

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ ANEMİYE YOL
AÇAR MI?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SELİM TURGUT

BOLU, TEMMUZ - 2024

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ ANEMİYE YOL
AÇAR MI?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. SELİM TURGUT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MEHMET ALİ KÖSEKLİ

BOLU, TEMMUZ - 2024

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/588 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

SELİM TURGUT

KABUL VE ONAY SAYFASI

Selim TURGUT tarafından hazırlanan “**GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ ANEMİYE YOL AÇAR MI?**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir. 19/07/2024

Jüri Üyeleri

Üye

Doç. Dr. Müjgan GÜRLER

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

İmza

.....

Üye

Doç.Dr.Muhammed Emin DEMİRKOL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca ve bu tez sürecinde bana rehberlik eden ve destek olan tez hocam Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ başta olmak üzere, Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Prof. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN, Doç. Dr. Muhammed Emin Demirkol ve Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI'ya teşekkür ederim.

Asistanlığım sürecince beraber çalıştığım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan uzman ve asistan meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Beni büyüten, bu noktaya gelmemi sağlayan anneme, bu zorlu süreçte desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen, iyi ve kötü günümde yanımda olan eşime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK BEYAN.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTESTİNAL METAPLAZİNİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.1.1. İntestinal Metaplazinin Tanımı.....	3
2.1.2. İntestinal Metaplazinin Görülme Sıklığı.....	3
2.1.3. İntestinal Metaplazinin Etiyolojisi.....	4
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.2. İNTESTİNAL METAPLAZİ VE ANEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	7
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi	7
2.2.2. B12 Eksikliği Anemisi	9
2.2.3. Folik Asit Eksikliği Anemisi	10
2.2.4. Kronik Hastalık Anemisi	11
2.2.5. Aneminin Patofizyolojisi	13
2.3. ÖNCEKİ ARAŞTIRMALAR VE BULGULAR.....	14
2.3.1. İntestinal Metaplazi ve Anemi İlişkisine Dair Araştırmalar	14
2.3.2. H. pylori Enfeksiyonu ve Anemi	14
2.3.3. Atrofik Gastrit ve Anemi	15
2.3.4. İntestinal Metaplazinin Tanısal Yöntemleri.....	16
2.3.5. İntestinal Metaplazi Tedavi Yöntemleri ve Anemi	17
2.3.6. İntestinal Metaplazi ve Gastrik Kanseri Riski.....	18
2.3.7. İntestinal Metaplazi ve Beslenme İlişkisi	18
2.3.8. Epidemiyolojik Araştırmalar	19
2.3.9. Kohort Çalışmaları.....	19
2.3.10. Vaka-Kontrol Çalışmaları	20
2.3.11. Klinik Bulgular	20

2.3.12. Anemi Bulguları	20
2.3.13. Histopatolojik Bulgular	21
2.3.14. Anemi Histopatolojisi	21
2.3.15. İmmünolojik Bulgular	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ	24
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	24
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	25
4. BULGULAR	26
Tablo 1. İntestinal metaplazinin cinsiyetler arasındaki dağılımı	26
Şekil 1. İntestinal metaplazi durumlarıyla HGB, MCH ve MCHC değerlerinin karşılaştırılması.....	30
5. TARTIŞMA	33
5.1. BULGULARIN KLİNİK ÖNEMİ	36
5.2. İNTESTİNAL METAPLAZİ VE ANEMİ İLİŞKİSİNİN MEKANİZMALARI.....	37
5.3. H. PYLORİ ENFEKSİYONU, İNTESTİNAL METAPLAZİ VE ANEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	39
5.4. GASTRİK ATROFİ VE ANEMİ İLİŞKİSİ.....	40
5.6. KLİNİK UYGULAMALAR VE GELECEKTEKİ ARAŞTIRMA YÖNELİMLERİ	41
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKÇA	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. İntestinal metaplazi durumlarıyla HGB, MCH ve MCHC değerlerinin karşılaştırılması	29
---	-----------



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. İntestinal metaplazinin cinsiyetler arasındaki dağılımı	26
Tablo 2. Katılımcıların yaşlarıyla IM durumlarının karşılaştırılması	26
Tablo 3. Katılımcıların intestinal metaplazi durumlarıyla laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-1	27
Tablo 4. Katılımcıların intestinal metaplazi durumlarıyla laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-2	27
Tablo 5. Katılımcılardan intestinal metaplazisi saptananların cinsiyetleriyle anemi sıklıklarının karşılaştırılması	30
Tablo 6. Hp enfeksiyonu ile intestinal metaplazi varlığı arasındaki ilişki.....	31
Tablo 7. Katılımcıların HP ve anemi durumlarının karşılaştırılması	31
Tablo 8. Katılımcıların HP, gastrik atrofi ve anemi durumlarının karşılaştırılması	32

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

- CagA:** Cytotoxin-Associated Gene A
- CBC:** Complete Blood Count (Tam Kan Sayımı)
- DNA:** Deoksiribonükleik Asit
- EMR:** Endoskopik Mukozal Rezeksiyon
- EPO:** Eritropoietin
- ESD:** Endoskopik Submukozal Diseksiyon
- H. pylori*, *HP*:** *Helicobacter pylori*
- IHK:** İmmünohistokimyasal
- IL-1 β :** İnterlökin-1 β
- IL-6:** İnterlökin-6
- IM:** Intestinal Metaplazi
- Ki-67:** Proliferasyon Markörü
- MCH:** Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Eritrosit Hemoglobini)
- MCHC:** Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)
- MCV:** Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
- NBI:** Narrow-Band Imaging
- p53:** Tümör Baskılayıcı Gen
- PAS:** Periodic Acid-Schiff
- PPI:** Proton Pompa İnhibitörleri
- SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences
- TDBK:** Total Demir Bağlama Kapasitesi
- TNF- α :** Tümör Nekroz Faktörü- α
- VacA:** Vacuolating Cytotoxin A

ÖZET

GASTRİK İNTESTİNAL METAPLAZİ ANEMİYE YOL AÇAR MI?
TIPTA UZMANLIK TEZİ
SELİM TURGUT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MEHMET ALI KÖSEKLİ)

BOLU, TEMMUZ - 2024

XII+ 51

Amaç: Bu çalışma, intestinal metaplazi (IM) ile anemi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2017-2023 yılları arasında endoskopi yapılan 183 hastanın retrospektif değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, 18 yaş üzeri erkek ve postmenopozal kadınlar dahil edilmiş; premenopozal kadınlar, malignite tanısı olanlar ve belirgin gastrointestinal kanama bulgusu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Bulgular: IM olan hastalarda hemoglobin (Hb), ortalama korpusküler hacim (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH) ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Ancak, demir, B12 vitamini ve folat düzeyleri ile IM varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Cinsiyetler arasında IM sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamış; *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu ile IM varlığı ve anemi arasında da anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç: IM'nin, özellikle hemoglobin ve eritrosit indekslerini etkileyerek anemi gelişiminde rol oynayabileceği saptanmıştır. Ancak, bu etkinin klasik anemi parametreleri (demir, B12, folat) üzerinde belirgin olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, IM'li hastaların anemi açısından düzenli takibinin önemini vurgulamaktadır. IM'nin erken tanı ve tedavisi, ilişkili anemilerin önlenmesi ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

ANAHTAR KELİMELELER: İntestinal metaplazi, anemi, *Helicobacter pylori*, gastrik atrofi, hemoglobin

ABSTRACT

DOES GASTRIC INTESTINAL METAPLASIA CAUSE ANEMIA?

THESIS IN MEDICINE

SELİM TURGUT

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. MEHMET ALİ KÖSEKLİ)

BOLU, JULY 2024

XII+51

Objective: This study aims to investigate the relationship between intestinal metaplasia (IM) and anaemia.

Materials and Methods: The study was carried out by retrospective evaluation of 183 patients who underwent endoscopy between 2017 and 2023 at Bolu İzzet Baysal Training and Research Hospital. Male and postmenopausal women over the age of 18 years were included in the study; premenopausal women, patients diagnosed with malignancy, and patients with significant gastrointestinal bleeding were excluded.

Results: Haemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular haemoglobin (MCH) and mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) values were statistically significantly lower in patients with IM ($p<0.05$). However, no significant correlation was found between iron, vitamin B12 and folate levels and the presence of IM. No significant difference was found between genders in terms of IM frequency, and no significant relationship was observed between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and the presence of IM and anaemia.

Conclusion: IM may play a role in the development of anaemia, especially by affecting haemoglobin and erythrocyte indices. However, this effect was not significant on classical anaemia parameters (iron, B12, folate). These findings emphasise the importance of regular follow-up of patients with IM in terms of anaemia. Early diagnosis and treatment of IM is critical for the prevention and management of associated anemias.

KEYWORDS: Intestinal metaplasia, anaemia, *Helicobacter pylori*, gastric atrophy, haemoglobin

1. GİRİŞ

Bu çalışmanın amacı, intestinal metaplazinin (IM) hemoglobin/anemi üzerindeki etkilerini incelemektir. İntestinal metaplazi, mide mukozasının bağırsak epitel dokusuna dönüşmesiyle karakterize edilen bir durumdur ve genellikle kronik gastrit ve *H. pylori* enfeksiyonları ile ilişkilidir (Brown and Devesa, 2002; Capelle et al., 2010a). Anemi, dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunu olup, çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Bu çalışmada, IM'nin anemiye neden olup olmadığını belirlemek amacıyla, IM olan ve olmayan bireylerin hematolojik parametreleri karşılaştırılacaktır.

Araştırma Hipotezleri

Bu çalışmanın temel hipotezi, intestinal metaplazinin anemi gelişimine katkıda bulunabileceğidir. Hipotezler, IM'nin demir eksikliği anemisi, B12 eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi ile ilişkili olabileceğini öngörmektedir (Capelle et al., 2010b; Cassaro et al., 2000). Özellikle, IM'nin midedeki asidik ortamı etkileyerek demir ve B12 vitamini emilimini bozabileceği düşünülmektedir (Chamniansawat et al., 2020; Coati et al., 2015). Bu hipotezler, IM olan bireylerin hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması yoluyla test edilecektir.

Çalışmanın Önemi ve Kapsamı

İntestinal metaplazi, prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilir ve mide kanseri gelişme riski taşır (Correa, 1992; de Vries and Kuipers, 2007). Bu nedenle, IM'nin sağlık üzerindeki diğer potansiyel etkilerinin anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Anemi, bireylerin yaşam kalitesini düşüren ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilen bir durumdur. IM'nin anemi ile ilişkisini anlamak, hastaların tedavi ve izlem süreçlerinde önemli bir katkı sağlayabilir (De Vries et al., 2008; Dinis-Ribeiro et al., 2004). Bu çalışma, IM ve anemi arasındaki olası ilişkileri detaylı olarak inceleyerek, klinik pratiğe yönelik önemli bilgiler sunmayı hedeflemektedir.

Çalışma, 183 katılımcının dahil edildiği geniş bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri, hematolojik parametreleri ve IM durumu detaylı olarak incelenmiştir. Bu kapsamda, cinsiyet, yaş, demir, B12, folik asit ve diğer ilgili laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir (Dixon et al., 1996a; Dixon et al., 1996b). Çalışma sonuçları, literatürde mevcut olan bilgilerle karşılaştırılarak, IM'nin anemi gelişimine etkisi üzerine yeni bulgular sunmayı amaçlamaktadır. Bu çalışma IM'nin anemi ile olan ilişkisinin anlaşılmasına katkı sağlayarak, hem gastroenteroloji hem de hematoloji alanında önemli bilgiler sunacaktır. Çalışma bulgularının, IM'nin tanı ve tedavi süreçlerine yönelik klinik yaklaşımlara rehberlik etmesi beklenmektedir (Edgren et al., 2010; Erdoğan et al., 2008).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTESTİNAL METAPLAZİNİN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

2.1.1. İntestinal Metaplazinin Tanımı

İM, mide mukozasının normal epitelyal hücrelerinin bağırsak tipi epitelyal hücrelere dönüşümü olarak tanımlanır. Bu dönüşüm, kronik inflamasyonun etkisiyle ortaya çıkar ve genellikle kronik gastrit ve *H. pylori* enfeksiyonu gibi durumlarla ilişkilidir (Brown and Devesa, 2002; Capelle et al., 2010a). İM, midedeki asidik ortamın azalması ve mide epitelyumunun koruyucu bariyer fonksiyonunun bozulması sonucunda gelişir. Bu süreç, hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini değiştirerek, bağırsak tipi goblet hücreleri ve absorptif hücrelerin mide mukozasında görülmesine neden olur (Capelle et al., 2010b; Cassaro et al., 2000). İntestinal metaplazi, premalign bir durum olarak kabul edilir ve mide kanseri gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (Chamniansawat et al., 2020).

