Beslenme değerlendirme	NPO	Su isteğe bağlı	SG	Sulu yumuşak gıda	TG*	TG*	
Damar yolu		+	+	+	+	Çek	Çek	
Sakız çiğneme (uygunsa)	+		+	+	+	+	+	
Kan şekeri takibi (DM+ ise)	4x1	4x1	4x1	4x1	4x1	4x1	4x1	
Kullandığı ilaçlar	+				+	+	+	
Kilo takibi	+				+	+	+	
Sektörler								
Günlük progres	+	+	+	+	+	+	+	
Hasta yakınları bilgilendirme	+	+	+	+	+	+	+	
Epikriz					yaz	Kontrol et	Onayla	
Taburcu						Uygunsa +	+	
Reçete							+	
Takip formu ve kontrol tarihi							+	

1.

Ek 2: Mide tümörlü hasta preoperatif ve postoperatif checklist formu

Hasta adı					
Demografik özellikler	Yaş	Cinsiyet	Telefon	Kimlik No	Protokol
Özgeçmiş	DM	HT	KOAH	Diğer	Ameliyat
Soygeçmiş	Mide Tm	Kolon Tm	Over Tm	Uterus Tm	Diğer
Muayene	Kilo	Boy	BMI	Meme	
	Lenf nodu	TA	NDS	Ateş	SS
Laboratuvar	Hemogram	KCFT	Albümin	CRP	
	INR	CEA	CA19-9	Seroloji	Kan Grubu
Tetkikler	BT	Gastroskopi	Biyopsi	PA AC	EKG
Beslenme	BMI	Albümin	Kilo Kaybı		
İlaç Kullanımı	Antidiyabetik	Antihipertansif	Antikoagülan	Antidepresan	Diğer
Konsültasyon	Dahiliye	Anestezi	Kardiyoloji	Göğüs	Diğer
Erken Enteral Beslenme	Bilgilendirme	Mobilizasyon	Triflow		
Ameliyat Hazırlığı	DMAH	Kan	TDP	Antibiyotik	
	Checklist	Onam Formu	Bilgilendirme		
Postop checklist	Epikriz	İlk kontrol tarihi	Uyarıcı semptomlar bilgisi	İlaç bilgisi	Vücut bakım bilgisi
	Acil durumda başvuru	Postop beslenme bilgisi	Dikişlerin alınması ve yara bakımı bilgisi	Özet hasta bilgisi formu	Vit B12 (Total gastrektomi)

8. KAYNAKLAR

1. Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer* 2005; 8:71-4.
2. Deniz İK. Mide kanseri nedeiyle ameliyat edilen hastaların retrospektif değerlendirmesi. Uzmanlık tezi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
3. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, et al. Skandalakis Cerrahi Anatomi, Cilt 1, 2008: 691-5.
4. Shen H, Shan C, Liu S, Qiu M. Laparoscopy-Assisted Versus Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23(10): 832-40.
5. Lee HJ, Yang HK. Laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Dig Surg* 2013; 30(2):132-41.
6. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE et al. Gray's Anatomy. In: Collins P. Embryology and Development. Thirty Eighth Edition, New York: Churcill Livingstone Inc, 1995: 181-5.
7. Işık A. Mide kanseri hastalarında ameliyat sonrası sağkalımı etki eden faktörler. Uzmanlık tezi. şişli Etfal Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011.
8. Guyton&Hall. Textbook of Medical Physiology 2011.
9. Akgün N. Midede sindirim, boşaltım, dolaşım ve sindirim. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1994: s: 369-401.
10. Guyton&Hall. Textbook of Medical Physiology 10 th Edit, Unit 12.
11. Dalenbäck J, Abrahamson H, Björnson E, Fändriks L, Mattsson A, Olbe L, Svennerholm A, Sjövall H. Human duodenogastric reflux, retroperistalsis and MMC. *Am J Physiol* 1998; 275:762-9.
12. Mihmanlı M. Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2004.
13. Netter FH. Atlas of Human Anatomy, 4 th Edi, Chapter 4.

14. Şengelen M. Türkiye’de Kanser İstatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.
15. Türkiye Sağlık İstatistikleri, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 2006: 59- 61.
16. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit RevOncol Hematol*. 2005; 54:209-41.
17. Mercer DW, Robinson KE. Stomach. In: Courtney MT, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery* 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 1223-77.
18. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer* 2009; 12(1):52-53.
19. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey - a bridge between West and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3(1):29-32.
20. Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 797-876.
21. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241(1): 27-39.
22. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (eds). *The Neoplastic Stomach*. In: *Gastrointestinal pathology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 237-74.
23. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta - analysis of case-control studies published in the pastten years. *Tumori* 2009; 95(1):13-22.
24. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit RevOncol Hematol* 2005; 54:209-41.
25. Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull* 2008; 85:87-100.
26. Li K, Zhang YL, Dan Z, Zhaxi CM, Nie J. Risk factors for the gastric cancer: a case-control study inTibet. *Dig Liver Dis* 2009; 41(1):78-79.

