

# *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Bizmut Tuzları

Ali ÖZDEN

Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

**B**izmut tuzları 200 yıldan fazla bir süredir dispepsi, gastrit ve peptik ülser tedavisinde kullanılmaktadır. Antibakteriyel etkisi de uzun bir süredir bilinmektedir. Antibiyotiklerin keşfinden önce sifiliz tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca *Escherichia coli*'ye bağlı turist diyaresinden korunmakta da kullanılmaktadır. Bizmut tuzları direkt olarak *Helicobacter pylori*'ye karşı bakterisidal etki gösterir ve bakteri lizise uğrar.

Bizmut tuzları topikal etkili ajanlardır. Lokal olarak mide mukus tabakasına diffüze olurlar, aynı zamanda mukozaya da geçerler. Bizmut tuzlarından bismuth subsalicylate (BSS-Bizmopen), bismuth subgallate, bismuth subnitrate, koloidal bismuth subcitrate (CBS) ve ranitidine bismuth citrate birçok ülkede kullanımdadır. Ucuz olmaları, önemli yan etkilerinin olmaması ve rezistans gelişmemesi nedeniyle tercih edilmektedirler. Bizmut tuzlarının dili ve gaitayı siyah renge boyadığı ve bunun ilacın kesilmesi ile geçtiği haturda tutulmalıdır.

Elektron mikroskopi çalışmaları, bizmut tuzlarının *Helicobacter pylori* mikroorganizmalarının etrafında presipite olduğunu, daha sonra bakteri hücre membranını geçtiğini ortaya koymuştur. Ayrıca bakterilerin temas halinde olduğu epitel hücresinden ayrılarak parçalandıkları çalışmalarda görüldü. Bizmut tuzları *Helicobacter pylori*'ye ait üreaz, fosfolipaz ve proteolitik aktiviteyi inhibe eder. Bizmut tuzları *Helicobacter pylori*'nin epitele yapışmasını bloke ettiği gibi midenin salgı-

ladığı pepsin aktivitesini de inhibe etmektedir. Bizmut tuzları yalnız kullanıldığı (monoterapi) zaman *Helicobacter pylori* eradikasyonu %10-27 oranındadır.

Bizmut subsalisilat ve koloidal bizmut subsitrat; diyare ve dispeptik semptomların tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Bizmut mide mukusu ile kompleks teşkil ederek ülseri örter ve asit-pepsinin etkisinden korur, böylece de ülser iyileşir. Bizmut tuzlarının mukozal prostoglandin sentezini, mukozal bikarbonat sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Anti *Helicobacter pylori* etkisi vardır. Bu nedenle *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde yerini almıştır.

Uzun süre kullanılıncı nörotoksisite riski ortaya çıkar. Özellikle böbrek hastası olanlarda dikkatli olmak gerekir. Kısa süreli bizmut kullanımında yan etki riski düşüktür.

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda bizmut kullanılan tedavilerde eradikasyon oranı, proton pompa inhibitörleri ile yapılan üçlü tedavilerden daha yüksektir ve antibiyotiklere direnç gelişmesini önlemektedir.

Bizmut tuzlarının gastrointestinal kanalda farklı birçok etkisi vardır. Bizmut tuzları asit ortamda bizmut oksit olarak presipite olur ve sindirim kanalı mukozası üzerinde sıkı bir tabaka oluştururlar. Bizmut oksitin inflamatuvar natürdeki granülasyon sürecindeki dokuya özel affinitesi vardır (peptik ülser tabanı gibi). Bizmut tuzları, klorid iyonunu bağlayarak insoluble bizmut oksikloridin teşekkülüne yol açar.

Bizmut tuzları Enterekok, Stafilokok, Psödomonas türlerinin üremesini inhibe ederler. Bizmut, mide ve intestinal motiliteyi azaltır. İntestinal kasılmaları azaltır, intestinal transit zamanını ise uzatır.

Bizmut iyonu mide ve barsakta direkt olarak mukus sekresyonunu uyarır. Bizmut iyonu protein ve protein prekürsörleri ile şelasyon (chelation) yaptığından pepsinin rolünü azaltır.

Bizmut tuzları oral alımından sonra iyi absorbe olmaz, ve bu tuzlar gaitayı siyaha boyar. Bizmut tuzları ilaç geçimsizliğine yol açmazlar ve ilaçların absorpsiyonunu inhibe etmezler. Bununla beraber bizmut tuzları ile birlikte başka ilaçları birlikte vermekten sakınmakta yarar vardır. Bizmut tuzları pH 1-6 arasında etkilidir. Optimum etkisi pH 4'ün altındadır. Bizmut preparatları yemekten en az 1 saat önce veya yemekten 1 saat sonra alınmalıdır (peptik ülser tedavisinde).

### **Helicobacter pylori Eradikasyonunda İlk Seçenek Tedavi (First-line therapies)**

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda ilk seçenek tedavinin üçlü olması konusunda genel fikir birliği vardır. Üçlü (triple) tedavide birinci ilaç proton pompa inhibitörü (PPI) veya bizmut tuzu, ikinci ilaç Klaritromisin, üçüncü ilaç Amoksisilin olması konusunda genel kabul vardır. Üçlü tedavinin süresi konusunda ise tartışma halen devam etmektedir. Bazı araştırmacılar 7-10 günlük bir süreyi uygun görürken diğerleri en uygun sürenin 14 gün olduğunu kabul etmektedir. Üçlü tedavide proton pompa inhibitörleri ve bizmut tuzlarının etkinlik bakımından farklılığı yoktur.

Proton pompa inhibitörlerinin de üçlü tedavide birbirlerinden etkinlik yönünden farklılığı yoktur.

