

# Gastroenterojide bizmut tedavisi: Dünü bugünü

Dr. Emin ALТИPARMAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Bizmut preparatları çeşitli gastrointestinal hastalıklarda yaklaşık iki yüzyılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Oral bizmutun medikal amaçlı kullanımı 18.yüzyıl sonlarına kadar dayanmaktadır. Bu tarihlerde İngiltere'de mide ve barsakların spazmodik ağrularının giderilmesi amacıyla kullanılmıştır. 1848'de ABD'de midenin nörotik kökenli rahatsızlıklarında denenmiştir. 1868'de "Kusmaul" gastrik ülserdeki yararlılığına ilk kez dikkat çekmiştir. 1901'de bizmut subsalisalit kolera infantum tedavisinde kullanılmıştır. 1900'lerin başlarında yaygın olarak piyasaya sürülmüştür. 1916'da spiroketlere etkinliği gösterilerek sıfiliz tedavisinde kullanılmıştır. Penisilin ve diğer antibiotiklerin keşfiyle bu amaçla kullanımı terk edilmiştir. 1950'lere dek kullanımı sınırlı kalmıştır. 1950'lerde "Iyy" ve "Grosman" antiasit olarak etkisizliğini göstermişlerdir. 1970'lerden bu yana çeşitli ülkelerde çeşitli amaçlarla (gastrointestinal hastalıklarda, bizmut subgallat kolostomi hastalarında koku giderici olarak) kullanılmıştır (1-2).

## I. BİZMUT TUZLARI

Bugüne degen pek çok bizmut tuzu elde edilmiş olmakla beraber pratikte en çok kullanım alanı bulanlar bizmut subsitrat, bizmut subsalisilat, tripotasyum disitratobizmutat ve bizmut subnitrat olmuştur. Bizmut subgallat toksitesi

nedeni ile terk edilmiştir. Son yıllarda geliştirilen ranitidin bizmut sitrat da kullanılmıştır.

Bizmut radyoaktif olmayan en ağır element olup atom numarası 83, atomik ağırlığı ise 209'dur. Fosfor, arsenik ve antimonla aynı periyodik cetvelde yer alır. Bizmut nitrattan



Dr. Emin ALTİPARMAK

## **Kolloidal bizmut sitrat ile 4 haftalık tedavilerde ülser iyileşme oranı %78, Gastrik ülserde %68'dir.**

yola çıkararak bizmut subnitrat, subkarbonat, subgallat, subsalisilat ve subsitrat tuzları elde edilmiştir. Bizmut tuzları genel olarak suda erimezler. Alkali ortamlarda çözünürlük artar, asit ortamda ise presipite olurlar. Bizmut midede çözünmez formlar olan oksit, hidroksit, oksiklorit formlarına dönüşür. Sonuç olarak çoğunluğu esas olarak bizmutoksiklorit olarak midede presipitat oluştururlar. Çok az miktar bizmut intestinal enterositlerden absorbe olur. Kolonda bizmut tuzları bakteriler tarafından oluşturulan hidrojen sülfitin etkisi ile bizmut sülfit'e dönüştürülür ve gaitaya bilinen siyah rengini verir. Bizmutun % 99'dan fazlası gaita ile atılır.

Günümüze degen en çok kullanılanlar bizmut subsalisilat ve bizmut subsitrat olmuştur.

**1)Bizmut subsalisilat:** Çeşitli üst gastrointestinal semptomların giderilmesinde ve diyare tedavisinde kullanılmıştır. Mide de salisilat ayrılrak bağımsız olarak absorbe edilir. Salisilatın tamamına yakını absorbe olarak idrarla atılır. Yapılan çalışmalarında 2 haftalık tedavi dozları ile gerek salisilat, gerekse bizmut toksitesi yönlerinden toksisite sınırından çok uzak olunduğu gösterilmiştir. Bizmut subsalisilat insolubl bir kompleks olup trivalan bizmut ve salisillattan oluşur.

