



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ SAPTANAN
OLGULARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. BURCU ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2020



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖROENDOKRİN HÜCRE HİPERPLAZİSİ SAPTANAN
OLGULARIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE HİSTOPATOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

DR. BURCU ÇOBAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MÜJDE SOYTÜRK

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fırat Bayraktar hocamız ve tüm hocalarıma,

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, hoşgörü, anlayış ve sabrından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Müjde Soytürk ve Dr. Öğr. Üyesi Göksel Bengi hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm sıkıntıları ve mutlulukları beraber paylaştığım değerli dostum Dr. Rümeysa Çolak'a ve birlikte çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma, olmazsa olmazlarım Dilan Deniz'e ve İpek Gündoğan'a teşekkür ediyorum.

Yoldaşım, sırdaşım, çok değerli ablam İnci Çoban İnce'ye hayatıma kattığı her şey için minnetarım.

Hayatımın her anında bana en büyük desteği vermiş olan anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TABLolar	ii
ŞEKİLLER	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1 Tanım ve Tarihçe	6
2.2 Epidemiyoloji	7
2.3 Etiyoloji	8
2.4.NET Sınıflandırması ve Evrelemesi.....	16
2.5. Prognostik Faktörler	20
2.6 Semptom ve Bulgular	20
2.7. Tanı.....	21
2.8 Tedavi.....	23
2.9 Prognoz.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLÖLAR

Tablo 1. DSÖ Sınıflamasına Göre NET Sınıflaması

Tablo 2. gNET'lerin Klinik ve Histolojik Özelliklerine Sınıflandırması

Tablo 3. Fonksiyonel NET'lere Bağlı Spesifik Durumlar

Tablo 4. NEHH'li Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5. NEHH'li Olguların Laboratuvar Bulguları

Tablo 6. NEHH'li Olguların Endoskopik ve Histopatolojik Özellikleri

Tablo 7. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

Tablo 8. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırması

Tablo 9. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Endoskopik Görünümleri

Tablo 10. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Endoskopik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırması

Tablo 11. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 12. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 13. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Endoskopik Görünümlerinin Karşılaştırması

Tablo 14. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Endoskopik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1. Oksintik mukozada atrofik gastrit histolojik görünümü. Glandüler dokunun kaybı ve mononükleer hücre infiltrasyonu (Hematoksilin ve eozin boyama (H&E), x100)

Şekil 2. Gastrik İntestinal Metaplazi (İM). (a) Komplet Tip, goblet hücreleri ve fırçamsı kenarlı enterositler (ek büyütmede) ile Paneth hücreleri (ok ile işaretli). (b) İnkomplet Tip, farklı boyut ve şekillerde intrasitoplazmik müsin damlacıkları içeren, fırçamsı kenar kaybı gösteren kolonik hücreler. [H&E; orijinal büyütme, × 400; ek büyütme, × 1.000]

Şekil 3. Atrofik gastrit histolojik görünümü. (1) İntestinal Metaplazi. (2) Paneth Hücre Metaplazisi. (H&E; orijinal büyütme x40). Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı Arşivi.

Şekil 4. Mide gastrine bağımlı (tip I ve II) ECL hücre tümörlerinin indüksiyonunda yer alan mekanizmanın ana hatları (Borid ve ark.)

Şekil 5. ECL hücre proliferasyonları. Anti-kromogranin antikoru ile boyama. A, Lineer Hiperplazi. B, Noduler Hiperplazi. C, Adenomatoid Hiperplazi. D, Displazi

Şekil 6. İyi diferansiye gNET'in (x 200) histolojik kesitleri: A) H&E; B) kromogranin A pozitifliği; C) Sinaptofizin pozitifliği; D) Ki-67 nükleer proliferatif indeks <2; E) %50-60 Ki-67; F) %70-80 Ki-67

Şekil 7. gNET histolojik görünümü. Kromogranin A ile boyanma (x100). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı Arşivi.

Şekil 8. Gastrik korpusta multipl tip 1 gNET'lerin endoskopik görüntüsü. Gastrik korpusta tip 1 gNET'in yakın endoskopik görüntüsü. Tip 1 gNET'in EUS görüntüsü. Lezyon hipoekoik ve submukoza ile sınırlıdır. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Arşivi.

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

APCA: Anti-parietal hücre antikoru

APUD: Amin prekürsör uptake dekarboksilasyon

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca19-9: Kanser antijeni 19-9

CEA: Karsinoembriyonik antikor

Cg A: Kromogranin A

CCK2: Kolesistokinin-2

CCKB: Kolesistokinin reseptör-B

Cm: Santimetre

COX: Siklooksijenaz

CRP: C reaktif protein

DM: Diyabetes Mellitus

DNES: Diffüz nöroendokrin sistem

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DEUTFH: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

EC: Enterokromaffin

ECL: Enterokromaffin benzeri

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon

ENETS: Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği

ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon

ESMO: European Society for Medical Oncology

EUS: Endoskopik ultrason

5-FU: 5-Fluorourasil

GEP: Gastroenteropankreatik

GHRH: Growth hormon-releasing hormon

GIS: Gastrointestinal sistem

gNET: Gastrik nöroendokrin tümör

HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HCT: Hematokrit

H&E: Hematoksilen ve eozin

HGB: Hemoglobin

5-HIAA: 5-Hidroksiindolasetik asit

HPF: High power field

H2RB: Histamin2-reseptör blokeri

5-HT: 5-Hidroksitriptamin

H. pylori: Helicobakter Pylori

İHK: İmmunohistokimyasal

İM: İntestinal metaplazi

KAG: Kronik atrofik gastrit

LDH: Laktat dehidrogenaz

LYM: Lenfosit

MEN: Multipl Endokrin Neoplazi

Mm: Milimetre

MR: Magnetik rezonans

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEHH: Nöroendokrin hücre hiperplazisi

NET: Nöroendokrin tümör

NEU: Nötrofil

NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

NSE: Nöron spesifik enolaz

OİTH: Otoimmün tiroid hastalığı

PET-CT: Pozitron emisyon tomografi – bilgisayarlı tomografi

PLR: Platelet-lenfosit oranı

PLT: Platelet

PPI: Proton pompa inhibitörü

PRRT: Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi

SEER: Sürveyans, epidemiyoloji ve sonuçları

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

ZES: Zollinger-Ellison sendromu

WBC: Lökosit

ÖZET

Amaç: Nöroendokrin hücre hiperplazi (NEHH)'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini, laboratuvar, radyolojik ve endoskopik bulgularını, gastrik biyopsi histopatolojik özelliklerini değerlendirmek, aynı zamanda NEHH zemininde nöroendokrin tümör (NET) gelişiminde rol oynayan faktörleri araştırmaktır.

Materyal ve metot: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında takipli, 01.10.2010 – 01.10.2019 tarihleri arasında üst GIS endoskopisi yapılmış ve mide biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde NEHH saptanmış, 18 yaş ve üzeri toplam 196 hasta (118 kadın, 78 erkek, ortalama yaş 61.2 ± 13.0) dahil edilmiştir. Hastalar NET bulunan ve bulunmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış ve belirlenen demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik özellikleri incelenmiştir. Ayrıca kontrol endoskopisi bulunan hastalar NEHH gerileyenler ve gerilemeyenler olarak iki alt gruba ayrılmış ve benzer parametreler bu iki grup arasında da değerlendirilmiştir.

Bulgular: En sık NEHH histolojik alt tipi lineer+mikronodüler (%62.8), NET olan hastalarda en sık bulunan alt tip ise basit/diffüz tiptir (%41.6) ($p < 0.01$). NEHH zemininde NET gelişme oranı %5.6'dır (11/196) ve NET gelişimi için geçen süre ortalama 40 aydır (3 ay- 11 yıl). NET bulunan ve bulunmayan hastalarda demografik bulgular, sigara-alkol kullanımı, ilaç kullanımı, başlangıç semptomu, laboratuvar bulguları [hemogloblin (HGB), hematokrit (HCT), lökosit (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM), trombosit (PLT), laktat dehidrogenaz (LDH), sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 19-9 (Ca19-9), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR)], görüntüleme bulguları ve histopatolojik özellikleri [atrofi, intestinal metaplazi (İM), *Helicobakter pylori* (*H. pylori*) varlığı] açısından farklılık saptanmazken, endoskopide polip varlığı ve histopatolojik incelemede displazi varlığı NET olan grupta anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0.01$ ve $p < 0.01$). NEHH gerileyen ve gerilemeyen hastalar arasında da yukarıda sayılan parametreler açısından fark saptanmamıştır.

Sonuç: NEHH bulunan olguların %5.6'sında ortalama 40 ay içinde NET ortaya çıkmıştır. NEHH zemininde NET gelişimini n gördüren iki faktör; endoskopide polip varlığı ve histopatolojik incelemede displazi varlığıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik atrofik gastrit, Nöroendokrin hücre hiperplazisi, Nöroendokrin tümör



ABSTRACT

Objectives: This is the research of demographic, clinical, laboratory, imaging and histopathological factors that may play a role in the relationship between neuroendocrine cell hyperplasia (NECH) and neuroendocrine tumor (NET). It is aimed to raise awareness about NECH, which is considered a precancerous and reversible lesion, and to contribute to a limited number of studies in the literature.

Material and Method: The study was followed up in the Department of Gastroenterology at Dokuz Eylul University Hospital, and upper GIS endoscopy was performed between October 2010 and October 2019, and a total of 196 patients, years of age 18 and over was included in the pathological examination of gastric biopsy materials (118 women, 78 men, mean age 61.2 ± 13.0). Patients were divided into two groups as those with and without NET during the follow-up period. Some demographic, clinical, laboratory, imaging, and histopathological parameters were investigated. In addition, patients with control endoscopy were divided into two subgroups as NECH decline and non-decline, and the same factors were evaluated between these two groups.

Results: The most common NECH histological subtype is linear+micronodular (62.8%), while the most common subtype in patients with NET is the simple/diffuse type (41.6%) and is significant between the groups with and without NET ($p < 0.01$). NET development rate on the NEHH ground is 5.6% (11/196) and the average time taken for NET development is 40 months (3 months-11 years). Demographic findings, cigarette-alcohol use, medication use, baseline symptom, laboratory findings (hemoglobin (HGB), hemotocrit (HCT), leukocyte (WBC), neutrophil (NEU), lymphocyte (LYM), platelet (PLT), lactate dehydrogenase (LDH), sedimentation, C reactive protein (CRP), carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen 19-9 (Ca19-9), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR)], there was no difference between the groups in terms of imaging findings and histopathological features [presence of atrophy, intestinal metaplasia (IM), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)], while the presence of polyp in endoscopy and the presence of dysplasia in the histopathological examination

showed a significant difference in favor of the group with NET ($p=0.01$ and $p<0.01$, respectively).

Conclusion: Two factors that predict the move from NECH to NET; the presence of polyp in endoscopy and the presence of dysplasia in histopathological examination.

Keywords: Chronic atrophic gastritis, Neuroendocrine cell hyperplasia, Neuroendocrine tumor



1. GİRİŞ VE AMAÇ

NEHH, enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerin neoplastik olmayan proliferasyonudur ve NET'e ilerleme potansiyelleri sebebiyle premalign lezyon olarak kabul edilmektedir. Midede başlıca gastrinin ECL hücreleri üzerindeki trofik etkisiyle basit hiperplaziden lineer ve mikronodüler hiperplaziye, sonrasında displaziye ve en nihayetinde NET gelişimine ilerleme olduğu gösterilmiştir (1, 2).

NEHH'in klinik ve laboratuvar özellikleri, görüntüleme bulguları ya da endoskopik görünüm açısından ayırt edici bir bulgusu yoktur. Ancak eşlik eden NET varlığında, tümörün lokalizasyonuna ve fonksiyonel olanların salgıladığı hormona göre farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir (3). NEHH tanısında altın standart, şüphelenilen olgularda endoskopik biyopsiyle histopatolojik incelemedir (4). Premalign bir lezyon olması sebebiyle aralıklı endoskopik biyopsi takibi önerilmektedir (5). Ancak bilindiği kadarıyla tüm hiperplaziler tümöre ilerlememekte, predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla geri döndürülebilmekte ve az bir kısmı birkaç yıl ile daha uzun bir süre sonrasında NET'e dönüşüm gösterebilmektedir (6).

Literatürde NEHH olgularının özelliklerini ortaya koyan, NEHH'den NET'e gidişte rol oynayan faktörlerin tespitiyle ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı; merkezimizde tanı alan NEHH'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, eşlik eden endoskopik lezyonlarını, histopatolojik özelliklerini, izlem sıklığını ve izlemindeki histopatolojik bulgularını değerlendirmek, aynı zamanda NEHH ile NET ilişkisinde rol oynayan faktörleri araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

1870 yılında Heidenheim tarafından ilk olarak köpeklerin mide mukozasında dikromat çözeltilerle boyanmış hormon üreten endokrin hücrelerinin tanımlanmasıyla histomorfoloji ve histopatoloji üzerine yapılan araştırmalar yoğunlaşmıştır. 1906'da Ciaccio bu hücrelerin boyanma özelliklerinin adrenal kromaffin hücrelerle benzer olduğunu söylemiş ve bu yüzden onları "enterokromaffin (EC)" hücreler olarak tanımlamıştır (7). 1966 yılında Hakanson ve Owman, sıçanların oksintik mukozasında 5-hidroksitriptamin (5-HT) içeren EC hücrelerine morfolojik olarak benzer hücreler keşfetmiş ve bunları "ECL" hücreler olarak adlandırılmışlardır (8, 9). 1980'li yıllarda Solcia ve ark. ECL hücreli tümörlerinin gelişimine yol açan, çoğu kronik atrofik gastrit (KAG) zemininde gelişen, öncül premalign/proliferatif lezyonların büyüme evrelerinin histopatolojik sınıflandırmasını yapmıştır (2).

Diffüz nöroendokrin sistem (DNES) hücreleri, nöral krestten köken alan, çeşitli aktif peptid hormonların üretiminden sorumlu, vücudun en büyük endokrin sistemini oluşturan hücre grubudur (10). Sinaptofizin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromogranin A (Cg A) gibi nöral hücre ilişkili proteinleri eksprese edebilmektedirler (11). Farklı terminolojilerde APUD (Amin prekürsör uptake dekarboksilasyon) hücreleri, argirofilik veya argentaffin hücreler gibi isimlerle de yer almaktadırlar (10).

Midede İmmünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle tespit edilen ve mukozaya yayılım gösteren çok sayıda endokrin hücre tipi olup, bunlar toplam mukoza hücrelerinin %0,5 ila %1'ini oluşturmaktadır. Bunlar arasında ECL hücreleri korpusta oksintik mukozada özellikle esas hücrelere bitişik, daha sıklıkla derin mukoza katmanlarına yerleşmiş, histamin salgılayan, küçük, düzensiz şekilli hücreler olup midedeki toplam nöroendokrin hücrelerinin de %30-50'sini oluşturmaktadırlar (12, 13). G hücreleri ise midede gastrin salınımından sorumlu olup, antrum ile pilor mukozasının boyun bölgesinde bulunur ve buradaki nöroendokrin hücrelerinin yaklaşık %50'sini oluşturur (14). Ayrıca EC hücreleri (serotonin); D hücreleri (somatostatin); A hücreleri (glukagon); A-benzeri hücreler (ghrelin); X hücreleri, midedeki diğer endokrin hücre gruplarını oluşturmaktadırlar (15).

NEHH, nöroendokrin hücrelerinin neoplastik olmayan proliferasyonunu belirten morfolojik bir terimdir, toplam hücre kütlelerinde bir artışı (mukozada birim alan başına hücre sayısında en az iki kat artış) ifade etmektedir (2). NET ise nöroendokrin sistem hücrelerinden kaynaklanan nöroamin ve peptid salgılayabilen, yavaş büyüme eğilimi gösteren tümörlerdir (11). NET'lerin %60–90'ı gastrointestinal ve pankreatik sistemde gelişmekte olup, akciğer, timus, adrenal gland, mesane, larinks gibi organlar diğer yerleşim yerlerini oluşturmaktadır (16). Gastrin 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).

Çoğu zaman eş anlamlı terminolojiler gibi düşünülse de Karsinoid tümör kavramı, GİS'teki EC hücrelerden köken alan ve serotonin salgılayabilen fonksiyonel tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır. (19, 20). Karsinoid sendrom ise hastaların %10'undan daha azında karşımıza çıkmaktadır. İleum ve jejunum gibi midgut orijinli tümörlerde daha sık görülmektedir. Semptomlarını genellikle epizodik olarak ortaya çıkan; flushing (%84), diyare (%70), bronkokonstrüksiyon ve wheezing (%17), miyopati (%7), ciltte hiperpigmentasyon (%5) oluşturmaktadır (10, 21).

2.2 Epidemiyoloji

Çeşitli nedenlerle endoskopi yapılmış hastaların yaklaşık %10'unda NEHH görülebilmektedir (22). NET ise tüm GİS tümörlerinin %0,2'sini, gNET ler ise GİS'teki tüm NET'lerin %11'ini oluşturmaktadır (23). NET, en sık 5. ve 6. dekatta görülmektedir. Tanı anı anında ortalama yaş 63'tür. Yaşla birlikte sıklığı da artmaktadır (24). Ayrıca birinci derece akrabalarda NET öyküsü olması, iyi eğitim ve büyük şehirlerde doğma, NET gelişimi için risk olarak gösterilmiştir (25).

2.3 Etiyoloji

NET etiyojisine bakıldığında, özellikle riskli coğrafi bölgelerde, eşlik eden çevresel ve kişisel faktörlerin [yaş, cinsiyet, non-steroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı, sigara ve alkol kullanımı gibi], eşlik eden bazı hastalıkların [*H. pylori* enfeksiyonu, Zollinger Ellison sendromu (ZES) ve multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 gibi] ve bazı endoskopik ve histopatolojik bulguların [gastrik polip, KAG, İM, NEHH veya nöroendokrin hücre displazisi gibi] hastalık gelişiminde rol oynadıkları düşünülmektedir (26).

