



DUODENAL ÜLSER PERFORASYONLU HASTALARDA PRİMER RAFİ SONRASI ÜLSER TEDAVİSİ

Necmi KURT¹, Mustafa ÖNCEL¹, Erhan TUNCAY¹, Fazlı C.GEZEN¹, Ayhan ERDEMİR¹, Ergin OLCAY¹

Duodenal ülser toplumun büyük bir kısmını etkileyen bir hastalıktır ve *Helicobacter Pylori*(HP) ile sıkı bir ilişkisi vardır. Perforasyon duodenal ülserli hastalarda en sık cerrahi tedavi gerektiren komplikasyondur. 1.5.1997 tarihinden itibaren Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Cerrahi Ünitesine duodenal ülser perforasyonu sebebiyle başvuran 52 hasta primer kapama tekniğiyle opere edildi. Operasyon sonrasında HP serolojileri (+) olan hastalar (Grup1, n=35) 7 gün boyunca Clarithromycin ve Amoxicilline ile 28 gün süreyle Omeprazole kullandılar. HP serolojileri (-) olan hastalar ise (Grup2, n=17) 28 gün Omeprazole tedavisi aldılar. Grup1 hastalardan 29'una, grup2 hastalardan 6'sına tedavi bitiminden 4 hafta sonra endoskopi uygulandı. Grup1 hastalardan 6'sında (%20.7) aktif ülser gözleniyordu. HP eradikasyonu sadece 12 hastada (%41.4) başarılıydı. Grup2 hastalarda ise tamamen iyileşme sağlanmıştı. Sonuç olarak primer rafi ile tedavi edilen duodenal ülser perforasyonlu hastalarda eğer seroloji (+) ise bir haftalık üçlü eradikasyon tedavisi yeterli olamamaktadır. Serolojisi (-) olan hastaların ise bir aylık Omeprazol tedavisiyle tamamen iyileştikleri gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Duodenal Ülser, Helicobacter Pylori, Eradikasyon, Perforasyon

ULCER THERAPY FOR PERFORATED DUODENAL ULCER PATIENTS TREATED WITH PRIMARY RAPHY

Duodenal ulcer effects a great number of people in the society and has a close relationship with *Helicobacter Pylori*(HP). Perforation is the most frequent complication that requires surgery. 52 patients admitted to Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital Emergency Unit till 5.1.1997 with duodenal ulcer perforation were treated with primary raphy technique. After operations, the patients were instructed to use Clarithromycin and Amoxicilline for 7 days and Omeprazole for 28 days if they have (+) HP serology (Group1, n=35) or only Omeprazole for 28 days if they have (-) HP serology (Group2, n=17). 29 patients in group1 and 6 patients in group2 had an endoscopic examination 4 weeks after the treatment had ended. 6 patients in group1 (20.7%) had still active duodenal ulcer. Eradication was achieved only in 12 patients (41.4%). All patients in group2 were successfully treated. As a conclusion, one-week tripple eradication therapy is not a suitable choice for the perforated duodenal ulcer patients treated with primary raphy if they have (+) HP serology. But patients with (-) serology can be treated with Omeprazole for 4 weeks.

Key Words: Duodenal Ulcer, Helicobacter Pylori, Eradication, Perforation

Özafagusta, midede, duodenumda, gastrojejenostomi sonrası jejenumda ve Meckel divertikülünde ortaya çıkan, asit varlığına ikincil, kronik mukozal yaralanmalar peptik ülser olarak tanımlanır. Peptik ülser hastalığı en sık duodenumda görülür ve toplumun önemli bir kısmını ilgilendirir. *Helicobacter Pylori*'nin(HP) tanımlanmasından önce peptik ülserin en önemli sebebi olarak asit varlığı gösterilmekteydi. Ancak 1980'lerde HP'nin tanımlanması ülser patogenezinin yeniden gözden geçirilmesine yol açtı. Böylece ülser oluşumunda HP'nin en azından asit varlığı kadar önemli olduğu saptandı. Bu sebeple ülser tedavisinde asidin azaltılmasıyla ilgili temel düşünceye HP eradikasyonunun da eklenmesi gündeme geldi. Bu amaçla bizmut tuzları, ampicilin, amoksisilin, nitrofuran türevleri, tetrasiklin, nitrozaminler, kinolonlar, makrolid grubu ve metronidazol gibi birçok antibiyotik kullanıldı^{1,2}. Halen eradikasyon tedavisinde kullanılacak ilacın türünde olduğu gibi tedavi dozları ve süreleri konusunda da alternatifsiz bir konsensus yoktur. Bu sebeple başarıları saptanmış eradikasyon tedavi prosedürlerinin kliniklerde güvenle kullanılmasının yanısıra hem yeni ilaçların geliştirilmesi hem de mevcut ilaçların hasta uyumu, yan etkileri, maliyetleri gibi nedenler açısından doz, süre ve kombinasyonları denenmektedir.