**2)Kolloidal bizmut subsitrat:** Sitrik asitin bizmut tuzu kompleksidir. Bizmut subsitrat mide de süratle bizmutoksit ve oksiklorite dönüşür. Kolloidal bizmut subsitrat (KBS) mide de ayırtıktan sonra glikoproteinlerle birleşerek mukusla kompleks oluşturarak ülser tabanında mekanik bir koruyucu tabaka oluşturur. H.Pyloriye karşı antibakteriyel etkisi mevcutur. Bu etki yapılan elektronmikroskop çalışmalarında bizmut komplekslerinin bakteri içinde ve bakteri hücre duvarı altında gösterilmesiyle ve sonuçta bakterinin lysis ve dejenerasyona uğraması ile gösterilmiştir. KBS'in ayrıca hidrojen iyonunun gastrik mukozadan geçişini inhibe ettiğine dair in-vitro deliller mevcuttur. KBS'in ayrıca gastrik mukozanın prostoglandin içeriğini artırdığı ve mukozal

bikarbonat sekresyonunu artırdığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Bu sitoprotektif mekanizmalar KBS'ın peptik ülserdeki iyileştiriçi etkisini ve aspirin, alkol, asetik asit gibi agresiv ajanlara karşı mukozal hasarı önleyici etkisini açıklar (1-5). Bir çalışmada KBS'in mukoza koruyucu etkisinin sukralfatdan daha güçlü olduğu gösterilmiştir. (4)

### **II.BİZMUT TUZLARININ KLINİK KULLANIMI**

Bizmut subsalisilat pekçok diyareal hastalıkta kullanılmıştır. Enterotoksikojenik e.koli suşlarına karşı seyahat edenlerin diyarelerinde infantların ve çocukların diarelerinde kullanılmıştır.

Kolloidal bizmut subsitrat (KBS) peptik ülser tedavisinde pekçok ülkede kullanılmaktadır. Ülser iyileşmesindeki etkinliği ve güvenilirliği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Ortalama d.ülser iyileşme oranı 4 haftalık KBS tedavisi ile % 78 bulunmuştur. Gastrik ülserde ise oran % 68'dir. Ülser iyileşme oranları KBS ve H<sub>2</sub>-rezeptör antagonistleri ile birbirine yakın bulunmuştur. (6-7) Relaps oranlarını belirleyen en önemli faktör ise h.pylorinin eradike edilip edilmemesidir. Akut tedaviden sonra h.pylori eradike edilmediyse relaps oranı % 85.eradike edildiye % 20 olarak bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalarında KBS ile h. pylori eradikasyon oranı % 8-45 olarak bildirilmiştir. KBS ile gastrik ülserde dört haftalık tedavilerde % 47-81 iyileşme oranları bildirilmiştir. H<sub>2</sub>-rezeptör antagonistleri ile yapılan karşılaştırmalarında gastrik ülser iyileşme oranlarının eşdeğer, hatta daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8-11) Histolojik olarak gastritis gösterilenlerde yapılan çalışmalarında KBS ile 3 haftalık tedavi ile histolojik iyileşme % 81, semptomatik düzelleme % 92 olarak bildirilmiştir (5)H.pylori eradikasyonu için bizmut tunları çeşitli antibiotiklerle kombine edilmiştir (1-2, 12). Bizmut tuzları ile çeşitli antibiotikler kombine edilerek yapılmış h. pylori eradikasyonu çalışmaları Tablo: I'de toplu olarak gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Çeşitli bizmut tuzları ve/veya antibiotik kombinasyonlarının *H pylori* eradikasyonu oranları (tedaviden en az 14 gün sonraki sonuçlar ele alınmıştır.)