2.3.1. Kronik PPI Kullanımı

Histamin 2-reseptör blokerleri (H2RB) ve/veya PPI kullanımı hiperasiditeyi baskılayarak serum gastrin düzeylerinde artışa sebep olur. Kronik PPI kullanıcılarının yaklaşık %20 ile %25'inde orta derecede hipergastrinemi (200 ila 400 pg / mL) ve yaklaşık %1'inde ciddi hipergastrinemi (> 400 pg / mL) gelişmektedir (26). Ancak çoğu kronik PPI kullanıcısının G veya ECL hücre miktar ve dağılımında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Bununla birlikte bazı hastalarda genellikle lineer ECL hücre hiperplazisi geliştiği tespit edilmiştir (27, 28). Hayvan deneylerinde indüklenen bu hipergastrinemi ortamında oksintik mukozada ECL hücreli tümör ve bitişik mukoza alanında da ECL hücre hiperplazisinin de eşlik ettiğini saptamıştır (29-31). Buna karşın son 25 yılda dünya çapında milyonlarca hastaya PPI reçete edilmiş olmasına rağmen dökümente edilen NET insidansı bu sayıya paralel gitmemiştir.

2.3.2. NSAID ve Aspirin

Gastrik mukozal bariyer ve sitoproteksiyonda en önemli rolü oynayan prostaglandinler GIS mukozasını zedelenmelere karşı korur. Aspirin ve diğer birçok NSAİİ türevi ise prostaglandin sentezini katalizleyen siklooksigenaz (COX) enzimini inhibe etmekte ve gastrik lümende topikal etkiyle epitelyal hasar oluşturmaktadır (32). Öte yandan yapılan bazı çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun başta gastrointestinal kanserler olmak üzere, pek çok malign tümörde ve premalign süreçte arttığı saptanmıştır (33). NSAİİ'lerin NET hücrelerine etkisini araştıran invitro bir çalışmada hücre kültürlerinde COX-1 ve COX-2 ekspresyonu arttığı saptanmıştır (34). Ancak bu konuda literatürde yapılmış geniş çaplı bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3.3. *H. pylori* Enfeksiyonu

H. pylori enfeksiyonu dünyanın en yaygın enfeksiyonudur. Ülkemizde *H. pylori* enfeksiyonu %38.5 ile %78.5 arasında değişen prevalanslarda görülmektedir (35, 36). *H. pylori* ile mide kanseri arasında önemli bir ilişki olduğu ilk olarak epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiş ve *H. pylori* 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından 1. grup karsinogen olarak sınıflandırılmıştır (37). *H. pylori*'nin NET gelişimindeki etkisi açık değildir. Hayvan çalışmalarında NET gelişimine neden olabileceği (38) ve Japonlarda sporadik tip NET gelişiminde yer alabileceğine (39) dair veriler olsa da bunlar *H. pylori*'yi suçlamak için yeterli görülmemektedir. Kesinleşmiş bir risk faktörü olmasa da *H. pylori* varlığı gastrik adenokarsinom gelişme riskini artırdığı için biyopsi örneklerinde mutlaka çalışılmalıdır (4).

2.3.4. ZES ve MEN Tip 1

ZES (Gastrinoma), progresif ve persistan hipergastrinemiyle karakterize pankreasın non-beta hücreli adacık tümörüdür. Sporadik veya MEN-1 ilişkili olabilmektedir. Sporadik ZES'lerde NET riski MEN-1 ilişkili forma sahip olanlara göre en az 100 kat daha azdır. MEN 1+ZES olan hastaların %20-30'unda NET (özellikle tip 2 NET) gelişebilmektedir (40).

2.3.5. Gastrik Polipler

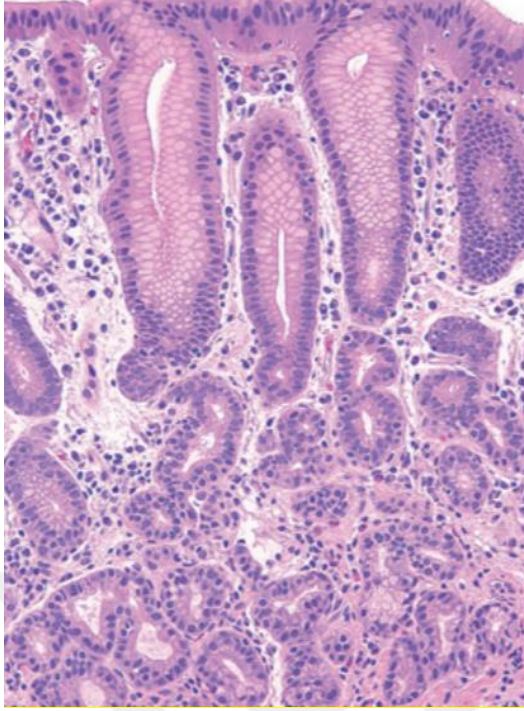
Gastrik polipler, mukozadan köken alan ve lümene doğru çıkıntı oluşturan sesil ya da saplı olabilen lezyonlardır (41). Endoskopik girişimler sırasında yaklaşık %2-6 oranında görülebilmektedirler (42). NEHH, hiperplastik poliplerin öncesinde, poliplerle eşzamanlı ya da sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Bu iki lezyon arasında bariz bir nedensel bağ bulunmamakla birlikte, her ikisinin de genellikle hipergastrinemi ilişkili atrofik mukoza zemininde ortaya çıktığı bilinmektedir (43). NET tip 1 vakalarının çoğundaysa korpus poliplerinin varlığı tipiktir; polip varlığı NET tip 1 riskini arttıran bir faktördür. Tüm gastrik poliplerin %0.6-2'sini NET'ler oluşturmaktadır (17). Poliplerin histopatolojisini tanımlarken endoskopik bulgularının (boyut, sayı, sesil / pediküle gibi) direkt ayırt edici bir özelliğinin

olmaması sebebiyle görülen tüm polipler çıkartılmalı ve histolojik olarak incelenmelidir (41).

2.3.6. KAG ve İM

KAG, uzun süreli mukozal inflamasyona adaptif bir yanıt olarak gelişen, korpusun T hücre aracılı progresif atrofisi ve sonuçta parietal ile esas hücrelerin kaybıyla karakterize bir patolojidir (Şekil 1). KAG insidansı çeşitli çalışmalarda % 0 ile % 10.9 arasında değişmekte, yaşla birlikte artmakta ve kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülmektedir (44, 45). Aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkili olduğu düşünülmektedir. Otoimmün tiroid hastalığı (OTH) olan hastaların 1/3'ünde ve Tip 1 Diyabetes Mellitusu (Tip 1 DM) olan hastaların %6-10'unda eşzamanlı KAG vardır (46). KAG gelişimine zemin hazırlayan en önemli iki faktör otoimmünite ve *H. pylori* enfeksiyonudur. İntrinsik faktör ve anti-parietal hücre antikor (APCA) pozitifliği veya aktif *H. pylori* enfeksiyonu yokluğu yardımcı olabilse de otoimmünite ve *H. pylori* ilişkili atrofik gastritin kesin ayrımı için evrensel kabul edilen bir kriter yoktur. (47). Bu sebeple *H. pylori* enfeksiyonu atrofik gastrit gelişimi için baskın olan faktör kabul edilmektedir (48).

Midede atrofi zemininde kaybedilen esas hücrelerle birlikte pepsinojen üretiminin ve dolayısıyla asit sekresyonunun azalmasıyla oluşan aklorhidrinin G hücrelerinde hiperplaziye sebep olduğu bilinmektedir. Artmış gastrin sekresyonu (genellikle >150 pg / mL) ECL hücrelerinde kronik stimülasyona neden olur (49-51). NEHH ile NET (özellikle tip 1), hemen her zaman KAG zemininde ortaya çıkmaktadır (52-54).



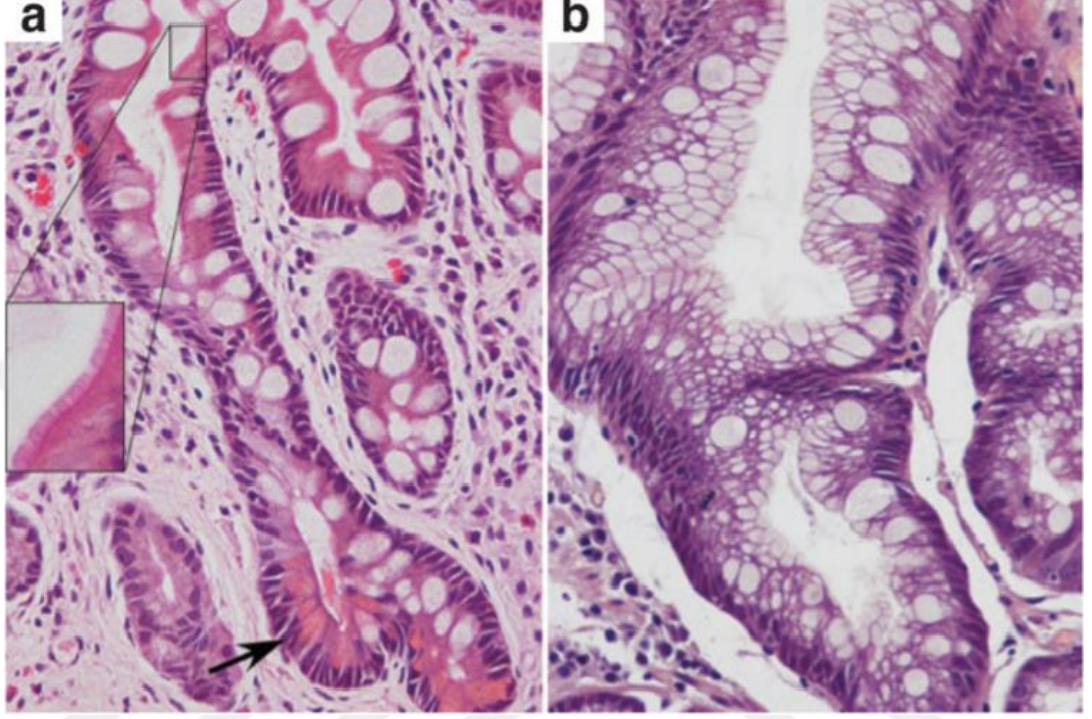
Şekil 1. Oksintik mukozada atrofik gastrit histolojik görünümü. Glandüler dokunun kaybı ve mononükleer hücre infiltrasyonu.

[Hematoksilin ve eozin (H&E) boyama, x100] (1).

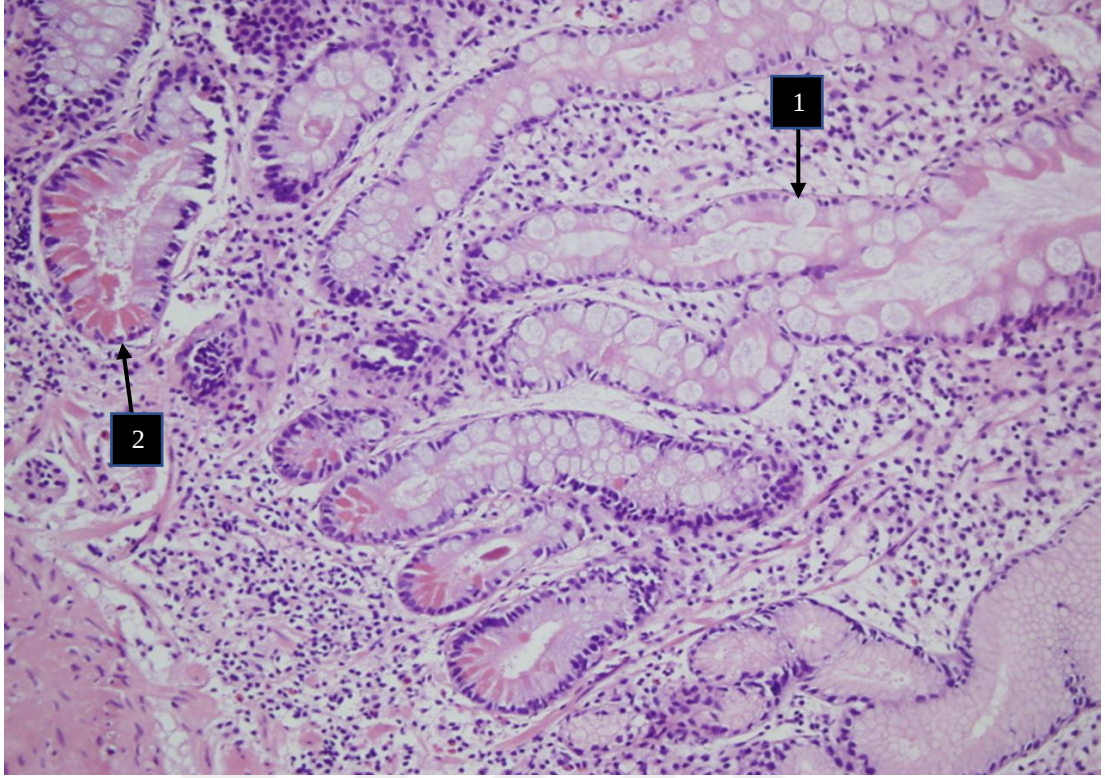
İM, KAG ile benzer kronik mukozal inflamasyona adaptif yanıt olarak gelişen bir prekanseröz lezyondur (55). Türkiye’de yapılan prevalans çalışmalarında total İM prevalansı %13-18 arası değişmekte, komplet İM inkomplet İM’den daha sık görülmektedir (56, 57). Filipe sınıflamasına göre 3 tipi vardır: Tip 1 (en sık görülen), komplet veya ince barsak tipi İM; Paneth hücreleri, Goblet hücreleri, fırçamsı kenarlı enterositler görülür, sıklıkla peptik ulcus ya da kronik gastrit gibi benign tablolara eşlik eder. Tip 2 (sülfomüsin negatif), inkomplet ya da kolonik tip İM; tipik kolumnar epitel varlığıyla karakterizedir. Tip 3 İM; sülfomüsin salgılayan kolon hücreleri ve arasına dağılmış Goblet hücreleri görülür, malignite varlığında çevre dokuda en sık izlenen İM formudur (Şekil 2). Ancak günlük pratiğimizde histopatolojik incelemelerde rutin olarak Filipe alt tiplendirilmesi yapılmamaktadır (58).

Her iki lezyonun da eşlik eden çevresel ve kişisel faktörlerle birlikte (yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, NSAİİ tedavisi, sigara ve alkol kullanımı, *H. pylori* enfeksiyonu gibi) gastrik kanserlere öncülük ettiği birçok çalışmada belirtilmiştir

(49, 59). KAG ve İM için gastrik kansere ilerleme oranları yıllık sırasıyla, %0-%2 ve %0-%10 aralığında değişmektedir (60).



Şekil 2. Gastrik İM. (a) Komplet Tip, goblet hücreleri ve fırçası kenarlı enterositler (ek büyütmede) ile Paneth hücreleri (ok ile işaretli). (b) İnkompaket Tip, farklı boyut ve şekillerde intrasitoplazmik mûsin damlacıkları içeren, fırçası kenar kaybı gösteren kolonik hücreler. (H&E; orijinal büyütme, $\times 400$; ek büyütme, $\times 1.000$) (61).

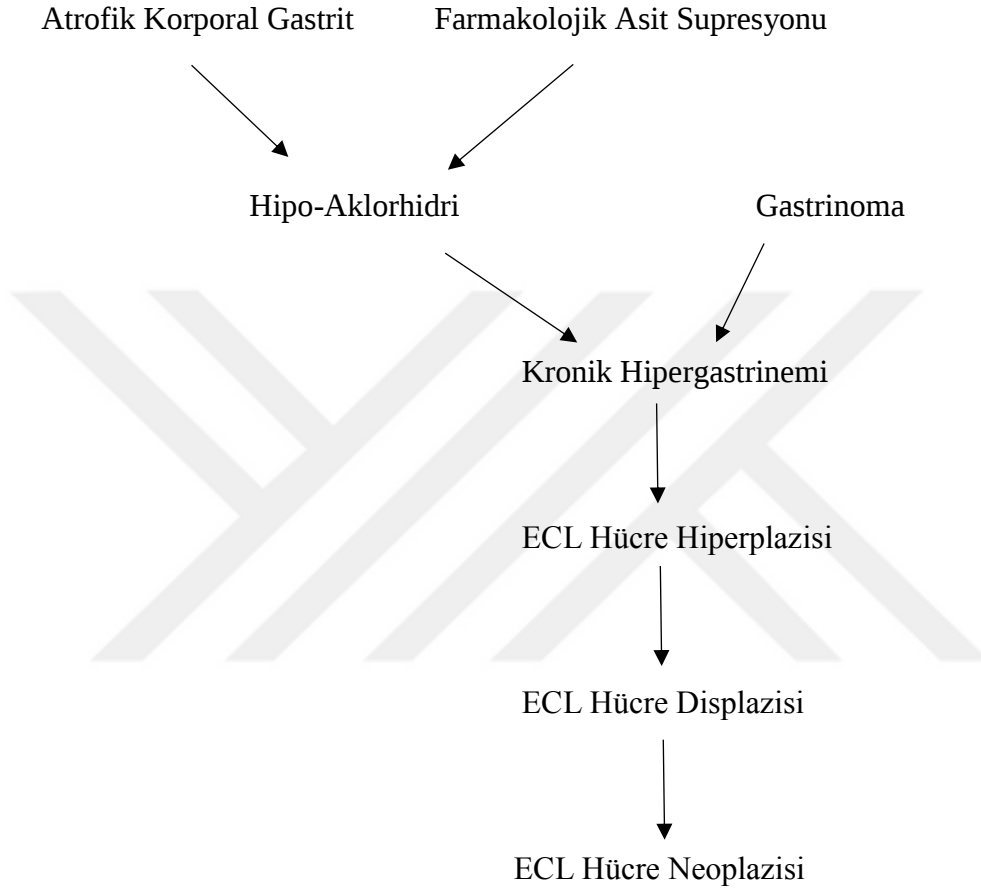


Şekil 3. Atrofik gastrit histolojik görünümü. (1) İntestinal Metaplazi. (2) Paneth Hücre Metaplazisi. (H&E; orijinal büyütme x40). Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı Arşivi.