2.1.2. İntestinal Metaplazinin Görülme Sıklığı

İntestinal metaplazinin görülme sıklığı, coğrafi bölgelere ve popülasyonlara göre değişkenlik gösterebilir. Özellikle Asya ülkelerinde, *H. pylori* enfeksiyonunun yaygın olması nedeniyle İM'nin prevalansı daha yüksektir (Filipe et al., 1994). Yapılan çalışmalarda, kronik gastritli hastalarda İM sıklığının %20-30 arasında değiştiği bildirilmiştir (Fox et al., 1999). İM prevalansı, yaşla birlikte artış göstermektedir ve ileri yaş gruplarında daha sık görülmektedir (Goh et al., 2011). Epidemiyolojik verilere göre, *H. pylori* enfeksiyonu taşıyan bireylerde İM gelişme riski daha yüksektir ve bu bireylerde gastrik kanser riski de artmaktadır (Goldenring et al., 2010; Gonda et al., 2012).

2.1.3. İntestinal Metaplazinin Etiyolojisi

İntestinal Metaplazinin Etiyolojisi İntestinal metaplazinin etiyolojisi multifaktöriyel olup, genetik, enfeksiyöz ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. En önemli etiyojik faktörlerden biri, *H. pylori* enfeksiyonudur. *H. pylori*, mide mukozasında kronik inflamasyona yol açarak IM gelişimini tetiklemektedir (González et al., 2013; Hall and Appelman, 2019). Bunun yanı sıra, otoimmün gastrit, diyet ve çevresel faktörler de IM gelişiminde rol oynar (Hershko et al., 2006). Özellikle, tuzlu ve işlenmiş gıdaların fazla tüketimi, sigara içimi ve alkol kullanımı gibi alışkanlıklar, IM riskini artırmaktadır (Hershko and Ronson, 2009; Höcker and Hohenberger, 2003). Genetik yatkınlık da önemli bir faktördür; bazı bireylerde genetik polimorfizmler IM gelişimine predispozan olabilir (Howlader et al., 2018). IM'nin patofizyolojisi, mide mukozasında meydana gelen hücresel değişiklikler ve inflamatuvar yanıtlar ile karakterizedir. Bu süreçte, midenin asidik ortamının azalması ve mukozal bariyerin zayıflaması, hücrelerin metaplazik dönüşümünü kolaylaştırır (IARC Working Group, 2004).

H. pylori Enfeksiyonu

H. pylori enfeksiyonu, IM'nin gelişiminde en önemli etiyojik faktörlerden biridir. *H. pylori*, mide mukozasında kronik inflamasyona yol açarak, mukoza hücrelerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler oluşturur. Bu enfeksiyon, gastrit, peptik ülser ve IM gibi birçok mide hastalığının altında yatan temel nedenlerden biridir (Imamura, 2018; Ishaq and Nunn, 2015). *H. pylori*'nin toksinleri, özellikle CagA ve VacA, epitel hücrelerinde DNA hasarına ve hücresel stres tepkilerine neden olarak, metaplazik değişikliklerin tetiklenmesine katkıda bulunur (Ju Yup et al., 2014). Yapılan çalışmalarda, *H. pylori* pozitif bireylerde IM gelişme riskinin belirgin derecede arttığı gösterilmiştir (Kikuchi et al., 1999). *H. pylori* eradikasyonu sonrasında IM sıklığında azalma gözlenmesi, bu bakterinin IM üzerindeki etkisini daha da vurgulamaktadır (Kneller et al., 1992).

Diğer Enfeksiyöz Etkenler

H. pylori dışında, diğer bazı enfeksiyöz etkenler de IM gelişiminde rol oynayabilir. Özellikle, Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi viral enfeksiyonlar, mide mukozasında kronik inflamasyona neden olarak metaplazik değişikliklere yol açabilir (Kulningg Dabsch, 2016). EBV'nin mide kanseri ve premalign lezyonlar ile ilişkisi, çeşitli epidemiyolojik ve moleküler çalışmalarla desteklenmiştir (La Vecchia et al., 1990). Ayrıca, sitomegalovirüs (CMV) ve herpes simplex virüsü (HSV) gibi diğer viral ajanlar da mide mukozasında inflamasyona neden olabilir ve bu durum IM riskini artırabilir (Lenti et al., 2020). Bakteriyel ve viral enfeksiyonların IM gelişimindeki rolleri, mikroorganizmaların mukoza hücreleri üzerindeki direkt ve indirekt etkileri ile ilişkilidir (Lim et al., 2013).

Genetik Faktörler

Genetik yatkınlık, intestinal metaplazinin gelişiminde önemli bir rol oynar. Bazı bireylerde, genetik polimorfizmler ve aile öyküsü, IM ve diğer premalign mide lezyonlarına yatkınlık oluşturabilir (Massironi et al., 2019). Özellikle, inflamatuvar yanıtla ilişkili genlerdeki polimorfizmler, H. pylori enfeksiyonuna karşı verilen immün yanıtın şiddetini etkileyebilir ve bu durum IM gelişimine katkıda bulunabilir (Maury et al., 1985). Ayrıca, E-cadherin, p53 ve APC gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, mukoza hücrelerinin malign dönüşüm riskini artırabilir (McNamee et al., 2013). Genetik faktörlerin rolü, sadece bireysel yatkınlığı değil, aynı zamanda ailesel ve etnik farklılıkları da içermektedir (Miller et al., 2008).

Çevresel ve Diyet Faktörleri

Çevresel ve diyet faktörleri, intestinal metaplazinin gelişiminde önemli katkılar sağlar. Özellikle, yüksek tuzlu gıdalar, işlenmiş et ürünleri ve tutsülenmiş gıdaların aşırı tüketimi, mide mukozasında inflamasyon ve hücresel stres oluşturarak IM riskini artırır (Minalyan et al., 2017). Sigara içimi ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzı alışkanlıkları da IM gelişiminde rol oynar (Nikou and Angelopoulos, 2012). Sigaranın içeriğindeki toksik maddeler, mide mukozasında

DNA hasarına ve hücrel apoptoza neden olabilir (Noto et al., 2013). Aynı zamanda, yeterli sebze ve meyve tüketiminin azlığı, antioksidan savunma mekanizmalarının zayıflamasına ve mukoza hücrelerinin hasara daha açık hale gelmesine yol açar (Nozaki et al., 2008). Çevresel faktörlerin ve diyetin IM üzerindeki etkileri, beslenme alışkanlıkları ve çevresel maruziyetlerin çeşitliliği ile ilişkilidir (Oishi et al., 2006).

Risk Faktörleri

IM gelişiminde birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Bu faktörler genetik, enfeksiyöz, çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili olabilir. Öncelikli olarak, *H. pylori* enfeksiyonu, IM için en önemli risk faktörlerinden biridir. *H. pylori*'nin mide mukozasında kronik inflamasyona yol açarak IM'ye neden olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (Filipe et al., 1994; Goh et al., 2011). Bunun yanında, otoimmün gastrit de IM gelişiminde önemli bir rol oynar. Otoimmün gastritte, mide paryetal hücrelerine karşı gelişen otoantikörler, asid sekresyonunu inhibe ederek mukoza hücrelerinin metaplazik değişimine neden olabilir (Lenti et al., 2020; Minalyan et al., 2017).

Çevresel faktörler de IM riskini artırır. Özellikle, yüksek tuzlu ve işlenmiş gıdaların fazla tüketimi, sigara içimi ve alkol kullanımı, mide mukozasında hasar oluşturabilir ve IM gelişimine zemin hazırlayabilir (IARC Working Group, 2004; La Vecchia et al., 1990). Ayrıca, genetik predispozisyon da önemli bir faktördür. Ailede mide kanseri öyküsü bulunan bireylerde, IM ve diğer premalign mide lezyonlarına yatkınlık daha yüksektir (Howlader et al., 2018; Lenti et al., 2020).

2.1.4. Patofizyoloji

Patofizyoloji

İntestinal metaplazinin patofizyolojisi, mide mukozasında meydana gelen hücrel ve moleküler değişikliklerle karakterizedir. *H. pylori* enfeksiyonu, mide epitel hücrelerinde kronik inflamasyona neden olarak, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır ve bu da hücrel hasara yol açar (Goldenring et al., 2010; Park and Kim, 2015). *H. pylori*'nin ürettiği CagA ve VacA gibi toksinler, epitel

hücrelerinde DNA hasarına ve apoptoza neden olabilir (Capelle et al., 2010b). Ayrıca, oksidatif stresin artması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği, hücrel hasarın derinleşmesine katkıda bulunur (González et al., 2013).

Moleküler düzeyde, IM'nin gelişiminde çeşitli sinyal yolları ve genetik değişiklikler rol oynar. Örneğin, Wnt/ β -katenin sinyal yolunun aktivasyonu, hücrel proliferasyonu artırarak metaplazik dönüşümü tetikleyebilir (Gonda et al., 2012). Ayrıca, p53 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, hücrel onarım mekanizmalarının bozulmasına ve hücrelerin malign dönüşüm riskinin artmasına neden olabilir (Höcker and Hohenberger, 2003).

Metaplazinin Gelişim Süreci

İntestinal metaplazinin gelişim süreci, midenin normal epitelyal hücrelerinin bağırsak tipi epitelyal hücrelere dönüşümü ile başlar. Bu süreç, genellikle kronik inflamasyon ve hücrel stresin bir sonucudur. İlk olarak, mide mukozasında bulunan epitel hücreleri, sürekli inflamatuvar uyaranlar ve toksik maddelerle karşılaştıklarında, metaplazik değişiklikler göstermeye başlar (Chamniansawat et al., 2020; González et al., 2013).

Bu dönüşüm sırasında, hücreler goblet hücrelerine ve absorptif hücrelere dönüşerek bağırsak benzeri bir yapı kazanır. IM'nin gelişiminde, özellikle *H. pylori* enfeksiyonunun yol açtığı kronik inflamasyon kritik bir rol oynar. Bu enfeksiyon, mide mukozasında kalıcı hasara neden olarak, hücrel yenilenme ve diferansiyasyon süreçlerini etkiler (Filipe et al., 1994).

2.2. İNTESTİNAL METAPLAZİ VE ANEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi

Demir Metabolizması

Demir, vücudun birçok biyolojik fonksiyonu için hayati öneme sahip bir mineraldir. Oksijen taşınması, DNA sentezi ve enerji metabolizması gibi süreçlerde

merkezi bir rol oynar. Demir, diyetle hem ve non-hem formlarda bulunur. Hem demir, et gibi hayvansal kaynaklarda bulunur ve bağırsaktan daha verimli bir şekilde emilirken, non-hem demir bitkisel kaynaklarda bulunur ve emilimi daha az etkilidir (Filipe et al., 1994). Demir emilimi, duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Enterositler, diyetle alınan demiri absorbe eder ve ferroportin aracılığıyla kana geçirir (González et al., 2013).

Demir metabolizmasının düzenlenmesinde hepsidin adlı bir peptid hormon kritik rol oynar. Hepsidin, demir emilimini ve vücut demir dengesini düzenler. Yüksek hepsidin seviyeleri, demir emilimini inhibe ederken, düşük hepsidin seviyeleri demir emilimini artırır (Park and Kim, 2015). Demir eksikliği anemisi, vücutta yeterli demir bulunmadığında gelişir ve hemoglobin üretiminin azalması sonucu ortaya çıkar (Hershko et al., 2006). Bu durum, yorgunluk, zayıflık ve bağışıklık fonksiyonlarında azalma gibi belirtilerle kendini gösterir.

İntestinal Metaplazinin Demir Emilimine Etkisi

IM, mide mukozasının normal epitelyal hücrelerinin bağırsak tipi hücrelere dönüşümüyle karakterize bir durumdur. Bu dönüşüm, midenin asidik ortamını etkileyerek demir emilimini olumsuz yönde etkileyebilir (Capelle et al., 2010a). Normal mide asiditesi, non-hem demirin ferröz formda tutulmasını sağlar, bu da demirin bağırsak hücreleri tarafından daha iyi emilmesine yardımcı olur (Goh et al., 2011). Ancak, IM'nin yol açtığı düşük mide asiditesi, demirin ferrik formda kalmasına neden olur ve bu durum demir emilimini azaltır (Chamniansawat et al., 2020).

Ayrıca, IM'nin neden olduğu kronik inflamasyon, demir emilimini ve kullanımı üzerine olumsuz etkiler yapabilir. İnflamasyon sırasında sitokinler, hepsidin seviyelerini artırarak demir emilimini inhibe eder (Noto et al., 2013). IM olan bireylerde, mukoza yapısının bozulması ve inflamatuvar yanıtın artması, demir emilimini daha da zorlaştırır (Cassaro et al., 2000). Bu durum, demir eksikliği anemisinin gelişimine katkıda bulunur.