Ajan	Eradikasyon (%)	Referans
Bizmut subsitrat	30-40	Lee et al (Lancet 1985; 1: 1299-302) Rauws et al (Gastroenterol. 1988; 94, 33-40)
Bizmut subbsalisilat	<10	Marshall et al. (Gastroenterol. 1990; 88 part 2: A83)
Amoxilin	20	Lee et al (Lancet 1985; 1: 1299-302)
Eritromisin (suppl 122): 42-5)	20	Parente et al. (Scand J.Gastroenterol. 1986; 21
Nitroimidazoller	0	Andreasen et al (Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1987; 95: 147-9)
Kinolonlar	0-20	Marshall et al (Gastroenterol 1988; 83: 1035)
CBS+Amoksilin	30-40	Andersen et al (Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1987: 95: 147-9)
CBS+Eritromisin	40-60	Andersen et al (Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1987: 95: 147-9)
CBS+Tinidazol	75	Rauws et al (Lancet 1990, 335: 1233-5)
CBS+tetrasiklin+Metronidazol	70-90	Goodwin et al (J.Clin Pathol. 1987; 41: 207-10)
BSS+Amoksilin	40	Eberhardt et al (Rev Infect Dis 1990 12 (suppl I s. 115-s119)
BSS+Eritromisin	30	Eberhart et al (Rev Infect Dis 1990 12 (suppl I s. 115-s119)
BSS+tetrasiklin+ Metronidazol	90	Bayerderffer et al (Scand J Gastroenterol (suppl) 1988; 142: 93-100)

### III.YENİ GELİŞTİRİLEN BİZMUT TUZLARI: RANİTİDİN BİZMUT SİTRAT (RBS)

Gastroenterolojideki son gelişmelerle peptik ülser patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu hem mide asidinin koroziv etkisinin, hem de mukozal defans mekanizmalarının *H pylori* enfeksiyonu gibi nedenlerle bozulmasının rolü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle peptik ülser hastalığının tedavisinde yeni geliştirilen ilaçlar da multipl patofizyolojik mekanizmlara bir den etki ederek, hem hızlı ülser iyileşmesinin sağlanması, hem de relapsların önlenmesi amaç edinilmiştir. Bu amaçlarla geliştirilen ilaçlardan birisi ranitidin bizmutsitrattır. (RBS). RBS ile hem asit sekresyonunun inhibisyonu hem de

*H pylori*'ye karşı antimikroial etki amaçlanmıştır. RBS ranitidinin bizmut ve sitrat kompleksi ile oluşturulan tuzudur. RBS gerek duodenal gerekse gastrik ülser hastlığında tek başına ülser iyileşmesinde, semptomların giderilmesinde etkili olduğu gibi, antibiotiklerle kombine edilerek *H pylori* eradikasyonunda da etkilidir (13).

**a)Farmokinetik:** Ranitidin bizmut sitratın bazı fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri onu ranitidin ve bizmut sitratın basit karışımından farklı kılmaktadır. Rantidin + Bizmut sitrat karışımı ile karşılaşıldığında RBS'in en belirgin özelliklerinden birisi suda çözünürlüğünün son derece yüksek olmasıdır. RBS pH 4'ün üzerinde suda serbestçe çözünür. Çözünürlük rantidin+bizmut sitrat karışımından 1000 kat daha fazladır. RBS'in çözünürlüğü pH'ın düşmesi ile azalır. Buna karşılık karışım test edilen tüm pH değerlerinde hemen hemen hiç çözünmemektedir. Ranitidin'in pepsin izoenzimlerinden herhangi birisine karşı inhibitör bir etkinliği bulunmazken RBS pepsin I'yi belirgin olarak, pepsin II, III ve IV'ü ise daha az olmak üzere inhibe eder. Bizmutsitrat ise tek başına veya ranitidin ile karışım halinde dört izoenzimin tümüne karşı inaktifdir. *H pylori*'ye karşı in-vitro etkinlikleri

**R**anitidin bizmut sitratın en önemli farmako kimyasal özelliği suda çözünürlüğünün son derece yüksek olmasıdır. Çözünürlük pH düştükçe artar.

