

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM GASTRİN DÜZEYLERİNE HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONUNUN ETKİSİ

(The Effect of Haelicobacter Pylori Infection on the Serum Gastrin Levels in
Cronic Haemodialysis Patients)

Şebnem Cığeçli*, Nermin Saka*, Nezaket Eren*, Nihal Yücel*, Berna Aslan*, Fatma Turgay*,
Abdülkadir Ünsal**

Özet

Son yıllarda kronik diyaliz hastalarında Helikobakter pylori enfeksiyonunun hipergastrinemiye katkıda bulunduğunu ve enfeksiyonun eradikasyonunun serum gastrin düzeylerini düşürdüğünü ileri süren çalışmalar yapılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmanın amacı; diyalize giren Helikobakter pylori antikor pozitif hastalardaki (2.GRUP) serum gastrin düzeyini, Helikobakter pylori antikor negatif (1.GRUP) olan hastaların serum gastrin düzeyleri ile karşılaştırmak ve Helikobakter pylori enfeksiyonunun gastrin seviyesinde artışa neden olup olmadığını izlemektir. Çalışmamızda serum gastrin seviyesini; Radyoimmunoassay yöntemiyle ölçtük. Helikobakter pylori de; indirekt solid faz Elisa yöntemiyle çalıştık. Çalışmaya aldığımız 50 dializ hastasının; 26'sında Helikobakter pylori antikor (+) (2.GRUP)ve serum gastrininin ortalama değeri 568,4±589,8 pg/ml iken; 24'ünde ise Helikobakter pylori antikor (-) (1.GRUP) ve serum gastrininin ortalama değeri ise 318.0 ± 368.9 pg/ml olarak bulunmuştur. Yirmi kişiden oluşan kontrol grubunda ise; 8 kişinin Helikobakter pylori antikor (+) ve serum gastrininin ortalama değeri ise 30.4±20.4 pg/ml, 12'sinin ise Helikobakter pylori antikor (-) ve serum gastrin düzeyinin ortalama değeri 0.4 ± 0.5 di. Gastrin düzeyleri açısından kontrol grubu ile 1. grup arasında anlamlı bir fark bulundu (p: 0.0005). Aynı şekilde 2. hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında çok anlamlı bir fark bulundu (p<0.00001). Helikobakter pylori antikor (-) olan hasta grubu Helikobakter pylori antikor (+) olan grup ile karşılaştırıldığında gastrin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.07).

Sonuç olarak; Kronik böbrek yetmezliği hastalarında tespit edilen hipergastrinemiye, böbreklerden azalan gastrin ekskresyonunun da katkısı ön plandadır. Helikobakter pylori enfeksiyonunun; Kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum gastrin düzeyinin yükselmesine katkıda bulunduğu anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pylori, gastrin, hemodiyaliz

Summary

Recent studies show that, in dialysis patients, Haelicobacter Pylori infection increases hypergastrinemia and the eradication of the infection decreases serum gastrin levels. The aim of our study is to compare the serum gastrin levels in dialysis patients who are Haelicobacter Pylori antibody positive (Group 2) with patients who are Haelicobacter Pylori antibody negatif (Group 1) and to see whether the Haelicobacter Pylori infection causes an increase in the serum gastrin levels.

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı
** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

In our study, we measured serum gastrin levels with radioimmunoassay (RIA) method. We studied Haelicobacter Pylori by Indirect solid phase EIA method. In 26 patients out of 50 patients included in our the Estudy, HP Ab. were (+) (Group 2) and mean serum gastrin values were 568,4±589,8 pg/ml, while in 24 patients HP Ab. were (-) (Group1) and mean serun gastrin levels were 318,0±368,9 pg/ml. In the control group composed of 20 healthy persons, 8 were HP Ab. (+) and their mean serum gastrin levels 30,4±20,4 pg/ml; 12 were HP Ab. (-) and their mean serum gastrin levels were 0,4±0,5 pg/ml. Serum gastrin levels of the group 1 were significantly different from the healthy control group (p:0.0005). There was also very significant difference between serum gastrin levels of the group 2 and that of healthy control group (p<0.00001). When Haelicobacter Pylori antibody (+) group and Haelicobacter Pylori antibody (-) group 2 were compared, a significant difference was found between their serum gastrin levels (p=0.07).

