

Oral Tripotassium Dicitrato Bismuthate (TDB) un Duodenal Ülserli Hastalarda Kullanımı ve Gastrin Seviyeleri

S. TURAN, G. ÖZBAY, A. TUĞRUL, H. SUR, İ. BEZCİOĞLU, Ş. BERKARDA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - EDİRNE

ÖZET

Çalışmamıza yaşları 20 ile 60 arasında ort. : 32.11 ± 15.65 yıl 9 kadın, yaşları 25 ile 49 arasında ort. : 37.7 ± 5.22 yıl olan 20 erkek, yaşları 20 ile 60 yıl ort. : 35.62 ± 9.8 yıl olan aktif duodenal ülserli hasta alınmıştır. Bunların 5'ine plasebo 24'üne TDB verildi. Duodenal ülser klinik, radyolojik ve yüksek mide asiditesi ile doğrulandı. Olgulara 28 gün yemekten yarım saat önce ve akşam yemekten iki saat sonra olmak üzere toplam 4×300 mg TDB veya plasebo verilerek çift kör çalışma yapıldı. Tedâviye alınan hastalarda TDB öncesi ve sonrası mide asiditesi ve gastrin düzeyleri ölçüldü. Plasebo grubunda bir saatlik bazal mide asiditele-riyle klinik iyileşme arasında anlamlı bir fark varken, TDB alanlarda anlamlı bir değişiklik olmadan semptomatik iyilik gözlemlendi. Yine tedâvi öncesi ve sonrası gastrin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel anlamlılık göstermedi. Tedâvi öncesi mide asiditeleri ile gastrin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmasına karşın, tedâvi sonrasında anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Ayrıca TDB alanlarda plasebo alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görüldü.

SUMMARY

THE USE OF ORAL TRIPOTASSIUM DICITRATO BISMUTHATE ON PATIENTS WITH DUODENAL ULCER AND GASTRIN LEVELS

Our work was carried out on a group of patients with active duodenal ulcer with the following age distribution. 9 females between the ages of 20-60, average age 32, 11 ± 15.65 years, 20 males between the ages of 25-49, average age 37.7 ± 5.22 years, making up a group with an age range of 20-60, average age being 35.62 ± 9.8 years. Five of these patients received plasebo, and the other 24 TDB. Duodenal ulcer was confirmed by clinical and radiological findings and hig stomach acidity. A double bling experiment was carried out; for 28 days, patients received plasebo or TDB half an hour before every meal two hours after dinner totalling 4×300 mg. The patients' stomach acidity and gastrin levels were measured before and after the use of TDB. While the groupreceiving plasebo showed a meaningful difference between the hourly basal stomach acidity levels and clinical improvement, the TDB group showed no difference ont symptomatic improvement. Also the gastrin levels before and after the treatment showed no statistical meaning. Although the pre-treatment stomach acidity and gastrin levels showed no statistical meaning, after the treatment, a positive relationship was found. Also, the group receiving TDB showed statistically meaning ful improvement.

