

Bizmut Tuzları, *Helicobacter pylori* Eradikasyonunda Birinci Seçenek Olarak Yeniden Gündemde

Ali ÖZDEN

Ankara

Bizmut tuzları 15. yüzyılda gastrointestinal hastalıklarda kullanılmıştır. İlk kez 1785’de medikal ajan olarak kayda geçmiştir. 19. yüzyılın ilk yıllarında başlayan bir bizmut dönemi görülür. Bizmut subnitrat mide ve hastalıklarında kullanılır. Epigastrik ve restrosternal yanmada etkili bulunur. 1848’de Amerika Birleşik Devletleri’nde sinirliliğe bağlı mide hastalıklarında etkili bulunur. 1864’de Ogle, bizmut subsitratı “Non-ulcer dyspepsia”da kullanmıştır. Kussmaul ise 1868’de mide ülseri tedavisinde kullanmıştır. Bizmut subsalisilat (BSS) 1901’de geliştirilmiş ve çocuklarda kolera tedavisinde kullanılmıştır. 1918’den itibaren Pepto-Bismol adı altında da yaygın şekilde kullanılmaktadır. 1916’da anti-spiroketal etkisi gösterilen bizmutun, 1921’de laboratuvar hayvanlarında (tavşan) yaratılan deneysel sifiliz tedavisinde küratif etkisi olduğu gösterilmiştir. 1935’e kadar sifiliz-bizmut konusunda binlerce yayın yapılmıştır. 1935’de sulfonamidin antimikrobiyal tedavide kullanımda yer alması ve 1940-1950’li yıllarda penisilinin gündeme gelmesiyle bizmut gündemden düşmüş ve unutulmuş olsa da 1970’li yıllarda yeniden hatırlanmış ve birçok ülkede kullanıldığı görülür. Bizmut tuzları yaklaşık 200 yıldır kullanımdadır. Antimikrobiyal bir ajan olarak kullanılan bizmut tuzlarının anti leishmania etkisi yanı sıra anti kanseröz etkisi de olan bir ajandır. 1982’de *Helicobacter pylori*’nin keşfi ile bizmut tuzları (tripotassium dicitrato bismuth, bismuth subcitrate, bismuth subsalicylate, bismuth biscalcitate) yeniden gündeme geldi.

- Bizmut tuzları topikal olarak etkilidir. Genel olarak oral yolla alınan bizmutun %1’den azı absorbe olur.
- Bizmut tuzlarının etkisi pH bağımlıdır. Asidik pH’da insolüblüdür ve polimer kompleksler teşkil eder. Bu formda sitoprotektiftir. Ülser kraterinde akümüle olur ve lümendeki asidin ülseri etkilemesi önlenir. Krateri örter ve ülser lümenal faktörlerin etkisinden korunur. Böylece ülser de tabandan ve yanlarından iyileşmeye başlar.
- Bizmut tuzları; *Helicobacter pylori*’nin ürettiği çeşitli enzimleri (üreaz, katalaz, lipaz, fosfolipaz-adhezin ve hücre duvarı sentezini ve membran fonksiyonlarını düzenleyen) inhibe ederler.
- Bizmut tuzları *Helicobacter pylori*’ye penetre olurlar. Bizmutun *Helicobacter pylori*’ye girişinin mekanizması henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Bizmut tuzlarının mikroorganizmaya penetrasyonu büyük olasılıkla difüzyon ile gerçekleşmektedir. Bu ağır metalin bakteriye geçişinde bakterinin “iyon channel transport” sisteminin rolü olasıdır.
- Polimerize olmuş bizmut tuzları mikroorganizmaya girmez. Aç karnına verilen bizmut tuzların sitoprotektif etkisi vardır fakat antibakteriyel etkisi yoktur. Bu durum ilacın biyoyararlılığını etkilemektedir. Bizmut yemekten sonra verilirse, bizmutlu tedavinin yapılan klasik üçlü tedaviden %15 daha fazla etkili olduğu görülür.