In conclusion, the effect of decreased excretion of gastrin by kidneys plays an important role in the hypergastrinemia detected in cronic renal failure patients. It is also concluded that Haelicobacter Pylori infection contributes to the increase of serum gastrin levels in cronic renal failure patients.

Key words: Haelicobacter Pylori, gastrin, haemodialysis

GİRİŞ ve AMAÇ

Helikobacter pylori (HP) enfeksiyonu; kronik aktif gastritin major sebebidir ve peptik ülserin patogenezinde önemli rol oynar. Bu bakteri ile enfekte kişilerde bazal ve post-prandiyal serum gastrin konsantrasyonları da yükselmiştir. Kronik böbrek yetmezlik'li (KBY) hastalarda gastrinin yüksek seviyeleri diğer faktörler yanında, böbreklerden gastrinin ekskresyonunun ve yıkımının azalmasına bağlanmıştır (1).

Gastrin molekülünün 3 farklı formu bulunmaktadır. G-14 (mini gastrin) diye adlandırılarda 14 aminoasit; G-17 (little gastrin) de 17 aminoasit; G-34 (big gastrin) de 34 aminoasit bulunmaktadır. Dolaşımda bulunan gastrinlerin ana formu G-34'tür (2,3) ve ana yıkım yerleri renal parenkimdir (4). Buna göre bir "feed back" kontrol mekanizması vardır. Gastrin; paryetal hücrelerin asit sekresyonunu birkaç mekanizmayla sağlar. Bunlardan biri; paryetal hücrelere yakın hücrelerden histamin salgılatmaktadır. H2 reseptör antagonistlerinin; gastrinin uyardığı asit sekresyonunu tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir. Histaminin etkisi de gastrin tarafından güçlendirilir. Pariyetal hücrelerde gastrin reseptörleri vardır. Gastrin bu nedenle direkt olarak pariyetal hücreleri de uyarmaktadır.

HP yavaş büyüyen mikroaerofilik, oldukça hareketli, gram (-) spiral şekilli bir organizmadır. Hem yüksek hem de düşük pH'larda yaşaması zordur. HP, diğer pek çok bakteri türünden daha güçlü bir üreaz üretici bakteridir. Üreaz ile üreyi katalize ederek amonyak (NH₃) ve bikarbonat (HCO₃) oluşturur. Amonyak; HP' yi çok duyarlı olduğu mide asidinden koruyan alkali bir mikro çevre oluşturur (5). Fundus mukozasına yerleşebilir ise de, kolonizasyon için en uygun ortamı antral mukoza sağlar (6). HP için en önemli dönem, enfeksiyonun ilk kademelerinde gastrik asitin etkilerinden korunma evresidir (7). Üreaz mide hücresine direkt toksik olabileceği gibi, sık hücre birleşme noktalarını (tight junctions) ayırarak iyon akışında artmaya da yol açabilir. Amonyak üretimi, mitokondriyal ve hücre solunumu bozarak hücrenin hayatta kalabilme yeteneğini azaltır ve mukoza hasarına yol açar. HP'nin ülser oluşturma mekanizmalarından en önemlisi; hipergastrinemi oluşturmak suretiyle abartılı mide asit salgılanmasına neden olmasıdır.