Perforasyon duodenal ülserli hastalarda en sık görülen komplikasyonlardandır³. Cerrahi tedavi ya sadece perforasyonun onarılması şeklinde konservatif bir seçeneği ya da altına yatan patolojiyi yani ülseri de tedavi etmeyi amaçlayan definitif bir yaklaşımı içerir. Definitif yaklaşım daha uzun sürede ve daha tecrübeli ellerce yapılması gereken, daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyreden bir tedavi seçeneğidir. Bu risklere eradikasyon tedavisinin başarıları da eklenince son yıllarda konservatif yaklaşım daha çok benimsenmeye başlanmıştır.

Duodenal ülser perforasyonu sebebiyle operasyon geçiren bir hastaya definitif bir cerrahi uygulanmamışsa mutlaka ülser tedavisi alması gerekmektedir^{2,4}. Bu hastalarda HP(+) ise eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır. Ancak uygulanacak tedavi şekli ve süresi için bir konsensus henüz yoktur. Bu çalışma ile HP(+) hastalarda son yıllarda etkin olarak kullanılan bir haftalık üçlü eradikasyon tedavisinin sonuçlarını gözlemledik. Ayrıca HP(-) hastalarda ise bir eradikasyon tedavisi uygulama gereksinimi olmayacağı için anti-ülser tedavinin etkinliğini ortaya koymaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisleri'nde 1.5.97-30.4.98 tarihleri arasında duodenal ülser perforasyonu sebebiyle

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisleri



primer rafi uygulanan 52 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya perforasyonun sebebi malignite olmayan, çalışma içerisinde olmayı kabul eden, definitif operasyon uygulanmamış tüm hastalar dahil edilmiştir.

Hastalarda en başta gelen şikayet karın ağrısıydı. Teşhiste anamnez, muayene bulguları, radyolojik yöntemlerden yararlandı. Operasyonlar genel anestezi altında göbek üstü median kesiyle yapıldı. Hastaların hepsinde perforasyonlar post-pylorik bölgede, duodenumun 1. kıtasında ve ön yüzdeydi. Atipik yerleşimli veya multipl perforasyon gözlenmedi. Perforasyon çoğu kez omentum kullanılarak Graham yöntemiyle, omentumun uygun olmadığı durumlarda basit kapama yapılarak 3:0 ipekle onarıldı. Batın temizliği sonrasında drenler her hastaya konuldu. Teşhis konulmasını takiben başlanılan antibiyotik kullanımına (Cefazolin sodium 1gr flakon 2x1-Sefazol flk IV 1gr, Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul) batının kirlenmişlik derecesine göre 1-3 gün, H2 reseptör blokerine ise (Ranitidin ampul 50mg 4x1-Ranitab amp IV 50mg, Deva İlaç, İstanbul) hasta taburcu olana kadar devam edildi. Preoperatif dönemde rutin olarak uygulanan nazogastrik sonda postoperatif 1. günde çekildi ve oral gıda alımına başlandı. Hastaların 4 ila 8. günlerde taburcu edilmesini takiben HP için antikor tayini yapıldı. Bunun için latex aglütinasyon testi uygulandı (Pyloriset dry-N.68194, Orion Diagnostica, New York, USA).

HP antikorları (+) olanlar (Grup1, n=35) 7 gün süreyle Clarithromycin (Klacid film tab 500 mg 2x1, Abbott İlaç, İstanbul) ve Amoxicilline (Amoksilin kapsül 500mg 2x1, Nobel İlaç, İstanbul) ile 28 gün süreyle Omeprazole (Omepral kapsül 20mg 2x1, İlsan İlaç, İstanbul) kullandılar. HP antikorları (-) olanlar ise (Grup2, n=17) sadece 28 gün süreyle Omeprazole tedavisi aldılar. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra takipten çıkmayan hastalara endoskopik inceleme ve biyopsiler uygulandı.

