



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MİDE BİYOPSİSİNDE TESPİT EDİLEN NÖROENDOKRİN HÜCRE
HİPERPLAZİSİNİN HİPERGASTRİNEMİ İLE İLİŞKİSİ VE EŞLİK EDEN
ENDOSKOPİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR ESRA ÇİL ÇETİNER

ANTALYA 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MİDE BİYOPSİSİNDE TESPİT EDİLEN NÖROENDOKRİN HÜCRE
HİPERPLAZİSİNİN HİPERGASTRİNEMİ İLE İLİŞKİSİ VE EŞLİK EDEN
ENDOSKOPİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR ESRA ÇİL ÇETİNER

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. HAYDAR ADANIR

ANTALYA 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan Sarı ve diğer öğretim üyelerine, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Haydar Adanır'a, tez konumun belirlenmesinde yardımcı olan asistanlık hayatım boyunca örnek aldığım hocam Doç. Dr. Mete Akın'a, patoloji alanındaki tecrübesi ile endoskopik biyopsilerimizin değerlendirilmesinde desteğini bizden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gülsüm Özlem Elpek'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim hayatım boyunca hep arkamda olan, elinden gelen herşeyi fazlasıyla yapan, emeğine hayat boyu minnet duyacağım canım annem Halime Çil ve babam İdris Çil'e teşekkür ediyorum.

Asistanlık hayatım boyunca desteğini hiç esirgemeyen, tüm zorluklarda yanımda olan eşkıdemim, hayat arkadaşım, sevgili eşim Şükrü Tansuhan Çetiner'e en başta sabrı için teşekkür ediyorum.

Dr. Esra Çil Çetiner

ÖZET

MİDE BİYOPSİSİNDE TESPİT EDİLEN NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİNİN HİPERGASTRİNEMİ İLE İLİŞKİSİ VE EŞLİK EDEN ENDOSKOPİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esra Çil ÇETİNER, İç Hastalıkları A.B.D. Antalya, 2023

Amaç: Çalışmamızda nöroendokrin hücre hiperplazisi (NEHH) saptanmış hastalarda hipergastrinemi ile; eşlik eden endoskopik bulguların ve NEHH alt tipleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında takipli 01.07.2021 – 01.07.2022 tarihleri arasında üst GIS endoskopisi yapılmış ve alınan mide biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde NEHH saptanmış onam veren 511 hastada yaş, cinsiyet, Hashimoto tiroiditi ve Tip 1 DM başta olmak üzere eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar, kronik ppi kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, obezite varlığı, gastrin düzeyi, endoskopik eşlik eden bulgular ve nöroendokrin hücre hiperplazisi histolojik alt tipleri incelendi.

İstatiksel yöntem: Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher-Exact Test, Monte Carlo test ve Bonferroni düzeltmeleri kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda One Way ANOVA ve post hoc LSD testi, sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis H testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: NEHH saptanan 511 hastanın %64.4'ü kadın olup, NEHH sıklığının kadınlarda daha fazla olduğu saptanmıştır. NEHH saptanan hastaların yaş ortalaması 54,59±14,46 yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda NEHH saptanan hastaların %81,6'sında gastrik atrofi

saptanmadı. Hastaların %50,9'unda *Helicobacter pylori* saptandı. NEHH alt tipleri %13,9 diffüz, %39,5 lineer, %15,5 mikronodüler, %3,3 adenamatoid, %27,8 mix (Lineer+Nodüler) saptanmış olup en sık saptanan alt tip lineer tip saptanmıştır. Yaş ortalaması gastrin düzeyi normal olanlarda daha düşük olup $47,73 \pm 13,66$ yıl, 115-400 arasında olanlarda $56,5 \pm 13,33$ yıl, 400 ve üzeri olanlarda $56,1 \pm 11,94$ yıl olarak hesaplanmıştır ($p=0,001$). Gastrin düzeyi normal olan grubun %55,2'si, 115-400 arası olan grubun %72,7'si, 400 ve üzeri olan grubun %79,5'i kadın hastalardan oluşmakta olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,019$). Gastrin düzeyleri ile atrofik gastrit ve *helicobacter pylori* varlığı ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. İntestinal metaplazi, displazi, tümör varlığı ve polip varlığı gastrin düzeyi normal olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). NEHH alt tiplerinden lineer tip gastrin düzeyi normal olan hastalarda daha yüksek iken, adenamatid ve mix tip gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Gastrin düzeyi ve NEHH alt tiplerinin, sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite, kronik ppi kullanımı, otoimmün hastalıklar gibi faktörler ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. NEHH alt tipleri ile ortalanca yaş değeri incelendiğinde diffüz tipteki hastaların yaşları mix tipteki hastaların yaşlarına göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,015$). Ortanca yaş değeri NEHH alt tipi diffüz olan grupta 49(38-62), lineer olan grupta 57(45-67), mikronodüler olan grupta 53(45-64), adenamatid olan grupta 53(45-61) ve mix olan grupta 58(49-67) yıl olarak hesaplanmıştır. NEHH alt tipleri ile atrofik gastrit ($p=0,576$), *helicobacter pylori* ($p=0,674$), polip varlığı arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İntestinal metaplazi ve displazi lineer tipte adenamatid ve mix tipe göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Tümör varlığı lineer tipte en az, adenamatid tipte diğer tüm gruplara göre en yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuçlar: Nöroendokrin hücre hiperplazisinin 50 yaş üzerinde ve kadınlarda daha sık görüldüğü saptandı. Gastrin düzeyi yüksek olan hastalarda yaş ortalaması daha yüksek ve kadınlarda görülme olasılığı artmış saptandı. NEHH alt tiplerinden en sık lineer tip saptandı. Alt tipler incelendiğinde diffüz tipteki hastaların yaşları mix tipteki hastaların yaşlarına göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,015$). Gastrin düzeyi >400 olan hastalarda intestinal metaplazi, displazi, polip ve tümör varlığı daha sık bulunmuştur ($p<0,001$). Gastrin düzeyi ve NEHH alt tiplerine göre sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite, kronik ppi kullanımı, otoimmün hastalıklar gibi faktörler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin hücre hiperplazisi, Gastrin, Nöroendokrin Tümör

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF NEUROENDOCRINE CELL HYPERPLASIA DETECTED IN GASTRIC BIOPSY WITH HYPERGASTRINEMIA AND THE EVALUATION OF ACCOMPANYING ENDOSCOPIC AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

Dr. Esra Çil ÇETİNER, Internal Medicine Department Antalya, 2023

Objective: In our study, patients with neuroendocrine cell hyperplasia (NEHH) were diagnosed with hypergastrinemia; We aimed to investigate whether there is a relationship between the accompanying endoscopic findings and NEHH subtypes and to contribute to the literature.

Materials and Methods: The study was conducted in 511 patients, who were followed up in Akdeniz University Hospital Gastroenterology Department, underwent upper GIS endoscopy between 01.07.2021 and 01.07.2022 and were found to have NEHH in the pathological examination of gastric biopsy materials, and gave consent, including age, gender, Hashimoto's thyroiditis and Type 1 DM. Histological subtypes of neuroendocrine cell hyperplasia were examined, including other accompanying autoimmune diseases, chronic ppi use, smoking and alcohol use, presence of obesity, gastrin level, endoscopic accompanying findings.

Statistical method: Data IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. It was analyzed using 1989, 2010 software. The conformity of continuous variables to the normal distribution was examined using the Shapiro-Wilk test. Categorical variables in the study were presented with frequency (n) and percentage (%), and continuous variables with mean±standard deviation (SD), median (IQR: 25th-75th percentile) values. Pearson Chi-square, Yates correction, Fisher-Exact Test, Monte Carlo test and Bonferroni corrections were used in the analysis of categorical variables. One Way ANOVA and post hoc LSD test were used in cases where parametric test assumptions were met, and Kruskal Wallis H test and post hoc Bonferroni correction were used when they were not provided in the mean comparisons of more than two independent groups. The statistical significance level was accepted as 0.05 in the study.

Results: 64.4% of 511 patients with NEHH were women, and the frequency of NEHH was found to be higher in women. The mean age of patients with NEHH was calculated as 54.59 ± 14.46 years. In our study, gastric atrophy was not found in 81.6% of the patients with NEHH. *Helicobacter pylori* was detected in 50.9% of the patients. NEHH subtypes were found 13.9% diffuse, 39.5% linear, 15.5% micronodular, 3.3% adenomatoid, 27.8% mixed (Linear+Nodular) and the most common subtype was linear. The mean age was lower in those with normal gastrin level, and it was calculated as 47.73 ± 13.66 years, 56.5 ± 13.33 years in those between 115-400, and 56.1 ± 11.94 years in those with 400 and over ($p=0.001$).). 55.2% of the group with a normal gastrin level, 72.7% of the group with a gastrin level of 115-400, and 79.5% of the group with a gastrin level of 400 and above consisted of female patients, which is statistically significant ($p=0.019$). There was no significant relationship between gastrin levels and the presence of atrophic gastritis and *helicobacter pylori*. Intestinal metaplasia, dysplasia, presence of tumor and presence of polyps were found to be significantly lower in patients with normal gastrin levels compared to other patients ($p<0.001$). Linear type gastrin levels of NEHH subtypes were higher in patients with normal, while it was higher in patients with adenomatoid and mixed type gastrin levels of 400 and above ($p<0.001$). No statistically significant results were found with factors such as gastrin level and NEHH subtypes, smoking, alcohol use, obesity, chronic ppi use, autoimmune diseases. When the NEHH subtypes and the median age were examined, the age of the diffuse type patients was significantly lower than the age of the mixed type patients ($p=0.015$). The median age was 49 (38-62) in the diffuse NEHH subtype, 57 (45-67) in the linear group, 53 (45-64) in the micronodular group, 53 (45-61) in the adenomatoid group, and 58 in the mixed group. It is calculated as (49-67) years. There was no significant difference between NEHH subtypes and the presence of atrophic gastritis ($p=0.576$), *helicobacter pylori* ($p=0.674$) and polyps. Intestinal metaplasia and dysplasia were found to be significantly lower in linear type compared to adenomatoid and mixed type ($p=0.001$). Tumor presence was found to be lowest in linear type and highest in adenomatoid type compared to all other groups ($p<0.001$).

Conclusion: Neuroendocrine cell hyperplasia was found to be more common in women over 50 years of age. The mean age was higher in patients with high gastrin levels, and it was more likely to be seen in women. The most common linear type was found among the NEHH subtypes. When the subtypes were examined, the age of the patients with the diffuse type was significantly lower than the age of the patients with the mixed type ($p=0.015$). Intestinal metaplasia, dysplasia, polyps and tumors were found more frequently in patients with a gastrin

level >400 ($p<0.001$). When factors such as smoking, alcohol use, obesity, chronic ppi use, autoimmune diseases were examined according to gastrin level and NEHH subtypes, no statistically significant results were found.

Keywords: Neuroendocrine cell hyperplasia, Gastrin, Neuroendocrine Tumor



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLERDİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe	
2.1.1.Nöroendokrin Hücre	
2.1.2. Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi	
2.1.3. Nöroendokrin Hücre Diplazisi	
2.1.4. Nöroendokrin Tümörler	
2.2. Epidemiyoloji	
2.3.Etyoloji	
2.3.1. Otoimmün Hastalıklar	
2.3.2. Kronik PPI Kullanımı	
2.3.3. Helikobakter Pylori Enfeksiyonu	
2.3.4. Sigara ve Alkol Kullanımı	

2.3.5. Zollinger Ellison Sendromu ve MEN Tip 1

2.3.6. Gastrik Polipler

2.3.7. Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

2.3.8. Hiperplazi ve Displazi

2.4. Tanı

2.4.1. Laboratuar

2.4.2. Endoskopi ve Biyopsi

2.4.3. Görüntüleme

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....18

4. BULGULAR.....20

5. TARTIŞMA37

6. SONUÇLAR42

7.KAYNAKLAR45

TABLÖLAR

Tablo 1. Sosyodemografik Özellikler

Tablo 2. Endoskopik Bulgular

Tablo 3. Demografik Özellikler

Tablo 4. Gastrin Düzeyi

Tablo 5. Otoimmün Hastalıklar

Tablo 6. Gastrin Düzeyine Göre Sosyodemografik Özellikler

Tablo 7. Gastrin Düzeyine Göre Endoskopik Bulgular

Tablo 8. Gastrin Düzeyine Göre Klinik Özellikler

Tablo 9. Gastrin Düzeyine Göre Otoimmün Hastalıklar

Tablo 10. NEHH Alt Tiplerine Göre Sosyodemografik Özellikler

Tablo 11. NEHH Alt Tiplerine Göre Endoskopik bulgular

Tablo 12. NEHH Alt Tiplerine Göre Klinik Özellikler

Tablo 13. NEHH Alt Tiplerine Göre Otoimmün Hastalıklar

GRAFİKLER

Grafik 1. NEHH Alt Tipleri

Grafik 2. Gastrin Düzeyi

ŞEKİLLER

ŞEKİL 1. Diffüz Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi X40

ŞEKİL 2. Lineer Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi X5

ŞEKİL 3. Mikronodüler Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi x40

ŞEKİL 4. Adenamatoid Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi x5

ŞEKİL 5. Nöroendokrin Hücre Displazisi x40

ŞEKİL 6. Nöroendokrin tümör x40

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

APUD : Amin Prekürsör Uptake Dekarboksilasyon

AUTFH: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA19-9: Kanser Antijeni 19-9

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

CCK-B: Kolesistokin-B

Cg A: Kromogranin A

DNES:Diffüz Nöroendokrin Sistem

EC:Enterokromaffin

ECL: Enterokromaffin Benzeri

EUS: Endoskopik Ultrason

GHRH: Growth Hormon Releasing Hormon

G-NET : Gastrik Nöroendokrin tümör

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

H. PYLORİ: Helikobakter Pylori

İHK: İmmunhistokimyasal

KAG: Kronik Atrofik Gastrit

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

NEHH:Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi

NET: Nöroendokrin Tümör

NSAİİ: Non-steroid Antiinflatuar İlaç

NSE: Nöron Spesifik Enolaz

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

TİP 1 DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

TSHR: Tiroid stimulan hormon reseptörü

VIP: Vazoaktif İntestinal Polipeptid

ZES: Zollinger Ellison Sendromu

5-HT: 5-hidroksitriptamin

5-HIAA: 5-hidroksiindolasetik asit



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi (NEHH), enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerin neoplastik olmayan patolojik proliferasyonudur ve nöroendokrin tümöre(NET'e) ilerleme potansiyelleri sebebiyle premalign lezyon olarak kabul edilmektedir (1,2). Enterokromaffin benzeri hücrelerde gastrik atrofi zemininde gelişen paryetal hücre kaybının neticesinde hipergastrinemi geliştiği ve sonuçta nöroendokrin hücre hiperplazisi yaptığı düşünülmektedir. Midede başlıca gastrinin ECL hücreleri üzerindeki trofik etkisiyle basit hiperplaziden lineer ve nodüler hiperplaziye, sonrasında displaziye ve en nihayetinde nöroendokrin tümör gelişimine ilerleyebildiği gösterilmiştir (1,2). NEHH sıklığı son yıllarda oldukça artmış olmasına ve NEHH patolojik bir proliferasyon kabul edilmesine rağmen maligniteye dönüşümü konusunda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 1 Temmuz 2021-1 Temmuz 2022 arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde üst gis endoskopi yapılarak patoloji sonucunda NEHH saptanan 511 hasta katılımcı olarak dâhil edilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen hastalarda gastrin düzeyi, eşlik eden otoimmün hastalıklar, eşlik eden histopatolojik bulgular, sigara kullanımı, alkol kullanımı, kronik ppi kullanımının, obezite, yaş, cinsiyet gibi faktörlerin NEHH gelişiminde etkili olup olmadığını retrospektif olarak araştırmayı amaçladık. Araştırmamıza dâhil ettiğimiz 511 hasta arasından gastrin düzeyi saptanmış olan hasta sayısı 157 idi. NET'e dönüşümde patogeneze gereği gastrin düzeyi yüksekliği önemli olduğunu belirten sınırlı sayıda çalışmalar olup, çalışmamızda NEHH saptanmış hastalarda hipergastrinemi ile eşlik eden endoskopik bulguların ve NEHH alt tipleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

2.1.1.Nöroendokrin hücre

Nöroendokrin hücre ilk olarak 1870 yılında Heidenheim tarafından ilk olarak köpeklerin mide mukozasında dikromat çözeltilerle boyanmış sarı renkli boyanma gösteren, diğer gastrointestinal hücrelerden farklı bir hücre grubu olarak belirlenmiştir. Rus histolog ve anatomist Nikolai K. Kultschitzky ise 1897 yılında bu tanımlı genişletmiştir. 1906 yılında Ciaccio bu hücrelerin boyanma özelliklerinin adrenal kromaffin hücrelerle benzer olduğunu söylemiş ve bu sebeple “enterokromaffin (EC)” hücreler olarak tanımlamıştır (3). 1914 yılında Fransız/Kanada asıllı patolog Masson ve arkadaşları bu hücrelerde gümüş boyama özelliği olduğunu fark ederek argentaffin hücre demişlerdir (4).