Hipergastrinemi; bakterinin üreaz etkisi ile üreyi amonyağa çevirmesi sonucu, antral epiteliyal hücresi çevresinde pH'nın yükselmesine bağlı oluşturduğu alkalinizasyonla sağlar. Bir diğer etken, HP'nin; lokal somatostatin üretimini sağlayan ant-

ral D hücrelerini etkilemesi sonucu üretimi ve ant-
ral mukozadaki somatostatin konsantrasyonunu
azaltması olabilir (8). Somatostatinin gıda ile uyarı-
lan gastrin salınımını inhibe ettiği bilinmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı; diyalize giren HP
antikoru (Ab) pozitif hastalardaki serum gastrin
düzeyini, HP Ab'si negatif olan hastaların serum
gastrin düzeyleri ile karşılaştırmak ve HP enfeksi-
yonunun gastrin seviyesinde artışa neden olup ol-
madığını izlemektir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Has-
tanesi Diyaliz Ünitesinde hemodiyaliz uygulanan
KBY tanılı, 50 hasta alındı. Hastalara 3 gün önce-
den proteinden fakir, süt ve süt ürünleri kısıtlanmış
diyet verildi. Hastalara; yaş, cinsiyet, sigara, alkol
alışkanlığı, analjezik öyküsü, son 1 ay içinde anti-
biyotik kullanım öyküsü, hemodiyalize kaç yıldır
girdiği ve KBY tanısının kaç yıldır mevcut olduğu
soruldu.

Çalışılmaya alınan 50 KBY'li hastanın; 25'i ka-
dın (%50), 25'i erkek (%50) idi. Bu hastaların yaş-
ları 17 ile 72 yaş arasında değişmekte olup; yaş or-
talamaları 40 ± 2 yaş idi. Ayrıca hastalar ortalama
3.7 yıldan beri KBY tanısı ile takip edilmekte olup;
ortalama 2.9 yıl süre ile hemodiyaliz tedavisi gör-
mekteydiler. Hastaların kanları; hemodiyaliz cihazı-
na bağlanmadan ve heparin almadan önce; aç
karnına alındı. Kontrol Grubu Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Polikliniklerine başvuran ka-
raciğer ve böbrek fonksiyonları normal, gastrik şik-
ayetleri olmayan, rutin biyokimyasal testleri, tiro-
id fonksiyonları, hemoglobün, Htc, RBC, MCV'si
normal olan hastalardan rastgele, 20 kişi seçildi.
Kontrol grubunun 8'i erkek, 12'si kadın ve yaş orta-
lamaları 30 ± 2 idi.

HP: Organics firmasına ait indirek solid faz
EIA (Enzim İmmünassay) yöntemiyle ölçüldü.
Yöntemimizin tıbbi karar sınırı: 20 IU/ml dir. (-)
ve (+) olmak üzere iki adet kontrol kullanıldı. 20
IU/ml nin altındaki değerler; (-) olarak; üstündeki
değerler; (+) olarak değerlendirildi. Pozitif sonuç-
lar: 20-40-60-120 IU/ml ve üzeri olarak değerklen-
dirildi.

Serum gastrin düzeyi; Diagnostic Products
Corporation (DPC) ürünü olan Gastrin kiti ile He-
terojen kompetitif Radyoimmünassey yöntem kul-
lanılarak ölçüldü. DPC firmasına ait olan gastrin
kitinin intra ve interassey CV değerleri %5 ve %7
dir. Tıbbi karar sınırı 90 pg/ml ve tayin sınırı 4,5
pg/ml dir. Çalışmada kontrol serumu olarak BIO-
RAD kontrollerinin 1-3 düzeylerini kullandık.

Bu çalışmada istatistiksel analizler olarak
'SPSS 10.0 istatistik paket programı' kullanılarak
ANOVA, tukey HSD, ki-kare ve pearson korelas-
yon testleri uygulandı. Verilerin değerlendirilme-
sinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar; ortalama,
standart sapma (SD), minimum ve maksimum de-
ğerler uygulandı.

BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 40 ± 2 (yıl) iken
kontrol grubunun yaş ortalaması 30 ± 2 olarak bu-
lunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarına ait cinsiyet
dağılımı, yaş ortalamaları, sigara, alkol, nonsteroid
antiinflatuar kullanımı öyküsü açısından önemli
bir farklılık yoktu. Sağlıklı kontrol grubunda serum
gastrin düzeyleri; minimum 10 pg/ml, maksimum
94 pg/ml ve ortalama değer 30.4 ± 20.4 pg/ml ola-
rak bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda HP Ab ne-
gatif olan 12, HP Ab pozitif olan 8 kişi bulundu.
Bu grupta serum gastrin düzeyleri normalin altında
olup; HP Ab (+) ve HP Ab (-) olanlar arasında an-
lamlı fark bulunamadı (Tablo 1).

HP Ab (-) olan diyaliz hastaları Grup I; HP Ab
(+) olanları Grup II olarak isimlendirdik. HP Ab
negatif olan 24 hastadan oluşan 1. grupta serum
gastrin seviyeleri minimum 25 pg/ml, maksimum
1319 pg/ml olarak bulundu. Gastrin seviyesi orta-
laması 318.04 ± 348.99 pg/ml idi (Tablo 2,3). HP
Ab (+) 2.grup hastada gastrin düzeyleri minimum
52 pg/ml, maksimum 2304 pg/ml ve ortalama;
 $568,42 \pm 589,52$ pg/ml idi (Tablo 3).

1. grupta gastrin düzeyleri ortalama $318.04 \pm$
 348 pg/ml olarak bulundu. Bu düzeyler sağlıklı
kontrol grubunda ortalama 30.4 ± 20.4 pg/ml olup,
gastrin düzeyleri açısından kontrol grubu ile 1.
grup arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.0005$)
(Tablo 3). Aynı şekilde 2. hasta grubunda gastrin

Tablo 1. Kontrol grubu HP Ab ve serum gastrin değerleri

Kontrol n:20	HP Ab (IU/mL)	Serum Gastrin Düzeyi (pg/mL)
1	(--)	36
2	(--)	17
3	(20)	50
4	(--)	26
5	(20)	48
6	(--)	12
7	(--)	29
8	(120)	17
9	(120)	94
10	(20)	55
11	(60)	19
12	(60)	24
13	(20)	15
14	(--)	12
15	(20)	16
16	(120)	50
17	(20)	28
18	(120)	24
19	(120)	26
20	(60)	10

düzeyleri ortalama 568.04 ± 589.5 pg/ml olarak bulundu ve HP Ab (+) hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında çok anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.00001$). HP Ab (-) olan hasta grubu HP Ab(+) olan grup ile karşılaştırıldığında gastrin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.07$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Clive H. Gold ve ark; 1980 yılında yaptıkları çalışmada; hemodialize giren 30 hastanın serum gastrin düzeylerini, normalden yüksek bulmuşlardır ($p < 0,05$). Kronik gastrit, pernisiyöz anemi ve Zollinger Ellison sendromu (ZES)'nda yüksek gastrin düzeyi ile gastrik asit sekresyonu arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir ⁽⁹⁾.

Muto ve arkadaşları, 1985'de hemodiyaliz membranının porları, molekül ağırlığı 10.000'in altında olan gastrinleri geçirebileceğini belirtmişler

Tablo 2. Hasta grubu serum HP Ab ve gastrin seviyeleri

Grup I			Grup II		
n:24	HP(-) (IU/mL)	Gastrin (pg/mL)	n:26	HP(+) (IU/mL)	Gastrin (pg/mL)
1	(-)	216	1	120	107
2	(-)	85	2	60	219
3	(-)	25	3	120	1083
4	(-)	170	4	120	100
5	(-)	423	5	120	196
6	(-)	93	6	120	1267
7	(-)	598	7	120	1201
8	(-)	95	8	60	460
9	(-)	172	9	60	192
10	(-)	91	10	60	465
11	(-)	40	11	60	105
12	(-)	345	12	120	1133
13	(-)	536	13	60	585
14	(-)	1225	14	120	1046
15	(-)	615	15	120	195
16	(-)	146	16	20	576
17	(-)	1319	17	60	211
18	(-)	591	18	20	1852
19	(-)	207	19	20	211
20	(-)	54	20	20	200
21	(-)	48	21	20	2304
22	(-)	240	22	120	451
23	(-)	204	23	120	52
24	(-)	95	24	60	92
			25	120	241
			26	120	235