2.3.7. Hiperplazi ve Displazi

Hiperplazi, hücrelerin morfolojik olarak değişime uğramadan anormal çoğalmasını ifade eder. 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 kolesistokin-2 (CCK2) reseptörlerine etki ederek ECL hücrelerinde histamin salgısını artırır, artan histamin de parietal hücrelerden asit sekresyonunu uyarır (62, 63). Gastrin aynı zamanda ECL hücrelerindeki mitojenik Reg proteinini uyararak normal ve/veya neoplastik ECL hücrelerin çoğalmasını da uyarmaktadır (64). Gastrinin etkisi günlerce sürerse ECL hücreleri hipertrofiyle; haftalar, aylar ve hatta yıllarca devam ederse hiperplazi, displazi ve sonuçta neoplaziyle cevap verir (18) (Şekil 3). Tip 1 gNET gelişimi için ECL hiperplazisi 13 kat risk artışına neden olabilmektedir (4, 65). Yapılan hayvan deneylerinde, hipergastrinemi sonrası 10. haftada ECL hücre sayısının iki katına, 20. haftada yaklaşık 4 katına ulaştığı gözlenmiştir (30, 66); gastrin

düzeyinin normale dönmesiyle de ECL hücre hipertrofisinin 5 gün gibi kısa bir sürede (67), ECL hücre hiperplazisinin ise yaklaşık 100 günde gerilediği gözlenmiştir (68).



Şekil 4. Mide gastrine bağımlı (tip I ve II) ECL hücre tümörlerinin induksiyonunda yer alan mekanizmanın ana hatları (Borid ve ark.) (69).

Histolojik olarak lineer hiperplazi, mikronoduler hiperplazi ve adenomatoid hiperplazi alt gruplarını içermektedir.

Lineer Hiperplazi: Milimetre (mm) başına 5 nöroendokrin hücrenin en az 2 lineer grubu veya 1 HPF (high power field) de 2 lineer grup olarak tanımlanmaktadır (6, 70).

Mikronodüler Hiperplazi: H&E boyası altında görülebilen en erken aşamadır ve muskularis mukozaya bitişik küçük nodüler hücre kümelerinin varlığı ile karakterizedir. Gastrik bezle (100-150 µm) ortalama aynı çapa sahiptir.

Adenomatoid Hiperplazi: Mikronodüler kümelerin bir ileri safhasıdır.

ECL hücre proliferasyonunun sınıflandırılması, neoplastik potansiyeli öngörmek ve riskli hasta gruplarının prognostik değerlendirmesini yapmak açısından önem taşımaktadır. Malignite potansiyellerinin olmasının yanısıra tüm hiperplazilerin tümöre ilerlemediğinin, çok az bir kısmının birkaç yıl veya daha uzun bir süre sonrasında NET' dönüşüğünün akılda tutulması önemlidir (6, 70). Ancak sonuçta prekanseröz lezyonlar olmaları sebebiyle aralıklı endoskopik biyopsilerle izlemi önerilmektedir.

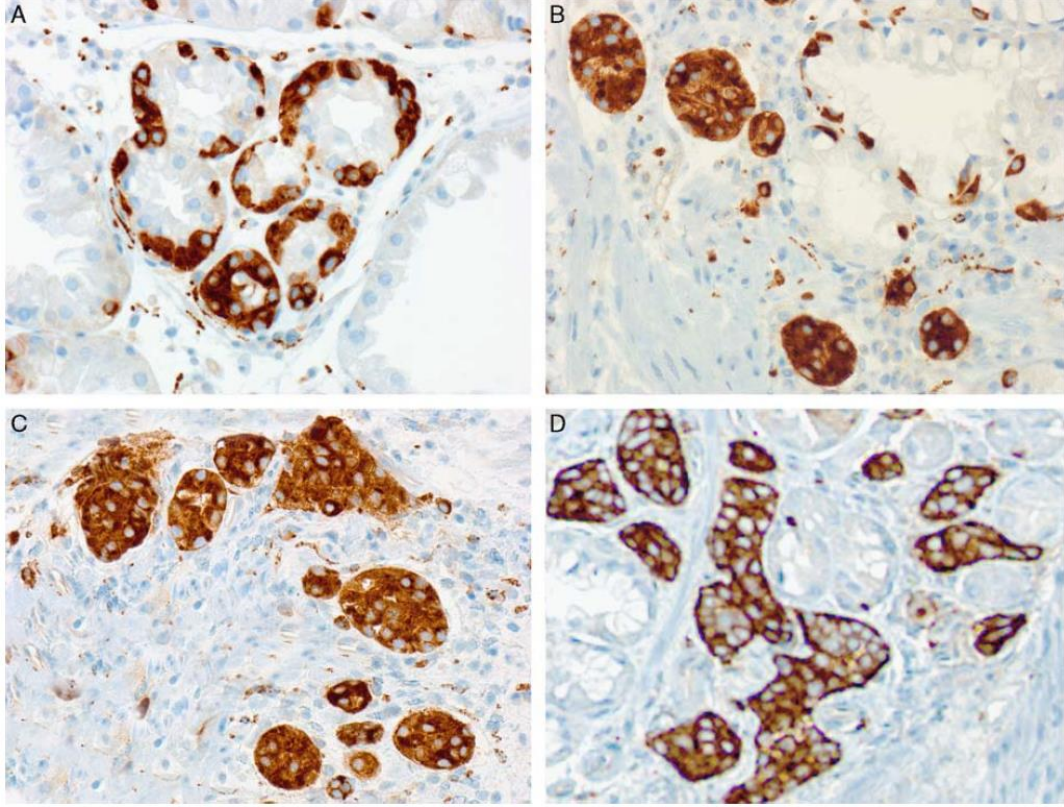
Displazi ise 'atipik hiperplazi' olarak tanımlanabilmektedir. Tip 1 gNET gelişimi için yaklaşık 20 kat risk artışına neden olmaktadır (4, 65). Mikronodülün bazal membranını kaybetmesi, sitolojik atipinin varlığı, artmış nükleer/sitoplazma oranı ve arginofili yoğunluğunda azalma ile displastik lezyon varlığı ayırt edilebilir. Displastik hücre nükleusu iri ve hiperkromatiktir, şekil düzensizliği ve polarite kaybı vardır (9). 150 mikron ile 0.5 mm çap arasında değişen bu lezyonlar, genişleyen mikronodüler, füzyon mikronodüler, mikroinvaziv lezyonlar (atipik hücre kümeleri lamina propriyaya ulaşması veya muskularis mukozasına invaze olması) ve yeni oluşan stromaya sahip nodüller (nodüller lobüler veya trabeküler bir yapı oluşturduğunda) gibi çeşitli morfolojik varyasyonlar gösterebilir (5) (Şekil 4).

Nükleer atipi ve yapısal bozulma şiddetine göre iki sınıfa ayrılır.

Low Grade (Düşük Dereceli): %38-75'i gerilerken, %0- 15'i yüksek dereceli displaziye ilerler. Aralıklı biyopsi takibi yapılmalıdır.

High Grade (Yüksek Dereceli): %0-15 geriler, %25-80'i ise invaziv kansere ilerler. Mutlaka endoskopik rezeksiyon veya gastrektomi yapılmalıdır (71).

Neoplastik aşama, çapı 500 µm (0,5 mm)'den daha büyük nodüler büyümenin varlığı ile karakterizedir. Bu lezyonlar başlangıçta intramukozal olup mikro-NET olarak adlandırılmakta, genellikle endoskopide insidental saptanan nodüler lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (72).



Şekil 5. ECL hücre proliferasyonları. Anti-kromogranin antikorü ile boyama. A, Lineer Hiperplazi. B, Noduler Hiperplazi. C, Adenomatoid Hiperplazi. D, Displazi (72).

2.4 NET Sınıflandırması ve Evrelemesi

NET'ler davranış olarak oldukça heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır ve bu sebeple lokalizasyonuna, fonksiyonel olup olmadığına ve histopatolojik özelliklerine göre çok çeşitli NET sınıflamaları tanımlanmıştır (19, 73).

İlk olarak Williams ve Sandler 1963'te embriyolojik gelişim yerlerine göre karsinoidleri, foregut (bronş, timus, özofagus, mide, duodenum, jejunum proksimali, biliyer sistem, pankreas), midgut (jejunum distali, ileum, apandiks, çekum ve proksimal kolon) ve hindgut (kolon distali ve rektum) olarak sınıflamıştır (74). 2000 yılında GIS NET'leri için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tümör büyüklüğünü, lokal ya da damar ve perinöral invazyonu, proliferatif aktivitesini, lenf nodu ve uzak metastazını göz önünde bulundurarak yeni bir sınıflama önermiştir (75). Bu sınıflamada benign davranışlı iyi diferansiye NET, davranışı kestirilemeyen iyi diferansiye NET, iyi diferansiye nöroendokrin karsinom (NEK) ve kötü diferansiye

NEK grupları tanımlanmıştır (75). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) histolojik derece özelliklerine göre sınıflamanın daha uygun olacağını önermesi sonrasında 2010 yılında DSÖ sınıflamayı tekrar değiştirmiş ve Ki-67 indeksi gibi proliferatif indeksleri kullanarak tümörleri kolay uygulanabilir şekilde, iyi diferansiye düşük dereceli (G1), iyi diferansiye orta dereceli (G2) ve kötü diferansiye yüksek dereceli tümörler (G3) olmak üzere üç grup olarak tanımlamıştır (76) (Tablo 1).

Tablo 1. DSÖ Sınıflamasına Göre NET Sınıflaması (77).

Diferansiyasyon	Derece	Mitoz Sayısı	Ki-67 İndeksi	DSÖ Grubu
İyi Diferansiye	Düşük	<2/10 hpf	>%3	NET Derece 1
	Orta	2-20/10 hpf	%3-20	NET Derece 2
Kötü Diferansiye	Yüksek	>20/10 hpf	>%20	NE Karsinom

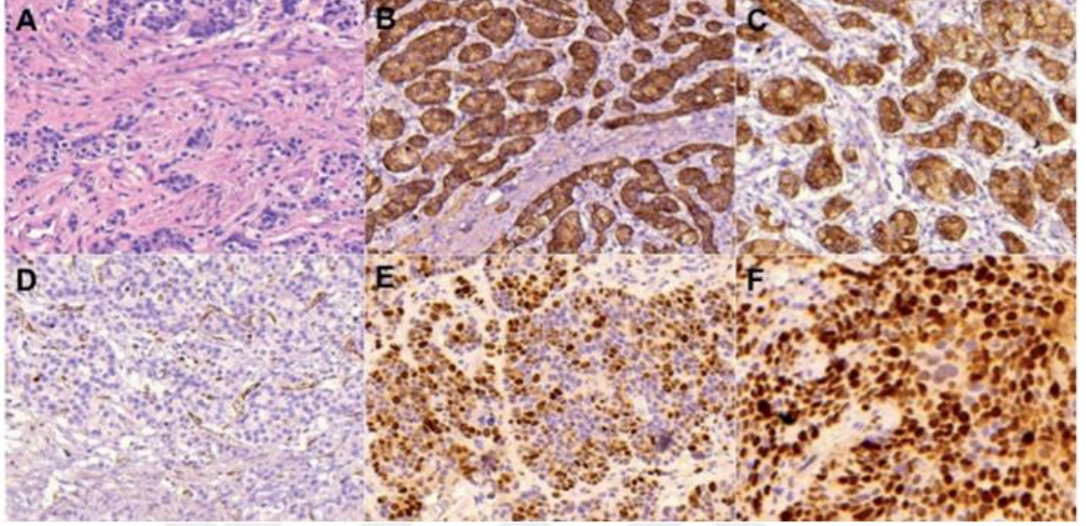
Ayrıca Rindi ve ark.'nın gNET'leri klinik ve histolojik özelliklerine göre üç gruba ayırdıkları sınıflama günümüzde hala kullanılmaktadır:

Tip 1 NET: KAG ve sıklıkla pernisiyöz anemi zemininde gelişmektedir. Tüm mide NET'lerinin %70-80'lik kısmını oluşturan multipl yerleşimli tümörlerdir (78). Ki-67 proliferasyon indeksi ve malignite potansiyelleri düşüktür ancak yine de takibi gereklidir (79) (Şekil 5 ve Şekil 6).

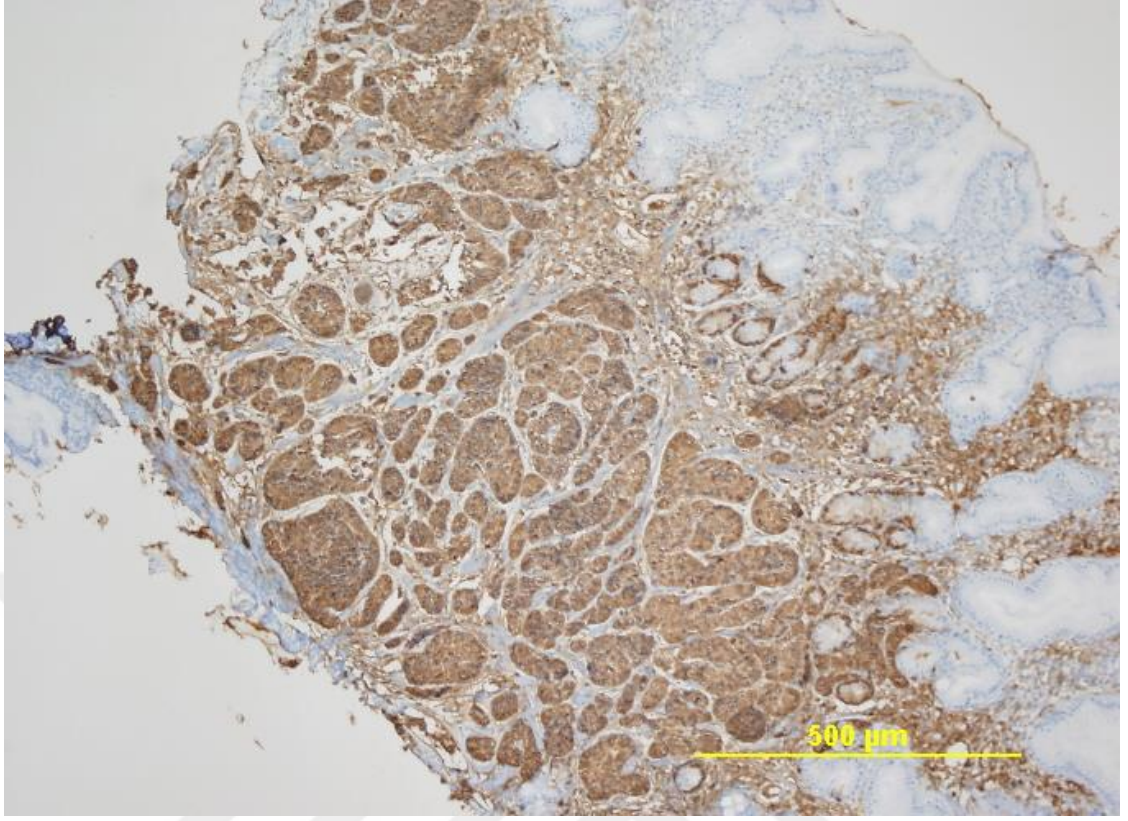
Tip 2 NET: gNET'lerin %5'ini oluşturur (80). Tip 1'de olduğu gibi artmış serum gastrin seviyesine bağlı olarak ECL hücre proliferasyonu ile geliştiği düşünülmektedir (80). ZES ve MEN1 olan hastaların yaklaşık %20'sinde gelişmektedir (81).

Tip 3 NET: Geri kalan %15-20'lik kısmı oluşturur. Bu grup sporadik kabul edilmekte ve hipergastrinemi eşlik etmemektedir. ECL hücrelerinin yanı sıra EC ve X hücrelerinden de köken alabilmektedir (80). Tip 3 NET'in patogenezi diğer tipler kadar açık ortaya konamamıştır ancak p53 geninde oluşan mutasyonların bu tümörle

ilgili olabileceği söylenmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir ve yaklaşık %65 oranında metastaz potansiyeli vardır (82) (Tablo 2).



Şekil 6. İyi diferansiye gNET'in (x 200) histolojik kesitleri: A) H&E; B) kromogranin A pozitifliği; C) Sinaptofizin pozitifliği; D) Ki-67 nükleer proliferatif indeks $<2\%$; E) $50-60\%$ Ki-67; F) $70-80\%$ Ki-67 (83).



Şekil 7. gNET histolojik kesit. Kromogranin A ile boyanma (x100). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı Arşivi.

Tablo 2. gNET'lerin Klinik ve Histolojik Özelliklerine Sınıflandırması (84).

