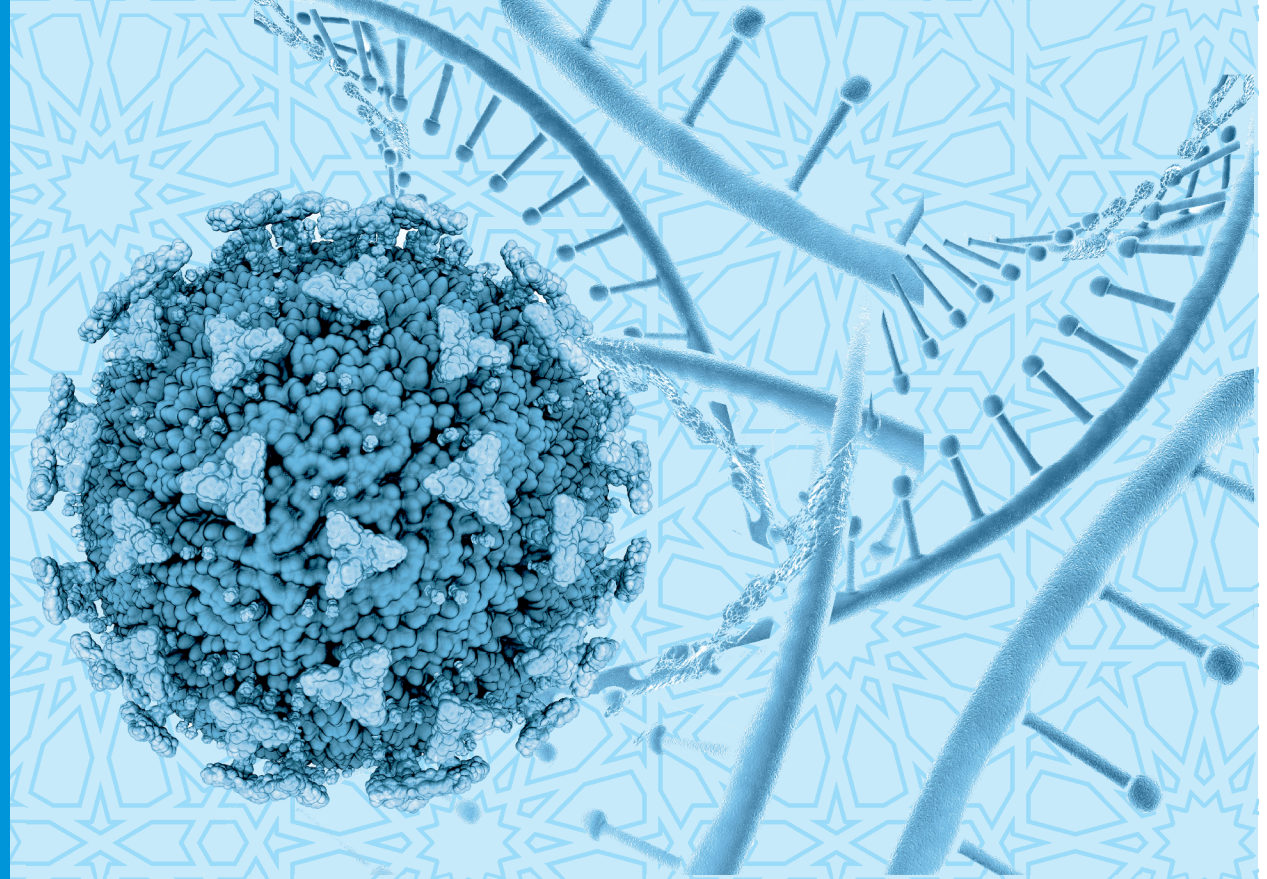




# MİDE KANSErİ

TANI ve TEDAVİ

MİDE KANSERİ TANI ve TEDAVİ



ISBN: 978 605 7902 76 4



9 786057 902764

SİVAS  
2022

## Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç





SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

# MİDE KANSERİ

## TANI ve TEDAVİ

### **Editörler**

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

SIVAS2022

## CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI NO: 246

05/08/2022 Tarih ve 15 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayın Kurulu Kararı ile 10/08/2022 Tarih ve 23 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yönetim Kurulu Kararına istinaden basımı uygun görülmüştür.

### İNCELEME KOMİSYONU:

Prof. Dr. Mehmet DEMİR

Prof. Dr. Yener KOÇ

Doç. Dr. Mustafa Asım GEDİKLİ

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi



## SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

MİDE KANSERİ Tanı ve Tedavi

### ISBN

978-605-7902-76-4

### Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

### Kapak ve İç Düzen

Abdulkadir Kocatürk

### Baskı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlük Matbaası

Sertifika No: 40954

**Sivas 2022**

# İÇİNDEKİLER

<b>Mide Kanseri Tanısında Biyobelirteçler ve Yeni Biyobelirteçlerin Geliştirilmesi</b>	
Serkan Bolat .....	11
<b>Mide Kanseri ve Omik Tabanlı Analizler</b>	
Meriç Emre Bostancı, Halef Okan Doğan .....	19
<b>Mide Kanseri ve Aminler</b>	
Serkan Bolat .....	31
<b>Mide Kanserinde Liqid Biyopsi</b>	
Mehmet Yıldız .....	39
<b>Mide Kanserinde Kök Hücre ve Tanıda Kullanımı</b>	
Fahrettin Duymuş .....	55
<b>Mide Kanseri Tanısında Endoskopik (Konvansiyonel ve İleri Endoskopi) Yöntemler</b>	
Oktay Bulur, Özlem Saygılı Yöner .....	67
<b>Mide Kanseri Tanısında Radyoloji</b>	
Enes Gül .....	75
<b>Mide Kanseri Tanı ve Tedavisinde Güncel ve Gelecekteki Nükleer Tıp Uygulamaları</b>	
Zekiye Hasbek .....	85
<b>Mide Kanseri Tanısında Patoloji</b>	
Tülay Koç .....	93
<b>Gastrik Kanser Genetik Yatkınlık ve Tanı</b>	
Hande Küçük Kurtulgan .....	111
<b>Mide Kanser Tedavisinde Diyet</b>	
Tuğba Demir .....	123
<b>Mide Kanseri Kemoterapisinde Güncel ve Gelecekteki Tedaviler</b>	
Mukaddes Yılmaz .....	135
<b>Mide Kanseri Radyoterapisinde Güncel ve Gelecekteki Tedaviler</b>	
Ebru Atasever Akkaş .....	145