Bizmut bileşikleri senelerdir dispeptik şikâyetlerde kullanılmıştır. İlk defa *Chambers* tarafından İngiltere'de sonra *Kussmoul* tarafından Almanya'da denenmiştir¹. Önceleri antiasit olarak düşünülmüştür. Amerikan ve İngiliz farmakolojistler tarafından Bizmut, toksisitesi yüzünden, kullanılmaması önerilmiştir. Son yıllarda *Tripotassium Dicitrato Bismuthate* (TDB) olarak piyasaya çıkmıştır. Minimal ölçüde emilimi olduğu ve toksisitesi olmadığı bildirilmektedir. Gastrointestinal mukozada ve ülserli alanda asid pepsin veya fizyolojik zararlı maddelere karşı koruyucu bir tabaka geliştirdiği ve etkisini pH : 2,5-3,5 da amino asitlerle birlikte yaptığı koagulumla sağladığı gösterilmiştir. Son zamanlarda ülser etiolojisinden bakteriler suçlanmaktadır ve TDB'nin bakterisid etkisi gösterilmiştir². TDB'nin özellikle gastrik ülserlerde yüksek oranda iyilik sağladığı endoskopik olarak gösterilmiştir^{11, 17, 4, 16}. Kronik duodenal ülserli ve aktif duodenal ülserli hastalarda TDB uygulanmış ve H₂ reseptör blokerleriyle etkisi karşılaştırıldığında aynı oranda etkili olduğu görülmüştür^{5, 14, 8, 13, 15, 9, 6}. Ayrıca aktif duodenal ülserli hastalarda TDB'nin %70-85 oranında hızlı semptomatik iyilik sağladığı ve bunun H₂ reseptör blokerleriyle aynı oranda olduğu yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır. Plasebo gruplarında ise %25-60 oranda klinik iyilik sağladığı gözlenmiştir. Nüks oranları TDB ile H₂ reseptör blokleriyle karşılaştırıldığında TDB'de daha uzun seneli iyilik saptanarak nükslerin daha geç ortaya çıktığı görülmüştür^{16, 14, 15}.

METOD

Çalışmamıza yaşları 20 ile 60 arasında ort. : 32.11 yıl 9 kadın, yaşları 25 ile 49 arasında ort. : 37.7 yıl olan 20 erkek, yaşları 20 ile 60 yıl ort. : 35.62 yıl olan tm 29 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Bunların 5'ine plasebo, 24'üne TDB verildi. Duodenal ülser klinik, radyolojik ve yüksek mide asiditesi ile doğrulandı. Hastaların tedâvi öncesi ve sonrası bir saatlik bazal mide asiditeleri ölçüldü. İndikatör olarak Brom-timol kullanıldı. Normal değerler erkekler için 2 ± 1 mEq/h, kadınlar için 1 ± 0.5 mEq/h olarak kabul edildi. Tedâviye alınan hastalarda TDB öncesi ve sonrası gastrin düzeyleri GASK-PR radioimmünassay yöntemiyle ölçüldü ve normal değerler 28-185 pg/ml olarak kabul edildi. Tedâvi sonrası toksisite açısından rutin tetkikleri yapıldı. (Kreatinin, SGOT, SGPT, Albumin, Globulin, Elektrolitler) 29 hastanın sadece birinde hem gastrik hem duodenal ülser mevcuttu.

Hastalarda tedâvi öncesi sigara ve alkol içmemesi, aspirin, steroid oral demir, anti inflamatuvar ilâçları almaması önerildi. Hastaların karaciğer, böbrek yetmezliği ve gebe olmamalarına özen gösterildi. 28 gün yemekten yarım saat önce ve akşam yemekten iki saat sonra olmak üzere toplam 4×300 mg/gün TDB veya plasebo uygulandı.

BULGULAR ve SONUÇ

Olgularımızın klinik temel yakınması ağrı ve yanma hissi idi. Plasebo grubuna alınanların %60'ı dört hafta sonra semptomatik iyiliğe kavuştu. TDB grubunda ise bu oran %83.33 idi. Plasebo TDB grubundaki hastaların mide asid ölçümlerinde şu sonuçlar alındı. TDB tedâvisine alınan hastaların tedâvi öncesi mide asiditeleri 1.5 - 12, 25 mEq/h ort. : 6.392 ± 2.752 mEq/h. tedâvi sonrası 1 - 11.2 mEq/h ort. : 5.405 ± 2.809 mEq/h idi (Tablo 1), Plasebo grubunda 3.5 - 6.2 mEq/h ort. : 4.86 ± 0.955 mEq/h, tedâvi sonrası 2 - 3.4 mEq/h, ort : 2.62 ± 0.512 mEq/h idi.