	Tip 1 NET	Tip 2 NET	Tip 3 NET
Prevelans	%70-80	%5-10	%15-20
Öncül Patoloji	KAG	ZES MEN 1	Normal Mukoza
Lezyon Sayısı	Multipl	Multipl	Tek
Hücre Orijini	ECL	ECL	ECL, EC ya da X hücreleri
Mide Lokalizasyonu	Fundus/Korpus	Fundus/Korpus	Fundus/Korpus
Serum Gastrin Düzeyi	Yüksek	Yüksek	Normal
Tümör Boyutu	<1-2 cm	1 cm	>2 cm
İnvazyon	Nadir	Yaygın	Çok Yaygın
Metastaz	%5-10	%10-20	%50-100

2.5 Prognostik Faktörler

Tümör boyutu, derecesi, tip 3 NET olması, mitotik indeksi ve Ki-67 indeksi, tümör invazyonu, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı NET'ler için tanımlanmış olan kötü prognoz kriterleridir (85). Ayrıca kan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranının (PLR) malignite ilişkili süreçlerde arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (86, 87). Nötrofillerdeki artış ve lenfositlerdeki azalma gibi beyaz kan hücrelerinin dağılım değişiklikleri sistemik inflamatuvar durumun göstergesi olarak kabul edilmekte ve kanser hastalarında prognoz ve risk değerlendirilmesinde araştırılmaktadır (88-90). Benzer çalışmalarda yüksek PLR değerlerinin de daha agresif tümör davranışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (89, 91). Ancak NET tanılı hastalarda yüksek NLR ve PLR değerleriyle kötü prognoz ilişkisini ortaya koyan yayınlar mevcut olmakla birlikte halen veriler kısıtlıdır (86, 88, 90-92).

2.6 Semptom ve Bulgular

NEHH'ler klinikte karşımıza spesifik bir semptomdan ziyade eşlik eden NET'in lokalizasyonuna ve fonksiyonelse salgıladığı hormona bağlı bulgularla çıkmaktadır (Tablo 3). gNET'lerde karsinoid gelişiminin nadir olması sebebiyle tanı, genellikle dispepsi, karın ağrısı, bulantı, kanama gibi bir üst GIS semptomu veya demir ve B12 eksikliği için yapılan tarama endoskopi sırasında konulmaktadır (78, 93). GIS Kanama özellikle NET tip 3'te daha çok bildirilmiştir (94).

Tablo 3. Fonksiyonel NET'lere Bağlı Spesifik Durumlar (95).

	Klinik Bulgular	Malignite Riski	İnsidans (/100.000)	Spesifik Tedavi
İnsülinoma	Hipoglisemiye bağlı adrenerjik ve nöroglükopenik bulgular	<%10	1-2	Dekstroz, diazoksid, diyet
Gastrinoma	Ülser, reflü, karın ağrısı, ishal	%60-90	0,5-1,5	PPI
Glukagonoma	Hiperglisemi, nekrotik migratuvar eritem, diyare, tromboemboli	%50-80	0,01-0,1	İnsülin, antikoagülasyon, diyet
VİPoma	Sulu diyare, hipokalemi,	%40-70	0,05-0,2	Uygun sıvı elektrolit

	aklorhidri			tedavisi
Somatostatinoma	Diyabet, safra taşı, ishal, kilo kaybı	>%70	Nadir	Pankreas enzimleri, diyet, insülin
Karsinoid Tümör	Flushing, kalp hastalığı, astma, diyare	%95-100	2-8,4	Serotonin reseptör antagonistleri, antihistaminikler, antidiyaretik ilaçlar

2.7 Tanı

İyi bir anamnez ve fizik muayene sonrasında biyokimyasal testler, üst GİS endoskopisi, ardından histopatolojik incelemeyle tanı konulmalıdır. NEHH'lerin histolojik olarak özel İHK boyalarla boyanmadıkları sürece rutin H&E boyalarıyla kolayca gözden kaçırılabilceği unutulmamalıdır (96). Gerektiğinde tanıyı destekleyici radyolojik ve nükleer tıp görüntülemeler de yapılmalıdır.

2.7.1. Laboratuvar

NEHH'ler için tanımlanmış spesifik bir laboratuvar belirteci bulunmamakla birlikte NET'lerde biyokimyasal belirteçler iki gruba ayrılmaktadır. Cg A, NSE, pankreatik polipeptid, karsinoembriyonik antijen (CEA), kanser antijeni 19-9 (Ca19-9) genel belirteçlere örnektir. Serotonin, 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA), gastrin, insülin, C-peptid, glukagon, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), somatostatin, histamin, kalsitonin, katekolaminler, nöropeptidler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve growth hormon-releasing hormon (GHRH) ise spesifik belirteçler olarak tanımlanmaktadır. Spesifik belirteçler, klinik sendrom varlığında fonksiyonel NET tanı ve takibinde kullanılmakla beraber primer tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde de fayda sağlamaktadır (10, 97-99).

2.7.2. Endoskopi ve Biyopsi

NEHH ve NET 'i tespit etmenin en iyi yolu şüphelenilen hastalarda endoskopide tüm lezyonlardan ve çevre mukozadan çoklu biyopsi almaktır. NEHH'lerin spesifik bir endoskopi bulgusu yokken, Tip I gNET'ler ise genellikle küçük (<10 mm) polipoid (%78), sarı veya kırmızı renkte, yüzeyi pürüzsüz, multipl(%68, ortalama sayı 3),

mukoza-submukoza sınırlı lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (100). Genellikle antrumdan en az 2, korpustan da 4 biyopsi örneği alınması önerilmektedir (101). Erken hiperplastik lezyonların derin mukozal yerleşim göstermeleri sebebiyle standart 2,3 mm biyopsi forsepsiyle elde edilen biyopsilerin yetersiz kalabileceğinden şüpheli olgularda jumbo forseps ile tam kat mukozal biyopsinin alınması önemlidir (5). NEHH'lerin spesifik bir endoskopik görüntüsü yokken NET'ler sıklıkla mukozal polip/polipoid lezyonlar şeklindedir. Tip 1 ve 2 lezyonlar sıklıkla çok sayıda ve antrum dışındaki bölgelere yerleşmiş iken tip 3 NET genellikle tektir ve midenin herhangi bir bölümünde saptanabilir (80). Polipler dışında kalan mide mukozası özellikle tip 3 hastalarda normal görünümde iken diğerlerinde atrofik görünümde olabilir ya da eşlik eden peptik ülserler saptanabilir (80).

2.7.3. Görüntüleme

Hastalık yayılımını değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT) oldukça etkin bir yöntemdir (102). ¹¹¹Indium-oktreotid sintigrafisi (OctreoScan), ⁶⁸Ga-DOTATOC sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) de NET'ler için kullanılan nükleer tıp görüntülemeleridir, ancak gNET'lerde kullanımları sınırlıdır.

Endoskopik ultrason (EUS), gastrik duvarın çeşitli katmanları boyunca invazyon derinliğini belirlemek ve bölgesel lenf nodunu tanımlamak için NET vakalarında faydalı olabilmektedir (duyarlılık ve özgüllüğü >%80) (4). Ek olarak EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu ile histopatolojik örnekleme imkanı bulunmaktadır (98). Hiçbir görüntüleme yönteminin duyarlılığı %100 olmadığından genellikle birden fazla yönteminin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (10). NET derecesine göre tercih edilebilecek görüntüleme yöntemleri şu şekilde özetlenebilmektedir:

Tip 1 NET: 1 santimetre (cm)'den küçükse ileri inceleme önerilmez (4). 1 cm'den büyükse invazyonu değerlendirmek için EUS yapılması (103), 2 cm'den büyük lezyonlarda ise BT veya magnetik rezonans (MR) ile metastaz araştırılması önerilir (93). Somatostatin analogu tedavisi planlanmakta ise yanıt değerlendirmek için sintigrafi yapılabilir (104).

Tip 2 NET: Hem metastaz potansiyelinin olması hem de eşlik eden bir gastrinomanın yerinin tespiti amacıyla bu hastalara EUS, BT veya MR ile oktreotide sintigrafisi yapılması önerilmektedir.

Tip 3 NET'lere mide adenokarsinomu gibi yaklaşılmalıdır. Oktreotide sintigrafisi genellikle kötü diferansiye tümörlerde negatiftir (4).



Şekil 8. Gastrik korpusta tip 1 gNET'in endoskopik ve EUS görüntüsü. EUS incelemesinde lezyon hipoekoiktir ve submukoza yerleşimlidir. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Arşivi.

2.8 Tedavi

NET tedavisi her hasta için bireysel planlanmalıdır. NET'lerdeki tedavi yaklaşımına tümörün derecesi, lokalizasyonu, fonksiyonel olup olmadığı, yayılımı, hastanın komorbiditeleri ve hasta tercihinine göre karar verilmelidir. Tedavi seçeneklerini cerrahi, kemoterapi, biyoterapi, peptid reseptör radyonüklid tedavi gibi farklı modaliteler oluşturmaktadır. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım izlemesi gerekmektedir. İleri evre ya da rekürren hastalarda birden fazla tedavi yöntemi birlikte kullanılabilirken, yavaş seyirli ve minimal semptomatik hastalarda yıllarca iyi kontrol sağlanabilmektedir. Tedavi seçenekleri aşağıdaki gibi özetlenebilmektedir:

1) Endoskopik İşlemler

Polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ya da endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) uygulanabilmektedir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve ENETS kılavuzlarında lezyon sayısından bağımsız olarak 2 cm'den küçük, mukozal ve submukozal yerleşimli tip 1 gNET'lerde ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. Total rezeksiyon lezyonların %90.5'inde başarılıdır (105).

2) Cerrahi

Erken evrede yakalanan metastatik hastalıkta, lokal rekkürensisi olup semptomatik hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenektir. Fonksiyonel NET’lerde cerrahi öncesi hormonal stabilizasyon medikal tedavilerle sağlanmalıdır (3, 95, 106, 107).

3) Medikal Tedavi

NET’ler %80-90 somatostatin reseptör ekspresyonu gösterir (108). Bu yüzden antiproliferatif etkileriyle somatostatin ve analoglarının NET tedavisinde kullanımı önerilmektedir. Somatostatin analogları tip 1 ve 2 gNET’lerin medikal tedavisinde ilk seçenektir (109). Bunlarla birlikte özellikle semptomatik, hızlı progresyon gösteren metastatik hastalıkta sistemik kemoterapötikler [doksorubisin, 5-fluoro urasil (FU), sisplatin, etoposide gibi], interferon alfa ve hedefe yönelik tedaviler (sunitinib, everolimus, sorafenib, bevacizumab gibi) kullanılabilmektedir (10).

4) Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi (PRRT)

Yüksek oranda somatostatin reseptörü eksprese eden tümör hücrelerini hedef alan sistemik bir tedavidir. En sık kullanılan peptidler Y-90 DOTATOC ve Lu-177 DOTATATE’dır (3).

2.9 Prognoz

Mide NET’lerinin tümör ilişkili yıllık ölüm oranı ortalama %1.07’dir ancak tip 2 ve 3’te bu oran giderek artmakta ve tip 3 olanlarda %57’ye ulaşabilmektedir (110). Hastaların %20’si tanı anında metastatiktir (10, 111). NET’lerde 5 yıllık genel sağkalım %65-%89 arasındayken (112), metastatik hastalıkta bu oran sadece %19-38’dir (111). Tanısal farkındalığın artmasına ve tedavideki gelişmelere karşın NET’lerin prognozu hakkında benzer bir gelişme kaydedilememiştir. Bu konuda daha fazla prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Planı

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTFH) Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli 01.10.2010 – 01.10.2019 tarihleri arasında üst GIS endoskopisi yapılmış ve alınan mide biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde NEHH saptanmış toplam 233 erişkin hasta değerlendirildi. Yeterli klinik ve laboratuvar verisine ulaşılamayan 37 hasta veri analizine dahil edilemedi. Bu sebeple sonuçlar 196 hasta üzerinden değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları (Haşimoto tiroiditi ve Tip 1 DM başta olmak üzere eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar), kullandığı ilaçlar (PPI, H2RB, aspirin, NSAİİ başta olmak üzere diğer ilaçlar), sigara ve alkol kullanımı, aile öyküleri, başvuru şikayetleri kaydedildi.

Hastaların tanıdan önceki ve sonraki üç ay içinde bakılmış, en yakın tarihli rutin hemogram (HGB, HCT, WBC, NEU, LYM, PLT değerleri) ve biyokimyasal parametreleri (LDH, sedimentasyon, CRP, CEA ve Ca19-9) Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) (Probel sürüm V1) veritabanındaki kayıtlardan ve elektronik reçete bilgilerinden elde edildi. NLR ve PLR ise matematiksel olarak oranlandı. Ayrıca hastaların tanıdan önceki ve sonraki üç ay içinde yapılmış en yakın tarihli görüntüleme (BT, MR, PET-CT, Ga68 DOTATATE sintigrafisi ve EUS) bulguları da not edildi.

Endoskopik Değerlendirme:

Tüm endoskopi ve EUS değerlendirmeleri DEÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji bölümünde bu konuda deneyimli uzman hekimler tarafından yapıldı. İşlem için Fujinon endoskopi ve Fujinon EG-530UT radyal ekoendoskop kullanıldı. Kontrol endoskopisi olan hastalarda takip yıl aralığı ve bu aralıkta yapılan endoskopi sayısı hesaplandı. Endoskopik biyopsi lokalizasyonu, polip varlığı, polibin boyutu (1 cm'den küçük veya 1 cm'den büyük) ve uygulanan işlem (forceps ile eksizyon, snare ile eksizyon veya biyopsi) kaydedildi.

Patolojik Değerlendirme:

NEHH tanımı ve histolojik alt tiplerinin tanımlanma kriterleri;

- Basit/Diffüz tip: Çok sayıda gland yapısında tek tek veya 3 hücreye kadar artış,
- Lineer tip: Lineer, semi-lineer ya da taç benzeri dizilim gösteren nöroendokrin hücreler,
- Mikronodüler tip: Nöroendokrin hücre adaları (100-150 µm/ortalama 1 gastrik gland çapı),
- Adenomatoid Hiperplazi: Glandlar arasında birbirine yakın 5 ya da daha fazla mikronodül bulunması şeklinde belirlendi.

NET ise çapı 500 µm (0,5 mm)'den daha büyük nodüler büyümenin varlığı olarak tanımlandı (113).

NEHH gerileme kriteri, farklı zamanlarda yapılmış 2 veya daha fazla kontrol endoskopide NEHH saptanmaması olarak kabul edildi. Yalnız 1 kontrol endoskopide NEHH saptanmayan hastalar analiz dışı bırakıldı.

Atrofi varlığı, *H. pylori* varlığı, İM varlığı, paneth hücre metaplazisi, lenfosit infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonu ve displazi varlığı gibi diğer histopatolojik bulgular not edildi. Atrofi, *H. pylori* ve İM için '+', '++' ve '+++' olarak şiddet derecelendirmesi yapıldı.

3.2 İstatistiksel Analiz

Tüm analizler Package for Social Sciences (SPSS) 17.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Independent sample T testi kullanılırken; bağımsız grupların niceliksel değerlerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Yine bağımsız ortalama Kruskal Wallis testinden sonra post-hoc Dunn testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak tanımlandı.

3.3 Etik Komisyon Onayı

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Dosya No: 5363-GOA / 11.05.2020).

4. BULGULAR

1. Çalışma Grubuna Ait Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen toplam 196 hastanın 118'i kadın (%59.9), 78'i erkek (%40.1) ve yaş ortalaması 61.2 ± 13.0 idi. Hastaların 65'ine eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunuyordu (%33.1) (OITH, Tip 1 DM, Ankilozan spondilit, Romatoid artrit, Psöriyazis, Liken planus, İnflamatuvar barsak hastalığı). En sık olarak 27 hastada Hashimoto tiroiditi (%13.8), 20 hastada Tip 1 DM (%10.2) ve 7 hastada da her iki hastalık (%3.6) birlikte vardı. Çalışma grubumuzda KAG oranı %73'tü. KAG+NEHH bulunan hastalarımızın ise %48.2'sine eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunuyordu. KAG olan ile olmayan gruplarda otoimmün hastalık varlığı KAG olan grup lehine anlamlı yüksekti ($p=0.04$).

Tablo 4. NEHH'li Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Toplam (n=196)
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	61.2 $\pm$ 13.0
Cinsiyet [n/N (%)] Kadın Erkek	118/196 (59.9) 78/196 (40.1)
Sigara Kullanımı [n/N (%)]	18/81 (22.3)
Alkol Kullanımı [n/N (%)]	13/71 (18.4)
Aile Mide Kanseri Öyküsü [n/N (%)]	9/73 (12.4)
Otoimmün Hastalıklar [n/N (%)] Hashimoto Tiroiditi Tip 1 DM Her İkisi de Var	27/196 (13.8) 20/196 (10.2) 7/196 (3.6)
PPI Kullanımı [n/N (%)]	86/163 (52.8)
H2RB Kullanımı [n/N (%)]	2/157 (1.3)
Aspirin Kullanımı [n/N (%)]	37/159 (22.3)
NSAİİ Kullanımı [n/N (%)]	53/156 (34.0)
Başvuru Semptomu [n/N (%)] Asemptomatik Dispepsi Karın Ağrısı Kilo Kaybı Diğer	68/196 (34.7) 76/196 (38.8) 30/196 (15.3) 6/196 (3.1) 16/196 (8.2)

*n/N: pozitif hastalar/verisine ulaşılabilen hastalar

Verisine ulaşılabilen 81 hastanın 18'i sigara (%22.3) ve 71 hastanın 13'ü alkol (%18.4) kullanıyordu. Yetmiş üç hastanın 9'unda ailede mide kanseri öyküsü (%12.4) bulunmaktaydı. İlaç kullanımı ile ilgili verisine ulaşılabilen 156 hastanın 86'sı PPI (%52.8), 155 hastanın 2'si H2RB (%1.3), 159 hastanın 37'si aspirin (%22.3) ve 156 hastanın 53'ü NSAİİ (%34.0) kullanıyordu. Başvuru şikayetleri incelendiğinde 68 hasta asemptomatik (%34.7) iken, 76 hastada dispepsi (%38.8), 30 hastada karın ağrısı (%15.3), 6 hastada kilo kaybı (%3,1) ve 16 hastada diğer yakınmalar (%8.2) mevcuttu (Tablo 4).