- Omeprazole 20 mg günde iki kez, Clarithromycine 500 mg günde iki kez, Amoxicilline 1 gram günde iki kez
- Lansoprazole 30 mg günde iki kez (veya Rabeprazole 20 mg, Esomeprazole 40 mg, Pantoprazole 40 mg günde iki kez), Clarithromycine 500 mg günde iki kez, Amoxicilline 1 gram günde iki kez
- Ranitidine Bismuth Citrate 400 mg günde iki kez, Clarithromycine 500 mg günde iki kez, Amoxicilline, 1 gram günde iki kez
- Bismuth Subsalicylate 525 mg günde dört kez, Metronidazole 250 mg günde dört kez, Tetracycline 500 mg günde dört kez

Bazı araştırmacılar üçlü tedavilerde, proton pompa inhibitörlerini ya da bizmut tuzlarını üçlü tedavi tamamlandıktan sonra 2 hafta devam etmeyi önermekteydiler.

Üçlü tedavi 2 hafta yapılırsa eradikasyon oranı 7 günlük tedaviden %7-9 daha iyidir.

Bizmut ile yapılan üçlü tedaviler antibiyotik rezistansından daha az etkilenir. Toplumlardaki klaritromisine karşı süratle gelişen direnç nedeniyle bizmut tuzları bugün ilk seçenek tedavide tercih edilmektedir.

### **Antisekretuar ilaçların Hp eradikasyonunda yeri**

Antibiyotik	Yalnız	+ H <sub>2</sub> RA	+PPI
Amoxicilline	20	35	60
Clarithromycine	40	55	70
Amoxicilline+Nitroimidazole	60	70	80
Clarithromycine+Nitroimidazole	60	80	90
Bizmut üçlü tedavi	80	90	95

Yalnız antibiyotik veya H<sub>2</sub>RA yada PPIleri ile birlikte kullanıldığında yaklaşık Hp eradikasyonu

### **Helicobacter pylori Eradikasyonunda İkincil Seçenek (Second-line Therapies)**

İlk tedavide eradikasyon sağlanamaz ise ikinci tedavide eradikasyon oldukça zorlaşır. Çünkü Hp antibiyotiklere sekonder rezistans kazanır. Bu nedenle ilk seçenek tedavide uygun tedavi uygun süre verilmelidir.

İkincil seçenek olarak bizmut tuzu, proton pompa inhibitörü ve iki antibiyotikle yapılan dörtlü tedavi gündeme gelir. Dörtlü tedavi PPI + bizmut tuzu + klaritromisin + amoksisilin (veya tetrasiklin, metronidazol) ile yapılmalı, süre de iki hafta olmalıdır. Dörtlü tedavi ile de eradikasyon sağlanamayan olgularda rezistans testi mutlaka yapılmalıdır.

Dörtlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan olgularda rifabutin + amoksisilin + PPI tedavisi seçeneği gündeme getirilebilir.

### **HELİKOBAKTER PYLORİ ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE BİZMUT TUZLARININ YERİ**

Bizmut tuzları 300 yıldan beri tıp alanında kullanılmaktadır. Başlangıçta deri lezyonlarının tedavisi yanı sıra sifilizde kullanılmıştır. Odier 1786 yılında dispepsi tedavisinde bizmut

subnitratı kullanmıştır. Bizmut tuzları gastroenterolojide yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Özellikle stomatitis, kalın barsak fonksiyon bozukluğunda (kabızlık, karın ağrısı, şişkinlik, gaz, aşırı yellenme), diyare ile seyreden hastalıklarda, peptik ülser hastalığında, fonksiyonel dispepside (Non-ulcer dyspepsia) yaygın şekilde kullanım alanı bulmuşlardır. 1982'de *Hp*'nin yeniden keşfiyle başlayan süreçte *Hp* eradikasyon tedavisinde ilk yer alan üçlü tedavide bizmut tuzları yerini almıştır.

Günümüzde birçok bizmut tuzu tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunların en önemlileri koloidal bizmut subsitrat (CBS), bizmut subsalisilat (BSS), bizmut subnitrat, ranitidin bizmut sitrat (RBC)'dir. Son zamanlarda bizmut bikalsitrat da kullanıma girmiştir.

### Bizmut Tuzlarının Kimyası

Bizmutun atom numarası 83 olup moleküler ağırlığı 208,9 daltondur. Beyaz kristal yapıya sahiptir. Bizmut +3 ve +5 değerlikli olarak bulunur. Biyolojik sistemlerde üç değerlikli formu daha stabildir.

Değişik bizmut tuzları bizmut nitrattan elde edilir. Bizmut nitrat, bizmut subnitrate hidrolize olur. Sonra bizmut subnitrat solubl bazik tuzlarla reaksiyona sokularak bizmut subkarbonat, subsalisilat, subgallat veya subsitrat elde edilir.

Tıpta kullanılan birçok bizmut tuzu suda çok az erir. Ayrıca suda eririlmesine ortamda bulunan sorbitol, tartarik asit, sitrik asit gibi maddelerin de etkisi vardır.

Koloidal bizmut subsitrat suda çözündüğü zaman bizmut, sitrat ve hidroksi gruplarından oluşan partiküller ortaya çıkar. Koloidal bizmut subsitratdan mide suyunda en iyi düşük pH'larda bizmut oksiklorid ve sitrat husule gelir. Bu da pre-

sipite (çöker) olur. Ortamda sulfidril içeren sistein ve glutatyon olursa bu mukozal yüzeye çökme olayı bozulur. Bizmut subsalisilat ise tam aksine mide suyunda insolubl bizmut oxy formuna dönüşür.