Üçlü ve dördü tedavide, tedavi süresinin eradikasyona etkisi

Yazar	Ülke	Üçlü Tedavi	Dörtü Tedavi	Süre
Eradikasyon %				
Uygun A ve ark. (2007)	Türkiye	57,5	70	2 hafta
Gomollon F ve ark. (2000)	İspanya	81,6	68,7	7 gün
Katellaris PH ve ark. (2002)	Avustralya Yeni Zellenda	83,2	87,7	7 gün
Ching SS ve ark (2008)	İngiltere	92	91	7 gün
Mantzaris GJ ve ark	Yunanistan	78,2	64,8	10 gün

Üçlü Tedavi: PPI 2x1 + Amoksisilin 500 mg 2x1 + Klaritromisin 500 mg 2x1. Dörtü Tedavi: Bizmut tuzu 4x1 + PPI 2x1 + Tetrasiklin 3x1 + Metronidazol 3x1

Dörtü tedavide eradikasyon başarı oranları

- Metronidazole duyarlı *Hp*'li olgularda eradikasyon %89,4
- Metronidazole dirençli *Hp*'li olgularda eradikasyon %80,6
- Klaritromisine duyarlı *Hp*'li olgularda eradikasyon %90,2
- Klaritromisine dirençli *Hp*'li olgularda eradikasyon %22,2

Genel meta-analizlerde bizmutlu 4'lü tedavilerde eradikasyon %78,3, üçlü tedavilerde (Klaritromisinli) %77 olarak bulunmuştur.

- Bizmut *Helicobacter pylori*'nin glycolyx duvarını hasara uğratar, *Helicobacter pylori* enzimlerini inhibe ederek DNA hasarına yol açar.
- *Helicobacter pylori* bizmuta karşı direnç geliştiremez. Ancak zaman içerisinde *Helicobacter pylori*'nin ağır metallerle (bizmut dahil) karşı direnç geliştirdiğini bildiren araştırmacılar da vardır.

1990'lı yıllarda proton pompa inhibitörleri (PPI) asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde bir devrim yarattığı için popüler oldu ve *Helicobacter pylori* eradikasyonunda da antibiyotiklerin etkinliğini arttırdığı da gösterilince; bilim dünyası *Hp* eradikasyonunda PPI'ları olmazsa olmaz olarak kabul etti. PPI 2x1 + Amoksisilin 500 mg 2x1 + Klaritromisin 500 mg 2x1 /14 günlük tedavi ile %90'larda *Hp* eradikasyonu sağlandığı gösterilerek üçlü tedavinin en uygun tedavi olduğu tüm dünyada kabul gördü.

-2000'li yıllarda Klaritromisin'e karşı *Hp*'nin direnç kazandığı gösterildi ve üçlü tedavide eradikasyon oranının %43,5-69,2'lere kadar (2003) düştüğü ülkemizde de ortaya kondu. Bu nedenle üçlü tedavi ilk seçenek tedavi olma özelliğini kaybettiği için gündemden çıktı. Gündeme getirilen ardışık tedavi protokolü ve başka antibiyotiklerin kullanılmasının da istenilen oranda eradikasyon sağlayamadığı için bizmutlu dördü tedavinin birinci seçenek tedavi olarak verilmesini Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu 2012 yılında öner-

miştir. Bugünkü bilimsel verilere göre bizmutlu 4'lü tedavi veya yüksek doz PPI (4x1) + Amoksisilin 500 mg (4x1) 2 hafta protokolü ilk seçenek tedavi olmalıdır. 2016 Kanada Uzlaş Raporu'nda da Bizmut + PPI + Antibiyotikli 4'lü tedavinin ilk seçenek tedavi protokollerinden biri olarak kabul edildiği bildirildi.

