

Derleme

Uzun Süreli Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Komplikasyonları Long-Term Proton Pump Inhibitor Use and Complications

Ali Özdemir¹, Nalan Okuroğlu¹

1. Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Proton pompa inhibitörleri (PPI) en yaygın olarak kullanılan ilaç sınıflarından birisidir. PPI'leri mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir ve bir hastanın yan etkileri sebebiyle bu ilaçları bırakması nadirdir. Sıklıkla uygun endikasyon olmadan, uzun süreli, bazen hayat boyu, kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle uzun süreli potansiyel yan etkileri artan bir şekilde devam etmektedir. En çok dikkat çeken ve genellikle yetersiz çalışmış alanlardan birisi kronik asit supresyonunun vitamin ve nutrientlerin emilimi üzerine uzun süreli etkisidir. Bu yazıda kronik PPI kullanımının vitamin B12, demir, kalsiyum ve magnezyum absorpsiyonu üzerine etkileri, enfeksiyöz sonuçları ve gastrik etkileri üzerine çalışmalar sistematik olarak gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, yan etkileri, malabsorpsiyon, enfeksiyonlar, kanser.

SUMMARY

Proton pump inhibitors (PPIs) are now one of the most widely used classes of drugs. PPIs have an excellent safety profile and it is unusual for a patient to stop these drugs because of side effects. Long-term, sometimes lifetime use is becoming increasingly common, often without appropriate indications. Therefore the long-term potential adverse effects are receiving increasing attention. There is one area which attracts much attention and generally has been poorly studied, is that the long-term effects of chronic acid suppression on the absorption of vitamins and nutrients. In this article, the studies about the effects of chronic PPI usage, on vitamin B12, iron, calcium, and magnesium absorption, and the infectious consequences as well as the gastric effects due to chronic usage were examined systematically.

Keywords: Proton pump inhibitors, adverse effects, malabsorption, infections, cancer.

İletişim Bilgileri:

Yazışmadan Sorumlu Yazar: Ali Özdemir

Yazışma Adresi: Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Kozyatağı, İstanbul

Tel: +90 532 284 46 63

E-Posta: alemoz2004@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 13.10.2014

Makalenin Kabul Tarihi: 02.01.2015

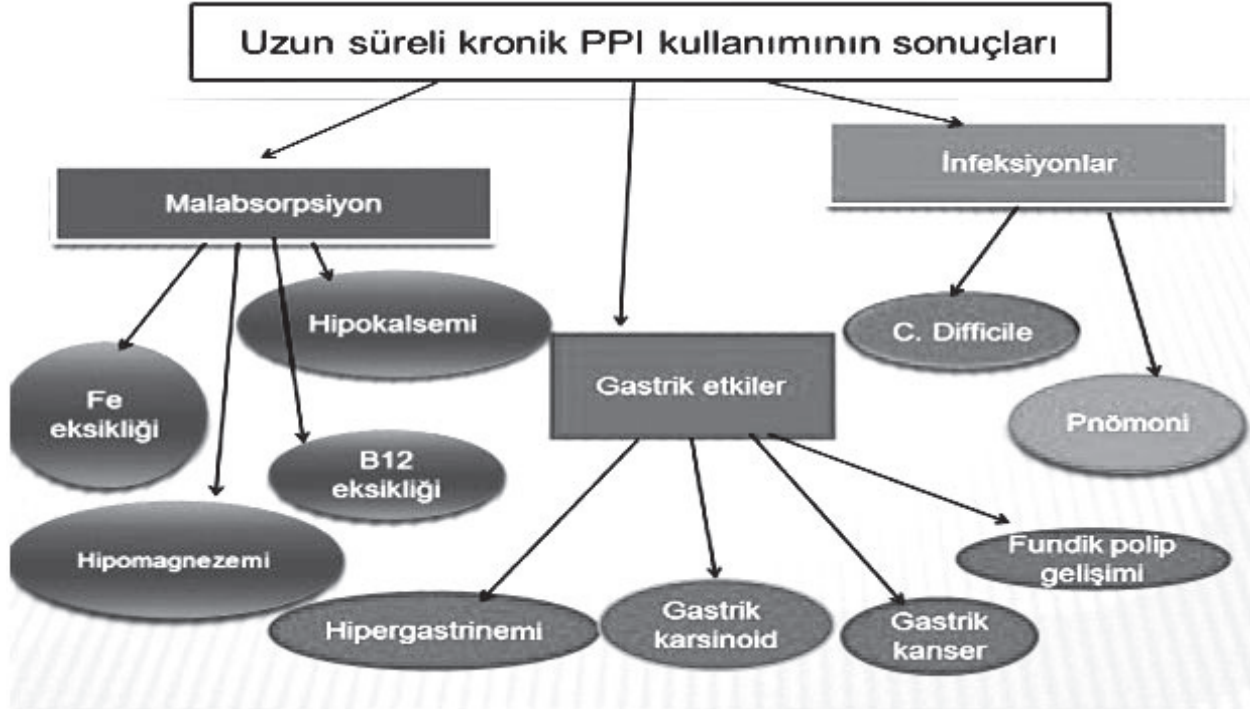
GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik mukoza pariyetal hücrelerinde bulunan H⁺-K⁺-ATPaz enzimini inhibe ederek mide asit salınımı suprese eder. PPI'ler en yaygın kullanılan ilaç sınıflarından birisidir. Peptik ülser, gastro-özefageal reflü (GER) ve fonksiyonel dispepsi toplumda yaygın görülen hastalıklardandır ve PPI'ler bu hastalıkların tedavisinde kullanılan en etkili ilaçlardır. İlaveten toplumun yaşlanması ile birlikte koroner arter hastalığı, osteoartrit gibi hastalıklar artmış ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan antitrombotik ve nonsteroid antiinflatuvar (NSAİİ) ilaçların gastro-intestinal yan etkilerini önlemedeki güçlü etkileri kullanım alanını daha da genişletmiştir.