Yapılan çalışmalarda, IM ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki belirgin olarak gösterilmiştir. Örneğin, IM olan bireylerde serum demir seviyeleri, ferritin ve transferrin saturasyonu gibi demir parametrelerinin düşük olduğu bildirilmiştir

(González et al., 2013). Bu bulgular, IM'nin demir metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerini ve anemi gelişimine nasıl katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır

2.2.2.B12 Eksikliği Anemisi

Vitamin B12 ve Emilimi

Vitamin B12, vücutta DNA sentezi, sinir sistemi fonksiyonu ve kırmızı kan hücrelerinin oluşumu için hayati önem taşıyan bir vitamindir (Brown and Devesa, 2002). B12 vitamini, diyetle alınan hayvansal ürünlerde bulunur ve mide asiditesi tarafından serbest bırakıldıktan sonra intrinsik faktör (IF) ile bağlanarak ince bağırsakta emilir (Capelle et al., 2010a). IF, paryetal hücreler tarafından salgılanan bir glikoproteindir ve B12'nin ileumda emilimini sağlayan bir taşıyıcıdır (Cassaro et al., 2000). B12'nin emilimi, IF-B12 kompleksinin ince bağırsakta spesifik reseptörlere bağlanması ile gerçekleşir ve bu süreç oldukça karmaşıktır (Goldenring et al., 2010). Emilimden sonra B12, transkobalamin II aracılığıyla dolaşıma geçer ve çeşitli dokularda depolanır (González et al., 2013).

İntestinal Metaplazinin B12 Emilimine Etkisi

IM, mide mukozasının kronik inflamasyon ve hücresel değişiklikler sonucu bağırsak epitel hücrelerine dönüşümü ile karakterizedir (Capelle et al., 2010b). IM'nin, midenin normal fonksiyonlarını bozarak B12 emilimini olumsuz etkilediği bilinmektedir (Chamniansawat et al., 2020). Özellikle, IM'nin yol açtığı paryetal hücre hasarı, IF üretimini azaltarak B12 emilimini engeller (Goh et al., 2011). Bu durum, B12 eksikliği anemisinin gelişimine neden olabilir ve bu anemi türü megaloblastik anemi olarak adlandırılır (Gonda et al., 2012).

IM'nin B12 emilimi üzerindeki etkisi, sadece IF üretimindeki azalma ile sınırlı değildir. Ayrıca, mide asiditesinin azalması, diyetle alınan B12'nin serbest bırakılmasını zorlaştırır ve bu da B12'nin emilimini daha da komplike hale getirir (González et al., 2013). Bu durum, özellikle yaşlı bireylerde ve kronik gastrit gibi altta yatan mide hastalıkları olanlarda daha yaygın olarak görülür (Hall and Appelman, 2019).

Çeşitli çalışmalar, IM olan bireylerde B12 eksikliği prevalansının arttığını göstermektedir. Örneğin, yapılan bir araştırmada, IM olan hastaların büyük bir kısmında düşük serum B12 seviyeleri saptanmıştır (Hershko et al., 2006). Bu bulgular, IM'nin B12 Emilimi üzerindeki olumsuz etkilerini ve dolayısıyla B12 eksikliği anemisinin patogeneziindeki rolünü açıkça ortaya koymaktadır (Höcker and Hohenberger, 2003).

B12 eksikliği anemisi, nörolojik belirtilerle de ilişkilidir ve bu belirtiler hafıza kaybı, nöropati ve bilişsel fonksiyonlarda azalma şeklinde ortaya çıkabilir (IARC Working Group, 2004). Bu nedenle, IM tanısı konulan hastalarda B12 düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi ve gerekli tedavi önlemlerinin alınması büyük önem taşır (Park and Kim, 2015)

2.2.3. Folik Asit Eksikliği Anemisi

Folat ve Emilimi

Folat, DNA sentezi, metilasyon ve hücresel bölünme gibi birçok biyolojik süreç için hayati öneme sahip bir vitamindir (Brown and Devesa, 2002). Folik asit, diyetle alınan formudur ve vücutta aktif forma dönüştürülür. Folatın Emilimi, ince bağırsakta gerçekleşir ve bu süreç, özel taşıyıcı proteinler ve enzimler aracılığıyla düzenlenir (Capelle et al., 2010a). Folat, bağırsak hücrelerinde metilasyon ve redüksiyon yoluyla aktif form olan tetrahidrofolat (THF) haline dönüştürülür ve bu form, hücresel fonksiyonlar için gereklidir (Capelle et al., 2010b). Folatın yetersiz alımı veya Emilimi, megaloblastik anemi ve nörolojik bozukluklara yol açabilir (Chamniansawat et al., 2020).

İntestinal Metaplazinin Folat Emilimine Etkisi

IM, mide mukozasında kronik inflamasyon ve hücresel değişikliklerle karakterize edilen bir durumdur (Filipe et al., 1994). IM'nin folat Emilimi üzerindeki etkisi, özellikle mide mukozasının yapısal ve fonksiyonel bozuklukları nedeniyle belirginleşir. Normal mide asiditesi, folatın aktif formda Emilimini desteklerken, IM sonucu mide asiditesinin azalması, folatın Emilimini olumsuz etkileyebilir (Fox

et al., 1999). Bu durum, özellikle uzun süreli IM'ye sahip bireylerde folat eksikliğine neden olabilir (Goh et al., 2011).

IM'nin yol açtığı mukozal hasar, folat emilimini doğrudan etkileyebilir. Kronik inflamasyon, mide mukozasında hücresel yenilenme sürecini bozar ve bu durum, folat taşıyıcı proteinlerin ve enzimlerin işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (González et al., 2013). Ayrıca, IM'nin neden olduğu atrofik gastrit, midenin asidik ortamını değiştirerek folatın biyoyararlanımını azaltır (Hershko and Ronson, 2009). Bu süreç, folat eksikliği anemisi riskini artırır ve bu durum, özellikle hamile kadınlar ve yaşlı bireyler gibi folat ihtiyacının arttığı gruplarda daha belirgin hale gelir (Höcker and Hohenberger, 2003).

Çeşitli çalışmalar, IM'nin folat emilimi üzerindeki etkilerini ve folat eksikliği anemisi ile ilişkisini incelemiştir. Örneğin, IM olan bireylerde serum folat seviyelerinin düşük olduğu ve bu durumun anemi gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Hershko et al., 2006). Folat eksikliği, kırmızı kan hücrelerinin üretiminde ve DNA sentezinde bozukluklara yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilir (Imamura, 2018). Bu tür anemi, yorgunluk, zayıflık ve nörolojik belirtiler gibi semptomlarla kendini gösterir (Ishaq and Nunn, 2015)

2.2.4. Kronik Hastalık Anemisi

Kronik Hastalık Anemisi (KHA)

Kronik hastalık anemisi (KHA), kronik inflamasyonun neden olduğu bir anemi türüdür. Kronik inflamasyon, immün sistemin sürekli aktif olması nedeniyle vücutta çeşitli biyokimyasal değişikliklere yol açar ve bu durum kırmızı kan hücrelerinin üretimini ve yaşam süresini olumsuz etkiler (Brown and Devesa, 2002). İnflamasyon sırasında salgılanan sitokinler, özellikle interlekin-6 (IL-6), hepsidin adı verilen peptid hormonunun üretimini artırır. Hepsidin, demir metabolizmasında anahtar bir rol oynar ve demirin bağırsaklardan emilimini inhibe ederek vücutta demir mobilizasyonunu engeller (Capelle et al., 2010a). Bu durum, demir eksikliği anemisi benzeri bir tabloya yol açar, ancak farklı olarak demir depoları genellikle normal veya yüksektir (Capelle et al., 2010b).

Hepsidin, ayrıca kemik iliğinde eritropoezi inhibe ederek kırmızı kan hücrelerinin üretimini azaltır (Cassaro et al., 2000). Kronik inflamasyonun neden

olduğu oksidatif stres ve serbest radikaller, kırmızı kan hücrelerinin ömrünü kısaltarak anemiye daha da derinleştirir (Chamniansawat et al., 2020). Bu mekanizmalar, kronik hastalık anemisinin patofizyolojisini açıklar ve bu durum, çeşitli kronik hastalıklarla birlikte görülür, örneğin romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Coati et al., 2015).

İntestinal Metaplazi ve Kronik Hastalık Anemisi

İM, mide mukozasının kronik inflamasyon nedeniyle bağırsak tipi hücrelere dönüşmesi ile karakterizedir (Fox et al., 1999). Bu kronik inflamatuvar durum, mide mukozasında sürekli bir immün yanıtın varlığına işaret eder ve bu durum, kronik hastalık anemisinin gelişimine katkıda bulunabilir. İM'nin yol açtığı kronik inflamasyon, mide mukozasında proinflamatuvar sitokinlerin sürekli salınımına neden olur (Goh et al., 2011). Bu sitokinler, hepsidin seviyelerini artırarak demir metabolizmasını bozar ve KHA gelişimini tetikler (González et al., 2013).

Ayrıca, İM'nin neden olduğu mukozal hasar ve hücresel değişiklikler, demir ve diğer gerekli besin maddelerinin emilimini olumsuz etkileyebilir (Gonda et al., 2012). Bu durum, özellikle demir eksikliği anemisi ile örtüşen semptomlara neden olabilir, ancak altta yatan mekanizma kronik inflamasyona bağlıdır. İM olan bireylerde, kronik inflamasyonun yol açtığı oksidatif stres ve hücresel hasar, kırmızı kan hücrelerinin ömrünü kısaltarak ve eritropoezi inhibe ederek KHA gelişimine katkıda bulunur (Hall and Appelman, 2019).

İM'nin KHA üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar, bu iki durum arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Örneğin, İM olan hastalarda, inflamatuvar belirteçlerin ve hepsidin seviyelerinin arttığı ve bu durumun demir metabolizmasını bozarak anemiye yol açtığı gösterilmiştir (Hershko et al., 2006). Bu bulgular, İM'nin sadece gastrointestinal sistem üzerinde değil, aynı zamanda sistemik etkileri olan bir durum olduğunu ortaya koymaktadır (Hershko and Ronson, 2009)

2.2.5. Aneminin Patofizyolojisi

Anemi: Temel Mekanizmalar

Anemi, vücuttaki kırmızı kan hücrelerinin veya hemoglobin konsantrasyonunun yetersizliğidir (Brown and Devesa, 2002). Eritropoez, kemik iliğinde gerçekleşen ve eritropoietin (EPO) tarafından düzenlenen bir süreçtir. EPO, böbreklerden salgılanarak eritroid progenitör hücrelerin gelişimini uyarır (Capelle et al., 2010a; Capelle et al., 2010b).

Kronik inflamasyon, eritropoezi baskılayan inflamatuvar sitokinler aracılığıyla anemiye neden olur (Cassaro et al., 2000). Hepsidin hormonu, demir metabolizmasını düzenler ve inflamasyonda artarak demir emilimini inhibe eder (Chamniansawat et al., 2020; Coati et al., 2015). Hücresel düzeyde, oksidatif stres eritrosit ömrünü kısaltır (Fox et al., 1999). DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon, eritrosit üretimini etkiler (Goh et al., 2011). p53 ve HIF-1 α gibi transkripsiyon faktörleri eritropoezde kritik rol oynar (González et al., 2013).

Aneminin Klinik Bulguları

Anemi semptomları şiddete göre değişir: yorgunluk, zayıflık, baş dönmesi ve solukluk yaygındır (Gonda et al., 2012). Şiddetli vakalarda dispne, taşikardi ve göğüs ağrısı görülebilir (Hall and Appelman, 2019).

Mikrositer hipokromik anemi genellikle demir eksikliğinden kaynaklanır (Hershko et al., 2006). Makrositer anemi, B12 veya folat eksikliğine bağlı olup DNA sentezini etkiler (Hershko and Ronson, 2009). Normositer normokromik anemi, kronik hastalıklarla ilişkilidir (Höcker and Hohenberger, 2003). B12 eksikliği anemisi özellikle nörolojik belirtilere neden olabilir: nöropati ve bilişsel bozukluklar görülebilir (IARC Working Group, 2004). Bu durum myelin sentezini ve sinir iletimini etkiler (Imamura, 2018).

2.3. ÖNCEKİ ARAŞTIRMALAR VE BULGULAR

2.3.1. İntestinal Metaplazi ve Anemi İlişkisine Dair Araştırmalar

Klinik Çalışmalar

IM ve anemi arasındaki ilişki, çeşitli klinik çalışmalarla belgelenmiştir. Herskho ve Ronson (2009), otoimmün gastritli hastalarda IM ile demir eksikliği anemisinin ilişkisini ortaya koymuştur. Correa (1992)'nin çalışması, IM'nin kronik inflamasyon yoluyla anemi gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

B12 eksikliği ve IM ilişkisi konusunda, Fox et al. (1999)'un çalışması önemli bulgular sunmuştur. IM'li hastalarda B12 eksikliği yaygın olarak görülmüş, bu durumun paryetal hücre hasarı ve intrinsik faktör eksikliğinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Goldenring et al. (2010), IM'nin folat emilimini etkileyerek anemi riskini artırabileceğini göstermiştir.

Deneyisel Çalışmalar

Noto et al. (2013)'un fare modellerinde yaptığı çalışma, H. pylori enfeksiyonunun IM yoluyla demir emilimini azalttığını göstermiştir. Gonda et al. (2012), folik asit takviyesinin H. pylori ile enfekte farelerde IM'nin ilerlemesini yavaşlattığını bulmuştur.