1966 yılında Hakanson ve Owman, sıçanların oksintik mukozasında 5-hidroksitriptamin (5-HT) içeren EC hücrelerine morfolojik olarak benzer hücreler keşfetmiş ve bunları enterokromaffin benzeri hücreler (ECL) hücreler olarak adlandırmışlardır.(5, 6). 1980'li yıllarda Solcia ve ark. ECL hücreli tümörlerinin gelişimine yol açan, çoğunluğu kronik atrofik gastrit (KAG) zemininde gelişen, öncül premalign/proliferatif lezyonların büyüme evrelerinin histopatolojik sınıflandırmasını yapmıştır (2). Nöroendokrin hücreler, nörosekretuar ve/veya sinir hücrelerinden aldıkları nörotransmitter aracılı uyarılar ile hormon salınımını yapan hücrelere genel olarak verilen addır. Nöroendokrin hücreler nörotransmitter aracılığıyla uyarılması nedeniyle nöral sistem özellikleri gösterirler ve bu uyarılara cevap olarak nörotransmitter salınımı yerine hormonal salınımı yaparak da endokrin sistem özellikleri göstermektedirler. Böylece nöroendokrin hücreler sinir hücreleri ve endokrin sistem arasında bağlantıyı sağlamaktadırlar (8). Nöroendokrin hücre sistemleri kabaca iki gruba ayrılabilir; bez oluşturan nöroendokrin hücre grupları (pitüiter bez, paraganglia, paratiroid vb.) ile yaygın ve dağınık olarak bulunan ve en az 17 farklı hücreden oluşan diffüz nöroendokrin sistem (DNES) olmak üzere.

DNES hücreleri vücutta geniş bir yayılım gösteren, nöral krestten köken alan, çeşitli aktif peptid hormonlarını üreten vücudun en büyük endokrin sistemini oluşturan hücre grubudur. Nöroendokrin hücreler sentez fonksiyonlarını yerine getirebilmek için bol miktarda aminoasit dekarboksilaz içermektedirler ve bu aynı zamanda bu hücreler için belirteç görevi de

görmektedir. Sentezledikleri bu amin öncüllerini birleştirme ve dekarboksile ederek işleme yeteneği mevcuttur. Sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromogranin A (Cg A) gibi nöral hücre ilişkili proteinleri eksprese ederler. Farklı terminolojilerde APUD (Amin prekürsör uptake dekarboksilasyon) hücreleri, argirofilik veya argentaffin hücreler gibi isimlerle de yer almaktadırlar (9,10).

Vücutta genel bir yayılım gösteren nöroendokrin hücreler, yapısında yer aldıkları organlarda da farklı dağılım paternleri göstermektedirler. Tiroid bezinde yer alan parafoliküler C hücreler stroma içindedir. Mide, barsak ve akciğerde yer alan nöroendokrin hücreler mukoza ve submukozaya içerisinde bulunurlar. Hipofizde adenohipofiz nöroendokrin hücreleri ve pankreas langerhans hücreleri, hücrelerin bir araya gelerek organlarda yaptıkları bölgesel yerleşim örneğidir (11).

Midede İmmünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle tespit edilen ve mukozaya yayılım gösteren çok sayıda endokrin hücre tipi olup, bunlar toplam mukozal hücrelerinin %0,5 ila %1'ini oluşturmaktadır. Bunlar arasında ECL hücreleri korpusta oksintik mukozada özellikle esas hücrelere bitişik, daha sıklıkla derin mukozal katmanlarına yerleşmiş, histamin salgılayan, küçük, düzensiz şekilli hücreler olup midedeki toplam nöroendokrin hücrelerinin de %30-50'sini oluşturmaktadırlar (12, 13). Enterokromafin hücreler midenin argirofilik hücreleridir (14). Bu hücreler, gastrik asit sekresyonunda anahtar element olan histamini depolarlar. Aktiviteleri gastrin tarafından uyarıldığı düşünülmektedir (15). Gastrin ayrıca ECL için hem fonksiyonel hem gelişim aşamasında temel düzenleyicidir (16). Bu fonksiyonu direkt ve indirekt olarak iki mekanizmayla gerçekleştirir. Direkt mekanizmada gastrin parietal hücre membranlarının bazolateralindeki kolesistokin-B (CCKB) reseptörlerine etki eder. İndirekt mekanizmada ise ECL hücrelerinin CCKB reseptörlerine etki ederek histamin salınmasına ve salgılanan histaminin parietal hücre bazolateralindeki histamin reseptörlerine bağlanmasına yol açar. (16)

G hücreleri ise midede gastrin salınımından sorumlu olup, antrum ile pilor mukozasının boyun bölgesinde bulunur ve buradaki nöroendokrin hücrelerinin yaklaşık %50'sini oluşturur (17). Ayrıca D hücreleri (somatostatin); A hücreleri (glukagon); A-benzeri hücreler (ghrelin); X hücreleri, midedeki diğer endokrin hücre gruplarını oluşturmaktadırlar (18).

Gastrointestinal sistemde yer alan endokrin hücreler ayrıca lümen içeriğiyle doğrudan temasları olmasına göre açık ve kapalı hücreler olarak ikiye ayrılabilir (19).

Açık tip nöroendokrin hücreler, bazal membran üzerine yerleşen ve organ lümenine doğrudan hormon salınımı yapabilen hücrelerdir. Lümenle olan doğrudan temasları, lümen içeriğinden fonksiyonlarının kontrol edilebilmesine yardımcı olmaktadır. Midede gastrin salınımı yapan G hücreleri ve pankreasta somatostatin salgılayan D hücreler açık tip nöroendokrin hücreye örnektir (19).

Kapalı tip nöroendokrin hücreler, mukoza içerisinde gömülü olup lümen ile doğrudan teması olmayan küçük yuvarlak görünüme sahip olan hücrelerdir. Bu hücreler lümen içeriğinden bağımsız olarak yapısında yer aldıkları dokunun değişimlerini algılayarak cevap verirler. Enterokromaffin ve argentaaffin hücreler kapalı tip nöroendokrin hücrelerdir (19).

Açık ve kapalı tip nöroendokrin hücreler midede asit salgılanmasında belirleyici role sahiptir. Asit salgılanmasının başlıca hücrelerel belirleyicileri; antral gastrin salgılayan G hücresi, histamin salgılayan midenin ECL, somatostatin salgılayan D hücresi ve asit salgısında temel enzim olan histamini depolayan enterokromaffin hücresidir (20). Asit salgılayan parietal hücre, asetilkolin, histamin ve gastrin için reseptörlere sahiptir. Bu reseptörlerin üçünün de aktivasyonu asit salgılanmasını uyarabilse de asit salınımında en etkili olduğu düşünülen ECL hücresinin histamin salgılaması için uyarılmasıdır. (21).

2.1.2 Nöroendokrin hücre hiperplazisi

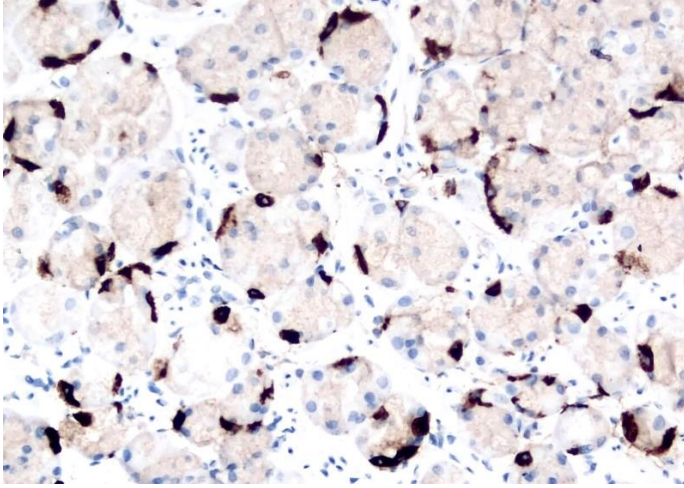
NEHH, morfolik bir terim olup nöroendokrin hücrelerinde toplam hücre kütlesinde artış ve neoplastik olmayan proliferasyonunu belirtmektedir. Toplam hücre sayısında artış ise mukozada birim alan başına en az 2 kat artışı ifade etmektedir. NEHH'in NET'e dönüşüm potansiyeli olduğundan premalign kabul edilmekte olup patolojik bir hiperplazi olduğu kabul görmektedir (1,2). Nöroendokrin hücre hiperplazisinin oluşum mekanizması endokrin özellikleri olan farklılaşmamış hücrelerin diferansiyasyon yoluna girmesi ile oluşan hücrelerin, spesifik fizyolojik stimuluslar ve transforme edici ajanlar gibi faktörler aracılığıyla modifiye olup bulunduğu dokuya uyum sağlayıp farklılaşmasıyla oluştuğu düşünülmektedir (22).

Nöroendokrin hücre hiperplazisi patolojik olarak Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim dalı tarafından diffüz, lineer, mikronodüler, adenomatoid ve mix olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma patolog tarafından preparatın mikroskopik görüntüsünün sınıflandırılması ile yapılmaktadır. Farklı merkezlerde çeşitli farklı sınıflandırmalar da kullanılabilmektedir. Tezimizde bu alt sınıflandırmaların sıklığını, gastrin

düzeyi ile, otoimmün hastalıklarla, epidemiyolojik faktörlerle ve eşlik eden diğer endoskopik bulgular ile kıyaslayarak istatistiksel anlamını inceleyeceğiz.

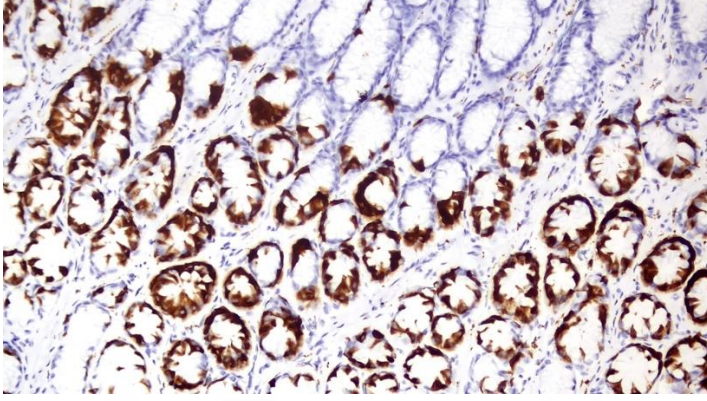
NEHH alt tipleri;

a.Diffüz hiperplazi: Mide mukozasında enterokromaffin benzeri hücre yoğunluğunun yaş ve cinsiyet bağımlı kontrol grubuna göre standart deviasyonun iki katından daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır. ECL hücreler dağınık olarak, tek tek ya da beşten az hücre grupları halinde dağılım göstermektedir. Bu durum daha çok orta derecede hipergastrinemiyle giden Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda ya da duodenal ülserle bağılı hipergastrinemide görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur



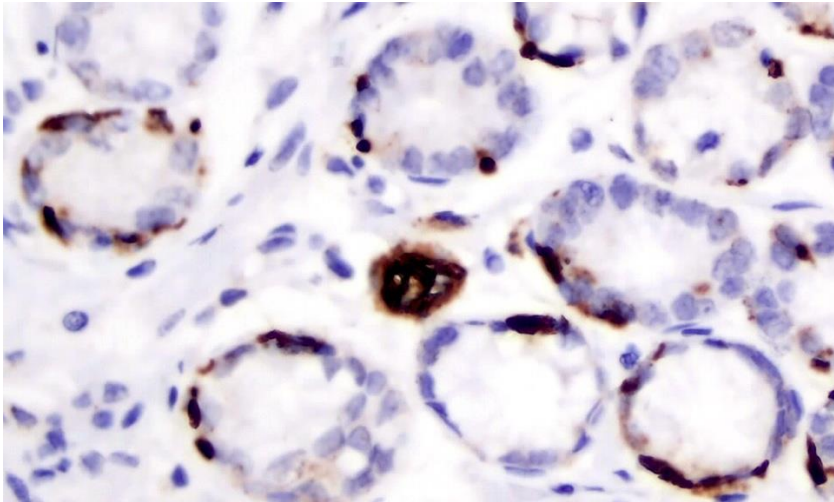
ŞEKİL 1: Diffüz Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi X40

b.Lineer hiperplazi: Gastrik glandlarda bazal membrana oturmuş, ardışık beş veya daha fazla ECL hücreden oluşan lineer hücre dizilerinin milimetrede veya bir büyük büyütme alanında en az iki adet izlenmesidir.