Yeni kılavuzlar GER tedavisinde, NSAİİ ilaç kullananlarda ülser profilaksisinde ve H. pylori eradikasyon tedavisinde PPI'lerin kullanımını önermektedir (1-3). Hemen her hekim tarafından reçete edilebilmekte, ülkemizde reçetesiz de alınabilmektedir. PPI'ler iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve yan etkiler sebebiyle bu ilaçların hasta tarafından kesilmesi nadirdir. Çoğunlukla uygun endikasyon olmadığı halde uzun süreli, bazen GER hastalarında olduğu gibi ömür boyu kullanımı söz konusudur. Aklorhidri/hipoklorhidri ile birlikte olan çeşitli durumların (atrofik gastritis, pernisiyöz anemi, gastrik rezeksiyonlar, vagotomi) vitamin ve çeşitli nutrientlerin emilimine olan olumsuz etkilerinden hareketle, PPI ile kronik asit supresyonunun uzun süreli potansiyel yan etkileri üzerinde önemle durulan bir konu olmuştur.

Bu derlemede kronik asit supresyonunun potansiyel komplikasyonları üzerine yeni bulgular gözden geçirilmiştir. PPI kullanımı ile kronik asit supresyonunun potansiyel komplikasyonlarını 3 ana başlıkta toplamak mümkündür: malabsorpsiyon, enfeksiyonlar ve gastrik etkiler (Şekil 1).

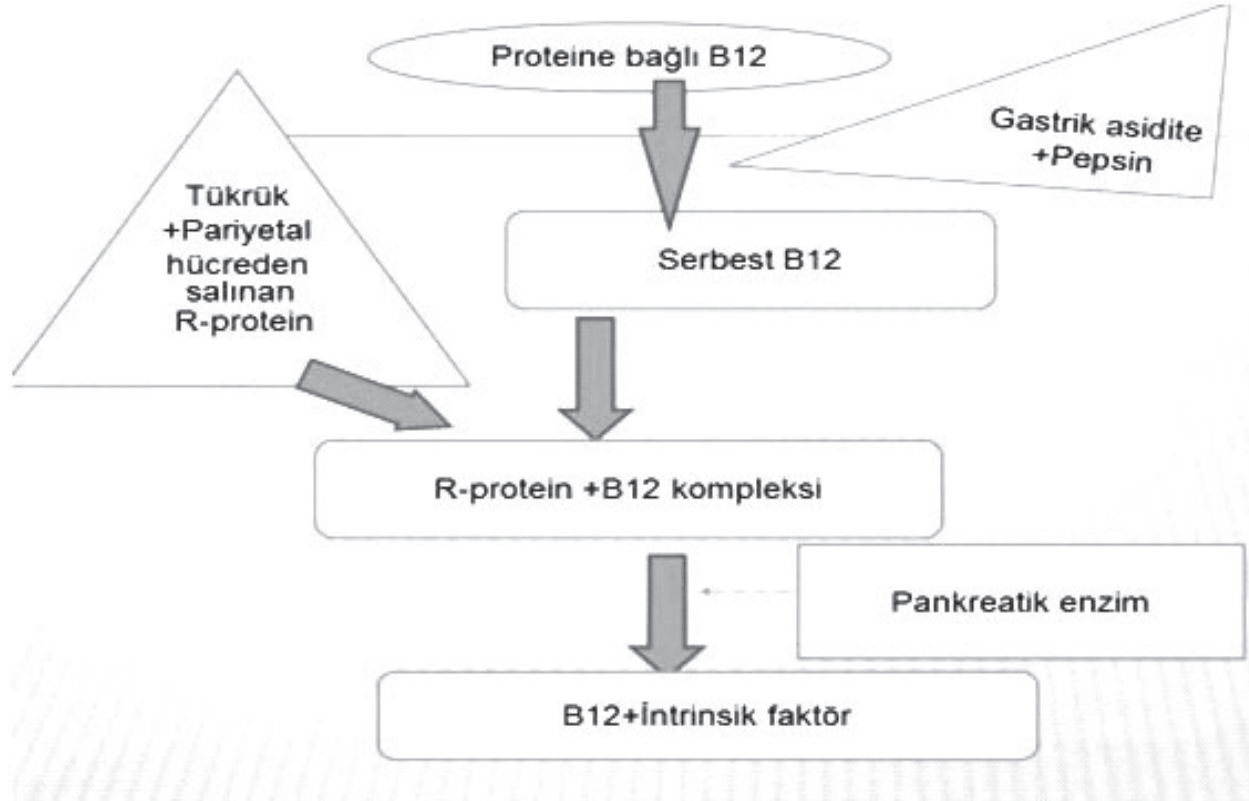
Malabsorpsiyon: PPI kullanımı, teorik olarak, absorpsiyonu düşük pH'ya bağlı olan vitamin B12, demir (Fe), magnezyum (Mg) ve kalsiyum (Ca) gibi nutrientlerde eksikliğe yol açabilir.