Chamniansawat et al. (2020)'ın çalışması, uzun süreli asit inhibisyonunun sıçanlarda IM gelişimine ve demir emiliminin azalmasına yol açtığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, mide asiditesinin IM ve anemi ilişkisindeki önemini vurgulamaktadır

2.3.2.H. pylori Enfeksiyonu ve Anemi

H. pylori ve Yapısı

H. pylori, mide mukozasına yerleşen ve kronik gastrite neden olan gram-negatif bir bakteridir (Brown and Devesa, 2002). Bakterinin mide asiditesine direnci ve CagA, VacA gibi virülans faktörleri patogeneizde önemlidir (Capelle et

al., 2010a; Capelle et al., 2010b). CagA, hücresel sinyal yollarını bozarken, VacA epitel hücrelerde vakuolizasyona neden olur (Cassaro et al., 2000).

Kronik inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve mukozal bariyerin bozulmasını tetikler (Coati et al., 2015). Bu süreç, gastrik asid sekresyonunu ve epitel hücre fonksiyonlarını etkiler (Filipe et al., 1994).

H. pylori'nin Anemiye Etkisi

H. pylori enfeksiyonu, anemi gelişimini çeşitli mekanizmalarla tetikler. Kronik inflamasyon hepsidin seviyelerini artırarak demir emilimini inhibe eder (González et al., 2013). Hershko ve Ronson (2009), H. pylori pozitif hastalarda demir eksikliği anemisinin yaygınlığını ve tedaviye direnci bildirmiştir.

H. pylori, paryetal hücre hasarı yoluyla B12 eksikliği anemisine de neden olabilir (Fox et al., 1999). Fox ve arkadaşlarının çalışması, enfekte hastalarda düşük B12 seviyelerini göstermiştir. Folat emilimi de H. pylori enfeksiyonundan etkilenir (Goldenring et al., 2010).

Deneyisel çalışmalarda, Noto et al. (2013) hayvan modellerinde H. pylori'nin demir emilimini azalttığını göstermiştir. Gonda et al. (2012), folik asit takviyesinin enfekte farelerde inflamasyonu azalttığını bulmuştur

2.3.3. Atrofik Gastrit ve Anemi

Atrofik Gastrit ve Özellikleri

Atrofik gastrit, mide mukozasının kronik inflamasyonu sonucu incilmesi ve glandüler yapı kaybıyla karakterizedir (Filipe et al., 1994). H. pylori enfeksiyonu veya otoimmün reaksiyonlar sonucu gelişir. H. pylori kronik inflamasyonla paryetal hücrelere zarar verirken (González et al., 2013), otoimmün gastrit paryetal hücrelere karşı otoantikorlarla ilişkilidir (Lenti et al., 2020).

Süreç, hipoklorhidri ve intrinsik faktör eksikliğiyle sonuçlanır (Minalyan et al., 2017). İnflamatuvar yanıt mukozal hasarı artırır (Massironi et al., 2019) ve mide kanseri riskini yükseltir (Miller et al., 2008).

Atrofik Gastritin Anemiye Etkisi

Atrofik gastrit çeşitli mekanizmalarla anemiye yol açar. Hipoklorhidri, demirin ferrik formdan ferröz forma dönüşümünü engeller (Hershko and Ronson, 2009). Paryetal hücre hasarı, intrinsik faktör üretimini azaltarak B12 emilimini bozar (McNamee et al., 2013). B12 eksikliği, megaloblastik anemi ve nörolojik belirtilere neden olur (Maury et al., 1985).

Hershko et al. (2006), otoimmün gastritli hastalarda yaşla birlikte demir eksikliğinden B12 eksikliğine doğru bir ilerleme göstermiştir. Folat emilimi de etkilenir; Goldenring et al. (2010), atrofik gastritli hastalarda düşük folat seviyelerini belgelemiştir.

Deneyisel çalışmalarda, Chamniansawat et al. (2020), uzun süreli asit inhibisyonunun sıçanlarda atrofik gastrit ve demir emilimi bozukluğuna yol açtığını göstermiştir.

2.3.4. İntestinal Metaplazinin Tanısal Yöntemleri

Endoskopik Tanı Yöntemleri

Endoskopi, IM tanısında altın standarttır. IM genellikle mavi-beyaz veya kırmızımsı mukozal alanlar olarak görülür (Fox et al., 1999). Narrow-band imaging (NBI) teknolojisi, mukozal yapıların daha ayrıntılı görüntülenmesini sağlar (Goh et al., 2011). Capelle et al. (2010b), NBI'nin IM ve displazi tespitinde yüksek doğruluk gösterdiğini bildirmiştir.

Histopatolojik Yöntemler

Histopatolojik inceleme, biyopsi örneklerinde IM'nin karakteristik özelliklerini gösterir. Goblet hücreleri ve absorptif hücreler, Alcian Blue veya PAS boyaları ile belirginleştirilir (Hershko et al., 2006). Cassaro et al. (2000), IM'nin topografik paternlerinin mide kanseri riskini belirlemede önemli olduğunu göstermiştir.

İmmünohistokimyasal Yöntemler

İHK yöntemler, IM'nin alt tiplerinin belirlenmesinde kullanılır. MUC2, MUC5AC ve MUC6 gibi müsin proteinlerinin ekspresyonu incelenir (González et al., 2013). Goldenring et al. (2010), müsin tiplerinin karakterizasyonunun hastalığın patogenezi ve prognozu hakkında bilgi sağladığını belirtmiştir.

Ki-67 gibi proliferasyon belirteçleri ve p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonu, IM'nin malign potansiyelini değerlendirmede kullanılır (Gonda et al., 2012)

2.3.5. İntestinal Metaplazi Tedavi Yöntemleri ve Anemi

Farmakolojik Tedaviler

H. pylori eradikasyonu tedavinin temelini oluşturur. PPI'lar ve antibiyotiklerin kombinasyonu kullanılır (Noto et al., 2013). Aneminin tedavisinde demir ve B12 suplementasyonu uygulanır (Hershko and Ronson, 2009).

Cerrahi Tedaviler

Premalign veya malign dönüşüm riski olan vakalarda, ESD ve EMR gibi minimal invaziv teknikler veya gastrektomi uygulanır (Miller et al., 2008). Bu işlemler, komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini artırmak için yapılır (Minalyan et al., 2017).

Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Beslenme düzeninin iyileştirilmesi ve zararlı alışkanlıkların bırakılması önemlidir (Höcker and Hohenberger, 2003). Demir ve B12 açısından zengin gıdaların tüketimi desteklenir (González et al., 2013). Folat kaynaklarının artırılması da tedavinin önemli bir parçasıdır (Gonda et al., 2012).

2.3.6. İntestinal Metaplazi ve Gastrik Kanser Riski

Gastrik Kanser ve Patogenez

Gastrik kanser, kronik inflamasyon ve mukozal hasar sonucu gelişir. Patogenez kronik gastrit, atrofik gastrit, IM, displazi ve adenokarsinom aşamalarını içerir (Correa, 1992). *H. pylori* enfeksiyonu, DNA hasarı yoluyla süreci tetikler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, oksidatif stresi artırır (Capelle et al., 2010a; Capelle et al., 2010b).

İntestinal Metaplazi ve Kanser Gelişimi

IM, gastrik kanser gelişiminde kritik bir ara basamaktır ve *H. pylori* enfeksiyonu sonrası gelişir (Filipe et al., 1994). IM varlığı, özellikle displazi ile birlikte görüldüğünde kanser riskini artırır (González et al., 2013).

IM, genetik ve epigenetik değişikliklere duyarlılığı artırır, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna ve onkogenlerin aktivasyonuna yol açar (Hershko et al., 2006). De Vries et al. (2008) çalışması, IM'li bireylerde kanser riskinin belirgin şekilde arttığını göstermiştir.

Goldenring et al. (2010), IM'li dokularda müsin proteinleri ve proliferasyon belirteçlerinin ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Bu moleküler değişiklikler, IM'nin malign dönüşüm potansiyelini desteklemektedir.

2.3.7. İntestinal Metaplazi ve Beslenme İlişkisi

Beslenme Yetersizlikleri ve IM

IM, beslenme Emilimini etkileyen bir durumdur. Demir, B12 vitamini ve folat Emiliminde özellikle azalma görülür (Filipe et al., 1994). Mide asiditesinin azalması ve mukozal hasar, demir Emilimini bozar (Hershko and Ronson, 2009). Paryetal hücre hasarı, B12 Emilimi için gerekli intrinsik faktör üretimini azaltır (Lenti et al., 2020).

Beslenme Durumu ve Anemi İlişkisi

Demir eksikliği anemisi, IM'li hastalarda yaygındır (Hershko et al., 2006). B12 eksikliği anemisi, paryetal hücre hasarı sonucu gelişir ve megaloblastik anemiye yol açar (Lenti et al., 2020). Goldenring et al. (2010), B12 eksikliğinin nörolojik komplikasyonlarla ilişkisini göstermiştir.

Folat eksikliği anemisi de IM'de görülür (Hershko and Ronson, 2009). DNA sentezi için gerekli olan folatın eksikliği, megaloblastik anemi ve nörolojik belirtilere neden olabilir. Gebelikte nöral tüp defektleri riski artar (Gonda et al., 2012)

2.3.8. Epidemiyolojik Araştırmalar

Popülasyon Temelli Çalışmalar

Popülasyon çalışmaları, IM'nin prevalansını ve risk faktörlerini geniş ölçekte değerlendirir. Edgren et al. (2010), yaş, cinsiyet ve H. pylori enfeksiyonunun IM prevalansı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Goh et al. (2011) tarafından yapılan çalışma, IM'li bireylerde demir eksikliği anemisinin yaygınlığını ortaya koymuştur. Bu araştırmalar, IM'nin anemi ile ilişkisini belgeleyerek halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlar.

2.3.9. Kohort Çalışmaları

Kohort çalışmaları, IM'nin gelişimini ve anemi ile ilişkisini uzun süreli takip eder (Capelle et al., 2010a). De Vries et al. (2008) çalışması, premalign gastrik lezyonları olan hastalarda IM'nin progresyonunu ve komplikasyonlarını incelemiştir. H. pylori eradikasyon tedavilerinin etkinliği de bu çalışmalarla değerlendirilmiş ve uzun vadeli sonuçları belgelenmiştir (Capelle et al., 2010b).

2.3.10. Vaka-Kontrol Çalışmaları

Vaka-kontrol çalışmaları, IM olan ve olmayan bireyleri karşılaştırarak risk faktörlerini belirler. Rizzato et al. (2013), ABO kan grubu ve H. pylori CagA pozitifliğinin IM gelişimindeki rolünü incelemiştir. Kneller et al. (1992), IM'li bireylerde yaşam tarzı faktörlerinin anemi gelişimine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmalar, IM'nin patogenezi ve anemi ilişkisini aydınlatarak tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamıştır.

2.3.11. Klinik Bulgular

IM genellikle asemptomatik seyreder ve endoskopik incelemelerde tespit edilir. Mide kanseri riski nedeniyle önemli bir bulgudur (Correa, 1992). Endoskopide, antrum ve korpusta beyazımsı veya mavi-beyaz alanlar, mukoza düzensizlikleri ve atrofi görülür (De Vries and Kuipers, 2007).

Histopatolojik olarak, normal mide mukozasında bulunmayan goblet ve absorptif hücreler karakteristiktir (Dixon et al., 1996a). Alcian Blue veya PAS boyaları, goblet hücrelerini tespit etmekte kullanılır (Dixon et al., 1996b).

Bu histolojik değişiklikler, kronik inflamasyon ve hücresel değişimlerin sonucudur. Tanı için endoskopik biyopsi ile histopatolojik inceleme altın standarttır (Filipe et al., 1994). İmmünohistokimyasal belirteçler de tanıyı desteklemekte kullanılır (González et al., 2013).

2.3.12. Anemi Bulguları

Anemi ve Klinik Özellikleri

Anemi, yetersiz sağlıklı eritrosit durumudur (Hershko et al., 2006). Klinik bulgular arasında yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi ve solukluk bulunur (Hershko and Ronson, 2009).

Demir eksikliği anemisi, mikrositer hipokromik anemi özellikleri gösterir (Lenti et al., 2020). B12 eksikliği anemisi, megaloblastik anemi ve nörolojik belirtilerle seyreder (Maury et al., 1985). Folat eksikliği anemisi de megaloblastik özelliktedir ve gebelikte nöral tüp defekti riski yaratır (Minalyan et al., 2017).

Tanısal Değerlendirme

Tanı CBC ve biyokimyasal testlerle konur. CBC'de hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı ve indeksleri (MCV, MCH, MCHC) değerlendirilir. Biyokimyasal testlerde demir, ferritin, transferrin saturasyonu, B12 ve folat düzeyleri incelenir (Massironi et al., 2019)

2.3.13. Histopatolojik Bulgular

IM, mide mukozasının bağırsak tipi epitel hücrelerine dönüşümüdür. Histopatolojik olarak, goblet hücreleri, Paneth hücreleri ve absorptif hücrelerin varlığı ile tanınır (Hershko and Ronson, 2009). Goblet hücreleri, mün salgılar ve Alcian Blue veya PAS boyaları ile tespit edilir (Höcker and Hohenberger, 2003).