NEHH'li oluların ortalama HGB 12.3 ± 1.9 g/dL, HCT 37.6 ± 5.4 , WBC 7.0 ± 1.8 $10^3/uL$, NEU 4.5 ± 3.7 $10^3/uL$, LYM 2.1 ± 1.6 $10^3/uL$, PLT 262 ± 84 $10^3/uL$, LDH 179 ± 33 U/L, sedimentasyon 25.4 ± 19.2 mm/h, CRP 5.8 ± 7.4 mg/L, Ca19-9 13.5 ± 6.6 U/mL ve CEA 2.7 ± 4.0 ng/mL idi. NEHH'li hastalarda NLR oranı ortalama 2.3 ± 1.8 ve PLR oranı ortalama 141.3 ± 93.7 idi (Tablo 5).

Tablo 5. NEHH'li Olguların Laboratuvar Bulguları

Labaratuvar Parametreleri (Ort± SS)	Sonuç
Hemoglobin, gr/dL	12.3±1.9
Hematokrit, %	37.6±5.4
Lökosit, $10^3/uL$	7.0±1.8
Nötrofil, $10^3/uL$	4.5±3.7
Lenfosit, $10^3/uL$	2.1 ±1.6
Trombosit sayısı, $10^3/uL$	262±84
LDH, U/L	179±33
Sedimentasyon, mm/h	25.4±19.2
CRP, mg/L	5.8±7.4
Ca19-9 U/mL	13.5±6.6
CEA, ng/mL	2.7±4.0
NLR	2.3±1.8
PLR	141.3±93.7

Görüntüleme yöntemi olarak 42 hastaya abdomen BT (%21.4), 11 hastaya abdomen MR (%5.6), 6 hastaya PET-CT (%3.0), 16 hastaya Ga68 DOTATOC sintigrafisi (%8.1) ve 18 hastaya EUS (%9.1) yapılmıştı. Tanı endoskopisi ortalama 2.7 ± 2.1 yıl önceydi. Endoskopik bulgu olarak 61 hastada polip (%31.1), 59 hastada eritematöz pangastrit (%30.1), 58 hastada atrofik gastrit (%29.6), 4 hastada eroziv gastrit (%2.0), 4 hastada ülseroeroziv lezyon (%2.0), 3 hastada mukozadan kalkık erode alan (%1.5), 1 hastada mideye dıştan bası (%0.5) ve 6 hastada ise normal (%3.1) mevcuttu.

Biyopsiler 161 hastada korpustan (%82.1), 18 hastada antrumdan (%9.2), 15 hastada hem korpus hem de antrumdan (%7.7), 1 hastada kardiyadan (%0.5) ve 1 hastada da kardiya+antrum+korpustan (%0.5) alınmıştı. NEHH histolojik alt tipleri; 26 hasta lineer tip (%13.3), 30 hasta mikronoduler tip (%15.3), 123 hasta lineer + mikronoduler tip (%62.8) ve 17 hasta basit/diffüz tip (%8.7) şeklinde dağılım göstermekteydi. Atrofi hastaların 143'ünde (%73.0) vardı ve derecesi %14.0'ünde '+', %53.8'inde '++', %32.2'sinde '+++' idi. *H. pylori* 155 hastada pozitif (%79.1) ve derecesi %25.2'sinde '+', %63.2'sinde '++', %11.6'sında '+++' idi. *H. pylori* pozitifliği saptanan hastaların %81.9'u eradikasyon tedavisi almıştı. İM 152 hastada (%77.6) vardı ve derecesi %32.2'sinde '+', %48.1'inde '++', %19.7'sinde '+++' idi. Lenfosit infiltrasyonu 174 hastada (%88.8), nötrofil infiltrasyonu 92 hastada (%46.9), paneth hücre metaplazisi 21 hastada (%10.7) ve eşlik eden displazi 3 hastada (%1.5) mevcuttu (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen 196 hastanın 24'ünde (%12.2) eşlik eden NET mevcuttu. Bu 24 hastanın 11'i izlemde NEHH'ten NET gelişen hastalar; 13'ü NEHH tanısından önceki endoskopilerinde NET bulunan hastalardı. NEHH bulunan 196 hastanın 11'inde (%5.6) ortalama 40 ay sonra NET gelişmişti. Bu hastaların ortalama endoskopik takip süresi 21.6 ay (min 3 ay, maks 132 ay, aralık 129 ay) ve bu süreçte yapılan endoskopi sayısı 2.3 (min 2, maks 6, aralık 4) idi. NEHH zemininde NET gelişen hastaların %63.6'sında PPI kullanımı, %63.6'sında atrofi, %81.2'sinde *H. pylori* vardı ve izleminde NET gelişen ile gelişmeyen hasta grupları arasında dağılım benzerdi (sırasıyla $p=0.62$, $p=0.45$, $p=0.52$).

Tablo 6. NEHH’li Olguların Endoskopik ve Histopatolojik Özellikleri

Endoskopik ve Histopatolojik Bulgular	Toplam (n=196)
Polip Varlığı [n (%)]	61 (31.1)
Histolojik Alt Tip [n (%)]	
Lineer	26 (13.3)
Mikronoduler	30 (15.3)
Lineer + Mikronoduler	123 (62.8)
Basit/Diffüz Tip	17 (8.7)
Atrofi Varlığı [n (%)]	143 (73.0)
Derecesi	
+	20 (14.0)
++	77 (53.8)
+++	46 (32.2)
H. pylori Varlığı [n (%)]	155 (79.1)
Derecesi	
+	39 (25.2)
++	98 (63.2)
+++	18 (11.6)
İM Varlığı [n (%)]	152 (77.6)
Derecesi	
+	49 (32.0)
++	30 (19.2)
+++	73 (48.0)
Paneth Hücre Metaplazisi [n (%)]	21 (10.7)
Lenfosit İnfiltrasyonu [n (%)]	174 (88.8)
Nötrofil İnfiltrasyonu [n (%)]	92 (46.9)
Displazi Varlığı [n (%)]	3 (1.5)

2. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 196 hastanın 24’ünde (%12.2) eşlik eden NET vardı. NET olan hastaların 15’i kadın (%62.5), 9’u erkek (%37.5), yaş ortalaması 57.2 ± 12.2 idi. NET olmayan hastaların 103’ü kadın (%59.9), 69’u erkek (%40.1), yaş ortalaması 61.8 ± 13.0 idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.10$, $p=0.80$). NET olan grupta 6 hastada Hashimoto tiroiditi (%25.0) vardı. NET olmayan grupta 21 hastaya Hashimoto tiroiditi (%12.2), 20 hastaya Tip 1 DM (%11.6), 7 hastaya da her ikisi

birlikte (%4.1) eşlik ediyordu. Haşimoto tiroiditi açısından iki grup arasında farklılık görülmezken ($p=0.21$) Tip 1 DM açısından NET olmayan grup lehine anlamlı farklılık vardı ($p=0.02$).

NET olan grupta verisine ulaşılabilen 10 hastanın 1'i sigara (%10.0), 7 hastanın 1'i alkol (%14.3) kullanıyordu. 7 hastanın 1'inde ailede mide kanseri öyküsü (%14.3) vardı. NET olmayan grupta 71 hastanın 17'si sigara (%24.0), 64 hastanın 13'ü alkol (%20.4) kullanıyordu. 64 hastanın 8'inde ailede mide kanseri öyküsü (%12.5) bulunuyordu. İncelenen özellikler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.29$, $p=0.22$, $p=0.33$). Yine NET olan grupta verisine ulaşılabilen 19 hastanın 12'si PPI (%63.1), 19 hastanın 2'si aspirin (%10.6) ve 18 hastanın 4'ü NSAİİ (%21.1) kullanıyordu. NET olmayan grupta 144 hastanın 74'ü PPI (%51.3), 140 hastanın 35'i aspirin (%25.0) ve 137 hastanın 49'u NSAİİ (%35.8) kullanıyordu. İlaç kullanımı açısından iki grup dağılımı benzerdi ($p=0.33$, $p=0.13$, $p=0.20$).

Başvuru şikayetleri incelendiğinde NET olan grupta 12 hasta asemptomatik (%50.0), 7 hastada dispepsi (%33.3), 3 hastada karın ağrısı (%12.5), 1 hastada diğer sebep (bulantı) (%4.2) mevcuttu. Asemptomatik hastaların tamamında endoskopi endikasyonu olarak demir eksikliği belirtilmişti. NET olmayan grupta ise 56 hasta asemptomatik (%32.6), 68 hastada dispepsi (%39.5), 27 hastada karın ağrısı (%15.7), 6 hastada kilo kaybı (%3.5) ve 15 hastada diğer sebepler (7 hastada bulantı, 4 hastada ishal, 2 hastada kabızlık ve 2 hastada melena) (%8.7) mevcuttu. NET olan grupta asemptomatik hastalar NET olmayan gruba göre daha yüksek oranda bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.09$). Her iki grupta da semptom olarak dispepsi baskınken; karın ağrısı, kilo kaybı ve bulantı NET olmayan hastalarda daha sıkı (Tablo 7).

NET olan hastalarda ortalama HGB 12.5 ± 1.8 g/dL, HCT $\%38.0 \pm 5.1$ WBC 6.5 ± 1.5 $10^3/\mu\text{L}$, NEU 3.7 ± 1.1 $10^3/\mu\text{L}$, LYM 2.0 ± 0.5 $10^3/\mu\text{L}$, PLT 235 ± 77 $10^3/\mu\text{L}$, LDH 182 ± 32 U/L, sedimentasyon 29.0 ± 8.3 mm/h, CRP 2.0 ± 1.2 mg/L, Ca19-9 12.6 ± 7.6 U/mL ve CEA 2.0 ± 1.2 ng/mL idi. NET olmayan hastalarda ortalama HGB 12.3 ± 1.9 g/dL, HCT $\%37.6 \pm 5.4$, WBC 7.0 ± 1.8 $10^3/\mu\text{L}$, NEU 4.5 ± 3.7 $10^3/\mu\text{L}$, LYM 2.1 ± 1.6 $10^3/\mu\text{L}$, PLT 262 ± 84 $10^3/\mu\text{L}$, LDH 179 ± 33 U/L, sedimentasyon 25.4 ± 19.2 mm/h, CRP 5.8 ± 7.4 mg/L, Ca19-9 13.5 ± 6.7 U/mL ve CEA 2.7 ± 4.0 ng/mL idi. İki grup arasında anemi varlığı, HGB, HCT, WBC, NEU, LYM, PLT, LDH, sedimentasyon,

CEA, Ca19-9 ile NLR ve PLR oranları arasında farklılık gözlenmezken (sırasıyla p=0.90, p=0.76, p=0.79, p=0.16, p=0.26, p=0.76, p=0.09, p=0.73, p=0.70, p=0.55, p=0.50, p=0.19 ve p=0.16), CRP NET olmayan grup lehine istatistiksel anlamlı yüksekti (**p<0.01**) (Tablo 8). Ayrıca hesaplanan NLR ve PLR oranları arasında iki grup arasında farklılık yoktu (p=0.19, p=0.16).

Tablo 7. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırması

Demografik ve Klinik Özellikler	NET Olan (n=24)	NET Olmayan (n=172)	P
Yaş	57.2±12.2	61.8±13.0	AD
Cinsiyet Kadın Erkek	15/24 (62.5) 9/24 (37.5)	103/172 (59.9) 69/172 (40.1)	AD
Sigara Kullanımı	1/10 (10.0)	17/71 (24.0)	AD
Alkol Kullanımı	1/7 (14.3)	13/64 (20.4)	AD
Aile Mide Kanseri Öyküsü	1/7 (14.3)	8/64 (9.4)	AD
Komorbid Hastalıklar Haşimato Tiroiditi Tip 1 DM Her ikisi de Mevcut	6/24 (25.0) --- ---	21/172 (12.2) 20/172 (11.6) 7/172 (4.1)	AD p=0.02
PPI Kullanımı	12/19 (63.1)	74/144 (51.3)	AD
Aspirin Kullanımı	2 /19 (10.6)	35/140 (25.0)	AD
NSAİİ Kullanımı	4/18 (21.1)	49/137 (35.8)	AD
Başvuru Semptomu Asemptomatik Dispepsi Karın Ağrısı Kilo Kaybı Diğer	12 (50.0) 8 (33.3) 3 (12.5) --- 1 (4.2)	56 (32.6) 68 (39.5) 27 (15.7) 6 (3.5) 15 (8.7)	AD

Tablo 8. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırması

Laboratuvar parametreleri (ort±SS)	NET Olan (n=24)	NET Olmayan (n=172)	P
Anemi	11 (45.8)	81 (41.7)	AD
Hemoglobin, gr/dL	12.5±1.8	12.3±1,9	AD
Hematokrit, %	38.0±5.1	37.6±5.4	AD
Lökosit, 10 ³ /uL	6.5±1.5	7.0±1.8	AD
Nötrofil, 10 ³ /uL	3.7±1.1	4.5±3.7	AD
Lenfosit, 10 ³ /uL	2.0 ±0.5	2.1±1.6	AD
Trombosit sayısı, 10 ³ /uL	235±77	262±84	AD
LDH, U/L	182±32	179±33	AD
Sedimentasyon, mm/h	29.0±8.3	25.4±19.2	AD
CRP, mg/L	2.0±1.2	5.8±7.4	p<0.01
Ca19-9 U/MI	12.6±7.6	13.5±6.7	AD
CEA, ng/mL	2.0±1.2	2.7±4.0	AD

*AD: Anlamlı Değil

NET olan hastaların %50.0'sinde Ga68 DOTATOC sintigrafisi, %4.2'sinde PET-CT ve %3.0'ünde abdomen BT çekilmişti. BT ve PET-CT görüntülemelerinin herhangi birinde tanıyı destekleyici bir bulgu saptanmazken Ga68 sintigrafilerinin %75.0'inde tanıyı destekleyici pozitif bulgular raporlanmıştı. Ayrıca %29.2'sine EUS yapılmıştı. EUS yapılan hastaların tamamında polipler mukozada sınırlıydı. NET olmayan hastaların %22.7'sinde abdomen BT, %6.4'ünde abdomen MR, %2.9'unda PET-CT ve %2.4'ünde Ga68 sintigrafisi çekilmişti. Çekilen abdomen BT, abdomen MR ve PET-CT görüntülemelerinde anlamlı bir bulgu saptanmazken Ga68 sintigrafilerinin %25.0'inde midede tutulum raporlanmıştı. Çalışmamızda bu sonuçlarla Ga68 DOTATOC sintigrafisinin duyarlılığı %75.0, özgüllüğü ise %80.0 olarak hesaplandı. NET olan ve olmayan grup arasında Ga68 DOTATATE sintigrafisi bakımından NET olan grup lehine istatistiksel olarak farklılık vardı (**p<0.01**).

Biyopsiler NET olan grupta 18 hastada korpustan (%75.0), 2 hastada antrumdan (%8.3) 1 hastada kardiyadan (%4.2), 2 hastada korpus+antrumdan (%8.3) ve 1 hastada kardiya+antrum+korpustan (%4.2) alınmıştı. NET olmayan gruptaysa 143 hastada korpustan (%83.1), 16 hastada antrumdan (%9.3), 13 hastada ise hem korpus hem de antrumdan (%7.6) alınmıştı. NET olan grupta 19 hastada midede polip (%79.1) mevcuttu. Poliplerin tamamı 1 cm'den küçüktü, %56.3'üne forceps ile, %6.4'üne snare ile polipektomi uygulanmış, %37.3'ünden biyopsi alınmıştı. NET olmayan grupta 42 hastada midede (%24.4) polip mevcuttu. Poliplerin %83.3'ü 1 cm'den küçüktü, %63.0'üne forceps ile, %7.4'üne snare ile polipektomi uygulanmış, %29.6'sından biyopsi alınmıştı. İki grubun endoskopik bulguların dağılımı Tablo 9'da özetlenmiştir.

NET olan hastalarda polip ön plandayken, olmayan hastalarda atrofik gastrit ve eritematöz pangastrit baskındı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0.01**). Polip boyutu açısından ise iki grup açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.33).

Tablo 9. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Endoskopik Bulguları

Endoskopik Bulgular	NET var (n=24)	NET yok (n=172)	p
Mide Polipi	19 (79.1)	42 (24.4)	p<0.01
Atrofik Gastrit	2 (8.4)	56 (32.5)	
Eritematöz Pangastrit	3 (12.5)	56 (32.5)	
Eroziv Gastrit	----	4 (2.3)	
Ülseroeroziv Lezyon	----	4 (2.3)	
Mideye Dıştan Bası	----	1 (0.7)	
Mukozadan Kalkık Erode Alan	----	3 (1.8)	
Normal	----	6 (3.5)	

NET olan grupta NEHH histolojik alt tipleri; 1 hasta lineer tip (%4.2), 4 hasta mikronoduler tip (%16.7), 9 hasta lineer+mikronoduler tip (%37.5) ve 10 hasta basit/diffüz tip (%41.6) şeklinde dağılım göstermekteydi. NET olmayan gruptaysa, 25 hasta lineer tip (%14.5), 26 hasta mikronoduler tip (%15.3), 114 hasta lineer+mikronoduler tip (%66.2) ve basit/diffüz tip 7 hasta (%4.0) şeklindeydi. NET

olan grupta sıklıkla NEHH histolojik alt tipi basit/diffüz tip iken NET olmayan grupta lineer+mikronoduler tip ağırlıktaydı ve bu iki grubun karşılaştırması istatistiksel anlamlıydı ($p<0.01$).