ve serum gastrininin az bir miktarını diyaliz sıvısında belirlemişlerdir. Fakat kronik hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz süresiyle serum gastrin düzeyi değişmemekte; ayrıca hemodiyaliz öncesi ve sonrasının SG düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ⁽¹⁰⁾.

E. El Ghonaimy ve ark; 1985 yılında 35 primer renal yetmezlikli (688,71 pg/ml), 15 nonspesifik renal yetmezlikli (636,2 pg/ml) hastada gastrin düzeyini normale göre (280,6pg/ml) yüksek; fakat birbirleri arasında fark bulamamışlardır. Yine akut ve kronik renal yetmezlikli hastalarda serum gastrin yüksekliğini hastalığın tipiyle bağımsız olduğunu tespit etmişlerdir ⁽¹⁾.

Tablo 3. Kontrol ve hasta grubu arasında gastrin değerleri açısından P değerleri

	GASTRİN (pg/ml) Min-max Ort ± SD	Kontrol Grubu	1. Hasta Grubu
Kontrol grubu N:20	10 - 94 30,4 ± 20,4	--	P:0,0005
1. Hasta Grubu N:24	25 - 1319 318,04 ± 348,99	P:0,0005	--
2. Hasta Grubu N:26	52 - 2304 568,42 ± 589,52	P < 0,00001	P: 0,07

Jaspersen ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmalarında; 34 hemodiyaliz, 59 KBY'li (GFR: 5-90ml/dk) ve 127 normal renal fonksiyonlu hastada histopatolojik ve üreaz testiyle HP sıklığını karşılaştırarak sıklığın renal disfonksiyonlu hastalarda; normal renal fonksiyonlu hastalara göre düşük olduğunu saptamışlardır (%22.6'ya karşın %37) (p<0.05) (11).

Vardar ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında; histopatolojik ve üreaz testi ile antral HP sıklığını araştırmışlar ve 40 normal renal fonksiyonlu hastada %72,5; 20 KBY'li (GFR: 5-90ml/dk) hastada %75 ve 20 hemodiyaliz hastasında %60 bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak HP prevalansı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (12).

Ciccotosto ve ark; 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada, KBY'li hastalarda serum gastrin seviyelerini yüksek bulmuşlardır ve bu yüksekliğin HP Ab (+) olanlarda daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada somatostatin düzeyleri oldukça düşük bulunmuş (p<0.05). Bu düşüklüğünde, gastrin seviyesini artırarak gastrointestinal tract hipertrofisinden sorumlu olabileceğini düşünmüşlerdir (13).

Gür ve ark.; 1999 yılında 44'ü normal renal fonksiyonlu, 45'i hemodiyalize giren hastaları içeren bir çalışma yapmışlar. Hemodiyalizli hastalarda ortalama serum gastrin düzeyleri; HP Ab(-) lerde 154,9 ±25,6 pg/ml; HP Ab (+)lerde 321,2 ± 131,9 pg/ml' olarak bulmuşlardır (p<0,05). Enfeksiyonun eradikasyonundan sonra serum gastrin düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (8).

Bizim çalışmamıza göre; KBY ve hemodiyalize giren hastalarda HP Ab (-) lilerde serum gastrin düzeyinin ortalama değeri 318,04 ± 348,99 iken, HP Ab (+) olanlarda ise ortalama değeri 568,42 ± 589,52 pg/ml olarak bulduk. İki grup arasında serum gastrin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p <0.07) (Tablo 3). Sağlıklı kontrol grubundaysa serum gastrin düzeyinin ortalama değerini 30,4±20.41pg /ml olarak bulundu. Kontrol grubu ile 1. grup ve 2. grup arasında serum gastrin düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (p=0.0005, p<0,00001) (Tablo 3).

