

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALARM SEMPTOMLARININ ÜST GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM MALİGNİTE TANISINDAKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur PİR

TRABZON – 2023

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALARM SEMPTOMLARININ ÜST GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM MALİGNİTE TANISINDAKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşenur PİR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sami FİDAN**

Trabzon-2023

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için tez danışmanı hocam sayın Doç.Dr.Sami FİDAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, bugünlere gelmemde emeklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Her anımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da beni hep destekleyen eşim Dr. Ali PİR ile biricik oğlum Hakan PİR'e,

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşenur PİR

Trabzon, 2023

ÖZET

Alarm Semptomlarının Üst Gastrointestinal Sistem Malignite Tanısındaki Yeri

Amaç: Yapılan çalışmalar alarm semptomu olan hastalarda, normal popülasyona göre artmış malignite oranları bildirmektedir. Alarm semptomlarının varlığı, hastaları üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisine sevk etmek için bir neden olarak kabul edilir. Çalışmamızda üst GİS malignite tanısında, alarm semptomlarının tanısal değerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 01.01.2020 - 01.01.2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve üst GİS kanserlerine yönelik alarm semptomları olan hastalar dahil edildi. On sekiz yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, alarm semptomları, endoskopi ve patoloji sonuçları prospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 325 hasta dahil edildi. Hastaların %62,5'i kadın, %37,5'i erkek olup başvuru esnasındaki yaş ortalamaları $50,8 \pm 15,8$ yıl idi. En sık başvuru şikayeti sırasıyla dispepsi (%80), bulantı (%25,8) ve karın ağrısı (%23,1) olup, en sık görülen alarm semptomları ise sırasıyla 45 yaş üzeri başlayan dispepsi (%48,6), kilo kaybı (%34,8) ve demir eksikliği anemisi (%31,1) idi. Çalışmamızda 8 hastaya (%2,5) malignite tanısı konuldu. Malignite tanısı alan hastaların tamamı 45 yaş üstündeydi. Malign hasta grubunda yaş ortalaması ($62,75 \pm 10,45$), malignite saptanmayan hastalara ($50,47 \pm 15,82$) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,03$). Malignite saptanan hastaların 7'si erkek, 1'i kadın olup erkek hastalarda kadın hastalara göre malignite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti ($p=0,005$). Malignite tanısında sensitivitesi en yüksek 3 alarm semptomu; kilo kaybı (%75), demir eksikliği anemisi (%50), ilerleyici disfaji/odinofaji (%37,5) ve 45 yaş üstü dispepsiydi (%37,5). Spesifitesi en yüksek 3 alarm semptomu ise palpable abdominal/epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati (%96,5), üst gastrointestinal sistem kanaması (%96,2) ve inatçı kusmaydı (%92,4).

Sonuç: Çalışmamız üst GİS kanserlerinin tanısında alarm semptomlarının yeterince etkili olmadığını göstermiştir. Alarm semptomu olan hastalarda ileri yaş ve erkek cinsiyet malignite açısından yüksek riskli bulundu. Alarm semptomları üst GİS kanserleri tanısında tek başına yeterli olmayıp; fizik muayene, laboratuvar sonuçları ile kombine edilmelidir. Alarm semptomlarının tanıdaki etkinliği ile ilgili geniş vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alarm semptomları, malignite, üst gastrointestinal sistem, endoskopi



SUMMARY

The Role of Alarm Symptoms in the Diagnosis of Upper Gastrointestinal System Malignancies

Aim: Studies have reported increased malignancy rates in patients with alarm symptoms compared to the normal population. The presence of alarm symptoms is considered a reason to refer patients for upper gastrointestinal (GI) endoscopy. In our study, we aimed to investigate the diagnostic value of alarm symptoms in the diagnosis of upper GIS malignancy.

Material and Methods: Patients who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Gastroenterology and Internal Diseases Polyclinic between 01.01.2020 - 01.01.2021 and had alarm symptoms for upper GIS cancers were included in our study. Patients under the age of 18 and over the age of 80 were excluded from the study. Demographic characteristics of the patients, complaints at presentation, alarm symptoms, endoscopy and pathology results were evaluated prospectively.

Results: A total of 325 patients were included in the study. The mean age at the time of admission was $50,8 \pm 15,8$ years, %62,5 of the patients were female and %37,5 were male. The most common complaints were dyspepsia (%80), nausea (%25,8) and abdominal pain (%23,1), respectively. The most common alarm symptoms were dyspepsia which started over the age of 45 (%48,6), weight loss (%34,8) and iron deficiency anemia (%31,1), respectively. In our study, 8 patients (%2,5) were diagnosed with malignancy. All patients diagnosed with malignancy were over the age of 45. The mean age in the malignant patient group ($62,75 \pm 10,45$) was statistically significantly higher than the patients without malignancy ($50,47 \pm 15,82$) ($p=0.03$). Of the patients with malignancy, 7 were male and 1 was female, and the incidence of malignancy was statistically significantly higher in male patients than in female patients ($p=0,005$). The 3 alarm symptoms with the highest sensitivity in the diagnosis of malignancy; weight loss (%75), iron deficiency anemia (%50), progressive dysphagia/odynophagia (%37,5), and dyspepsia over 45 years of age (%37,5). The 3 most specific alarm symptoms were palpable

abdominal/epigastric mass or abnormal lymphadenopathy (%96,5), upper gastrointestinal bleeding (%96,2), and persistent vomiting (%92,4).

Conclusion: Our study showed that alarm symptoms are not effective enough in the diagnosis of upper GI cancers. Advanced age and male gender were found to be at high risk for malignancy in patients with alarm symptoms. Alarm symptoms alone are not sufficient in the diagnosis of upper GI cancers; its should be combined with physical examination and laboratory results. Large case series are needed on the efficacy of alarm symptoms in diagnosis.

Keywords: Alarm symptoms, malignancy, upper gastrointestinal tract, endoscopy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Alarm Semptomları.....	3
2.2.Üst Gastrointestinal Sistem Kanseri.....	4
2.2.1 Özofagus Kanseri.....	5
2.2.2 Mide Kanseri.....	8
2.2.3 Duodenum Kanseri.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
4. BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ	25
7. KAYNAKLAR	26

KISALTMALAR DİZİNİ

BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ESD:	Endoskopik Submukozal Diseksiyon
ESCC:	Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinom
EAC:	Özofagus Adenokarsinom
EUS:	Endoskopik Ultrasonografi
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GÖRH:	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
GİST:	Gastrointestinal Stromal Tümörler
MIE:	Minimal İnvaziv Özofajektomi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MDCT:	Multiple Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi
NSAİİ:	Nonsteroidal İlaç
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
RFA:	Radyofrekans Ablasyon
RAMIE:	Robotik Yardımlı Minimal İnvaziv Özofajektomi

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Her İki Cinsiyet ve Her Yaşta 2020'deki Yeni Vaka Sayısı.....	2
Tablo 2.	Her İki Cinsiyet ve Her Yaşta 2020'deki Ölüm Sayısı.....	2
Tablo 3.	Üst GİS Kanselerinde Alarm Semptomları.....	5
Tablo 4.	Özofagus Kanseri Risk Faktörleri.....	6
Tablo 5.	Özofagus Kanseri Alarm Bulguları.....	7
Tablo 6.	Mide Kanselerinde Alarm Bulguları.....	10
Tablo 7.	Hastaların Demografik Özellikleri ve Başvuru Şikayetleri.....	14
Tablo 8.	Alarm Semptomlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	16
Tablo 9.	Alarm Semptomlarının Karşılaştırılması.....	16
Tablo 10.	Endoskopik Bulgular.....	17
Tablo 11.	Patoloji Bulgularının Karşılaştırılması	18
Tablo 12.	Malignite Saptanan Hastaların Özellikleri.....	19
Tablo 13.	Alarm Semptomlarının Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif Değer ve Negatif Prediktif Değerleri	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Hastalardaki Alarm Semptomlarının Dağılımı.....	15
-----------------	---	----



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserler, tüm nedenlere bağılı ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir [1]. Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri en sık görülen kanser grubu olup, gelişmekte olan ülkelerde toplam kanser insidansının yaklaşık dörtte birini ve kansere bağılı ölümlerin üçte birini oluşturmaktadır [2].