<b>Mide Kanseri Tedavisinde İmmünoterapi</b>	
Melih Şimşek, Hacı Mehmet Türk .....	161
<b>Mide Kanserinde Kişiselleştirilmiş Tedaviler</b>	
Mahmut Uçar .....	177
<b>Erken Mide Kanseri ve Endoskopik Tedavisi</b>	
Mustafa Ergin, Mehmet İbiş .....	187
<b>Mide Kanseri Cerrahisinde Tarihsel Gelişim</b>	
Süleyman Koç .....	201
<b>Mide Kanserinde Konvansiyonel ve Yeni Cerrahi Yöntemler</b>	
Muhammed Gömeç .....	207
<b>Mide Kanserin Moleküler Sınıflaması ve Gen Terapisi</b>	
Malik Ejder Yıldırım .....	215
<b>Mide Kanseri ve Fitoterapi</b>	
Gülşen Güçlü, Esra Uçar Sözmren .....	229
<b>Mide Kanserinde İlaç Direnci</b>	
Merve İnanır .....	239
<b>Mide Kanseri Tedavisinde İlaç Teknolojileri ve İlaç Hedefleme</b>	
Murat Doğan .....	253
<b>Mide Kanseri Tedavisinde Viral Vektörlerin Kullanılması ve Güncel Yaklaşımlar</b>	
Murat Doğan .....	263
<b>Kanser Tedavisi ve Hippoterapi</b>	
Nazlı Ercan .....	275

## YAZARLAR LİSTESİ

**Uzm. Dr. Ebru Atasever Akkaş** / ORCID ID: 0000-0003-4164-7196

*S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği*

**Dr. Öğr. Üyesi Enes Gül** / ORCID ID: 0000-0002-5562-2697

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı*

**Doç. Dr. Esra Uçar Sözmen** / ORCID ID: 0000-0001-6327-4779

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Teknik Bilimler M.Y.O. Bittkisel ve Hayvansal Üretim*

**Uzm. Dr. Fahrettin Duymuş** / ORCID ID: 0000-0002-8130-9792

*Konya Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği*

**Dr. Öğr. Üyesi Gülşen Güçlü** / ORCID ID: 0000-0002-3599-213X

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Sağlık Programları*

**Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk** / ORCID ID: 0000-0003-2206-8148

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bölümü*

**Doç. Dr. Halef Okan Doğan** / ORCID ID: 0000-0001-8738-0760

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı*

**Dr. Öğr. Üyesi Hande Küçük Kurtulgan** / ORCID ID: 0000-0001-9172-3244

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

**Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Uçar** / ORCID ID: 0000-0002-3311-6152

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji*

**Doç. Dr. Malik Ejder Yıldırım** / ORCID ID: 0000-0003-4386-1583

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

**Prof. Dr. Mehmet İbiş** / ORCID ID: 0000-0002-5832-0125

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Uzm. Dr. Mehmet Yıldız** / ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği*

**Uzm. Dr. Melih Şimşek** / ORCID ID: 0000-0003-0633-8558

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji Bölümü*

**Uzm. Dr. Meriç Emre Bostancı** / ORCID ID: 0000-0002-0429-9834

*Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği*

**Doç. Dr. Merve İnanır** / ORCID ID: 0000-0003-4661-8087

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç** / ORCID ID: 0000-0002-9127-3201

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes Yılmaz** / ORCID ID: 0000-0002-7927-8480

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Dr. Öğr. Üyesi Murat Doğan** / ORCID ID: 0000-0003-2794-0177

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Eczacılık Fakültesi Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı*

**Doç. Dr. Mustafa Ergin** / ORCID ID: 0000-0002-9593-3705

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,*

**Doç. Dr. Nazlı Ercan** / ORCID ID: 0000-0003-3542-3743

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*

**Uzm. Dr. Oktay Bulur** / ORCID ID: 0000-0002-0332-3871

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Özlem Saygılı Yöner** / ORCID ID: 0000-0002-6131-4543

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Dr. Öğr. Üyesi Serkan Bolat** / ORCID ID: 0000-0002-8669-8782

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı*

**Doç. Dr. Süleyman Koç** / ORCID ID: 0000-0001-7794-4518

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Dalı*

**Doç. Dr. Tuğba Demir** / ORCID ID: 0000-0002-5195-9372

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü*

**Dr. Öğr. Üyesi Tülay Koç** / ORCID ID: 0000-0001-8612-0238

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı*

**Prof. Dr. Zekiye Hasbek** / ORCID ID: 0000-0002-8119-3363

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

# MİDE KANSERİ VE OMİK TABANLI ANALİZLER

## Stomach Cancer and Omic-Based Analyzes

Meriç Emre Bostancı

*Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği*

*ORCID ID: 0000-0002-0429-9834*

Halef Okan Doğan

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı*

*ORCID: 0000-0001-8738-0760*

### ÖZET

Çoğu normal doku hücresiyle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde belirgin olarak farklı metabolik yollarda değişiklikler görülür. Omik tabanlı veri entegrasyonu, mide kanseri araştırmalarında kapsamlı bir şekilde uygulanmıştır. Bu çalışmalar, mide kanseri heterojenliği ve evrelemesi ile bağlantılı çok sayıda mutasyon, gen ekspresyon farklılıkları, protein farklılıkları, epigenetik mutasyonlar ve metabolit konsantrasyon farklılıklarını başarıyla tanımlamıştır. Son zamanlarda, mide kanserinin genomik altyapısı kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve gözden geçirilmiştir. Kanser genom atlası ve Asya Araştırma Grubu verileri dahil olmak üzere tüm genomik verilerin kullanımı ile mide kanserine karşı klinik terapötiklere rehberlik edebilecek yeni ve sağlam moleküler sınıflandırıcıların geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Proteomik, protein ekspresyonu ve translasyon sonrası modifikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayarak genomik ve transkriptomik yaklaşımları tamamlar. Şimdiye kadar mide kanserindeki proteomik çalışmaların çoğu, plazma örneklerinden biyobelirteçlerin keşfine odaklanmıştır. Proteomik verilerinin diğer tipteki omik verileriyle entegrasyonu, somatik mutasyonlarla ilişkili sinyal yollarının aydınlatılmasına da olanak sağladı. Farklı transkriptomik alt tipleri ortaya çıkan mide kanserinin sınıflandırılması için gen ekspresyonu da uygulanmıştır. Hem popülasyon hem de tek hücre düzeyinde gen ekspresyonu profili, mide kanserinin heterojenliğini ve immün mikroçevre ile mide kanseri arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatır ve bu da doğru tanı ve kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımlar geliştirmek için değerli ipuçları sağlayabilir. Metabolomik çalışmalar ile plazma örneklerinden mide kanseri ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfine odaklanıldı. Hedeflenen veya hedeflenmeyen metabolomik analizler kullanarak plazma, idrar, mide suyu ve karsinom dokularında çok sayıda metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik araştırmalar hücreler dokular ve organlarla ilişkili çoklu hastalıklarda etiyolojik süreçlerin geniş ölçekli ke-

sitlerini elde etme imkanı sağlamaktadır. Bunlar, geleneksel yaklaşımların ötesine geçerek bazı spesifik bozuklukların kritik biyolojik proseslerini belirlenmesine de olanak sağlamaktadır. Omik özellikler ile mide kanseri gelişimi arasında güçlü ilişkiler ortaya koyan mide kanseri araştırmalarında Omik çalışmaları yaygın olarak uygulanmıştır. Genom, transkriptom, proteom ve metabolom düzeylerinden elde edilen omik verileri ile mide kanseri kapsamlı bir şekilde katmanlara ayrılmıştır ve ortaya çıkan alt tipler, terapötik sonuçlarla güçlü korelasyonlar göstermektedir. Çoklu omik verilerinin sistem biyolojisi tabanlı entegrasyonu, kanser teşhisi ve tedavisine ilişkin birçok öngörü sağlamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Genomik; Metabolomik; Mide kanseri; Proteomik; Transkriptomik