Histopatolojik değerlendirmede mukoza yüzeyinde düzensizlikler, glandüler yapı kaybı ve atrofik değişiklikler izlenir. Dixon et al. (1996b) çalışmasında, IM'nin farklı kanser riskleri taşıyan alt tipleri tanımlanmıştır. Alt tipler:

- Tam metaplazi: Bağırsak tipi epitelyumun tam oluşumu
- Tam olmayan metaplazi: Karışık epitel özellikleri görülmesi (Dixon et al., 1996a).

2.3.14. Anemi Histopatolojisi

Aneminin histopatolojik bulguları, aneminin türüne bağlı olarak değişir. Demir eksikliği anemisi, mikrositik hipokromik kırmızı kan hücreleri ile karakterizedir. Bu durumda, kırmızı kan hücreleri normalden daha küçük ve daha soluktur (Hershko ve ark., 2006). Kemik iliği biyopsisi, demir depolarının tükenmiş olduğunu gösterebilir ve bu da demir eksikliği anemisinin kesin tanısında yardımcı olur. Ayrıca, periferik yaymada görülen hipokromi ve mikrositoz, demir eksikliğin tipik bulgularıdır (Hershko ve Ronson, 2009). B12 eksikliği anemisi ise makrositik megaloblastik anemi olarak bilinir ve büyük, olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinin varlığı ile tanınır. Kemik iliği biyopsisinde, megaloblastik değişiklikler, dev metamyelositler ve hipersegmentli nötrofiller görülebilir (Massironi ve ark., 2019). Bu değişiklikler, DNA sentezinde bozukluklara işaret

eder ve B12 eksikliğinin karakteristik bulgularıdır. Ayrıca, B12 eksikliği olan hastalarda, nörolojik bulguların histopatolojik incelenmesi, myelin kaybı ve demiyelinizasyon gibi sinir dokusu değişikliklerini ortaya koyabilir (Hall ve Appelman, 2019).

Folat eksikliği anemisi de benzer şekilde megaloblastik anemi özellikleri gösterir. Bu durumda, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler ve periferik yaymada makrositik kırmızı kan hücreleri gözlemlenir (Noto ve ark., 2013). Folat eksikliği anemisinin histopatolojik bulguları, B12 eksikliği anemisine benzer, ancak nörolojik bulgular genellikle bulunmaz. Bu nedenle, B12 ve folat eksikliklerinin ayırıcı tanısı için biyokimyasal testler gereklidir

2.3.15. İmmünolojik Bulgular

İM ve ilişkili anemilerin gelişiminde immünolojik mekanizmalar önemli bir rol oynar. İM, genellikle *H. pylori* enfeksiyonu veya otoimmün gastrit gibi kronik inflamatuvar süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. *H. pylori* enfeksiyonu, mide mukozasında güçlü bir immün yanıtı tetikleyerek proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Bu sitokinler arasında interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) bulunur (Capelle ve ark., 2010a). Bu proinflamatuvar sitokinler, mukozal inflamasyonu sürdüren ve epitel hücrelerinde hasara yol açan immünolojik kaskadı başlatır (Coati ve ark., 2015).

Otoimmün gastrit, paryetal hücrelere karşı gelişen otoantikorların neden olduğu bir durumdur. Bu otoantikorlar, mide mukozasında kronik inflamasyona ve paryetal hücrelerin yıkımına yol açar. Otoimmün gastritli hastalarda, intrinsik faktör antikorları da sıklıkla bulunur, bu da B12 vitamininin emilimini engeller ve pernisiyöz anemiye yol açar (Hall ve Appelman, 2019). İmmünolojik mekanizmalar hem lokal inflamatuvar yanıtı hem de sistemik immün yanıtı içerir ve bu durumlar, İM ve ilişkili anemilerin patogeneğinde kritik öneme sahiptir.

İmmünolojik Markörler

İM ve ilişkili anemilerin tanısında ve takibinde çeşitli immünolojik markörler kullanılır. Bu markörler, inflamasyonun derecesini ve immün yanıtın özelliklerini değerlendirmede yardımcı olur. *H. pylori* enfeksiyonu durumunda, *H.*

pylori'ye özgü antikorların (IgG ve IgA) varlığı, enfeksiyonun serolojik tanısında kullanılır (Dinis-Ribeiro ve ark., 2004). Ayrıca, H. pylori'nin ürettiği CagA ve VacA proteinleri, bakterinin virülans faktörleri olarak tanımlanır ve bunlara karşı gelişen antikorlar, enfeksiyonun şiddetini ve malign potansiyelini değerlendirmede kullanılır (Dixon ve ark., 1996).

Otoimmün gastrit tanısında, paryetal hücre antikorları ve intrinsik faktör antikorları önemli immünolojik markörlerdir. Bu antikorların varlığı, otoimmün mekanizmaların rol oynadığı gastrik hastalıkların tanısında ve takibinde kritik öneme sahiptir (Hershko ve Ronson, 2009). Ayrıca, inflamasyonun göstergesi olarak serum IL-6 ve TNF- α düzeyleri, kronik inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılır (Howlader ve ark., 2018). Bu sitokinlerin yüksek seviyeleri, aktif inflamasyonu ve buna bağlı gelişen mukozal hasarı gösterir. İmmünohistokimyasal yöntemler, IM'nin tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir önemli tekniktir. Bu yöntemler, spesifik immünolojik markörlerin dokuda lokalizasyonunu ve ekspresyon düzeylerini belirler. Örneğin, MUC2 ve MUC5AC gibi müsin proteinlerinin ekspresyonu, IM'nin karakterizasyonunda ve farklı tiplerinin belirlenmesinde kullanılır (Goldenring ve ark., 2010). Ayrıca, Ki-67 gibi proliferasyon markörleri ve p53 gibi tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonu, IM'nin malign potansiyelini değerlendirmede yardımcı olur (Gonda ve ark., 2012)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışmada, intestinal metaplazi (IM) ve anemi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan (29.12.2023 tarih, 2023/588 no'lu) etik onay alındı. Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji endoskopi ünitesinde Ocak 2017-Aralık 2023 tarihleri arasında tek operatör tarafından ve aynı endoskopi ünitesi (Olympus Evis Exera Clv-190) ile üst ve alt gastrointestinal endoskopisi yapılmış olan 4163 hasta tarandı. İntestinal metaplazi saptanan 466 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 88 hasta IM grubu (IM var) olarak retrospektif olarak tarandı. Dışlama kriterlerini taşıyan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Aynı tarihler arasında tek operator tarafından ve aynı endoskopi ünitesi ile üst ve alt gastrointestinal endoskopisi yapılmış çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 95 hasta kontrol grubu (IM yok) olarak retrospektif olarak tarandı. Bu iki gruptaki katılımcıların tam kan sayımı (CBC), serum demir, ferritin, B12 vitamini ve folat düzeyleri, gaitada gizli kan testi ve varsa Abdominal USG leri incelendi. IM yanında her iki grupta, H. pylori ve Gastrik atrofi varlığı da değerlendirildi.

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri

Eş zamanlı endoskopisi ve kolonoskopisi yapılmış 18 yaşından büyük erkek ve Premenopozal dönemdeki kadınlar

Dışlanma Kriterleri

Malignite tanısı olanlar, bariz gastrointestinal sistem kanama bulgusu (hematemez, melena, hematokezya) olanlar ve Gaitada gizli kan testi pozitif

olanlar, demir eksikliğine yol açtığı bilinen (tekrarlayan epistaksis, yakın zamanlı operasyon vb) hastalık tanısı olanlar, total veya subtotal gastrektomi, proksimal ince barsak rezeksiyonu geçirmiş olanlar, hematolojik hastalık tanısı olanlar, siroz, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, ileri evre (evre 4-5) böbrek yetmezliği olanlar, kronik hastalık anemisine yol açabilecek inflamatuvar hastalık tanısı olan hastalar, premenapozal kadın hastalar ve 18 yaşından küçük, 90 yaşından büyük hastalar

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Toplanan verilerin analizi, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normalliği, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve normallik varsayımını karşılayan veriler için parametrik testler, karşılamayan veriler için ise non-parametrik testler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi ve n(%) olarak ifade edildi. Homojen dağılım gösteren veriler bağımsız örneklem t-testi ile homojen dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. İM ile anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Ayrıca, demir, B12 vitamini ve folat düzeyleri ile IM varlığı arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizleri ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 183 katılımcıdan intestinal metaplazisi bulunan 88 kişinin %52,27'si (n=46) erkekti. İntestinal metaplazi bulunmayan 95 kişinin %50,53'ü (n=48) erkekti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. İntestinal metaplazinin cinsiyetler arasındaki dağılımı

		Cinsiyet n (%)		p
		Kadın	Erkek	
İntestinal Metaplazi	Var	42 (47,73)	46 (52,27)	^a 0,813
	Yok	47 (49,47)	48 (50,53)	

N (%)

^aKi-kare testi

Katılımcılardan intestinal metaplazisi bulunanların yaş ortalaması 61,27±12,2, intestinal metaplazisi bulunmayanların ise 58,45±9,5 olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı. (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların yaşlarıyla IM durumlarının karşılaştırılması

		Yaş	p
İntestinal Metaplazi	Var	61,27±12,2	^a 0,193
	Yok	58,45±9,5	

Ortanca (25. p.-75.p.), Ortalama±standart sapma

^aMann Whitney U testi

Çalışmaya dahil edilenlerin demir, TDBK, ferritin, transferrin saturasyonu, vitamin B12, folat değerleriyle intestinal metaplazi durumları arasında istatistiksel

anlamlı düzeyde ilişki saptanmadı (hepsi için $p>0,05$). Tablo 3 anemi parametreleri ile IM arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 3. Katılımcıların intestinal metaplazi durumlarıyla laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-1

	İntestinal Metaplazi		p
	Var	Yok	
Demir	61 (32,5-89,5)	66 (40-94)	^a 0,076
TDBK	345,86±65,61	337,97±56,67	^b 0,384
Ferritin	21,62 (10,19-56,39)	24,3 (13-55)	^a 0,327
T. saturasyonu	17 (8-26)	19,75 (11-31)	^a 0,093
B12	330 (226-484)	331 (260-450)	^a 0,375
Folat	7,15 (5,2-9,65)	6,7 (4,9-9,5)	^a 0,617

Ortanca (25. p.-75.p.), Ortalama±standart sapma

^aMann Whitney U testi

^bBağımsız örneklem t testi

Çalışmada intestinal metaplazi saptananların hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerleri intestinal metaplazi saptanmayanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4. Katılımcıların intestinal metaplazi durumlarıyla laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması-2

	İntestinal Metaplazi		
	Var	Yok	p
	Mean ± SD		
WBC	7±1,94	6,82±1,83	^b 0,528
RBC	4,81±0,62	4,86±0,56	^b 0,556
HB	12,88±2,34	13,59±1,86	^b 0,024*
HCT	39,85±6,1	40,89±5,63	^b 0,229
PLT	272,98±79,06	266,63±71,95	^b 0,570
MCV	82,88±7,46	84,86±5,75	^b 0,047*

LYM	1,94±0,64	1,95±0,65	^b 0,920
	<i>Median (min-max)</i>		
MONO	0,59 (0,46-0,74)	0,57 (0,44-0,68)	^a 0,530
NEU	4,01 (3,26-4,95)	3,9 (3,1-4,79)	^a 0,645
BASO	0,04 (0,03-0,06)	0,04 (0,03-0,06)	^a 0,649
EOS	0,13 (0,08-0,23)	0,13 (0,08-0,21)	^a 0,955
PDW	12,5 (11,1-15,3)	12,1 (11-13,9)	^a 0,166
MPV	10,1 (9,3-10,8)	10,3 (9,8-11,1)	^a 0,054
PCT	0,26 (0,22-0,32)	0,27 (0,23-0,32)	^a 0,373
MCH	27,4 (24,7-29,45)	28,5 (26,6-29,9)	^a 0,010*
MCHC	32,6 (31,3-33,3)	33,1 (31,9-33,9)	^a 0,003**
RDW	14,25 (12,75-16,25)	13,4 (12,8-15,5)	^a 0,179

Ortanca (25. p.-75.p.), Ortalama±standart sapma

^aMann Whitney U testi

^bBağımsız örneklem t testi

Bu tablo, intestinal metaplazisi olan ve olmayan katılımcıların laboratuvar sonuçlarını karşılaştırmaktadır. Önemli bulgular şunlardır:

1. Hemogloblin (HB) düzeyi:

- İntestinal metaplazisi olanlarda: 12.88 ± 2.34 g/dL
- İntestinal metaplazisi olmayanlarda: 13.59 ± 1.86 g/dL
- Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.024$)
- Bu, intestinal metaplazisi olan hastalarda anemi riskinin daha yüksek olabileceğini gösterir.

2. Ortalama Korpüsküler Hacim (MCV):

- İntestinal metaplazisi olanlarda: 82.88 ± 7.46 fL
- İntestinal metaplazisi olmayanlarda: 84.86 ± 5.75 fL
- Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.047$)
- Bu, intestinal metaplazisi olan hastalarda eritrositlerin daha küçük olma eğiliminde olduğunu gösterir.