Üst GİS kanserlerinin insidansı yaşla birlikte artar ve vakaların çoğu 45 yaş üstü bireylerde görülür. Kırk beş yaş üstü bireylerde üst GİS kanseri insidansı arttığından, bu yaş grubunda dispeptik semptomları olan ve alarm semptomları tarifleyen hastalar özellikle üst GİS kanseri açısından araştırılmalıdır [3]. Alarm semptomları; altta yatan malignite, gastrointestinal darlık veya ülser gibi önemli patolojiler için yol gösterici olan ve ciddi gastroenterolojik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen semptomlardır [4]. Üst GİS kanserleri için alarm semptomları, 55 yaş üzeri yeni başlayan dispepsi, ilerleyici disfaji ve/veya odinofaji, kilo kaybı, üst gastrointestinal kanama, ailede özofagus veya mide kanseri hikayesi, palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati, inatçı kusma, demir eksikliği anemisi anemi, kilo kaybı olarak sayılabilir [5]. Helicobacter pylori prevelansının yüksek olduğu ülkelerde 40-45 üstü yeni başlayan dispepsi de alarm semptomu olarak kabul edilir [6].

Üst GİS kanserleri, sağkalım ve küratif tedavinin erken evrede tanı koymaya bağılı olduğu ciddi bir hastalık grubudur [3]. Üst GİS kanserlerinin prognozu hastalığın evresine bağılıdır ve birçoğu ileri evrede teşhis edildiğinden, beş yıllık sağkalım oranları düşüktür [7]. Dispeptik semptomlarla başvuran bir hastada alarm semptom ve bulgularından biri varsa öncelikli olarak endoskopik inceleme gündeme getirilmelidir [6].

2. GENEL BİLGİLER

Tüm dünyada kanser sıklığı ve kansere bağlı ölümlerin sayısı giderek artmaktadır [8]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 dünya kanser istatistiklerine göre, tahmini kanser insidansının 19,3 milyon/yıl olduğu ve kansere bağlı yılda 10 milyon ölümün meydana geldiği belirtilmektedir [9].

Tablo 1. Her İki Cinsiyet ve Her Yaşta 2020'deki Yeni Vaka Sayısı [9]

Kanser türü	N	%
Meme	2 261 419	11,7
Akciğer	2 206 771	11,4
Kolorektum	1 931 590	10
Prostat	1 414 259	7,3
Mide	1 089 103	5,6
Karaciğer	905 677	4,7
Serviks Uteri	604 127	3,1
Farinks	604 100	3,1
Diğer	8 275 743	42,9
Toplam	19 292 789	

Tablo 2. Her İki Cinsiyet ve Her Yaşta 2020'deki Ölüm Sayısı [9]

Kanser türü	N	%
Meme	684 996	6,9
Akciğer	1 796 144	18
Kolorektum	935 173	9,4
Prostat	375 304	3,8
Mide	768 793	7,7
Karaciğer	768 793	8,3
Pankreas	466 003	4,7
Farinks	544 076	5,5
Diğer	3 557 464	35,7
Toplam	9 958 133	

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de tüm nedenlere bağlı ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalıklarından sonra kanserler ikinci sıklıkta görülmektedir [1]. Bu kanserler arasında GİS kanserleri en sık görülen kanser grubu olup, gelişmekte olan ülkelerde toplam kanser insidansının yaklaşık dörtte birini ve kansere bağlı ölümlerin üçte birini oluşturmaktadır (Tablo 1 ve Tablo 2) [2].

2.1 Üst Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Alarm Semptomları

Alarm semptomları; altta yatan malignite, gastrointestinal darlık veya ülser gibi önemli patolojiler için yol gösterici olan ve ciddi gastroenterolojik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen semptomlardır [4]. Üst GİS kanserleri için alarm semptomları, 55 yaş üzeri yeni başlayan dispepsi, ilerleyici disfaji ve/veya odinofaji, kilo kaybı, üst gastrointestinal kanama, ailede özofagus veya mide kanseri hikayesi, palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati, inatçı kusma, demir eksikliği anemisi, kilo kaybı olarak sayılabilir [5]. *Helicobacter pylori* prevelansının yüksek olduğu ülkelerde 40-45 üstü yeni başlayan dispepsi de alarm semptomu olarak kabul edilir. Dispeptik semptomlarla başvuran bir hastada alarm semptom ve bulgularından biri varsa öncelikli olarak endoskopik inceleme gündeme getirilmelidir [6]. Mevcut kılavuzlar dispepsili hastaların ilk değerlendirmesinde endoskopi kararının, ileri yaş ve alarm semptomlarına dayanmasını önermektedir; çünkü bu faktörlerin, daha yüksek bir malignite olasılığına işaret ettiğine inanılmaktadır [10].

Emami ve arkadaşlarının 3414 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, 72 hastada (%2,1) malignite tespit edildi. Yapılan bu çalışma, alarm semptomlarının maligniteyi tespitinde orta düzeyde bir tanısal doğruluk sağladığını göstermiş ve bunların maligniteyi saptamak için ideal göstergeler olmadığı sonucuna varılmıştır. Buna rağmen, disfaji, kilo kaybı ve ileri yaşın malignite tespitinde yüksek tanısal doğruluk gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışma, 50 yaşından büyük, erkek cinsiyet, disfaji, anoreksi veya kilo kaybı olan hastalara erken endoskopi yapılmasını ve şüpheli lezyondan birden fazla biyopsi alınmasını önermektedir [11]. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalar, alarm semptomlarının üst GİS kanserlerini öngörmede duyarlılığının yetersiz olduğuna da dikkat çekmiştir [12]. Wallace ve arkadaşlarının 2001 yılında 3815 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, yaş ve alarm semptomlarının varlığının dispepsili hastalarda malign endoskopik bulguların tespitinde belirleyici olmadıkları sonucuna varmıştır [12]. Buna karşılık son yıllarda yapılan birkaç çalışma, üst GİS kanserlerini öngörmede yaş ve alarm semptomlarının tanısal doğruluğunu göstermiştir [13].

Üst GİS kanserleri tiplerinin alarm semptomları ile ilişkilerine bakıldığında; Lee ve arkadaşlarının 2017 de 3926 Çinli hasta üzerinde yaptığı çalışmada, 82 hastada (%2,1) malignite tespit edildi. Bu çalışmada, özofagus ve üst mide kanserlerinin, kilo kaybı ve disfaji ile ilişkili olduğu, distal mide kanserlerinin ise gastrointestinal kanama ile daha ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır [14].

2.2 Üst Gastrointestinal Sistem Kanseri

Üst GİS kanserleri, sağkalım ve küratif tedavinin erken evrede tanı koymaya bağlı olduğu ciddi bir hastalık grubudur [3]. Üst GİS kanserlerinin prognozu hastalığın evresine bağlıdır ve birçoğu ileri evrede teşhis edildiğinden, beş yıllık sağkalım oranları düşüktür [7].

Üst GİS kanserlerinin insidansı yaşla birlikte artar ve vakaların çoğu 45 yaş üstü bireylerde görülür. Kırkbeş yaş üstü bireylerde üst GİS kanseri insidansı arttığından, bu yaş grubunda dispeptik semptomları olan ve alarm semptomları tarifleyen hastalar özellikle üst GİS kanseri açısından araştırılmalıdır [3].

Dispepsi, nedeni belli bir etiyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık değildir. Etiyolojisinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır [6]. Dispepsi, fonksiyonel dispepsi ve organik dispepsi olarak ikiye ayrılabilir. Fonksiyonel dispepsi, klinik pratikte yaygın bir durumdur ve endoskopide dispepsiye sebep olabilecek bir patoloji saptanmamaktadır [15]. Organik dispepside ise klinik veya laboratuvar testleri ile semptomları açıklayacak altta yatan bir neden bulunur [16]. Toplumda dispepsi prevalansını %40'a varan oranlarda gösteren yayınlar olmakla birlikte, yaklaşık olarak %20-25 oranında olduğu kabul edilmektedir [6]. Dispepsinin ana semptomu epigastrik ağrı ya da rahatsızlık hissidir. Dispeptik semptomlar; üst gastrointestinal sistem odaklı dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, geğirme, bulantı, kusma ve hatta pirozisi içermektedir. Hastalarda özellikle epigastrik ağrı, yanma, portprandial dolgunluk, erken doyma gibi semptomlardan bir veya daha fazlası varsa dispepsi olarak ele alınmalıdır [6]. Dispepsi bu kadar yaygın bir yakınma iken, hangi hastaların üst gastrointestinal sistem endoskopisi amacıyla sevk edileceğine karar vermek ve bunlardan hangilerinde ivedi davranılması gerektiğini bilmek oldukça önemli bir husustur [6].