Ranitidin bizmut sitrat, Ranitidin ve bizmut sitrat karışımından farklıdır. Ranitidin bizmut sitrat sulu ortamda oldukça solubldür. Maksimum eriyebilirliği pH 4 ve üstünde görülür. Bu diğer bizmut tuzlarında da benzerdir. Bizmut tuzlarının midede optimum eriyebilirliği pH 4 ile 7 arasındadır.

### Bizmut Tuzlarının Farmakolojisi

Bizmut tuzları etkilerini üst gastrointestinal kanalda lokal olarak gösterirler. Lokal farmakolojik etki ilacın mukoza tarafından tutulması ile ortaya çıkar. Bizmut tuzlarının sistemik farmakokinetiği de önemlidir. Çünkü bizmutun potansiyel toksitesi göz ardı edilmemelidir. Bizmut bileşiklerinin oral alımından sonra midede bizmut sitrat, bizmut oxychlorid ve diğer bizmut tuzları oluşur. Bu bizmut tuzları mide mukusu tarafından yakalanır. Aynı zamanda ülserin tabanındaki proteine de bağlanırlar. Bizmut tuzlarının mukus tarafından yakalanması mide pH'ından etkilenmektedir. Bizmut iyonları biyolojik sistemde sülfür atomlarına da bağlanarak bizmut-thiolat komplekslerini oluşturur.

Bizmut tuzlarının oral alımından sonra mide mukozasındaki konsantrasyonu ölçülebilmektedir. Koloidal bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat, ranitidin bizmut sitrat'ın oral alımından sonra mukozal bizmut konsantrasyonu *Hp* eradikasyonu için gerekli minimum inhibitör konsantrasyondan daha fazladır.

Midenin mukus ve mukozasındaki bizmut seviyesi 3 saat sonra süratle düşer. Çünkü mukusun süratle yenilenmesi nedeniyle böyle bir durum ortaya çıkar.

### Gastroenterolojide kullanılan bizmut tuzları

Bizmut Bileşiği	Endikasyon
Bizmut subnitrat	İrritabl barsak sendromu, mide hastalıkları, kabızlık
Bizmut subgallat	Gaita'yı şekillendirmek, kokusunu gidermek için, ileostomide
Bizmut fosfat	Değişik gastrointestinal hastalıklar
Aluminat	
Subkarbonat	
Bizmut subsalisilat	Turist diyaresi (Prevantif), dispepsi, <i>Hp</i>
Koloidal bizmut subsitrat	Peptik ülser hastalığı, fonksiyonel dispepsi, <i>Hp</i>
Ranitidin bizmut sitrat	Peptik ülser hastalığı, dispepsi, <i>Hp</i>

## Bizmut tuzlarının özellikleri

Bileşik	Eriyebilirlik	Bizmut içeriği (%)	Absorbsiyon
Bizmut subkarbonat	Suda insolubl	80-82,5	Çok az
Bizmut subnitrat	Suda insolubl	72-79	Çok az
Bizmut aluminat	Suda insolubl	54,4	Çok az
Bizmut subsalsiat	Suda insolubl	56,5-60	Çok az
Ranitidin bizmut sitrat	Suda solubl	50	Çok az
Kolloidal bizmut subsitrat	Suda solubl	52,5	Az
Bizmut subgallat	Yağda erir	46-53	Yüksek

Bizmut bileşiklerinin oral alımını takiben bizmut absorpsiyonu çok çok azdır. Bizmut tuzlarının absorpsiyon mekanizması net olarak bilinmemektedir. Çoğunun üst sindirim sisteminde olduğu düşünülmektedir. Bizmut tuzlarından kolloidal bizmut subsitrat ve ranitidin bizmut sitratın mide mukozası tarafından yakalandığını elektron mikroskopik çalışmaları ortaya koymuştur. Kolloidal bizmut subsitrat ve ranitidin bizmut sitratın oral alımını takiben absorpsiyonu düşüktür ve alınan dozun %0,5'inden azdır. Bizmut tuzlarından suda daha çok eriyenler (CBS, RBC vs...) inorganik solubl olmayan bizmut tuzlarından (bizmut subnitrat, bizmut subsalsiat) daha çok absorbe olurlar. Bizmut subnitrat ve bizmut subsalsiat minimal miktarda absorbe olur. Bizmut absorpsiyonunda bileşiğin fiziko-şimik özellikleri, bileşiğin formülasyonu yanı sıra diyetle ait faktörlerin de rolü vardır.

Kolloidal bizmut subsitratın oral yutma formülasyonunu takiben bizmut plazma konsantrasyonu çiğneme tabletindekinden daha yüksektir. Fazla miktarda thiol içeren diyet bizmutu bağladığı için absorpsiyon azalır. Birlikte antiasit alınması da bizmut absorpsiyonunu azaltır.

Kolloidal bizmut subsitrat ve ranitidin bizmut sitratın tek ve multipl dozlarından sonra plazma bizmut konsantrasyonu çok düşüktür. Tek doz (BSS, RBC, CBS) bizmut preparatından sonra maksimum plazma bizmut konsantrasyonu 30 ng/ml'den azdır [RBC 400 mg 4 ng/ml, CBS (çiğneme) 15 ng/ml]. Multipl dozdan (28 gün) sonra ise plazma maksimum bizmut seviyesi RBC 800 mg 2x1 için 10 ng/ml, CBS 240 mg 2x1 için 32 ng/ml'dir. Elde edilen değerler minimum toksite seviyesi olan 100 ng/ml altındadır.

Absorbe olan bizmut, plazma proteinlerine bağlanır ve tüm dokulara dağılır (özellikle böbrek ve karaciğer olmak üzere).

Hayvan çalışmalarında uzun süre kullanıldığında beyinde ve adalede çok az miktarda tespit edilmektedir.