3. Ortalama Korpüsküler Hemogloblin (MCH):

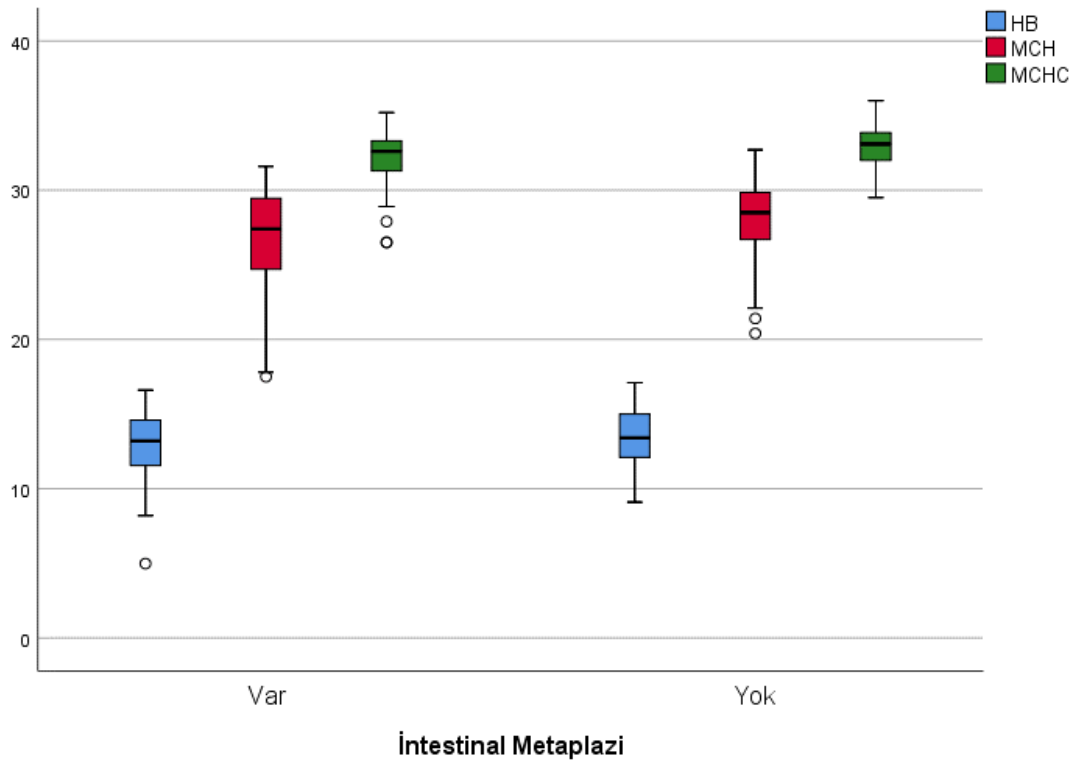
- İntestinal metaplazisi olanlarda: 27.4 (24.7-29.45) pg
- İntestinal metaplazisi olmayanlarda: 28.5 (26.6-29.9) pg

- Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.010$)
- Bu, intestinal metaplazisi olan hastalarda eritrositlerin daha az hemoglobin içerdiğini gösterir.

4. Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC):

- İntestinal metaplazisi olanlarda: 32.6 (31.3-33.3) g/dL
- İntestinal metaplazisi olmayanlarda: 33.1 (31.9-33.9) g/dL
- Bu fark istatistiksel olarak çok anlamlıdır ($p = 0.003$)
- Bu, intestinal metaplazisi olan hastalarda eritrositlerdeki hemoglobin konsantrasyonunun daha düşük olduğunu gösterir.

Diğer parametreler (WBC, RBC, HCT, PLT, LYM, MONO, NEU, BASO, EOS, PDW, MPV, PCT, RDW) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, intestinal metaplazisi olan hastalarda anemi ve demir eksikliği riski artışı göstermektedir. Özellikle hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerindeki anlamlı farklılıklar, bu hastalarda eritrosit üretimi ve hemoglobin sentezinde bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, intestinal metaplazi ile anemi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir.



Şekil 1. İntestinal metaplazi durumlarıyla HGB, MCH ve MCHC değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmada katılımcılardan intestinal metaplazisi olanlarda cinsiyetle anemi sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcılardan intestinal metaplazisi saptananların cinsiyetleriyle anemi sıklıklarının karşılaştırılması

		Anemi		p
		Var	Yok	
Cinsiyet	Kadın	18 (42,86)	24 (57,14)	^a 0,321
	Erkek	15 (32,61)	31 (67,39)	

N (%)

^aPearson Ki-kare testi

Tablo 5'te, intestinal metaplazisi (IM) saptanan katılımcıların cinsiyetlerine göre anemi sıklıkları karşılaştırılmıştır. Veriler, hem kadın hem de erkek katılımcıların anemi varlığına göre dağılımını göstermektedir. Kadın katılımcılarda, anemi sıklığı %42,86 (n=18) olarak belirlenmişken, anemi bulunmayan kadın katılımcıların oranı %57,14 (n=24) olarak tespit edilmiştir. Erkek katılımcılarda ise, anemi sıklığı %32,61 (n=15) olarak görülmüş ve anemi bulunmayan erkek katılımcıların oranı %67,39 (n=31) olarak kaydedilmiştir.

Pearson ki-kare testi sonuçlarına göre, cinsiyetler arasında anemi sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,321$). Bu durum, IM saptanan bireyler arasında anemi sıklığının cinsiyete bağlı olarak önemli bir farklılık göstermediğini ifade eder. Hem kadın hem de erkek katılımcılar arasında benzer oranlarda anemi görülmesi, IM'nin her iki cinsiyette de benzer etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada Hp enfeksiyonu ile intestinal metaplazi varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. HP enfeksiyonu ile intestinal metaplazi varlığı arasındaki ilişki

		İntestinal Metaplazi		
		Var	Yok	p
HP	+	23 (39,66)	35 (60,34)	^a 0,120
	-	65 (52,00)	60 (48,00)	
<i>n (%)</i>	<i>^aPearson ki kare testi</i>			

Katılımcılarda HP enfeksiyonu ile anemi varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu tablo, *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu ile intestinal metaplazi (IM) varlığı arasındaki ilişkiyi incelemektedir. İlk olarak, Hp pozitif olan 58 hastanın 23'ünde (%39,66) intestinal metaplazi gözlemlenirken, 35'inde (%60,34) intestinal metaplazi saptanmamıştır. Buna karşılık, Hp negatif olan 125 hastanın 65'inde (%52,00) intestinal metaplazi varken, 60'ında (%48,00) intestinal metaplazi yoktur.

Tablo 7. Katılımcıların HP ve anemi durumlarının karşılaştırılması

		Anemi		
		Var	Yok	p
HP	+	16 (27,59)	42 (72,41)	^a 0,620
	-	39 (31,2)	86 (68,80)	
<i>N (%)</i>				

Tüm katılımcıların HP enfeksiyonu varlığına göre gastrik atrofi ve anemi sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Bu tablo, *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu ile anemi arasındaki ilişkiyi incelemektedir. Gastroenteroloji ve hematoloji alanlarını birleştiren bu veri seti, klinik pratiğimiz açısından önemli çıkarımlar sunmaktadır. İlk olarak, Hp pozitif olan 58 hastanın

16'sında (%27,59) anemi gözlemlenirken, 42'sinde (%72,41) anemi saptanmamıştır. Buna karşılık, Hp negatif olan 125 hastanın 39'unda (%31,2) anemi varken, 86'sında (%68,80) anemi yoktur.

Tablo 8. Katılımcıların HP, gastrik atrofi ve anemi durumlarının karşılaştırılması

		Anemi		p
		Var	Yok	
Gastrik Atrofi	+	16 (69,57)	7 (30,43)	^a 0,966
	-	112 (70)	48 (30,00)	
Gastrik Atrofi (Hp +)	+	5 (62,50)	3 (37,50)	^b 0,672
	-	37 (74,00)	13 (26,00)	
Gastrik Atrofi (Hp -)	+	11 (73,33)	4 (26,67)	^b 0,775
	-	75 (68,18)	35 (31,82)	

N (%)

^aPearson ki kare testi

^bFisher's Exact testi

Bu tablo, *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu, gastrik atrofi ve anemi arasındaki karmaşık ilişkiyi incelemektedir. İlk olarak, gastrik atrofi olan 23 hastanın 16'sında (%69,57) anemi gözlemlenirken, 7'sinde (%30,43) anemi saptanmamıştır. Gastrik atrofi olmayan 160 hastanın ise 112'sinde (%70) anemi varken, 48'inde (%30) anemi yoktur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,966$). Hp pozitif hastalarda gastrik atrofi ve anemi ilişkisine baktığımızda, gastrik atrofi olan 8 hastanın 5'inde (%62,50) anemi varken, 3'ünde (%37,50) anemi yoktur. Gastrik atrofi olmayan 50 hastanın 37'sinde (%74) anemi varken, 13'ünde (%26) anemi yoktur. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,672$). Hp negatif hastalarda ise gastrik atrofi olan 15 hastanın 11'inde (%73,33) anemi varken, 4'ünde (%26,67) anemi yoktur. Gastrik atrofi olmayan 110 hastanın 75'inde (%68,18) anemi varken, 35'inde (%31,82) anemi yoktur. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,775$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, intestinal metaplazi (IM) ve anemi arasındaki ilişki incelenerek, GIM'nin anemi yapmadığı ancak anlamlı Hb düşüşüne yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca MCV, MCH, MCHC, parametrelerinde GIM grubunda anlamlı düşüklük saptanmıştır.

İntestinal Metaplazi ve Anemi Sıklığı Çalışmamızda, IM bulunan katılımcıların %52,27'sinin erkek olduğu ve IM bulunmayan grubun %50,53'ünün erkek olduğu saptanmıştır. Cinsiyetler arasında IM sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,813$). Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur. Örneğin de Vries ve ark. (2008) çalışmasında, IM'nin cinsiyetler arasında benzer dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Aynı şekilde, Herskho ve ark. (2006) çalışması da IM'nin cinsiyet bağımsız olarak benzer prevalans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, IM'nin gelişiminde cinsiyetin belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir.

Demir, B12 ve Folat Düzeyleri ile İlişkisi Çalışmamızda, IM olan bireylerde demir, TDBK, ferritin, transferrin saturasyonu, vitamin B12 ve folat düzeyleri ile IM bulunmayan bireyler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Örneğin, Noto ve ark. (2013) hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmada, H. pylori enfeksiyonunun demir emilimini azalttığı ve demir eksikliği anemisine yol açtığı gösterilmiştir.

Aynı şekilde, Fox ve ark. (1999) çalışmasında, IM'li hastalarda B12 eksikliğinin yaygın olduğu belirtilmiştir. Ancak, çalışmamızda bu ilişkiyi gösterebilecek istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bu durum, çalışmamızdaki örneklem büyüklüğü veya katılımcıların farklı demografik özellikleri ile açıklanabilir.

Hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC Değerleri ile İlişkisi Çalışmamızda, IM bulunan bireylerde hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla tutarlıdır. Örneğin, Goldenring ve ark. (2010) çalışmasında, IM'nin kırmızı kan hücrelerinin boyut ve hemoglobin içeriğinde azalmaya neden

olduğu ve bunun da demir eksikliği anemisi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Gonda ve ark. (2012) çalışmasında, IM'nin inflamatuvar süreçler aracılığıyla demir metabolizmasını olumsuz etkilediği ve anemiye yol açtığı gösterilmiştir.

Cinsiyet ve Anemi Sıklığı IM saptanan katılımcılar arasında cinsiyet ve anemi sıklığı açısından yapılan değerlendirmede, kadın katılımcıların %42,86'sında, erkek katılımcıların ise %32,61'inde anemi bulunduğu saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,321$). Literatürdeki çalışmalara göre, IM'nin anemiye yol açma potansiyeli cinsiyet bağımsız olarak benzer düzeyde olabilir. Örneğin, Dixon ve ark. (1996) çalışmasında, IM'nin hem kadın hem de erkeklerde benzer oranlarda anemiye yol açtığı belirtilmiştir.

Bulgularımız literatürdeki araştırmalarla büyük ölçüde uyumludur ve IM'nin anemi gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. IM'nin erken tanı ve tedavisi, ilişkili anemilerin önlenmesi ve yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Literatürdeki bulgular, IM ve anemi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması ve klinik uygulamalarda daha etkili stratejilerin geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Correa, 1992; Hershko ve ark., 2006; Noto ve ark., 2013).

H. pylori ve Anemi İlişkisi H. pylori pozitif olan grupta IM saptananların oranı %39,66 iken saptanmayanların oranı %60,34 saptanmıştır. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,120$). Ayrıca katılımcıların HP ve anemi durumları karşılaştırıldığında H. pylori pozitif saptanan katılımcıların %27,59'sında ($n=16$) anemi saptanmışken %72,41'inde anemi saptanmamıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,620$). Bu sonuç, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Örneğin, Hershko ve Ronson (2009), HP enfeksiyonunun demir eksikliği anemisi riskini artırdığını bildirmiştir. Benzer şekilde, Noto ve ark. (2013), HP enfeksiyonunun demir metabolizmasını olumsuz etkileyerek anemi riskini artırabileceğini öne sürmüştür.