Şekil 1. Uzun süreli PPI kullanımının sonuçları.

B12 Eksikliği: Proteine bağlı B12 vitamininin serbestleşmesi için gastrik asidite ve pepsin gereklidir (Şekil 2). Bu nedenle asit supresyonu malabsorpsiyon ve B12 eksikliğine yol açabilir. Gastrik asiditedeki azalma duodenumda bakteriyel aşırı büyümeyi de kolaylaştırabilir, fakat bu B12 eksikliği ile ilişkilendirilmemiştir (4, 5). Asit supresyonunun B12 absorpsiyonu üzerine etkisi proteine bağlı B12 ile sınırlıdır ve proteine bağlı olmayan B12'nin emilimini etkilemez. Bu nedenle asit supresyonu ile B12 absorpsiyonu tam olarak engellenmez (6). PPI kullanımına bağlı B12 malabsorpsiyonu ve eksikliği ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ise uyumsuzdur. Ortalama 4,5 yıl omeprazol kullanan Zollinger-Ellison sendromlu (ZES) hastalarda yapılan bir prospektif çalışmada serum B12 düzeyinde bazale göre anlamlı düşme saptanmıştır (7). PPI kullanmakta olan yaşlılarda B12 eksikliği bildiren çok sayıda olgu bildirimi vardır. Normal diyet tüketen kişilerde nadir olmakla beraber, özellikle yaşlılarda B12 eksikliği yaygındır. İki retrospektif çalışmada geriatrik hastalarda uzun süreli PPI kullanımı ile B12 eksikliği arasında ilişki saptanmıştır (8, 9). Diğer yandan den Elzen ve ark.'larının 65 yaş üstü hastalarda yaptığı çalışmada PPI kullanımı ile B12 eksikliği arasında ilişki saptanmamıştır (10). Hirschowitz ve ark.'ları uzun süreli PPI alan hastalarda serum B12 düzeyine ilaveten metilmalonik asid ve homosistein düzeylerini de ölçmüş ve sadece B12 seviyesi ölçüldüğünde hastaların %10'unda düşük seviyeler saptanırken her üç parametre birlikte ölçüldüğünde,

B12 seviyesi normal olan hastaların %31'inde subklinik B12 eksikliği saptanmıştır. Tek başına serum B12 düzeyini ölçmek özellikle subklinik B12 eksikliğini ortaya çıkarmada yeterli olmayabilir ve konu ile ilgili çalışmalardaki tutarsız sonuçlarda bu husus rol oynayabilir (11). Bir başka çalışmada 60-89 yaş arası 34 bakım hastasında PPI kullananlarda ortalama B12 seviyeleri daha düşük, B12 eksikliği daha sık ve PPI kullananlarda 8 haftalık B12 nazal sprey tedavisinden sonra ortalama B12 seviyelerinde önemli artış, B12 eksikliği sıklığında ise önemli azalma bildirilmiştir (12).

Özetle, özellikle yaşlılarda, uzun süreli PPI kullanımı ile B12 eksikliği arasında bir ilişki olduğunu gösteren bazı veriler vardır. Bu veriler genellikle retrospektif, küçük, non-randomize çalışmalar ve olgu bildirimlerinden elde edilmiş verilerdir. Üstelik çalışmalarda B12 ölçümü değişik metotlar kullanılarak yapılmıştır. Bu alanda B12 ölçümü için standart bir yöntemin kullanıldığı geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. PPI kullanımı ile ilişkili azalmış B12 eksikliğine sekonder nöropatik değişiklik rapor edilmemiş, sadece bir olguda megaloblastik anemi gelişimi bildirilmiştir (13). Uzun süreli PPI kullanımı sadece proteine bağlı B12 absorpsiyonunu azalttığı için B12 emilimi tam olarak inhibe olmamaktadır. İlaveten PPI kullanımında intrinsik faktör sekresyonu ve sonuçta proteine bağlı olmayan B12'nin absorpsiyonu normal olarak devam etmektedir. Normal diyetle beslenen kişilerde

Şekil 2. Vitamin B12 emiliminde mide asiditesinin rolü.

uzun yıllar yetecek kadar fonksiyonel B12 rezervi vardır. Bu nedenle normal diyetle beslenen kişilerde PPI kullanımına bağlı önemli B12 eksikliği gelişmesi pek olası değildir (14). Yaşlılarda B12 eksikliği daha sıktır ve vücut depoları daha düşüktür. Bu nedenlerle uzun süreli PPI kullanan tüm kişilerin B12 eksikliği yönünden taranması önerilmemekle beraber, malnütrisyonlu ve yaşlı hastaların düzenli aralıklarla taranması uygun olabilir. PPI tedavisi intrinsik faktör sekresyonunu etkilemediğinden, PPI almakta iken B12 seviyesi düşük çıkan kişilerde parenteral B12 tedavisi gerekmez, oral yolla verilebilir (6).