### ABSTRACT

Gastric cancer metabolism changes in significantly different metabolic pathways are observed in cancer cells compared to most normal tissue cells. Omic-based data integration has been extensively applied in gastric cancer research. These studies have successfully identified numerous mutations, gene expression differences, protein differences, epigenetic mutations, and metabolite concentration differences associated with gastric cancer heterogeneity and staging. Recently, the genomic landscapes of stomach cancer have been extensively investigated and reviewed. It has enabled the development of new and robust molecular classifiers that can guide clinical therapeutics against stomach cancer using all genomic data, including the cancer genome atlas and Asian Research Group data. It complements the genomic and transcriptomic approaches by providing additional information on proteomics, protein expression, and post-translational modifications. Until now, most proteomic studies in gastric cancer have focused on the discovery of biomarkers associated with gastric cancer from plasma samples. The integration of proteomic data with other types of omic data made it possible to elucidate the signaling pathways associated with somatic mutations. Gene expression has also been applied to classify gastric cancer with different transcriptomic subtypes. Gene expression profile at both population and single cell level, stomach cancer and immune microenvironment illuminates the complex relationship between the heterogeneity of gastric cancer, and this may provide valuable clues for developing accurate diagnosis and personalized therapeutic approaches. Metabolomic studies focused on the discovery of biomarkers associated with gastric cancer from plasma samples. A large number of metabolic changes in plasma, urine, gastric juice and carcinoma tissues have been identified using targeted or non-targeted metabolomic analyses. Genomic, transcriptomic, proteomic and metabolomic research provides the opportunity to obtain large-scale sections of etiological processes in multiple diseases associated with tissues and organs of cells. They also go beyond traditional approaches and allow to determine the critical biological processes of some specific disorders. Omic studies have been widely applied in stomach cancer research, which has revealed strong rela-



tionships between omic properties and the development of stomach cancer. With omic data obtained from the genome, transcriptome, proteome and metabolome levels, gastric cancer is extensively stratified, and the resulting subtypes show strong correlations with therapeutic outcomes. The system biology-based integration of multiple Omic data has provided many insights into the diagnosis and treatment of cancer.

**Keyword:** Gastric cancer; Genomics; Metabolomics Proteomics; Transcriptomics

## GİRİŞ

Mide kanseri tüm kanserler içinde dünyada beşinci sıklıkta görülmekte ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer almaktadır [1]. Ülkemiz verilerine bakıldığında ise mide kanseri, kanser nedeni ölümler içinde bronş/akciğer ve lenfoid/hematolojik kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır [2]. Mide kanseri genellikle ileri evrelerde tanı almaktadır ve tanı sonrası ortalama 5 yıldan daha kısa bir yaşam süresine sahiptir [3]. Tipik olarak 6. dekatta ortaya çıkmakla birlikte günümüzde 4. ve 5. dekatta tanı konan vakaların sayısında hızlı bir artış görülmektedir [4]. Histolojik alt tiplerine göre sınıflandırıldığında mide ile ilişkili kanserlerin %90'ı adenokanser olarak saptanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasına göre mide adenokanseri; tübüller, papiller, müsinöz, miks ve zayıf koheziv olmak üzere 5 alt patolojik sınıfta incelenmektedir [5]. Klinik olarak hastalar tanı anından itibaren TNM evrelendirmesine göre sınıflandırılmaktadır. TNM evrelendirilmesinde hastalar tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastaz durumlarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu hastalarda toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi gerek tanı anında ve gerek tedavi alan hastalarda tedaviye yanıtı göstermede sıklıkla kullanılmaktadır. Erken evrede ameliyat şansı bulunan hastalar için primer tedavi seçeneği cerrahi olmakla beraber, ileri evre metastatik hastalar platinüm ve fluoropirimidin bazlı konvansiyonel kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmektedir [6]. Her2 pozitifliği saptanan hastalarda trastuzumab sağkalım avantajı sağladığı için kullanılan bir diğer tedavi seçeneğidir [7].

Mide kanser hücresi normal bir dokudan farklı olarak hücre büyümesi ve proliferasyonunu arttıracak şekilde metabolizmasını değiştirir. Mide kanseri metabolizması, çoğu normal doku hücresiyle karşılaştırıldığında kanser hücrelerinde belirgin olarak farklı metabolik yollarda değişiklikler görülür. Aerobik glikoliz, oksidatif fosforilasyon, hücre büyümesi ve çoğalması için ihtiyaç duyulan biyosentetik ara maddelerin oluşumu artar. Buna ek olarak kanser hücrelerinin, hücre proliferasyonu ve yüksek enerji ihtiyacını karşılayabilmek için aerobik glikolitik yolak hızını artırır ve yüksek miktarda laktat ve pirüvat üretimi gerçekleştirilir [8,9]. Sağlıklı hücreler normal oksijen seviyelerinde glikozu tamamen tüketirken, kanser hücreleri düşük oksijen seviyelerinde bile glukozu kısmen parçalayabilirler. Bu nedenle normal hücreler oksijensiz ortamda fazla yasayamazken kanser hücreleri oksijensiz ortamda büyüyüp, gelişebilirler ve çoğalabilirler. Hatta kanser hücreleri düşük oksijen seviyelerinde bile daha fazla miktarda glukoz tüketme kabiliyetine sahiptir ve bu etki Warburg etkisi olarak bilinmektedir. Kanser hü-

resinin, oksijen bol miktarda olsa bile oksidatif fosforilasyondan kaçınması ve anaerobik glikolizi benimsemesi, sitozolde önemli ölçüde karbon iskeleti oluşumunu sağlar ve biyosentetik yolları verimli bir şekilde aktive edilebilmesine olanak verir [10]. Geleneksel olarak mide kanseri iki ana alt tipe ayrılabilir: Lauren kriterlerine göre bağırsak ve yaygın adenokarsinom tipleri [11]. Bununla birlikte, mide kanserinin heterojenliği ve potansiyel moleküler hedefleri belirlemedeki yetersizlikler nedeniyle bu sınıflandırmaların alt tipe özgü tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini teşvik etmedeki başarısı oldukça sınırlıdır. Yeni nesil teknolojilerin gelişmesiyle birlikte omiklerin mide kanserinin moleküler düzeyde incelenmesine olanak sağlanmıştır. Omik tabanlı veri entegrasyonu, mide kanseri araştırmalarında kapsamlı bir şekilde uygulanmıştır. Bu çalışmalar, mide kanseri heterojenliği ve evrelemesi ile bağlantılı çok sayıda mutasyon, gen ekspresyon farklılıkları, protein farklılıkları, epigenetik mutasyonlar ve metabolit konsantrasyon farklılıklarını başarıyla tanımlamıştır. Giderek daha fazla mevcut omik verisi ile sistem biyolojisi yaklaşımı ortaya çıkmış böylece mide kanseri araştırmalarında birçok yeni yöntem ve uygulama geliştirilmiştir. Bu derlemede, "omik" teknolojilerindeki son gelişmeleri ve mide kanseri araştırmalarındaki uygulamalarını kısaca özetleyeceğiz.