Sonuçlar ortalama, standart sapma ve yüzde değerleriyle incelendi. Gruplar arası incelemeler için Ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

52 hastanın 46'sı(%88.5) erkek, 6'sı(%11.5) kadındı. Yaş ortalaması 34.9±18.3 idi. Ortalama operasyon süresi 56.8±17.6 dakikaydı. Hospitalizasyon süresince hastalarda herhangi bir major komplikasyon gözlenmedi, yalnızca 3 hastada (%5.8) yara yeri enfeksiyonu oluştu ve pansumanlarla tedavi edildi. Ortalama hastanede kalış süresi ise 5.3±1.2 gündü. Serimizde mortalite gözlenmedi.

52 hastanın 39'u(%75) HP(+) grup1, 13'ü(%25) HP(-) grup2 olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de toplanmıştır. Gruplar homojen olmasına karşın her iki grupta da belirgin bir erkek hakimiyeti vardı (p<0.01).

Tablo I. Gruplardaki hastaların demografik bulguları

	Grup 1 N = 39,(%)	Grup 2 N = 13,(%)	p
Cinsiyet			
Erkek	35 (89.7)	11 (84,6)	>0.05
Kadın	4(10.3)	2(15,4)	
Yaş	39,6 ± 27,4	27,3 ± 15,2	>0,05

17 hasta takipten ayrıldı. Kalan 35 hastaya (%67.3) endoskopi uygulandı. Bu hastaların 29'u grup1'den, 6'sı grup2'dendi. Endoskopi sonuçları Tablo II'de tartışılmıştır.

Tablo II. Hastaların takipleri ve eradikasyon tedavisinin başarı oranları

	Grup1 n,(%)	Grup2 n, (%)
Toplam Hasta Sayısı (N)	39	13
Takipte kalıp endoskopi uygulanan	29(82,9)	6(35,3)
HP (+)	17(58,6)	-
HP (-)	12(41,4)	-
Aktif ülser	6(20,7)	-

TARTIŞMA

Asit peptik aktivite sonucu oluşan kronik mukozal yaralara peptik ülser denir. Batı dünyasındaki insanların %10'u hayatlarının bir döneminde ülser hastalığına yakalanmışlardır¹. ABD ve Avrupa'da yüzyıl ortalarında yapılan bir çalışmada yılda 3.500.000 kişinin ülser hastalığına yakalandığı ve her 100.000 Amerikalıdan 98'inin bu hastalık sebebiyle öldüğü tesbit edilmiştir^{2,3}. Ülser hastalığının spontan remisyonla iyileştiği gözlenmediği için bu kişilerden semptomatik olanlarda tedavi gerekmektedir⁴.

Helicobacter Pylori'nin (HP) bulunması ve ülser etyopatogeneziindeki öneminin anlaşılmasıyla peptik ülser tedavisinde yeni bir dönem açılmış ve HP eradikasyonu gündeme gelmiştir. Bu amaçla birçok antibakteriyel ajan denenmiş, ancak direnç sebebiyle antibiyotiklerin kombine ve uzun süreli kullanımlar, yan etki profilleri ve maliyet açısından mükemmel bir kombinasyonu henüz bulunamamıştır.

Peptik ülser hastalarının %20-25'inde kanama, perforasyon veya obstruksiyon gibi komplikasyonlar oluşur⁵. Perforasyon cerrahi en sık gerektiren komplikasyondur ve hastaların %5'inde gözlenir^{6,7,8}. Bu hastalarda sadece deliğin kapanmasını amaçlayan konservatif tedavi veya altta yatan ülserin de tedavisini amaçlayan definitif tedavi uygulanabilir. Konservatif tedavi basit kapama tekniğini içerir. Bu teknik basit, güvenilir ve efektif bir tedavi şeklidir.



Hastalar peroperatuar kroniklik bulgusu vermedikçe genellikle bu tedavi ile bir daha semptomatik olmamak üzere iyileşirler^{9,10}. Definitif operasyonlar sinir uyarımını önleyen vagotomileri veya asit sekresyonu yapan hücrelerin çıkarılmasını sağlayan rezeksiyonları içerir. Konservatif tedavi ile her ne kadar alta yatan ülserden kurtulmalar da, definitif tedavilerde mortalite ve morbidite oranlarının yüksek oldukları göz önüne alınmalıdır. Ayrıca bu sayede tekrar şikayetleri olmayacak bir kısım hastaya da büyük bir operasyon riski yüklenmemiş olur^{11,12}. Ayrıca basit kapama tekniği laparoskopik olarak da yapılabilir^{12,13,14}.