# RBS

800 mg-gün 14-28 gün süre ile uygulandığında plazma düzeyleri toksisite sınırının çok altında kalmaktadır.

karşılaştırıldığında RBS'in MIC değeri bizmut sitrat+ranitidin karışımının MIC değerinin yarısı kadardır. Bakterisid etkinliğinde RBS'de karışımı veya tek başına bizmut sitrata nazaran daha fazla olduğu gösterilmiştir. In vivo olarak *H. pylori* ile kolonize edilmiş maymun modelinde mide mukozasından enfeksiyon eliminasyonu RBS ile basit karışımından daha etkili bulunmuştur. Sonuç olarak; bizmut çözünürlük formda *H. pylori*'ye karşı etkindir. Bizmutun mukus altındaki daha derin kriptik bölgelere serbestçe penetre olabilmesi için çözünürlük forması avantaj sağlamaktadır. Ph 2'de RBS'daki çözünürlük bizmut konsantrasyonu yaklaşık olarak 0,4-1 mg/ml olarak bulunmuştur. RBS'in rautidin ve bizmut sitrata nazaran çözünürlüğünün fazla oluşunun ona pek çok avantaj sağladığı görülmektedir (14).

RBS 200-1600mg'lık tek doz olarak verildiğinde bizmutun total dozunun ancak % 0,5'den azının absorbe olduğu ve pik plazma konsantrasyonunun 33 ng/ml yi geçmediği gözlenmiştir. 800 mg ve altındaki tek doz uygulamalarında plazma konsantrasyonları ve idrarla atılımları nisbeten sabittir ve dozla orantılı 1600 mg'lık tek doz uygulamada ise bizmut absorbsiyonunun arttığı gözlenmiştir. RBS şeklinde verilen ranitidinin farmokinetiği ise tek başına ranitidin ile olduğu gibidir ve doz bağımlıdır. Sonuç olarak tek doz araştırmalarda RBS 1600 mg dozlara kadar iyi tolere edilmektedir (15).

RBS'in uzun süreli kullanımındaki farmokinetiği üzerine yapılan çalışmalarдан ise şu sonuçlar elde edilmiştir. RBS 800 mg günde iki kez ve 28 gün süre ile verildiğinde yapılan çift kör randomize bir çalışmada 14-28 gün içinde plazma bizmut düzeylerinin kararlı düzey konsantrasyonlarına ulaştığı ve pik konsantrasyonların 19 ng/ml yi aşmadığı gösterilmiştir. Bu araştırmalarla belirtilen doz toksik dozun (50-100 ng/ml) çok altında kalmaktadır. Bu çalışmalar gerek tek doz gerekse 28 güne kadar olan uygulamalarda RBS'in bizmut toksisitesi yönünden güvenirliliğini göstermekte-

dir (16).

*b) RBS'in gastrik fizyolojiye olan etkileri;*

Bu etkiler şu şekilde özetlenebilir;

i) RBS'un mide asidi üzerine olan etkisi: Günde 2 kez (196 mg, 391 mg ve 782 mg.) RBS uygulanması ile elde edilen ortalama intragastrik asidite plasebo değerinin sırasıyla % 38, % 26 ve % 18'i olarak bulunmuştur. Günde iki kez 391 mg. RBS uygulanmasıyla elde edilen 24 saatlik asit supresyonu günde iki kez ranitidin hidroklorür ile elde edilenden (plasebonun % 24'ü) farklı değildir. (Her iki ilaçta ekivalan miktarla ranitidin baz içermektedir). Sonuç olarak RBS'in etkili bir antisekretuar etkisi mevcuttur.

