

Helikobakter Piloni Enfeksiyonu ve Hipergastrinemi

Dr. Ahmet DOBRUCALI, Dr. Murat TUNCER, Dr. Kadir BAL, Dr. Özer AÇBAY,
Dr. Süha GÖKSEL, Dr. İbrahim YURDAKUL, Dr. Mehmet ALTIN, Dr. İsmail DİNÇ

Özet: Bu çalışmada Helikobakter pilori (HP)+ ve - gastriti olan hastalarda, üçlü tedavi (Amoksisilin, Metronidazol ve Bizmut) öncesi ve sonrasında açlık ve tokluk serum gastrin seviyelerinde görülen değişimler incelenerek HP ve intestinal metaplazi (İM) varlığı ile serum gastrin seviyeleri arasındaki ilişkiler araştırıldı. 30'u HP +, 15'i HP- olan kronik antral gastritli 45 hasta çalışmaya alındı. HP varlığı ve enflamasyonun şiddetine, antral biyopsi örneklerinin histolojik olarak incelenmesi ve üreaz testi ile karar verildi. Gastrin ölçümleri RIA metoduyla yapıldı. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney testi kullanıldı. HP + olan hastalar da üçlü tedaviden bir hafta sonra endoskopi, antral biyopsi, üreaz testi ve histolojik inceleme tekrarlanarak bakterinin erdike olduğuna karar verilenlerden tekrar açlık ve tokluk gastrin seviyelerinin tayini için kan alındı. HP + hastalarda tedavi öncesindeki ortalama açlık ve tokluk gastrin düzeyleri 119 ± 58 pg/ml ve 246 ± 138 pg/ml iken tedavi sonrasındaki değerler sırasıyla 82 ± 44 pg/ml ve 154 ± 76 pg/ml ($p < 0.05$) bulundu. HP- hastalarda ise ortalama açlık ve tokluk değerleri sırasıyla 75 ± 41 pg/ml ve 176 ± 96 pg/ml idi. HP + ve - hastalar arasında tedavi öncesindeki serum gastrin seviyeleri arasında anlamlı fark varken ($p < 0.01$) tedavi sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark tesbit edilmedi. HP+ hastalarda antral mukozadaki enflamasyonun şiddeti ve İM varlığı ile gastrin seviyeleri arasında doğru orantı varken bakteri yoğunluğu ile gastrin düzeyleri arasında böyle bir ilişki saptanmadı. Ayrıca İM ile bakteri yoğunluğu arasında da anlamlı ilişki tesbit edilmedi. Çalışmamızın sonuçları hipergastrinemiye yol açabilecek diğer sebepleri bulunmayan hastalarda serum gastrin konsantrasyonu ölçümünün HP enfeksiyonunun varlığını ve tedaviye cevabı gösteren bir marker olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipergastrinemi, H. pilori, intestinal metaplazi

Gastrointestinal sistemin trofik hormonu olarak kabul edilen gastrin ilk kez 1906'da tanımlanmış ve 1964'de sentez edilebilmiştir. Daha sonraları G-14, G-17, G-34 ve big-big gastrin

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji, Endokrinoloji, Patolojik Anatomi Anabilim Dalı.

Summary: HPERGASTRINEMIA AND HELICOBACTER PYLORI

In the study we have measured the serum gastrin levels in patients with HP+/HP- gastritis, compared with the patients with HP+gastritis before/after treatment with triple therapy (Amoxicillin, Metronidazole and Bismuth) and also we have studied the connections between antral PP staete, severity of gastric inflammation, intestinal metaplasia and serum gastrin levels. In 45 patients with chronic antral gastritis gastroscopy and antral biopsies were made. To determine the HP status we used the urease test and histologic study. Fasting and meal stimulated serum gastrin levels were determined by double antibody RIA method. Statistical analysis was made by Mann-Whitney's test. In the HP + patients, one month after the treatment endoscopy, antral biopsy, urease test and histologic examination were repeated. Serum gastrin levels of HP + patients (119 ± 58 pg/ml in fasting and 246 ± 138 pg/ml after meal) were significantly higher than those detected in HP-patients (82 ± 44 pg/ml in fasting and 154 ± 76 pg/ml after meal) ($p < 0.01$) which were similar to results of HP-patients (75 ± 41 pg/ml in fasting and 176 ± 96 pg/ml) ($p > 0.05$). There was a significant correlation between gastrin levels and severity of antral gastritis and intestinal metaplasia but no correlation between serum gastrin concentration and HP state in patients with HP gastritis. We didn't find a correlation between HP state and intestinal metaplasia. The results of our study suggest that the measurement of serum gastrin concentration could be considered a useful marker for the presence of HP + gastritis and success of therapy in patients whose haven't any other disorders which known that causing hypergastrinemia.