Erkeklerde ülser hastalığı 2-3 kat, perforasyon 4-8 kat sık görülür^{2,15,16}. Bunun en önemli sebebi şüphesiz peptik ülserin daha sık erkeklerde görülmesidir. Son yıllarda kadınların geleneksel erkek mesleklerini edinmesi, daha sorumluluk gerektiren stresli mesleklerde çalışmaları ve sigara içiminin artması sebebiyle erkek/kadın oranında bir düşme görülmektedir^{7,17,18}. Çalışmamızda yer alan 52 hastanın 46'sı (%88.5) erkekti. Çalışmamızdaki bu fark istatistiki olarak anlamlılık içeriyordu.

Duodenal ülserle hemen her yaşta rastlanır, ancak en sık 20 ila 60 yaşları arasında gözlenir. Bizim serimizdeki hastalarda genel tanımla uyumlu olarak genç erkek hastalardır. Yaş skalası 21 ile 68 arasındaydı.

HP midede inflamasyona yol açarak kronik bir enfeksiyon süreci başlatır ve bazılarında asemptomatik kalmasına karşın, bazılarında dispepsi, duodenal veya gastrik ülser, gastrik kanser veya mukoza ilişkili lenfoma yapar¹⁹. Temel olarak patojen bir mikroorganizma olarak kabul edilmesine karşın HP semptomatik kimselerde de yüksek oranlarda bulunmaktadır. Yapılan değişik çalışmalarda 17 yaş üzerinde HP seropozitifliği Türkiye'de %72-80 olarak bulunmuştur^{20,21,22}. Bizim çalışmamızda ise bu oran %75 olarak bulunmuştur. HP eradikasyonu komplike olan hastalarda endikedir^{23,24}. Duodenal ülseri olan hastaların çoğunda HP seropozitifliği vardır ve HP eradikasyonu nüks oranını azaltır^{23,25,26}.

HP eradikasyonunda tekli tedavi uygun değildir. Antimikrobial direnç gelişme riskinin azaltılması ve eradikasyon etkinliğinin artması için polikemoterapi önerilmektedir. Ancak bu durumda da ilaçlara bağlı yan etkiler, maliyetin yükselmesi ve ilaç uyumu gibi problemler ortaya çıkar²³. Bu sebeplerle artık daha kısa ve daha efektif tedaviler üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birisi de bir haftalık iki antibiyotik ve 4 haftalık proton pompası inhibitöründen oluşan üçlü tedavidir. Antibiyotik olarak Amoxicilline, Clarithromycine ve Metronidazole'den ikisi veya üçü kombine edilmekte; proton pompası inhibitörü olarak da Lansoprazole veya Omeprazole tercih edilmektedir. Bu tedavi protokolüyle yapılan çalışmalarda çok olumlu sonuçlar alınmıştır: Yunanistan'da %85-93, İngiltere'de %86-87, Japonya'da %92, İspanya'da %90 ve Kanada, Almanya, İrlanda, İsveç ile İngiltere'yi içeren çok merkezli bir çalışmada %84-96^{27,28,29,30,31}.

HP eradikasyon tedavilerinde hasta uyumu ile birlikte %80'lik bir eradikasyon oranı tedavinin başarısından söz etmek için yeterli olarak değerlendirilmektedir²³. Özellikle son yıllarda yurt dışında bir haftalık üçlü eradikasyon tedavisiyle ilgili birçok çalışma olmasına karşın ülkemizde bu konuda yapılmış araştırmalar mevcut değildir. Ayrıca yapılan çalışmalar komplike olmuş ülserleri içermemektedir. Oysa komplike olmuş olgularda ülserle yönelik bir girişim yapılmamış operasyonlardan sonra ülseri ortadan kaldırmaya yönelik bir ilaç tedavisinin önemi ortadadır.