Alarm semptomlarının varlığı, hastaları üst GİS endoskopiye sevk etmek için bir neden olarak kabul edilir. Dispeptik semptomlarla başvuran bir olguda aşağıdaki alarm semptom ve bulgularından biri varsa öncelikli olarak endoskopik inceleme gündeme gelmelidir [6]. Bu alarm semptomları; 45 yaş üzeri yeni başlayan dispepsi, ilerleyici disfaji ve/veya odinofaji, kilo kaybı, üst gastrointestinal kanama, ailede özofagus veya mide kanseri hikayesi, palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati, inatçı kusma, demir eksikliği anemisi anemi, kilo kaybı olarak sayılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Üst GİS Kansерlerinde Alarm Semptomları [5,6]

45 yaşın üzerinde yeni başlayan dispepsi
Üst gastrointestinal kanama
Demir eksikliği anemisi
İlerleyici disfaji ve/veya odinofaji
İnatçı kusma
Kilo kaybı
Ailede özofagus veya mide kanseri hikayesi
Palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati

Erken tanı, küratif tedavi şansını artırmanın yanında daha az morbidite ve daha az tedavi maliyeti ile ilişkilidir. Ancak hastaların çoğu, hastalığın erken dönemlerinde asemptomatiktir. Bu nedenle yüksek riskli popülasyonlarda semptom başlangıcından önce, hastalığın erken tanısı için tarama programlarına ihtiyaç duyulmaktadır [1].

Üst GİS kanserlerinin erken tanısı için yüksek riskli ülkelerde endoskopik tarama yapılmasına rağmen, ülkemiz de dahil olmak üzere batı toplumlarında rutin tarama programları uygulanmamaktadır [6]. Bu nedenle maligniteye ait risk faktörlerinin ve alarm bulgularının hekimler tarafından sorgulanması erken tanı için büyük önem taşımaktadır [1].

2.2.1 Özofagus Kanseri

Özofagus kanseri dünya genelinde değişken oranlarda gözükmemekte birlikte, yılda 500.000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Özofagus kanseri 2020 yılında 600.000'den fazla yeni vakadan ve tahmini 544.000 ölümden sorumlu olup; insidans açısından yedinci, ölüm oranı açısından altıncı sırada yer almaktadır. Erkeklerde

kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir [2]. Özofagus kanseri insidansı bölgelere ve popülasyonlara göre değişir. Çoğu GİS kanserlerinde olduğu gibi (safra kesesi kanseri hariç), erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bir insidansa sahiptir [17]. Sigara ve alkol kullanımı, akalazyza, kostik özofajit, tylosis ve beslenme alışkanlıkları skuamöz hücreli karsinom için majör risk faktörleri iken; reflü özefajiti, barrett özofagusu, obezite ve sigara kullanımı adenokarsinom için en iyi bilinen risk faktörleridir [18].

Tablo 4. Özofagus Kanseri Risk Faktörleri [17]

Risk Faktörleri	Skuamöz Hücreli Karsinom	Adenokarsinom
Coğrafya	Asya ve Güney Afrika	Kuzey Amerika ve Batı Avrupa
Yaş	Erkek > Kadın	Erkek > Kadın
İrk	Siyah ırk > Kafkas	Kafkas > Siyah İrk
Sosyoekonomik düzey	Düşük	Yüksek
Obezite	Düşük	Yüksek
Alkol	Yüksek	Yok
Tütün kullanımı	Çok yüksek	Yüksek
Reflü Özefajiti/Barrett özofagus	Yok	Çok yüksek
Diyet - Yetersiz sebze ve meyve tüketimi - Sıcak yiyecek ve içecek tüketimi	Yüksek Yüksek	Yüksek Yok

Özofagus kanserinde en sık görülen yakınma ilerleyici disfajidir. Hastalar erken dönemde katı gıdalara karşı yutma güçlüğü tarif ederken, hastalık ilerledikçe sıvı gıdalara karşı da yutma güçlüğü gelişir. Yutma esnasında göğüs ve epigastriumda ağrı hissedilebilir. Genellikle iştahsızlık ve disfaji nedeni ile yemek yiyememek ileri derecede kilo kaybına sebep olur. Tümöre bağlı kanamalar anemiye neden olabilir [4]. Üst GİS ile ilgili şikayetleri olan hastalarda ileri yaş, özofagus kanseri için risk faktörlerinin varlığı ve alarm bulgularının olması genellikle doğrudan endoskopi endikasyonu kabul edilir. Özofagus kanserleri ile ilgili alarm semptomları; ilerleyici disfaji, odinofaji, kilo kaybı, gastrointestinal kanama, açıklanamayan üst karın ağrısı, inatçı dispepsi, persistan kusma olarak sayılabilir (Tablo 5) [6,19].

Tablo 5. Özofagus Kanseri Alarm Bulguları [6,19]

Özofagus Kanseri Alarm Bulguları
İlerleyici disfaji
Odinofaji
Kilo kaybı
Gastrointestinal kanama
Açıklanamayan üst karın ağrısı
Üst abdominal kitle
İnatçı dispepsi
Persistan kusma

Genellikle geç semptom vermeleri ve erken dönemde metastaz yapabilmeleri nedeniyle prognozu oldukça kötü tümörlerdir. Tanı konulduğunda genellikle hastalık ileri evredir ve beş yıllık sağkalım oranları %15-20 arasında değişmektedir [18]. Özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) dünya çapında en yaygın histolojik tip iken, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer batı ülkelerinde ağırlıklı olarak özofagus adenokarsinomu (EAC) görülmektedir [17]. Tahmini olarak özofagus kanserlerinin %87'si ESCC ve %11'i EAC' ni oluşturur [17]. Adenokarsinom, özellikle erken evre hastalıkta ESCC' den daha iyi bir sağkalıma sahiptir. Adenokarsinomun, barrett özofagusu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Adenokarsinom tipik olarak özofagusun distal üçte birinde ve gastroözofageal bileşkede meydana gelir. Barrett özofagusu, EAC riskini 30 ila 40 kat artırır. Buna karşılık ESCC tipik olarak özofagusun proksimal üçte ikisinde bulunur [17]. Barrett özofagusu EAC için en önemli risk faktörü iken, displazi ise ESCC ile ilişkili preneoplastik lezyondur [17].

Endoskopi ile alınan biyopsi ile tanı doğrulandıktan sonra, bir sonraki adım bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile evrelemedir. Her iki yöntem de özofagus kanserinin klinik evrelemesinde birbirini tamamlar [18]. Endoskopik ultrasonografi (EUS), periözofageal yumuşak dokuya lokal invazyonu değerlendirmede duyarlı bir yöntemdir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) nadiren karaciğer, omurga ve diğer lezyonları değerlendirmek için endikedir [18].

Özofagus kanserinin erken evrede tespiti, tedavi oranları ve sağkalımı iyileştirmede en iyi yoldur. Lenf nodu tutulumu olmaksızın, submukozanın üçte biri

ile sınırlı erken evre ESCC' nin cerrahi veya endoskopik rezeksiyon ile tedavisiyle, 5 yıllık sağkalım oranlarının %90' ın üzerinde olduğunu göstermiştir [17].

Özofagus kanserinin primer önlenmesi, tütünden kaçınmayı, alkol kullanımını azaltılması, ideal kiloyu korumayı ve kırmızı et tüketimini azaltarak taze meyve ve sebze alımını artırmayı içermektedir [20].

Son on yılda barrett özofagusu tedavisinde önemli gelişmeler görülmüştür. Radyofrekans ablasyon (RFA), barrett özofagusu için mükemmel sonuçlarla önde gelen ablatif tedavi modalitesi olarak ortaya çıkmıştır. Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD), barrett özofagusu ve mukozal karsinom hastaları için başka bir mükemmel tanı ve tedavi yöntemidir [17].

Endoskopik tedaviye aday olmayan yüzeysel özofagus kanserli hastalara özofagus rezeksiyonu yapılır. Minimal invaziv özofajektomi (MIE) ve robotik yardımcı minimal invaziv özofajektomi (RAMIE) diğer cerrahi tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. RAMIE, gelişmiş lenf nodu diseksiyonu avantajına sahip olduğu içim MIE' ye göre daha bir cerrahi tedavi seçeneğidir [17].

Multimodal tedavi, lokal ileri özofagus kanseri tedavisinin temel dayanağıdır. Servikal özofagus skuamöz hücreli kanserler genellikle kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir. Orta ve alt özofagus ve mide kardiyasının lokal olarak ilerlemiş tümörleri, indüksiyon tedavisi ve ardından özofagus rezeksiyonu ile tedavi edilir [17].

2.2.2 Mide Kanseri

Mide kanseri dünya genelinde önemli bir kanser grubudur ve 2020 yılında bir milyondan fazla yeni vakadan ve tahmini 769000 ölümden sorumlu olup; insidans açısından beşinci, ölüm oranı açısından dördüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla görülmektedir [2].