Key words: H. pylori, hypergastrinemie, intestinal metaplasia

(BBG) olarak alt gruplara ayrılmıştır. G-17 daha çok mide antrumundan salgılandığı ve yarılanma ömrü yaklaşık 5dk olduğu halde G-34 barsaklarda yapılmaktadır ve yarılanma ömrü de 40 dk. kadardır. BBG açlık gastrininin büyük bir kısmını oluştururken G-17 ve G-34 gıda

Tablo I: HP + ve - hastalarda serum gastrin seviyeleri.

HP	Gastrin pg/ml			
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Açlık	Tokluk	Açlık	Tokluk
+	119 ± 58	246 ± 138	82 ± 44	154 ± 76
-	75 ± 41	176 ± 96	-	-

alımı sonrasındaki yükselmelerden sorumludur. G-34 aynı zamanda Zollinger Ellison sendromu (ZE) ve pernisiyöz anemide artan gastrin türüdür. Mide asidi ile gastrin salınımı arasında negatif feedback mevcuttur. Gıda almından sonra 15 ile 45 dk. içinde serum gastrin seviyelerinde %50 ile %300 arasında değişebilen oranlarda artış görülebilmektedir. Özellikle ZE sendromu, antral G hücre hiperplazisi, artık antrum sendromu, kısa barsak sendromu, pernisiyöz anemi, romatoid artrit ve böbrek yetersizliği gibi durumlarda çok yüksek serum gastrin seviyeleri saptanabilmektedir(1,2).

Helikobakter Piloni'nin (HP) önde gelen gastrit sebeplerinden biri olduğu ve gastrin sekresyonundaki anormalliklerle beraberlik gösterdiği bilinmektedir(3-5). Hipergastrineminin mide mukozasındaki trofik etkileri nedeniyle HP enfeksiyonu sırasındaki gastrinemi değişiklikleri merak uyandırmış ve bu durum değişik sonuçlar elde edilen çeşitli araştırmalarla incelenmiştir. Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde izlenen ve HP enfeksiyonu saptanan 30 antral gastritli hastada, tedavi öncesi ve sonrasındaki serum gastrin düzeyleri HP-gastriti olan 15 kişilik grupla kontrollü olarak araştırıldı. Ayrıca gastritli hastalarda bakteri yoğunluğu, intestinal metaplazi (İM) ve inflamasyonun şiddeti ile serum gastrin seviyeleri arasındaki ilişkiler incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dispeptik yakınmalarla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran, peptik ülser ve başka sistem hastalığı saptanmayan ve son bir ay içinde herhangi bir ilaç kullanmayan 45 hasta çalışmaya alındı. Atrofik gastrit ve ülser saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hepsinde iki ila altı ay arasında değişen sürelerden beri epgastrik ağrı, midede dolgunluk, bulantı hissi, yanma ve ekşime gibi

Tablo II: Mukozal inflamasyonun şiddeti ve serum gastrin seviyeleri.

Mukozal inflamasyon şiddeti	HP +GASTRİN pg/ml..... HP -			
	Açlık	Tokluk	Açlık	Tokluk
AZ	136 ± 65	221 ± 29	107 ± 33	175 ± 70
ORTA	115 ± 53	230 ± 91	55 ± 27	154 ± 96
ŞİDDETLİ	130 ± 68	328 ± 223	85 ± 4	180 ± 103

