

Bulber *Helicobacter pylori* ile duodenal ülser ve nüksleri arasındaki ilişki

Association of duodenal bulb *Helicobacter pylori* with duodenal ulcer and its relapses

Dr. Ümit Bilge DOĞAN¹, Dr. Candan TUNÇER¹, Dr. Ayşe DURSUN², Dr. Uğur KANDILCI¹

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji¹ ve Patoloji² Bilim Dalları, Ankara

ÖZET: Duodenal ülserli hastaların duodenumun da, metaplastik gastrik epitelyal hücreler üzerinde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nin gösterilmesi, bakteri ve duodenal ülser arasında etyolojik bir bağlantı kurulmasına yol açmıştır. Kronik tekrarlayan duodenal ülserli hastalarda *H. pylori* eradike edildiği zaman, ülserin nüks etme ihtimali çok düşüktür. Bu bulgu, *H. pylori*'nin duodenal ülserde ne derecede önemli olduğunu göstermekle birlikte, bulber *H. pylori* ve duodenal ülser nüksü arasındaki ilişki gösterilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, bulber *H. pylori*'nin duodenal ülser ve nüksleriyle ilişkisini göstermektir. Bu amaçla duodenal ülserli 125 hasta (74 E, 51 K; 37.75±11.35 yaş) çalışmaya alındı. Her hastanın bulbusundan, mide korpusundan ve antrumundan çok sayıda biyopsiler alındı. Biyopsi örnekleri gastrik metaplazi (GM) yi, mukozal inflamasyonu ve *H. pylori*'yi göstermek için sırayla Periodic Acid-Schiff, Hematoxylin-Eosin ve Warthin-Starry boyalarıyla boyandı. Hastalara dört farklı tedavi (H2 reseptör antagonistleri, omeprazole-amoxicillin, bismuth-metranidazole-amoxicillin ve omeprazole-clarithromycin) verildi. İnceleme tedavi bitiminden 1 ve 6 ay sonra tekrarlandı. Toplam 334 endoskopi ve biyopsi yapıldı. Takip süresince (genel) tesbit edilen gastrik ve bulber *H. pylori* ile GM'nin prevalansları, sırasıyla %98.4, %41.6 ve %85.6 olarak bulundu. Aktif gastrit ve aktif duodenit oranları %61.60 ve %86.40; ülser ve *H. pylori* nüks oranları ise sırasıyla %23.81 ve %9.52 olarak tesbit edildi. 209 kontrol endoskopi ve biyopsi sonucu korelasyon matrix yöntemiyle ve student's t testiyle incelendiğinde, bulber *H. pylori* ile duodenal ülser ve nükslerinin birlikteliği anlamlı bulundu ($r=0.2$, $p<0.05$). Aktif gastrit, aktif duodenit ve antral *H. pylori* hem birbirleriyle, hem de duodenal ülser ve nüksleri ile ilişkiliydi ($p<0.05$). Bu bulgular, bulber *H. pylori* ile duodenal ülser ve nüksleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

SUMMARY: The observation that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) occurs in the duodenum of patients with duodenal ulcer on the surface of metaplastic gastric epithelial cells would provide the etiologic link between the bacteria and duodenal ulcer. When *H. pylori* is eradicated from patients who have chronic recurrent duodenal ulcer, recurrence is extremely low. Although this data shows that *H. pylori* is perhaps the major determinant of duodenal ulcer, the link between bulber *H. pylori* and duodenal ulcer relapse is not exhibited. The aim of this study was to demonstrate the association of bulber *H. pylori* with duodenal ulcer and its relapses. 125 patients with duodenal ulcer (74 M, 51 F; 37.75±11.35 yrs, $m\pm SD$) were studied. Multiple endoscopic biopsies were obtained from the gastric corpus, antrum and the duodenal bulb of each subject. Sections of biopsy tissue were stained with Periodic Acid-Schiff, Hematoxylin-Eosin, and Warthin-Starry to examine for gastric metaplasia (GM), mucosal inflammation and *H. pylori*, respectively. Four different treatment (H2 receptor antagonists, omeprazole-amoxicillin, bismuth-metranidazole-amoxicillin, and omeprazole-clarithromycin) were given. Investigations were repeated at the end of treatment, after one and six months. The total of 334 endoscopy and biopsy were done. Overall prevalence of gastric and bulber *H. pylori*, and GM were 98.4%, 41.6%, and 85.6%, respectively. Rates of active gastritis and active duodenitis were 61.60% and 86.40%, respectively. Also, rates of recurrence of ulcers and *H. pylori* were 23.81% and 9.52%, respectively. When results of 209 control endoscopy and biopsy were compared with matrix correlation and student's t test, occurrence of bulber *H. pylori* together with duodenal ulcer and its relapses was significant ($r=0.2$, $p<0.05$). Also, active gastritis, active duodenitis, and antral *H. pylori* was associated with each other and duodenal ulcer or its relapses. These findings demonstrate the association of bulber *H. pylori* with duodenal ulcer and its relapses.