Mide kanserleri için çok sayıda diyetsetel, çevresel ve genetik risk faktörü vardır. Helicobakter pylori enfeksiyonu (antrum ve korpus kanserleri için), kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gibi prekürsör durumların varlığı, ailede mide

kanseri öyküsü, düşük meyve ve sebze tüketimi, tuzlanmış veya kötü korunmuş gıdaların tüketimi, alkol ve tütün kullanımı en önemli risk faktörleridir [21].

Ekonomik kalkınmayla ilişkili olan artmış yaşam standartları, non-kardiya mide kanserinin başlıca nedeni olan helicobakter pylori prevalansının azalmasına katkıda bulunmuştur [22]. Bu düşüş, çoğunlukla non-kardiya mide kanseri olarak adlandırılan distal mide kanseri ile ilgilidir. Proksimal mide kanseri veya kardial kanseri insidansı, muhtemelen artan obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi risk faktörleri nedeniyle artmaktadır [23].

Mide kanserli hastaların %80'i erken dönemde asemptomatik olmasına rağmen bazı olgular midenin diğer benign hastalıklarında da görülebilen dispeptik semptomlar ile prezente olabilirler. İleri evre mide kanserlerinde ise en sık görülen semptomlar kilo kaybı ve epigastrik ağrıdır. Diğer sık görülen semptomlar arasında bulantı, kusma, iştahsızlık, disfaji, erken tokluk hissi ve melena bulunur. Kaşeksi, obstrüksiyon bulguları, epigastrik kitle, hepatomegali, asit en sık görülen patolojik muayene bulgularıdır [24].

Özellikle 55 yaşın üzerinde (helicobakter pylori prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, yaş >40) dispeptik semptomlarla başvuran bir olguda aşağıdaki alarm semptom ve bulgularından en az biri varsa öncelikli olarak endoskopik inceleme gündeme getirilmelidir. Açıklanamayan kilo kaybı, ilerleyici disfaji, inatçı kusma, üst gastrointestinal kanama bulgusu, ailesinde mide kanseri hikayesinin olması, dispeptik semptomların yakın zamanda ortaya çıkması (semptom süresi 6 aydan kısa), anemi ve muayenede palpabl abdominal kitle bulunması alarm bulgusu olarak kabul edilmelidir (Tablo 6) [5,6].

Tablo 6. Mide Kanserinde Alarm Bulguları [5,6]

Mide Kanserinde Alarm Bulguları
İlerleyici disfaji
İnatçı kusma
Açıklanamayan kilo kaybı
Üst gastrointestinal kanama
Ailede mide kanseri öyküsü
Yakın zamanlı dispeptik semptomlar
Anemi
Palpabl abdominal kitle

Tanı genellikle hastalığın ileri evrelerinde konulduğu için 5 yıllık sağkalım oranları %30'dan daha düşüktür. Yüksek prevalanslı bölgelerde endoskopik tarama erken evre mide kanserli (mukoza veya submukozaya sınırlı) asemptomatik hastaların saptanmasında ve prognozun iyileştirilmesinde oldukça faydalıdır [25].

Venezuela, Şili, Kore, Çin ve Japonya dahil olmak üzere birçok ülke, çeşitli tarama programları uygulamıştır. Bu ülkelerde mide kanseri taraması için çeşitli kılavuzlar kullanılmaktadır. Bu kılavuzlar, 40 yaş ve üzeri kadın ve erkekler için üst endoskopi ile iki yılda bir mide kanseri taraması yapılmasını önermektedir [26].

Tarama programları ile hastaların yarısından fazlasına erken evrede tanı konulmakta ve mortalitede neredeyse %50 oranında azalma görülmektedir [25]. Tarama programı yokluğunda mide kanserinin erken teşhisi için endoskopi kararı, risk faktörlerine ve hastalar tarafından bildirilen semptomlara dayanır. Bu nedenle hastalarda risk faktörlerinin ve semptomların iyi sorgulanması, tanı gecikmesini azaltabilir ve sağkalımı iyileştirebilir [21].

Standart göğüs, karın, pelvik BT taramaları genellikle görüntüleme için yeterlidir, ancak özel durumlarda pozitron emisyon tomografisi PET/BT taraması da düşünülebilir [24].

Mide kanseri tedavisinde, cerrahi şu anda tek radikal tedavi olarak kabul edilmektedir. Cerrahi teknikler geliştikçe ve geleneksel radyoterapi, kemoterapi ve neoadjuvan tedavinin uygulanmasında ilerleme kaydedildikçe, erken mide kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı > %95'e ulaşabilir. Fakat erken tanı oranının düşük olması nedeniyle çoğu hasta ileri evrede tanı alır ve böylece cerrahi şansı kaçırılmış olur. Bu

nedenle, ileri evre mide kanserinin ana tedavisi neoadjuvan kemoradyoterapi, moleküler hedefli tedavi ve immünoterapinin kombinasyonu şeklindedir [27].

2.2.3 Duodenum Kanseri

İnce barsak tümörlerinin %60'tan fazlası duodenumda ortaya çıkar ve diğer gastrointestinal malignitelere göre daha kötü prognoza sahiptir [28]. Bununla birlikte, duodenum tümörleri sık değildir ve tüm gastrointestinal tümörlerin %2'sinden azını oluşturur [28].

Duodenal tümörler nadir görülmesine rağmen önemli oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olurlar [29]. Büyük bir kısmı maligndir ve periampüller bölgeden kaynaklanır [30]. Adenokarsinom, karsinoid tümör ve gastrointestinal stromal tümörler (GIST), nöroendokrin tümörler, duodenal lenfomalar ve metastazlar malign duodenal neoplazmaları oluşturur [28].

Klinik semptomlar genellikle yemeklerden sonra görülen epigastrik ağrı şeklinde olup, tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre değişiklik gösterebilir. Mevcut bulgulara lezyon tıkaçıcı nitelikte ise bulantı, kusma ve kilo kaybı da eklenebilir [31]. Adenokarsinomlarda bu semptomlara ek olarak, karın ağrısı, üst gastrointestinal kanama, gastrik outlet obstruksiyonu, sarılık ve diğer organlara metastaz görülebilir [28].

GİST'ler genellikle yumuşak oldukları için biliyer ve duodenal obstrüksiyon nadirdir. Bunun yerine tümör içi kanama, kistik ve nekrotik değişiklikler sık görülmektedir. Duodenuma en sık metastaz yapan tümörler melanomlar, renal hücreli karsinomlar ve skuamöz hücreli karsinomlardır [28].

Konvansiyonel endoskopiden farklı olarak multiple dedektörlü bilgisayarlı tomografi (MDCT) ve MRG; duodenal duvar, ekstraduodenal boşluk ve çevreleyen iç organların yanı sıra intraluminal içeriği analiz edebilir. MDCT ve MRG, malign ve iyi huylu lezyonları ayırt etmeye yardımcı olabilecek invaziv olmayan görüntüleme yöntemleridir [28]. Bazı duodenum tümörlerinin görüntüleme özellikleri spesifik değildir, ancak ortak tutulum yerlerini bilmek çoğu zaman doğru tanıya ulaşmaya

yardımcı olabilir. Bu durumların farkında olmak, doğru teşhis ve hızlı tedaviyi mümkün kılacaktır [28].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 01.01.2020 - 01.01.2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve İç Hastalıkları Polikliniği' ne başvuran ve üst GİS kanserlerine yönelik alarm semptomları olan hastalar dahil edildi. Alarm semptomları olarak, 45 yaşın üzerinde yeni başlayan dispepsi, üst gastrointestinal kanama, demir eksikliği anemisi, ilerleyici disfaji ve/veya odinofaji, inatçı kusma, kilo kaybı, ailede özofagus veya mide kanseri hikayesi, palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati olması kriter alındı. On sekiz yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 445 hastanın alınması hedeflenmiş olmasına rağmen çalışma döneminin covid-19 pandemisine rastlaması nedeniyle endoskopi randevusu verilen 120 hastaya endoskopi yapılamadı. Böylece endoskopi yapılabilen toplam 325 hastanın sonuçları prospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, alarm semptomları, endoskopi ve patoloji raporları kayıt edildi.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel verilerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