Sonuç

Hemodiyalize giren HP Ab (-) hasta grubundaki gastrin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu yüksekliğin nedeninin, gastrinin renal klirensinin az olması ve hemodiyalize giren hastalarda genelde rastlanan atrofik gastritis ve asit sekresyonunun inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Hemodiyalize giren HP Ab (+) hastalarda, HP Ab (-) gruba göre gastrin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,007). Burada neden bakterinin üreaz ile üreyi amonyağa çevirmesi sonucu sağladığı alkali ortamdan dolayı feed-back mekanizmasının işlemedir. Yine bu bölgede HP; somatostatin üreten D hücrelerini etkileyerek somatostatin üretimini ve antral mukazadaki somatostatin konsantrasyonunu azaltır. Somatostatin, gastrin salınımı inhibitörü olduğu için yetersiz somatostatin üretimi gastrin artışına neden olur. HP'nin diğer bir etkisi de mukozal inflamatuvar hücreleri ve gastrik epitel hücrelerini aktive ederek sitokinlerin salınımını sağlamaktadır. Salınan bu sitokinler, G hücrelerinden gastrin salınımı artışına sebep olur. Hemodiyalize giren hastalardaki gastrin yüksekliğine sebep olan başka nedenlerin ortaya çıkarılması bu bulguların daha kesin klinik anlamlılığı için, daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. El Ghonaimy E, Barsoum R, Soliman M. Serum Gastrin in Chronic Renal Failure, Morphological and Physiological Correlations. *Nephron* 1985; 39/86-94
2. Polak JM, Bloom SR. Localisation of regulatory peptides in the gut. *Regul Pept* 1982; 38:303

3. Saffouri B, Weir GC, Bitar KN, Makhlof GM. Gastrin and somatostatin secretion by perfused rat stomach. Functional linkage of antral peptides. *Am J Physio* 1980;80:6495

4. Nieszporek T, Rolanerek W: inaktivasyonu hormonu. *Polskie Archum Med Wewn* 1978;59:465-469

5. Brian M, Fennerty MD: Helicobacter pylori. *Arch Intern Med* 1994;62:1392-1399

6. McGowan C, Cover T, Blaser MJ: The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of Helicobacter pylori by a urease-independent mechanism. *Gastroenterology* 1994;107:1573-1578

7. McGowan C, Cover T, Blaser MJ: Helicobacter pylori and gastric acid. Biological and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996;110:926-938

8. Gür G, Boyacıoğlu S, Gül Ç, Turan M, Gürsoy M, Baysal Ç, Özdemir N. Impact of Helicobacter pylori infection on Serum Gastrin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2688-2691

9. Clive H Gold, John E Morley, Margaretha Viljoen, Leonard Ou Tim, Maria de Fomseca and William J. Kalk: Gastric Acid Secretion and Serum Gastrin Levels in Patients with Chronic Renal Failure on Regular Hemodialysis. *Nephron* 1980;25:92-95

10. Muto S, Murayama N, Asano Y, S. et al: Hypergastrinemia and Achlorhydria in Chronic Renal Failure. *Nephron* 1985;40:143-148

11. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkele P, Kransbein H, Schorr W, Raschka C, Brennenstuhl M. Significantly lower prevalence of Helicobacter Pylori in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995;30:585-588

12. Vardar R, Vardar E, Bozdağ H, Gürgen B, Postacı H, Özgenç O. Farklı renal fonksiyonlu hastalarda Helicobacter pylori prevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1997;8:331-336

13. Giuseppe D, Ciccotosto, John K. Dawborn, Kenneth J. Hardy, and Arthur shulkes. Gastrin processing and secretion in patients with End Stage renal Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; Sep: 81 (9): 3231-3238