şikayetler mevcuttu. Vakaların tümüne Pentax FG 32 endoskop ile özofagogastroduodenoskopi yapılarak pılordan yaklaşık 3-4cm uzaklıktan üç adet antral biopsi örneği alındı. Her kullanımdan sonra endoskop ve biopsi forsepsleri glutaraldehit ile temizlendi. Alınan biopsi örneklerinden ikisi patolojik inceleme için kullanılırken biri de üreaz testi için 1 ml %10'luk üre solüsyonu içeren tüplere konularak üzerlerine iki damla %1'lik fenol kırmızısı damlatıldı. En geç bir saat içinde solüsyon ve/veya biopsi materyalinin kırmızılaşması pozitif üreaz testi olarak kabul edildi(6). Histopatolojik inceleme için %10'luk formalin içeren tüplere konulan biopsi örnekleri hematoksilin-eozin ve modifiye Giemsa boyaları kullanılarak gastrit, inflamasyon şiddeti, HP ve intestinal metaplazi İM varlığı yönünden incelendi. Pozitif üreaz testi ve histolojik incelemede spiral formda bakterilerin görülmesi halinde HP+ olduğuna karar verildi.

Hastaların 30'unda HP(+), 15'inde ise (-) idi. HP + hastaların 16'sı erkek, 14'ü kadın olup yaş ortalamaları 38±15 idi. HP-hastaların 8'i kadın, 7'si erkek olup yaş ortalamaları da 41±17 idi. Çalışmaya alınan vakalarda endoskopik incelemeden bir gün önce açlık ve tokluk serum gastrin düzeyleri ölçüldü. 12 saatlik açlık periyodundan ve gıda almından 1/2 saat sonra olmak üzere iki kez kan örnekleri alındı. (Standart yemek olarak bir bardak et suyu, iki haşlanmış yumurta ve üzerine yağ sürülmüş bir dilim kızarmış ekme kullanıldı (7). Serum gastrin düzeylerinin ölçümünde RIA yöntemiyle çalışıldı (Pantex 125 I Gastrin-Double antibody RIA, normal sınırlar 0-200 pg/ml). HP + bulunan hastalarda üçlü tedavi (Amoksisilin günde iki kez 1gr, 14 gün, Metronidazol günde üç kez 500 mg, 14 gün ve Bizmutsubsitrat günde dört kez 120 mg, 30 gün) uygulandıktan bir hafta sonra endoskopi ve antral biopsi tekrarlanarak üreaz testi ve histolojik inceleme ile HP saptanama-

Tablo III: HP yoğunluğu ve serum gastrin seviyeleri.

HP	GASTRIN pg/ml	
	Açlık	Tokluk
YOĞUN	106 ± 49	233 ± 102
ORTA	120 ± 54	259 ± 152
AZ	175 ± 83	264 ± 145

yan hastalarda ikinci kez açlık ve tokluk gastrin düzeyleri ölçüldü. HP + ve olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki serum gastrin düzeyleri arasındaki farklar mukayese edilerek enflamasyonun şiddeti ve bakterinin yoğunluğu ile gastrin seviyeleri arasındaki ilişkiler araştırıldı. İstatistiksel analizlerde Mann Whitney testi kullanıldı.

BULGULAR

HP + hastalarda tedavi öncesindeki açlık ve tokluk serum gastrin düzeyleri 119±58 pg/ml ve 246±138 pg/ml iken tedavi sonrasında bu değerler sırasıyla 82±44 pg/ml ve 154±76 pg/ml olarak bulundu ($p<0.05$). HP- olan hastalarda ise açlık ve tokluk serum gastrin düzeyleri sırasıyla 75±41 pg/ml ve 176±96 pg/ml idi. HP + ve - hastalar arasında tedavi öncesi gastrin düzeyleri arasında anlamlı fark varken ($p<0.01$) tedavi sonrasındaki değerler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo I).

HP + gastriti olan hastaların 7'sinde (%23) şiddetli, 19'unda (%63) orta ve 4'ünde de (%13) hafif derecede antral gastrit tesbit edildi. HP- hastalarda ise bu sayılar sırasıyla 3(%20), 8 (%53) ve 4(%26)'dü. Değişik şiddette mukozal inflamasyona sahip hastalardaki serum gastrin seviyeleri Tablo II'de görülmektedir. HP+ hastalarda mide mukozasındaki inflamasyonun şiddeti ile tokluk gastrin seviyeleri arasında doğru orantı varken açlık gastrin düzeyleriyle böyle bira ilişki saptanmamıştır. HP- vakalarda ise ne açlık ne de tokluk gastrin düzeyleri ile gastrit şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır.