NET olan grupta hastaların 17'sinde atrofi vardı (%70.8) ve derecesi %5.8'inde '+', %47.1'inde '++' ve %47.1'inde '+++' idi. 14 hastada *H. pylori* pozitifliği (%58.3) ve derecesi %35.7'sinde '+', %57.1'inde '++' ve %7.2'sinde '+++' idi. *H. pylori* pozitifliği saptanan hastaların %78.6'sı eradikasyon tedavisi almıştı. İM 19 hastada mevcuttu (%79.2), derecesi %31.6'sında '+', %31.6'sında '++' ve %36.8'inde '+++' idi. Lenfosit infiltrasyonu 21 hastada (%87.5), nötrofil infiltrasyonu 3 hastada (%12.5) paneth hücre metaplazisi 4 hastada (%16.7) ve displazi 3 hastada (%12.5) mevcuttu. NET olmayan grupta 126 hastada atrofi vardı (%73.3) ve derecesi %15.0'inde '+', %54.8'inde '++' ve %30.2'sinde '+++' idi. 141 hastada *H. pylori* pozitifliği (%82.0) ve derecesi %24.1'inde '+', %63.8'inde '++' ve %12.1'inde '+++' idi. *H. pylori* pozitifliği saptanan hastaların %82.3'ü eradikasyon tedavisi almıştı. İM 133 hastada (%77.3) mevcuttu, derecesi %32.3'ünde '+', %18.1'inde '++' ve %49.6'sında '+++' ve idi. Lenfosit infiltrasyonu 153 hastada (%89.0), nötrofil infiltrasyonu 89 hastada (%51.7), paneth hücre metaplazisi 17 hastada (%9.9) mevcuttu. Atrofi varlığı, *H. pylori* pozitifliği, İM varlığı, lenfosit infiltrasyonu veya paneth hücre metaplazisi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmezken ($p=0.80$, $p=0.08$, $p=0.84$, $p=0.73$ ve $p=0.29$), nötrofil infiltrasyonu varlığı NET olmayan grup lehine ($p<0.01$), displazi varlığı ise NET olan grup lehine ($p=0.01$) anlamlı yüksekti. Ayrıca sırasıyla atrofi, *H. pylori* ve İM dereceleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.46$, $p=0.34$ ve $p=0.94$) (Tablo 10).

Tablo 10. NET Bulunan ve Bulunmayan Olguların Endoskopik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırması

Endoskopik ve Histopatolojik Bulgular	NET var (n=24)	NET yok (n=172)	P
Histolojik Alt Tip			
Lineer	1 (4.2)	25 (14.5)	p<0.01
Mikronoduler	4 (16.7)	26 (15.3)	
Lineer + Mikronoduler	9 (37.5)	114 (66.2)	
Basit/Diffüz Tip	10 (41.6)	7 (4.0)	
Atrofi Varlığı	17 (70.8)	126 (73.3)	AD
Derecesi			
+	1 (5.8)	19 (15.1)	AD
++	8 (47.1)	69 (54.8)	
+++	8 (47.1)	38 (30.2)	
H. pylori Varlığı	14 (58.3)	141 (82.0)	AD
Derecesi			
+	5 (35.7)	34 (24.1)	AD
++	8 (57.1)	90 (63.8)	
+++	1 (7.2)	17 (12.1)	
İM Varlığı	19 (79.2)	133 (77.3)	AD
Derecesi			
+	6 (31.6)	43 (32.3)	AD
++	6 (31.6)	24 (18.0)	
+++	7 (36.8)	66 (49.6)	
Paneth Hücre Metaplazisi	4 (16.7)	17 (9.9)	AD
Lenfosit İnfiltrasyonu	21 (87.5)	153 (89.0)	AD
Nötrofil İnfiltrasyonu	3 (12.5)	89 (51.7)	p<0.01
Displazi Varlığı	3 (12.5)	0 (0.0)	p=0.01

3. NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grubun Karşılaştırması

NET olan grupta 17/24 (%70.8) NET olmayan grupta 77/172 (%44.7) olmak üzere toplamda 94 kontrol endoskopisi vardı. Endoskopik izlem aralığı ortalama 26±21.6 ay (3-132 ay) ve yapılan toplam endoskopi sayısı kişi başına ortalama 2.8±1.4 (1-9) idi. NEHH gerileme kriteri farklı zamanlarda yapılmış 2 veya daha fazla kontrol endoskopide NEHH saptanmaması olarak kabul edildi. Yalnız 1 kontrol endoskopide NEHH saptanmayan 38 hasta analiz dışı bırakıldığı için geriye kalan 56 hasta

değerlendirilebildi. Bu hastaların 16'sında NEHH'in gerilediği (%28.6) 40'ındaysa gerilemediği (%71.4) görüldü. NEHH gerileyen grupta 1 hastanın (%6.2), NEHH gerilemeyen gruptaysa 12 hastanın (%30.0) önceki endoskopilerinde NET vardı, iki grup arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık göstermedi ($p=0.054$). NEHH gerileyen hastaların 11'i kadın (%68.7) 5'i erkek (%31.3), yaş ortalaması 60.1 ± 12.6 idi. NEHH gerilemeyen hastaların 22'si kadın (%55.0) 18'i erkek (%45.0) ve yaş ortalaması 62.6 ± 11.0 idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.34$, $p=0.33$). NEHH gerileyen grupta 6 hastada eşlik eden bir otoimmün hastalık varken (%37.5), NEHH gerilemeyen grupta 7 hastada (17.5) vardı ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.10$).

NEHH gerileyen grupta verisine ulaşılabilen 11 hastanın 3'ü sigara (%27.2), 11 hastanın 2'si alkol (%18.1) kullanıyordu. 7 hastanın 1'inde ailede mide kanseri öyküsü (%14.2) vardı. NEHH gerilemeyen grupta verisine ulaşılabilen 14 hastanın 1'i sigara (%7.1), 12 hastanın 1'i alkol (%8.3) kullanıyordu. 12 hastanın 1'inde ailede mide kanseri öyküsü (%8.3) vardı. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.20$, $p=0.23$, $p=0.56$). Yine NEHH gerileyen grupta verisine ulaşılabilen 14 hastanın 8'i PPI (%57.1), 14 hastanın 3'ü aspirin (%21.4) ve 14 hastanın 4'ü NSAİİ (%28.5) kullanıyordu. NEHH gerilemeyen grupta verisine ulaşılabilen 38 hastanın 20'si PPI (52.6), 38 hastanın 10'u aspirin (%26.3) ve 38 hastanın 11'i NSAİİ (%28.9) kullanıyordu. İlaç kullanımı açısından da iki grup dağılımı benzerdi ($p=0.77$, $p=0.51$, $p=0.63$).

Başvuru şikayetleri incelendiğinde NEHH gerileyen grupta 1 hasta asemptomatik iken (%6.3), 11 hastada dispepsi (%68.7), 3 hastada karın ağrısı (%18.7), 1 hastada kilo kaybı (%6.3) vardı. NEHH gerilemeyen grupta 14 hasta asemptomatik iken (%35.0), 17 hastada dispepsi (%42.5), 7 hastada kilo kaybı (%17.5) ve 2 hastada diğer sebepler (%5.0) mevcuttu. Asemptomatik hastalar NEHH gerilemeyen grup lehine istatistiksel anlamlıydı (**$p=0.02$**) ve semptomatik olgularda her iki grup için dispepsi baskındı (Tablo 11).

NEHH gerileyen ve gerilemeyen olgulara ait laboratuvar değerleri Tablo 12 'de verilmiştir. Anemi varlığı ve sedimentasyon değeri NEHH gerilemeyen grup lehine yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.09$ ve $p=0.07$). HGB, HCT, WBC, NEU, LYM, PLT, LDH, CRP, CEA, Ca19-9 ile NLR ve PLR oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0.51$, $p=0.33$, $p=0.75$, $p=0.63$, $p=0.34$, $p=0.38$, $p=0.64$, $p=0.16$, $p=0.36$, $p=0.42$, $p=0.26$ ve $p=0.10$).

Tablo 11. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Demografik ve Klinik Özellikler	NEHH Gerileyen (n=16)	NEHH Gerilemeyen (n=40)	P
Yaş	60.1±12.6	62.6±11.0	AD
Cinsiyet			
Kadın	11/16 (68.7)	22/40 (55.0)	AD
Erkek	5/16 (31.3)	18/40 (45.0)	
Sigara Kullanımı	3/11 (27.2)	1/14 (7.1)	AD
Alkol Kullanımı	2/11 (18.1)	1/12 (8.3)	AD
Aile Mide Kanseri Öyküsü	1/7 (14.2)	1/12 (8.3)	AD
Komorbid Hastalıklar	6/16 (37.5)	7/40 (17.5)	AD
PPI Kullanımı	8/14 (57.1)	20/38 (52.6)	AD
Aspirin Kullanımı	3/14 (21.4)	10/38 (26.3)	AD
NSAİİ Kullanımı	4/14 (28.5)	11/38 (28.9)	AD
Başvuru Semptomu			
Asemptomatik	1/16 (6.3)	14/40 (35.0)	p=0.02
Dispepsi	11/16 (68.7)	17/40 (42.5)	
Karın Ağrısı	3/16 (18.7)	7/40 (17.5)	
Kilo Kaybı	1/16 (6.3)	---	
Diğer	---	2/40 (5.0)	

Tablo 12. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri (Ort±SS)	NEHH Gerileyen (n=16)	NEHH Gerilemeyen (n=40)	P
Hemoglobin, gr/dL	12.7±1.6	12.4±2.0	AD
Hematokrit, %	38.7±4.4	37.6±5.7	AD
Lökosit, 10 ³ /uL	6.7±1.5	6.8±1.7	AD
Nötrofil, 10 ³ /uL	4.0±1.1	3.9±1.5	AD
Lenfosit, 10 ³ /uL	1.9±0.6	2.0±0.5	AD
Trombosit sayısı, 10 ³ /uL	246±61	235 ±66	AD
LDH, U/L	179±34	184±30	AD
Sedimentasyon, mm/h	16.7±13.0	26.1±17.1	AD
CRP, mg/L	4.8±5.2	3.1±3.6	AD
Ca19-9 U/Ml	11.0±7.1	8.1±6.9	AD
CEA, ng/mL	5.2±2.2	2.8±2.1	AD

*AD: Anlamlı Değil

Tablo 13. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Endoskopik Bulgularının Karşılaştırması

Endoskopik Bulgular	NEHH Gerileyen (n=16)	NEHH Gerilemeyen (n=40)
Mide Polipi	6 (37.5)	19 (47.5)
Atrofik Gastrit	3 (18.8)	10 (25.0)
Eritematöz Gastrit	5 (31.2)	8 (20)
Ülseroeroziv Lezyon	2 (12.5)	---
Mukozadan Kalkık Erode Alan	---	1 (2.5)
Normal	---	2(5)

NEHH gerileyen grupta histolojik alt tipleri; 5 hasta lineer tip (%31.2), 1 hasta mikronoduler tip (%6.3), 9 hasta lineer+mikronoduler tip (%56.2) ve 1 hasta basit/diffüz tip (%6.3) şeklinde dağılım göstermekteydi. NEHH gerilemeyen grupta dağılım, 1 hasta lineer tip (%2.7), 6 hasta mikronoduler tip (%15.7), 29 hasta lineer+mikronoduler tip (%76.4) ve 2 hasta basit/diffüz tip (%5.2) şeklindeydi.

Lineer tipte NEHH gerileyen grup lehine anlamlı farklılık varken (**p=0.007**), mikronoduler ya da lineer+mikronoduler tip açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.32, p=0.12).

NEHH gerileyen grupta atrofi 11 hastada (%68.7) vardı ve derecesi %45.5'ünde '+', %36.3'ünde '++' ve %18.2'sinde '+++' idi. 14 hastada *H. pylori* pozitifliği (%87.5) ve derecesi %28.5'inde '+', %64.2'sinde '++' ve %7.3'ünde '+++' idi. *H. pylori* pozitifliği saptanan hastaların %84.7'si eradikasyon tedavisi almıştı. İM 14 hastada (%87.5) mevcuttu, derecesi %14.3'ünde '+', %57.1'inde '++' ve %28.6'sında '+++' idi. Lenfosit infiltrasyonu 16 hastada (%100), nötrofil infiltrasyonu 7 hastada (%43.7), paneth hücre metaplazisi 2 hastada (%12.5) vardı. NEHH gerilemeyen grupta 31 hastada atrofi (%77.5) vardı ve derecesi %13.0'ünde '+', %41.9'unda '++' ve %45.1'inde '+++' idi. 30 hastada *H. pylori* pozitifliği (%75.0) ve derecesi %30.0'unda '+', %60.0'unda '++' ve %10.0'unda '+++' idi. *H. pylori* pozitifliği saptanan hastaların %86.6'sı eradikasyon tedavisi almıştı. İM 33 hastada (%82.5) mevcuttu, derecesi %39.3'ünde '+', %39.3'ünde '++' ve %21.4'ünde '+++' idi. Lenfosit infiltrasyonu 37 hastada (%92.5), nötrofil infiltrasyonu 16 hastada (%40.0), paneth hücre metaplazisi 6 hastada (%15.0) ve eşlik eden displazi 2 hastada (%5.0) mevcuttu. Atrofi varlığı, *H. pylori* pozitifliği, IM varlığı, lenfosit infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonu, paneth hücre metaplazisi, displazi varlığı ve eradikasyon tedavisi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.35, p=0.25, p=0.49, p=0.35, p=0.79, p=0.58, p=0.17, p=0.54). Ayrıca sırasıyla atrofi, *H. pylori* ve İM dereceleri açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0.06, p=0.94 ve p=0.25) (Tablo 14).

Tablo 14. İzleminde NEHH Gerileyen ve Gerilemeyen Grupların Endoskopik ve Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Endoskopik ve Histopatolojik Bulgular	NEHH Gerileyen (n=16)	NEHH Gerilemeyen (n=40)	P
Histolojik Alt Tip			
Lineer	5 (31.2)	1 (2.7)	p=0.007
Mikronoduler	1 (6.3)	6 (15.7)	AD
Lineer + Mikronoduler	9 (56.2)	29 (76.4)	AD
Basit/Diffüz Tip	1 (6.3)	2 (5.2)	
Atrofi Varlığı	11 (68.7)	31 (77.5)	AD
Derecesi			
+	5 (45.5)	4 (13.0)	
++	4 (36.3)	13 (41.9)	AD
+++	2 (18.2)	14 (45.1)	
H. pylori Varlığı	14 (87.5)	30 (75.0)	AD
Derecesi			
+	4 (28.5)	9 (30.0)	
++	9 (64.2)	18 (60.0)	AD
+++	1 (7.3)	3 (10.0)	
İM Varlığı	14 (87.5)	33 (82.5)	AD
Derecesi			
+	2 (14.3)	13 (39.3)	
++	8 (57.1)	13 (39.3)	AD
+++	4 (28.6)	7 (21.4)	
Paneth Hücre Metaplazisi	2 (12.5)	6 (15.0)	AD
Lenfosit İnfiltrasyonu	16 (100)	37 (92.5)	AD
Nötrofil İnfiltrasyonu	7 (43.7)	16 (40.0)	AD
Displazi Varlığı	---	2 (5.0)	AD

5. TARTIŞMA

NEHH, mide mukozasında endokrin hücrelerinin morfolojik değişime uğramadan anormal çoğalması ile karakterizedir. Preneoplastik bir lezyon olarak kabul edilmesi ve NET'e ilerlebilmesi sebebiyle önem taşımaktadır. Son yıllarda endoskopik ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte NEHH ve gNET tanı oranları da artmıştır. Özellikle NEHH tanısında son 3 yıldaki dramatik artışta, PPI'ların kullanımının yaygınlaşmasının, patoloğların bu konudaki farkındalığının artmasının ve İHK yöntemlerinin rutinde yaygın olarak kullanılmasının etkili olduğu düşünülmektedir. NEHH ve gNET'ler çok farklı klinik davranış gösterebilen heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadırlar ve izlemlerinde endoskopik takipten, tümör rezeksiyonuna kadar farklı yöntemler önerilebilmektedir. Dolayısıyla hastaların doğru yönlendirilebilmesi için histopatolojik ve klinik parametrelerin net olarak ortaya konması önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı NEHH'li hastaların demografik ve klinik özelliklerini, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, eşlik eden endoskopik lezyonlarını, histopatolojik özelliklerini, izlem sıklığını ve izlemindeki histopatolojik bulguları değerlendirmek, NEHH'in gerilemesi veya NEHH zemininde NET gelişimi ile ilişkili faktörleri araştırmaktır.

Literatürde NEHH ile ilgili veriler kısıtlıdır. Ancak NEHH zemininde NET geliştiğinin gösterilmesinden sonra klinik önemi artmıştır. Bir çalışmada 90.1 aylık takip süresi sonrasında NEHH'ten NET'e gidiş %7.0 olarak bulunmuştur (113). Bizim serimizde de hastaların izleminde ortalama 40 ay (3 ay- 11 yıl) sonra %5.6 (11/196) oranında NET geliştiği saptanmıştır. NET gelişen hastaların %63.6 (7/11)'sında PPI kullanımı, %63.6 (7/11)'sında atrofi, %81.2 (9/11)'sinde *H. pylori* vardı ve izleminde NET gelişen ile gelişmeyen hasta grupları arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.62$, $p=0.45$, $p=0.52$).