Tablo 2 plasebo ve TDB grubunda mide asiditeleri ortalamalarının farkı Student-t testi ile karşılaştırıldığında $p > 0.05$, TDB alanlarda ise tedâvi öncesi ve sonrası mide asid ortalamalarının farkı $p > 0.05$ düzeyinde anlamsız bulundu. Plasebo grubunun tedâvi öncesi ve sonrası mide asid ortalamalarının farkı $0.01 < p < 0.02$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık gösterdi. Plasebo grubunun istatistiksel anlamlılığına rağmen çıkış asiditesi ortalaması hiper asiditesi sınırındaydı. TDB tedâvisine alınan kişilerde tedâvi öncesi gastrin seviyeleri 20 - 160 pg/ml, ort. : 69.237 ± 33.85 pg/ml, tedâvi sonrası 28 - 140 pg/ml, ort. : 54.25 ± 41.94 pg/ml olarak bulundu. Plasebo grubunda tedâvi öncesi gastrin değerleri 32 - 75 pg/ml ort. : 57.8 ± 23.55 pg/ml, tedâvi sonrası 10 - 80 pg/ml, ort. : 48 ± 35.38 pg/ml.

Tablo 3-4 TDB'de plasebo grubunun tedâvi öncesi ve sonrası gastrin ortalamalarının farkı $p > 0.05$ düzeyinde anlamsız bulundu. TDB grubundaki hastaların tedâvi öncesi gastrin değerleri ile bir saatlik mide asidite değerleri arasında ilişki saptanmadı ($r = 0.396$ $p < 0.05$ Tablo 5). Tedâvi sonrası mide asiditeleri ve gastrin değerleri arasındaki ilişki ise $r = 0.898$ olarak bulundu ve $0.001 < p < 0.02$ düzeyinde anlamlıydı. Ağrı ve yanma yakınmalarının kaybolması klinik iyileşme olarak kabul edildiğinde 24 TDB uygulanan hastaların 20'sinde ağrı ve yanma yakınmaları kaybolmuş, buna karşın 5 plasebo alan hastaların 3'ünde klinik iyileşme saptanmıştır. Bu rakamlar göze alındığında TDB alan hastaların plasebo alanlara oranla χ^2 testine göre $0.001 < p < 0.01$ düzeyinde klinik iyileşme göstermiştir.

Tablo 1. TDB öncesi ve sonrası 1 saatlik mide asid değerleri.

Hasta Yaş Cinsiyet	Asidite geliş mEq/h	Asidite çıkış mEq/h
29 E	7	3.8
40 E	6.3	5.8
40 E	12.25	6
40 E	10.9	5.9
48 E	6.5	6
47 E	4.8	1.2
35 E	5.2	5.58
33 E	6.2	—
49 E	11.2	11.2
58 E	8.5	—
27 E	5	5.4
31 E	3.5	4.4
26 K	10.7	9.8
48 E	3.75	—
40 E	4.5	—
45 E	4.8	—
24 K	5	3.5
25 E	7.3	7.3
27 E	1.5	5.5
33 E	6	5.4
20 K	5.2	5.2
30 K	4	1
33 E	7.2	4.6
Asid ortalaması	6.392	5.405
Standart sapma	2.752	2.809

P > 0.05

Tablo 2. Plasebo öncesi ve sonra 1 saatlik mide asidi değerleri.

Hasta Yaş Cinsiyet	Asidite geliş mEq/h	Asidite çıkış mEq/h
22 K	4.9	2.7
60 K	6.2	3.4
42 E	3.5	2.4
42 E	4.8	2
29 K	4.9	2.7
Asid ortalaması	4.86	2.64
Standart sapma	0.955	0.512

$$0.01 < P < 0.02$$

Tablo 3. TDB alan hastalarda geliş gastrin ve çıkış gastrin değerleri.

Geliş gastrin pq/ml	Çıkış gastrin pq/ml
75	80
110	140
54	36
24	28
50	36
90	32
50	28
20	
62	
115	
45	
65	
160	
65	
42	
65	
80	
75	
Ortalama : 69.273	Ortalama : 54.25
SD : 33.85	SD : 41.94

$$P > 0.05$$

Tablo 4. Plasebo grubundaki hastalarda geliş gastirin ve çıkış gastirin değerleri.