Demir eksikliği: Gastrik asit non-heme demiri ferrik formdan çok daha çözünebilir ferröz forma indirgeyerek Fe absorpsiyonunu kolaylaştırır. Gastrik asit alınan gıdalardan Fe tuzunun ayrılmasını, aminler ve şekerler ile kompleks oluşturarak da Fe absorpsiyonunu hızlandırmaktadır (15). Aklorhidrik hastalar, gastrik rezeksiyon, vagotomi veya atrofik gastrit durumlarında Fe absorpsiyonu azalmaktadır (15). Bu temel bilgiler ışığında uzun süreli PPI tedavisine bağlı kronik hipoasiditenin Fe⁺⁺ absorpsiyonu üzerine potansiyel olumsuz etkileri ilgi çeken bir konudur. Fakat böyle bir ilişkiyi ortaya koyan çalışma oldukça azdır. Radioizotopla işaretli Fe'in gıdalardan salınımının asidite ile arttığı, pH'nın 2,5'in üzerinde olması durumunda ise bozulduğu gösterilmiştir (16).

İlginç bir bulgu olarak PPI ile tedavi görürken oral Fe replasman tedavisine cevap vermeyen iki olgunun PPI kesildiği zaman cevap verdiği görülmüştür (17). Keza hereditör hemokromatozis olgularında PPI kullanımı ile birlikte Fe absorpsiyonunun azaldığını gösteren bazı veriler vardır. Uzun süreli PPI alan hereditör hemokromatozis hastalarında flebotomi ihtiyacının azalabildiği gözlenmiştir (18). Özetle hemokromatozis hastalarında bazı önemli bulgular olmasına rağmen, uzun süreli PPI kullanımının klinik olarak önemli Fe eksikliğine yol açtığını gösteren veriler çok azdır. PPI kullanımına sekonder Fe eksikliği teorik olarak mümkün olmakla beraber, bu klinik olarak fazla Fe absorpsiyonu olan hemokromatozis gibi Fe yüklenmesi durumlarında önemli olabilir. Mevcut veriler ışığında uzun süreli PPI kullanan hastalarda Fe eksikliği yönünden rutin tarama önerilemez.

Hipomagnezemi: Uzun süreli PPI kullanan hastaların yaklaşık %1'inde hipomagnezemi gelişmektedir. Hipomagnezemi tüm PPI'ların ortak bir özelliği olup yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir (19). Hipomagnezeminin başlaması PPI kullanımına başladıktan ortalama 5,5 yıl sonra olmaktadır (19). PPI kullanımı ile birlikte olan hipomagnezemi diğer elektrolit bozuklukları (özellikle hipopotasemi ve hipokalsemi) ile birlikte (20). Hipomagnezemi yapan ilaçların (diüretik vs) eş zamanlı kullanımı

PPİ ile hipomagnezemi riskini artırmaktadır (21). PPİ kesildikten sonra hipomagnezemi genellikle ortadan kalkar ve PPİ'ye tekrar başladıktan hemen sonra tekrarlar (22). Mart 2011'de FDA uzun süreli PPI kullanımı ile birlikte düşük serum Mg'u konusunda uyarı yayınlamıştır (19). Kronik PPI kullanımı ile ilişkili hipomagnezemiye 2013 ACG (American College of Gastroenterology) kılavuzunda ise yer verilmemiştir (23). PPİ kullanımı ile meydana gelen hipomagnezeminin mekanizması kesin olarak bilinmemekte olup, asit supresyonundan sonra enterositlerdeki TRPM6 ve TRPM7 gibi transport proteinlerinin fonksiyonun bozulması ileri sürülmektedir (24).

Mevcut bulgular ışığında PPİ tedavisine başlamadan önce ve uzun süre devam edecek olanlarda daha sonra periyodik olarak serum Mg seviyeleri kontrol edilmelidir (19). Klinik olarak önemli hipomagnezemi ile prezente olan hastalarda PPİ tedavisinin kesilmesi, oral veya parenteral Mg replasmanı, gastrointestinal sistem rahatsızlığı yönünden H2-reseptör antagonisti gibi alternatif ilaçlarla tedaviye devam edilmesi gerekebilir.

Kalsiyum metabolizması ve kırık riski: Ca tuzlarının ince barsaktan absorpsiyonu pH'ya bağlıdır. Gastrointestinal traktüsteki asidik ortam insolubl Ca tuzlarından iyonize Ca'un salınımı kolaylaştırmaktadır (25). Kadınlarda yapılan bir çalışmada 14 günlük omeprazol tedavisinin Ca-karbonat absorpsiyonunu ortalama %41 oranında azalttığı bildirilmiştir (26). Bozulmuş Ca absorpsiyonu osteoklastik kemik resorpsiyonunu kompensatuvar sekonder hiperparatiroidizme yol açar (27). Bir yönüyle PPİ'leri osteoklastik H⁺-K⁺-ATPaz pompasını inhibe ederek kemik mineral yoğunluğu üzerine koruyucu etki gösterebilir, fakat diğer taraftan osteoklast aktivitesi olmadan yaşlı kemik yenilenemez, mikrofraktür tamir süreci inhibe olur ve kırık oluşmasına zemin hazırlar (27). İlginç olarak gastrik pariyetal hücreler östrojen sekresyonunda güçlü bir endokrin role sahiptir. Midede meydana gelen östrojen doğrudan gherilin yapımını indüklemekte ve oluşan gherilin osteoblastlar ile kemik oluşumunu arttırmaktadır. CagA-pozitif H. pylori ile enfekte hastalarda gastrik mukoza atrofi gelişir ve buna bağlı lokal östrojen yapımı azalabilir (28, 29). Gastrik asidite ile Ca absorpsiyonu arasındaki ilişkiye işaret eden bulgular yanında, gastrik asit supresyonunun kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisini araştıran çalışma sonuçları uyumsuzdur. İki yıldan daha uzun süre H2-reseptör