Çalışmamızda duodenal ülser perforasyonu ile başvuran HP(+) 39 hastaya primer rafi sonrasında bir haftalık üçlü eradikasyon tedavisi uyguladık. Bu hastalardan 29'u kontrol gastroduodenoskopisi için geri geldi ve biopsiler yapıldı. Bu sırada 6 hastada (%20.7) aktif ülser gözlemlendi. Yine alınan biopsilerde bu hastaların 17'sinde (%58.6) eradikasyonun başarısız olduğu saptandı. Yapılan çalışmalarda perforasyon gözlenen duodenal ülserlerde primer rafi sonrasında bir ilaç tedavisi kullanılsa bile hastaların %74'ünde ülser şikayetlerinin tekrarlamadığı ve ülser nüksünün %23 ila 26 arasında olduğu saptanmıştır^{2,3,9,10}. Eradikasyonun başarılı sayılması için en az hastaların %80'inde HP(-)'liğine ulaşılması gerektiğine göre bir haftalık üçlü tedavinin bu hastalar için uygun olmadığı düşünülebilir^{10,32,33}. Bu sebeple bu hastalarda başka eradikasyon tedavilerinin uygulanmasının doğru olacağı düşüncesindeyiz. Çalışmamızdaki tedavi içerisinde yer alan antibiyotiklerden Amoxicilline uzun süredir, Clarithromycine ise son zamanlarda sıkça reçete edilen ilaçlardır. Bu antibiyotiklerin gereksiz kullanımının sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

HP(-) hastalarda ise 4-6 haftalık proton pompası inhibitörü gibi potent bir asit önleyici ilaç önerilmektedir³². Çalışmamızda yer alan hastalardan 13'ü HP(-)'ti ve bunlardan 6'sı kontrol endoskopisine geldiler. Bu hastaların hepsinde ülserin tedavi edildiği gözlemlendi. Bu sebeple HP (-) olan duodenal ülserli hastalarda proton pompası inhibitörlerinin 4 haftalık kullanımının yeterli olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda dikkati çeken bir başka konu da şudur: Ciddi bir operasyon geçiren, hastalığı ve tedavisi hakkında kendisine ayrıntılı bilgi verilen, takip aşamasında telefon ve mektupla kendisine ulaşılan 52 hastadan sadece 35'inin (%67.3) kontrol için geri gelmesidir. Benzer çalışmalarda İspanya'da 182 hastada %100, İrlanda'da 100 hastada %90'lık bir takip oranı sağlanırken ülkemizde bu oranın düşük olması temel bir sağlık eğitimi problemi^{9,30}. Sonuç olarak duodenal ülser perforasyonunda primer rafi sonrasında HP(+) hastalarda bir haftalık üçlü eradikasyon tedavisinin başarılı sonuçlar vermediğini düşünmekteyiz. Bu hastalarda daha değişik eradikasyon tedavi alternatifleri kullanılmalıdır. HP(-) hastalarda ise dört haftalık Omeprazol kullanımı uygun tedavi şeklidir.