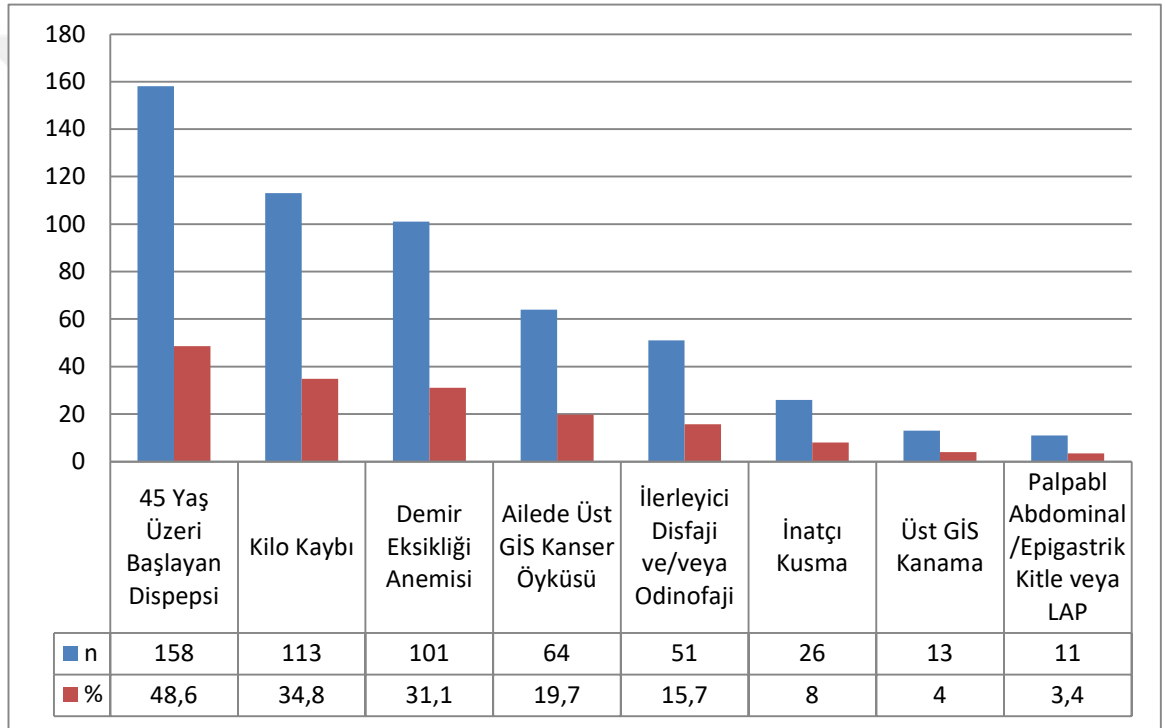
Çalışmaya üst GİS kanserlerine yönelik alarm semptomları olan 203'ü kadın (%62,5), 122'si erkek (%37,5) toplam 325 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $50,8 \pm 15,8$ yıl idi. Hastalar 45 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldı. Kırk beş yaş üstü grupta komorbiditeler anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı. Sigara, alkol ve NSAİİ kullanımı 45 yaş üstü grupta daha fazla olmasına rağmen bu yükseklik anlamlı değildi. En sık görülen başvuru şikayeti dispepsi (%80), bulantı (%25,8) ve kusma (%18,5) olup, bulantı ve kusma 45 yaş altı grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışma hastalarının başvuru anındaki demografik özellikleri, komorbiditeleri, alışkanlıkları ve başvuru şikayetleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri ve Başvuru Şikayetleri

	Toplam n (%)	45 yaş altı n (%)	45 yaş üstü n (%)	p
Hasta sayısı	325 (%100)	109 (%33,5)	216 (%66,5)	
Kadın	203 (%62,5)	69 (%21,2)	134 (%41,3)	
Erkek	122 (%37,5)	40 (%12,3)	82 (%25,2)	
Komorbiditeler				
Hipertansiyon	103 (%31,7)	7 (%2,1)	96 (%29,5)	<0,001
Diabetes Mellitus	41 (%12,6)	2 (%0,6)	39 (%12)	<0,001
Kardiyovasküler Hastalık	28 (%8,6)	0 (%0)	28 (%8,6)	<0,001
Kronik Böbrek Hastalığı	18 (%5,5)	3 (%0,9)	15 (%4,6)	0,074
Serebrovasküler Hastalık	11 (%3,4)	1 (%0,3)	10 (%3,1)	0,030
Alışkanlıklar				
Nsaii Kullanımı	61 (%18,8)	22 (%6,8)	39 (%12)	0,658
Sigara kullanımı	45 (%13,8)	16 (%4,9)	29 (%8,9)	0,758
Alkol kullanımı	14 (%4,3)	4 (%1,2)	10 (%3,1)	0,688
Başvuru şikayetleri				
Dispepsi	260 (%80)	86 (%78,9)	174 (%80,6)	0,837
Bulantı	84 (%25,8)	38 (%34,9)	46 (%21,3)	0,008
Kusma	60 (%18,5)	30 (%27,5)	30 (%13,9)	0,003
İştahsızlık	43 (%13,2)	17 (%15,6)	26 (%12)	0,471
Hematemez	3 (%9)	1 (%0,9)	2 (%0,9)	1,000
Melena	23 (%7,1)	7 (%6,4)	16 (%7,4)	0,922
Karın Ağrısı	75 (%23,1)	26 (%23,9)	49 (%22,7)	0,813
Halsizlik	27 (%8,3)	9 (%8,3)	18 (%8,3)	1,000
p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi				

Alarm Semptomları;

Hastalardaki en sık görülen alarm semptomları; 45 yaş üzeri yeni başlayan dispepsi (%48,6), kilo kaybı (%34,8) ve demir eksikliği anemisi (%31,1) idi. Hastalardaki alarm semptomlarının dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir. Kadın ve erkeklerde alarm semptomlarının görülme sıklıkları benzerdi (Tablo 8). Alarm semptomlarından kilo kaybı ve inatçı kusma 45 yaş altı hasta grubunda 45 yaş üstü gruba göre anlamlı olarak daha yüksek oranda görülürken diğer alarm semptomların görülme sıklığı gruplar arasında benzerdi (Tablo 9).



Şekil 1. Hastalardaki Alarm Semptomlarının Dağılımı

Tablo 8. Alarm Semptomlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Alarm Semptomu	Cinsiyet				p
	Kadın		Erkek		
	n	%	n	%	
45 yaş üzeri dispepsi	102	50,2	56	45,9	0,448
Üst gis kanama öyküsü	6	3	7	5,7	0,248
Demir eksikliği anemisi	67	33	34	18	0,398
İlerleyici disfaji ve/veya odinofaji	31	10,3	20	16,4	0,911
İnatçı kusma	21	10,3	5	4,1	0,72
Kilo kaybı	67	33	46	37,7	0,389
Ailede üst gis kanser öyküsü	42	20,7	22	18	0,661
Palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati	7	3,4	4	3,3	1,000

Tablo 9. Alarm Semptomlarının Karşılaştırılması

Alarm Semptomu	Toplam n (%)	45 Yaş Altı		45 Yaş Üzeri		p
		n	%	n	%	
45 yaş üzeri dispepsi	158 (%48,6)	0	0	158	73,1	<0,001
Üst gis kanama öyküsü	13 (%4)	4	3,7	9	4,2	1,000
Demir eksikliği anemisi	101 (%31,1)	33	30,3	68	31,5	0,824
İlerleyici disfaji ve/veya odinofaji	51 (%15,7)	17	15,6	34	15,7	1,000
İnatçı kusma	26 (%8)	17	15,6	9	4,2	0,001
Kilo kaybı	113 (%34,8)	52	47,7	61	28,2	0,001
Ailede üst gis kanser öyküsü	64 (%19,7)	26	23,9	38	17,6	0,180
Palpabl abdominal veya epigastrik kitle veya anormal lenfadenopati	11 (%3,4)	4	3,7	7	3,2	1,000

Endoskopi ve patoloji sonuçları;

Hastalarda en sık rastlanan üç endoskopik bulgu sırasıyla; gastrit (%82,8), normal endoskopik bulgular (%9,5) ve özofajit (%7,3) idi. Hastalardaki endoskopik bulguların dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Endoskopik Bulgular

Endoskopik Bulgu	n	%
Gastrit	269	82,8
Normal	31	9,5
Özofajit	24	7,3
Mide kanseri şüphesi	10	3,1
Bulbit	10	3,1
Gastrik ülser	9	2,7
Kardiyo-özofageal sfinkter gevşekliliği	8	2,5
Özofagus kanseri şüphesi	4	1,2
Gastrik polip	3	0,9
Sliding herni	3	0,9
Anjiiodisplazi	2	0,6
Özofagus ülseri	1	0,3
Barrett özofagus	1	0,3
Pilor stenozu	1	0,3
Pilor gevşekliliği	1	0,3

Endoskopi esnasında 286 (%88) hastadan biyopsi örneği alındı. Otuz dokuz hastaya ise (%12) biyopsi yapılmadı. En sık görülen patolojik bulgular sırasıyla 262 hastada (%80,6) kronik gastrit ve 27 hastada (%8,3) intestinal metaplazi idi. İntestinal metaplazi 45 yaş üstü grupta (%11,1), 45 yaş altı gruba (%2,8) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, diğer patolojik bulgular açısından gruplar arasında belirgin fark saptanmadı. Hastaların patolojik bulguları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Alarm semptomu olan hastalardan 8'inde (%2,5) malignite saptandı. Bu hastaların tamamı 45 yaş üstü gruptaydı. Hastaların patolojik incelemesinde 7'si (%2,2) mide kanseri, 1'i (%0,3) özofagus kanseri idi. Kanser hastalarının 7'si erkek, 1'i kadın olup, yaş ortalaması $62,75 \pm 10,45$ yıl idi (yaş aralığı 50-78). Malignite saptanmayan hastaların yaş ortalaması $50,47 \pm 15,82$ yıldı. Malign hasta grubunda

yaş ortalaması malign olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti (p= 0,03).