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser, *Helicobacter pylori*, recurrence

Key Words: Duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, recurrence

Bu makale 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

Geliş tarihi: 5.12.1996 Kabul tarihi: 29.7.1997

Türk Gastroenteroloji Dergisi, 1997

HELICOBACTER *pylori* (*H. pylori*), duodenal ülser etyolojisinde önemli bir rol oynar. *H. pylori*, mide epiteline yerleşen gram negatif, spiral bir bakteridir ve kronik tip B gastritin en önemli ne-

deni olarak kabul edilmektedir. Tip B gastrit, peptik ülserle yakın ilişkilidir (1,2) ve duodenal ülser riski, H. pylori ile ilişkili gastriti olanlarda normalden 14 kat fazladır (3). Mide antrumunda H. pylori prevalansı, duodenal ülserli hastalarda %90'dan fazla (4,5), gastrik ülserli hastalarda ise %70 civarındadır (6,7).

Duodenal ülserli hastaların bulbusunda, metaplastik gastrik epitelyal hücreler üzerinde H. pylori'nin gösterilmesi, bulber H. pylori ile duodenal ülser arasında etyolojik bir bağlantı kurulmasına yol açmıştır. Buna göre artmış asit sekresyonu, pariyetal hücre kitlesinde artış, pepsinojen salınımında artış ve heredite gibi mide asidini arttıracak faktörlere ilave olarak H. pylori'nin yol açtığı hipergastrineminin de katkısıyla duodenuma boşalan asit yükünde belirgin artış olur. Devamlı fazla asitle karşılaşan duodenal mukozada, bu duruma cevap olarak, Brunner bezlerinin boyun kısımlarında gastrik metaplazi adacıkları gelişir. Duodenumda gastrik tipte bir mukozanın ortaya çıkması H. pylori'nin aradığı koşulların gerçekleşmesine, dolayısıyla bakterinin antrumdan duodenuma inerek koloni yapmasına neden olur. Böylece duodenumda da aktif inflamasyon (duodenit) gelişir. Metaplastik gastrik epitelyum ile H. pylori arasındaki reaksiyon normal mukoza düzenini bozarak, konakçı cevabına veya sigara ve stres gibi ek faktörlere de bağlı olarak duodenal ülser oluşmasına yol açabilir (8).

Ayrıca, kronik tekrarlayan duodenal ülserli hastalarda H. pylori eradike edildiği zaman, ülserin

nüks etme ihtimali teorik olarak sıfırdır (9,10,11). Halbuki H. pylori infeksiyonu devam edenlerde 1 yıl içindeki ülser nüks oranı %60-100'dür (12,13). Bu bulgular, H. pylori'nin duodenal ülserde ne derecede önemli olduğunu göstermekle birlikte, bulber H. pylori ve duodenal ülser nüksü arasındaki ilişki gösterilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, bulber H. pylori ile duodenal ülser ve nüksleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve her ikisinin birlikteliğini gösterebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu: Mayıs 1995 - Aralık 1995 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi endoskopi ünitesine başvurup, sistemik bir hastalığı olmayan ve son 1 aydır antibiyotik kullanmayan duodenal ülserli 125 hasta çalışma grubuna alındı.

Endoskopi: Endoskopik değerlendirme için Olympus GIF XQ 200 video-endoskop kullanıldı.