Oral olarak alınan bizmut tuzlarının çoğu gaita ile atılır. Absorbe olan bizmutun çoğu 24 saatte idrarla atılmaktadır. Absorbe olan bizmutun yaklaşık %10'u feçeste saptanır, bu biliyer yolla sekrete edilen bizmut kaynaklıdır.

Ciddi böbrek hastalığı bizmut farmakokinetiğini etkilemektedir. Kronik böbrek hastalığı olanlara verilmesi uygun olmayabilir. Bizmut farmakokinetiği üzerine yaşın bir etkisi yoktur. Ciddi karaciğer hastalığı olanlarda biliyer ekskresyon azalacağından teorik olarak bizmut birikimi olabileceği düşünülmelidir.

### Bizmut Tuzlarının Antibakteriyel Etkileri

Bizmut tuzlarının *E. Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholera*, *Campylobacter jejuni* ve *Yersinia* gibi birçok gastrointestinal patojenlere karşı antibakteriyel etkileri vardır. Ayrıca bizmut tuzlarının Rota-virüs ve diğer enterik virüslere karşı da etkisi mevcuttur. Bizmut subsalsiat (BSS) ve kolloidal bizmut subsitrat (CBS) *Hp* çoğalmasını inhibe ettiği gösterilen ilk bizmut bileşikleridir. Ranitidin bizmut sitrat da in vitro anti-*Hp* etkisine sahiptir. Test edilen *Hp*'nin %90'ının üremesini önleyen bizmutun minimal inhibe edici konsantrasyonu (MIC<sub>90</sub>) %4 ile %20 ng/l arasındadır.

### Bizmut tuzlarının in vitro anti-*Hp* aktiviteleri

Bileşik	MIC <sub>90</sub> ng/l
Bizmut subsitrat	4
Kolloidal bizmut subsitrat	32
Bizmut subsalsilat	64
Ranitidin bizmut sitrat	16
Bizmut subgallat	32
Bizmut subnitrat	> 128

MIC= Minimal inhibe edici konsantrasyon

Yapılan çalışmalar in vitro CBS ve diğer antibiyotiklerin özellikle beta-laktamlar ile sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ranitidin bizmut sitratın da antibiyotikler ile sinerjizm gösterdiği gösterildi. RBC özellikle klaritromisin ile sinerjizm göstermektedir. In vitro klaritromisine rezistans *Helicobacter pylori* suşlarının ortama ranitidine bizmut sitrat ilave edilince duyarlı hale geldiği görüldü. Bizmut tuzlarının *Helicobacter pylori*'de yaptığı hasarın etki mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır.

Bizmut tuzları muhtemelen birçok mekanizma ile antibakteriyel etki göstermektedir.

- Bakteri hücresinin duvarının sentezinin inhibisyonu
- Hücre membranının fonksiyonunun inhibisyonu
- ATP sentezinin inhibisyonu gibi

Elektron mikroskopik araştırmalar, bizmutun bakteri duvarı ve periplazmik membran ile kompleksler oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bizmut tuzlarının *Helicobacter pylori*'nin ürettiği birçok enzimi (üreaz, katalaz, lipaz vs) inhibe ettiği de ortaya konmuştur. Böylece lokal ortamı değiştirerek *Hp*'nin çoğalmasına ve mide yüzey epiteline yapışmasına da mani olmaktadır. Elektron mikroskopisi ile yapılan ince detay çalışmalar bizmut komplekslerinin bakteri duvarına ve periplazmik alana (iç ve dış membran arası) bağlandığını, bunun da bakteride balonlaşma ile yapısal bozukluklara yol açtığını ortaya koymuştur.

Bizmut tuzları ile yapılan klinik çalışmalar monoterapinin *Hp*'nin üremesini supresse ettiğini, düşük oranda da olsa era-

#### Bizmut tuzlarının bakterisidal etki mekanizmaları

- Bakteri duvarı ve periplazmik alanda kompleks oluşturması
- *Hp* enzimleri (üreaz, katalaz, lipaz, fosfolipaz) inhibe etmesi
- ATP sentezini inhibe etmesi
- *Hp*'nin epitele yapışmasına mani olması

dikasyon sağladığını ortaya koymuştur. Bizmut tuzları yalnız başına kullanıldığı zaman (monoterapi) %0-32 arasında eradikasyon sağlamaktadır. Bizmut tuzlarının diğer antibiyotiklerle (tetrasiklin, nitroimidazol, amoksisilin, klaritromisin) birlikte kullanılması eradikasyonda başarıyı arttırmaktadır.

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda arzu edilen başarı oranının %90'ın üstünde olmasıdır. Daha düşük eradikasyon oranları *Hp* rezistans suşlarının artmasına neden olur. *Hp*'ye yönelik tedavideki kombinasyonlar (üçlü) bazen istenilen başarıyı gösterememektedir. Bunun en önemli nedeni *Hp*'nin bazı antibiyotiklere rezistans kazanmasıdır.

*Hp*'de bizmut tuzlarına karşı ne primer ne de sekonder (kazanılmış: acquired resistance) rezistans geliştiği bildirilmemiştir. Bizmut tuzları *Hp*'nin nitroimidazollere karşı direnç kazanmasını azaltmaktadır ya da önlemektedir.

İn vitro çalışmalar bizmut tuzlarının klaritromisin rezistans *Hp* suşlarına karşı klaritromisinin antibakteriyel etkisini güçlendirdiğini göstermektedir. Yani klaritromisine rezistans kazanmış *Hp* suşları bizmut ve klaritromisinle tedavi edilince direnç kırılmaktadır.

Bizmut tuzları *Hp* eradikasyonunda yalnız başlarına kullanılmamalıdır. En akılcı yaklaşım iki farklı antibiyotik de ilave ederek 2 haftalık üçlü tedavi yapmaktır. Böylece %90'ın üstünde eradikasyon sağlanabilir.