Geliş gastirin pg/ml	Çıkış gastirin pg/ml
75	54
75	10
32	80
32	—
75	—
Ortalama : 57.8	Ortalama : 48
SD : 23.55	SD : 35.38

$P > 0.05$

Tablo 5. TDB ve plasebo grubunun tedâvi sonrası değerleri.

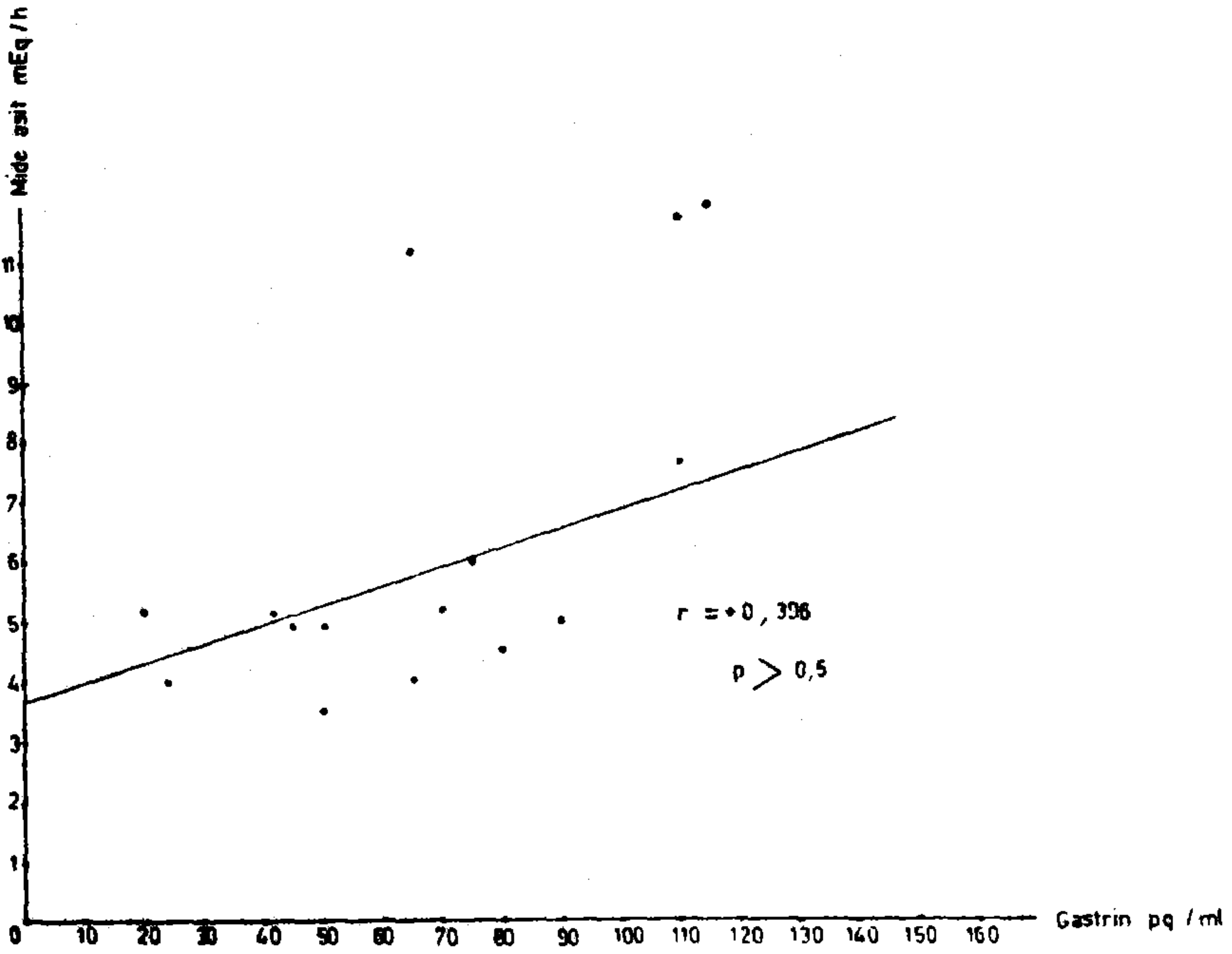
	İyileşen	İyileşmeyen	Toplam
TDB	20	4	24
Plasebo	3	2	5
Toplam	23	6	29