antagonisti alan hastalarda yapılan bir çalışmada hızlanmış kemik kaybı saptanmazken, hemodializ hastalarında yapılan bir çalışmada hem H2-reseptör antagonisti hem de PPİ alımının femur boynu ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda azalma için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (30, 31). Keza geniş katımlı bir prospektif çalışmada PPİ kullanımını erkeklerde kalça kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili bulunmuştur (32). PPİ kullanımına bağlı kırık riskine ilişkin çalışmaların temelinde kronik aklorhidri ile karakterize pernisiyöz anemili hastalarda, B12 seviyeleri düzeltildikten sonra da devam eden artmış kırık riskini gösteren retrospektif çalışmaya dayanmaktadır (33). Üç büyük vaka-kontrol çalışması uzun süreli PPİ kullanımı ile artmış kırık riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir (34-36). Bazı çalışmalarda PPİ kullanımı ile kırık riski arasında doza ve kullanım süresine bağlı ilişki saptanırken, diğerlerinde doz ve zaman ilişkisi saptanmamıştır. Vestergaard ve ark.'larının Danimarka'da yaptıkları büyük bir vaka-kontrol çalışmasında PPİ kullanımının kırık riskinde küçük bir artma, H2-reseptör antagonisti kullanımının ise azalmış kırık riski ile birlikte olduğu tespit edilmiştir (35). Targownik ve ark.'larının Kanada'da yaptıkları çalışmada 6 yıldan kısa PPİ kullanımı ile kırık riskinde bir artış saptanmazken, 7 yıl veya daha uzun süreli PPİ kullanımı osteoporotik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (36). Diğer yandan Kaye ve ark.'larının ve Corley ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda, başka risk faktörü olmayan hastalarda, PPİ kullanımı ile kırık riski arasında ilişki saptanmamıştır (37, 38).

Özetle PPİ kullanımı ile Ca absorpsiyonu, kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları uyum göstermemektedir. Bu uyumsuz sonuçlarda çalışma metodlarındaki farklılık ve etki eden çok sayıda faktörün varlığı rol oynayabilir. Mevcut veriler ışığında uzun süreli PPİ kullanımının, osteoporoz ve kırık yönünden başka risk faktörleri olan bazı hastalarda kırık riskini arttırması akla yatkındır. FDA Mayıs 2010'da mevcut verilerin ilacın prospektüs bilgisine "kalça ve omurga kırık riskini arttırması muhtemeldir" cümlesinin eklenmesi için yeterli olduğunu bildirmiştir (39). PPİ kullanımı nedeniyle rutin kemik mineral yoğunluğu ölçümü, Ca takviyesi veya diğer rutin önlemleri alma konusunda bulgular yetersizdir (23). Osteoporoz yönünden risk faktörleri mevcut bir hasta PPİ de kullanıyorsa yakından takip edilmeli, PPİ etkili en düşük dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır.

PPİ kullanan bir hastada Ca takviyesi gerekli ise, asidik ortam olmadan da absorbe olabilen Ca-sitrat tercih edilmelidir. Osteoporoz varlığı PPI tedavisi için bir kontraendikasyon değildir. Kalça kırığı için başka risk faktörleri olmadıkça PPI tedavisine devam edilebilir (23).

Uzun süreli PPİ kullanımı ve enfeksiyöz hastalıklar: Alınan mikroorganizmaların gastrik asitle inaktivasyonu vücudun majör non-spesifik defans mekanizmalarından birisidir ve patojenlerin mide ve barsakta kolonize olmasına karşı önemli bir bariyerdir. PPİ kullanımına bağlı asit supresyonu ile gastrointestinal traktüste pH artmakta, bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk basamak defans olan nötrofil fonksiyonu ve natürel killer hücre aktivitesi doza bağlı bir tarzda bozulmaktadır (40). İla-
veten PPİ'ler bakterisidal aktivite için gerekli nötrofil extrasellüler ve intrasellüler oksijen ara ürünlerinin yapımını bozmaktadır (41). Sonuçta gastrik sıvı, gastrik mukoza ve duodenumda non-H.pylori bakterilerde aşırı büyüme ortaya çıkar ve bu durum bazı enfeksiyöz hastalıklarda artışa yol açar endişesi vardır.