Demografik veriler ele alındığında, NEHH saptanan hastaların yaş ortalaması 61.2, kadın/erkek oranı 1.5:1 ve NET olan hastaların yaş ortalaması ise 57.2, kadın/erkek oranı 1.6:1 idi. NEHH'li hastaların demografik özellikleriyle ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Çalışmamızın sonuçlarına göre NEHH'li hastalar tanı anında ileri yaşta bulunmakta ve NEHH kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. PPI kullanımının NEHH gelişimiyle ilişkisini ortaya koyan bir çalışmada da benzer şekilde hastaların yaş ortalaması 54 olarak bulunmuştur (114). gNET'li hastalarının

ele alındığı bir başka çalışmada da benzer olarak yaş ortalaması 58.2 ve kadın/erkek oranının 1.36:1 olarak bulunmuştur (115). Kadın predominansı, çevresel risk faktörlerine olan maruziyet oranı, genetik etkenler veya cinsiyet hormonlarının tümöre özgü biyolojik etkilerine bağlanabilir. Aynı zamanda nöroendokrin hücre patolojileriyle sıklıkla beraberlik gösteren otoimmün atrofik gastritin kadınlarda daha sık görülmesi de bir faktör olabilir.

Bilindiği gibi bir otoimmün hastalığın bulunması başka bir otoimmün hastalık varlığının olasılığını arttırmaktadır. Otoimmün KAG ile birlikte OITH 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 (47). Çalışma grubumuzda KAG oranı %73.0'tü. Ancak olgularımızda otoimmün atrofik gastrit açısından araştırma yapılmamıştı. KAG+NEHH bulunan hastalarımızın %48.2'sine eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunuyordu (Hashimoto tiroiditi, Tip 1 DM, Ankilozan spondilit, Romatoid artrit, Psöriyazis, Liken planus, İnflamatuvar barsak hastalığı). KAG olan ile olmayan gruplarda otoimmün hastalık varlığı KAG olan grup lehine anlamlı yüksekti (**p=0.04**). Vanoli ve ark.'nın 100 KAG+NEHH'li hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmadaysa hastaların %25.0'inde otoimmün bir hastalığın eşlik ettiği görülmüştür (113). Diğer bir çalışmada 93 tip 1 DM'li hasta değerlendirmeye alınmış ve hastaların 7'sinde NEHH saptanmıştır (%7.5) (116). OITH+otoimmün gastriti olan 40 hastanın 6'sında mikronoduler NEHH, 1'inde lineer+mikronoduler NEHH gelişmiş (%17.5), 39 aylık takipten sonra mikronoduler NEHH'li 1 hastada tip 1 gNET izlenmiştir (%2-5) (117). Bizim çalışmamızda NEHH hasta grubunda Hashimoto tiroiditi %13.8, Tip 1 DM %10.2 oranında saptanırken ve %3.6 oranında da her iki hastalığın birlikte olduğu görülmüştür. Ayrıca izleminde NEHH zemininde NET gelişen 11 hastanın 5'inde (%45.4) eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunuyordu. NET bulunan 24 hastanın %25'inde eşlik eden Hashimoto tiroiditi bulunurken, hiçbir hastada tip 1 DM yoktu. NET olan ve olmayan gruplarda Hashimoto tiroiditi sıklığı benzer iken Tip 1 DM sıklığı NET bulunmayan grup lehine anlamlıydı (sırasıyla p=0.21, **p=0.02**). 111 NET'li hastadan oluşan retrospektif çalışmada Hashimoto tiroiditi hastaların %36.9'unda, DM hastaların %9.9'unda

saptanmıştır (93). Çalışmamızda literatürle benzer olarak Hashimoto tiroiditi bir otoimmün komorbidite olarak tip 1 DM'den daha sıklıkla izlenmiştir. Görüldüğü gibi hem NEHH hem de NET'li vakalarda zeminde otoimmün KAG varlığıyla birlikte eşlik eden otoimmün hastalık sıklığı yüksek görünmektedir. Bu sebeple özellikle Hashimoto tiroiditi ve tip 1 DM gibi otoimmün hastalığı bulunan hastaların NEHH ve NET gelişimi açısından risk taşıdığı akılda bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda NEHH ve NET bulunan hastaların sırasıyla %22.3 ve %10'u sigara, %18.4 ve %14.3'ü alkol kullanmaktaydı. NET bulunan ve bulunmayan gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.29$). Geniş toplum tabanlı veriler sigara ve alkolün NET gelişimi için birer risk olduğunu desteklerken (95), Manal ve ark.'nın 1664 hastayı dahil ettiği retrospektif çalışmada sigara ve alkol kullanımının NET gelişimiyle ilgili olmadığı, bildirilmiştir (118).

Uzun dönem PPI kullanımının oluşturduğu hipoasiditeye sekonder artan gastrin düzeylerinin NEHH'e yol açabildiği bilinmektedir. PPI kullanımının gastrik histopatoloji üzerindeki etkisini ortaya koymak adına toplam 1920 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde 16 çalışma değerlendirmeye alınmıştır. Uzun dönem PPI kullanımı (en az 3 yıl) sonrasında NEHH oranının %7.8 ile %52 arasında olduğu bildirilmiş ancak NET gözlenmemiştir (119). Buna karşılık PPI kullanımı sonrasında NET geliştiğine dair indirekt kanıtlar mevcuttur. Otuz bir gNET'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %9.6'sında diğer tüm etiyolojiler dışlanmış ve sonuçta NET gelişimi PPI kullanımına bağlanmıştır. NET'in kronik PPI kullanımının (>5-15 yıl) nadir ama ciddi bir yan etkisi olduğu yorumu yapılmıştır (17). Çalışmamızda NEHH'li olguların %52.8'i PPI kullanmaktaydı. PPI kullanım oranı NEHH gerileyen ve gerilemeyen hastalar ile NET bulunan ve bulunmayan hastalarda benzerdi (sırasıyla %57.1 ve %52.6, $p=0.77$ ile %63.1 ve %51.3, $p=0.33$). Jianu ve ark.'nın yaptığı çalışmada PPI'lerinin kesilmesinden 3-20 ay sonra NEHH'in gerileyebildiği gözlenmiştir (28). Ancak çalışmamızda ilaç bilgilerini yalnızca e-reçete kayıtlarından edinmemiz, dolayısıyla hastaların maruz kaldıkları doz ve süre ile ilacı düzenli kullanıp kullanmadıkları hakkında bilgi edinemediklerimiz nedeniyle farklı sonuçlar elde etmiş olabiliriz. Buna ek olarak endoskopik biyopsilerinde NEHH ve/veya NET saptanan hastalarda PPI'nin kesilmesi yönünde bir eğilim olduğu için bu hasta gruplarında PPI kullanımını düşük çıkmış olabilir.

Yapılan bazı çalışmalarda COX-2 ekspresyonunun pek çok malign tümörde ve premalign süreçte arttığı saptanmıştır, NSAİİ türevi ilaçların COX-2 inhibisyonu sağlayarak antitümöral bir etki oluşturabileceği düşünülmektedir (33). İn vitro çalışmalarda NSAİİ'lerin G1 hücre döngüsünü durdurma yoluyla GEP-NET hücrelerinde anti-proliferatif bir etki gösterdiği bildirilmiştir (34). Çalışmamızda NEHH'li ve NET bulunan hastaların sırasıyla %22.3 ve %10.6'sı aspirin, %34 ve %21.1'i NSAİİ kullanıyordu. NET olan ve olmayan ile NEHH gerileyen ve gerilemeyen gruplar arasında aspirin ve NSAİİ kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.13$, $p=0.20$ ile $p=0.51$, $p=0.63$). Bu durumda aspirin ve NSAİİ kullanımının NEHH ve NET üzerine bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu konuda yorum yapabilmek için daha uzun süreli prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

NEHH ve NET'lerin çoğu klinik olarak sessizdir (120). NEHH ile ilgili karın ağrısı, anemi gibi semptom ve bulguların varlığı vaka sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır (43). Nonfonksiyonel NET'ler de tümörün büyümesine bağlı kitle etkisi ile çeşitli üst GIS semptomlarına (karın ağrısı, dispepsi, bulantı gibi) yol açabilmektedir (121). Çalışmamızda NEHH ve NET bulunan hastaların sırasıyla %38.8 ve %33.3'ünde başlangıç semptomu dispepsiyken %34.7 ve %50'si asemptomatiktir. Başvuru semptomları açısından NET olan ve olmayan hastalar benzerdi. NEHH gerilemeyen gruptaysa gerileyen gruba göre asemptomatik hasta oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla %35 ve %6.3, $p=0.02$). Hastaların asemptomatik olması tanıyı geciktiriyor olabilir. Böylece altta yatan nedenin (atrofik gastrit, PPI kullanımı gibi) tedavisinin yapılmasını ve NEHH'in gerileme ihtimalini azaltıyor olabilir.

KAG'ta parietal hücrelerin dekstrüksiyonu asit salgısının azalmasına bu da demir eksikliğiyle ilişkili olabilen mikrositer anemiye yol açabilir. Parietal hücreler tarafından üretilen intrinsik faktörün azalmasıyla ayrıca B12 vitamini eksikliği ve megaloblastik anemi de gelişebilir (122). Vanoli ve ark.'nın KAG+NEHH'li 100 hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada hastaların %7.0'sinde makrositer anemi tespit edilmiştir (113). Çalışmamızda NEHH'li hastaların %46.9'unda eşlik eden anemi saptanmış ancak NET olan ve olmayan veya NEHH gerileyen ve gerilemeyen gruplar arasında anemi varlığı açısından fark saptanmamıştır (sırasıyla %45.8 ve

%41.7, $p=0.90$ ile %31.2 ve %55.0, $p=0.09$). Aneminin NEHH zemininde NET gelişimini veya NEHH gerilemesini ön gördürücü bir faktör olmadığı görülmüştür. Ancak çalışmamızda asemptomatik olgularda endoskopi endikasyonu çoğunlukla anemiydi ve sonuçta asemptomatik olgularda NEHH ve NET saptanmasını sağlamıştı.

Literatürde NEHH tanılı hastaların laboratuvar bulgularıyla ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim vakalarımızın ortalama HGB 12.3 g/L, WBC $7.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, PLT $262 \times 10^3/\mu\text{L}$, LDH 179 U/L, Sedimentasyon 25.4 mm/h, CRP 5.8 U/mL, CEA 2.7 ng/mL ve Ca19-9 13.5 U/mL olarak bulunmuştur. Ayrıca NLR ve PLR oranları sırasıyla 2.3 ve 141.3 hesaplanmıştır. CRP düzeyi NET olmayan grupta olan gruba göre anlamlı yüksekken ($p<0.01$) diğer laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmasında NET olan ve olmayan ile NEHH gerileyen ve gerilemeyen gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. NLR ve PLR ise birçok solid tümörde olduğu gibi NET'lerde de prognozu öngörmede yardımcı bir inflamatuvar belirteç olarak araştırılmaktadır. GEP-NET'lerde NLR ve PLR'nin tümör derecesiyle pozitif korelasyon gösterdiğini destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (91). Çalışmamızda NET olan ve olmayan grupta NLR ve PLR oranları benzerdi.

NEHH ve gNET'lerin endoskopik özelliklerini tanımak önemlidir, çünkü hastalar genellikle asemptomatiktir ve farklı nedenlerle yapılan endoskopide tesadüfen saptanırlar. NEHH'lerle ilgili spesifik bir endoskopik görünüm bulgusu yokken tip I gNET'ler genellikle küçük (<10 mm), polipoid, sarı veya kırmızı renkte, yüzeyi pürüzsüz, mukoza-submukoza sınırlı lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (100). Gastrik polip saptanan 666 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada polip biyopsileri ile %3.4 oranında NET saptandığı bildirilmiştir (123). Çalışmamızda endoskopik olarak NEHH ve NET bulunan hastaların sırasıyla %31.1 ve %79.1'inde polip ($p<0.01$) saptanırken diğer endoskopik bulgular açısından her iki grup benzerdi. Sonuç olarak polip varlığı NET için ön gördürücü bir faktördü.

EUS submukozal lezyonların menşeinin belirlenmesinde, ektragastrik patolojilerden ayrımında, lezyonların izleminde ve malign neoplazmların sınıflandırılmasında önemli bir görüntüleme yöntemidir (124). Gastrointestinal NET'i olan 18 hastayı ele alan bir çalışmada EUS duyarlılığı %94 olarak hesaplanmıştır (125). Bizim çalışmamızda NET bulunan hastaların %29.2'sine EUS yapılmıştı ve

bunların %85.7'sinde lezyonun mukozada sınırlı olduğu görülmüştür. Böylece EUS'un endoskopik tedavi uygunluğunun değerlendirilmesinde büyük katkısı olmuştur.

Radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin NEHH tanısında tanıyı destekleyici spesifik bir bulgusu yoktur. NET'lerde ise tümörü lokalize etmede, metastazları ve mezenter invazyonunu saptamada bu yöntemlerden yararlanılmaktadır. Çetiner ve ark.'nın NEHH veya akciğer dışı nöroendokrin tümör tanısı alan 164 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların %42.7'si BT veya MR, %24.4'ü nükleer tıp tetkikleri ile değerlendirilmiştir. Nükleer tıp tetkiki olarak %55'ine PET-CT, %40'ına Ga-DOTATATE sintigrafisi ve geri kalan hastalara ise her iki tetkik birlikte kullanılmıştır (126). Geijer ve ark.'nın 22 çalışmadan toplam 2105 hastayı dahil ettikleri meta-analizde NET'lerin görüntülenmesinde Ga68 DOTATATE'in duyarlılığının %70-100 arasında değiştiğini belirtmektedir (127). Bizim çalışmamızda da gNET'i olan 12 hastadan 9'unda (%75) Ga68 sintigrafisi pozitif bulunmuş, diğer yapılan radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinde hem NEHH'e hem de NET'e yönelik spesifik bir bulgu saptanmamıştır.

Atrofi ve İM kronik mukozal inflamasyona yanıt olarak gelişmekte ve sonuçta kaybedilen esas hücrelerle birlikte asit sekresyonu azalmaktadır. Azalan asiditeye yanıt olarak G hücre hiperplazisiyle birlikte ECL hücre stimülasyonu gerçekleşmektedir (55). Dolayısıyla bu iki histopatolojik bulgunun sıklıkla NEHH ve NET ile birliktelik göstermesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda NEHH ve NET bulunan hastalarda sırasıyla %73 ve %70.8'inde atrofi, %77.6 ve %79.2'sinde İM mevcuttu, gruplar arasında farklılık saptanmadı. Ayrıca NEHH gerileyen ve gerilemeyen gruplar arasında da farklılık yoktu ($p=0.35$, $p=0.49$). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde NEHH veya NET'in bulunduğu 104 hastayla yapılan çalışmada, hastaların %84'ünde ve bizimkiyle benzer oranlarda çevre mukozada eşlik eden atrofi+İM tespit edilmiştir (128).

H. pylori enfeksiyonuna bağlı oksintik mukoza atrofi olan hastalar mide asiditesinin azalması nedeniyle hipergastrinemiktir. Gastrin ECL hücresinden hem histamin salınımını uyarır hem de hücreler üzerinde trofik etkiye sahiptir (129, 130). Toplam 16 çalışmanın (1920 hasta) dahil edildiği bir meta-analizde, *H. pylori* pozitif

hastalarda *H. pylori* negatif hastalara oranla NEHH gelişme riskinin istatistiksel anlamlı ölçüde arttığı gözlenmiştir [OR: 2.45 (%95 CI: 1.47–4.10), P = 0.0006] ancak bununla birlikte neoplastik değişim kanıtı bulunamamıştır (119). Çalışmamızda NEHH bulunan hastaların %79.1'inde *H. pylori* pozitifliği söz konusuydu. Türkiye'de *H. pylori* prevalansı %77 civarında bildirilmektedir ve çalışmamızda elde ettiğimiz oran bununla uyumludur (131). NEHH gerileyen ve gerilemeyen hastalar da *H. pylori* pozitiflik oranı açısından benzerdi. Tip I gNET'ler otoimmün gastritte sıklıkla görülmesine rağmen, kronik *H. pylori* enfeksiyonuna sekonder atrofik gastrit ortamında da nadiren ortaya çıkabilmektedir (38). Japonya'da KAG veya ZES olmadan *H. pylori* ile enfekte olmuş beş NET vakası bildirilmiştir (39). Yine Solcia, NET olan 4 hastanın hepsinde eşlik eden *H. pylori* rapor edilmiştir (132). Ancak çalışmamızda NET olan ve olmayan gruplar *H. pylori* varlığı açısından istatistiksel olarak benzerdi (%58.3 ve %82, p=0.08). Bu durum, NEHH ve NET gelişiminde *H. pylori* dışı faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. NEHH'e yol açtığı düşünülen gastrinin trofik etkisi, tümör gelişimini artıran tek faktör değildir; tümör süpresör genlerin kaybı veya hatalı ekspresyonu, Reg-1 protein ekspresyonu, somatostatin reseptör genlerinin disregülasyonu veya *H. pylori* veya otoimmün kronik gastrit, farklı bireylerde PPI'ların etkilerini değiştirebilir (133).