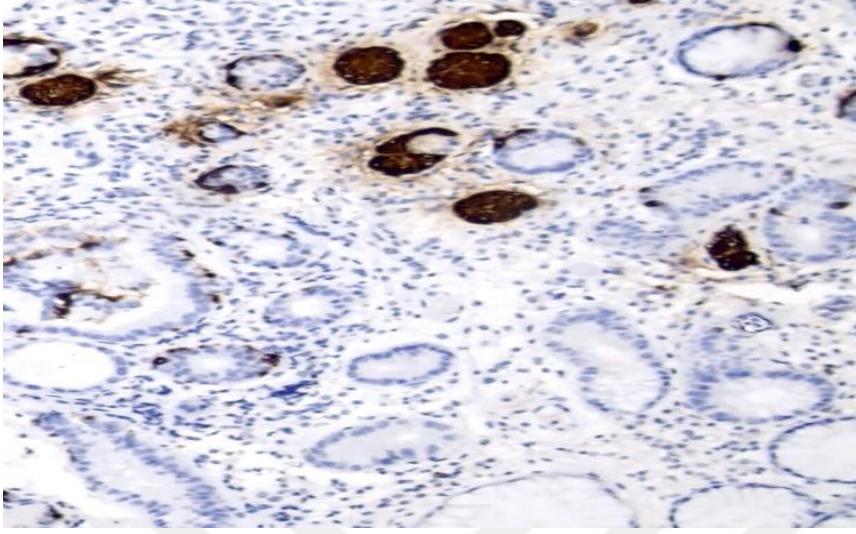
ŞEKİL 2: Lineer Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi X5

c.Mikronodüler hiperplazi: Boyutları 50-150 mikrometre arasında değişen, 5 veya daha fazla ECL hücreden oluşan hücre kümelerinden, milimetrede en az bir hücre grubu görülmesidir. Hücre kümeleri lamina propriada dağınık ya da gruplar halinde bulunabilir



ŞEKİL 3: Mikronodüler Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi x40

d.Adenomatoid hiperplazi: Ortak bir bazal membran ve ince bir lamina propria ile devamlılık gösteren beş veya daha fazla mikronodülün bir araya gelmesidir

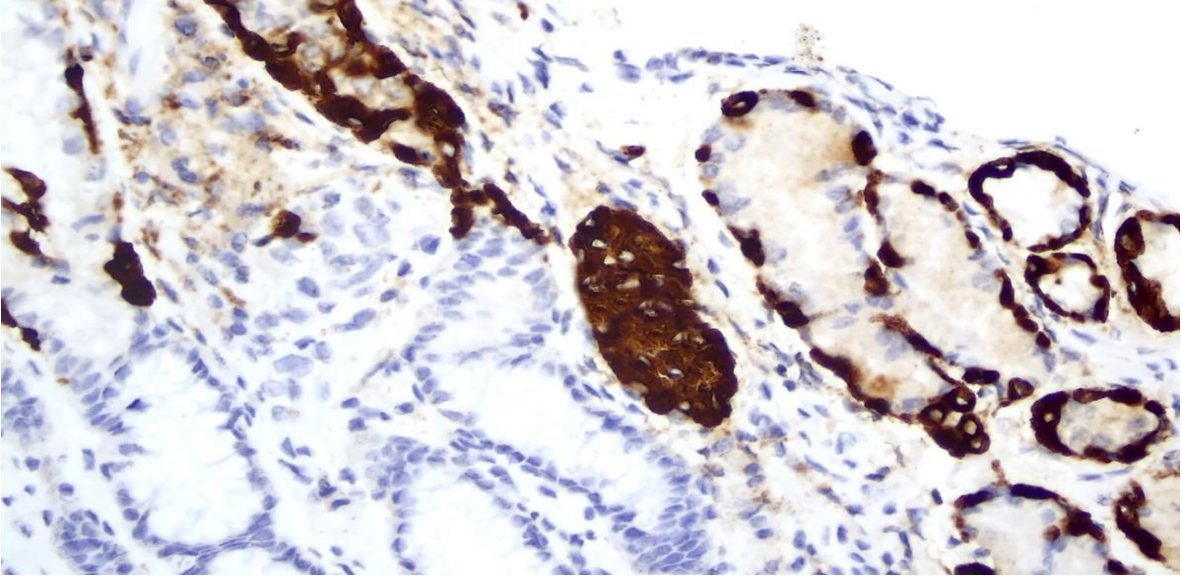


ŞEKİL 4: Adenomatoid Tip Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi x5

e.Miks tip: Yukarıda tanımlanan alt tiplerin herhangi ikisinin bir arada bulunduğu grup olarak tanımlanmaktadır.

2.1.3. Nöroendokrin hücre displazisi

Nöroendokrin hücre displazisi intramukozaldır asla muskularis mukozayı geçmemektedir. 150-500 mikrometre boyutlarında, iri nükleuslu, az sayıda sekretuar granülleriyle hafif atipi içeren nöroendokrin hücrelerin oluşturduğu lezyonlardır ve mukoza derininde dağınık yerleşimlidir. Nöroendokrin hücre displazisi NET'e ilerleme potansiyeli nedeniyle premaligndir ve eğer displazi saptanırsa neoplazi varlığını araştırmak için çoklu biyopsi alınması önerilmektedir. Özellikle tip 1 NET için yaklaşık 20 kat kadar risk artışı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (23,24,25,26)



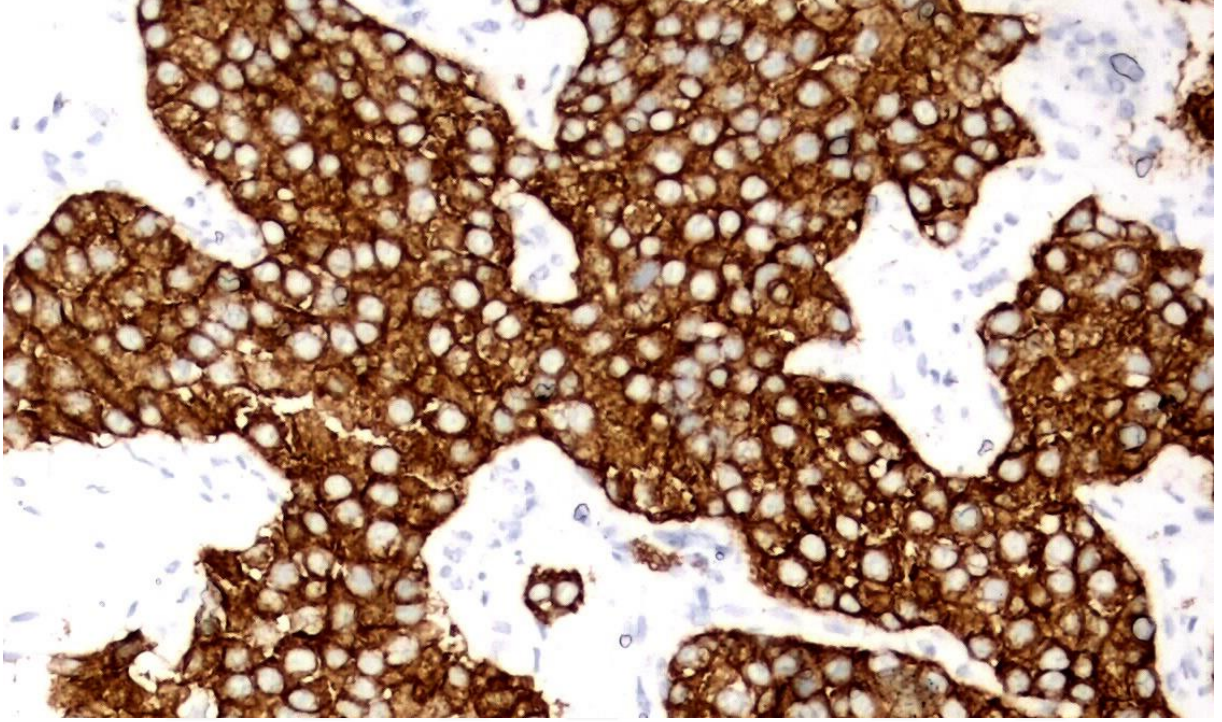
ŞEKİL 5: Nöroendokrin Hücre Displazisi x40

2.1.4. Nöroendokrin tümörler

Nöroendokrin tümör ilk olarak 19. Yüzyılda Theodor Langhans, Otto Lubarsch ve William B. Ransom tarafından ince bağırsakta farklı bir tümör tipi olarak tanımlanmıştır. NET'lerin doğasını açıklayan ilk kişi ise Siegfried Oberndorfer olmuştur. 1907 yılında Oberndorfer bu lezyonların farklı bir klinik antite olduğunu belirterek, NET'lerin benign özelliklerini vurgulamış ve bu grubu "karzinoide" ("karsinom benzeri") olarak tanımlamıştır. 1929 yılında ise ince bağırsak NET'lerinin malignite ve metastaz yapma olasılıklarını göz önüne alarak sınıflandırmasını değiştirmiştir (27).

Nöroendokrin tümör; birçok sistemde görülebilen, nöroamin ve peptid salgılayabilen 500 mikrometreden büyük ya da endoskopik olarak fark edilebilen nöroendokrin hücre proliferasyonları olup yavaş büyüme eğilimi gösteren, heterojen bir tümör grubudur (11,24). NET'lerin %60–90'ı gastrointestinal ve pankreatik sistemde gelişmekte olup, akciğer, timus, adrenal gland, mesane, larinks gibi organlar diğer yerleşim yerlerini oluşturmaktadır (16). Gastrinin, ECL hücreleri üzerinde trofik etkiye sahiptir ve hiperplaziden displaziye kadar çok aşamalı bir süreci aktive ederek gastrik-NET (gNET) gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (17). Hipergastrinemik hastalara gNET'le birlikte değişken derecelerde ECL hücre hiperplazisinin de eşlik etmesi, ECL hücre neoplazilerinin gelişimindeki basamaklı aşamanın varlığını desteklemektedir (18). Hipergastrinemi bu neoplazi gelişiminde ana fizyolojik unsur

olduğu düşünülmesine rağmen; hiperplazi, displazi ve neoplazi gelişiminde enterokromafin hücrelerce üretilen, fibroblast büyüme faktörü, transforme büyüme faktörü-alfa, insan koryonik gonadotropin-alfa gibi büyümeyi ve angiogenezi uyaran faktörlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir (8).



ŞEKİL 6: Nöroendokrin tümör x40

2.3.1.1. Gastrik Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümörler vücutta en sık gastrointestinal sistem, ikinci sıklıkta bronkopulmoner sistemde görülmektedir, Mide yerleşimli nöroendokrin tümörler tüm gastrointestinal nöroendokrin tümörlerin sadece yaklaşık %6-11 'ini oluşturur (28). Ancak son yıllarda g-NET'lerde dikkat çekici bir artış mevcut. Bu artışı hastalığın artışının yanı sıra endoskopik yöntemlerin yaygınlaşması, endoskopik yöntemleri ulaşmanın kolaylaşması ve patoloji tanı koyma yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte tanı konulmasındaki artış ile olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda hastaların 5 yıllık sağ kalımında da artış gözlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gastrik NET'lerin 5 yıllık sağkalımı 1973-2007 yılları arasında %64'e ulaşmıştır (29).

2.5.1.1.1 Gastrik Nöroendokrin Tümörlerin Patogenezi :

Gastrin ile ilişkisi :

Mide yerleşimli NET'lerin büyük kısmı (%70) ECL hücrelerden gelişir. Bu hücreler mide korpusunda en sık görülen endokrin hücre grubudur ve histamin salgılayarak komşu parietal hücrelerden asit salgılanmasını uyarır, gastrin uyarımına son derece duyarlıdır. Gastrin fizyolojik olarak ECL hücrelerinden histamin salınımını uyarmanın yanı sıra ECL hücre büyüme faktörü olarak da rol oynamaktadır (30).

G-NET patogenezinde ön planda kronik atrofik gastritin rol oynadığı düşünülmektedir. Aklorhidri-hipoklorhidri oluşturan durumlarda midede azalan asit sekresyonunun kompensasyonu amacıyla gastrin seviyesi artar. Yüksek seyreden gastrin seviyesi ve buna bağlı olarak oksintik mukozada ECL hücrelerin patolojik dönüşümünden kaynaklandığı düşünülmektedir. Otoimmün zeminde gelişen atrofik gastritte de parietal hücrelere karşı gelişen antikorlar antrumda G hücrelerinin uyararak gastrin salgısının arttırdığı ve artan gastrinin de atrofik mide mukozasındaki ECL üzerinde trofik bir etki uygulayarak nöroendokrin hücrelerin sayısını arttırdığı hipotezinin üzerinde özellikle durulmaktadır (31).

Normal serum gastrin seviyesi ölçüm metodu ve laboratuvara göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte 115 pg/ml'nin altındadır. Yüksek gastrin seviyeleri (>400 pg/ml) ve uzun süreli, orta şiddetteki yükseklikler ECL hücre değişikliğine yol açabilmektedir. Yüksek gastrin seviyeleri Tip I NET ve Zollinger-Ellison sendromlu (Tip II NET) hastalarda görülmektedir. Bununla birlikte kronik histamin reseptör antagonisti ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastalarda da serum gastrin seviyelerinde hafif artış ve hastaların %20-25'inde orta şiddette (200-400 pg/ml) hipergastrinemi saptanmaktadır. Bu durum hastalarda ECL hücre hiperplazisi ve nöroendokrin tümör gelişimine neden olabilmektedir (24, 32). Antrektomi sonrası veya somatostatin analoglarıyla tedavi sonrası gastrin seviyesinin düşmesiyle, ECL hücre sayısında belirgin azalma olması antral G hücrelerinden salınan gastrinin patogenezdaki etkisini desteklemektedir (32). Antrektomi sonucunda G hücre kütlelerinde kaybı ve gastrin düzeyinin normalleşmesi ile endokrin hiperplazisinin düzelmesi ve karsinoid tümör boyutunun azalmasına yol açabileceği hipotezi üzerinde de ileri araştırma yapılması ihtiyacı vardır (33)

Gastrik nöroendokrin tümörler (g-NET) 3 sınıfta incelenir:

Tip 1 Gastrik Nöroendokrin Tümörler:

KAG zemininde gelişen, genellikle mide gövde ve fundusunda lokalize, aklorhidri ile ilişkili olup en sık görülen nöroendokrin tümör grubudur. Gastrik aklorhidri-hipokolorhidriye yanıt olarak serum gastrini yükselir. Artmış gastrin, sırasıyla midede nöroendokrin hücre hiperplazisini ve multifokal polipoid NET'lerin gelişimini uyarır (31). Tüm gastrik NET'lerin yüzde 70 ila 80'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Küçük çaplı ve iyi diferansiye tümörlerdir. Mukozada yerleşerek, tek ya da multipl, düz ya da polipoid lezyonlar oluşturmaktadır. Kinik davranışı genellikle sessizdir ve tanı anında genellikle evre 1 'dir. Bu tümörlerin metastaz ve tümöre bağlı ölüm oranı çok düşüktür. Otoimmün hastalıklarla ilişkisi olduğu düşünülmekte olup, diabetes mellitus, hashimoto tiroiditi ve primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklarla görülebilmektedir. Tip 1 NET'ler kalıcı hipergastrinemiye bağlı rekürrens (ortanca süre 24 ay) gösterebilmektedir (34,35).

Tip 2 Gastrik Nöroendokrin Tümörler:

G-NET'lerin yaklaşık yüzde 5'ini oluşturmaktadır. Tip 2 gastrik NET'ler iyi diferansiyedir, lezyonlar multipl olup çapları 1-2 cm civarında olup yüksek serum gastrin seviyelerinin bir sonucu olarak da ortaya çıkar. Genellikle mide gövde ve fundus kısmında yerleşmekle birlikte antrumda da görülebilir. Tip 2 gastrik NET'ler Zollinger Ellison Sendromu (ZES) ve/veya Tip 1 multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromları zemininde gelişmektedir. Tip 2 NET'ler de genellikle yavaş seyirlidir. Tümöre bağlı ölüm oranları ise %5-10 civarında seyretmektedir (28, 36).

Tip 3 (sporadik) Gastrik Nöroendokrin Tümörler

Bu lezyonlar sporadik grubu oluşturmaktadır ve gelişimini tetikleyen herhangi bir faktör net olarak ortaya koyulamamıştır. Bu tipin etyolojisinde atrofik gastrit ya da ZES'in neden olduğu hipergastrinemi yoktur. Gastrin düzeyi ve mide pH'ı normaldir. Genellikle prepilorik bölgede, tek ve büyük (>2cm), ülser, polipoid kitle şeklinde görülmektedir. İyi ya da kötü morfolojide olabilmektedir. G-NET'lerin yüzde 15-25'ini oluşturlar. Sıklıkla 50 yaş üstü erkeklerde görülmektedirler. En agresif olan sınıftır, kötü diferansiye tiplerde metastaz ve tümöre bağlı ölüm riski yüksektir. Rezeksiyona gelen hastaların yüzde 65'ine varan oranda lokal ya da

hepatik metastazları vardır. Kesin tedavileri küratif cerrahi olmasına rağmen tanı anında büyük kısmı metastatiktir (28, 34).