Toplumdan kazanılmış pnömoni: Temelinde gastrik sıvı, gastrik mukoza ve duodenumdaki non-H.pylori bakterilerdeki aşırı büyümenin pulmoner mikroaspirasyon ve akciğerlerde kolonizasyona yol açması düşüncesi vardır (42). Konu ile ilgili randomize çalışmalar kesin sonuç vermemektedir. Estborn ve ark.'larının yaptığı meta-analizde esomeprazole kullanımı ile solunum yolu enfeksiyonları arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır (43). Laheij ve ark.'larını yaptığı gözlemsel çalışmada asit supresif tedavi alanlarda toplumdan kazanılmış solunum yolu enfeksiyonları 2,34 kat, doktora müracaat oranı 3,72 kat ve antibiyotik tedavisi alma oranı 4,19 kat daha yüksek bulunmuştur (44). Bir başka çalışmada yeni asit supresif tedavi alanlarda toplumdan kazanılmış pnömoni 1,89 kat daha fazla ve bu ilişki doza bağımlı saptandı (45). Danimarka'da yapılan bir çalışmada pnömoni tanısı ile taburcu edilen hastalarda yeni asit supresif tedavi alma oranı 1,5 kat daha yüksek bulunurken, geçmişte PPİ kullanımı ve H2-reseptör antagonisti kullanımı ile bir ilişki saptanmadı (46). Sarkar ve ark.'larının çalışmasında ilginç olarak PPİ'e başlanmasının ilk 2 gününde pnömoni riski 7 kat fazla çıkar-
ken zamanla bu yükselmenin azaldığı ve uzun süreli kullanımda anlamlı bir fark oluşmadığı bildirildi (47). 2013 ACG guideline kısa süreli PPI kullanımının toplumdan kazanılmış pnömoni riskini arttırabildiğini, uzun süreli kul-

lanımda riskin yüksek olmadığını bildirmiştir (23). Yeni PPİ kullanımı ile toplumdan kazanılmış pnömoni riski arasında ilişki varken uzun süreli PPİ kullanımı ile bu ilişkinin saptanmaması ileri sürülen mekanizma ile uyumsuzdur. Zira PPİ'lerin maksimum etkisine ulaşması için en azından 7 gün gerekir (48). Bu açıdan bakıldığında PPİ kullanımı toplumdan kazanılmış pnömoni riskinde artış ile ilişkili ise bu ilişkinin uzun süreli PPİ kullananlarda daha güçlü olması veya en azından devam etmesi beklenir. Özetle çalışma sonuçları PPİ kullanımı ile toplumdan kazanılmış pnömoni riskinde önemli bir artış olduğunu desteklememektedir. Fakat PPİ kullanımı ile birlikte pnömoni riskindeki küçük bir artış da tam olarak dışlanamaz ve böyle bir ilişki akla yatkındır. Bu konuda uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Mevcut bulgulara göre pnömoni hastalarında endikasyon varsa PPİ tedavisi kesilmemelidir.

Enterik enfeksiyonlar: Uzun süreli PPİ kullanımının en sık (%3,7-4,1) bildirilen ve tedavinin kesilmesine yol açan yan etkisi diyaredir. PPİ kullanımı ile diyare gelişen çoğu olguda spesifik bir sebep saptanmamıştır. Çoğunlukla akut diyarenin sebebi enfeksiyöz olup bu olguların çoğunluğu da Salmonella, Campylobacter ve C. difficile ile ilişkilidir (49). Hem Campylobacter hem de salmonella asit-sensitif mikroorganizmalardır. Anti-sekretuar tedavi ile bu mikroorganizmalara bağlı diyare arasında ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (49, 50). Aside dirençli Shigella ve Listeria ile düşük asiditeye bağlı artmış intestinal enfeksiyon saptanmamıştır. Keza asit-sensitif Giardia Lamblia ile gastrik enfeksiyon sadece hipoasidite durumunda mümkündür ve uzun süreli PPİ tedavisinde bildirilmiş gastrik giardia enfeksiyonu olguları vardır (51). C. difficile anaerobik, spor oluşturan bir bakteridir ve bu sporlar aside dirençlidir. Spor yapımı hastalığın yayılmasında önemlidir. C. difficile'nin vegetative fazı asit-sensitiftir, fakat hastalık geçişinde önemli değildir. Safra tuzları C. difficile sporlarının çok daha virülen vejetatif forma dönüşümünü hızlandırmaktadır. PPİ kullanımı bakteriyel aşırı büyüme ile unkonjuge bilirubin seviyelerini arttırarak C. difficile enfeksiyonunu kolaylaştırabilir. Yapılan 2 derlemede gastrik asit supresif tedavi ile C. difficile ile ilişkili hastalık arasında bağlantı bulunmuştur (50, 52). PPİ kullanımı C. Difficile enfeksiyonu nüksü ile de alakalı bulunmuştur. Asit supresif tedavi ile C. difficile enfeksiyonu arasındaki ilişkide hem doz hem de kullanım süresi önemlidir (53, 54).