HP+ hastaların 9'unda (%30) fazla, 18'inde (%60) orta ve 3'ünde (%10)'de hafif yoğunlukta bakteri varlığı tesbit edildi. Bu hastalarda bakteri yoğunluğu ile açlık ve tokluk gastrin seviyeleri arasında tersine bir ilişki olduğu saptandı (Tablo III). Bakteri yoğunluğu ile enflamasyonun şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde şid-

Tablo IV: İM ve serum gastrin seviyeleri (İM, intestinal metaplazi).

HP	İM	n	GASTRIN pg/ml	
			Açlık	Tokluk
+	İM+	9	152 ± 55	320 ± 205
	İM-	21	108 ± 37	222 ± 79
-	İM+	3	79 ± 13	233 ± 117
	İM-	12	74 ± 46	162 ± 90

detli gastrit saptanan 7 hastanın 5'inde (%72), orta derecede gastritli 19 hastanın 7'sinde (%37) yoğun HP görülmüş, hafif derecede gastriti olan 4 hastanın hiçbirinde yoğun bakteri saptanmamıştır.

HP saptanan 30 hastanın 9'unda (%30) (5'i tip I, 4'ü tip I ve tip II) ve bakteri saptanmayan 15 hastanın 3'ünde (%20) (2'sinde tip I, 1'inde tip I ve tip II) İM saptandı. İM saptanan HP + hastalarda açlık ve tokluk gastrin düzeyleri İM olmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksekken ($p<0.01$) HP- olan İM'li hastalarda sadece tokluk gastrin değerleri arasında anlamlı fark tesbit edildi ($p<0.01$) (Tablo IV).

TARTIŞMA

HP enfeksiyonun gıda alımı ve diğer stimuluslarla oluşan gastrin sekresyonunu artırdığı ve bu durumun enfeksiyonun tedavisinden sonra düzeldiği, gastrin homeostazındaki bozulmanın ve aşırı gastrin yapımının peptik ülser hastalığı patogenezi ile yakından ilişkili olduğu ve bakteri eradikasyonunun ülser nüksünü azalttığı birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir (8,9).

HP enfeksiyonunda serum gastrin düzeylerindeki yükselmenin bakteri tarafından salgılanan üreaz enzimi ile oluşan amonyağın antral G hücrelerinden hormon salınımını uyarması sonucu olduğu ve ayrıca bakterinin yaptığı antral gastritin gastrin salınımını değiştirdiği ileri sürülmüştür. Ancak bu düşünceyle yola çıkan araştırmacılar tedavi sonrasında midedeki üreaz aktivitesinin anlamlı ölçüde düşmesine ve antral inflamasyonun belirgin olarak azalmasına rağmen serum gastrin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını saptamışlardır(10). Kelly

ve arkadaşları HP infeksiyonunun, oluşan amonyak nedeniyle antral jukstamukozal pH'yı artırdığını ve negatif feedback mekanizmasının inhibisyonu ile gastrin salınımının artmasına yol açtığını söylemişlerdir(11). Bir başka araştırmacı da HP+ gastriti olan hastalardaki hipergastrinemi aynı mekanizmaya bağlamış ve bu hastalara intragastrik üre infüzyonundan sonra serum gastrin seviyelerinde anlamlı artış saptamış ancak midedeki amonyak konsantrasyonunda anlamlı değişiklik tesbit edememiştir(12). Cihittajllu ve ekibinin yaptıkları çalışmada ise midelerinde normal ve alkali pH ortamı yaratılan HP + hastaların tedavi öncesi ve sonrasında açlık ve tokluk serum gastrin düzeyleri incelenmiş ve hipergastrineminin antral mukozadaki pH yükselmesine bağlı olmadığı kanısına varılmıştır(13). Başka bir çalışmada HP + olan asemptomatik şahıslarda 24 saatlik mide asidi ve serum gastrin düzeyleri izlenmiş ve mide asiditesi HP- olanlara göre farklı bulunmazken gastrin seviyeleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur(14). Ayrıca duodenum ülserli hastalarda tokluk gastrin seviyelerinin normal şahıslara nazaran daha yüksek olduğu, HP + olan duodenum ülserlilerde bakterinin eradikasyonu ile tokluk gastrin düzeylerinin düştüğü, ancak mide asiditesinin değişmediği saptanmıştır(15). Persiste eden HP infeksiyonunda, uzun süren hipergastrineminin parietal hücre sayısında artışa yolaçabileceği düşünülmüştür, zira parietal hücre kitlesindeki artış duodenum ülserli hastalarda sık rastlanan bir durumdur (5). Ancak daha önce bahsedilen çalışmalarda HP enfeksiyonu olan hastalarda mide asiditesinde belirgin değişiklik olmadığı şeklindeki sonuçlar duodenum ülserli hastalardaki bu durumla çelişir görülmektedir.