### Omiks Analizleri

Teknolojik gelişmelerin ve temel bilimlerdeki kesiflerin klinik uygulamalara aktarılmasıyla birlikte sağlık bilimleri daha ileri düzeye taşınmaktadır. Günümüzdeki yenilikçi teknolojiler sayesinde genom, transkriptom, proteom, metabolom ve fluksom gibi karmaşık analizler yapılabilmektedir. "Omiks" (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) analizlerinden elde edilen detaylı bilgi; hastalıkların mekanizmasını anlamak, erken teşhisini kolaylaştırmak, bireysel tedavi stratejilerinin seçilmesi ve bunların etkinliğinin değerlendirilmesi için büyük bir potansiyele sahiptir [12,13].

Omiks kelimesi, biyolojik bilimlerde genomik, transkriptomik, proteomik veya metabolomik gibi -omik ile biten çalışma alanlarını ifade eder. Son -om eki, sırasıyla genom, proteom, transkriptom veya metabolom gibi bu tür alanlardaki çalışma nesnelere ele almak için kullanılır. Genel olarak, omik bilimlerinin amacı bir hücre, doku veya organizmanın yapısı, işlevi ve dinamiği ile ilgili tüm biyolojik molekülleri tanımlamak, karakterize etmek ve ölçmektir [14]. Bir hücrenin/organizmanın fenotipi ve fonksiyonu, bir arada olan ve etkileşen genler, transkriptler, proteinler ve metabolitler ile tanımlanır.

### Mide Kanserinde Genomik

**Genom;** bir organizmanın kromozomlarında bulunan genetik bilginin tamamını simgeler. Genom terimi, ilk kez 1920 yılında Alman botanikçi Hans Winkler tarafından tanımlanmıştır [15].

**Genomik;** herhangi bir canlının bütün yapısal ve işlevsel fonksiyonlarını kodlayan tüm genlerini teker teker tanımlayarak bu genlerin birbirleri ve çevre ile etkileşim ve ilişkilerini, zaman, yer ve miktar olarak üretim ve aktivasyonlarının kontrolünü bütünsel

olarak inceleyen bir bilim dalıdır. Ortaya çıkan bilgiyi bilgisayar veri tabanlarında işleyen, anlamlandıran ve saklayan bilim dalı olarak tanımlanır [16]. Yapılan bazı çalışmalarda, mide kanserinin heterojenliği, geniş bir gen panelinin ekspresyonu ile karakterize edilmiştir [17,18]. Son zamanlarda, mide kanserinin genomik manzaraları kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve gözden geçirilmiştir [19,20,21]. Kanser genom atlası ve Asya Araştırma Grubu verileri dâhil olmak üzere tüm genomik verilerin kullanımı ile mide kanserine karşı klinik terapötiklere rehberlik edebilecek yeni ve sağlam moleküler sınıflandırıcıların geliştirilmesine olanak sağlamıştır [22,23]. Dizi tabanlı somatik kopya numarası analizi, dizi tabanlı DNA metilasyon profili oluşturma, tam ekzom dizilimi, mRNA dizilimi, miRNA dizilimi ve ters fazlı protein dizilimi dâhil olmak üzere moleküler verilerin işlenmesiyle [22], mide kanseri dört alt tipte sınıflandırılabilir; Epstein-Barr virüsü pozitif (%9), mikro uydu kararsızlığı (MSI, %22), genomik olarak kararlı (GS, %20) ve kromozomal kararsızlık (CIN, %50). Bu moleküler alt tiplerin klinik ve histolojik özelliklerinin daha fazla değerlendirilmesi ile genomik olarak kararlı alt tipte yaygın histolojik alt tipin çeşitlendiğini ortaya çıkarılmıştır [22]. Asya Kanser Araştırma Grubu çalışması, gen ekspresyonu mikrodizisi, genom çapında kopya sayısı mikrodizileri ve hedeflenen gen yeniden dizilimi ile ayrı bir 4 alt tip sınıflandırma sistemi geliştirirken [23]. Kanser Genom Atlası kohortunda gözlemlendiği gibi, gen mutasyon profilleri (örneğin, TP53) ve yapısal varyasyonlar mide kanserinde sıklıkla tanımlanmaktadır ve bu dört alt tip klinik fenotiplerle güçlü ilişkiler gösterir [23,24,25,26]. Çoklu omik veri setinin kullanımı ile mide kanseri sınıflandırmasının çeşitliliği artmakta, klinik-patolojik-omik alt tiplerin oluşumuna ve bireyselleştirilmiş kanser tedavisine olanak sağlanacaktır.

### **Mide Kanserinde Proteomik**

**Proteom;** belli bir zaman ve ortamda bir organizmanın sahip olduğu ve ifade ettiği tüm proteinlerdir.

**Proteomik;** bu proteinleri biyokimyasal özellikleri ve fonksiyonel rolleri ile ve bunların miktarlarının, modifikasyonlarının ve yapılarının büyüme sırasında ve iç ve dış uyarılara cevap olarak nasıl değiştiğini inceleyen bilimdir [27]. Proteomik, protein ekspresyonu ve translasyon sonrası modifikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayarak genomik ve transkriptomik yaklaşımları tamamlar. Şimdiye kadar mide kanserindeki proteomik çalışmaların çoğu, plazma örneklerinden mide kanseri ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfine odaklanmıştır [28,29,30]. Yapılan bir çalışmada mide kanseri hastalarından ve sağlıklı deneklerden alınan serum numunelerinin glikoprotein profilleri araştırılmış ve on yedi önemli farklı şekilde eksprese edilmiş Concanavalin A'ya bağlı glikoprotein tanımlanmıştır [28]. Concanavalin A'ya bağlı LRG1 glikoproteini kullanan doğrulamalar, ROC analizine göre 0.65'lik bir AUC değeri ortaya çıkardı. Erken mide kanseri, ileri mide kanseri ve normal kontrol grupları arasında serum örnekleriyle bir başka karşılaştırmalı proteomik analizi yapıldı ve yüz adet protein biyobelirtecinin tanımlanmasını sağladı [30]. Clusterin izoformu 1 kullanıldığında, ileri veya erken mide kanserini normal kontrollerden ayırt et-

mek için en yüksek AUC değerleri sırasıyla 0.94 ve 0.88 olarak bulundu [30]. Ek olarak, mide kanseri alt tiplerini genomik veriler olarak sınıflandırmak için kapsamlı proteomik çalışmalar da kullanılmıştır [31,32,33]. Diffüz tip mide kanseri, sırasıyla proteom profiline göre üç veya dört farklı alt tipte sınıflandırılabilir [31,33]. Ayrıca, fosfoproteom verilerinin diğer tipteki omik verileriyle entegrasyonu, somatik mutasyonlarla ilişkili sinyallerin aydınlatılmasına olanak sağladı [33].