1996 yılında Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu yönetiminde bir uzlaş sağlama için bir araya gelerek konuyla ilgili bir uzlaş bildirgesi yayınladılar. Bu bildiğe ile 1984'den beri *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisinde öncü olan bizmutlu üçlü tedavi (Bizmut tuzu + Tetrasiklin + Tinidazol) gündemden düşüyor yerini PPI + Klaritromisin + Amoksisilin (Metronidazol) üçlüsü alıyordu. PPI'lı üçlü tedavinin başarısız olduğu durumlarda da Bizmut tuzu + PPI + Amoksisilin + Metronidazol önerilmişti. Yıllar geçtikçe *H. pylori* eradikasyon tedavisinde büyük bir kaos yaşandı, bunun nedeni konuya hâkim olmayanların yaptıkları çalışmalarıdır. Temel bilim dışlanarak klinik sorunlara çözüm bulunamayacağı görüldü.

2000 yılında Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu bir araya gelerek yeni uzlaş raporu yayınladı (Maastricht-II). Bu rapora göre;

- 1) *Helicobacter pylori* eradikasyonunda PPI + Klaritromisin + Amoksisilin üçlü tedavisi veya Ranitidin bizmut + Klaritromisin + Amoksisilin üçlü tedavisi önerilmiştir. Tedavi süresinin en az 7 gün olması tavsiye edilmiştir.
- 2) İlk seçenek tedavi rejimleri başarısız olursa ikinci tedavi seçeneği PPI + Bizmut tuzu + Metronidazol + Tetrasiklin dördü tedavisi önerilmiştir.
- 3) İki seçenek tedavi de başarısız olursa hastanın konuyla ilgili bir uzmana gönderilmesi tavsiye edilmiştir. Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu 2005 yılında

Maastricht-III uzlaş toplantısında *Helicobacter pylori*'nin Klaritromisin ve Metronidazole karşı direnç geliştirmesinin tedavide yeni zorlukları da beraberinde getirdiği konusunda fikir birliğine vardı. Klaritromisine karşı *Helicobacter pylori* direncinin %15-20'nin üstünde olduğu toplumlarda (Türkiye bu toplumlardan biridir) antibiyotik duyarlık testi yapılması önerilmiştir. Bu imkânın olmadığı ülkelerde Klaritromisin içermeyen üçlü-dörtlü tedaviler önerilmiştir: İlk seçenek olarak PPI+Bizmut tuzu + İki antibiyotik içeren 4'lü tedavi tavsiye edilmiştir. PPI+ Amoksisilin + Metronidazol üçlü tedavisi de öneriler arasındadır. Birinci seçenek tedaviler başarısız olursa Bizmutlu dörtlü tedavi yapılması tavsiye edilmiştir (Gut 2007;56:772-81).

Avrupa *Helicobacter pylori* Çalışma Grubu Maastricht IV-Uzlaş toplantısında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu konusundaki sorunları tartışarak bir uzlaş raporu yayınlamışlardır. Bu raporda Klaritromisin direncinin %15-20'nin altında ya da üstünde olduğu bölgelerde ilk ve ikinci seçenek tedavide bizmutlu ya da bizmutsuz dörtlü tedavinin uygulanmasını önermişlerdir. *Helicobacter pylori* eradikasyonunun nedenli zor bir sorun olduğu, bu konuda ciddi çalışmalara gerek olduğu da görülmüştür. Bizmut tuzlarının *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde olmazsa olmaz olduğu kanısı yaygınlaşmıştır (Gut 2012;61:646-64).

İtalyan *Helicobacter* Çalışma Grubu 2015 yılında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu yönetimi konusunda yaptıkları uzlaş toplantısında Bizmutlu üçlü tedavinin (Bizmut tuzu + Metronidazol + Tetrasiklin) *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. İkinci seçenek olarak da bizmutlu dörtlü tedavinin (PPI + Biz-

mut + Tetrasiklin + Metronidazol) kullanılmasının uygun bir tercih olacağı tavsiye edilmiştir (Digestive and Liver Disease 2015;47:903-12).