Kırk beş yaş üstü 8 hastada (%3,7) malignite saptanmışken, 45 yaş altı hasta grubunda malignite saptanmadı. Yüz yirmi iki erkek hastanın 7'sinde (%5,7) malignite saptanmışken, 203 kadın hastanın sadece 1'inde (%0,5) malignite saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,005).

Tablo 11. Patoloji Bulgularının Karşılaştırılması

Patoloji Bulguları	Toplam n (%)	Yaş Grubu		p
		45 Yaş Altı n (%)	45 Yaş Üstü n (%)	
Kronik gastrit	262 (%80,6)	86 (26,5)	176 (54,1)	0,684
İntestinal metaplazi	27 (%8,3)	3 (0,9)	24 (7,4)	0,018
Normal	9 (%2,7)	4 (1,2)	5 (1,5)	0,490
Mide kanseri	7 (%2,2)	0 (0)	7 (2,2)	0,100
Hiperplastik polip	5 (%1,5)	1 (0,3)	4 (1,2)	0,667
Eozinofilik duodenit	2 (%0,6)	2 (0,6)	0 (0)	0,112
Düşük dereceli displazi	2 (%0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	1,000
Yüksek dereceli displazi	1 (%0,3)	0 (0)	1 (0,3)	1,000
Özofagus kanseri	1 (%0,3)	0 (0)	1 (0,3)	1,000
Barrett özofagus	1 (%0,3)	0 (0)	1 (0,3)	1,000

Malignite Varlığı ile Alarm Semptomları Arasındaki İlişki;

Üst GİS malignite için alarm semptomu olan toplam 325 hastanın 8'inde (%2,5) malignite saptandı. Hastalardan birinde sadece kilo kaybı, birinde ise sadece demir eksikliği anemisi vardı. Bir hastada demir eksikliği anemisi ve inatçı kusma, 2 hastada kilo kaybı ve ilerleyici disfaji ve/veya odinofaji mevcuttu. Bir hastada 45 yaş üstü yeni başlayan dispepsi, demir eksikliği anemisi ve kilo kaybı vardı. Bir hastada 45 yaş üstü yeni başlayan dispepsi, ilerleyici disfaji ve/veya odinofaji, inatçı

kusma ve kilo kaybı, 1 hastada ise 45 yaş üstü yeni başlayan dispepsi, üst GİS kanama, demir eksikliği anemisi ve kilo kaybı vardı (Tablo 12).

Tablo 12. Malignite Saptanan Hastaların Özellikleri

Hasta No	1	2	3	4	5	6	7	8
Cinsiyet (K/E)	K	E	E	E	E	E	E	E
Yaş	52	69	78	74	50	65	54	60
Malignite Türü 1. Özofagus kanseri 2. Mide kanseri	1	2	2	2	2	2	2	2
45 yaş üstü yeni başlayan dispepsi	-	-	-	+	-	-	+	+
Üst GİS Kanama	-	-	-	-	-	-	+	-
Demir eksikliği anemisi	-	-	+	-	+	-	+	+
İlerleyici disfaji ve/veya odinofaji	+	-	-	+	-	+	-	-
İnatçı kusma	-	-	+	+	-	-	-	-
Kilo kaybı	+	+	-	+	-	+	+	+
Ailede üst GİS kanser öyküsü	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpabl abdominal/epigastrik kitle veya anormal lap	-	-	-	-	-	-	-	-

Alarm semptomlarının maligniteyi saptaması üzerindeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) ayrı ayrı hesaplandı. Alarm semptomları arasında en yüksek duyarlılığa sahip olanlar açıklanamayan kilo kaybı (%75) ve demir eksikliği anemisi (%50) olurken ve en yüksek özgüllüğü olanlar ise sırası ile palpabl abdominal/epigastrik kitle veya anormal lap (%96,5), üst GİS kanama (%96,2) ve inatçı kusma (%92,4) idi (Tablo 13).

Tablo 13. Alarm Semptomlarının Sensitivite, Spesifite, Pozitif Prediktif Değer ve Negatif Prediktif Değerleri

Alarm Semptomu	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
45 yaş üstü başlayan dispepsi	37,5	51,1	1,9	97,0
Üst gis kanama	12,5	96,2	7,7	97,8
Demir eksikliği anemisi	50,0	69,4	4,0	98,2
İlerleyici disfaji ve/veya odinofaji	37,5	84,9	5,9	98,2
İnatçı kusma	25,0	92,4	7,7	98,0
Kilo kaybı	75,0	66,2	5,3	99,1
Ailede üst gis kanser öyküsü	0	79,8	0	96,9
Palpabl abdominal/epigastrik kitle veya anormal lap	0	96,5	0	97,5

5. TARTIŞMA

Alarm semptomları özellikle malignite tanısı için yol gösterici olabilir ve hastalarda bu semptomların olması kılavuzlar tarafından direkt endoskopi endikasyonu olarak kabul edilir [32,33,34]. Alarm semptomu olan hastalarda erken endoskopik değerlendirme olası malignitelerin erken evrede tanınmasına katkıda bulunabilir [11]. Çalışmamızda üst GİS kanserleri için alarm semptomu olan hastaların endoskopik ve patolojik sonuçlarını prospektif olarak değerlendirdik.

GLOBOCAN verilerine göre mide kanserinin prevelansı yüz binde 23,17; özofagus kanserinin prevelansı ise yüz binde 8,55'tir [2]. Yapılan çalışmalarda üst GİS kanser görülme oranları, alarm semptomları olan hastalarda daha yüksek oranda saptanmıştır [32]. Çalışmamızda alarm semptomu olan hastaların 8'inde (%2,5) malignite saptandı. Bu hastaların 7'si (%2,2) mide kanseri, 1'i (%0,3) özofagus kanseri idi. Üst GİS kanserleri için alarm semptomlarının tanısallık değeri ile ilgili Fransen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 16161 hasta içeren bir meta-analizde alarm semptomu olan hastaların %2,8'inde malignite saptandı [32]. Çalışmamıza benzer olarak Bilen ve arkadaşlarının yaptığı 200 hasta içeren çalışmada ise alarm semptomu olan hastaların %3,5'inde üst GİS kanseri saptandı [35]. Bai ve arkadaşları ile Shetty ve arkadaşlarının alarm semptomlarının üst GİS kanser tanısındaki yerinin araştırıldığı çalışmalarda, çalışmamıza göre daha yüksek oranda (%14,8 - %22,3) malignite saptandı [13,36]. Fransen ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analizde alarm semptomu olan hastalarda üst GİS kanser görülme oranı %0,5 olarak saptanan çalışmalar mevcuttur [32]. Mevcut çalışmamız ve çalışmalar arasında malignite prevelansındaki farklılıkların; batı toplumlarında ekonomik kalkınmayla ilişkili olarak artmış yaşam standartlarına ve buna bağlı olarak da helicobacter pylori prevelansındaki azalmaya bağlı olduğunu düşündük.

Üst GİS kanserlerinin insidansı yaşla birlikte artar ve vakaların çoğu 45 yaş üstü bireylerde görülür [3]. Son kılavuzlar, herhangi bir yaşta alarm semptomu varlığının ivedilikle endoskopi yapılması önermektedir. Bununla birlikte, başlangıç yönetim stratejisi olarak endoskopi için 50 ila 55 yaş sınırı da yaygın olarak tavsiye edilmektedir [37,38]. Çalışmamızda malignite saptanan hastaların tamamı 45 yaş

üstündeydi. Malign hasta grubunda, malignite saptanmayan hasta grubuna göre yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,03$). Yine prekanseröz bir lezyon olan intestinal metaplazi, 45 yaş üstünde istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,018$). Bilen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malignite tespit edilen olguların %85,7'si 45 yaş ve üstü, 45 yaş altı olma oranı ise %14,3 saptandı [35]. Yapılan diğer çalışmalarda da 45 yaş altı hasta grubunda malignite saptanan hastalar bildirilmiştir [39]. Çalışmamızda 45 yaş altı hasta grubunda malign hasta saptanmamasının, hasta sayımızın az olmasına bağlı olduğunu düşündük. Kırk beş yaş üstü hasta grubunda malignite prevelansının yüksek olması nedeni; iyi bir anamnez, fizik muayene ve alarm semptomlarının sorgulanması önem arz etmektedir. Sağlık çalışanları ve hastaların bu konuda duyarlılığının artırılması sağlanmalıdır.