### **Mide Kanserinde Transkriptomik**

**Transkriptom;** bir hücre, doku veya organizmada bulunan tüm haberci RNA moleküllerinin kümesidir. Moleküler kimliklere ek olarak her RNA molekülünün miktarını içerir. Transkriptom analizleri, araştırmacıların transkripsiyonel aktiviteyi (kodlama ve kodlama yapmayan) karakterize etmelerini, ilgili hedef genlerin ve transkriptlerin bir alt kümesine odaklanmalarını veya bir hücre fonksiyonunun bütüncül bir resmini oluşturmak için aynı anda binlerce genin profilini oluşturmalarına olanak sağlar. Gen ekspresyonu analizi çalışmaları, çeşitli koşullar altında aktif olarak eksprese edilen genlerin ve transkriptlerin anlık görüntüsünü sağlayabilir [34].

**Transkriptomik;** hücre genomundan transkripsiyonla oluşan mRNA transkriptlerinin eş zamanlı incelenmesidir. Bir örnekte bulunan RNA miktarına bağlı olarak, genlerin seçilmiş bir alt grubunun veya tamamının ekspresyon düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir [35]. Transkriptomik, gen ekspresyonunun hastaların klinik bilgilerine göre dramatik bir şekilde değiştiğini göstermiş, bu da hasta grubunda yeni ekspresyon biyobelirteçlerinin tanımlanmasına olanak sağlamıştır [18,36]. Mikroarray veya yeni nesil sekaslamadan türetilen mide tümörlerinin ekspresyon bulguları, erken tanı ve prognoz tahminini iyileştirmek için kullanılmıştır [19]. Dokuz yüz yetmiş üç ve 1024 gen ekspresyon belirteçleri kullanılarak mide tümörleri, erken mide kanserinde yüksek hassasiyetle normal mide dokularından ayırt edilebilir [37]. Farklı transkriptomik alt tipleri ortaya çıkan mide kanserinin sınıflandırılması için gen ekspresyonu da uygulanmıştır [38]. Ayrıca, tek hücreli DNA/RNA dizilemesinin yakın zamanda ortaya çıkması, hücre tiplerinin ve durumunun tanımlanmasında bir fırsat sağlamıştır. Örneğin, son çalışmada gastrik premalign lezyonların ve erken mide kanserinin tek hücreli ekspresyon atlası çıkarılmıştır [39]. Tek hücre düzeyinde ekspresyon profilleri ile farklı lezyonlarda birden fazla hücre tipinin ekspresyon tipleri tanımlandı. Ayrıca, tek hücreli atlası, erken mide kanseri ile ilgili altı güvenilir belirteçten oluşan bir panel ortaya çıkarılmasına olanak sağlamıştır ve bu sayede mide kanserinin başlangıcını tanımak için erken teşhiste kullanılacak spesifik biyobelirteçler belirlenmesine olanak sağladı [39]. Tek hücreli RNA dizilimi, yakın zamanda mide kanserinin tümör mikroçevresini araştırmak için de uygulanmıştır [40]. Stromal hücreler, makrofajlar ve sitotoksik T hücreleri, çoklu immün kontrol noktası ve kostimülatör moleküllerin ekspresyonu ile tümör numunelerinde önemli ölçüde zenginleştirildi [40]. Hem popülasyon hem de tek hücre düzeyinde gen ekspresyonu profili, mide kanserinin heterojenliğini ve immün mikroçevre ile mide kanseri arasındaki karmaşık ilişkiyi

aydınlatır ve bu da doğru tanı ve kişiselleştirilmiş terapötik yaklaşımlar geliştirmek için değerli ipuçları sağlayabilir.

### **Mide Kanserinde Metabolomik**

**Metabolom;** bir hücre veya canlıdaki metabolizmanın tümünü kapsayan tanımdır.

Diğer bir deyişle bir organizma içerisindeki küçük molekülü metabolitlerin tamamını ifade eder. Metabolom, izole edilmiş bir organizmanın, hücre sisteminin, dokusunun veya biyolojik sıvının tüm metabolitlerinin kapsamlı analizi olarak tanımlanabilir. Bu yaklaşım biyolojik sistemin metabolik fenotipini sağlar. Metabolomik analiz, tüm metabolitlerin tanımlanmasını ve nitelendirilmesini sağlamalıdır. Daha spesifik olarak, metabolomik, belirli hücresel işlemlerin etkinlikleri sırasında oluşturdukları kimyasal parmak izlerinin incelenmesidir.

**Metabolitler;** biyokimyasal reaksiyonların ara ürünleridirler ve canlı hücre içerisinde gerçekleşen çok sayıda farklı metabolik kaskadlarda rol alan veya bu metabolik yolların işleyişi sırasında ortaya çıkan önemli kimyasal moleküllerdir. Molekül ağırlıkları 50-1500 Da arasındaki bu küçük moleküllerden bazıları, peptitler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipitler, steroidler, alkaloidlerdir [41].

**Metabolomikler;** dokularda, hücrelerde ve fizyolojik sıvılarda ortaya çıkan metabolom içindeki metabolitlerin miktar ve değişimlerinin spektroskopi, kromatografi gibi yüksek verimli teknolojilerle eş zamanlı, kapsamlı ve sistematik tespitidir [42]. Geleneksel yöntemlerin aksine, metabolomik; bir biyolojik numune içindeki binlerce küçük molekülün ölçülebilmesini sağlayabilir. Bu analitik kapasitesi ile milyonlarca veri parçaları arasından bir molekül sinyali belirlenerek matematiksel bir hesap ile sayısal bir sonuca ulaşabilmektedir [43]. Metabolomik çalışmalarda amaç, karşılaştırma yapılacak iki veya daha fazla örnekteki metabolitlerin derişim farklılıklarını belirlemek olduğu için, bireysel numunelerin boyutları, ağırlıkları ve hacimleri göreceli ölçüm sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Numune boyutuna bağlı bu farklılıklar normalizasyonla ortadan kaldırılabilir. Metabolomik çalışmalar ile plazma örneklerinden mide kanseri ile ilişkili biyobelirteçlerin keşfine odaklanıldı [44]. Hedeflenen veya hedeflenmeyen metabolomik analizler kullanılarak plazma, idrar, mide suyu ve karsinom dokularında çok sayıda metabolik değişiklik tanımlanmıştır. Kişiselleştirilmiş mide kanseri tedavileri geliştirmesi, mide kanserinin teşhisi, prognozunun değerlendirilmesi için etkili yollar sağlar [45].

Mide kanserinde metabolomik profillerinin çıkarılabilmesi için çok sayıdaki metabolitin aynı anda kapsamlı olarak analizlerinin yapılması gerekmektedir. Metabolitlerin fizikokimyasal çeşitliliğinden dolayı, günümüzdeki mevcut analitik platformların hiç biri komple bir metabolomik analizin tüm gereksinimleri karşılayamamaktadır. Bu nedenle, komple metabolomik analizler için farklı tamamlayıcı analitik tekniklerin uygulanması gerekmektedir [46,47,48]. Metabolomik analizlerin amacı; hastalık belirtisi olan veya te-



davinin aşamalarının denetlenmesini sağlayan metabolitlerin belirlenmesi olup bu analizler hastalıkların teşhisinde, tedaviye yanıtın incelenmesinde, biyobelirteçlerin keşfinde gittikçe artan uygulama alanı bulmuştur [49]. Metabolomik çalışmalar çok farklı biyolojik materyalde (kan, idrar, doku, tükürük, hücre vb.) gerçekleştirilebilir. Analiz yapılabilecek hedef metabolit tipine göre araştırma tekniği belirlenmektedir.