ii) Postprandial plazma gastrin ve pepsinojen düzeylerine etkisi: Bilindiği gibi mide asidini baskılacak özelliği olan ranitidin buna bağlı olarak gastrin seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bir çalışmada ranitidin 300 mg günde iki kez ve RBS 800 mg günde iki kez verilen iki hasta grubu karşılaştırılmış ve yemekle uyarılmış gastrin salgısında ranitidin verilen hastaların hepsinde artış gözlenirken, RBS alan hastalarda *H. pylori* üreas aktivitesi hastaların çoğunda suprese olurken, yemekle uyarılmış gastrin salgısında artış gözlenmemiştir. Gerek ranitidin gerekse RBS ile plazma pepsinojen I ve II konsantrasyonlarında ise önemli bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir (18).

iii) Mide boşalmasına etkisi: Yapılan kontrollü bir çalışmada RBS'in tek oral dozu verilmiş 30 dakika sonra hastalara Tc. 99 m ile işaretlemiş "DPTA" (dietilentriamino-pentaasetikasit) içirilmiş sonuçta gerek ranitidinin gerekse RBS'in tek oral dozunun mide boşalma hızı üzerine önemli bir etkisi olmadığı görülmüştür (19).

iv) Mukoza koruyucu etkisi: RBS'in mukoza koruyucu etkisini araştırmak üzere yapılan bir çift kör, randomize çalışmada gruptara plasebo, ranitidin 300 mg, RBS 400 mg ve RBS 800 mg günde iki kez ve 900 mg aspirin ile birlikte verilmiş sonuçta endoskopik olarak mukozal hasar

# RBS

**400-800mg-gün 28 gün + Clarithromycin  
500 mgx2 15 gün Kombine uygulandığında *H.pylori* eradikasyonu %93,  
d. ülser iyileşmesi %95 bulunmuştur.**

"Lanza skoru" ile ("Lanza et al. Am. J. Gastroenterol. 1981; 75: 17-21) karşılaşıldığında RBS ve ranitidin hidroklorür ile aspirin modelinde gastrik ve duodenal hasara karşı anlamlı bir koruma sağlandığı görülmüştür. Mide mukozasının korunmasında RBS daha üstün bulunmuştur (20).

c) **RBS'in Klinik Kullanımı:** RBS gerek tek başına gerekse çeşitli antibiotiklerle kombine olarak d.ülser, g.ülser tedavisinde ve *H. pylori* eradikasyonundaki etkinliğini araştırmak üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Duodenal ülser

tedavisinde RBS tek başına uygulandığında dört haftalık tedavilerde % 83-90 iyileşme bildirilmekle beraber, *H.Pylori* eradikasyonu % 2-5'lerde kalmaktadır (21). Altı aylıklı tedavi sonrası kontrollerde ise nüks oranı % 40-57'dir. RBS 400 mg günde iki kez 1 ay + Klaritromisin 4x250 mg veya 2x500 mg, iki hafta süre ile uygulandığında tedaviyi takiben 1 ay sonra yapılan kontrollerde *H.pylori* eradikasyonu % 73-96, ülser iyileşmesi % 83-95 olarak bulunmuş, 6 ay sonunda nüks ise % 6-21 bulunmuştur (22-26).

**Tablo 2.** Ranitidin bismut şitratın çeşitli antibiotiklerle konbinasyon sonuçları

Ajan (mg)	H.pylori eradikasyonu U % (1 ay sonra)	iyileşme (1 ay sonra)	nüks (6 ay sonra)	ref.
RBS	% 0	% 71		Pounder et al
RBS (400x2) 28 gün + AMOX (500x4) 14 gün	% 61 % 48 % 89	% 88 % 77 ?	% 13 ?	Butruk et al. Moraiñ et al Wyeth et al.
RBS (400-800x2) 28 gün + (CLAR) (4x250) 15 gün	% 82	% 88	?	Pounder et al
RBS (400x2) 28 gün+ CLAR (500x2) 15 gün	% 93	% 95	?	Bordhan et al
RBS (400x2) 28 gün+ CLAR (250x4) 15 gün	% 94	% 89	% 6	Bordhan et al.
RBS (400x2) + METR. (400x4)	% 67	?	?	Wyeth et al.
RBS (400x2)	% 22	?	?	Wyeth et al.
SEFUR (250x4)				
RBS (400x2)+ TETR (500x4)+ METR (400x4)	% 100	?	?	Wyeth et al.
RBS (400x2)+ CLAR (250x4)+ TETR (500x4)	% 100	?	?	Wyeth et al.