Erkek cinsiyette mide ve özofagus kanseri kadın cinsiyete göre daha yüksek oranda görülmektedir [2,17]. Çalışmamızda malignite görülme oranları erkek hastalarda (%5,7) kadın hastalara (%0,5) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,005$). Malignite saptanan 8 hastanın %87,5'i erkek iken, %12,5'i kadındı. Lee ve arkadaşlarının 3926 hasta üzerine yaptığı çalışmada 82 hastada üst GİS malignitesi saptanmış olup, hastaların % 70,7'si erkek ve %29,3'ü kadındı [14]. Bu bulgular ışığında ileri yaş erkek hasta grubunun malignite açısından yüksek riskli olduğunu görmekteyiz. Erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha yüksek oranda üst GİS malignite saptanmasını erkek cinsiyette alkol ve tütün ürünleri kullanımının kadın cinsiyete göre daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşündük. Alkol ve tütün ürünleri tüketiminin azaltılması, malignite prevelansının düşürülmesinde önem teşkil etmektedir.

Alarm semptomlarının varlığı, dispepsi ile başvuran hastaların endoskopik değerlendirmesine öncelik verilmede önemli bir belirleyici olmuştur; çünkü bu faktörlerin daha yüksek bir malignite olasılığını gösterdiğine inanılmaktadır [35]. Çalışmamızda en sık görülen alarm semptomları; 45 yaş üzeri yeni başlayan dispepsi (%48,6), kilo kaybı (%34,8) ve demir eksikliği anemisi (%31,1) idi. Meineche-Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık görülen alarm semptomları disfaji (%28,6), kilo kaybı (%27,6) ve gaitada kan saptanması (%14,5) idi [40]. Bai ve

arkadaşlarının yaptığı ve 15235 alarm semptomu olan hasta içeren bir diğer çalışmada en sık alarm semptomları GİS kanama (%33,2), inatçı kusma (%28) ve disfaji (%22,2) idi [36]. Kırk beş yaş üstü yeni başlayan dispepsi, helicobacter pylori prevelansının düşük olduğu bölgelerde alarm semptomu olarak kabul edilmemektedir. Çalışmamızın yapıldığı coğrafya helicobacter pylori prevelansı yüksek bir bölge olması nedeniyle, 45 yaş üstü yeni başlayan dispepsi alarm semptomu olarak kabul edilmektedir [6,41]. Bu nedenle çalışmamızda en sık rastlanan alarm semptomu literatür verileri ile farklılık göstermektedir. Helicobacter pylori enfeksiyonu açısından yüksek riskli ülkelerde, dispepsinin alarm semptomu olarak kabul edilen yaş sınırı düşük tutulmalı ve bu sayede malignite prevelansının azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Kilo kaybı ve disfaji özellikle özofagus ve proksimal mide maligniteleri ile ilişkili alarm semptomlarıdır [14]. Çalışmamızda malign hastalarda en sık saptanan 2 alarm semptomu kilo kaybı (%75) ve demir eksikliği anemisi (%50) idi. Bilen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; malignitesi olan hastaların %71,4'ünde kilo kaybı, %57,1'inde disfaji/odinofaji saptandı [35]. Bowrey ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, 138 üst GİS malignitesi saptanan hasta arasında; hastaların %47,8'inde disfaji, %41,3'ünde kilo kaybı mevcuttu [39]. Çalışmamızda literatür ile karşılaştırıldığında malign hastalarda disfaji/odinofaji daha düşük oranda saptanmış olup; bu durumun hasta sayımızın az olması, malignite alt tipleri ve lokalizasyonundaki farklılıklara bağlı olduğunu düşündük.

Dispeptik semptomları olan hastalarda ampirik tedavi stratejilerinin (helicobacter pylori test et ve tedavi et veya asit baskılayıcı tedavi gibi) ortaya çıkmasıyla, daha az hastada üst gastrointestinal endoskopi yapılmaya başlanmıştır. Ancak, altta yatan malign hastalığı olan hastalarda tanıyı geciktirmemek önemlidir. Bu nedenle malignite riski yüksek olan hastaların seçilmesi giderek daha önemli hale gelmektedir. Çok sayıda kişiye pahalı ve hastalar için zahmetli olan gereksiz endoskopi yaptırmamak için bu seçimin spesifik olması gerekir. Genellikle alarm semptomları bu hastaların seçiminde kullanılır. Genel kabul görmesine ve bu alanda yapılan araştırmaların miktarına rağmen, alarm semptomlarının tanısal değeri net değildir [32]. Vakıl ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde alarm semptomlarının

sensitivite ve spesifitesi çalışmalar arasında heterojenite göstermiştir [4]. Fransen ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde alarm semptomlarının sensitivite, spesifite ve prediktif değer dahil olmak üzere sınırlı tanısal değeri olduğu gösterildi. Fakat, alarm semptomu olmayan herhangi bir bireyde üst GİS malignite riski çok düşük saptandı [32]. Çalışmamızda alarm semptomları arasında en yüksek duyarlılığa sahip olanlar açıklanamayan kilo kaybı (%75) ve demir eksikliği anemisi (%50) olurken ve en yüksek özgüllüğü olanlar ise sırası ile palpabl abdominal/epigastrik kitle veya anormal lap (%96,5), üst GİS kanama (%96,2) ve inatçı kusma (%92,4) idi (Tablo 13). Alarm semptomlarının negatif prediktif değeri %96,9 - %99,1 arasında değişmekteydi. Çalışmamızda alarm semptomunun yüksek negatif prediktif değere sahip olmasını, hasta popülasyonumuzdaki malignite prevalansının az olmasına bağlı olduğunu düşündük. Bulgularımız ışığında alarm semptomu olmayan hastalarda maligniteyi gözden kaçırma ihtimali düşüktür. Alarm semptomu tariflemeyen seçili vakalarda endoskopi kararının ertelenebileceğini önermekteyiz.

Alarm semptomlarının üst GİS kanseri üzerinde tanısal değerine yönelik yapılan birçok çalışma mevcut olsa da; yapılan çalışmalarda elde edilen veriler kafa karışıklığına sebep olmaktadır. Çalışmamız alarm semptomlarının üst GİS kanser tanısındaki yerinin değerlendirilmesinde katkıda bulunmak için, üçüncü basamak bir hastanede yapılan prospektif tek merkezli bir çalışmadır. Ancak, çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. İlk olarak, çalışmamızın yürütüldüğü tarihler, covid 19 pandemi sürecinin başlangıç dönemine denk gelmesi nedeni çalışmaya alınması planlanan hastalardan endoskopi yaptırmayanlar mevcut olup hasta sayımız planlanandan daha az sayıdadır. Diğer bir limitasyon ise çalışmamız üçüncü basamak, sevk edilen bir merkezde yürütüldüğünden bu durum, malignite prevalansına ve dispepsinin diğer organik nedenlerine ilişkin yanlış tahminlere yol açabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, alarm semptomları genel olarak hastaları endoskopiye yönlendirmek için bir endikasyon olarak görülmekle birlikte, çalışmamız alarm semptomlarının üst GİS kanserlerinin tanısında optimal bir değerde olmadığını göstermiştir. Üst GİS kanserleri açısından yüksek riskli hastaların seçiminde alarm semptomlarının; iyi bir anamnez, fizik muayene, helicobacter pylori eradikasyonu öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, vb. gibi diğer faktörlerle kombine edilmesi veya bu risk faktörlerini içeren bir skarlama sisteminin geliştirilmesi önerilebilir. Ancak, ideal metodun tanımlanması için geniş vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır.