Kanada (Toronto) 2016; *Helicobacter Pylori* Tedavisinde Uzlaş Bildirgesi (Gastroenterology 2016;151:51-69)

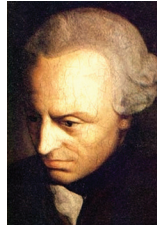
- Klaritromisine direnç <15-20, üçlü tedavi ile *Helicobacter pylori* eradikasyonunun başarılı olduğu bölgelerde üçlü tedavi (PPI+Amoksisilin+Klaritromisin, veya PPI+Metronidazol+Klaritromisin) ilk seçenek olarak önerilebilir.
- *Helicobacter pylori* eradikasyonunda Klaritromisine direnç yüksek ve tedavide de başarı düşükse ilk seçenek olarak bizmutlu dörtlü tedavi uygulanması kuvvetle önerilmektedir (PPI+Bizmut+Metronidazol+Tekrasiklin).
- Bizmutsuz dörtlü tedavi de *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ilk seçenek olarak tavsiye edilmiştir. Tedavi süresinin mutlaka 14 gün olmasına karar verilmiştir.

Avrupa Çalışma Grubunun 2015 Maastricht V Floransa Bildirgesi (Gut-2016 5-Ekim Online); Klaritromisin direncinin %15'in üzerinde olduğu bölgelerde *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ilk tercih bizmutlu dörtlü tedavidir (Türkiye'de Klaritromisin direnci ortalama %40'dır). Bizmutlu dörtlü tedavi [Bizmut+Amoksisilin+Tetrasiklin+Metronidazol (Furazolidon)] veya (Bizmut+PPI+ Amoksisilin+Tetrasiklin) seçenekleri uygulanabilir. Bizmutlu 4'lü tedavi Klaritromisin direncinin %15'in altında olduğu bölgelerde de Klaritromisinli üçlü tedaviye tercih edilebilir. Bizmutlu dörtlü tedavi ilk seçenek tedavinin başarısız olduğu durumlarda (üçlü tedaviler) ikinci seçenek olarak tercih edilmelidir. Tedavi süreci mutlaka 14 gün olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. Gastroenterology 2016;151:51-69.
2. Özden A, Seven G, Bektaş M. Effectiveness of different treatment regimens in *Helicobacter pylori* eradication: ten-year experience of a single institution. Türk J Gastroenterol 2010;21:218-23.
3. Özden A. Midenizdeki Yabancı Hp. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, Ankara, 2000.
4. Özden A. Midenizdeki Yabancı Hp. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, Ankara, 2003.
5. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik Ülser. Türk Gastroenteroloji Derneği Yayınları, Ankara, 1995.
6. Özden A. Mikrop ve Mide Hastalıkları. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, Ankara, 2004.
7. Özden A. *Helicobacter Pylori* & Türkiye. Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayınları, 2013.

8. Özden A. PPI'lar ile Prokinetik Ajanların Kombinasyonu. Güncel Gastroenteroloji 2016;20:105-19.
9. Başyigit S, Kefeli A, Sapmaz Piriççi F, et al. The impact of bismuth addition to sequential treatment on *Helicobacter pylori* eradication: A pilot study. Bosn J Basic Med Sci. 2015;15:50-4.
10. Matsumoto H, Shiotani A, Katsumata R, et al. *Helicobacter pylori* eradication with proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blockers: The effect of clarithromycin resistance. Dig Dis Sci 2016;61:3215-3220. Epub 2016 Sep 22.
11. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al and; Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet. 2016 Oct 18. pii: S0140-6736(16)31409-X. [Epub ahead of print]
12. Megraud F, Gisbert JP. Towards effective empirical treatment for *Helicobacter pylori* eradication. Lancet. 2016 Oct 18. pii: S0140-6736(16)31657-9. [Epub ahead of print]
13. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. Dig Liver Dis 2015;47:903-12. Epub 2015 Jul 6.
14. [No authors listed] Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. Gut. 1997;41:8-13.
15. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al and European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-81. Epub 2006 Dec 14.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al and; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 2012 May;61:646-64.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al and European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016 Oct 5. pii: gutjnl-2016-312288. [Epub ahead of print]



IMMANUEL KANT
(1724-1804)

İnsanlar ışığı görmez, ışıkla görür.