Her ne kadar metabolomun bir alt kesimi olsa da, lipid türlerinin karmaşıklığı, belirgin kimyasal özellikleri ve önemli biyolojik aktiviteleri, lipidomu önemli araştırmaların odağı haline getirmiştir. Lipidomikler, "lipid metabolizması ve fonksiyonunda yer alan lipid molekülerinin türlerinin ve biyolojik rollerinin tam karakterizasyonu" olarak tanımlanmıştır. Lipidomikler, bireysel lipid çalışmasından, global lipid metabolitlerinin sisteme entegre bir bağlamda incelenmesine ve patofizyolojik süreçlerdeki rollerini daha iyi anlaşılmasına olanak sağlarlar. Sistem biyolojisinde yeni bir alan olarak ortaya çıkmış lipidomiks çalışmalar, metabolomiks çalışmalara benzer şekilde mide kanseri teşhisi ve biyobelirteç keşfi, ilaç geliştirme, gıda ve beslenme çalışmalarında kullanılmaktadır. Lipidomiks yaklaşım, normal, patolojik veya tedaviye özgü olayların benzersiz metabolik özelliklerini ortaya çıkarabilir.

Genomik ve proteomik karşılaştırıldığında, metabolomiks için numune normalizasyonu, metabolit yapılarının çeşitliliğinin yüksek olması nedeniyle çok daha zordur. Bugüne kadar proteomiks için yaygın olarak kullanılan toplam protein ölçülmesi gibi doğrudan toplam metabolitlerin ölçülmesi için standart bir yöntem yoktur. Metabolomiks için bir numune normalizasyon yöntemi geliştirirken veya uygularken, yöntemin genel performansı genellikle aynı numune grubundaki varyasyonları en aza indirme yöntemiyle değerlendirilir. Varyasyonları değerlendirmenin en kolay ve en yaygın yolu, principal component analysis grafiğidir.

## SONUÇ

Genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik araştırmalar hücreler doku ve organlarla ilişkili çoklu hastalıklarda etiyolojik süreçlerin geniş ölçekli kesitlerini elde etme imkanı sağlamaktadır. Bunlar, geleneksel yaklaşımların ötesine geçerek bazı spesifik bozuklukların kritik biyolojik proseslerini belirlenmesine de olanak sağlamaktadır [50].

Omik teknolojilerindeki ilerlemeler, aynı anda milyonlarca biyomolekülün paralel ölçümünü mümkün kılmaktadır. Omik özellikler ile mide kanseri gelişimi arasında güçlü ilişkiler ortaya koyan mide kanseri araştırmalarında Omik çalışmaları yaygın olarak uygulanmıştır. Genom, transkriptom, proteom ve metabolom düzeylerinden elde edilen omik verileri ile mide kanseri kapsamlı bir şekilde katmanlara ayrılmıştır ve ortaya çıkan alt tipler, terapötik sonuçlarla güçlü korelasyonlar göstermektedir. Hem kanser genom atlası hem de Asya Araştırma Grubu sınıflandırmaları dört farklı mide kanseri alt tipinin ortaya çıkmasını sağlamıştır [23]. Çalışma tasarımlarındaki geniş çeşitlilik, çalışma gruplarındaki heterojenlik, özellikle veri işleme ve analiz yöntemlerinde veri analizi stratejisin-

deki farklılıklar ile birlikte mide kanseri alt tiplere bulgularının kliniklerde uygulanmasını zorlaştırmaktadır [51]. Bu nedenle, sağlam istatistiksel yöntemler uygulamak ve çoklu multi-omik çalışmalardan elde edilen tahminleri bir araya toplayan meta-analizler gerçekleştirmek, mide kanserini çoklu kohortlarda araştırmak için güçlü bir yol sağlayabilir. Proteomik ve metabolomik verilerle, mide kanserinin erken evrelerde teşhisinin önünü açan çok sayıda mide kanserine özgü biyobelirteç tanımlanmıştır. Çoklu omik verilerinin sistem biyolojisi tabanlı entegrasyonu, kanser teşhisi ve tedavisine ilişkin birçok öngörü sağlamıştır. Ancak mide kanserinde bu tür yöntemlerin uygulanması halen geri planda kalmaktadır. Ayrıca, mide kanseri çalışmalarında büyük veri ve makine öğrenmesi yaklaşımının uygulanması hala sınırlıdır. Mide kanseri araştırma alanından artan omik verileriyle, sistem biyolojisi yaklaşımının uygulanması, gelecekte mide kanseri için sistematik bir senaryo sağlayacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. &, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: A. Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
2. TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. TÜİK Haber Bülteni. 2019 Apr 26 [cited 2019 Apr 26]; Available from: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626>
3. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest. 2007;117(1):60-9.
4. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):16-27.
5. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
6. Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, et al. NCCN Gastric Cancer, Version 3.2016 Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN-Journal Natl Compr Cancer Netw. 2015;14(10):1286-312.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97.
8. Warburg O. [Origin of cancer cells]. Oncologia. 1956;9(2):75-83.
9. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. Science (New York, NY). 1956;124(3215):269-70.
10. Dang CV. Links between metabolism and cancer. Genes & development. 2012;26(9):877-90.
11. Lauren, P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 64, 31-49.
12. Nemetlu E, Zhang S, Juranic NO, Terzic A, Macura S, Dzeja P. 180-assisted dynamic metabolomics for individualized diagnostics and treatment of human diseases. Croatian medical journal. 2012;53(6):529-34.
13. Dzeja PP, Hoyer K, Tian R, Zhang S, Nemetlu E, Spindler M, et al. Rearrangement of energetic and substrate utilization networks compensate for chronic myocardial creatine kinase deficiency. J Physiol-London. 2011;589(21):5193-211.