Literatürde ECL hücre proliferasyonu diffüz, lineer, mikronoduler ve adenomatoid tiplere ayrılmaktadır. NEHH histolojik alt tiplerinin yüzdesel dağılımı lezyonun yaşı ve endoskopinin yapılma zamanıyla ilişkilidir. Ek olarak, otoimmün KAG'lı hastalarda tip 1 gNET'lerin yıllık insidansı, 100 kişi yılı başına 0.1 ila 2 arasında değişmekte (113, 134) ve bu da ECL hücre hiperplazi tiplerinin malignite potansiyelini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ciddi ECL hücre hiperplazisinin (mm başına 6'dan fazla lineer hiperplazi hattı) veya ECL hücre displazisinin tümör gelişimini arttıran önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak şiddetli hiperplazi/displazinin seyrek görülen lezyonlar olması nedeniyle bu konuya yönelik yapılacak endoskopik ve histopatolojik sürveyans çalışmalarının gerekliliğinin yeniden gözden geçirilebileceği önerilmiştir (113). Çalışmamızda NEHH histolojik alt tipleri; %8.7 basit/diffüz tip, %13.3 lineer tip, %15.3 mikronoduler tip, ve %62.8 lineer+mikronoduler tip şeklinde dağılım gösteriyordu. NEHH gerileyen ve gerilemeyen gruplar karşılaştırıldığında lineer tip NEHH gerileyen grupta anlamlı

yüksekti (**p=0.007**). Bu sonuç, lineer tipin proliferasyonun daha erken süreçlerinde ortaya çıkması, daha benign gidişli ve gerileme potansiyelinin yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ancak Tip 2 gNET'lerde tip 1 NET'lerin aksine, ciddi lineer NEHH tek başına NET gelişimi için risk oluşturduğu bildiren çalışmalar da mevcuttur (135). Bizim tip 1 gNET bulunan grubumuzda basit/diffüz tip baskındı (%41.6), ve NET bulunmayan gruba göre istatistiksel anlamlıydı (**p<0.01**). Adenomatoid tip en nadir görülen ve tanısı en zor koyulan tiptir, serimizde adenomatoid tip hastalarımızın hiçbirinde raporlanmamıştı.

Displazi, 'atipik hiperplazi' olarak tanımlanan ve tip 1 gNET gelişimi için yaklaşık 20 kat risk artışına neden olan bir lezyondur (4, 65). Vanoli ve ark.'nın yaptığı çalışmada NEHH bulunan hastaların %20'sinde tanı anında bulunan veya izlem sürecinde gelişen displazi bildirilmiştir (113). Çalışmamızda NET bulunan grupta %12.5 (3/24) oranında displazi vardı ve NET bulunmayan gruba göre anlamlı yüksekti (**p=0.01**).

Literatürde NEHH saptanan olguların ne sıklıkla izleneceği konusunda kanıt düzeyi yüksek bir öneri bulunmamaktadır. Çalışmamızda NEHH tanısı bulunan 196 hastanın 11'inde izlemde ortalama 40 aylık bir sürede NET geliştiği gözlenmiştir. Bu hastaların ortanca takip süresi 21.6 ay (3 ay- 132 ay) ve bu süreçte yapılan ortalama endoskopi sayısı 2.3 (2-6) idi. En uzun süre takip edilen hastaya 11 yılda 6 kez endoskopi uygulanmıştı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan benzer bir çalışmada endoskopik biyopsilerinde 45 NEHH (%43), 49 Tip 1 NET (%47), 7 Tip2 NET (%7), 3 Tip 3 NET (%3) tanısı alan toplam 104 hasta değerlendirilmiş, tanı sonrası 30 hastanın endoskopik biyopsi ile takip edildiği ve ortalama takip süresinin 25 ay (5 ay-7 yıl) olduğu saptanmıştır. En uzun süre takip edilen hastaya 7 yılda 17 adet endoskopik biyopsi yapılmıştır (128). NEHH saptanan hastalara endoskopik izlem gerekliliği ve endoskopik izlem aralıklarıyla ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. NEHH ve NEHH zemininde NET gelişiminde rol oynayan faktörlerinin ortaya konması ile özellikle yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve uygun tarama programlarının geliştirilmesi söz konusu olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması, yetersiz takip süresi ve endoskopik örnekleme için Sidney protokolünde önerilen sayıda biyopsi alınmamış olmasıdır.

6. SONUÇ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji bilim dalınca takipli, 01.10.2010- 01.10.2019 yılları arasında endoskopi yapılmış ve biyopsileriyle NEHH tanısı almış 196 hasta üzerinde yaptığımız retrospektif çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir:

- 1) En sık NEHH histolojik alt tipi lineer+mikronoduler tiptir.
- 2) NET olan hasta grubunda en sık eşlik eden NEHH histolojik alt tip basit/diffüz tiptir.
- 3) NEHH'ten NET'e gidişi öngörmek için araştırılan demografik bulgular, sigara alkol kullanımı, ilaç kullanımı, başlangıç semptomu, laboratuvar bulguları (HMG, WBC, PLT, LDH, sedimentasyon, CEA, Ca19-9, NLR ve PLR), görüntüleme ve endoskopi bulguları, histopatolojik özellikleri (atrofi, İM, *H. pylori* varlığı) açısından gruplar arası farklılık saptanmamıştır.
- 4) Çalışmamızda incelenen veriler arasında NEHH'ten NET'e gidişi öngördüren iki faktör; endoskopide polip varlığı ve histopatolojik incelemede displazi varlığı olmuştur.
- 5) Hasta serimizde NEHH zemininde NET gelişmeoranı ortalama 40 ayda %5.6 (11/196) olarak bulunmuştur.
- 6) Bu konuda yapılacak daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. LİTERATÜR

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 E, 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.
4. 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.
5. Dayal Y. Hyperplastic proliferations of the ECL cells. *The Yale journal of biology and medicine*. 1992;65(6):805.
6. 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(4):366-72.
7. Ciaccio C. Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. *CR Soc Biol*. 1906;1:76.
8. 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.
9. 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.
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. Yener O, Demiral G, Aksoy F, Erengül C, Ülgen N. Karsinoid tümöre bağlı gelişen intestinal iskemi: Olgu sunumu. *Turkish Journal of Surgery*. 2010;26(2):112-4.
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. Sternberg SS. *Histology for pathologists*: Lippincott-Raven; 1997.
15. Akyüz F, Demir K. Gastrointestinal Fizyopatoloji. *Klinik Gelişim*. 2009;22(3):77-80.
16. YALÇIN K, URAKÇI Z, BEŞTAŞ R, UÇMAK F. Diffüz karaciğer metastazı ile başvuran bir hastada fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümör: olgu sunumu. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2010;9(1):27-31.
17. Cavalloni 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.
18. M Zhao C, Chen D. The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(1):98-108.
19. Cavalcanti MS, Gönen M, Klimstra DS. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current state, limitations and proposals for modifications. *International journal of endocrine oncology*. 2016;3(3):203-19.

20. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012;23(suppl_7):vii124-vii30.
21. Mamikunian G, Vinik A, O'Dorisio T, Woltering E, Go V. *Neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management*. Los Angeles (CA): Interscience Institute; 2009.
22. 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.
23. Van Eeden S, Offerhaus GJA. Historical, current and future perspectives on gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Virchows Archiv*. 2006;448(1):1-6.
24. 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.
25. 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.
26. Orlando LA, Lenard L, Orlando RC. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(10):2482-9.
27. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, Qvigstad G, Martinsen TC, Fougner R, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(1):64-7.
28. Jianu C, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørdal Ø, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(7):644-9.
29. Tielemans Y, Håkanson R, Sundler F, Willems G. Proliferation of Enterochroma nlike Cells in Omeprazole-Treated Hypergastrinemic Rats. *Gastroenterology*. 1989;96(2):723-9.
30. 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.
31. Ekman L, Hansson E, Havu N, Carlsson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1985;108:53-69.
32. Eminler AT, Uslan M, Köksal AŞ, Parlak E. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(3):333-8.
33. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, Green H, Attwood SE. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):990-6.
34. Detjen KM, Welzel M, Wiedenmann B, Rosewicz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit growth of human neuroendocrine tumor cells via G1 cell-cycle arrest. *International journal of cancer*. 2003;107(5):844-53.
35. Sarı YS, Sander E, Erkan E, Tunalı V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of *Helicobacter pylori* in Istanbul, Turkey. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(11):1706-11.
36. Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Demir M, Tuzcuoglu I, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in Western Turkey. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2003;36(6):747-51.
37. Humans IWGotEoCRt. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: International Agency for Research on Cancer; 1994.

38. Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter*. 2002;7(6):390-7.
39. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J-i, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, et al. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(3):579-85.
40. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, Milione M, Corleto VD, Gibril F, et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology*. 2002;123(1):68-85.
41. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut*. 2010;59(9):1270-6.
42. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian HM. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(6):1524-32.
43. Chetty R, Gill P, Mugon P, Shrimankar J, Hughes C. Gastric neuroendocrine cell hyperplasia and type 1 tumours occurring within gastric hyperplastic polyps. *Virchows Archiv*. 2012;461(5):483-7.
44. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;77(2):284-92.
45. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two-to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *The Journal of pathology*. 1999;188(1):24-9.
46. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2017;10:19.
47. 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).
48. Ito M, Tanaka S, Kamada T, Haruma K, Chayama K. Causal role of *Helicobacter pylori* infection and eradication therapy in gastric carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006;12(1):10.
49. 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.
50. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(16):1018-22.
51. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, di Giulio E, Caruana P, D'Ambra G, et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13(12):1449-56.
52. Klöppel G, Anlauf M, Perren A. Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine pathology*. 2007;18(3):150-5.
53. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104(4):994-1006.
54. 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.

55. 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.
56. Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The prevalence of gastric intestinal metaplasia and distribution of *Helicobacter pylori* infection, atrophy, dysplasia, and cancer in its subtypes. *Gastroenterology research and practice*. 2015;2015.
57. Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, Yuzbasioglu B, Demirdag H, Calhan T, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(104):1563-6.
58. 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.
59. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE. *Gastrointestinal pathology: an atlas and text*: CCH; 2008.
60. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers E. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12(1):1-15.
61. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(3):493.
62. Chen D, Zhao C-M. Complexity of gastric acid secretion revealed by targeted gene disruption in mice. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(10):1235-40.
63. 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.
64. Kinoshita Y, Ishihara S, Kadowaki Y, Fukui H, Chiba T. Reg protein is a unique growth factor of gastric mucosal cells. *Journal of gastroenterology*. 2004;39(6):507-13.
65. Strosberg JR, Whitcomb DC. Clinical characteristics of well-differentiated neuroendocrine (carcinoid) tumors arising in the gastrointestinal and genitourinary tracts.
66. 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.
67. Zhao C-M, Chen D, Kimura K, Håkanson R. Reversibility of omeprazole-evoked changes in the ultrastructure of ECL cells in the rat stomach. *Cell and tissue research*. 1997;291(1):91-5.
68. 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.
69. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Ferraro G. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *The Yale journal of biology and medicine*. 1998;71(3-4):273.
70. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Gianatti A, Cornaggia M, Chiaravalli A, et al. Session 5: Morphology and Pathogenesis of Endocrine Hyperplasias, Precarcinoid Lesions, and Carcinoids Arising in Chronic Atrophic Gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(sup180):146-59.
71. Sternberg SS, Mills SE, Carter D. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
72. 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.

73. Klimstra DS, Yang Z. Pathology, classification, and grading of neuroendocrine neoplasms arising in the digestive system.
74. Williams E. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* (London, England). 1963;1:238-9.
75. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Annals of the New York academy of sciences*. 2004;1014(1):13-27.
76. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
77. KÖSEOĞLU H, ERSOY O. Mide Karsinoidleri.
78. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Annals of surgery*. 2005;242(1):64.
79. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Galli G, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Gastric cancer in patients with type I gastric carcinoids. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):564-70.
80. Burkitt M, Pritchard D. Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(9):1305-20.
81. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine*. 2004;83(1):43-83.
82. Nishikura K, Watanabe H, Iwafuchi M, Fujiwara T, Kojima K, Ajioka Y. Carcinogenesis of gastric endocrine cell carcinoma: analysis of histopathology and p53 gene alteration. *Gastric cancer*. 2003;6(4):203-9.
83. DIAS AR, AZEVEDO BC, ALBAN LBV, YAGI OK, RAMOS MFKP, JACOB CE, et al. Tumor neuroendócrino gástrico: Revisão e atualização. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2017;30(2):150-4.
84. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Current gastroenterology reports*. 2019;21(4):13.
85. Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric cancer*. 2011;14(2):161-5.
86. Cao L-L, Lu J, Lin J-X, Zheng C-H, Li P, Xie J-W, et al. A novel predictive model based on preoperative blood neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival prognosis in patients with gastric neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2016;7(27):42045.
87. Yucel B, Babacan NA, Kacan T, Eren AA, Eren MF, Bahar S, et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(11):6687-92.
88. Tong Z, Liu L, Zheng Y, Jiang W, Zhao P, Fang W, et al. Predictive value of preoperative peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio for lymph node metastasis in patients of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a nomogram-based study. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):108.
89. Zhou B, Zhan C, Wu J, Liu J, Zhou J, Zheng S. Prognostic significance of preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte ratio in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:5574.
90. Zhou Y, Li D, Lin Y, Yu M, Lu X, Jian Z, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic predictors of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:2489.

91. Salman T, Kazaz SN, Varol U, Oflazoglu U, Unek IT, Kucukzeybek Y, et al. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for patients with neuroendocrine tumors: an Izmir Oncology Group Study. *Chemotherapy*. 2016;61(6):281-6.
92. McDermott SM, Saunders ND, Schneider EB, Strosberg D, Onesti J, Dillhoff M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and transarterial chemoembolization in neuroendocrine tumor metastases. *Journal of surgical research*. 2018;232:369-75.
93. 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.
94. Dallal H, Ravindran R, King P, Phull P. Gastric carcinoid tumour as a cause of severe upper gastrointestinal haemorrhage. *Endoscopy*. 2003;35(08):716-.
95. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: review and clinical update. *Hospital Physician*. 2007;43(11):12.
96. 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.
97. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2012;26(6):791-802.
98. Group: MoNNT, Öberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms) Part II—Specific NE Tumour Types. *Acta Oncologica*. 2004;43(7):626-36.
99. 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.
100. Sato Y. Endoscopic diagnosis and management of type I neuroendocrine tumors. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015;7(4):346.
101. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74-87.
102. 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.
103. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207-13.
104. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape U-F, Felder S, Tsolakis AV, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: A real threat or just a myth? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(46):8687.
105. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut and liver*. 2012;6(4):405.
106. Kivlen M, Li M, Schneider D, Chuter T, Jensen R. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Archives of Surgery*. 2003;138(8):859-66.
107. Jarufe N, Coldham C, Orug T, Mayer A, Mirza D, Buckels J, et al. Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. *Digestive surgery*. 2005;22(3):157-62.
108. Cavalcoli F, Rausa E, Conte D, Nicolini AF, Massironi S. Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies? *World journal of gastroenterology*. 2017;23(15):2640.

109. Yalcin S, Bayram F, Erdamar S, Kucuk O, Oruc N, Coker A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and follow-up. *Archives of medical science: AMS*. 2017;13(2):271.
110. Asch-Kendrick R, Cimino-Mathews A. The role of GATA3 in breast carcinomas: a review. *Human pathology*. 2016;48:37-47.
111. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *International journal of cancer*. 2016;139(12):2679-86.
112. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2011;40(1):1-18.
113. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Human pathology*. 2013;44(9):1827-37.
114. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology*. 1997;112(3):707-17.
115. 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.
116. De Block CE, Colpin G, Thielemans K, Coopmans W, Bogers JJ, Pelckmans PA, et al. Neuroendocrine tumor markers and enterochromaffin-like cell hyper/dysplasia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(6):1387-93.
117. Alexandraki KI, Nikolaou A, Thomas D, Syriou V, Korkolopoulou P, Sougioultzis S, et al. Are patients with autoimmune thyroid disease and autoimmune gastritis at risk of gastric neuroendocrine neoplasms type 1? *Clinical endocrinology*. 2014;80(5):685-90.
118. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A US-based case-control study. *International Journal of Cancer*. 2008;123(4):867-73.
119. 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.
120. Liu D-J, Fu X-L, Liu W, Zheng L-Y, Zhang J-F, Huo Y-M, et al. Clinicopathological, treatment, and prognosis study of 43 gastric neuroendocrine carcinomas. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(3):516.
121. Dumlu EG, Karakoç D, Özdemir A. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: advances in diagnosis, management, and controversies. *International surgery*. 2015;100(6):1089-97.
122. Kryssia IR-C, Marilisa F, Antonino N, Chiara M, Antonio N, Gioacchino L, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2018;89(Suppl 8):88.
123. Vatansever S, Akpınar Z, Alper E, İpek S, Yazıcıoğlu N, Ekinci N, et al. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(2):117-22.
124. Dancygier H, Lightdale CJ. *Endosonography in gastroenterology: principles, techniques, findings*: Thieme; 1999.

125. Varas M, Gornals J, Pons C, Espinós J, Abad R, Lorente F, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography (EUS) for selecting carcinoid tumors as candidates to endoscopic resection. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(10):577-82.
126. Çetiner TA. Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi'nde 2008-2018 yılları arasında nöroendokrin tümör tanısı almış hastaların klinikopatolojik özellikleri [Uzmanlık Tezi]: Gazi Üniversitesi; 2019.
127. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2013;40(11):1770-80.
128. Kurtulan O. MİDE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNDE 2010 WHO SINIFLAMASININ PROGNOSTİK DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI [Uzmanlık Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2016.
129. Ryberg B, Tieleman Y, Axelson J, Carlsson E, Håkanson R, Mattsson H, et al. Gastrin stimulates the self-replication rate of enterochromaffinlike cells in the rat stomach: effects of omeprazole, ranitidine, and gastrin-17 in intact and antrectomized rats. *Gastroenterology.* 1990;99(4):935-42.
130. Creutzfeldt W, Lamberts R, Stöckmann F, Brunner G. Quantitative studies of gastric endocrine cells in patients receiving long-term treatment with omeprazole. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1989;24(sup166):122-8.
131. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420-9.
132. Solcia E, Rindi G, Fiocca R, Villani L, Buffa R, Ambrosiani L, et al. Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *The Yale journal of biology and medicine.* 1992;65(6):793.
133. McCarthy DM. Proton Pump Inhibitor Use, Hypergastrinemia, and Gastric Carcinoids—What Is the Relationship? *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(2):662.
134. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Piloizzi E, Corleto VD, et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2011;33(12):1361-9.
135. 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):1582-91.