Biyopsi: Bütün hastalardan;

1. Proksimal korpustan ön ve arka duvardan,
2. Pılora 2 cm uzaklıktaki antrumdan küçük ve büyük kurvatur tarafından
3. Bulbusta ülseri veya ülser skarı olan vakalarda ülser (veya skar) kıyısından ve normal görünümü karşı duvardan birer adet; yaygın ülserasyonları olan hastalardan ise biri ön duvardan olmak üzere 4 adet biyopsi alındı. Biyopsiler, %10 formalin içeren şişelere ayrı ayrı konarak histopatolojik inceleme için gönderildi.

Forseps: Biyopsi için ağız açıklığı 6 mm olan Hobbs endoskopik biyopsi forsepsleri kullanıldı. Forsepsler işlemiden önce ve sonra %2'lik gluteraldehit solüsyonunda bekletildi ve su ile yıkanarak temizlendi.

Histopatolojik inceleme: Bütün biyopsiler, endoskopik bulgudan haberi olmayan bir patolog tarafından değerlendirildi. Biyopsiler dört veya daha fazla gastrik faveol veya duodenal villus içerdiği zaman yeterli kabul edildi. Korpustan ve antrumdan alınan biyopsi kesitleri Hematoxylen-Eosine (H-E) ile boyandı. H. pylori (-) olgularda kesitler ayrıca Warthin-Starry ile de boyanarak incelendi. Apikal kenarında periodic acid Schiff (PAS) pozitif nötral münin içeren epitel hücrelerinin varlığı, bulber gastrik metaplazi olarak değerlendirildi. Gastrik metaplazinin, esas ve pariyetal hücreler içeren gastrik heterotopi (konjenital olarak gastrik mukozanın duodenumda bulunması)

Tablo 1. Çalışma grubunda bulunan ortalama değerler

Bulgular	(%)
Yaş (yıl)	37.75±11.35
Erkek/Kadın oranı (sayı)	74/51
Sigara içimi	44.00
NSAID alımı	15.20
Gastrik erozyonlar	20.00
Aktif gastrit	61.60
İntestinal metaplazi	4.00
Başlangıçta gastrik H. pylori	83.20
Genel gastrik H. pylori	98.40
Aktif duodenit	86.40
Başlangıçta gastrik metaplazi	48.80
Genel gastrik metaplazi	85.60
Başlangıçta bulber H. pylori	23.20
Genel bulber H. pylori	41.60

Tablo 2. 125 olgunun takibi sırasında elde edilen sonuçlar (%)

	<i>Olgu Sayısı</i>	<i>Duodenal Ülser</i>	<i>Gastrik H. pylori</i>	<i>Gastrik Metaplazi</i>	<i>Bulber H. pylori</i>	<i>Ülser Nüksü</i>	<i>H. pylori Nüksü</i>
TD* öncesi	125	100	83.20	48.80	23.20	-	-
TD bitimi	90	32.22	44.44	57.78	13.33	-	-
2. ay kontrolü	98	44.90	65.31	63.27	25.51	-	-
6. ay kontrolü	21	47.62	61.90	61.90	14.29	23.81	9.52

*TD: Tedavi

den de ayırıcı tanısı yapıldı.

İlk incelemeden sonra, *H. pylori* (-) hastalarda H2 reseptör antagonistleri, *H. Pylori* (+) hastalara ise omeprazole-amoxicillin, bismuth-metranidazole-amoxicillin ve omeprazole-clarithromycin tedavi rejimleri randomize bir şekilde verildi. Hastalar tedavi bitiminde, tedavi bitiminden 1 ay ve 6 ay sonra kontrole çağrıldı. Kontrollerde iyileşmeyenlere başka bir tedavi verildi ve bu hastaların sonraki takipleri çalışma kapsamına alınmadı. Önerilen kontrol tarihlerine uymayan hastalar ise çalışma dışı bırakılmayarak, takipleri sürdürüldü. Kontrole gelen hasta sayısı ve kontrole gelme zamanı Şekil 1'de gösterildi. 125 hastanın 90 tanesi tedavi bitiminde, 35 tanesi tedavi bitiminden 1 ay sonra, yani 2. ay kontrole geldi. Tedavi bitiminde kontrole gelen 90 hastanın 63 tanesi 2. ay, 8 tanesi ayrıca 6. ay kontrole geldi. Tedaviden 1 ay sonra kontrole gelen 35 hastanın ise 13 tanesi ayrıca 6. ay kontrole geldi.