$0.01 > P > 0.001$

TARTIŞMA

TDB ile yapılan çalışmalarda %70-85 oranında klinik iyileşme gözlenmiştir^{1,4,13,15,6}. H₂ reseptör blokerleriyle alınan cevaplar da bu çizgidedir. Plasebo verilenlerde ise bu oran %25-60'dır. Bizim çalışmamız da bu rakamlara yakındır. Bulgularımızda TDB grubunda iyileşme %83.33, plasebo grubunda iyileşme %60'dır. Çalışmamızda TDB verilen hastalarda çabuk semptomatik iyilik gözlenmiştir. Semptomatik iyilik olguların %95'inde TDB'yi aldıktan ilk 14 gün içerisinde olmuştur. Yalnız bir hasta ikinci 14 gün içerisinde semptomatik iyilik göstermiştir. Bilindiği gibi hem duodenal hem gas-

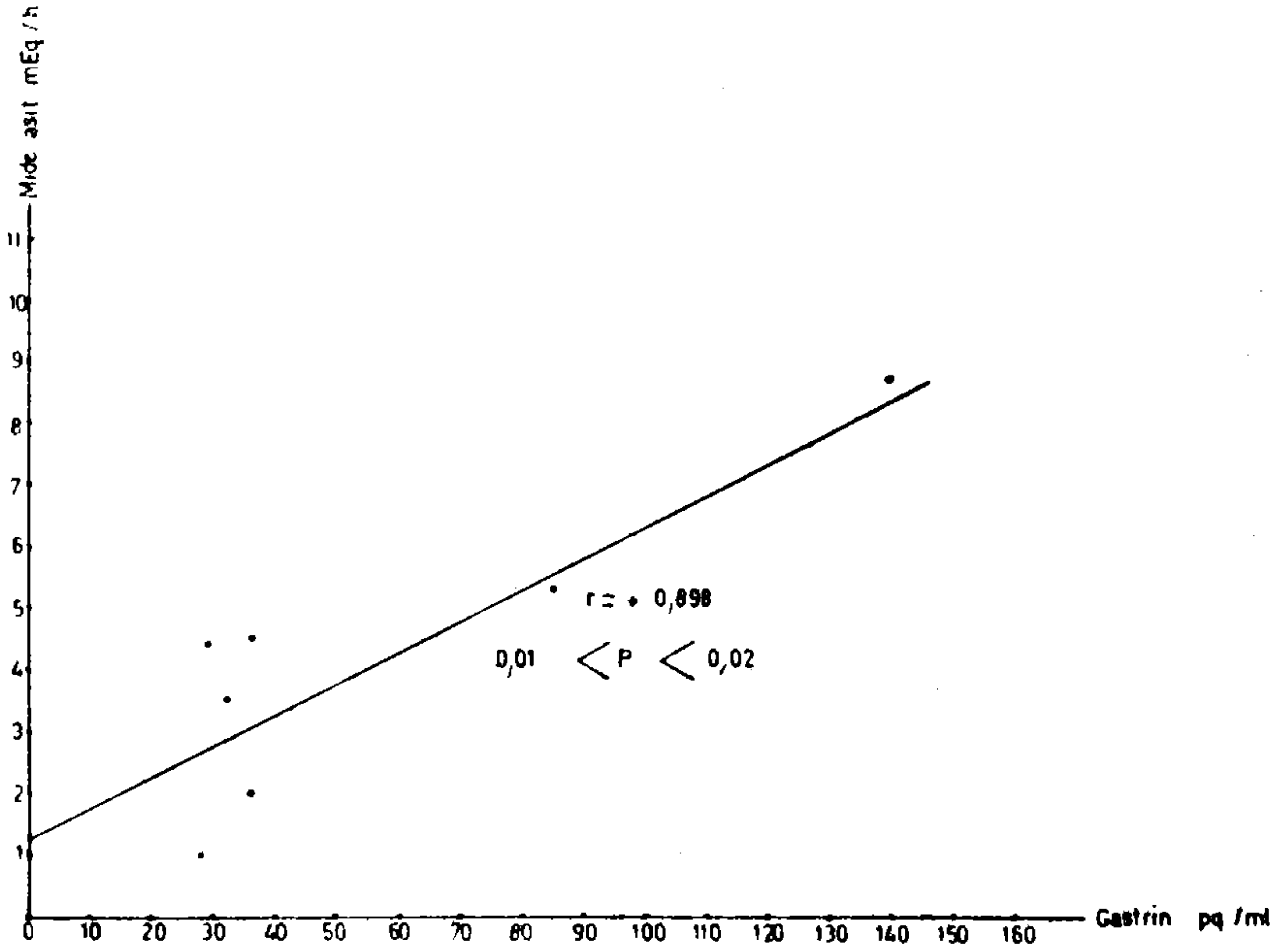
trik ülser iyileşme eğilimindedir ve iyileşince de tekrarlayabilir. Duodenum ülserinde acil durum ağrıdır ve ağrının ilâçla düzeltilmesi gerekir. Nükslerin mümkün olduğu kadar geç görülmesi tedâvinin başarısıdır. TDB kullanan hastalarda tedâvi öncesi ve sonrası gastrin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Plasebo grubunda da gastrin düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ama tedâvi öncesi mide asitleriyle gastrin arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmasına karşın, tedâvi sonrasında gastrin