2.5.1.1.2. Gastrik nöroendokrin tümör kliniği:

Gastrik nöroendokrin tümörler en sık dispeptik şikayetlerle endoskopi yapılan hastalarda insidental olarak saptanmaktadır. Genellikle asemptomatik vakalarda, endoskopide görülen atrofik gastrit zemininde nodül veya polip varlığı nöroendokrin bir lezyon varlığını desteklemektedir. Spesifik bir semptomla ilişkisi gösterilememekle beraber klinik olarak epigastik ağrı, kusma, anemi ve endokrin semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Klinik bulgu ile başvuran hastalarda gis kanama, intermittant mide çıkış obstruksiyonu, deri metastazı gibi bulgular ile başvurular da bildirilmiştir (37,38, 39). Sjoblom, 12 hastalık serisinde hastaların 7'sinde (%58) kronik karın ağrısı, üçünde (%25) kusma ve birinde (%8) ishal tablosu görüldüğünü bildirmiştir. Gough 36 gastrik nöroendokrin tümörlü hastanın %70'inde anemi, %69'unda ağrı, %11'inde karsinod sendrom olduğunu bildirmiştir. Lazarte, 11 hastanın 8'inde (%73) epigastrik ağrı, üçünde (%27) kilo kaybı bildirmiştir (40).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Çeşitli nedenlerle endoskopi yapılmış hastaların yaklaşık %10'unda NEHH görülebildiği gösterilmiştir (41). NET ise tüm GİS tümörlerinin %0,2'sini, g-NET ler ise GİS'teki tüm NET'lerin %6-11 civarında oluşturmaktadır (28,42). NET en sık 50 yaş üzerinde görülmektedir ve tanı anında ortalama yaş 63'tür. Yaşla birlikte sıklığı da artmaktadır (43). Kadınlarda insidans daha yüksek olmakla birlikte Lepage ve ark. tarafından Fransa merkezli yapılan iki çalışmanın ilkinde 1967-1987 yılları arasında erkeklerde, 1988-1999 yılları arasında kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü gözlemlenmiştir. Genel olarak kadınlarda daha fazla görüldüğü kabul görmektedir (44).

Amerika'da 2014'te nöroendokrin tümör (NET) prevalansı 171,321 olup, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre 1973'te 1.09/100.000 olan insidans 2012 de 6.98/100.000 olarak belirlenmiştir (45). Kuzey Avrupa'da ise 3,24/100.000 olup, son 30 yıl içinde genel insidans yaklaşık 5 kat artmıştır (46).

2.3.ETYOLOJİ

NEHH ve NET etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber, yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, kronik ppi kullanımı, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Endoskopik bulgular değerlendirilecek olur ise öncelikle NEHH'in NET'e yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Diğer endoskopik bulgulardan kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, gastrik poliplerin nöroendokrin tümöre dönüşüme yol açabileceği düşünülmektedir (23,24). Ayrıca patogeneze gereği H. Pylori Enfeksiyonu, Zollinger Ellison Sendromu, Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1 ve otoimmün hastalıkların da etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (47,48)

NET gelişiminde birinci derece akrabalarda NET öyküsü olması, iyi eğitim ve büyük şehirlerde doğmanın risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (49). İsveç kaynaklı bir çalışmada aile öyküsü pozitif olanların 3,3 kat risk artışına neden olduğu bildirilmektedir (50).

2.3.1. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar toplumda tanı konulma sıklığı son zamanlarda artan hastalıklardandır. Hashimoto tiroiditi, Graves Hastalığı ve Tip 1 diyabetes mellitus (Tip 1 DM) özellikle son yıllarda artan insidansla beraber toplumun %10'a yakın kısmını etkilemektedir ve en sık görülen endokrinolojik hastalıklardandır, kadınlarda daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (51). Graves hastalığında tiroid stimulan hormon reseptörüne (TSHR) 'ne karşı oluşan antikorlar tiroid bezinde stimulan etki oluştururken; otoimmün hipotiroidizmde ise hücrel ve humoral aracılı antikorlar ile tiroid bezinde hasarlanma ve tiroid hormon yetersizliği oluşturur (52). Bu hastalıkların tam olarak hangi sebeplerle oluştuğu henüz aydınlatılamamış olsa da genetik temellerin üzerine gelişen çevresel etyolojilerin sebep olduğu hipotezi üzerinde durulmaktadır.

Bilindiği gibi bir otoimmün hastalığın bulunması başka bir otoimmün hastalık varlığının olasılığını arttırmakta olup otoimmün kronik atrofik gastrit ile birlikte otoimmün tiroid hastalıkları ve tip 1 DM başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğüne dair kanıtlar mevcuttur. Carabotti M ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kronik otoimmün gastrit hastalarında eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların prevalansının yaklaşık %40 olduğu bildirilmiştir (53). NEHH patogenezinde otoimmün kronik atrofik gastrit zemininde oluştuğu hipotezi mevcut olup otoimmün hastalıklar ile NEHH arasında ilişki olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda otoimmün hastalıkların NEHH ile ilişkisi olup olmadığını inceleyeceğiz.

2.3.2. Kronik PPI Kullanımı

Kronik PPI kullanımı mide asidini baskılayarak hipoasiditeye enden olur ve gastrin düzeyinde artışa yol açar ve artan gastrin düzeylerinin NEHH'e yol açabildiği düşünülmektedir. Kronik PPI kullanımının gastrik histopatoloji üzerindeki etkisini ortaya koymak için 1920 hastanın dâhil edildiği bir meta-analizde 16 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Uzun dönem PPI kullanımı sonrasında NEHH oranının %7.8 ile %52 arasında olduğu bildirilmiş ancak NET gözlenmemiştir (54). Ancak kronik ppi kullanımı sonrasında NET geliştiğine dair de indirekt kanıtlar mevcuttur. 31 g-NET 'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %9.6'sında diğer tüm etiyojiler dışlanmış ve sonuçta NET gelişimi kronik PPI kullanımına bağlanmıştır. NET'in kronik PPI kullanımının nadir ama ciddi bir yan etkisi olduğu yorumu yapılmıştır (55). Çalışmamızda da NEHH ile kronik ppi kullanımı arasında ilişki olup olmadığını inceleyeceğiz.

2.3.3. Helikobakter Pylori Enfeksiyonu

H. pylori enfeksiyonu dünyada en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. H. Pylori varlığının mide atrofisi, metaplazi ve displazi gibi prekanseröz lezyonları ve hücre proliferasyonu da arttırdığı gösterilmiştir (56). Yapılan çalışmalarda özellikle atrofik gastritin H. Pylori negatif olan hastalar ile kıyaslandığında H. Pylori pozitif hastalarda belirgin şekilde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcut. H. pylori pozitif hastalar, yine H. Pylori negatif hastalar ile kıyaslandığında NEHH sıklığının daha fazla olduğu, özellikle lineer ve mikronodüler alt tipte daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. NET ile ilişkisi ise hala tartışmalıdır(54). Çalışmamızda NEHH ve H. Pylori arasındaki ilişkiyi de incelemeyi amaçladık.

2.3.4. Sigara ve Alkol kullanımı

Sigara ve alkol kullanımı kullanımı toplumca oldukça yaygınlaşmış olup birçok malignite ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle sigara ile mide adenokanser ilişkisini gösteren çalışmalar mevcut olması NET ile ilişkisini araştırma ihtiyacı oluşturmuştur. Sigara ve alkol kullanımının NEHH ve NET ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Haugvik S-P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara ile NET arasında kuvvetli ilişki bulunmuş olup, alkol ile belirgin bir ilişki kurulamamıştır (57).

2.3.5. Zollinger Ellison Sendromu ve MEN Tip 1

Zolinger Edison Sendromu (ZES), gastrinoma olarak da isimlendirilir (58). Gastrinoma, sporadik ya da multipl endokrin neoplazi sendromu 1 (MEN-1) ile ilişkili olabilir. Vakaların %80'i sporadiktir (59). Gastrinomaların anamnezinde genellikle şiddetli peptik ülser vardır, patofizyolojisinde ise artmış gastrin seviyesi sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gastrin seviyesinin üst sınırı 115 pg/ml iken gastrinomalı hastalarda gastrin seviyesi 1000 pg/ml seviyesinin üzerine kadar çıkabilir. Böylelikle artmış gastrin seviyesi nedeniyle şiddetli peptik ülser ve buna bağlı da şiddetli dispeptik yakınmalar olabilir. Peptik ülseri olan bir hasta ile karşılaştığımızda; endoskopik bulgulardan gastrik mukozada çok sayıda ülser,, pankreas tümörü, duodenum distalinde ülser, medikal tedaviye dirençli ülserler, cerrahi tedaviye dirençli ülserler, endoskopide gastrik mukozal kıvrımlarında belirginleşme, komplikasyonlu ülser var ise, klinik olarak ise ishal, H.pylori eradikasyonuna yanıtızsızlık, ileri derecede özefagial semptomlar, ailede yaygın ülser anemnezi ve aile hikayesi ve/veya MEN-1 öyküsü olması durumunda Zollinger Edison Sendromu düşündürmelidir (60). ZES olan hastalarda artmış gastrin seviyesi olması ECL üzerinde trofik etkiye neden olarak NEHH ve NET etyolojisinde rol oynadığını desteklemektedir (36).

2.3.6. Gastrik Polipler

NET genellikle insidental olarak endoskopide nodül ya da polipler ile tanı konulmaktadır. Bu saptanan polipler de genellikle atrofik gastrit zemininde gelişmektedirler (39). Artmış gastrin, sırasıyla midede nöroendokrin hücre hiperplazisini ve multifokal polipoid NET'lerin gelişimini uyardığı düşünülmektedir (61).

2.3.7. Kronik Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi

Kronik atrofik gastriti(KAG), otoimmün atrofik gastrit ve kronik çevresel atrofik gastrik alt başlıklarında inceleyebiliriz. Otoimmün atrofik gastrit korpus ve fundus ile sınırlı iken kronik çevresel atrofik gastrit hastalarında mukozal değişiklikler, multifokal bir dağılımda hem fundusu hem de antrumu etkiler ama en ağır tutulum antrumda görülür (62). Kronik çevresel atrofik gastritin helicobakter pylori enfeksiyonu, diyet bileşenleri gibi çevresel faktörler ile mide mukozasının olumsuz etkilerinden dolayı oluştuğu düşünülmektedir. Kronik çevresel atrofik gastritli hastalar asemptomatik olabilir ancak çoğunda dispepsi vardır. Açlık serum gastrin seviyeleri kronik çevresel atrofik gastritte normal beklenir, paryetal hücre ve intrinsik faktöre karşı otoantikorlar da yoktur (63). Bu yönleriyle otoimmün atrofik gastritten ayrılabilir.

Kronik çevresel atrofik gastritli hastalar, özellikle adenokanser tipi olmak üzere mide kanseri için 10-15 kat artmış risk altındadır (62).

Otoimmün atrofik gastrit patogeneğinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynayabilir. Tip 1 dm ile otoimmün atrofik gastrit arasında genetik ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (64). Ayrıca otoimmün atrofik gastrit hastalarının asemptomatik akrabalarının bazılarında da otoimmün atrofik gastrit bulunduğu hatta sonucunda pernisiyöz anemi oluşturduğu bulunmuştur. Bu da kronik otoimmün atrofik gastritin genetik temelleri olduğunu desteklemektedir (65). Otoimmün atrofik gastritli hastalarda; parietal hücrelere karşı antikor gelişmesi sonucu azalan asiditeye sekonder olarak artan gastrin seviyesi artmıştır. Aklorhidri-hipoklorhidri nedeniyle serum gastrin inhibisyonu gerçekleşmemektedir (66). Kronik otoimmün atrofik gastritli hastalar, mide nöroendokrin tümörleri ve adenokarsinomların gelişimi açısından yüksek risk altındadır (67). Kronik otoimmün atrofik gastrit hastalarında görülen nöroendokrin tümörler genellikle çok sayıda ve küçük (<1 cm) mukozal nodüller veya polipler şeklindedir. Bununla birlikte kronik otoimmün atrofik gastrit hastalarında mide gövdesi ve antrumda karşılaşılan nodüler ve polipoid lezyonların büyük kısmı tutulmamış mukoza adaları (psödopolipler) veya benign epitelyal hiperplastik lezyonlardır (61).

İntestinal metaplazi, KAG ile benzer şekilde kronik mukozal inflamasyona adaptif yanıt olarak gelişen bir prekanseröz lezyondur (68). Her iki lezyonun da eşlik eden çevresel ve kişisel faktörlerle birlikte (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, NSAİİ(Non-steroid antiinflatuar ilaç) tedavisi, sigara ve alkol kullanımı, H. pylori enfeksiyonu gibi) gastrik kanserlere öncülük ettiği birçok çalışmada belirtilmiştir (69, 70).

2.3.6. Hiperplazi ve Displazi

Hiperplazi, hücrelerin morfolojik olarak değişime uğramadan anormal çoğalmasıdır. NEHH, oksintik mukozada, salgı bezi başına üç veya dört hücre kümesi halinde dağılım gösteren endokrin hücresi varlığıyla karakterizedir. G hücrelerinden salınan ve sistemik dolaşım yoluyla ECL hücrelerine ulaşan gastrin, kolesistokinin-2 reseptörlerine etki ederek ECL hücrelerinde histamin salgısını artırır, artan histamin de parietal hücrelerden asit sekresyonunu uyarır (71). Gastrinin etkisi günlerce sürerse ECL hücreleri hipertrofiyle; haftalar, aylar ve hatta yıllarca devam ederse hiperplazi, displazi ve sonuçta neoplaziyle cevap verir (18,72). Tip 1 g-NET gelişimi için ECL hiperplazisi 13 kat risk artışına neden olabilmektedir (23, 26). Yapılan hayvan deneylerinde, hipergastrinemi sonrası 10. haftada ECL hücre sayısının iki katına, 20.

haftada yaklaşık 4 katına ulaştığı gözlenmiş (73,74) ; gastrin düzeyinin normale dönmesiyle de ECL hücre hipertrofinin 5 gün gibi kısa bir sürede (33), ECL hücre hiperplazisinin ise yaklaşık 100 günde gerilediği gözlenmiştir (75).

2.4. TANI

NEHH insidental olarak yapılan üst gis endoskopilerde saptanmakta olup genel olarak asemptomatik seyretmektedir. NET tanısı için ise iyi bir anamnez, fizik muayene ardından biyokimyasal testler, üst GİS endoskopisi ve histopatolojik incelemeyle tanı konulmalıdır. NEHH histolojik olarak özel İHK boyalarla boyanmadıkları sürece rutin Hemotoksilen eozin boyalarıyla kolayca gözden kaçırılabilir (76). NET düşünüldüğünde gerektiğinde tanıyı destekleyici radyolojik ve nükleer tıp görüntülemeler de yapılmalıdır.

2.4.1. Laboratuvar

NEHH'ler için tanımlanmış spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. NET'ler için ise biyokimyasal belirteçler iki grupta incelenmektedir. Cg A, NSE, pankreatik polipeptid, karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijeni 19-9 (Ca19-9) genel belirteçlerdir. Serotonin, 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA), gastrin, insülin, glukagon, C-peptid, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP), somatostatin, histamin, kalsitonin, katekolaminler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve growth hormon-releasing hormon (GHRH) da spesifik belirteçler olarak tanımlanmaktadır. Spesifik belirteçler, fonksiyonel NET tanı ve takibinde ayrıca primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde de fayda sağlamaktadır (10, 77, 78).

2.4.2. Endoskopi ve Biyopsi

NEHH genel olarak tesadüfi olarak yapılan endoskopilerde saptanmaktadır. NEHH tanısında en iyi yol şüpheli tüm lezyonlardan ve çevre mukozadan çoklu biyopsiler almaktır. Genellikle antrumdan en az 2 biyopsi alınması, korpustan ise en az 4 biyopsi alınması önerilmektedir. NEHH'lerin spesifik endoskopik görüntüsü yoktur. NET'ler ise sıklıkla polip/polipoid lezyonlar şeklindedir.

2.4.3. Görüntüleme

Bilgisayarlı Tomografi (BT), hastalık yayılımını değerlendirmede etkin bir yöntemdir (79). Nükleer tıp görüntülemelerinden ise ¹¹¹Indium-oktreotid sintigrafisi (OctreoScan), ⁶⁸Ga-

DOTATOC sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) de NET için kullanılmaktadır ancak gastrik NET'ler için kullanımları sınırlıdır.