Çalışmamızdaki bu farklılık, örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasından veya HP enfeksiyonunun şiddeti ve süresinin değerlendirilmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, HP'nin farklı suşlarının anemi üzerinde farklı etkileri olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim, Kikuchi ve ark. (1999), CagA-pozitif HP suşlarının gastrik patolojiler üzerinde daha belirgin etkileri olduğunu bildirmiştir.

H. pylori, gastrik atrofi ve anemi durumlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu, gastrik atrofi ve anemi arasındaki ilişkiyi incelemektedir. Sonuçlarımız, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu iken, bazılarıyla çelişmektedir. Gastrik atrofi ve anemi ilişkisi konusunda, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,966$). Bu sonuç, Hershko ve ark. (2006) otoimmün gastritli hastalarda yaşla birlikte demir eksikliğinden kobalamin eksikliğine doğru bir ilerleme olduğunu gösteren çalışmasıyla çelişmektedir. Ayrıca, Massironi ve ark. (2019) kronik otoimmün atrofik gastritin anemi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmasıyla da uyumsuzluk göstermektedir.

Hp enfeksiyonu ve anemi ilişkisi konusunda, çalışmamızda Hp pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, Noto ve ark. (2013) Hp enfeksiyonunun demir eksikliği anemisini hızlandırdığını gösteren çalışmasıyla çelişmektedir. Öte yandan, Hershko ve Ronson (2009) Hp enfeksiyonu, demir eksikliği ve gastrit arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasıyla kısmen uyumludur. Hp pozitif hastalarda gastrik atrofi ve anemi ilişkisi konusunda anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,672$). Bu sonuç, Correa (1992) Hp enfeksiyonunun gastrik karsinogenezde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi yoluyla rol oynadığını öne süren çok aşamalı ve çok faktörlü modeliyle tam olarak uyumlu değildir.

Hp negatif hastalarda da gastrik atrofi ve anemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,775$). Bu bulgu, Toh ve ark. (2000) otoimmün gastritinde H⁺/K⁺ATPaz antijeninin patogenezdaki rolünü vurgulayan çalışmasıyla tam olarak örtüşmemektedir. Bu sonuçlar, Dinis-Ribeiro ve ark. (2004) serum pepsinojen I/II oranının gastrik epitelyal displazi ve intestinal metaplazi tanısındaki geçerliliğini araştıran çalışmasıyla kısmen uyumludur. Ancak, bizim çalışmamızda serum pepsinojen düzeyleri ölçülmemiştir. Bu kompleks ilişkiyi daha iyi anlamak için, Spechler ve ark. (2017) önerdiği gibi, intestinal metaplazinin kökeni, farklılıkları ve benzerliklerini inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.1. BULGULARIN KLİNİK ÖNEMİ

Bu çalışmada elde edilen bulgular, intestinal metaplazi (IM) ve anemi arasındaki ilişkiyi aydınlatmakta ve bu ilişkinin klinik yönetimde dikkate alınması gereken önemli noktalar sunduğunu göstermektedir.

İntestinal Metaplazi ve Anemi Sıklığı

Çalışmamızda, IM saptanan bireylerde demir, B12 vitamini ve folat düzeyleri ile anemi prevalansı arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, IM'nin besin emilimini etkileyerek anemiye neden olabileceği yönündeki literatürdeki genel görüşle çelişiyor görünse de, örneklem büyüklüğü ve katılımcıların demografik özellikleri gibi faktörler bu sonuçları açıklayabilir. Ancak, IM'li hastaların izlem ve yönetiminde demir, B12 ve folat düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi gerektiği önemlidir. Bu tür düzenli kontroller, potansiyel eksikliklerin erken tespit edilmesini ve uygun tedavilerin zamanında başlanmasını sağlayacaktır (Hershko ve Ronson, 2009; Noto ve ark., 2013).

Hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC Değerleri ile İlişkisi

Bulgularımız, IM'li bireylerde hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin düşük olduğunu ve bu durumun anemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde de desteklendiği üzere, IM'nin inflamatuvar süreçleri ve mukozal hasarları, kırmızı kan hücrelerinin üretim ve fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (Goldenring ve ark., 2010). Bu bulgular, IM tanısı konulan hastaların anemi yönünden de değerlendirilmesi ve gerekirse hematolojik tedaviye başlanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle kronik IM vakalarında, demir ve B12 desteği gibi tedavilerin hastaların genel sağlık durumunu iyileştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Fox ve ark., 1999; Gonda ve ark., 2012).

Cinsiyet ve Anemi Sıklığı

Cinsiyetler arasında IM'ye bağlı anemi sıklığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmaması, IM'nin cinsiyet bağımsız olarak benzer patofizyolojik mekanizmalarla anemiye yol açabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, IM yönetiminde cinsiyet faktörünün göz ardı edilerek, her iki cinsiyette de benzer tedavi yaklaşımlarının benimsenebileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olup, IM'nin anemi gelişimindeki rolünün cinsiyetten bağımsız olduğunu desteklemektedir (Dixon ve ark., 1996; Hershko ve Ronson, 2009).

Klinik Yönetim ve İzlem

Bu çalışmanın bulguları, IM'nin erken tanı ve tedavisinin, ilişkili anemilerin önlenmesi ve yönetiminde kritik önem taşıdığını göstermektedir. IM'li hastaların düzenli olarak hematolojik parametrelerle izlenmesi, olası besin eksikliklerinin erken dönemde tespit edilmesini sağlayacaktır. Ayrıca, H. pylori eradikasyonu gibi farmakolojik tedavilerin yanı sıra, beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerinin de IM ve ilişkili anemilerin yönetiminde önemli rol oynadığı unutulmamalıdır (Coati ve ark., 2015; Erdoğan ve ark., 2008)

5.2. İNTESTİNAL METAPLAZİ VE ANEMİ İLİŞKİSİNİN MEKANİZMALARI

İntestinal metaplazi (IM) ve anemi arasındaki ilişki, çalışmamızda hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin IM'li hastalarda düşük olması ile desteklenmiştir. Bu bulgu, IM'nin anemi gelişimindeki rolünü vurgularken, altta yatan mekanizmaların karmaşıklığını da ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin patofizyolojisini daha detaylı incelemek, klinik yönetim stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Mide mukozasındaki yapısal değişiklikler, IM'nin anemi gelişimindeki temel mekanizmalarından biridir. IM sürecinde, normal mide epitel hücreleri yerini bağırsak tipi hücrelere bırakır. Bu dönüşüm, besin emilimini önemli ölçüde

etkileyebilir. Özellikle, paryetal hücrelerin kaybı, intrinsik faktör üretimini azaltarak B12 vitamini emilimini bozar. Hershko ve Ronson (2009), otoimmün gastritli hastalarda yaşla birlikte demir eksikliğinden kobalamin eksikliğine doğru bir ilerleme olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, IM'nin ilerleyici doğasının anemi türleri üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

Kronik inflamasyon, IM'nin anemi gelişimindeki bir diğer önemli faktördür. IM, süregelen bir inflamatuvar süreçle karakterizedir. Bu süreçte salınan proinflamatuvar sitokinler, demir metabolizmasını düzenleyen hepsidin hormonunun üretimini artırır. Noto ve ark. (2013) çalışması, H. pylori enfeksiyonunun demir eksikliği anemisini hızlandırdığını göstermiştir. Bu bulgu, kronik inflamasyonun demir metabolizması üzerindeki olumsuz etkisini desteklemektedir.

Oksidatif stres, IM ile ilişkili aneminin gelişiminde rol oynayan bir diğer mekanizmadır. Kronik inflamasyon, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır. Goldenring ve ark. (2010), IM'nin farklı müsin tipleri ve proliferasyon belirteçlerinin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir. Bu moleküler değişiklikler, hücrel stres ve oksidatif hasarın artışına işaret edebilir.

IM'nin anemi üzerindeki etkisi, sadece besin emiliminin bozulmasıyla sınırlı değildir. De Vries ve ark. (2008) çalışması, IM'nin gastrik kanser riskini artırdığını göstermiştir. Bu risk artışı, kronik inflamasyon ve mukozal hasarın uzun vadeli sonuçlarını vurgulamaktadır. Sürekli inflamasyon ve mukozal hasar, sadece besin emilimini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda eritropoez için gerekli olan diğer faktörlerin de bozulmasına yol açabilir.

Çalışmamızın bulguları, IM'li hastalarda anemi yönetiminin önemini vurgulamaktadır. Hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerindeki düşüş, IM'nin eritrosit üretimi ve olgunlaşması üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Bu nedenle, IM tanısı alan hastaların düzenli hematolojik değerlendirmelerden geçirilmesi önemlidir. Ayrıca, IM'nin erken tanı ve tedavisi, ilişkili anemilerin önlenmesi ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir.

5.3. H. PYLORİ ENFEKSİYONU, İNTESTİNAL METAPLAZİ VE ANEMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu ile intestinal metaplazi (IM) varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmekte ve H. pylori, IM ve anemi arasındaki ilişkinin sanılandan daha karmaşık olabileceğini düşündürmektedir.

H. pylori'nin demir metabolizması üzerindeki etkisi, birçok çalışmada incelenmiştir. Herskho ve Ronson (2009), H. pylori pozitif hastalarda demir eksikliği anemisinin yaygın olduğunu ve bu hastaların demir tedavisine yanıtlarının zayıf olduğunu bildirmiştir. Bu etki, H. pylori'nin mide asiditesini azaltması ve mukozal inflamasyona neden olmasıyla açıklanabilir. Ancak, çalışmamızda bu ilişkiyi destekleyen bir bulgu elde edilmemiştir. Bu farklılık, H. pylori suşlarının virülans faktörlerindeki çeşitlilikten kaynaklanıyor olabilir. Örneğin, Kikuchi ve ark. (1999), CagA-pozitif H. pylori suşlarının gastrik patolojiler üzerinde daha belirgin etkileri olduğunu göstermiştir.

Kronik enfeksiyonun rolü, H. pylori, IM ve anemi arasındaki ilişkide önemli bir faktör olabilir. Coati ve ark. (2015), uzun süreli H. pylori enfeksiyonunun gastrik mukozada kronik inflamasyona ve ilerleyici hasara neden olduğunu bildirmiştir. Bu süreç, zamanla IM gelişimine ve besin emiliminin bozulmasına yol açabilir. Ancak, çalışmamızda H. pylori enfeksiyonunun süresi değerlendirilmemiştir.

Eradikasyon tedavisinin etkileri, H. pylori ile ilişkili IM ve anemi yönetiminde kritik öneme sahiptir. Gonda ve ark. (2012) çalışması, H. pylori enfeksiyonu olan farelerde folik asit takviyesinin inflamasyonu azalttığını ve IM'nin ilerlemesini engellediğini göstermiştir.

H. pylori enfeksiyonu ve IM arasındaki ilişki, gastrik kanser riski açısından da önemlidir. De Vries ve ark. (2008) çalışması, premalign gastrik lezyonları olan bireylerde, IM'nin varlığının kanser riskini belirgin şekilde artırdığını bulmuştur. Bu nedenle, H. pylori enfeksiyonu ve IM'nin birlikte değerlendirilmesi, gastrik kanser riskinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızın sonuçları ile literatür arasındaki farklılıklar, metodolojik faktörlerden de kaynaklanıyor olabilir. Rizzato ve ark. (2013) çalışması, ABO kan

grubu ve *H. pylori* CagA pozitifliği gibi faktörlerin IM gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve genetik faktörlerin önemini vurgulamıştır.

H. pylori enfeksiyonu, IM ve anemi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için, prospektif, uzun süreli ve geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalarda, *H. pylori* suşlarının genetik özellikleri, enfeksiyon süresi, eradikasyon tedavisinin etkileri ve konağın genetik faktörleri gibi değişkenler dikkate alınmalıdır

5.4. GASTRİK ATROFİ VE ANEMİ İLİŞKİSİ

Çalışmamızda gastrik atrofi ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, literatürdeki bazı önemli çalışmalarla çelişmektedir ve gastrik atrofi ile anemi arasındaki ilişkinin sanılandan daha karmaşık olabileceğini düşündürmektedir. Hershko ve arkadaşlarının (23) çalışması, otoimmün gastritli hastalarda yaşla birlikte demir eksikliğinden kobalamin eksikliğine doğru bir ilerleme olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, gastrik atrofinin zamanla ilerleyerek farklı tür anemilere yol açabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda bu tür bir ilişki gözlenmemiştir. Bu farklılık, çeşitli faktörlerle açıklanabilir:

Parietal hücre kaybının B12 vitamini emilimine etkisi, gastrik atrofi ve anemi ilişkisinde kritik bir rol oynamaktadır. Massironi ve ark. (2019), kronik otoimmün atrofik gastritin anemi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu ilişki, parietal hücrelerin intrinsik faktör üretimindeki rolü ile açıklanabilir. Ancak, çalışmamızda bu ilişkiyi destekleyen bir bulgu elde edilmemiştir.