14. Micheel CM, Nass SJ, Omenn GS. Committee on the Review of Omics-Based Tests for Predicting Patient Outcomes in Clinical Trials; Board on Health Care Services; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine; Washington (DC): National Academies Press; 2012 Mar 23.
15. Başaran, E., Aras, S., Cansaran-Duman, D. (2010). Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Turk Hij. Deney Biyol. Derg.* 67: 85-96
16. Siddik, Y. B., Gurkan, H., Guz, U., Aygun, B. (2003). "A new modeling method of the ECG signals based on the use of an optimized predefined functional database". *Acta Cardiologica. Int. J. Cardiol.* 58 (3): 59-61
17. Cho, J. Y., Lim, J. Y., Cheong, J. H., Park, Y.-Y., Yoon, S.-L., Kim, S. M., et al. (2011). Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer. *Clin. Cancer Res.* 17, 1850-1857.
18. Tan, I. B., Ivanova, T., Lim, K. H., C. W., Deng, N., Lee, J., et al. (2011). Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 141, 476-485.
19. Chia, N.-Y., and Tan, P. (2016). Molecular classification of gastric cancer. *Ann. Oncol.* 27, 763-769.
20. Katona, B. W., and Rustgi, A. K. (2017). Gastric cancer genomics: advances and future directions. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 211-217
21. Wang, Q., Liu, G., and Hu, C. (2019). Molecular classification of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterol. Res.* 12, 275-282.
22. Bass, A. J., Thorsson, V., Shmulevich, I., Reynolds, S. M., Miller, M., Bernard, B., et al. (2014). Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513, 202-209.
23. Cristescu R., Lee, J., Nebozhyn, Kim, K.-M., Ting J. C., Wong, S. S., et al. (2015). Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat. Med.* 21, 449-456.
24. Zhang, P., Yang, M., Zhang, Y., Xiao, S., Lai, X., Tan, A., et al. (2019). Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and gastric cancer. *Cell Rep.* 27, 1934-1947.
25. Wang, K., Yuen, S. T., Xu, J., Lee, S. P., Yan, H, Shi, S. T., et al. (2014). Wholegenome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat. Genet.* 46, 573-582.
26. Hu, N., Kadota, M., Liu, H., Abnet, C. C., Su, H., Wu, H., et al. (2016). Genomic landscape of somatic alterations in esophageal squamous cell carcinoma and gastric cancer. *Cancer Res.* 76, 1714-1723.
27. De Hoog, C. L., Mann, M. (2004). Proteomics. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 5: 267-269
28. Uen, Y.-H., Lin, K.-Y., Sun, D.-P., Liao, C.-C., Hsieh, M.-S., Huang, Y.-K., et al. (2013). Comparative proteomics, network analysis and post-translational modification identification reveal differential profiles of plasma Con A-bound glycoprotein biomarkers in gastric cancer. *J. Proteom.* 83, 197-213.
29. Abramowicz, A., Wojakowska, A., Gdowicz-Klosok, A., Polanska, J., Rodziewicz, P., Polanski, P., et al. (2015). Identification of serum proteome signatures of locally advanced and metastatic gastric cancer: a pilot study. *J. Transl. Med.* 13:304.
30. Yoo, M., Park, J., Han, H., Yun, Y., Kang, J. W., Choi, D., et al. (2017). Discovery of gastric cancer specific biomarkers by the application of serum proteomics. *Proteomics* 17:1600332.

31. Ge, S., Xia, X., Ding, C., Zhen, B., Zhou, Q., Feng, J., et al. (2018). A proteomic landscape of diffuse-type gastric cancer. *Nat. Commun.* 2018, 1-16.
32. Wippel, H. H., Santos, M. D. M., Clasen, M. A., Kurt, L. U., Nogueira, F. C. S., Carvalho, C. E., et al. (2018). Comparing intestinal versus diffuse gastric cancer using a PEFf-oriented proteomic pipeline. *J. Proteom.* 171, 63-72.
33. Mun, D.-G., Bhin, J., Kim, S., Kim, H., Jung, J. H., Jung, Y., et al. (2019). Proteogenomic characterization of human early-onset gastric cancer. *Cancer Cell* 35, 111-124.
34. Anuj Srivastava, Joshy George, Radha K., M. Karuturi Transcriptome Analysis, *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology Volume 3*, 2019, Pages 792-805
35. Gündoğdu, A. K., Karahan, A. G. (2008). Nutrigenomik teknolojileri. *SDÜ Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 33 (4): 183-191
36. Lei, Z., Tan, I. B., Das, K., Deng, N., Zouridis, H., Pattison, S., et al. (2013). Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 145, 554-565.
37. Nam, S., Lee, J., Goh, S.-H., Hong, S.-H., Song, N., Jang, S.-G., et al. (2012). Differential gene expression pattern in early gastric cancer by an integrative systematic approach. *Int. J. Oncol.* 41, 1675-1682.
38. Shah, M. A., Khanin, R., Tang, L., Janjigian, Y. Y., Klimstra, D. S., Gerdes, H., et al. (2011). Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin. Cancer Res.* 17, 2693-2701.
39. Zhang, P., Yang, M., Zhang, Y., Xiao, S., Lai, X., Tan, A., et al. (2019). Dissecting the single-cell transcriptome network underlying gastric premalignant lesions and early gastric cancer. *Cell Rep.* 27, 1934-1947.
40. Sathe, A., Grimes, S. M., Lau, B. T., Chen, J., Suarez, C., Huang, R. J., et al. (2020). Single-Cell genomic characterization reveals the cellular reprogramming of the gastric tumor micro-environment. *Clin. Cancer Res.*
41. Griffiths, W. J., Karu, K., Hornshaw, M., Woffendin, G., Wang, Y. (2007). Metabolomics and metabolite profiling: past heroes and future developments. *Eur. J. Mass. Spectrom.* 13: 45-50
42. Klein, M. S., Buttchereit, N., Miemczyk, S. P., Immervoll, A. K., Louis, C., Wiedemann, S., Junge, W., et al. (2012). NMR metabolomic analysis of dairy cows reveals milk glycerophosphocholine to phosphocholine ratio as prognostic biomarker for risk of ketosis. *J. Proteome Res.* 11: 1373-1381
43. Sansone, S. A., Fan, T., Goodacre, R., et al. (2007). The metabolomics standards initiative. *Nat. Biotech.* 25:846-847
44. Abbassi-Ghadi, N., Kumar, S., Huang, J., Goldin, R., Takats, Z., and Hanna, G. B. (2013). Metabolomic profiling of oesophago-gastric cancer: a systematic review. *Eur. J. Cancer* 49, 3625-3637.
45. Jayavelu, N. D., and Bar, N. S. (2014). Metabolomic studies of human gastric cancer: review. *World J. Gastroenterol.* 20, 8092-8101.
46. Brown M, Dunn WB, Dobson P, Patel Y, Winder CL, Francis-McIntyre S, et al. Mass spectrometry tools and metabolite-specific databases for molecular identification in metabolomics. *Analyst.* 2009;134(7):1322-32.
47. Villas-Boas SG, Bruheim P. The potential of metabolomics tools in Bioremediation studies. *Omics-a Journal of Integrative Biology.* 2007;11(3):305-13.
48. Weckwerth W. *Metabolomics: methods and protocols*: Humana Pr Inc; 2007.

49. Nemetlu E, Zhang S, Juranic NO, Terzic A, Macura S, Dzeja P. 0-18-assisted dynamic metabolomics for individualized diagnostics and treatment of human diseases. *Croatian medical journal*. 2012;53(6):529-34.
50. Meng, Q., Mäkinen, V. P., Luk, H., Yang, X. (2013). Systems biology approaches and applications in obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.* 7(1): 73-83
51. Van den Boorn, H. G., Engelhardt, E. G., van Kleef, J., Sprangers, M. A. G., van Oijen, M. G. H., Abu-Hanna, A., et al. (2018). Prediction models for patients with esophageal or gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 13:e0192310.