2012'de FDA, PPI kullanan ve persistan diyaresi olan hastalarda *C. difficile* ile ilişkili diyaresinin düşünülmesi konusunda uyarı yayınlamış ve hastaların mevcut durumlarını tedavi etmek için en düşük doz ve en kısa süreli PPI kullanımını konusunda tavsiyede bulunmuştur (55). Keza 2013'te ACG kılavuzunda *C. difficile* enfeksiyonu yönünden riskli hastalarda PPI'lerin dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir (23). Özetle gastrik asidite vücudun en önemli non-spesifik defans mekanizmalarından birisidir. Asit supresyonu ile *C. difficile* başta olmak üzere pek çok patojen ile enfeksiyon riskinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. *C. difficile* ile enfeksiyonun kontrol edilmesinde, diğer önlemlerin yanında, özellikle immün sistemi suprese ve kronik hastalığı olanlarda, PPI kullanımının kontrolü önemli olabilir. Bu grup hastalarda uzun süreli PPI tedavisinin yarar ve zararı dikkatli bir şekilde gözden geçirilmeli, ciddi veya rekürren enterik enfeksiyonu olanlarda asit supresyonu için acil endikasyon yoksa PPI'nin kesilmesi düşünülmelidir.

Uzun süreli PPI kullanımı ve gastrik etkileri

Hipergastrinemi: Gastrik asit salgılanmasının baskılanması birçok hastada plazma gastrin düzeyinin yükselmesi ile sonuçlanır. Asit supresyonu ne kadar fazla olursa gastrin salınımı da o kadar yüksek olmaktadır (56). Serum gastrin düzeyi PPI alan hastalarda çoğunlukla 400 ng/L'den daha düşük iken, bazı hastalarda 400-4000 ng/L arasında ölçülebilir (57). PPI'nin bırakılmasını takiben gastrin düzeyi yavaş bir şekilde normale döner. Bu nedenle uzun süreli PPI kullanan hastalarda ilaç birden bırakılınca asit fazlalığına bağlı dispeptik semptomlar gelişebildiğinden, özellikle *H. pylori* (+) hastalarda, PPI'nin doz azaltılarak kademeli şekilde bırakılması önerilir (58). Gastrin hormonunun trofik etkisinden dolayı PPI kullanımının gastrik polip, gastrik kanser, gastrik karsinoid ve kolorektal kanser riskini arttırdığı yönünde endişeler vardır.

Gastrik Polipler: Fundik gland polipleri en sık gastrik polipler olup genel popülasyonda %1,9 ve familial adenomatöz polipoziste %84 oranında bulunur. Uzun süreli PPI kullanımına bağlı pariyetal hücre hiperplazisinin fundik gland polip gelişimini arttırıp arttırmadığı ve bu endişe nedeniyle uzun süreli PPI kullanan hastalarda endoskopik taramanın yararlı olup olmayacağı üzerinde durulan bir konudur. Uzun süreli PPI kullanımı ile birlikte fundik gland

polip gelişimi olgu sunumu ve küçük seriler şeklinde bildirilmiştir. Uzun süreli PPI kullanımı sonrası fundik polip gelişme sıklığı %1-36 arasında olup, Jalving ve ark.'ları riskin süre ile birlikte 4 kata kadar artabildiğini bildirmiştir (59). PPI kesildikten sonra polip regresyonu da not edilmiştir (59). Vieth ve Stolte tarafından toplanan ve 30.000 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada ise PPI kullananlarda fundik polip sıklığında artış saptanmamıştır (60). PPI'nin uzun süreli kullanımı sonrası özellikle *H. pylori* negatif ve ailesel adenomatöz polipozis olmayan bireylerde fundik gland polipleri sıklığında artış bildirilmektedir. Bu polipler benign karakterli olup, endoskopik takip ve eksizyon önerilmemektedir. Ancak ailesel adenomatöz polipozisli bireylerde fundik gland polipleri saptanırsa bunlarda displazi riski düşük de olsa vardır (6).

Gastrik kanser: Uzun süreli PPI kullanımında gastrik kanser gelişme endişesi antrektomi yapılan ve pernisiyöz anemisi olan kişilerde gastrik adenokarsinom gelişme riskinin artması ve gastrin hormonunun trofik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Antioksidan olan C vitamininin PPI kullanan hastalarda azaldığı, bu yolla gastrik kanser riskini arttırabileceği öne sürülen bir başka hipotezdir. Diğer yandan ZES, post-vagotomi veya diğer hipergastrinematik durumlarda mide adenokarsinom gelişme riski artmamaktadır. Gastrik asit sekresyonu intakt olan bireylerde *H.pylori* antrumda yerleşip intestinal metaplazi ve gastrik kanser gelişimine yatkın antral-predominant tipte gastritis gelişmesine yol açar. PPI kullanımında olduğu gibi asit sekresyonunun azaldığı durumlarda *H. pylori* mide korpusunda kolonize olur ve korpus-predominant gastritis gelişmesine yol açar. Asit supresyonu ile ortaya çıkan gastritis paternindeki bu değişim üzerinde durulan önemli bir husustur (61). PPI ile tedavi edilen *H.pylori* pozitif GER hastalarında atrofik gastritis gelişme riski *H.pylori* negatif olanlara göre yüksektir. Ortalama 5 yıllık tedaviden sonra her 3 hastadan 1'inde atrofik gastritis gelişmektedir.