7.KAYNAKLAR

- [1] S. Fidan, “Birinci Basamakta Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Alarm Bulguları,” no. 3, 2018.
- [2] H. Sung *et al.*, “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [3] S. Rasmussen, P. V. Larsen, R. P. Svendsen, P. F. Haastrup, J. Sondergaard, and D. E. Jarbøl, “Alarm symptoms of upper gastrointestinal cancer and contact to general practice-A population-based study,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 50, no. 10, pp. 1268–1275, 2015, doi: 10.3109/00365521.2015.1033745.
- [4] N. Vakil, P. Moayyedi, M. B. Fennerty, and N. J. Talley, “Limited Value of Alarm Features in the Diagnosis of Upper Gastrointestinal Malignancy: Systematic Review and Meta-analysis,” *Gastroenterology*, vol. 131, no. 2, pp. 390–401, 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2006.04.029.
- [5] N. J. Talley and A. C. Ford, “Functional Dyspepsia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 19, pp. 1853–1863, Nov. 2015, doi: 10.1056/NEJMRA1501505.
- [6] D. Dyspepsia and A. Özden, “Dispepsi (Dyspepsia),” pp. 272–282.
- [7] S. Rasmussen, P. Fentz Haastrup, K. Balasubramaniam, R. D. Christensen, J. Søndergaard, and D. E. Jarbøl, “Predictive values of upper gastrointestinal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study,” doi: 10.1186/s12885-018-4376-8.
- [8] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, 2018, doi: 10.3322/caac.21492.

- [9] Y. Vakalar, O. Afrika, K. Afrika, O. Amerika, K. Amerika, and K. Avrupa, “Kanser çeşitleri,” pp. 6–7, 2020.
- [10] M. D. Tata, D. Ratnasingham, R. Gurunathan, and K. Palayan, “Delay in diagnosis of upper gastrointestinal cancer: Whose fault is it?,” *Med. J. Malaysia*, vol. 68, no. 3, pp. 275–277, 2013.
- [11] 5 Mohammad Hasan Emami^{1, 2}, Masoud Ataie-Khorasgani^{2, 3}, Nasim Jafari-Pozve⁴, “Diagnostic value of alarm symptoms for upper GI malignancy in patients referred to GI clinic: A 7 years cross sectional study,” *J Res Med Sci* 2017;2276., vol. Diagnostic, p. Emami MH, Ataie-Khorasgani M, Jafari-Pozve N. Diag, 2020.
- [12] M. B. Wallace *et al.*, “Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: A multicentre database study,” *Gut*, vol. 49, no. 1, pp. 29–34, 2001, doi: 10.1136/gut.49.1.29.
- [13] A. Shetty, “Diagnostic utility of alarm features in predicting malignancy in patients with dyspeptic symptoms,” 2021.
- [14] S.-W. Lee, C.-S. Chang, H.-J. Yeh, H.-C. Lien, T.-Y. Lee, and Y.-C. Peng, “The Diagnostic Value of Alarm Features for Identifying Types and Stages of Upper Gastrointestinal Malignancies,” *Gastroenterol. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 120–125, 2017, doi: 10.14740/gr826w.
- [15] K. Kanali, “Klinik-sindirim kanalı,” pp. 208–220, 2006.
- [16] W. J. Gastroenterol, “Contents,” vol. 9327, no. 30, 2020.
- [17] D. J. Uhlenhopp, E. O. Then, T. Sunkara, and V. Gaduputi, “Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors,” *Clin. J. Gastroenterol.*, vol. 13, no. 6, pp. 1010–1021, 2020, doi: 10.1007/s12328-020-01237-x.

- [18] G. Abbas and M. Krasna, "Overview of esophageal cancer," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 6, no. 2, pp. 131–136, 2017, doi: 10.21037/acs.2017.03.03.
- [19] D. S. Early *et al.*, "Appropriate use of GI endoscopy," *Gastrointest. Endosc.*, vol. 75, no. 6, pp. 1127–1131, 2012, doi: 10.1016/j.gie.2012.01.011.
- [20] E. C. Smyth *et al.*, "Oesophageal cancer," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 3, pp. 1–21, 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.48.
- [21] A. R. Yusefi, K. B. Lankarani, P. Bastani, M. Radinmanesh, and Z. Kavosi, "Risk Factors for Gastric Cancer : A Systematic Review," vol. 19, pp. 591–603, 2018, doi: 10.22034/APJCP.2018.19.3.591.
- [22] E. C. Smyth, M. Nilsson, H. I. Grabsch, N. C. van Grieken, and F. Lordick, "Gastric cancer," *Lancet*, vol. 396, no. 10251, pp. 635–648, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
- [23] P. Petryszyn, N. Chapelle, and T. Matysiak-Budnik, "Gastric Cancer: Where Are We Heading?," *Dig. Dis.*, vol. 38, no. 4, pp. 280–285, 2020, doi: 10.1159/000506509.
- [24] S. S. Joshi and B. D. Badgwell, "Current treatment and recent progress in gastric cancer," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 264–279, 2021, doi: 10.3322/caac.21657.
- [25] E. Khanderia, S. R. Markar, A. Acharya, Y. Kim, Y. Kim, and G. B. Hanna, "The Influence of Gastric Cancer Screening on the Stage at Diagnosis and Survival A Meta-Analysis of Comparative Studies in the Far East," vol. 50, no. 3, pp. 190–197, 2016.
- [26] A. P. Thrift and H. B. El-Serag, "Burden of Gastric Cancer," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, no. 3, pp. 534–542, 2020, doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.

- [27] Z. Song, Y. Wu, J. Yang, D. Yang, and X. Fang, "Progress in the treatment of advanced gastric cancer," *Tumor Biol.*, vol. 39, no. 7, 2017, doi: 10.1177/1010428317714626.
- [28] B. Domenech-Ximenes, S. Juanpere, I. Serra, J. Codina, and A. Maroto, "Duodenal tumors on cross-sectional imaging with emphasis on multidetector computed tomography: A pictorial review," *Diagnostic Interv. Radiol.*, vol. 26, no. 3, pp. 193–199, 2020, doi: 10.5152/dir.2019.19241.
- [29] S. Kanaji *et al.*, "Feasibility of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for non-ampullary superficial duodenal neoplasms: Single-arm confirmatory trial," *Dig. Endosc.*, vol. 33, no. 3, pp. 373–380, 2021, doi: 10.1111/den.13705.
- [30] S. PEREK, A. PEREK, K. ŞARMAN, İ. E. KILIÇ, and A. ahad ANDİCAN, "Duodenal Stromal Tümör," *Cerrahpaşa Tıp Derg.*, vol. 38, no. 3, pp. 102–105, 2007.
- [31] O. Sunumu, "Primer Duodenum Adenokarsinomu," no. şekil 1, pp. 238–239, 2003.
- [32] G. A. J. Fransen, M. J. R. Janssen, J. W. M. Muris, R. J. F. Laheij, and J. B. M. J. Jansen, "Meta-analysis: The diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 20, no. 10, pp. 1045–1052, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02251.x.
- [33] C. J. Black *et al.*, "British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia," *Gut*, vol. 71, no. 9, pp. 1697–1723, 2022, doi: 10.1136/gutjnl-2022-327737.
- [34] "Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia," *Ann Intern Med.*, pp. 1985;102:266–269.

- [35] A. Bilen, H. Demirdağ, E. Erdem, S. Coşgun, and R. Demirtunç, “Üst Gis Endoskopi Yapılacak Hastalarda Alarm Semptom Varlığı İle Organik Patoloji Arasındaki Prediksiyon Çalışması,” *Endosk. Gastrointest.*, vol. 23, no. 2, pp. 44–49, 2015, doi: 10.17940/endoskopi.468248.
- [36] Y. Bai *et al.*, “Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: An endoscopic database review of 102 665 pat,” *Gut*, vol. 59, no. 6, pp. 722–728, 2010, doi: 10.1136/gut.2009.192401.
- [37] E. C. P. Guideline and H. Sciences, *Dyspepsia : Managing dyspepsia in adults in primary care*, vol. 44, no. August. 2004.
- [38] N. J. Talley and N. Vakil, “Guidelines for the management of dyspepsia,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 100, no. 10, pp. 2324–2337, 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00225.x.
- [39] D. J. Bowrey, S. M. Griffin, J. Wayman, D. Karat, N. Hayes, and S. A. Raimes, “Use of alarm symptoms to select dyspeptics for endoscopy causes patients with curable esophagogastric cancer to be overlooked,” *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.*, vol. 20, no. 11, pp. 1725–1728, 2006, doi: 10.1007/s00464-005-0679-3.
- [40] V. Meineche-Schmidt and T. Jørgensen, “‘Alarm symptoms’ in dyspepsia: How does the general practitioner investigate?,” *Scand. J. Prim. Health Care*, vol. 21, no. 4, pp. 224–229, 2003, doi: 10.1080/02813430310003156.
- [41] Ö. Tünger, “*Helicobacter pylori* enfeksiyonları,” vol. 56, no. 9, pp. 4594–4607, 2012.