Karttunan ve arkadaşlarının, antral mukozadaki HP infeksiyonu ile serum gastrin konsantrasyonu ve intragastrik pH'nın ters orantı gösterdiğini, HP infeksiyonunun korpusta gelişmesi halinde ise intragastrik pH ve serum gastrin seviyelerinde yükselme görüldüğünü saptamalarından sonra gastrin düzeylerinin esas olarak mide mukozası hastalığı ve fonksiyonu ile ilişkili olabileceği fikri doğmuştur(16). Gerçekten de fundus ve korpusta atrofik, antrumda ise yüzeysel gastriti olan hastalarda belirgin hipergastrinemi görülürken antrumda atrofik değişiklikler

saptananlarda korpus ve fundusta atrofik değişimler olduğunda bile hipergastrinemi görülmemesi bu düşünceyi desteklemektedir. Bu fikri yansıtan çalışmayı yapan Testino ve çalışma grubu, HP+ HP- kronik gastritli hastalarda serum gastrin düzeylerinin esas olarak antrum, korpus ve fundustaki histolojik değişikliklerden etkilendiğini, HP varlığının bir değişiklik oluşturmadığını göstermişlerdir(7). Daha sonraları, antral parankimde G hücre sayısındaki azalmanın bu durumdan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Aynı araştırmacılar yüzeysel veya preat-rofik antral gastriti olan HP+ şahıslardaki antral G hücresi yoğunluğunun infekte olmayanlara nazaran belirgin ölçüde arttığını, buna karşılık D hücresi yoğunluğunda (somatostatin salgılayan hücreler) değişme olmadığını veya azalma olduğunu göstermişlerdir(18). David Y ve arkadaşları ise HP enfeksiyonunda antral G hücre sayısında değişme olmadığını, bu hücrelerin aşırı uyarılması sonucu gastrin düzeylerinin yükseldiğini ve bunun IL-1 gibi etki gösteren bir peptid vasıtasıyla direkt olarak veya inhibisyonun azalmasıyla indirekt yolla oluştuğunu ileri sürmüşlerdir(3). Bunun yanında başka bir araştırma grubu da HP enfeksiyonunun mide mukozasında somatostatin salgılayan D hücresi sayısında azalmaya yol açtığını, bu hastalarda antral gastrin/somatostatin oranının kontrol grubundan yüksek olduğunu bildirmişlerdir (19). Ayrıca HP+ hastalarda mide salgısı ve mukozadaki somatostatin konsantrasyonu HP- olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş ve mide suyundaki amonyak ile somatostatin arasında tersine orantı saptanarak bu durumun HP+'liğinde artmış gastrin sekresyonundan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür(20).

Çalışmamızda HP+ antral gastriti olan hastalarda tedavi öncesi açlık ve tokluk serum gastrin düzeyleri HP- olanlara göre anlamlı ölçüde yüksekken ($p<0.01$) bakterinin eradikasyonundan sonra iki grup arasında fark görülmemiştir(Tablo I). Elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur. HP+ hastalarımızda mide mukozasındaki inflamasyonun şiddeti ile tokluk gastrin seviyeleri arasında doğru orantı saptanmıştır (Tablo II). HP- olanlarda böyle bir ilişkinin tesbit edilememesi bu olayda inflamasyonun şiddeti yanında bakteri yoğunluğu veya başka fak-

törlerin rolü olduğunu akla getirmektedir. Ancak çalışmamızda mukozal inflamasyonun şiddeti ile HP yoğunluğu arasında doğru orantılı bir ilişki saptanırken bakteri yoğunluğu ile gastrin düzeyleri arasında tersine bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo III). Ouderda ve arkadaşları da HP yoğunluğu ile serum gastrin düzeyleri arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir(21).