#### Bizmut Tuzlarının Gastro-Duodenal Bölgeye Etkileri

Bizmut tuzlarının diğer gastrointestinal patojenlere olduğu gibi *Hp*'ye karşı da in vivo ve in vitro antibakteriyel etkileri vardır. Mide ve duodenum mukozasına lokal etkileri de mevcuttur. Bizmut tuzlarından BSS, CBS, RBC'in sitoprotektif etkisi yani mide-duodenum mukozasını zararlı etkilerden koruduğu birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Sitoprotektif etkileri muhtemelen prostaglandinler, epitelial growth faktör (EGF) ve mukozal bikarbonat sekresyonunu arttırmalarından

Bizmut tuzlarının yalnız başına (monoterapi) kullanıldığı zaman *Hp* klerensi (clerance) ve eradikasyon oranı

Bileşik	Doz/gün (mg)	Tedavi süresi (hafta)	Klerens (%)	Eradikasyon (%)
BSS	3x270	4	66	0
CBS	4x120	4	59	20
Bizmut aluminat	3x300	3	57	-
RBC	2x800	4	-	2

(Clerance=Supresyon) BSS: Bizmut subsalisilat. CBS: Kolloidal bizmut sitrat. RBC: Ranitidine bizmut sitrat.

kaynaklanmaktadır. Bunlar mide suyundaki pepsin aktivitesini de inhibe etmektedirler. RBC ve CBS mide mukusunu luminal peptik aktiviteden korumaktadır.

Deneysel hayvan modelleri ve insan çalışmaları bizmut tuzlarının hem mide hem de duodenum ülserini iyileştirici etkisini göstermiştir.

Bizmut tuzlarının non-steroid antiinflamatuar (NSAI) ilaçların ve alkolün mideye kötü etkilerini de önlediği ortaya konmuştur.

Ranitidin bizmut sitrat mide asidini inhibe edici özelliği yanı sıra sitoprotektif olması ve antibakteriyel etkiye sahip olması nedeniyle diğer bizmut tuzlarına tercih edilmektedir. İlaça tahammülün iyi olması ve yan etkilerinin az olması da RBC'ın tercih edilmesindeki faktörlerdir. Ayrıca birçok çalışma RBC'ın *Hp*'nin antibiyotiklere karşı direnç kazanmasını da önlediğini göstermektedir. Bugünkü veriler RBC'ın gastrik ülser, duodenal ülser ve *Hp* eradikasyonunda öncelikli yeri olduğunu ortaya koymaktadır.

Ranitidin bizmut sitrat 400 mg b.d ve klaritromisin 250 mg q.d.s (veya 500 mg t.d.s) ile %82-94 eradikasyon sağlanmaktadır (intention to treat). Bu çalışmada RBC 1 ay, antibiyotik 2 hafta verilmiştir. Bir diğer çalışmada ise RBC 400 mg b.d ve klaritromisin 500 mg b.d ile %96 *Hp* eradikasyonu bildirilmiştir. RBC, klaritromisin, amoksisilin kombinasyonunun 2 hafta uygulanması ile ülkemizde %96 eradikasyon elde edilmiştir.

### **Bizmut Tuzları Konusunda Önemli Bilgiler**

- Bizmut tuzları lokal gastro-intestinal etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.
- Bizmut tuzlarının peptik ülser hastalığı, gastritis, dispepside, diyarede etkili olduğu yüzyıldır bilinmektedir.
- Oral olarak alınan bizmut gastro-intestinal kanalda lokal olarak etki eder ve %99'u gaita ile atılır (bu nedenle gaita siyah renk alır).
- Bizmut tuzları vücutta metabolize olmaz, kana geçen küçük miktardaki bizmut böbrekler ve safra ile atılır. Safra ile atılan bizmut enterohepatik sirkülasyona girebilir.
- Kolloidal bizmut subsitrat'ın renal klerensi  $50 \pm 18$  ml/dakikadır (mean  $\pm$  50). CBS'in safra klerensi renal klerensin %90'ı ( $89 \pm 52\%$ ) kadardır. Total klerens ortalama 95 ml/dakikadır (50 ml/dakika renal, 45 ml/dakika biliyer).

- Biyoyararlılık; ilacın oral (doz) alınımından sonraki sistemik dolaşımdaki konsantrasyonun, intravenöz dozdan sonraki konsantrasyona oranıdır. Biyoyararlılık bazen ilacın oral alınımından sonra metabolize olmayan idrarla atılan total ilacın intravenöz verildikten sonraki idrardaki miktara oranı olarak da saptanabilir. Bu yöntem ilaç yalnız böbrekler yoluyla elimine ediliyorsa uygulanır.

Bizmut tuzlarının idrarla atılımı ihmal edilebilir miktardadır. Ortalama verilen dozun %0,16'sı kadardır. Şayet safraya atılan bizmut enterohepatik sirkülasyona girmemiş olsa biyoyararlılığı %0,28 olurdu. Bu bulgu bizmutun ihmal edilebilir miktarda emilime uğradığını göstermektedir.