Endoskopik ultrason (EUS), NET için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir yöntemdir. Gastrik duvarda invazyon derinliğini belirlemek ve bölgesel lenf nodunu tanımlamak için faydalıdır (23). Ek olarak EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile histopatolojik örnekleme olanağı bulunmaktadır. Hiçbir görüntüleme yönteminin duyarlılığı %100 olmadığından genellikle birden fazla yönteminin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı koordinatörlüğünde yapılmıştır. Çalışmamız için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Etik Kurul Başkanlığı'ndan 26.10.2022 tarih ve 2022/630 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

3.1. Hasta Grubunun Seçimi

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (AUTFH) Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli 01.07.2021 – 01.07.2022 tarihleri arasında üst gis endoskopisi yapılmış ve alınan mide biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde NEHH saptanmış toplam 605 erişkin hasta değerlendirildi. Yeterli klinik ve laboratuvar verisine ulaşılamayan 94 hasta veri analizine dâhil edilemedi. Bu sebeple sonuçlar 511 hasta üzerinden değerlendirildi. Hastalara konuyla ilgili bilgilendirme detaylıca anlaşılır bir biçimde yapıldıktan ve onam alındı. Hastaların sistem üzerinden yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları (Haşimato tiroiditi ve Tip 1 DM başta olmak üzere eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar), kronik ppi kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, obezite varlığı, gastrin düzeyi, endoskopik eşlik eden bulgular (atrofik gastrit ve şiddeti, intestinal metaplazi varlığı, displazi varlığı, tümör varlığı, eşlik eden h.pylori, polip varlığı) nöroendokrin hücre hiperplazisi histolojik alt tipleri (diffüz, lineer, nodüler, adenomatoid, mix) kaydedildi. Gastrin düzeyi istenmiş hasta sayısı 157 idi. Hastaların tanıdan sonraki Gastrin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) veri tabanındaki kayıtlardan elde edildi.

3.2 Kontrol Grubunun Seçimi

Kontrol grubu oluşturulamamıştır

3.3. Hasta Grubunda Çalışmaya Alınmama Kriterleri

18 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ulaşılamadığı için onam alınamayan hastalar, onam vermeyi reddeden hastalar ve sistem üzerinden demografik verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.4. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmamız 1 Temmuz 2021-1 Temmuz 2022 arasında patolojik olarak NEHH tanısı alan hastaların epidemiyolojik özelliklerini belirleyerek, kendi içlerinde ve literatürle değerlendirmeler yapıp, ortaya çıkan anlamlı sonuçların literatür ile paylaşılmasını amaçlamaktadır.

Bu doğrultuda ilk olarak gastrik nöroendokrin hiperplazi tanısı alan hastalar bu tanının atrofik gastrit zemininde gelişip gelişmediği, intestinal metaplazi, displazi ya da tümör olup olmaması ve helicobacter pylori olup olmamasına göre sınıflandırıldı. Hastaların cinsiyetleri ve tanı anındaki yaşları not edildi. Hastaların epikrizlerinden kronik ppi kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden otoimmün hastalıklar (tip 1 dm, graves, hashimoto, psöriazis, romatoid artrit) ve obezite olup olmadığı bilgilerine ulaşıldı.

Demografik ve patolojik veriler açısından istatistiksel farklılıklar araştırıldı.

Endoskopik değerlendirme: Tüm üst endoskopi işlemleri Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji bölümünde bu konuda deneyimli uzman hekimler tarafından yapıldı. Endoskopik biyopsi lokalizasyonu, eşlik eden lezyonlar kaydedildi. Atrofik gastrit, H. Pylori, intestinal metaplazi, displazi, tümör varlığı, polip varlığı ve NEHH alt tipleri değerlendirildi. Histopatolojik parametreler, uyarlanmış Sydney Sistemi görsel skalasına göre yapıldı (80). H. Pylori şiddeti değerlendirilirken saptanmaz ise yok, gastrit pitlerde veya mukoza yüzeyinin 1/3'ünden daha azında 1–3 bakteri görülmesi durumunda hafif, mukoza yüzeyinin 1/3-2/3 kadarında mukoza yüzeyinde dağılmış halde bulunuyor ise orta, mukoza yüzeyinin 2/3' den daha fazlasında gruplar halinde görülmesi halinde ise şiddetli olarak derecelendirilir. Atrofik gastrit değerlendirilirken mukozanın 1/3'ünü kapsarsa hafif, mukozanın 1/3-2/3'ünü kapsarsa

orta ve mukozanın 2/3' den fazlasını kapsaması halinde şiddetli olarak kaydedildi. NEHH alt tipleri ise Akdeniz Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı tarafından sınıflandırılarak incelendi. NEHH alt tipleri; diffüz, lineer, mikronodüler, adenomatoid, mix tip olarak 5 sınıfa ayrıldı.

Laboratuar bulguları değerlendirme: Laboratuar bulgusu olarak sadece gastrin düzeyi değerlendirildi. Gastrin düzeyi sınırları hastanemizde normal aralık olarak üst değer 114 olarak değerlendirilmektedir. Literatür de göz önüne alınarak 115 altındaki değerler normal, 115-400 arası, 400 ve üzeri olarak değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher-Exact Test, Monte Carlo test ve Bonferroni düzeltmeleri kullanılmıştır. Bağımsız ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda One Way ANOVA ve post hoc LSD testi, sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis H testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 182'si (%35,6) erkek, 329'u (%64,4) kadın olmak üzere toplam 511 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalamaları 54,59±14,46 yıl olarak hesaplanmıştır. En küçük yaş 19, en büyük yaş 92, medyan yaş 56(45-66) yıldır (Tablo 1).

Tablo 1. Sosyodemografik özellikler

Değişkenler (n=511)	Ort±SS	Medyan(IQR)
Yaş (yıl)	54,59±14,46	56(45-66)
Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	182	35,6
Kadın	329	64,4

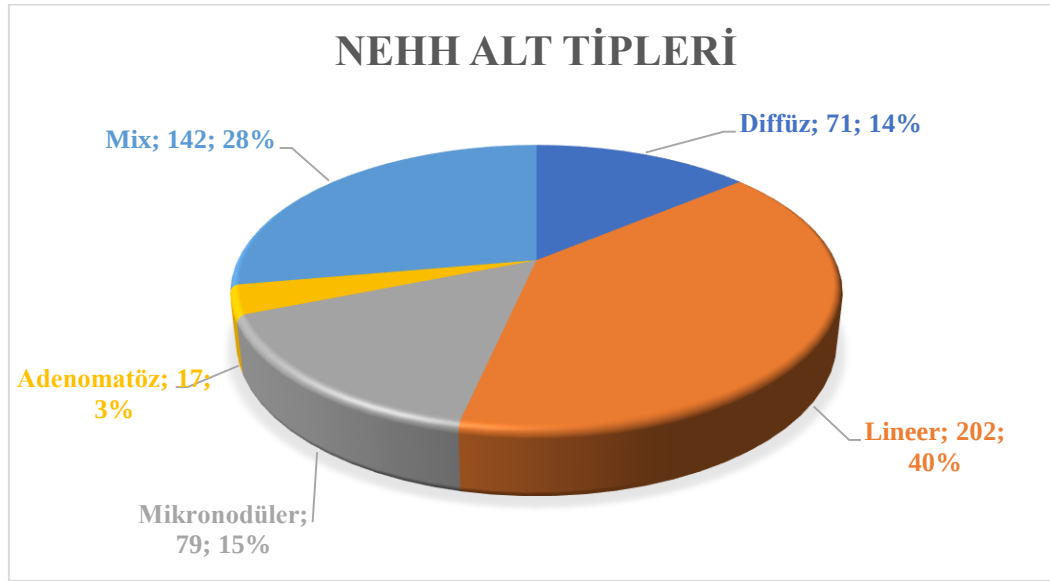
Atrofik gastriti olmayan 417 (%81,6), hafif olan 88 (%17,2), orta olan 5 (%1,0) ve şiddetli olan 1 (%0,2) hasta bulunmaktadır. Helikobacter pylorisi olmayan 251 (%49,1), hafif olan 228 (%44,6), orta olan 21 (%4,1) ve şiddetli olan 11 (%2,2) hasta bulunmaktadır. İntestinal metaplazi 402 (%78,7) hastada yok iken 109 (%21,3) hastada vardır. Displazi ise hastaların %9,0'unda (n=46) saptanmıştır. Tümörü olan 21 (%4,1), polipi olan 34 (%6,7) hasta bulunmaktadır. NEHH alt tiplerinin dağılımı ise şu şekildedir; %13,9 diffüz, %39,5 lineer, %15,5 mikronodüler, %3,3 adenamatoid, %27,8 mix (Lineer+Nodüler) (Tablo 2, Grafik 1).

Tablo 2. Endoskopik bulgular

Değişkenler (n=511)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Atrofik Gastrit		
Yok	417	81,6
Hafif	88	17,2
Orta	5	1,0
Şiddetli	1	0,2
H. Pylori		
Yok	251	49,1
Hafif	228	44,6
Orta	21	4,1
Şiddetli	11	2,2
İntestinal Metaplazi		
Yok	402	78,7
Var	109	21,3
Displazi		
Yok	465	91,0
Var	46	9,0
Tümör varlığı		
Yok	490	95,9
Var	21	4,1
Polip varlığı		
Yok	477	93,3
Var	34	6,7

NEHH alt tipi		
Diffüz	71	13,9
Lineer	202	39,5
Mikronodüler	79	15,5
Adenomatid	17	3,3
Mix	142	27,8

Grafik 1. NEHH Alt tipleri



Hastaların %28,0'i sigara, %4,9'u ise alkol kullandıklarını belirtmişlerdir. Obezitesi olan hastaların oranı %10,2 olarak hesaplanmıştır. Kronik ppi kullanan hasta sayısı ise 191'dir (%37,4) (Tablo 3).

Tablo 3. Demografik özellikler

Değişkenler (n=511)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara		
Yok	368	72,0
Var	143	28,0
Alkol		
Yok	486	95,1
Var	25	4,9

Obezite		
Yok	459	89,8
Var	52	10,2
Kronik ppi kullanımı		
Yok	320	62,6
Var	191	37,4

Hastaların gastrin düzeyleri incelendiğinde gastrin düzeyi normal olan 96 (%61,1), 115-400 arasında olan 22 (%14,0), 400 ve üzeri olan 39 (%24,8) hasta olduğu görülmüştür (Tablo 4, Grafik 2).

Tablo 4. Gastrin düzeyi

Gastrin Düzeyi (n=157)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	96	61,1
115-400 arası	22	14,0
400 ve üzeri	39	24,8

Grafik 2. Gastrin düzeyi



Tablo 5 ile hastalardaki otoimmün hastalıkların dağılımı sunulmuştur. Yapılan analizlere göre tüm hastaların %23,3'ünde (n=119) otoimmün bir hastalık bulunmaktadır. Hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde hastaların %14,9'unda Hashimoto, %2,7'sinde Graves, %0,4'ünde tip 1 DM, %1,8'inde psöriazis, %2,0'inde Çölyak, %3,5'inde romatoid artrit olduğu görülmüştür.

Tablo 5. Otoimmün hastalıklar

Değişkenler (n=511)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Otoimmün Hastalık		
Yok	392	76,7
Var	119	23,3
Hashimoto		
Yok	435	85,1
Var	76	14,9
Graves		
Yok	497	97,3
Var	14	2,7
Tip 1 DM		
Yok	509	99,6
Var	2	0,4
Psöriazis		
Yok	502	98,2
Var	9	1,8
Çölyak		
Yok	501	98,0
Var	10	2,0
Romatoid Artrit		
Yok	493	96,5
Var	18	3,5

Hastaların gastrin düzeylerine göre sosyodemografik özellikleri karşılaştırılmış ve sonuçlar tablo 6 ile sunulmuştur. Yaş ortalaması gastrin düzeyi normal olanlarda $47,73 \pm 13,66$ yıl, 115-400 arasında olanlarda $56,5 \pm 13,33$ yıl, 400 ve üzeri olanlarda $56,1 \pm 11,94$ yıl olarak

hesaplanmıştır ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Farkın kaynaklandığı grupları belirleyebilmek için post hoc LSD testi yapılmıştır. Bu analizin sonuçlarına göre gastrin düzeyi normal olan grubun yaş ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$ ve $p=0,001$). Cinsiyet dağılımı ile gastrin düzeyleri arasında da yine anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$). Gastrin düzeyi normal olan grubun %55,2'si, 115-400 arası olan grubun %72,7'si, 400 ve üzeri olan grubun %79,5'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Yapılan ileri analizlerde farkın gastrin düzeyi normal olan grup ile 400 ve üzeri olan grup arasında olduğu anlaşılmıştır.



Tablo 6. Gastrin düzeyine göre sosyodemografik özellikler

Değişkenler	Gastrin Düzeyi			p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	Normal (n=96)	115-400 arası (n=22)	400 ve üzeri (n=39)				
Yaş (yıl)	47,73±13,66	56,5±13,33	56,1±11,94	0,001 _F	0,006	0,001	0,910
Cinsiyet				0,019*			
Erkek	43(44,8) ^a	6(27,3) ^{a,b}	8(20,5) ^b				
Kadın	53(55,2) ^a	16(72,7) ^{a,b}	31(79,5) ^b				

F Oneway Anova testi, Post Hoc LSD test, ort±SS.

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, n(%)

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: Gastrin düzeyi normal olanlar

2: Gastrin düzeyi 115 ile 400 arasında olanlar

3: Gastrin düzeyi 400 ve üzeri olanlar

Gastrin düzeylerine göre endoskopik bulgular analiz edildiğinde atrofik gastrit ($p=0,930$) ve *helicobacter pylori* ($p=0,580$) varlığı ile anlamlı bir ilişki olmadığı anlaşılmıştır.