**G**ünümüzde geliştirilen bismut tuzları önerilen tedavi şemaları ile toksik düzeylerden çok uzak, güvenilir ve etkin tedavi yöntemleridir.

**Tablo 3.** Çeşitli ajanlarla tedavide yan etki görülmeye siklikları

Tedavi (mg)	Yan etki görülmeye sikliği % (subjektif)	Yan etkisi insidansı % (gözlenen objektif)
Ranitidin hidroklorid (150x2, 300x2)	24	6
RBS (400x2)	25	8
RBS (400x2)+		
AMOX. (500x4)	26	11
RBS (400x2)+		
CLAR (250x4)	29	20

RBS 400 mg günde iki kez 4 hafta + Amoksilin 4x500 mg 2 hafta süre ile uygulandığında tedaviden 1 ay sonra *H.pylori* eradikasyonu % 48-89, ülser iyileşmesi % 77-88 6 ay sonra nüks ise % 13 bulunmuştur (27-28). Öte yandan tedavilerde RBS'nin 400 ve 800 mg.lık dozları arasında ve klaritromisinin 4x250 mg ve 2x500 mg uygulanması arasında sonuçlarda farklılık olmadığı görülmüştür. Gastrik ülserde ranitidinle % 76, RBS ile % 86 ülser iyileşmesi bildirilmiştir (29). RBS'in çeşitli antibiotiklerle kombinasyonu Tablo II'de özetalenmiştir. Metronidazolle kombinasyonlarda ülkemizde yapılan çalışmalarda kısa sürede % 70'lere varan resistans bildirilmiştir.

**d) Yan Etkileri:** Daha önce bismut tuzlarının uzun süre kullanımı ile görülen nörotoksisite, böbrek yetmezliği, kemik ve eklem dejenerasyonu gibi yan etkiler günümüzde uygulanan 4

haftalık tedavi şemaları ile tamamen ortadan kaldırılmıştır. 20 klinik çalışmayı değerlendiren 5000 hastalık bir metaanaliz çalışmasında RBS'in güvenilirlik profili pasebo ve ranitidin-hidroklorürden farklı bulunmamıştır. Yan etkiler (<% 1) üst solunum yolu enfeksiyonları, konstipasyon, diyare, bulantı, kusma, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Pasebo, rantidin hidroklorür ve RBS monoterapisi tedavilerinde advers reaksiyon insidansı benzerdir. RBS ile doza bağlı bir etki olduğuna dair bulgu yoktur ve bireysel advers reaksiyon hastaların % 2'sinden fazlasında görülmemiştir. İlaç amoksilin veya klaritromisin ile kombine olarak kullanıldığıda advers reaksiyon insidansı artmıştır.

Diyare en sık amoksilin ve Klaritromisinle kombin edildiğinde görülmüştür (% 6). Ağzda tat bozukluğu klaritromisinle kombin edildiğinde

**Tablo 4.** Ranitidin bismut sitrat ile bildirilen en sık görülen yan etkiler (Hasta yüzdeleri)

	RBS (n: 3548)	RHCL (n: 1740)	RBS+AMOX (n: 372)	RBC+CLAR (n: 348)	AMOX (n: 61)	CLAR (n: 120)
Başağrısı	4.5	6.0	5.6	6.9	3.3	7.5
Diare	1.9	2.0	7.0	8.0	3.3	7.5
Kabızlık	1.5	0.6	0	0.3	0	0
Bulantı-Kusma	1.5	1.1	3.0	3.2	0	1.7
Baş dönmesi	1.5	1.0	0.8	1.1	3.3	2.5
ÜSYE	1.3	1.5	1.6	0.9	0	1.7