- Kolloidal bizmut subsitrat (2x240 mg) alınırsa kan bizmut konsantrasyonu 9,6 ng/ml olarak saptanmaktadır.
- Hillemand ve birçok araştırmacı 50-100 ng/ml bizmut seviyesini (safety levels) güvenilir, 100 ng/ml seviyesini ise (alarm level) toksisite olasılığı olarak kabul etmektedirler.
- CBS ile yapılan uzun süreli tedavilerde bile bizmut ensefalopatisine neden olacak kan seviyeleri saptanmamıştır.
- Bizmut tuzları lokal etkileri nedeniyle tıpta kullanım alanı bulduklarından parenteral kullanılmamıştır. Tarihte 1920'li yıllarda sifiliz tedavisinde intravenöz kullanılmıştır.
- 1970'li yıllarda Fransa ve Avustralya'da bizmut nörotoksitesi olguları bildirildi. Yapılan analizlerde bu olguların çoğunda bizmut subnitrat ve bizmut subgallat kullanıldığı tespit edildi. Ayrıca bu olguların aylar, yıllar boyu bizmut tuzu kullandıkları görüldü.
- Kan bizmut seviyesi ile kullanım süresi arasında da bir korelasyon saptanmamıştır.
- Önerilen doz ve sürelerde bizmut subsalisilat, CBS ve RBS güvenilir ilaçlardır.
- Bizmut subkarbonat hariç diğer bizmut tuzlarının asit nötralize edici özellikleri yoktur.
- Bizmut tuzlarının midenin asit sekresyonuna ve sekresyon volümüne hiçbir etkileri yoktur.
- Kolloidal bizmut subsitrat pepsin aktivitesini inhibe etmekle birlikte pepsinojen sekresyonu üzerine etkisi yoktur.
- Bazı araştırmalar CBS'in safra tuzlarını bağladığını ortaya koymuştur. In vitro çalışmalar bağlanmanın konjuge safra

tuzları ile olduğunu düşündürmektedir (proksimal barsakta bulunan esas safra tuzları konjuge olanlardır).

- CBS mide mukusunun sekresyonunu arttırmaktadır. CBS mide mukusuna bağlanmaktadır. Hidrojen iyonunun geriye diffüzyonuna mani olur.
- Bizmut tuzları potent ve non-spesifik enzim inhibitörüdürler. Bizmut tuzları bakteriyel enzimleri de inhibe etmektedirler. Gastrik ve bakteriyel orijinli enzimlerin mukusun glikoprotein yapısını bozarak jel yapısının kaybolmasına yol açtığı kabul edilmektedir. Mukus jel tabakası intraluminal asitin geriye diffüzyonuna mani olarak lümen ve epitel arasındaki (lümende pH 1-1,5, epitel apikal membranında pH 7'dir) pH farklılığının idamesinde rol oynar.
- Bizmut tuzları bakteriyel fosfolipazı da güçlü bir şekilde inhibe etmektedirler. Bu enzim mukus tabakasında bulunan fosfolipitleri parçalamaktadır.
- CBS oral alındıktan 1-2 saat sonra mide mukozası yüzeyinde, ülser içinde ve çevresinde görülür. CBS'nın intestinal epiteli örten mukus glikoprotein tabakasına bağlandığı görülmektedir. CBS inflamatuvar bölgedeki proteinler ile kompleks teşkil etmektedir. Bu durum bizmut'un sitrat bileşikleri için geçerlidir.
- Epidermal büyüme faktörü (Growth Factor) tükrük bezleri ve duodenumda bulunan Brunner bezlerinden salgılanır. Trofik aktiviteye sahip olduğundan mukozal lezyonların iyileşmesine katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar CBS'in EGF'nin ülser çevresinde toplanmasına yol açtığını göstermektedir.
- CBS üst gastro-intestinal mukozada endojen prostaglandin (PGE2) sentezini arttırmaktadır.
- CBS mide fundusundan ve duodenumdan alkali sekresyonunu arttırmaktadır.
- CBS ve ranitidine bizmut sitrat sitoprotektif etkiye sahiptir. Yani mide-duodenum mukozasını zararlı ajanların etkisinden korumaktadırlar.
- Bizmut tuzları antibakteriyel etkiye sahiptir.
- Bizmut tuzları Hp'nin epitele yapışmasına mani olurlar. Hp membranında fragmantasyon gibi dejeneratif deği-

şikliklere yol açarlar. Hp'de vakuolizasyon ve intrasellüler içeriğin yoğunlaşması gibi değişikliklere yol açarlar. Bizmut partikülleri bakteri membranının dış bölümünde yerleşmekle birlikte bakteri içinde hasar husule getirmektedir. Bizmut bakterinin iç ve dış komponentlerinin birbirinden ayrılmasına yol açmaktadır. Bu değişikliklerin irreversibl olduğu düşünülmektedir.

- Rauws ve Týtgat yaptıkları çalışmada CBS ile tedavi edilen olgulardan 151'inden 50'sinde (%33) tedavi bitiminde Hp saptamamıştır (clearans). Bu 50 olgunun takibinde 40'ında enfeksiyon tekrar ortaya çıkmıştır (ekzaserbasyon). Yapılan DNA analizleri tedavi öncesi ve sonrası saptanan bakterilerin aynı suş olduğunu ortaya koymuştur. Böylece ekzaserbasyon kanıtlanmıştır. Bu çalışmada CBS ile eradikasyonun %6,6 oranında olduğu saptanmıştır.
- Goodwin 1988'de tinidazol'e karşı rezistans geliştiğini bildirdi. Tedaviden önce %17 olan rezistansın, tinidazol monoterapisinden sonra %70'e çıktığını gördü. CBS ile bu direnç gelişiminin önlenebileceğini de ortaya koymuştur.
- CBS'in yerini bir zamanlar ranitidin bizmut sitrat olsa da o da yerini bizmut bizmut subsalisilata bırakmıştır. Bu tuzların klaritromisin ile birlikte sinerjik etki gösterdiği ve direnç gelişimini önlediği birçok çalışma ile ortaya konmuştur.