İstatistik: Yapılan tüm endoskopiler ve alınan tüm biyopsiler, "korelasyon matrix (çapraz korelasyon)" ve "student's t testi" ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

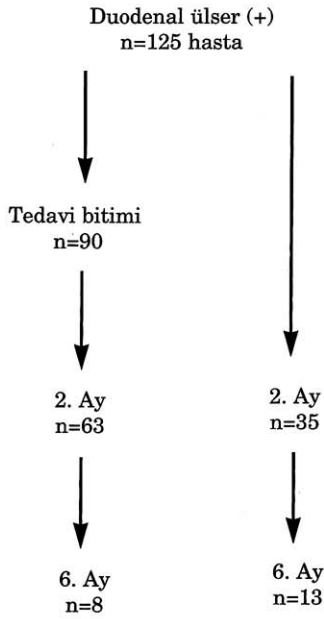
BULGULAR

125 hastanın özellikleri, ilk endoskopide ve takip süresince (genel) bulunan sonuçlar Tablo 1'de gösterildi. Hastaların 74'ü erkek, 51'i kadındı. Yaş ortalaması 37.75 ± 11.35 bulundu. 125 hastaya toplam 334 endoskopi yapıldı ve her endoskopide biyopsiler tekrarlandı. Her kontrolde duodenal ülser, *H. pylori* ve GM varlığı araştırıldı. Ayrıca *H. pylori* ve GM için genel değerler de hesaplandı. Genel değerler, hastaların takibi boyunca en az bir defa tesbit edilen bulguların da dahil edildiği toplamı göstermektedir. Örneğin bir hasta 4 kez gelmiş ve sadece bir gelişinde (tedavi öncesi veya sonrası) *H. pylori* tesbit edilmişse, genel *H. pylori*

değerini hesaplarırken bu hasta *H. pylori* 5+) olarak kabul edilmiştir. Aynı durum GM için de geçerlidir. Başlangıçtaki değerler ise ilk endoskopide elde edilen değerleri yansıtmaktadır.

Takip süresince tesbit edilen gastrik *H. pylori*, bulber *H. pylori* ve GM'nin genel prevalansları, sırasıyla %98.4, %41.6 ve %85.6 olarak bulundu. İlk endoskopide Hp (-) bulunup, H2 reseptör antagonisti verilen 21 hastanın gastrik *H. pylori* oranı %83.20 iken, genel değer %98.40 olarak hesaplanmıştır. Bu durum çalışmaya alınan hastaların %98.40'ında, tedaviden önce veya sonra en az bir defa *H. pylori* tesbit edildiğini gösterdiğinden, reenfeksiyon veya *H. pylori* enfeksiyonunun devamı şeklinde yorumlanmaktadır. Yine ilk GM değeri (%48.80) ile genel GM değeri arasında büyük fark bulunması, GM tesbitinin oldukça güç olduğunu ve oranlara genel bakmanın önemini göstermektedir.

Tedavi öncesinde ve kontrollerde tesbit edilen bulgular Tablo 2'de gösterildi. Ülser ve *H. pylori* nüks oranları, sırasıyla %23.81 ve 99.52 olarak bulundu. GM saptanma oranı ise ülser iyileştikçe artmaktaydı. Tedavi sonrası yapılan 209 kontrol endoskopi ve biyopsi toplu halde değerlendirildiğinde %39.71 oranında duodenal ülser ve %18.18 oranında bulber *H. pylori* saptandı. Duodenal ülser bulunan 83 kontrol endoskopinin bulber biyopsi örneklerinde %27.71, ülser skarı bulunan 126 kontrol endoskopinin ise bulber biyopsi örneklerinde %11.90 oranında *H. pylori* tesbit edildi ($p < 0.05$). Duodenal ülser ile bulber *H. pylori*'nin aynı anda mevcut olup olmadığını araştırmak için, 209 kontrol endoskopi ve biyopsi sonucu korelasyon matrix yöntemiyle incelendi. Buna göre bulber *H. pylori* ile duodenal ülser ve nükslerinin birlikteliği anlamlı bulundu ($r = 0.2$, $p < 0.05$). Aktif gastrit, aktif duodenit ve gastrik *H. pylori* ise hem birbirleriyle, hem de duodenal ülser ve nüksleri ile ilişkiliydi ($p < 0.05$).