Çok sayıda araştırmada, HP+ midelerde daha sık ve daha erken yaşlarda İM geliştiği belirtilmiştir(22-26). HP+ vakalarımızın %30'unda (9 hasta), HP- vakalarımızmsa %20'sinde (3 hasta) İM tesbit edilmiştir (p<0.05). Hastalarımızda İM bulunması HP+ olanlarda hem açlık hem de tokluk gastrin seviyelerinin İM olmayanlara göre yüksek olmasına yolaçarken HP-lerde sadece tokluk gastrin düzeylerinde daha yüksek değerlerin oluştuğu görülmüştür (Tablo IV). Yapılan araştırmalarda özellikle intestinal tipteki mide kansinomu ile intestinal metaplazinin yüksek oranda beraberlik gösterdiği anlaşılmıştır(27). Bir retrospektif çalışmada 105 mide tümörlü hastanın %59'unda HP+'lığı saptanmış ve özellikle intestinal tipte kansinomu olanlarda diffüz tipe oranla daha yoğun bakteri varlığı tesbit edilmiştir (28). İM sıklığının yüksek serum gastrin seviyeleri ile birlikteliği gözönüne alındığın-

da HP infeksiyonunun özellikle intestinal tipteki mide kansinomunun gelişiminde bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği fikri ilginç olabilir. Ancak yapılan çalışmalarda tümör histolojisi ile HP ve İM varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığı (29), ayrıca hipergastrineminin mide mukozasındaki argirofik enterokromafin benzeri hücrelerde hiperplaziye yol açmasına rağmen tümör tesbit edilemediği belirtilmektedir (30). Bununla birlikte klasik bilgilerimize göre hipoasidite veya anasidite ile seyreden, mide hastalıklarında kanser gelişme riski fazladır ve bu grup hastalıklarda da genellikle hipergastrinemi vardır. Bazı araştırmacılar mide kanserli hastalarda serum gastrin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır (31). Bu nedenle yüksek gastrin seviyeleri saptanan ve özellikle intestinal metaplazi bulunan HP + vakaların daha dikkatli incelenerek belki de daha sık aralarla takip edilmeleri uygun olabilir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, serum gastrin konsantrasyonu ölçümünün hipergastrinemiye yolaçabilen diğer sebepleri bulunmayan gastritli hastalarda, HP infeksiyonunun varlığını ve tedaviye cevabı gösteren bir kriter olarak kullanılabilceği fikrini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Hansky J, Soveny C. RIA of Gastrin. in Handbook of Radioimmunoassay, Ed: Abraham GE. New York. Marcel Dekker, 1977, pp: 459.
2. Walsh JH, Grossman MI. Gastrin. N Engl J Med, 198, 292: 1324 and 1377 (in two parts).
3. Graham DY, Lew GM, Lechago J. Antral G-cell and D-cell numbers in Helicobacter pylori infection: Effect of H. pylori eradication. Gastroenterology 1993, 104: 1655-60.
4. Aydın A, Yönetçi N, Çavuşoğlu H, Özütemiz Ö ve ark. Mide antrum ve korpus biyopsilerinin helicobacter pylori ve gastrit yönünden incelenmesi. Endoskopi, 1993, 3: 45-50.
5. Smith JT, Pounder RE, Nwokolo CU et al. Inappropriate hypergastrinemia in asymptomatic healthy subjects infected with Helicobacter pylori. Gut, 1990, 31(5): 522-51.
6. Thillainayagam Av, Arvind AS, Cook RS et al. Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for Helicobacter pylori. Gut, 1991, 32: 467-69.
7. Cheli R, Testino G. Gastric secretion in normal subjects. Gastroenterology, 1992, 02: 2181-8.
8. Levi S, Beardshall K, Haddad G. et al. Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet, 1989, 1: 1167-68.
9. Collins JS. Role of Helicobacter pylori in gastritis and duodenitis in man. Agents Actions, 1992, pc: 47-9, (Articl).
10. Chittajallu RS, Dorrian CA, Netihercut WD et al. IS Helicobacter pylori associated hypergastrinemia due to the bacterium's urease activity or the antral gastritis, Gut, 1991, 32(11): 1286-90.
- 11- Kelly SM, Crampton JR, Hunter JD. Helicobacter pylori increases gastric antral juxtamucosal pH. Dig Des Sci. 1993, 38(1): 129-31.
- 12- Chiattajallu RS, Neithercut WD, Macdonald AM, McColl KE Effect of increasing Helicobacter pylori ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentration. Gut, 1991, 32(1): 21-4.
- 13- Chiattajalu RS, Neithercut WD, Ardill JE. Helicobacter pylori related hypergastrinemia is not due to elevated antral surface pH. Studies with antral alkalisation. Scan J Gastroenterol. 1992, 27 (3): 218-221.
- 14- McColl KE, Fullarton GM, Chittajalu RS et al. Plasma gastrin, daytime intragastric pH and nocturnal acid output before and 1 and 7 months after eradication of Helicobacter pylori. Scan J Gastroenterol, 1991, 26: 339-46.
- 15- Graham DY, Opekun A, Lew GM et al. Ablation of exaggera ted meal stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol, 1990, 85(4): 394-8.