*1990'lı yıllarda PPI'ların Hp eradikasyonunda antibiyotiklerin etkinliğini arttırdığı gündeme gelince bizmut tuzlarının Hp tedavisindeki öncülüğü ortadan kalktı. 2000'li yıllara gelindiğinde ise Helicobacter pylori'nin özellikle klaritromisine ve metronidazole karşı direnç kazanması nedeniyle Hp eradikasyonunda istenilen başarı elde edilemedi, böylece bizmut tuzları yeniden gündeme geldi ve ilk seçenek tedavide yerini aldı. Bugün genel kanı; ilk seçenek olarak bizmutlu dörtlü tedavi (Bizmut + PPI + Tetrasiklin + Metronidazol) 14 gün uygulanmalı ya da yüksek doz ikili tedavi (PPI 4x1 + Amoksisilin 750 mg 4x1) 14 günlük protokol uygulanmalıdır (Amoksisilin 750 mg ya da 500 mg kullanılabilir). H. pylori enfeksiyonundan korunmak için aşı çalışmaları umut vericidir. Hem koruyucu hem de tedavi edici özelliklere sahip aşı çalışmalarına destek olunmalıdır. Çünkü H. pylori enfeksiyonu çok önemli bir sağlık sorunudur.*

## Helikobakter pylori Eradikasyonunda Yaşanan “Kaos”un Nedenleri ve Çözümü

### Hp Tedavisi

Tedavi	Eradikasyon (%)
<b>Mono Terapi</b>	
CBS	22
Amoksisilin	20
Klaritromisin	42-54
<b>Dual Terapi</b>	
PPI+Amox.	20-62
<b>Triple Terapi</b>	
CBS+Amox.+Met.	70-90
PPI+K.+Amox.	85-95
<b>Quadruple Terapi</b>	
PPI+Bizmut+İki antibiyotik	95

1995

### Hp Tedavisi (AÜTF Gastroenteroloji)

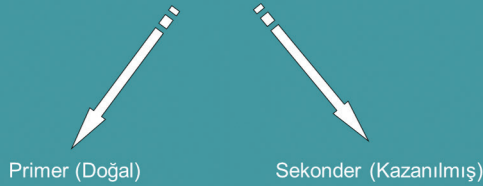
Tedavi	Süre	Eradikasyon (%)
<b>İkili</b>		
O+Amox	2 hafta	50
O+Klar.	2 hafta	70
<b>Üçlü</b>		
PPI+Klar.+Amox	1 hafta	72
PPI+Klar.+Amox	2 hafta	90
RBS+Klar.+Amox	2 hafta	91

1995

### H. pylori Eradikasyon Tedavisinde Başarısızlık Nedenleri

- ✓ Hekimin dirençli olması
- ✓ Hastanın uyumsuz olması
- ✓ Antibiyotiklere direnç gelişmesi
  - ✓ Dirençli suşlar (primer)
  - ✓ Duyarlı ve dirençli suşların birlikteliği
  - ✓ Direnç gelişimi (sekonder)
- ✓ Hp ile birlikte olan hastalıklar
  - ✓ Fonksiyonel dispepsi <PU <MALT
- ✓ Bakteriye ait virulans faktörleri
  - ✓ Cag A negatif suşlar
- ✓ Sitokrom p 450 2 C19 polimorfizmi (Asya'da %15). "Intermediate or poor metabolizers" PPI'li tedavide başarıyı artırır. Hızlı metabolize edenlerde negatif etki
- ✓ Hp'nin fizik ve şimik streslere karşı metabolizma, morfoloji ve üreme özelliklerini değiştirerek coccoid forma geçmesi

### Hp'nin Antibiyotiklere Direnci



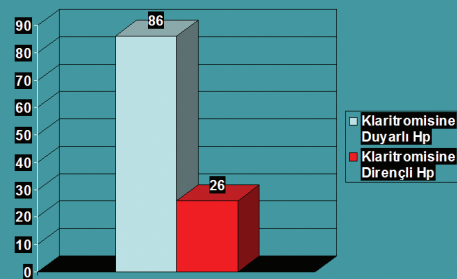
### Bakteriyel Direncin Mekanizması

Mekanizma	Antibiyotik
Antibiyotiğin penetre olamaması	Tüm antibiyotikleri ilgilendirir
Hedefin değişime uğraması	Makrolidler Kinolonlar Aminoglikozidler B-laktamlar Rifampin Tetrasiklin
Antibiyotiğin enzimatik inaktivasyonu	B-laktamlar Aminoglikozidler
Antibiyotiğin penetrasyondan sonra atılması ("active efflux")	Tetrasiklin

### Hp'de Antibiyotiklere Direnç Oluşması ile İlgili Genlerdeki Nokta Mutasyon ve Genetik Olaylar

Antibiyotik	İlgili Gen	Görülme Sıklığı %
Makrolid'ler	23S rRNA	0-20
Metronidazol	rdx A, frx A	10-90
Kinolon'lar	gyr A	0-10
Rifamisin'ler	rpo B	0,5
Amoksisilin	PBP-1A	Nadir
Tetrasiklin	16S rRNA	Nadir

### Üçlü Tedavide Hp Eradikasyonu % (PPI+Klar+Amox)





### Hp'de Klaritromisine karşı rezistans (%)

AÜTF Gastroenteroloji (1994) (Şahin, Özden ve Ark.- Disk difüzyon yöntemiyle)	%7
AÜTF Gastroenteroloji (1997) Primer Direnç	%0
AÜTF Gastroenteroloji (1997) Sekonder Direnç	%3,2
EÜTF Gastroenteroloji (1998) (Büke, Aydın ve Ark.- Disk difüzyon yöntemiyle)	%0

### Hp'de Klaritromisine karşı rezistans (%)

İşıksal ve ark. (Çukurova Tıp 2003) (0,25 mcg/ml, Agar dilüsyon)	%6
İşıksal ve ark. (Çukurova Tıp 2003) (0,125 mcg/ml, Agar dilüsyon)	%18
Çırac ve ark. (Gazi Tıp 2003) (PCR)	%16,3