İntestinal metaplazi, displazi ve tümör varlığı gastrin düzeyi normal olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bu üç bulgu gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda en yüksek bulunmuştur ancak gastrin düzeyi 150-400 arası olan hastalar ile 400 ve üzeri olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Polip varlığı gastrin düzeyi normal olan hastalarda %1, 150-400 arası olan hastalarda %4,5, 400 ve üzeri olan hastalarda %25,6 olarak hesaplanmıştır ve gastrin düzeyi normal olan hastalar ile 400 ve üzeri olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

NEHH alt tipleri ile gastrin düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Diffüz ve mikronodüler tiplerde farklılık gözlenmez iken lineer, adenomatöz ve mix tiplerde gastrin düzeyi normal olan hastalar ile 400 ve üzeri olan hastalar arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur. Lineer tip gastrin düzeyi normal olan hastalarda daha yüksek iken, adenomatöz ve mix tip gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Gastrin düzeyine göre endoskopik bulgular

Değişkenler	Gastrin Düzeyi			p*
	Normal (n=96)	115-400 (n=22)	arası 400 ve üzeri (n=39)	
Atrofik Gastrit				0,930
Yok	64(66,7)	17(77,3)	28(71,8)	
Hafif	29(30,2)	5(22,7)	11(28,2)	
Orta	2(2,1)	0(0)	0(0)	
Şiddetli	1(1)	0(0)	0(0)	
H. Pylori				0,580
Yok	46(47,9)	11(50)	18(46,2)	
Hafif	48(50)	10(45,5)	20(51,3)	
Orta	0(0)	0(0)	1(2,6)	
Şiddetli	2(2,1)	1(4,5)	0(0)	
İntestinal Metaplazi				<0,001
Yok	85(88,5) ^a	10(45,5) ^b	13(33,3) ^b	

Var	11(11,5) ^a	12(54,5) ^b	26(66,7) ^b	
Displazi				<0,001
Yok	92(95,8) ^a	14(63,6) ^b	21(53,8) ^b	
Var	4(4,2) ^a	8(36,4) ^b	18(46,2) ^b	
Tümör varlığı				<0,001
Yok	95(99) ^a	18(81,8) ^b	24(61,5) ^b	
Var	1(1) ^a	4(18,2) ^b	15(38,5) ^b	
Polip varlığı				<0,001
Yok	95(99) ^a	21(95,5) ^{a,b}	29(74,4) ^b	
Var	1(1) ^a	1(4,5) ^{a,b}	10(25,6) ^b	
NEHH alt tipi				<0,001
Diffüz	23(24) ^a	1(4,5) ^a	5(12,8) ^a	
Lineer	38(39,6) ^a	6(27,3) ^{a,b}	4(10,3) ^b	
Mikronodüler	9(9,4) ^a	3(13,6) ^a	4(10,3) ^a	
Adenomatid	1(1) ^a	2(9,1) ^{a,b}	6(15,4) ^b	
Mix (Lineer+Nodüler)	25(26) ^a	10(45,5) ^{a,b}	20(51,3) ^b	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, n(%)

Sigara kullanım oranı ve obezite gastrin düzeyi normal olan hastalarda, alkol kullanım oranı gastrin düzeyi 150-400 olan hastalarda, kronik ppi kullanım oranı gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda en yüksek oranda görülmüştür ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gastrin düzeyine göre klinik özellikler

Değişkenler	Gastrin Düzeyi			p*
	Normal (n=96)	115-400 arası (n=22)	400 ve üzeri (n=39)	
Sigara				0,197
Yok	61(63,5)	15(68,2)	31(79,5)	
Var	35(36,5)	7(31,8)	8(20,5)	
Alkol				0,151
Yok	89(92,7)	20(90,9)	39(100)	
Var	7(7,3)	2(9,1)	0(0)	

Obezite				0,999
Yok	87(90,6)	20(90,9)	36(92,3)	
Var	9(9,4)	2(9,1)	3(7,7)	
Kronik ppi kullanımı				0,466
Yok	53(55,2)	11(50)	17(43,6)	
Var	43(44,8)	11(50)	22(56,4)	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, n(%)

Gastrin düzeyi ile otoimmün hastalıklar arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Otoimmün hastalık görülme oranının en yüksek olduğu grup gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalardır. Hashimoto, psöriazis ve çölyak hastalıklarının en yüksek olduğu grup gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalardır. Graves en çok gastrin düzeyi normal olan hastalarda görülür iken, romatoid artrit ve tip 1 DM olan hastaların tamamı yine gastrin düzeyi normal olan gruptaki hastalardan oluşmaktadır (Tablo 9).

Tablo 9. Gastrin düzeyine göre otoimmün hastalıklar

Değişkenler	Gastrin Düzeyi			p*
	Normal (n=96)	115-400 (n=22)	arası 400 ve üzeri (n=39)	
Otoimmün Hastalık				0,887
Yok	66(68,8)	16(72,7)	26(66,7)	
Var	30(31,2)	6(27,3)	13(33,3)	
Hashimoto				0,460
Yok	80(83,3)	17(77,3)	29(74,4)	
Var	16(16,7)	5(22,7)	10(25,6)	
Graves				0,826
Yok	93(96,9)	21(95,5)	38(97,4)	
Var	3(3,1)	1(4,5)	1(2,6)	
Tip 1 DM				0,999
Yok	94(97,9)	22(100)	39(100)	
Var	2(2,1)	0(0)	0(0)	
Psöriazis				0,611

Yok	94(97,9)	22(100)	37(94,9)	
Var	2(2,1)	0(0)	2(5,1)	
Çölyak				0,514
Yok	91(94,8)	22(100)	36(92,3)	
Var	5(5,2)	0(0)	3(7,7)	
Romatoid Artrit				0,322
Yok	91(94,8)	22(100)	39(100)	
Var	5(5,2)	0(0)	0(0)	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, n(%)

Ortanca yaş değeri NEHH alt tipi diffüz olan grupta 49(38-62), lineer olan grupta 57(45-67), mikronodüler olan grupta 53(45-64), adenamotid olan grupta 53(45-61) ve mix olan grupta 58(49-67) yıl olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,027). Yapılan ileri analizlerde farkın diffüz ve mix tip arasında olduğu anlaşılmıştır (p=0,015). Diffüz tipteki hastaların yaşları mix tipteki hastaların yaşlarına göre anlamlı olarak daha düşüktür. Cinsiyet ile NEHH alt tipleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,121) (Tablo 10).

Tablo 10. NEHH alt tiplerine göre sosyodemografik özellikler

Değişkenler	NEHH alt tipleri					p
	Diffüz (n=71)	Lineer (n=202)	Mikronodüler (n=79)	Adenamatid (n=17)	Mix (Lineer+Nodüler) (n=142)	
Yaş (yıl)	49(38-62)	57(45-67)	53(45-64)	53(45-61)	58(49-67)	0,027 ^k
Cinsiyet						0,121*
Erkek	31(43,7)	76(37,6)	27(34,2)	2(11,8)	46(32,4)	
Kadın	40(56,3)	126(62,4)	52(65,8)	15(88,2)	96(67,6)	

^k Kruskal Wallis H test, med(IQR)

*Pearson ki-kare testi, Monte Carlo exact test, n(%)

NEHH alt tipleri ile atrofik gastrit ($p=0,576$) ve h. pylori ($p=0,674$) arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İntestinal metaplazi ve displazi lineer tipte adenamotid ve mix tipe göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Tümör varlığı diffüz tipte %1,4, lineer tipte %0,5, mikronodüler tipte %1,3, adanamotid tipte %35,3, mix tipte %8,5 oranındadır. Tümör varlığı ile ilgili yapılan analizde lineer tipte oran adenamotid ve mix tipe göre daha az, adenamotid tipte diğer tüm gruplara göre en yüksek, bulunmuştur ($p<0,001$). Polip varlığı NEHH alt tipleri ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 11).



Tablo 11. NEHH alt tiplerine göre endoskopik bulgular

Değişkenler	NEHH alt tipleri					p*
	Diffüz (n=71)	Lineer (n=202)	Mikronodüler (n=79)	Adenamatid (n=17)	Mix (Lineer+Nodüler) (n=142)	
Atrofik Gastrit						0,576
Yok	55(77,5)	171(84,7)	66(83,5)	15(88,2)	110(77,5)	
Hafif	14(19,7)	29(14,4)	13(16,5)	2(11,8)	30(21,1)	
Orta	2(2,8)	2(1)	0(0)	0(0)	1(0,7)	
Şiddetli	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,7)	
H. Pylori						0,674
Yok	38(53,5)	105(52)	37(46,8)	7(41,2)	64(45,1)	
Hafif	30(42,3)	81(40,1)	40(50,6)	8(47,1)	69(48,6)	
Orta	2(2,8)	10(5)	1(1,3)	2(11,8)	6(4,2)	
Şiddetli	1(1,4)	6(3)	1(1,3)	0(0)	3(2,1)	
Intestinal Metaplazi						0,001
Yok	59(83,1) ^{a,b}	172(85,1) ^b	62(78,5) ^{a,b}	9(52,9) ^a	100(70,4) ^a	
Var	12(16,9) ^{a,b}	30(14,9) ^b	17(21,5) ^{a,b}	8(47,1) ^a	42(29,6) ^a	
Displazi						0,001
Yok	67(94,4) ^{a,b}	192(95) ^b	75(94,9) ^{a,b}	13(76,5) ^a	118(83,1) ^a	
Var	4(5,6) ^{a,b}	10(5) ^b	4(5,1) ^{a,b}	4(23,5) ^a	24(16,9) ^a	

Tümör varlığı						<0,001
Yok	70(98,6) ^{a,b}	201(99,5) ^b	78(98,7) ^{a,b}	11(64,7) ^c	130(91,5) ^a	
Var	1(1,4) ^{a,b}	1(0,5) ^b	1(1,3) ^{a,b}	6(35,3) ^c	12(8,5) ^a	
Polip varlığı						0,069
Yok	68(95,8)	190(94,1)	76(96,2)	13(76,5)	130(91,5)	
Var	3(4,2)	12(5,9)	3(3,8)	4(23,5)	12(8,5)	

*Pearson ki-kare testi, Monte Carlo exact test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, n(%)

Sigara kullanımı en çok adenamotid tipte, alkol kullanımı en çok lineer tipte, obezite en çok mikronodüler tipte, kronik ppi kullanımı en çok adenamotid tipte görülmekle birlikte, sigara kullanımı (p=0,388), alkol kullanımı (p=0,753), obezite (p=0,240) ve kronik ppi kullanımı (p=0,114) ile NEHH alt tipleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 12. NEHH alt tiplerine göre klinik özellikler

Değişkenler	NEHH alt tipleri					p*
	Diffüz (n=71)	Lineer (n=202)	Mikronodüler (n=79)	Adenamotid (n=17)	Mix (Lineer+Nodüler) (n=142)	
Sigara						0,388
Yok	50(70,4)	140(69,3)	61(77,2)	10(58,8)	107(75,4)	
Var	21(29,6)	62(30,7)	18(22,8)	7(41,2)	35(24,6)	
Alkol						0,753

Yok	68(95,8)	189(93,6)	77(97,5)	16(94,1)	136(95,8)	
Var	3(4,2)	13(6,4)	2(2,5)	1(5,9)	6(4,2)	
Obezite						0,240
Yok	63(88,7)	178(88,1)	68(86,1)	16(94,1)	134(94,4)	
Var	8(11,3)	24(11,9)	11(13,9)	1(5,9)	8(5,6)	
Kronik ppi kullanımı						0,114
Yok	52(73,2)	121(59,9)	55(69,6)	9(52,9)	83(58,5)	
Var	19(26,8)	81(40,1)	24(30,4)	8(47,1)	59(41,5)	

*Pearson ki-kare testi, Monte Carlo exact test, n(%)

Otoimmün hastalık görülme oranı mix tipte en fazladır. Hastalıklar tek tek incelendiğinde ise Hashimoto, Çölyak ve romatoid artrit görülme oranı en fazla mix tipte, Graves diffüz tipte en fazladır. Tip 1 DM olan 2 hastanın biri diffüz diğeri mix tiptedir. Psöriazis görülme oranı ise lineer ve mikronodüler tiplerde daha yüksek orandadır. Ancak NEHH alt tiplerine göre otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. NEHH alt tiplerine göre otoimmün hastalıklar

Değişkenler	NEHH alt tipleri					p*
	Diffüz	Lineer	Mikronodüler	Adenomatid	Mix (Lineer+Nodüler)	
	(n=71)	(n=202)	(n=79)	(n=17)	(n=142)	
Otoimmun Hastalık						0,477

Yok	55(77,5)	152(75,2)	65(82,3)	15(88,2)	105(73,9)	
Var	16(22,5)	50(24,8)	14(17,7)	2(11,8)	37(26,1)	
Hashimoto						0,902
Yok	62(87,3)	170(84,2)	69(87,3)	15(88,2)	119(83,8)	
Var	9(12,7)	32(15,8)	10(12,7)	2(11,8)	23(16,2)	
Graves						0,727
Yok	68(95,8)	196(97)	78(98,7)	17(100)	138(97,2)	
Var	3(4,2)	6(3)	1(1,3)	0(0)	4(2,8)	
Tip 1 DM						0,309
Yok	70(98,6)	202(100)	79(100)	17(100)	141(99,3)	
Var	1(1,4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,7)	
Psöriazis						0,713
Yok	70(98,6)	197(97,5)	77(97,5)	17(100)	141(99,3)	
Var	1(1,4)	5(2,5)	2(2,5)	0(0)	1(0,7)	
Çölyak						0,242
Yok	69(97,2)	199(98,5)	79(100)	17(100)	137(96,5)	
Var	2(2,8)	3(1,5)	0(0)	0(0)	5(3,5)	
Romatoid Artrit						0,548
Yok	69(97,2)	196(97)	77(97,5)	17(100)	134(94,4)	
Var	2(2,8)	6(3)	2(2,5)	0(0)	8(5,6)	

*Pearson ki-kare testi, Monte Carlo exact test, n(%)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü'nde 1 temmuz 2021-1 temmuz 2022 yılları arasında üst gis endoskopisi yapılan ve alınan biyopsi örneğinde nöroendokrin hücre hiperplazisi tanısı alan 511 katılımcı dâhil edilmiştir. Bu hastalardan da 157'sinin gastrin düzeyi istenmişti ve sonuçlanmıştı. Bu hastaların yaş, cinsiyet, Hashimoto tiroiditi ve Tip 1 DM başta olmak üzere eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar, kronik ppi kullanımı, sigara ve alkol kullanımı, obezite varlığı, gastrin düzeyi, endoskopik eşlik eden bulgular nöroendokrin hücre hiperplazisi histolojik alt tiplerini inceledik.

NEHH saptanan 511 hastanın %64,4'ü kadın, %35,6'sı erkek olup kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır. Literatürde de NEHH saptanan hastaların kadın cinsiyette daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup çalışmamız literatürü destekler niteliktedir (44, 81). Cinsiyet dağılımı ile gastrin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$). Gastrin düzeyi normal olan grubun %55,2'si, 115-400 arası olan grubun %72,7'si, 400 ve üzeri olan grubun %79,5'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Yapılan ileri analizlerde farkın gastrin düzeyi normal olan grup ile 400 ve üzeri olan grup arasında olduğu anlaşılmıştır. Gastrin düzeyi yüksek olan hastalarda NET görülme sıklığının daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar olup, çalışmamızda da gastrin düzeyi yüksek hastaların daha çok kadın cinsiyette olması, NET görülen hastaların çoğunluğunun kadın olduğunu desteklemektedir (33, 43, 44).

NEHH saptanan hastaların yaş ortalaması $54,59\pm14,46$ yıl olup, literatürde de çalışmaların NEHH olgularının sıklıkla 50 yaş üstünde görülmesini destekler nitelikte sonuca varılmıştır (43). Yaş ortalaması gastrin düzeyi normal olanlarda $47,73\pm13,66$ yıl, 115-400 arasında olanlarda $56,5\pm13,33$ yıl, 400 ve üzeri olanlarda $56,1\pm11,94$ yıl olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Gastrin düzeyi normal olan grubun yaş ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$ ve $p=0,001$). Gastrin düzeyinin artışı NEHH ve ilerlemesi ile NET oluşumu ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar mevcut olduğundan, bu bulgular NEHH ve NET'in yaş ile sıklığının artışı da desteklemiş olmaktadır.

Çalışmamızda NEHH saptanan 511 hastanın %81,6'sında gastrik atrofi saptanmadı. Atrofik gastriti hafif olan 88 (%17,2), orta olan 5 (%1,0) ve şiddetli olan 1 (%0,2) hasta bulunmaktadır. Ancak Solcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün atrofik gastritte mide fundusunda

paryetal hücrelerin kaybı ve buna cevap olarak artan gastrin salgısı mevcut olduğunu, uzun süreli hipergastrinemini de laboratuvar hayvanlarında ECL hücre proliferasyonunu ortaya çıkardığı, NEHH, nöroendokrin hücre displazisini ve NET'i arttırdığını göstermiştir (14). Literatürde NEHH oluşumunun genellikle atrofik gastrit zemininde olduğu düşünülmekte olan çalışmalar ağırlıkta olup, çalışmamızda literatürdeki verilerle uyuşmayan tartışmalı bir veri ortaya çıkmıştır (2,14,82). Hastaların %81.6 gibi büyük bir kesiminde atrofik gastrit olmaması NEHH gelişiminde atrofik gastritin tek başına etkili olmadığı ve bu konuda daha kapsamlı, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

H. Pylori varlığının mide atrofisi, metaplazi ve displazi gibi prekanseröz lezyonları ve hücre proliferasyonu da arttırdığı gösterilmiştir(56). Çalışmamızda NEHH saptanan hastalarında H. pylorisi olmayan 251 (%49,1), hafif olan 228 (%44,6), orta olan 21 (%4,1) ve şiddetli olan 11 (%2,2) hasta bulunmaktadır. Hastaların %50.9'unda H. Pylori saptanmış olup kontrol grubumuz olmadığı için kıyaslanamamış olup, NEHH etyolojisinde H.Pylori'nin rol oynayıp oynamadığı konusunda net bilgi vermemektedir. Yapılan çalışmalarda H. pylori pozitif hastalar, yine H. Pylori negatif hastalar ile kıyaslandığında NEHH sıklığının daha fazla olduğunu gösterilmiştir. NET ile ilişkisi ise hala tartışmalıdır. Bordi C. ve arkadaşlarının çalışmasında NET ile ilişkili olduğu olan veriler mevcut iken Lundell L. ve arkadaşlarının 16 çalışmadan hazırladıkları derlemede ise H. Pylori ve NEHH ilişkisini desteklemekte iken NET ile ilişkisi gösterilememiştir (54).