- 16- Karttunen T, Niemela S, Lehtola J. Helicobacter pylori in dyspeptic patients: quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH and serum gastrin concentration. *Scand J Gastroenterol*, 1991, 186: 124-34.
- 17- Testino G, Cheli R. Helicobacter pylori does not increase gastrin in chronic gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1993, 88(4): 612, Letter.
18. Stave R, Gedde DD, Gjone E. Fasting and food stimulated serum gastrin concentrations in relation to the antral G cell population. A study in patients with peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol*, 1978, 13: 845-49.
- 19- Moss SF, Legon S, Bishop AE et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet*, 1992, 340: 930-32.
- 20- Kaneko H, Nakada K, Mitsuma T et al. Helicobacter pylori infection induces a decrease in immunoreactive somatostatin concentrations of human stomach. *Dig Dis Sci* 1992, 37: 409-16.
21. Oderda G, Vaira D, Dell'olio D, Holton J et al. Serum pepsinogen I and gastrin concentrations in children positive for Helicobacter pylori. *J. Clin Pathol*. 1990, 43 (9):762-5.
22. Rugge M, Di Mario F, Cassaro F et al. Pathology of the gastric antrum and boyd associated with Helicobacter pylori infection in non ulcerous patients, is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? *Histopathology*, 1993, 22(1): 9-15.
23. Craanen ME, Dekker W, Blok P et al. Intestinal metaplasia and Helicobacter pylori, an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut*, 1992, 33(1): 16-20.
24. Fennerty MB, Emerson JC, Sampliner RE et al. Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the southwestern United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 1992, 1(4): 293-6.
25. Craanen ME, Blok P, Dekker W, et al. Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pylori. *Gut*, 1992, 33(5): 597-600.
26. Uzunismail H, Karabulut L, Göksekel S, Şavlı H, Dinç I. Intestinal metaplazi subtipleri ve Helikobakter pilori, *Gastroenteroloji*, 1993, 4(3): 499-504.
27. Shousha S, El Sherif AM, El Guneid A et al. Helicobacter pylori and intestinal metaplasia: Comparison between British and Yemeni patients. *Am J Gastroenterol*. 1993 88(6): 1373-75.
28. Löffeld RJ, Willems L, Fledring JA, Arends JW. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. *Histopathology*, 1990, 17(6): 537-41.
29. Wee A, Kang JY, Teh M. Helicobacter pylori and gastric cancer, correlation with gastritis, intestinal metaplasia and tumor histology. *Gut*, 1992, 33(8): 1029-32.
30. Solcia E, Villani L, Luinetti O, Fiocchia P. Proton pump inhibitors, enterocromaffin like cell growth and Helicobacter pylori gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7 suppl 25-8.
31. Okçu N, Onuk MD, Albayrak Z, Yıldız L, Gündoğdu M. Mide ve kolon kanserli hastalarda serum ve tümör dokusu gastrin seviyeleri. *Endoskopi*, 1993, 4(3): 47-50.