Bu değişmiş gastrit paterninin gastrik kanser riskini arttırıp arttırmadığı belirsizdir. Halen bu ilişkiyi destekleyen kontrollü veri yoktur. Klinik çalışmalar hipergastrinemi ile artmış kolorektal karsinom riski arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Mastrich konsensüs paneli uzun süre PPI kullanacak *H. pylori* (+) bireylerde eradikasyon tedavisi önerirken, ACG benzer öneriyi yapmamıştır (62). Bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Gastrik karsinoid: PPI kullanan hastalarda ki hipergastrineminin gastrik enterokromafin benzeri hücrelerde hiperplaziye neden olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli PPI kullanan, H. pylori pozitif, gastrik atrofi ve mukozal inflamasyonu olan hastaların %10-30'unda enterokromafin- benzeri hücre hiperplazisi görülebilir. Ancak uzun süreli PPI kullanımına bağlı insanlarda karsinoid gelişimi bildirilmemiştir (6).

SONUÇLAR

PPI'lerin artan yaygın ve uzun süreli kullanımını, teorik fakat potansiyel olarak ciddi yan etki riskini su yüzüne çıkarmıştır. Bahsedilen her bir yan etki biyolojik olarak mümkün, insanlardaki sıklığı oldukça düşük ve genellikle klinik olarak anlamlı değildir. Delillerin çoğu gözlemsel çalışmalara ya da olgu raporlarına dayanmaktadır. Mevcut delillere göre PPI kullanımının yararları risklere göre daha ağır basmaktadır. Ancak yaşlı, malnütrisyonlu, immüne yetmezlikli, kronik hastalıklı ve osteoporotik hastalarda uzun süreli PPI kullanımı riski artırabilir. Yan etkileri en aza indirmek, PPI'leri sadece endikasyonun kesin olduğu hastalara ve etkili en düşük dozu vermekle mümkün olur. Günümüzde yan etkileri izlemeye yönelik spesifik bir yöntem önerilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190-200.
2. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:728-738.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-64.
4. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;188:1-7.
5. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6:399-406.
6. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56:931-50.
7. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med.* 1998;104:422-430.
8. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:162-167.
9. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:422-428.

10. den Elzen WPI, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JH, le Cessie S, Assendelft WJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:491-497.

11. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:1110-1121.

12. Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder.* 2010;29:87-99.

13. Bellou A, Aimone-Gastin I, De Korwin JD, Bronowicki JP, Moneret-Vautrin A, Nicolas JP, et al. Cobalamin deficiency with megaloblastic anaemia in one patient under long-term omeprazole therapy. *J Intern Med.* 1996;240: 161-164.

14. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:29-33.

15. Champagne ET. Low gastric hydrochloric acid secretion and mineral bioavailability. *Adv Exp Med Biol.* 1989;249:173-184.

16. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med.* 1978;92:108-116.

17. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J.* 2004;97:887-889.

18. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007;56:1291-1295.

19. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs (PPIs). FDA. March 14, 2011. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm.

20. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother.* 2013;47:773-80.

21. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013;83:692-9.

22. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:405-13.

23. Katz P, Gerson L, Vela, M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308-328.

24. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiacadori E. Severe hypomagnesaemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:168-174.

25. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest.* 1984;73:640-7.

26. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778-781.

27. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006 Dec 27;296:2947-53.
28. Sakata I, Tanaka T, Yamazaki M, Tanizaki T, Zheng Z, Sakai T. Gastric estrogen directly induces ghrelin expression and production in the rat stomach. *J Endocrinol*. 2006;190:749-57.
29. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*. 2005;20:790-8.
30. Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Bone mineral density in patients taking H2-receptor antagonist. *Calcif Tissue Int*. 1998;62:283-285.
31. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1922-1928.
32. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:251-259.
33. Merriman NA, Putt ME, Metz DC, Yang YX. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology*. 2010;138:1330-1337.
34. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-2953.
35. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006;79:76-83.
36. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ*. 2008;179:319-326.
37. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008;28:951-959.
38. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010;139:93-101.
39. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Update: 3/23/2011. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm.
40. Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on humannatural killer cell activity. *Gen Pharmacol*. 1995;26:1413-1418.
41. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med*. 2002;30:1118-1122.
42. Heisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:50-54.
43. Estborn L, Joelsson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf*. 2008;31:627-636.
44. Laheij RJ, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJ, Jansen JB. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:847-851.
45. VLaheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955-60.
46. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007;167:950-955.
47. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149:391-398.
48. Hartmann M, Theiss U, Huber R, Lühmann R, Bliesath H, Wurst W, et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:359-366.
49. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Gastric acid, acid-suppressing drugs, and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology*. 1997;8:571-574.
50. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-2056.
51. Cook GC. Infective gastroenteritis and its relationship to reduced gastric acidity. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1985;111:17-23.
52. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:S10-S16.
53. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1085-90.
54. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. - *Arch Intern Med*. 2010;170:784-90.
55. Proton pump inhibitors (PPIs)—drug safety communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) can be associated with stomach acid drugs. FDA. Accessed June 5, 2013.
56. Pounder R, Smith J. Drug-induced changes of plasma gastrin concentration. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:141-53.
57. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:651-68.
58. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80-7.
59. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1341-8.
60. Vieth M, Stolte M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:716-720.
61. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1401-6.
62. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.