Şekil 1. TDB verilen olgularda tedâvi öncesi mide asiti ile gastrin düzeyleri arasındaki ilişki.

ile mide asiti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($0.001 < p < 0.02$). Duodenum ülserli hastalarda H_2 reseptör blokerleriyle yapılan çalışmalarda mide asit sekresyonunun azalmasıyla birlikte gastrin seviyelerinde anlamlı bir yükselme görülmüştür³. Normal sağlıklı bireylerde gastrin düzeyleriyle mide asit salgılanması arasında geriye kontrol mekanizması geçerlidir¹². Yalnız asit salgılanmasında gastrin tek faktör değildir. Bilindiği gibi birçok etken bu olayı etkilemektedir. Biz olgularımızı duodenal ülserli hastalardan seçtik.

Duodenum ülserinde yüksek asid düzeyleri yanında gastrin düzeyleri normal veya normali biraz aşmıştır. Nitekim tedâvi öncesinde olgularımızda gastrin ve asid düzeyleri arasında hafif düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır fakat bu istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (Şekil 1). TDB uygulanması sonucunda bu ilişki daha artmış ve istatistiksel bir anlamlılık göstermiştir (Şekil 2). Bunlarda TDB'nin gastrin salgılanmasına etkisi olduğu izlenimini vermektedir. Fakat bu hususta kesin yargıya varabilmek için geniş kapsamlı çalışmaların gerekliliği kanısındayız.



Şekil 2. TDB verilen olgularda tedâvi sonrası mide asiti ile gastrin düzeyleri arasındaki ilişki.

Bilindiği gibi solubl bizmut preparatlarının toksik etkileri gösterilmiştir. TDB insolubl bir preparattır. Bu özelliğiyle de minimal emilimi olduğu söylenmektedir. İnsolubl bizmut preparatlarının emiliminin minimal olmasına karşın emiliminin uzun süre devam ettiği de bilinmektedir. Bu yüzden TDB alan kişilerde toksite açısından tedâvi sonrası ve daha sonraki haftalarda bizmutun kan değerlerine bakılması zorunludur. Geniş bir şekilde kullanılmaya

başlanan TDB'nin üzerinde daha geniş grublarda endoskopik, histokimyasal, tokside ve nüke açısından çalışma gereği de unutulmamalıdır^{10,7}.