Şekil 1. Çalışmaya alınan ve kontrole gelen hastalar (125 hastanın 90 tanesi tedavi bitiminde, 35 tanesi tedaviden 1 ay sonra, yani 2. ay kontrole gelmiştir. Tedavi bitiminde kontrole gelen 90 hastanın ise 63 tanesi 2. ay kontrole gelmiştir. 6. ay kontrole gelen hasta sayısı 21 tanedir).

TARTIŞMA

H. pylori ile enfekte insanların sadece küçük bir yüzdesinde ülser gelişse bile (14); uzun süreli çalışmalar antral gastriti olan insanlarda, normal gastrik mukozası olanlara göre 14 kat fazla oranda peptik ülser geliştiğini göstermiştir (1,15). Antral mukozadan *H. pylori*'nin eradikasyonu (antibakteriyel tedavi ile organizmanın başlangıçtaki klirensinden 1 ay sonra antral biopsilerde bakterinin gösterilememesi) iyileşmiş duodenal ülserin uzun süreli remisyonu ile ilişkilidir (16). Hatta birçok çalışmada kıyaslama için H2 reseptör antagonistleri de kullanılmış ve bu ajanların pariyetal hücrelerde artmış duyarlılığa neden olarak daha kısa süreli remisyona yol açabileceği hakkında deliller elde edilmiştir (17,18). H2 reseptör antagonistleri *H. pylori*'yi ortadan kaldırmadığı için bu etki, tedaviye dirençli *H. pylori* enfeksiyonu olan grupta düşünülebilir. Mamafih bu eksiklikleri göze alan iki çalışma, *H. pylori* eradikasyonunun uzun süreli ülser remisyonu ile ilişkili olduğunu kesin olarak göstermiştir (11,19). Ülser nüksünün nedeni muhtemelen multifaktöriyeldir (20). Antiülser etkisi olmayan spesifik antibakteriyel ajanlarla *H. pylori* eradikasyonunun peptik ülserasyonu iyileştirdiğine dair henüz inandırıcı bir delil yoktur.

Hasar ve ülserasyonun görülmesi için *H. pylori*'nin mukozal yüzeyle yakın ilişkili olması önemlidir. Organizma gastrik metaplazi gelişen duodenal epitel hücreler üzerinde, gastrik metaplazi de duodenal ülser kenarında gösterilmiştir. Bugünkü düşünceye göre duodenal ülser, bulbustaki GM üzerine yapışan *H. pylori*'nin neden olduğu inflamasyona bağlıdır (21,22). Ancak GM sıklığı jeografik bölgelere göre %8-92 arasında değişmektedir. Ayrıca her ne kadar *H. pylori*'ye bağlı metaplastik epitel destrüksiyonu ülser nedeni olarak görülmekteyse de, duodenal ülser kenarında *H. pylori*'nin çok farklı oranlarda (%16-96) ve GM'den düşük bulunması bu hipoteze karşıdır (23). Nitekim *H. pylori*'nin gerek antrum, gerekse duodenumdan eradikasyonu ile ülser iyileşmesi arasında korelasyon bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (24).

Duodenal ülserin kenarında kolonize olan *H. pylori*'nin mevcudiyeti ile ülser nüksü arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yoktur. Carrick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antrumunda *H. pylori* olan hastalarda duodenal ülser gelişme relatif riski 7.6 ve duodenumunda gastrik metaplazisi olanlarda 6.2 iken, duodenumunda *H. pylori* gösterilen hastalarda bu risk 51 misli artmaktadır (3).

Bizim çalışmamızda, bulber *H. pylori* ile duodenal ülser birlikteliği (yani ülser veya nüksü sırasında alınan bulber biyopsilerde *H. pylori* bulunma oranı) anlamlıydı ($r=0.2$, $p<0.05$). Aktif gastrit, aktif duodenit ve antral *H. pylori* de hem birbirleriyle, hem de duodenal ülser nüksleri ile ilişkili bulundu ($p<0.05$). Gastrik *H. pylori* ile gastrik erozyonlar arasında ise ilişki saptanmadı. Aktif duodenit ile GM'nin tesbit edilebilme şansı arasında ilişki yokken, duodenal ülser ve nükslerinde GM tesbitinin güç olduğu izlendi. Ödemli ve inflamasyonlu bir bulbustan alınan biyopsi spesmenlerinde GM'yi tanımlamanın güçlüğü gözönüne alındığında, GM oranının gerçek değerinden düşük bulunabileceği düşünülebilir. Nitekim ülser skarlarında GM daha iyi gösterilebilmiş ve bu nedenle, genel GM oranı oldukça yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). Bu durum önemlidir, çünkü ilk biyopsilerimizde tesbit edilen GM oranının neden düşük olduğunu, GM prevalansındaki büyük bölgesel farklılıkları ve GM prevalansına genel bakmanın önemini açıklayabilir.