### 2003 UGH Farklı Tedavi Protokollerinde Hp Eradikasyonu (%)

Araştırmacılar	Şehir	İlaçlar	Süre	%
Kayaçetin ve ark.	Konya	P+K+A	2 hf	76,4
		O+K+A	2 hf	68,4
		RBS+K	2 hf	66,8
Gülter ve ark.	Kırıkkale	L+K+A	2 hf	56,5
Karahan ve ark.	Ankara	L+K+A	2 hf	72
Uygun ve ark.	Ankara	L+K+A	2 hf	69,2
Uygun ve ark.	Ankara	P+K+A	2 hf	70

### 2003 UGH Farklı Tedavi Protokollerinde Hp Eradikasyonu (%)

Araştırmacılar	Şehir	İlaçlar	Süre	%
Çolakoğlu	Adana	O+K+A	2 hf	71
		O+K+A	1 hf	62,3
		O+T+A	2 hf	84,6
Altınbaş ve ark.	Mersin	O+K+A	2 hf	41
		L+K+A	2 hf	43,5
		P+K+A	2 hf	47,5

### 2003 UGH Farklı Tedavi Protokollerinde Hp Eradikasyonu (%)

Araştırmacılar	Şehir	İlaçlar	Süre	%
Alkim-İşcan	İstanbul	O+K+A	2 hf	70
		L+K+A	2 hf	67
		P+K+A	2 hf	67
		RBS+K+A	2 hf	87

RBS: 4 hf kullanılmış. Stool antijen testi kullanılmış.

### Bizmut Tuzlarının Tarihçesi (I)

- ✓ 18. yüzyılın sonları 19. yüzyılın başları Bizmut subnitrat; mide ve kolon hastalıklarında kullanıldı.
- ✓ "Pyrosis and cardalgia (heartburn)"da etkili bulundu.
- ✓ 1848 USA "Nervous disorder of stomach"
- ✓ 1868 Kussmaul "gastric ulcer"
- ✓ 1864 Ogle "Non-ulcer dyspepsia"de Bizmut subnitratı kullandı.

### Bizmut Tuzlarının Tarihçesi (II)

- ✓ 1901 Bizmut Subsalsilylate "Cholera infantum"
- ✓ 1918'de yaygın şekilde kullanıma girdi (Pepto-Bismol)
- ✓ 1916 Antispirochetal etki
- ✓ 1921 Deneysel sifilizde (tavşan) kür sağlandı.
- ✓ 1935'e kadar sifiliz-bizmut konulu binlerce yayın
- ✓ 1935 SÜLFONAMİD devri başlar.

### Bizmut Tuzlarının Tarihçesi (III)

- ✓ Penisilinin keşfi ve onu izleyen antibiyotikler bizmut tuzlarının antimikrobiyal etkisini unutturdu.
- ✓ 1970'li yıllarda birçok ülkede yaygın şekilde kullanıldı.
- ✓ 1982 Hp'nin keşfiyle yıldızı parladı. Sonra gündeme PPI geldi.

### Gastroenteroloji'de Bizmut Tuzları:

Bizmut bileşiği	Endikasyon
Bizmut subnitrat	İrritabl kolon, konstipasyon, mide hast.
Bizmut subgallat	Kolostomi, ileostomide gaitayı şekillendirici ve koku giderici
Bizmut fosfat, aluminat, subkarbonat	Çeşitli gastrointestinal hastalıklarda
Bizmut subsalisilat	Turist diyaresi (preventif), dispepsi, <i>Hp</i> için
Kolloidal bizmut subsitrat	Peptik ülser, dispepsi, <i>Hp</i>
Ranitidin bizmut sitrat	Peptik ülser, <i>Hp</i>
Bizmut biskalsitrat	<i>Hp</i>

### Bizmut'un Bakterisidal Etkisi

- ✓ Bakteri duvarında ve periplazmik bölgede kompleks oluşturur.
- ✓ Üreaz, katalaz, lipaz, fosforilazı inhibe eder.
- ✓ ATP sentezini inhibe eder.
- ✓ *Hp*'nin epitele yapışmasını inhibe eder.

### Farklı Tedavi Protokollerinde *Hp* Eradikasyonu (%) Birinci Basamak Tedavi

Araştırmacılar	Şehir	İlaçlar	Süre	%
Özden ve ark. (1998)	Ankara	RBS+K+A	2 hf	91
Aydın ve ark. (1999)	İzmir	RBS+K+A	2 hf 1 hf	96,5
Çınar ve ark. (2003)	Ankara	RBS+K+A	2 hf	95,9
Özden ve ark. (2010)	Ankara	CBS+T+M	2 hf	92,3

RBS: Ranitidin bizmut sitrat. CBS: Kolloidal bizmut sitrat. K: Klaritromisin. A: Amoksisillin. T: Tetrasiklin. M: Metronidazol.

### PPI'lı Üçlü Tedavide Eradikasyon Sağlanamayan Olgularda Alternatif Tedavi Sonuçları İkinci Basamak Tedavi

Tedavi Seçeneği	Süre	Eradikasyon(%)
RBS+Tetrasiklin+Tinidazol	2 hafta	82
RBS+Minoksilin+Amoksisillin	2 hafta	90
PPI+Rifabutin+Amoksisillin	10 gün	79
PPI+Siprofloksazin+Amoksisillin	1 hafta	25

Francis Mégraud, Barry J. Marshall  
Gastroent. Clin. North Am. 29,4,2000



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)  
(1694-1778)

Gençleri bırakınız dünyayı hayal ettikleri gibi görsünler,  
büyüyünce nasıl olsa olduğu gibi göreceklerdir.