KAYNAKLAR

1. : Bismuth and ulcers. *Lancet*, 27 : 1290, 1975.
2. Barry, J., Marshall, J., Robin, W. : The effect of bacteria in etiology gastric and peptic ulcer. *Lancet*, 1311-1314, 1984.
3. Brozinsky, S., Hogan, D.L., Isenberg, J.L., Richardson, C.T. : Effect a new potent H₂ receptor antagonist on meal-stimulated gastric acid secretion and serum gastrin concentration in duodenal ulcer patients. *Dig dis sci*, 29(2) : 129-133, 1984.
4. Clover, S.C., Cantlay, J.S., Weir, J., Mowat, N.A.G. : Oral tripotassium dicitrato bismuthate in gastric and duodenal ulceration. *Digestive Diseases and Sciences*, 28 : 13-17, 1983.
5. Derrick, F.A., Hollanders, D., Stephen, J., May-Morag, M.P., Davit, E.F.T., Miller, J.P. : Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato bismuthate. *Lancet*, 3 : 7-10, 1981.
6. Frank, L.L., Somloff, L.M. : Duodenum ülser tedâvisinde tripotassium dicitrato bismuthate ile ranitidin'in karşılaştırılması. *Literatür*, 2 : 550-553, 1985.
7. Giroud, J.P., Mathee, G., Meyniel, G. : Pharmacologie Clinique base de la therapeutique I. 618, 1978.
8. Harley, H., Alp, M.H. : Treatment of chronic duodenal ulceration. Effectiveness of colloidal bismuth subcitrate tablets compared with cimetidine. *Med. J. Aust.*, 2/12 : 627-628, 1983.
9. Kang, J.Y., Piper, D.W. : Cimetidine and colloidal bismuth in treatment of chronic duodenal ulcer comparison of initial hualing recurrence after healing. *Aus digestion*, 23/2 : 73-79, 1982.
10. Kayaalp, S., Oğuz : Tibbi Farmakoloji. 3. Cilt, 2469 s. 1983.
11. Koo, J.J., Lam, H.S.K., Wong, J., Ong, G.B. : Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat. *Gastroenterolgy*, 82 : 864-872, 1982.
12. Mentek, N.K. : Klinik Gastroenteroloji, II, Sanem Yayınevi İzmir, 943 s. 1983.
13. Miller, J.P., Hollanders, D., Ravenscroft, M.M. : Likeli hood of relapse duodenal ulcer after initial treatment with cimetidine or colloidal bismuth subcitrate. *Scand. J. Gastroenterol Suppl.*, 17/80 : 39-42, 1982.
14. Porro, G.B., Lazzaroni, M., Petrillo, M., De Nicola : Relapse rates in duodenal ulcer patients formerly treated with bismuh subcitrate or maintained with cimetidine. *Lancet*, 23 : 698, 1984.
15. Sheeve, D.R., Klass, H.J., Jones, P.E. : Comparison of cimetidine and tripotassium dicitrato bismuthate in healing and relaps of duodenal ulcers. *Digestion*, 28/2 : 96-101, 1983.

16. Sutton, D.R. : Gastric ulcer healing with tripotassium dicitrate bismuthate and subsequent relapse. *Gut*, 23/7 : 621-624, 1982.
17. Tanner, A.R., Covlishaw, J.L., Cowen, A.E., Word, M. : Efficacy of cimidine and tripotassium dicitrate bismuthate in chronic gastric ulceration. *Aus-Med. J. Aust.*, 1/1: 1-2, 1979.

Ayrı baskı için :

S. Turan

Trakya Üniversitesi

Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Anabilim Dalı - EDİRNE