27. Zhang YL, Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol* 2008; 167(3):295-304.
28. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev* 2008; 66(5):237-49.
29. Russell RM. , Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2009; 20(1):160-5.
30. Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. Dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol* 2008; 167(3):295-304.
31. Binici DN, Koca T, Dursun H. Dietary Habits, demographical, and socio-economical risk factors of the newly diagnosed gastric cancers in the Eastern Anatolia Region of Turkey: an endemic upper gastrointestinal cancer region *Dig Dis Sci* 2009; 54(12):2629-33.
32. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO (eds). The Neoplastic Stomach. In: *Gastrointestinal pathology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 237-74.
33. Chiba T, Marusawa H, Seno H, Watanabe N. Mechanism for gastric cancer development by *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(8 Pt 1):1175-81.
34. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter Pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci* 2009; 14:1490-504.
35. McNamara D, El-Omar E. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions. *Dig Liver Dis* 2008; 40(7):504-9.
36. Chan AOO, Wong B. Risk factors for gastric cancer, (2013), <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer>.
37. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, Riddell RH, Sipponen P, Watanabe H. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(2):167-76.
38. Kokkola A, Haapiainen R, Laxén F, Puolakkainen P, Kivilaakso E, Virtamo J, Sipponen P. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia

- associated with atrophic gastritis: a follow up study. *J Clin Pathol* 1996; 49(12):979-84.
39. Schmitz JM, Stolte M. Gastric polyps as precancerous lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1997; 7(1):29-46.
40. Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(4):714-7.
41. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(6):791-6.
42. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology*. Philadelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2006. p.205-40.
43. İskender Sayek. *Temel Cerrahi*, 2. Baskı, 1. Cilt, 1996: 1047-55.
44. Sandhu IS, Bhutani MS. Gastrointestinal endoscopic ultrasonography. *Med Clin North Am* 2002; 86(6):1289-317.
45. Corson JD, Williamson R editors. *Surgery*, New York: Mosby, 2001 Chapter 8.1- 8.18.
46. Gerdes H, Markowitz AJ. Gastric Cancer: Staging Systems and Techniques. Kelsen DP, Daly JM, Kern SE, et al. *Gastrointestinal Oncology Principles and Practise*, Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 371-82.
47. Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Laparoscopy in the management of gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1997; 225(3):262-7.
48. Halvorsen RA, Yee J, McCormick VD. Diagnosis and staging of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(3):325-35.
49. Takubo K, Honma N, Sawabe M, Arai T, Izumiyama-Shimomura N, Kammori M, Sasajima K, Esaki Y. Oncocytic adenocarcinoma of the stomach: parietal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(4):458-65.

50. Moritani S, Sugihara H, Kushima R, Hattori T. Different roles of p53 between Epstein-Barr virus-positive and -negative gastric carcinomas of matched histology. *Virchows Arch* 2002; 440(4):367-75.
51. Schwartz S. Malignant Neoplasms of the Stomach. *Schwartz's Principles of Surgery*, 2009e, Chapter 26S.
52. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002; 5(1):1-5.
53. Karaayvaz M, Kocaoğlu H, Demirci S. Mide Kanserleri. In: Abdülmuttalip Ünal editor. *Klinik Cerrahi Onkoloji*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi; 1997. p.468-478.
54. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(5):453-62.
55. Townsend CM, et al. *Sabiston Textbook of Surgery*, Philadelphia, Saunders Elsevier, 16th Edi, 2008, Chapter 43.
56. Gordon TA, Cameron JL. *Evidence- Based Surgery*, 2000, Chapter 21.
57. Ott K, Lordick F, Herrmann K, Krause BJ, Schuhmacher C, Siewert JR. The new credo: induction chemotherapy in locally advanced gastric cancer: consequences for surgical strategies. *Gastric Cancer* 2008; 11(1):1-9.
58. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1):11-20.
59. House MG, Brennan MF. Neoadjuvant therapy for gastric cancer. *Adv Surg* 2008; 42:151-68.
60. Nakajima T. Review of adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19:570-4.
61. Jackson C, Mochlinski K, Cunningham D. Therapeutic options in gastric cancer: neoadjuvant chemotherapy vs postoperative chemoradiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(9):1084-7.

62. Pozzo C, Barone C. Is there an optimal chemotherapy regimen for the treatment of advanced gastric cancer that will provide a platform for the introduction of new biological agents? *Oncologist* 2008; 13(7):794-806.
63. Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ. Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3(1):37-44.
64. McCloskey SA, Yang GY. Benefits and challenges of radiation therapy in gastric cancer: techniques for improving outcomes. *Gastrointest Cancer Res.* 2009 Jan;3(1):15-9.
65. Ozer I, Bostanci EB, Orug T, Ozogul YB, Ulas M, Ercan M, Kece C, Atalay F, Akoglu M. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg* 2009; 198(1):25-30.
66. Sipos P, Ondrejka P. "Fast track" colorectal surgery. *Orv Hetil* 2007; 148(21):963-9.
67. <http://www.erassociety.org>.
68. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ: Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (2):CD007635.
69. Ahmed J, Khan S, Lim M, Chandrasekaran T, Macfie J: Enhanced recovery after surgery protocols – Compliance and variations in practice during routine colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2012; 14(9):1045-51.
70. Ramírez JM, Blasco JA, Roig JV, Maeso-Martínez S, Casal JE, Esteban F, Lic DC; Spanish working group on fast track surgery. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg.* 2011; 11:9.
71. Hasenberg T, Keese M, Längle F, Reibenwein B, Schindler K, Herold A. 'Fast-track' colonic surgery in Austria and Germany – results from the survey on patterns in current perioperative practice. *Colorectal Dis* 2009; 11:162–7.
72. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J; Enhanced Recovery After Surgery Society. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced

- Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31(6):801-16.
73. Lassen K, Coolsen MM, Slim K, Carli F, de Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, Parks RW, Fearon KC, Lobo DN, Demartines N, Braga M, Ljungqvist O, Dejong CH; ERAS® Society; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; International Association for Surgical Metabolism and Nutrition. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012; 31(6):817-30.
74. Kehlet H. Fast-track hip and knee arthroplasty. *Lancet* 2013; 381(9878):1600-2.
75. Lamb PJ, Griffin SM, Chandrashekar MV, Richardson DL, Karat D, Haves N. Prospective study of routine contrast radiology after total gastrectomy. *Br J Surg* 2004; 91:1015-19.
76. Igor J, Poluksht N, Siegelmann-Danieli N, Lavy R, Wassermann I, Halpern Z, Gold-Deutch R, Halevy A. The role of upper gastrointestinal swallow study in patients undergoing proximal or total gastrectomy. *Isr Med Assoc J*. 2010; 12(9):560-2.
77. Carrère N, Seulin P, Julio CH, Bloom E, Gouzi JL, Pradère B. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World J Surg* 2007; 31:122-127.
78. Yang Z, Zheng Q, Wang Z. Meta-analysis of the need for nasogastric or nasojejunal decompression after gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2008; 95:809-16.
79. Kim JW, Kim WS, Cheong JH, Hyung WJ, Choi SH, Noh SH. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012; 36:2879-87.
80. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(2):69-90.
81. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, Motohashi H, Karpeh MS, Brennan MF. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89(11):2237-46.

82. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217(5):430-8.
83. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg*. 2004; 240(6):1074-85.
84. Nathan BN, Pain JA. Nasogastric suction after elective abdominal surgery: a randomised study. *Ann R Coll Surg Engl*. 1991; 73(5):291-4.
85. van der Wilt AA, Coolson MM, de Hingh IH, van der Wilt GJ, Groenewoud H, Dejong CH, van Dam RM. To drain or not to drain: a cumulative meta-analysis of the use of routine abdominal drains after pancreatic resection. *HPB (Oxford)* 2013; 15(5):337-44.
86. McCarter MD, Gomez ME, Daly JM. Early postoperative enteral feeding following major upper gastrointestinal surgery. *J Gastrointest Surg* 1997; 1(3):278-85.
87. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183(6):630-41.
88. Dorcaratto D, Grande L, Pera M. Enhanced Recovery in Gastrointestinal Surgery: Upper Gastrointestinal Surgery. *Dig Surg* 2013; 30(1):70-8.
89. Jo DH, Jeong O, Sun JW, Jeong MR, Ryu SY, Park YK. Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma. *J Gastric Cancer* 2011; 11(2):101-8.
90. Hirao M, Tsujinaka T, Takeno A, Fujitani K, Kurata M. Patient-controlled dietary schedule improves clinical outcome after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 2005; 29:853-7.
91. Ding J, Liao G, Xia Y, Zhang ZM, Pan Y, Liu S, Yan ZS. The necessity of indwelling gastrointestinal decompression after gastrectomy: a meta-analysis. *J Surg Res* 2013; 179(1):e71-81.
92. Liu HP, Zhang YC, Zhang YL, Yin LN, Wang J. Drain versus no-drain after gastrectomy for patients with advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2011; 28(3):178-89.

93. Grantcharov TP, Kehlet H. Laparoscopic gastric surgery in an enhanced recovery programme. *Br J Surg.* 2010; 97(10):1547-51.
94. Wang D, Kong Y, Zhong B, Zhou X, Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14(4):620-7.
95. Yamada T, Hayashi T, Cho H, Yoshikawa T, Taniguchi H, Fukushima R, Tsuburaya A. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer* 2012; 15(1):34-41.
96. Chen Hu J, Xin Jiang L, Cai L, Tao Zheng H, Yuan Hu S, Bing Chen H, Chang Wu G, Fei Zhang Y, Chuan Lv Z. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(10):1830-9.
97. Vural S, Civil O, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Gezen C, Haksal M, Gundogan E, Oncel M. Risk factors for early postoperative morbidity and mortality in patients underwent radical surgery for gastric carcinoma: A single center experience. *Int J Surg.* 2013; pii: S1743-9191(13)01056-X. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.09.008.
98. Ikeguchi M, Oka S, Gomyo Y, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Postoperative morbidity and mortality after gastrectomy for gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48(41):1517-20.
99. Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, Corso G, DeStefano A, Pinto E, Roviello F. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(1):25-33.