% 6 oranında görülmektedir. Bu oran tek başına klaritromisin de % 11'dir. Yan etkiler nedeni ile ilaçın kesilmesi; RBS 200mg günde iki kez, ile % 4.6, 400 mg günde iki kez ile % 3, 800 mg ile % 3.9, ranitidin hidroklorür ile % 3, placebo ile % 2.4 bulunmuştur. RBS dozu ile ilişki görülmemiştir. RBS + Amoksisin kombinasyonunda % 4, RBS+klaritromisin kombinasyonunda oran % 3 olarak bulunmuştur. Ciddi yan etki sıklığı placebodan farklı bulunmamıştır. (% 1.6-% 1.2)

Eritromisin allerjisi olan bir hastada RBS 400 mg + klaritromisin 500 mg günde 3 kez tedavisinde anaflaktik şok görülmüştür. Çok nadir olarak transaminaz yükseliği, kişilik bozukluğu gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Dilde renk değişikliği ve koyu renkli dışkılama barsakta bizmut sülfat oluşumu ile ilgili olup

bizmut içeren ilaçların tümünde görülmektedir. Dilde renk değişikliği insidansı RBS olan hastalarda diğer gruptara nazaran daha yüksek bulunmuştur (% 6-13), doza bağlı değildir, tedavi sonrası normale döner. Keza koyu renkli dışkılama RBS ile daha fazla görülmüştür. (% 78-88) bu etki doza bağlı olup, buda tedavi sonrası düzelir (30). Yan etkiler ile ilgili bilgiler Tablo 3 ve Tablo 4'de de özetlenmiştir.

Sonuç olarak; günümüzde geliştirilen ve kullanılan bizmut tuzları örenilen tedavi şemaları ile toksik düzeylerden çok uzak, güvenilir ve etkin tedavi yöntemleri olarak duodenal ve gastrik ülserlerin tedavisinde akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gorbach L.S. Bismuth Therapy in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology*. 1990; 99: 863-75.
2. Marshall B. J. The Use of Bismuth in Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 86-1: 16-25.
3. Tytgat G. N. J. Colloidal Bismuth Subcitrate in Peptic Ulcer-A Review. *Digestion* 1987; 37. (suppl.2): 31-41.
4. Konturek S. J, Radecki T, Piastucki I et al. Studies on the Gastroprotective and Ulcer-Healing Effects of Colloidal Bismuth Subcitrate. *Digestion* 1987; 37: (suppl.2); 8-15.
5. Marshall B. J, Armstrong J. A, Francis G. J. Antibacterial Action of Bismuth in Relation to *Campylobacter pyloridis* Colonization and Gastritis. *Digestion* 1987; 37 (suppl.2): 16-30.
6. Nwokolo C.U, Prewett E. Y., Sawyerr AF. M et al. The Effect of Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Blockade on Bismuth Absorption From Three Ulcer-Healing Compounds. *Gastroenterology* 1991; 101: 889-94.
7. Solmon P. R. Combination Treatment: Colloidal Bismuth Subcitrate with H<sub>2</sub>-Antagonists. *Digestion* 1987; 37 (suppl.2): 42-46.
8. Rauws E. A. J, Langenberg W, Hauthoff HJ. et al. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
9. Mc Lean AJ, Harrison PM, Ionnides. Demos LL et al. Microbes, peptic ulcer, and relapse rates with different drugs. *Lancet* 2: 525-6.
10. Bardhan KD, Singh S, Thompson M. et al. Preventing relapse of duodenal ulcer: Maintenance treatment with colloidal bismuth. *Gastroenterology* 1990; 98 (suppl): a18.
11. Tytgat GNY, Can Beutam N, Van Olffen G. et al. Controlled trial comparing colloidal bismuth subcitrate tablets, cimetidine and placebo in the treatment of gastric ulceration. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; 17: 31-38.
12. Graham DY, Ginger ML, Malaty MH et al. Factors Influencing the Eradication of *Helicobacter pylori* With Triple Therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.
13. Bardhan KD, Dekkers CPM, Lam SK, et al. GR 122311X (Ranitidine Bismuth Citrate), a new drug for the treatment of duodenal ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995; 9: 497-506.
14. Mc Colm AA, Mc Laren A, Klinkert G et al. Ranitidine bismuth citrate: a novel anti-ulcer agent with different physico-chemical characteristics and improved biological characteristics and improved biological activity to a bismuth citrate-ranitidine admixture. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10: 241-50.
15. Koch KM, Davis IM, Gooding AE et al. Pharmacokinetics of bismuth and ranitidine following single doses of ranitidine bismuth citrate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 42: 201-5.
16. Koch KM, Kerr BM, Gooding AE et al. Pharmacokinetics of bismuth and ranitidine following multipl doses of ranitidine bismuth citrate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 42: 207-11.
17. Prewett EY, Nwokolo CU, Hudson M. et al. The effect of GR 122311X, a bismuth compound with H<sub>2</sub>-antagonist activity, on 24 hour intragastric activity. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 1991; 5: 481-90.
18. Fraser AG, Lam WM, Luk YW. et al. Effect of ranitidine bismuth citrate on postprandial plasma gastrin and pepsino-