Sayın Halef Okan DOĞAN,

Mide kanseri insan oğlunun en eski çağlarına dayanan hastalıklarından birisidir. İlk olası mide kanseri vakaları M.Ö. 1600' lü yıllarda yazılan Ebers papirüslerinde bildirilmiştir. Daha önceleri Hipokrat, İbn-i Sina gibi bilim adamları mide kanseri ile ilgili görüşler bildirseler de mide kanseri için asıl çalışmalar 1800'lü yıllarda endoskopun bulunup kullanılmasıyla başlamıştır. Yıllar boyunca mide kanseri hakkında birçok tanım yapılmış, sebebi ve tedavisi için teoriler ortaya konulmuş ve tedavisi için çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Bununla birlikte günümüzde hala etiyojisi, patogenezi ve bunlarla bağlantılı olarak tedavi yöntemleri tam olarak bilinmemekte, hem prelinik hem klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bütün bunlardan dolayı, mide kanserini detaylı bir şekilde tartışmak istemekteyiz. Sadece biyolojik açıdan değil psikolojik, sosyolojik, ekonomik yönleriyle de ele almak istiyoruz. Böylece mide kanserinin etiyojisi, fizyopatolojisi, patogenezi ve tedavisi ile birlikte sosyal ve mühendislik bilimleri açısından da değerlendirmiş olacağız.

Bu amaçla, Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ editörlüğünde yayına hazırlanıp basılacak olan, "MİDE KANSERİ" isimli kitap çalışması planlanmıştır.

Söz konusu bu kitapta " Mide Kanseri ve Omikler " ve " Mide Kanseri ve Deneysel Hayvanları Modellemeleri " başlıklı bölümleri hazırlayarak yer almanız bizi onurlandıracaktır.

Hazırlanacak olan kitabın öncelikli olarak hedef kitlesi, akademik çalışma gruplarımız ve diğer araştırmacılar olup böylece gerek klinik öncesi gerekse klinik ve bunlara ilaveten sosyal ve mühendislik alanlarında da çalışmalara ışık tutmuş olacağız. Mide kanseri ile ilgili bundan sonra yapılacak olan araştırmalara yeni ufuklar açarak, hem interdisipliner hem de multidisipliner çalışmalara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Hazırlıkları devam eden kitabın basım tarihi Ağustos 2021 olarak belirlenmiştir. Kitabın belirlenen tarihe kadar yetişebilmesi için bölümlerin, aşağıda sunulan kurallara göre hazırlanarak, en geç 01/07/2021 tarihine kadar Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ' a (e-posta: ahmetaktas0142@hotmail.com, Tel: 0530 962 37 35) ulaştırılması gerektiğini bilgilerinize rica eder, değerli katkılarınız için şimdiden teşekkür ederiz. Saygılarımızla.

Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ

## **Bölüm hazırlama kuralları:**

A) Herhangi bir İngilizce veya başka bir dilden derleme makaleden çeviri olmaması gerekmektedir. Bu hususta tüm sorumluluk yazara aittir.

B) Bölümler, PC uyumlu bilgisayarda, Microsoft Word programı ile hazırlanmalı, metin "Times New Roman" karakteri ile 12 puntoda ve 1.25 satır aralıklı olarak yazılmalıdır.

C) Makalelerde, Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://tdk.gov.tr/> adresi esas alınmalıdır.

D) Makaleler hazırlandığında, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ' a (e-posta: [ahmetaktas0142@hotmail.com](mailto:ahmetaktas0142@hotmail.com)) gönderilmelidir.

E) Bir makale şu bölümlerden oluşmalıdır:

**1. Kapak Sayfası:** Türkçe ve İngilizce Başlık, makalede yer alacak tüm yazarların akademik unvan, kurum, branş, cep telefonu, e-posta adresleri ve ORCID numaraları belirtilmelidir.

**2. Özet:** Bölümsüz, 200 kelimeyi aşmamalı, Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

**3. Anahtar Kelimeler:** 3-5 arası, Türkçe ve İngilizce, olmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne (Kaynak için [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com) adresine başvurulmalıdır) ve İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings"e (Kaynak için [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) adresine başvurulmalıdır.) uygun olarak verilmelidir.

**4. Giriş**

**5. Konu ile ilgili başlıklar**

**6. Sonuç:** Kaynak gösterilmeden en az 250 kelime olmalıdır.

**7. Kaynaklar:** 50'den fazla olmaması önerilmektedir.

F) Yazılan konunun ya da bölümün daha iyi anlaşılması için yazılar şekil, resim, tablo ya da grafiklerle desteklenmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler makalenin yazıldığı Word dosyasının içine, makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilerek, ilgili yerlere yerleştirilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, tablo ve grafik altında açıklanmalıdır ve şekil altı açıklamaları eklenmelidir.

G) Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise, şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında kaynak belirtilmelidir.

H) Eğer makalede resim/fotoğraf yer alacak ise; (Makalelerde mutlaka orijinal resim kullanılması veya kullanılan şekil ile ilgili izin alınmış olunması gereklidir). Tüm resim/fotoğraflar, metin içinde geçiş sırasına göre, ilgili yerlere yerleştirilmiş olarak metinle birlikte gönderilmelidir.

İ) Metin içinde geçen kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (Scientific Style and Format: The CBE Manuel for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. New York: Cambridge University Press, 1994 ) kaynağına başvurulabilir.

J) Kaynaklar, makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içi olarak belirtilmelidir. Kaynak olarak gösterilen makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "ve ark", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar ve tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. Ancak metin içinde bu durum belirtilerek kullanılabilir.

K) Kaynakların yazımı için örnekler (Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz):

1. Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin baş harf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir. Örnek:

Stephane A. Management of Congenital Cholesteatoma with Otoendoscopic Surgery: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(2):803-7.

2. Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin baş harf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. Örnek:

a) Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için; Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 1 st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

b) Türkçe kitaplar için; Tür A. Acil Hava Yolu Kontrolü ve Endotrakeal Entübasyon. Şahinoğlu AH, editör. *Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri*. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003. p.9-16.

c) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

i. Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için Örnek: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. *Tumors of the Pancreas*. 2 nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

ii. Türkçe kitaplar için Örnek: Eken A. Kozmesötikler: Kozmetiklerle İlaçlar Arası Ürünler. Eken A, editör. *Kozmesötik Etkin Maddeler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

Doğrulama Kodu : 2e81a065-fedd-4aa8-84f3-95089a9589a7

T.C.  
KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI



SERTİFİKA

FİRMA/KURULUŞ ADI : CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ ÖZEL KALEM  
ADRESİ : KAMPÜS SİVAS MERKEZ / SİVAS  
VERGİ NUMARASI/DAİRESİ : 2160974162 / SİTE VERGİ DAİRESİ MÜD.  
FAALİYET ALANI : MATBAA, SATIŞ, YAYINEVİ  
VERİLİŞ NEDENİ - TARİHİ : Yeni Sertifika Başvurusu - 25.04.2022

İş bu sertifika açık unvan ve adresi yazılı olan işyeri, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunu uyarınca yukarıda belirlenen alan/alanlara ilişkin faaliyet gösterir.

SERTİFİKA NO  
40954

GEÇERLİLİK TARİHİ  
25.04.2022 - 25.04.2026

e-imzalıdır

Teoman KARACA

Vali a.

İl Kültür ve Turizm Müdürü