Atrofinin derecesi ve anemi şiddeti arasındaki korelasyon, bir diğer önemli faktördür. Toh ve ark. (2000), otoimmün gastritinde H+/K+ATPaz antijeninin patogenezdaki rolünü vurgulamıştır. Örneğin, Lenti ve ark. (2020), otoimmün gastrit patogenezinde genetik faktörlerin rolünü vurgulamıştır. Ayrıca, Dinis-Ribeiro ve ark. (2004) çalışması, serum pepsinojen I/II oranının gastrik epitelyal displazi ve intestinal metaplazi tanısındaki geçerliliğini araştırmıştır.

Çalışmamızın intestinal metaplazinin hem endoskopik hem de histopatolojik olarak değerlendirilmesi, tanı doğruluğunu artırmıştır. Bu yaklaşım, Lim ve ark. (2013) çalışmasında vurgulanan endoskopik ve histolojik tanı arasındaki uyumun önemini desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlılıkları:

1. Örneklem sayısının az olması
2. Kesitsel Tasarım: Song ve ark. (2015) çalışması, gastrik prekanseröz lezyonların uzun süreli takibinin önemini vurgulamıştır.
3. Tek Merkezli Olması: Peleteiro ve ark. (2014) çalışması, H. pylori prevalansının coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterdiğini bildirmiştir.
4. Diyet ve Yaşam Tarzı Faktörlerinin Değerlendirilmemesi: La Vecchia ve ark. (1990), diyet faktörlerinin gastrik kanser riski üzerindeki etkisini incelemiştir.
5. Uzun Süreli Takip Eksikliği: De Vries ve ark. (2008) çalışması, premalign gastrik lezyonların uzun süreli takibinin önemini vurgulamıştır.

Bu kısıtlılıklar, gelecekteki çalışmalarda dikkate alınmalıdır. Prospektif, çok merkezli ve uzun süreli takip içeren çalışmalar planlanabilir. Ayrıca, diyet ve yaşam tarzı faktörlerinin detaylı değerlendirilmesi, gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve anemi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

5.6. KLİNİK UYGULAMALAR VE GELECEKTEKİ ARAŞTIRMA YÖNELİMLERİ

Çalışmamızın bulguları, intestinal metaplazi (IM) tanısı alan hastaların anemi açısından düzenli takibinin önemini vurgulamaktadır. Özellikle hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerindeki değişikliklerin yakından izlenmesi, anemi gelişiminin erken tespiti ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu yaklaşım, Herskho ve Ronson'un (24) çalışmasında vurgulanan, H. pylori ile ilişkili gastrit ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Gelecekteki araştırmalar için önerilerimiz, IM ve anemi arasındaki ilişkinin daha derinlemesine anlaşılmasını hedeflemektedir:

- Uzun Süreli Kohort Çalışmaları: De Vries ve ark. (2008) çalışması, premalign gastrik lezyonların uzun süreli takibinin önemini vurgulamıştır.
- IM Alt Tiplerinin İncelenmesi: González ve ark. (2013) çalışması, IM alt tiplerinin gastrik kanser riski açısından farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur.
- Moleküler Mekanizmaların Araştırılması: Goldenring ve ark. (2010) çalışması, IM'de görülen moleküler değişiklikleri incelemiştir.

- Tedavi Çalışmaları: Zhang ve ark. (2009) çalışması, H. pylori eradikasyonunun gastrik prekanseröz lezyonların ilerlemesi üzerindeki etkisini incelemiştir.
- Genetik ve Epigenetik Faktörlerin İncelenmesi: Rizzato ve ark. (2013) çalışması, ABO kan grubu ve H. pylori CagA pozitifliği gibi faktörlerin IM gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir.
- Endoskopik Görüntüleme Teknikleri: Uedo ve ark. (2006) çalışması, NBI'nın IM tanısındaki etkinliğini göstermiştir. Bu tekniklerin anemi riski yüksek olan IM alt tiplerini belirleme potansiyeli değerlendirilmelidir.



SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, intestinal metaplazi (IM) ile anemi arasındaki ilişki detaylı olarak incelenmiştir. Bulgularımız, IM'li katılımcılarda hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerlerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, literatürdeki mevcut araştırmalarla büyük ölçüde uyumludur (Hershko ve Ronson, 2009; Noto ve ark., 2013).

1. İntestinal Metaplazi (IM) ve Anemi İlişkisi Hipotezi: Bulgularımız, Goldenring ve ark. (2010) çalışmasıyla uyumludur. Ancak, çalışmamızda demir, B12 ve folat düzeyleri ile IM arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum, Hershko ve Ronson (2009) çalışmasıyla kısmen çelişmektedir. Noto ve ark. (2013) çalışmasıyla uyumlu olarak, kronik inflamasyon ve oksidatif stres faktörlerinin etkili olabileceği düşünülmektedir.
2. H. pylori Enfeksiyonu ve IM İlişkisi Hipotezi: H. pylori pozitifliği ile IM varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, Correa (1992) modeliyle tam olarak uyumlu değildir. Kikuchi ve ark. (1999) çalışmasında belirtildiği gibi, H. pylori suşlarının virülans faktörlerinin değerlendirilmemesi sonuçları etkilemiş olabilir.
3. Gastrik Atrofi ve Anemi İlişkisi Hipotezi: Bulgularımız, Massironi ve ark. (2019) çalışmasıyla çelişmektedir. Toh ve ark. (2000) çalışmasında vurgulandığı gibi, atrofi derecesinin detaylı sınıflandırılmaması sonuçları etkilemiş olabilir.
4. Cinsiyet ve Anemi İlişkisi Hipotezi: Dixon ve ark. (1996) çalışmasıyla uyumlu olarak, kadın ve erkek hastalar arasında anemi sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bulgularımız, IM'nin erken tanı ve tedavisinin, ilişkili anemilerin önlenmesi ve yönetimi açısından kritik önem taşıdığını göstermektedir. IM'li hastaların düzenli olarak hematolojik parametrelerle izlenmesi önerilmektedir (Gonda ve ark., 2012). H. pylori eradikasyonu ve beslenme değişiklikleri gibi tedavi stratejileri önemlidir (Coati ve ark., 2015). Gelecekte, IM'nin farklı alt tiplerinin anemi üzerindeki etkilerini inceleyen ve immünolojik faktörleri değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır (Howlader ve ark., 2018). De Vries ve ark. (2008) ve Noto ve ark. (2013)

alışmalarında vurgulandığı gibi, kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir



KAYNAKÇA

- 1) Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(2):235–256.
- 2) Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(7):1150–1158.
- 3) Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3442–3448.
- 4) Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1431–1438.
- 5) Chamniansawat S, Kumpuang N, Suksridechacin N, Thongon N. Ultrastructural intestinal mucosa change after prolonged inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in male rats. *Anat Sci Int* 2020;96:142–56.
- 6) Coati I, Fassan M, Farinati F, et al.. Autoimmune gastritis: pathologist's pointview. *World J Gastroenterol* 2015;21:12179–89.
- 7) Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
- 8) de Vries AC, Kuipers EJ. Epidemiology of premalignant gastric lesions: implications for the development of screening and surveillance strategies. *Helicobacter*. 2007;12(suppl 2):22–31.
- 9) De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945–952.
- 10) Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2004;6(5):449–456.
- 11) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the

- Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161–1181.
- 12) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
 - 13) Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1280–1285.
 - 14) Erdoğan AF, Turan İ, Gereklioğlu Ç, et al. Aile hekimliği polikliniğinde dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Türk Aile Hek Derg* 2008;12:198-202.
 - 15) Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eleventh Edition. Elsevier 2020;830.
 - 16) Filipe MI, Muñoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-9.
 - 17) Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1999;59(19):4823–4828.
 - 18) Goh KL, Chan WK, Shiota S, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 2011;16:1-9.
 - 19) Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2207–2210.e1.
 - 20) Gonda TA, Kim YI, Salas MC, et al. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent *Helicobacter*-associated gastric cancer in mice. *Gastroenterology*. 2012;142(4):824–833.e7.
 - 21) González CA, Sanz-Anquela JM, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5):1023–1032.
 - 22) Hall SN, Appelman HD. Autoimmune gastritis. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1327–31.

- 23) Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al.. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Boold* 2006;107:1673–9.
- 24) Hershko C, Ronson A. Iron deficiency, *Helicobacter* infection and gastritis. *Acta Haematol* 2009;122:97–102.
- 25) Höcker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors—one part of a big picture. *Lancet*. 2003;362(9391):1231–1233.
- 26) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2014 National Cancer Institute. [Accessed January 23, 2018].
- 27) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1–1438.
- 28) Imamura H. Diagnosis of autoimmune (type A) gastritis. *Gastroenterol Endosc* 2018;60:1444–9.
- 29) Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:S6-S14.
- 30) Ju Yup L, Nayoung K, Hye Seung L, et al.. Correlations among endoscopic, histologic and serologic diagnoses of the assessment of atrophic gastritis. *J Cancer Prev* 2014;19:47–55.
- 31) Kikuchi S, Crabtree JE, Forman D, Kurosawa M Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma Among Young Adults. Association between infections with CagA-positive or -negative strains of *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer in young adults. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(12):3455–3459.
- 32) Kneller RW, You WC, Chang YS, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(16):1261–1266.
- 33) Kulnigg Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wiener Med Wochenschr* 2016;166:424–30.
- 34) La Vecchia C, Negri E, D’Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer*. 1990;62(1):136–137.
- 35) Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al.. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:56.
- 36) Lim JH, Kim N, Lee HS, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver* 2013;7:41-50.

- 37) Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an update comprehensive perspective. *Autoimmun Rev* 2019;18:215–22.
- 38) Maury CP, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985;28(4):388–394.
- 39) McNamee T, Hyland T, Harrington J, et al.. Haematinic deficiency and macrocytosis in middle-aged and older adults. *PLoS One* 2013;8:e77743.
- 40) Miller BA, Chu KC, Hankey BF, Ries LA. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control.* 2008;19(3):227–256.
- 41) Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:19–27.
- 42) Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:287825.
- 43) Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, et al. Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2013;123(1):479–492.
- 44) Nozaki K, Ogawa M, Williams JA, et al. A molecular signature of gastric metaplasia arising in response to acute parietal cell loss. *Gastroenterology.* 2008;134(2):511–522.
- 45) Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(7):629–637.
- 46) 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. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:434039.
- 47) Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, et al.. Sex-based difference in autoimmune diseases. *Ann Istitut Super Sanità* 2016;52:205–12.
- 48) Palframan SL, Kwok T, Gabriel K. Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:92.

- 49) Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:25-40.
- 50) Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci* 2014;59:1698-709.
- 51) Peleteiro B, Castro C, Morais S, Ferro A, Lunet N. Worldwide burden of gastric cancer attributable to tobacco smoking in 2012 and predictions for 2020. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2470–2476.
- 52) Rizzato C, Kato I, Plummer M, et al. Risk of advanced gastric precancerous lesions in *Helicobacter pylori* infected subjects is influenced by ABO blood group and *cagA* status. *Int J Cancer*. 2013;133(2):315–322.
- 53) Rugge M, Pennelli G, Piloizzi E, et al.. Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43:373–84.
- 54) Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology*. 1982;83(1 pt 2):204–209.
- 55) Shin K, Takuji G, Shigeaki Y, et al.. Can endoscopic atrophy predict histological atrophy? Historical study in United Kingdom and Japan. *World J Gastroenterol* 2015;21:13113–23.
- 56) Sipponen P, Kimura K. Intestinal metaplasia, atrophic gastritis and stomach cancer: trends over time. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994;6(suppl 1):S79–S83.
- 57) Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015;351:h3867.
- 58) Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1894–1901.e2.
- 59) Spechler SJ, Merchant JL, Wang TC, et al. A summary of the 2016 James W. Freston Conference of the American Gastroenterological Association: intestinal metaplasia in the esophagus and stomach: origins, differences, similarities and significance. *Gastroenterology*. 2017;153(1):e6–e13.

- 60) Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;140(3):1084–1091.
- 61) Tanaka M, Kataoka H, Yagi T. Proton-pump inhibitor-induced fundic gland polyps with hematemesis. *Clin J Gastroenterol* 2019;12:193–5.
- 62) Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2101–2107.
- 63) Terao S, Suzuki S, Yaita H, et al.. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc* 2019;32:191–203.
- 64) Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer*. 2000;88(3):497–502.
- 65) Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today*. 2000;21(7):348–354.
- 66) Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2014;13:459–62.
- 67) Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- 68) Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;72(4):565–573.
- 69) Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006;38(8):819–824.
- 70) Van der Veen AH, Dees J, Blankensteijn JD, Van Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: an overrated risk. *Gut*. 1989;30(1):14–18.
- 71) Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer*. 2009;12(4):189–197.
- 72) Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, et al. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer* 2009;124:157-66.

- 73) Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, et al. Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions. *World J Gastroenterol*. 2009;15(22):2731–2738.