NEHH saptanan hastalarda intestinal metaplazi 402 (%78,7) hastada yok iken 109 (%21,3) hastada vardır. Displazi ise hastaların %9,0'unda (n=46) saptanmıştır. Tümörü olan 21 (%4,1), polipi olan 34 (%6,7) hasta bulunmaktadır. .

NEHH alt tipleri %13,9 diffüz, %39,5 lineer, %15,5 mikronodüler, %3,3 adenomatoid, %27,8 mix (Lineer+Nodüler) saptanmış olup en sık saptanan alt tip lineer tip saptanmıştır. NEHH alt tiplerinin sıklığı hakkında da sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ülkemizde Uz. Dr. Sıdika Betül Petekkaya' nın Cumhuriyet Üniversitesi'nde yaptığı çalışmasında NEHH alt tipleri incelenmiş olup, 145 nöroendokrin hücre hiperplazili hastanın %39 mikronodüler tip, %29 lineer tip, %15 basit tip, %0.7 mikroglandüler tip, %15'inin ise hiperplazi tipi mix tip veya belirtilmemiştir.En sık görülen mikronodüler tip ardından lineer tip olarak saptanmıştır (83). Uz. Dr. Burcu Çoban'ın yaptığı çalışmada NEHH saptanmış 196 hastada en sık NEHH histolojik alt tipi lineer+mikronodüler (%62.8), NET olan hastalarda en sık bulunan alt tip ise diffüz tip (%41.6)

olarak saptanmıştır (84). Literatürde saptanmış net bir sıklık sıralaması olmayıp çalışmamızda 511 hastada daha geniş bir kesitte bakılmış olup literatüre kaynak olarak sunmaktayız.

Çalışmamızda NEHH alt tipleri ile sosyodemografik özellikle kıyaslandığında, ortanca yaş değeri NEHH alt tipi diffüz olan grupta 49(38-62), lineer olan grupta 57(45-67), mikronodüler olan grupta 53(45-64), adenomatid olan grupta 53(45-61) ve mix olan grupta 58(49-67) yıl olarak hesaplanmıştır ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$). Yapılan ileri analizlerde bu farkın diffüz ve mix tip arasında olduğu anlaşılmıştır ($p=0,015$). Diffüz tipteki hastaların yaşları mix tipteki hastaların yaşlarına göre anlamlı olarak daha düşüktür. Cinsiyet ile NEHH alt tipleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,121$) (Tablo 10). NEHH alt tipleri ile yaş arasındaki ilişki literatürde net bir şekilde belirten çalışma olmayıp, verilerimizi literatüre kaynak olarak sunmaktayız. Cinsiyet ile NEHH alt tipleri arasındaki ilişki ile ilgili de sınırlı veriler olmakla beraber, alt tipler ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadığı kanısını destekler niteliktedir (83).

Hastaların gastrin düzeyleri incelendiğinde gastrin düzeyi normal olan 96 (%61,1), 115-400 arasında olan 22 (%14,0), 400 ve üzeri olan 39 (%24,8) hasta olduğu görülmüştür (Tablo 4, Grafik 2). Çalışmamızda gastrin düzeyleri ile endoskopik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde atrofik gastrit ($p=0,930$) ve h. pylori ($p=0,580$) varlığı ile anlamlı bir ilişki olmadığı anlaşılmıştır. Bilinen, çoğu çalışmada yer alan patofizyolojiyi destekleyen verilerle çelişen bir veri ortaya çıkmıştır. Aklorhidri-hipoklorhidri nedeniyle serum gastrin inhibisyonu gerçekleşmemektedir (66). Özellikle otoimmün atrofik gastritli hastalarda; paryetal hücrelere karşı antikor gelişmesi sonucu azalan asiditeye sekonder olarak artan gastrin seviyesi arttığı, kronik otoimmün atrofik gastritli hastalarda mide nöroendokrin tümörleri ve adenokarsinomların gelişimi açısından yüksek riskli olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup gastrin seviyesi ile atrofik gastrit arasında anlamlı ilişki çıkmamış olması tartışmalı bir veri doğurmuştur (62,67).

İntestinal metaplazi, displazi ve tümör varlığı gastrin düzeyi normal olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bu üç bulgu gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda en yüksek bulunmuştur ancak gastrin düzeyi 150-400 arası olan hastalar ile 400 ve üzeri olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Hipergastrinemi durumunda özellikle gastrin düzeyi >400 olan hastalarda nöroendokrin tümöre dönüşüm riskinin yükseldiğini desteklemektedir.

Polip varlığı ile gastrin düzeyi arasında da anlamlı istatistik fark saptanmıştır. Polip varlığı gastrin düzeyi normal olan hastalarda %1, 150-400 arası olan hastalarda %4,5, 400 ve üzeri olan hastalarda %25,6 olarak hesaplanmıştır ve gastrin düzeyi normal olan hastalar ile 400 ve

üzeri olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde polip varlığının NEHH ve NET etyolojisinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcut olup tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber, ikisinin de atrofik gastrit zemininde oluşan hipergastrinemi ile ilişkisi olduğunu düşündüren çalışmaları destekler niteliktedir(55).

NEHH alt tipleri ile gastrin düzeyleri arasındaki fark da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Diffüz ve mikronodüler tiplerde farklılık gözlenmez iken lineer, adenamotid ve mix tiplerde gastrin düzeyi normal olan hastalar ile 400 ve üzeri olan hastalar arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur. Lineer tip, gastrin düzeyi normal olan hastalarda daha yüksek iken, adenamotid ve mix tip gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 7). Displazi ve tümör varlığının gastrin düzeyi >400 olan grupta daha sık görüldüğünden yola çıkarak, NET olasılığının adenamotoid ve mix tipte daha sık görüleceğini düşündürmektedir. Literatürde özellikle lineer alt tipin NET oluşumu için daha riskli alt grup olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, gastrin düzeyinin de anlamlı daha yüksek olması beklenirken, çalışmamızda lineer tipin gastrin düzeyi normal olan hastalarda daha yüksek görülüyor oluşu literatürle tartışmalı bir veri ortaya koymuştur. Bu konu ile ilgili çalışmalar kısıtlı olduğundan, daha geniş bir hasta kesitinde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (85).

NEHH alt tipleri ile atrofik gastrit ($p=0,576$) ve h. pylori ($p=0,674$) arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Literatürde ise H. Pylori'nin lineer ve mikronodüler alt tipte daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (54). İntestinal metaplazi ve displazi lineer tipte adenamotid ve mix tipte göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Tümör varlığı diffüz tipte %1,4, lineer tipte %0,5, mikronodüler tipte %1,3, adenamotid tipte %35,3, mix tipte %8,5 oranındadır. Tümör varlığı ile ilgili yapılan analizde lineer tipte oran adenamotid ve mix tipte göre daha az, adenamotid tipte diğer tüm gruplara göre en yüksek, bulunmuştur ($p<0,001$). Polip varlığı NEHH alt tipleri ile ilişkili bulunmamıştır (Tablo 11). Adenamotoid ve mix tipte tümör varlığının daha sık olması ve gastrin düzeyinin de bu iki grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olması, NET ile gastrin düzeyindeki yüksekliğin ilişkisini de desteklemektedir (33).

NEHH oluşumunda otoimmün hastalıkların ve otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (53). Çalışmamızda NEHH saptanmış 511 hastanın %23,3'ünde ($n=119$)

otoimmün bir hastalık bulunmaktadır. Hastalıklar ayrı ayrı incelendiğinde hastaların %14,9'unda Hashimoto, %2,7'sinde Graves, %0,4'ünde tip 1 DM, %1,8'inde psöriazis, %2,0'inde Çölyak, %3,5'inde romatoid artrit olduğu görülmüştür. Çalışmamızda karşılaştıracak bir kontrol grubu mevcut olmayıp, toplumun genelinde otoimmün hastalıkların %10 civarında görüldüğüne dair çalışmalar mevcut (51). Ayrıca yine Dr. Sıdıka Betül Petekkaya'nın çalışmasında NEHH saptanmış 145 olgudan oluşan hasta grubunda %9 Hashimoto tiroiditi, % 2 Graves hastalığı olan hasta mevcuttu. Kontrol grubunda ise %3 katılımcı Hashimoto, %0.5 katılımcı Graves hastasıydı. Otoimmün tiroid hastalığı ve NEHH ilişkisini destekler nitelikteydi (82). Uz. Dr. Burcu Çoban'ın yaptığı çalışmada ise, NEHH saptanan 196 hastanın 65'ine yani %33,1'ine otoimmün hastalık (otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 dm, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Psöriyazis, Liken Planus, İnflamatuvar barsak hastalığı) eşlik ediyordu. En sık olarak 27 hastada Hashimoto tiroiditi (%13.8), 20 hastada Tip 1 DM (%10.2) görülmekteydi (84). NEHH saptanan 511 hastamızda %23,3 otoimmün hastalık saptanmış olması literatürde otoimmün hastalıklar ve NEHH arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Dr. Burcu Çoban'ın yaptığı çalışmada Tip 1 DM %10,2 gibi oranlar elde edilmişken bizim çalışmamızda NEHH görülen olguların %0,4'ünde Tip 1 DM saptanmış olup literatürü destekleyecek güçlü bir veri bulunamamıştır. NEHH saptanan hastalar ile Psöriazis, Çölyak ve Romatoid artrit ayrı ayrı görülme sıklıklarını karşılaştıracak ise literatürde yeterli veri yoktur. Çalışmamızda kontrol grubu olmaması ve kontrol grubu ile kıyaslama yapılmamış olmaması çalışmamızın eksiği olup, kontrol grubu ile yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalarla daha güvenilir sonuçlar elde etmek mümkün olabilir.

Gastrin düzeyi ile otoimmün hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak otoimmün hastalık görülme oranının en yüksek olduğu grup gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalardır. Hashimoto, psöriazis ve çölyak hastalıklarının en yüksek olduğu grup gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalardır. Graves en çok gastrin düzeyi normal olan hastalarda görülür iken, romatoid artrit ve tip 1 DM olan hastaların tamamı yine gastrin düzeyi normal olan gruptaki hastalardan oluşmaktadır (Tablo 9). Otoimmün hastalıkların gastrin düzeyi >400 olan hastalarda daha sık görülüyor olması, hipergastrinemi- NEHH- NET ile otoimmüniye arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Otoimmün hastalıklar arasında NEHH ile ilişkisi diğerlerine göre daha net gösterilen ve daha sıklıkla görülen Hashimoto'nun da gastrin düzeyi >400 olan grupta görülmesi yine literatürü destekler niteliktedir (51,53,83). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemediği için bu konuda da daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların %28,0'i sigara, %4,9'u ise alkol kullandıklarını belirtmişlerdir. Obezitesi olan hastaların oranı %10,2 olarak hesaplanmıştır. Kronik ppi kullanan hasta sayısı ise 191'dir (%37,4) (Tablo 3).

Sigara kullanım oranı ve obezite gastrin düzeyi normal olan hastalarda, alkol kullanım oranı gastrin düzeyi 150-400 olan hastalarda, kronik ppi kullanım oranı gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda en yüksek oranda görülmüştür ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çalışmamızda sigara kullanımı gastrin düzeyi normal olan hastalarda sıklıkla görülmüş olup NEHH ile ilişkisi gösterilememiştir. Literatürde Haugvik S-P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara ile NET arasında kuvvetli ilişki bulunmuş olup literatür ile çelişkilidir, alkol kullanımının gastrin düzeyi 150-400 olan hastalarda sıklıkla görülmüş olması NEHH ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle beraber istatistiksel anlamlı bir değer saptanmamıştır, literatürde de NEHH ile alkol arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır (57).

Literatürde NEHH ile kronik ppi kullanımının arasındaki ilişkisi literatürde tartışmalı olsa da, NEHH ile kronik ppi kullanımının ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Kronik PPI kullanımının hipoasidite oluşturarak gastrin düzeyini arttırdığı, artan gastrin düzeyinin de NEHH'e yol açtığı mekanizması üzerinde durulmaktadır (54,55). Çalışmamızda da kronik ppi kullanımı olan hastaların gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda en sık görülmüş olması bunu desteklemektedir.

Sigara kullanımı en çok adenamotid tipte, alkol kullanımı en çok lineer tipte, obezite en çok mikronodüler tipte, kronik ppi kullanımı en çok adenamotid tipte görülmekle birlikte, sigara kullanımı ($p=0,388$), alkol kullanımı ($p=0,753$), obezite ($p=0,240$) ve kronik ppi kullanımı ($p=0,114$) ile NEHH alt tipleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde NEHH alt tipleri ile sigara, alkol, obezite ve kronik ppi kullanımının ilişkilendirildiği ve yol gösterecek çalışmaya rastlanmadı, mevcut verilerimizi literatüre kaynak olarak sunmaktayız.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 1 temmuz 2021-1 temmuz 2022 yılları arasında üst gis endoskopik biyopsi ile nöroendokrin hücre hiperplazisi tanısı alan 511 katılımcı dâhil edilmiştir. Bu hastalardan 157'sinin gastrin düzeyi istenmişti ve sonuçlanmıştı. Nöroendokrin hücre hiperplazisi ile ilgili sınırlı sayıda hasta ile sınırlı sayıda çalışma olduğu için literatüre katkıda bulunacağımızı düşünmekteyiz.