KAYNAKLAR

1. Dobrilla G, Zancanella L, Amplatz S. The need for long term treatment of peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;2:3-15.
2. Gökşen Y. Mide Duodenum Hastalıkları. Degerli U (ed). *Cerrahi Gastroenteroloji.* İstanbul, Bayrak Kitabevi, 1987:118-98.
3. Jibril JA, Redpath A, Macintyre IM. Changing pattern of admission and operation for duodenal ulcer in Scotland. *Br J Surg.* 1994;81(1):87-9.
4. Malliwah JA, Tabaqchali M, Watson et al. Audit of outcome of peptic ulcer disease diagnosed 10 to 20 years previously. *Gut.* 1996;38(6):812-5.
5. Laine LA. Helicobacter Pylori and complicated ulcer disease. *Am J Med.* 1996;100(5A):52S-7S.
6. Kavic MS. Laparoscopic repair of ruptured duodenal ulcer: A case report. *J Laparoendosc. Surg.* 1993;3(1):41-5.
7. Chen CN, Lee WJ, Lee PH et al. Surgical treatment of peptic ulcer disease: Changing patterns in the past 40 years. *J Formos Med Assoc.* 1997;95(9):675-9.
8. Bulut OB, Rasmussen C, Fischer A. Acute surgical treatment of complicated peptic ulcers with special reference to the elderly. *World J Surg.* 1996;20(5):574-7.
9. Abbasakoor F, Attwood SE, McGrath JP et al. Simple closure and follow up H2 receptor antagonists for perforated peptic ulcer: Immediate survival and symptomatic outcome. *Ir Med J.* 1995;88(6):207-10.
10. Ananthakrishnan N, Angami K. Is ulcer recurrence after closure of perforated duodenal ulcer predictable? *Indian J Gastroenterol.* 1993;12(3):80-2.
11. Rizoli SB, Neto AC, Diorio AC et al. Risk of complication in perforated duodenal ulcer operations according to the surgical technique employed. *Am Surg.* 1993;59(5):312-4.
12. Özmen V, Müslümanoğlu M, İgci A ve ark. Laparoscopic treatment of duodenal ulcer by bilateral truncal vagotomy and endoscopic balloon dilatation. *J Laparoendosc Surg.* 1995;5(1):21-6.
13. Stabile BE. Surgical treatment of peptic ulcer. *Curr Opin Gen Surg.* 1993;1:200-15.
14. So GH, Kum CK, Fernandes ML et al. Comparison between laparoscopic and conventional omental patch repair for perforated duodenal ulcer. *Surg Endosc.* 1996;10(11):1060-3.
15. Sayek İ, Abbasoglu O. Peptik ulser. Sayek(ed) *Temel Cerrahi.* Ankara. Güneş Kitabevi. 1993:689-704.
16. Andican A. Peptik ulser perforasyonu. In: Schwartz SI, Ellis H, Cowles W. (ed) Andican (ed). *Maingot abdominal operasyonlar.* İstanbul. Nobel. 1989;640-56.
17. Svanes C, Ovrebø K, Soreide O. Ulcer bleeding and perforation: Non-steroidal anti-inflammatory drugs or Helicobacter pylori. *Scand J Gastroenterol suppl.* 1996;220:128-31.
18. Svanes C, Ovrebø K, Stangeland L. Perforated peptic ulcer over 56 years. Time trends in patients and disease characteristics. *Gut.* 1993;34(12):1666-71.
19. Chiba N, Matiska A Sinclair P et al. Helicobacter Pylori: from bench to bedside. *Can J Gastroenterol.* 1997;11(7):589-96.
20. Gürakan F, Kocak N, Yuce A ve ark. Serology in childhood. *Turk J Pediatr.* 1996;38(3):329-34. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with Helicobacter pylori infection. *Gut* 1993;34(10):1344-7.
21. Evrensel T, Manavoğlu O, Özyardımcı C ve ark. Helicobacter Pylori and intestinal metaplasia. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1996;15:215-19.
22. Öztürk H, Şenocak ME, Uzunalımoğlu ve ark. Helicobacter pylori infection in symptomatic and asymptomatic children: A prospective clinical study. *Eur J Pediatr Surg.* 1996;6:1062.
23. Rauws EJ, Tytgat GN. Helicobacter pylori in duodenal and gastric ulcer disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995;9(3):529-47.
24. Sebastian M, Chandran VP, Elashaal YI et al. Helicobacter pylori in perforated peptic ulcer disease. *Br J Surg.* 1995;82(3):360-2.
25. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KE. Acute perforated duodenal ulcer is not associated with Helicobacter Pylori infection. *Gut* 1993;34(10):1344-7.
26. Penston JG. A decade of experience with long-term continuous treatment of peptic ulcers with H2-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:27-33.
27. Tziouras M, Archimandritis A, Balatros V et al. One-week therapy with omeprazole, clarithromycin, and metranidazole or ornidazole followed by 3 weeks treatment with omeprazole eradicates Helicobacter pylori equally and heals duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9(12):1185-9.
28. Misiewicz JT, Harris AW, Bardhan KD et al. One week triple therapy for Helicobacter pylori: a multicenter comparative study. *Lansoprazole Helicobacter study group.* *Gut* 1997;41(6):735-9.
29. Takimoto T, Satah K, Taniguchi Y et al. The efficacy and safety of one-week triple therapy with lansoprazole, clarithromycin and metronidazole for the treatment of Helicobacter pylori infection in Japanese patients. *Helicobacter* 1997;2(2):86-9.
30. Forné M, Viven JM, Esteve M et al. Randomized clinical trial comparing two one-week triple therapy regimens for eradication of Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer healing. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(1):35-8.
31. Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Uge P et al. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I study. *Helicobacter.* 1996;1(3):138-44.
32. Bauerfeind P, Wirth HP. Peptic ulcer, Helicobacter pylori. *Ther Umsch* 1997;54:624-8.
33. Şimşek H, Kadayıfçı A, Tatar G ve ark. Low eradication rates of Helicobacter pylori with omeprazole plus amoxicillin combination in Turkish population. *Am J Gastroenterol* 1996;3(3):329-34.