- 
- gens. Gut; 1993; 338-42.
19. Parikh R, Sweetland J, Foster ER et al. Ranitidine bismuth citrate and ranitidine do not affect gastric emptying of a radio-labelled liquid meal. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 38: 577-80.
20. Wilder-Smith CH, Smith J TL, Bettschem HU et al. Cytoprotectve effect of ranitidine bismuth citrate against aspirin-induced upper gi tract mucosal damage. Gastroenterology 1993; 104-4: A224.
21. Wyeth JW, Paunder RE, Duggan AE et al. The safety and efficacy of ranitidine bismuth citrate in combination with antibiotics for the eradication of *H. Pylori*. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: 623-30.
22. Pounder RE, Bailey R, Douw JA et al. GR122311X (Ranitidine Bismuth Citrate) with clorithromycin for the eradication of *H. Pylori*. Gut 1995; 37 (suppl 1): A166.
23. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL et al. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H.pylori* and reducing ulcer recurrence. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996; 10: 251-61.
24. Bardham KD, Dallaire C, Eiseld H. et al. GR 122311X (Ranitidine bismuth citrate) with clarithromycin for the treatment of duodenal ulcer. Gastroenterology 1995; 108 (4) suppl. A53.
25. Bardhan KD, Wurzer H, Marcelino M. et al. High cure rates with ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin given twice daily. Gut 1996; 39 (suppl 2) 4A: 24.
26. Axon ATR, Ireland A, Lanvester MJ et al. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of *H. Pylori*. Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11: 81-87.
27. Morain C, et al. Combination of ranitidine bismuth citrate and amoxycillin, in treatment of duodenal ulcer. Gut 1995; 37 (suppl 1) A165.
28. Butruk E, Ching CK, Sckütze K et al. The treatment of duodenal ulcer with GR122311X (Ranitidine Bismuth Citrate) and amoxycillin. Gut 1995; 37 (suppl 1): A167.
29. Bailey RJ et al. Rauitidine bismuth citrate in treatment of gastric ulcer. Gastroenterology; 1995; 108 (4): suppl. A51.
30. Pipkin GA, Mills JG, Kler L et al. The safety of Ramitidine Bismuth Citrate in Controlled Clinical Studies. Pharmacoepidemiology and drug safety 1996; 5: 399-407