Sonuçlarımız bulber *H. pylori* ile duodenal ülser ve nüksleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Earlam RJ, Amerigo J, Kakavoulis T, et al. Histological appearance of oesophagus, antrum and duodenum and their correlation with symptoms in patients with a duodenal ulcer. *Gut* 1985; 26:95-100.
2. Phillips AD, Hine KR, Holmes GKT, et al. Gastric spiral bacteria. *Lancet* 1984; 2:100-101.
3. Sipponen P, Varis K, Fraki O, et al. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis: a clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:966-973.
4. Hui WM, Lam SK, Chau PY, et al. Persistence of *Campylobacter pyloridis* despite healing of duodenal ulcer and improvement of accompanying duodenitis and gastritis. *Dig Dis Sci* 1987; 32:1255-1260.
5. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, et al. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: a prospective study of its prevalence and its effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94:33-40.
6. Hui WM, Lam SK, Chau PY, et al. Pathogenetic role of *Campylobacter pyloridis* in gastric ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 1987; 2:309-316.
7. Steer HW. The gastro-duodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol* 1985; 146:355-362.
8. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Rationale for eradication of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Clin Ther* 1993; 15 Suppl B:37-48.
9. George LL, Borody TJ, Andrews P, et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. *Med J Aust* 1990; 153:145.
10. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2:1439.
11. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335:1233-1235.
12. Goelho LG, Passas MC, Chausson Y, et al. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(5):362-366.
13. Dönderici Ö, Özden A, Dumlu Ş ve ark. Kısa ve uzun süreli üçlü tedaviye eradikasyon yanıtı. XI. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi, 6-9 Kasım 1994, S. 227.
14. Borsh GMA. Clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1989; 1:27-33.
15. Sipponen P, Seppala K, Aarynen M, et al. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case control study on risk of co-existing duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1989; 30:922-929.
16. Pan S, Liao C-H, Lien G-S, et al. Histological maturity of healed duodenal ulcers and ulcer recurrence after treatment with colloidal bismuth subcitrate or cimetidine. *Gastroenterology* 1991; 101:1187-1191.
17. Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Alteration of H2 receptor sensitivity in duodenal ulcer patients after maintenance treatment with an H2 receptor antagonist. *Gut* 1988; 29:890-893.
18. Marks IN, Johnston DA, Young GO. Acid secretory changes and early relapse following duodenal ulcer healing. *Am J Med* 1991; 91:955-1015.
19. Unge P, Eriksson K, Bergman B, et al. Omeprazole and amoxicillin in patients with duodenal ulcer: effect on *Helicobacter pylori* eradication and ulcer relapse during a 6-month follow-up. In: *Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori. The Role of Omeprazole on Healing and Eradication. Workshop, October 1991; appendix 2; Sydney, Australia.*
20. Oderda G, Vaira D, Holton J, et al. Amoxicillin plus tinidazole for *Campylobacter pylori* gastritis in children: assessment by serum IgG antibody, pepsinogen I and gastrin levels. *Lancet* 1989; 1:690-692.
21. Carrick J, Lee A, Hazell S, et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; 30:790-7.
22. Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, et al. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987; 40:841-848.
23. Lam SK, Hui WM, Ching CK. Peptic ulcer disease. Epidemiology, Pathogenesis, and etiology. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, editors. *Bockus Gastroenterology*, Vol 1,5th ed, Philadelphia, Saunders 1995:700-748.
24. Boyd HK, Zaterka S, Eisig JN, et al. *Helicobacter pylori* and refractory duodenal ulcers: cross-over comparison of continued cimetidine with cimetidine plus antimicrobials. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1505-1510.