- 1) NEHH saptanan 511 hastanın %64,4'ü kadın olup kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır. NEHH saptanan hastaların yaş ortalaması $54,59 \pm 14,46$ yıl olarak hesaplanmıştır. Yaş ortalaması gastrin düzeyi normal olan grubun yaş ortalaması diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$ ve $p=0,001$). Cinsiyet dağılımı ile gastrin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$). Gastrin düzeyi normal olan grubun %55,2'si, 115-400 arası olan grubun %72,7'si, 400 ve üzeri olan grubun %79,5'i kadın hastalardan oluşmaktadır. Yapılan ileri analizlerde farkın gastrin düzeyi normal olan grup ile 400 ve üzeri olan grup arasında olduğu anlaşılmıştır. NEHH'in 50 yaş üstünde ve kadınlarda daha sık görüldüğünü destekleyen veriler elde edildi.
- 2) NEHH alt tipleri %13,9 diffüz, %39,5 lineer, %15,5 mikronodüler, %3,3 adenamatoid, %27,8 mix (Lineer+Nodüler) saptanmış olup en sık lineer tip saptanmıştır.
- 3) NEHH alt tipleri incelendiğinde, lineer tip gastrin düzeyi normal olan hastalarda daha yüksek iken, adenamatoid ve mix tip gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). NET dönüşüm riskinin adenamatoid ve mix tipte daha fazla olduğunu düşündürmüştür.
- 4) NEHH alt tipleri ile ortanca yaş analizi yapıldığında, alt tiplerden diffüz ve mix tip arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut olup diffüz tipteki hastaların yaşları mix tipteki hastaların yaşlarına göre daha düşüktür ($p=0,015$).
- 5) NEHH alt tiplerine göre otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$). Ancak otoimmün hastalık görülme oranı mix tipte en fazladır.
- 6) Sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite ve kronik ppi kullanımı ile NEHH alt tipleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmak ile birlikte sigara kullanımı en çok adenamatoid tipte, alkol kullanımı en çok lineer tipte, obezite en çok mikronodüler tipte, kronik ppi kullanımı en çok adenamatoid tipte görülmektedir.
- 7) NEHH alt tipleri ile atrofik gastrit ($p=0,576$), helicobacter pylori ($p=0,674$), polip varlığı ile arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İntestinal metaplazi ve displazi lineer tipte adenamatoid ve mix tipe göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Bu da yine adenamatoid ve mix tipte NET'e dönüşümün daha riskli olduğunu desteklemektedir. Tümör varlığı ile ilgili yapılan analizde lineer tipte oran en az, adenamatoid tipte diğer tüm gruplara göre en yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

- 8) NEHH patogenezinde atrofik gastrit olduğuna dair çalışmalar bulunsa da çalışmamızda NEHH saptanan 511 hastanın %81,6'sında gastrik atrofi saptanmadı ve literatürle çelişen bir veri elde edildi.
- 9) Gastrin düzeyleri ile atrofik gastrit ($p=0,930$) ve helicobacter pylori ($p=0,580$) varlığı ile anlamlı bir ilişki olmadığı anlaşılmıştır. Gastrin düzeyi yüksek hastalarda atrofik gastritin daha sık görülmesi beklenmekte olup literatürle çelişkili bir veri elde edildi. İntestinal metaplazi, displazi ve tümör varlığı gastrin düzeyi yüksek olan hastalarda, özellikle gastrin düzeyi >400 olan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Gastrin düzeyi >400 olan hastalarda nöroendokrin tümöre dönüşüm riskinin yükseldiğini desteklemektedir. Polip varlığı gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalarda gastrin düzeyi normal olan hastalara göre daha fazla saptanmıştır olup NEHH ile polip varlığı arasındaki ilişkiyi desteklemiştir ($p<0,001$).
- 10) Gastrin düzeyi ile sigara kullanımı, alkol kullanımı, obezite, kronik ppi kullanımı gibi faktörler ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kronik ppi kullanım oranı, gastrin düzeyi >400 olan hastalarda daha sık görüldüğü gözlenmiştir ($p>0,05$). Bu da yine kronik ppi kullanımının NEHH etyolojisinde rol oynadığını destekler niteliktedir.
- 11) Gastrin düzeyi ile otoimmün hastalıklar arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak bu konuda yapılacak daha geniş katılımlı ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır, çünkü istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemese de otoimmün hastalık görülme oranının en yüksek olduğu grup gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalardır. Hashimoto, psöriazis ve çölyak hastalıklarının en yüksek olduğu grup gastrin düzeyi 400 ve üzeri olan hastalardır.

7. KAYNAKLAR

1. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis— pathogenesis, pathology and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(9):529.
2. Solcia, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan A, Falkmer S, et al. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion*. 1988;41(4):185-200.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(18):3063-72. E
3. Ciaccio C. Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. *CR Soc Biol*. 1906;1:76.):366-72.
4. Solcia E, Fiocca R, Rindi G, Villani L, Luinetti O, Burrell M, et al. Endocrine tumors of the small and large intestine. *Pathology-Research and Practice*. 1995;191.
5. Håkanson R, Owman C. Concomitant histochemical demonstration of histamine and catecholamines in enterochromaffin-like cells of gastric mucosa. *Life sciences*.1967;6(7):759-66.
6. Håkanson R, Lilja B, Owman C. Properties of a new system of amine-storing cells in the gastric mucosa of the rat. *European journal of pharmacology*. 1967;1(3):188-99.
7. Klöppel G, “Neuroendocrine neoplasms: Two families with distinct features unified in one classification (German version),” *Pathologe*, 2019;vol. 40, no. 3, pp. 211–219, doi: 10.1007/s00292-019-0594-3.
8. Hall JE, Guyton Ve Hall Tıbbi Fizyoloji, 13.baskı, sayfa. 426, Elsevier, 1168, 2017.
9. R. K. Murray and Granner D.K, Harper Biyokimya, 31. baskı, 179, Lange, 803, 2004.
10. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The lancet oncology*. 2008;9(1):61-72.
11. DeLellis RA. “The neuroendocrine system and its tumors: an overview,” *Am. J. Clin. Pathol*, 2001; vol. 115 Suppl, no. May, pp. 5–16.

12. Nissinen M, Panula P. Histamine-storing cells in the oxyntic mucosa of the rat stomach: a transmission electron microscopic study employing fixation with carbodiimide. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1993;41(9):1405-12.
13. Sundler F. Gastric endocrine cell typing at the light microscopic level. The stomach as an endocrine organ. 1991:9-26.
14. Solcia E, Rindi G, Silini E, and Villani L, "Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis," *Baillieres. Clin. Gastroenterol*, vol. 7, no. 1, pp. 149–165, 1993, doi: 10.1016/0950-3528(93)90035-Q.
15. Siddique ZL, Drozdov I, Floch J, Gustafsson BI, Stunes K, Pfragner R, et al, "KRJ- I and bon cell lines: Defining an appropriate enterochromaffin cell neuroendocrine tumor model," *Neuroendocrinology*, vol. 89, no. 4, pp. 458–470, 2009, doi: 10.1159/000209330.
16. Norton JA, Foster DS, Ito T, and Jensen RT, "Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*, vol. 47, no. 3, pp. 577–601, 2018, doi: 10.1016/j.ecl.2018.04.009.
17. Sternberg SS. *Histology for pathologists*: Lippincott-Raven; 1997.
18. Hall JE. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*, 13.baskı, sayfa. 419, Elsevier, 1168, 2017.
19. Petrovsky N, "Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction," *Immunol. Cell Biol*, vol. 79, no. 4, pp. 350–357, 2001, doi: 10.1046/j.1440- 1711.2001.01029.x.
20. Barret KE, Barman SM, and Boitano S, *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, 5. Baskı, s:245, Güneş Tıp Kitabevi, 533, 2019.
21. Barret KE, Barman SM, and Boitano S, *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*, 5. Baskı, s:347, 533, Lange, 2019.
22. Kumar V, Abbas A, and Robbins SL. *Robbins Basic Pathology*, Tenth Edition pp 87, Elsevier, 933, 2017.

23. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage J. the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1071-84.
24. Cockburn AN, Morgan CJ, Genta RM. Neuroendocrine proliferations of the stomach: a pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Advances in anatomic pathology*. 2013;20(3):148-57.
25. Solcia E, Rindi G, Larosa S, Capella C. Morphological, molecular, and prognostic aspects of gastric endocrine tumors. *Microsc Res Tech*. 2000;48(6):339-48.
26. Strosberg JR, Whitcomb DC. Clinical characteristics of well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors arising in the gastrointestinal and genitourinary tracts.
27. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human pathology*. 2004;35(12):1440-51.
28. Filik L, “Gastrik Nöroendokrin Tümörler,” *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, vol 16, no. 2, pp. 133-135, 2012.
29. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2011;40(1):1-18, vii.
30. Bordi C, Yu J, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, et al, “Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases,” *Cancer*, vol. 67, no. 3, pp. 663–672, 1991, doi: 10.1002/1097- 0142(19910201)67:3-663::AID-CNCR2820670323 -3.0.CO;2-L.
31. Kidd M, Modlin IM, Tang LH, Haven N, Vamc WH, and Haven W, “Gastrin and the Enterochromaffin-Like Cell :,” vol. 8062, no. 203, pp. 209–217, 1998.
32. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):659-73.
33. Zhao CM, Bakke I, Tostrup-Skogaker N, Waldum HL, Hakanson R, and Chen D, “Functionally impaired, hypertrophic ECL cells accumulate vacuoles and lipofuscin bodies: An

ultrastructural study of ECL cells isolated from hypergastrinemic rats,” *Cell Tissue Res*, 2001, vol. 303, no. 3, pp. 415–422, doi: 10.1007/s004410000326.

34. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1071-84.

35. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):645-660.

36. Delle Fave G, Marignani M, Corleto VD, Angeletti S, D'Ambra G, Ferraro G, et al, “Progression of gastric enterochromaffin-like cells growth in Zollinger-Ellison syndrome and atrophic body gastritis patients,” *Dig. Liver Dis*, vol. 34, no. 4, pp. 270–278, 2002, doi: 10.1016/S1590-8658(02)80147-5.

37. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(2):185-93.

38. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1717-51.

39. Williams WT, “Carcinoid tumors,” *South. Med. J*, vol. 53, no. 5, pp. 629–632, 1960, doi: 10.1097/00007611-196005000-00018.

40. Demir M, E. Bölge, “Mide karsinoid tümörleri Gastric carcinoid tumours,” vol. 50, no. 2, pp. 73–79, 2011.

41. Bordi C, D’Adda T, Pilato FP, Ferrari C. Carcinoid (ECL cell) tumor of the oxyntic mucosa of the stomach: a hormone-dependent neoplasm? *Progress in surgical pathology*: Springer; 1988. p. 177-95.

42. Van Eeden S, Offerhaus GJA. Historical, current and future perspectives on gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Virchows Archiv*. 2006;448(1):1-6.

43. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC cancer*. 2014;14(1):147.
44. Huguet I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;104(2):105-11.
45. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335-1342.
46. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-3072.
47. Kloppel G., Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Aug;19(4):507-
48. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* (2014) 21(3):R153–63. 10.1530/erc-13-0125
49. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: A nation-wide epidemiologic study from Sweden. *International journal of cancer*. 2001;94(3):444-8.
50. Taal BG, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1)(Suppl. 1):3-7.
51. Castoro C, “Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution,” *J. Endocrinol. Invest*, vol. 39, no. 7, pp. 779–784, 2016, doi: 10.1007/s40618-016-0445-5.
52. Merrill SY. and Mu Y, “Thyroid autoimmunity as a window to autoimmunity: An explanation for sex differences in the prevalence of thyroid autoimmunity,” *J. Theor. Biol*, vol. 375, pp. 95–100, 2015, doi: 10.1016/j.jtbi.2014.12.015.

53. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine*. 2017;96(1).
54. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;42(6):649-63.
55. Cavalcoti F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S. Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence? *Scandinavian Journal of gastroenterology*. 2015;50(11):1397-403.
56. Meining A, Morgner A, Miehlke S, Bayerdörffer E, and Stolte M, "Atrophy- metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: A reality or merely an hypothesis?" *Bailliere's Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*, vol. 15, no. 6, pp. 983–998, 2001, doi: 10.1053/bega.2001.0253.
57. Haugvik S-P, Basim Ibrahim I, Hedenstroem P, Valente R, Hayes AJ, Siuka D, et al. Smoking, alcohol and family history of cancer as risk factors for small intestinal neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52(8):797-802.
58. Freston JW, Borch K, Marka SJ, Carlsson E, Creutzfeldt W, Hakanson R, et al, "Effects of hypochlorhydria and hypergastrinemia on structure and function of gastrointestinal cells - A review and analysis," *Dig. Dis. Sci*, vol. 40, no. 2 Supplement, 1995, doi: 10.1007/BF0221487
59. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al, "Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis," *J. Gastroenterol*, vol. 50, no. 1, pp. 58– 64, 2015, doi: 10.1007/s00535-014-0934-2.
60. Bordi C, Yu J, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, et al, "Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases," *Cancer*, vol. 67, no. 3, pp. 663–672, 1991, doi: 10.1002/1097- 0142(19910201)67:3-663::AID-CNCR2820670323 -3.0.CO;2-L.

61. Köseoğlu H, O. Ersoy, “Mide Karsinoidleri,” Güncel Gastroenteroloji Dergisi, vol. 21, no. 3, pp. 232-245, 2017.
62. Nehme F, Rowe K, Palko W, Tofteland N, and Salyers W, “Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach,” Clin. J. Gastroenterol, vol. 13, no. 3, pp. 299–307, 2020, doi: 10.1007/s12328-019-01074-7.
63. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, and Pisegna JR, “Autoimmune atrophic gastritis: Current perspectives,” Clin. Exp. Gastroenterol, vol. 10, pp. 19–27, 2017, doi: 10.2147/CEG.S109123.
64. Silveira PA, Wilson WE, Esteban LM, Jordan MA, Van Driel IR, and Baxter AG, “Identification of the Gasa3 and Gasa4 autoimmune gastritis susceptibility genes using congenic mice and partitioned, segregative and interaction analyses,” Immunogenetics, vol. 53, no. 9, pp. 741–750, 2001, doi: 10.1007/s00251-001- 0391-y.
65. Baxter AG, Jordan MA, Silveira PA, Wilson WE, and Van Driel IE, “Genetic control of susceptibility to autoimmune gastritis,” Int. Rev. Immunol, vol. 24, no. 1–2, pp. 55–62, 2005, doi: 10.1080/08830180590884404.
66. Özdemir Ü, Öztaş E, Karayığit A, Ünal B, Özer İ, 7. Gastroenteroloji Kongre Kitapçığı, chapter 32, s:107, 2019
67. Terao S, Suzuki S, Yaita H, Kurahara K, Shunto J, Furuta T, et al, “Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics,” Dig. Endosc, vol. 32, no. 3, pp. 364–372, 2020, doi: 10.1111/den.13500.
68. Gürbüz Y, Müezzinoğlu B, Şentürk Ö. İntestinal Metaplazi: Müsin İçeriğinin Analizi ve Helicobacter Pylori Birlikteliği. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology. 2000;11(2):49-56.
69. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process— first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. Cancer research. 1992;52(24):6735-40.

70. Filipe M, Potet F, Bogomoletz W, Dawson P, Fabiani B, Chauveinc P, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*. 1985;26(12):1319.
71. Waldum HL, Kleveland PM, Brenna E, Bakke I, Qvigstad G, Martinsen TC, et al. Interactions between gastric acid secretagogues and the localization of the gastrin receptor. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):390-3.
72. M Zhao C, Chen D. The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(1):98-108.
73. Håkanson R, Tielemans Y, Chen D, Andersson K, Mattsson H, Sundler F. Time- dependent changes in enterochromaffinlike cell kinetics in stomach of hypergastrinemic rats. *Gastroenterology*. 1993;105(1):15-21.
74. Larson H. Plasma gastrin and gastric enterochromaffin-like cell activation and proliferation: studies with omeprazole and ranitidin intact and antrectomized rats. *Gastroenterology*. 1986;90:391-9.
75. Tielemans Y, Chen D, Sundler F, Håkanson R, Willems G. Reversibility of the cell kinetic changes induced by omeprazole in the rat oxyntic mucosa: an autoradiographic study using tritiated thymidine. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(2):155- 60.
76. Dayal Y, Wolfe HJ. Hyperplastic proliferations of the gastrointestinal endocrine cells. *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas: CRC Press Boca Raton*; 1991. p. 34-67.
77. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2012;26(6):791-802.
78. Lyubimova N, Churikova T, Kushlinskii N. Chromogranin as a biochemical marker of neuroendocrine tumors. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2016;160(5):702-4.
79. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, Pokieser P, Teleky B, Lechner G. Dedicated multidetector CT of the stomach: spectrum of diseases. *Radiographics*. 2003;23(3):625-44.
80. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P, et al. Classification and grading of gastritis The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161–81.

81. Yu J-Y, Wang L-P, Meng Y-H, Hu M, Wang J-L. Classification of gastric neuroendocrine tumors and its clinicopathologic significance. World journal of gastroenterology. 1998;4(2):158.
82. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C. Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. The American journal of surgical pathology. 1995;19:S1-7.
83. Petekkaya, Sıdıka Betül. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında Yapılan Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopilerinde Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi Saptanan Hastaların Epidemiyolojik Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, 2021.
84. Çoban, Burcu. Nöroendokrin Hücre Hiperplazisi Saptanan Olguların Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları ile Histopatolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, 2020.
85. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(5):1582-1591.

