

Proton Pompa İnhibitörleri: Ne Zaman? Ne Kadar? Nereye Kadar?

Proton Pump Inhibitors: When? How Much? How Long?: Review

Ömer DÖNDERİCİ^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 14.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 14.12.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ömer DÖNDERİCİ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
omerdonderici@gmail.com

ÖZET Proton pompa inhibitörleri (PPI) [omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol], mide asidi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu grup günümüzde mide asit salgısını azaltan en potent ilaçlardır. Bu nedenle de hem dünyada hem de ülkemizde en çok reçete edilen ilaçlardan biridir. PPI'ler, peptik ülser hastalığı ve gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde son derece etkilidir. *Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavisinde üçlü tedavinin de kritik bir unsurudur. Ancak, non-ülser dispepsi semptomlarındaki etkinliğiyle ilgili yapılmış çalışmalarda oluşmuş bir fikir birliği yoktur. Ancak bu ilaçlar gereğinden fazla kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar günlük tıp pratiğinde önemli bir yere sahiptir ve gereğinden fazla kullanımı sağlıkla ilgili finansal sistemlerde ciddi bir yük oluşturur. PPI'ler yüksek güvenlik profiline sahiptir. Fakat bu ilaçların kısa dönem ve özellikle de uzun dönem kullanımlarında ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda kaygılar dile getirilmeye başlandı. Son zamanlarda, PPI'lerin kullanımını sonucu solunum sistemi ve enterik enfeksiyon riskinde artış, kemik kırıkları, hipomagnezemi ve B12 vitamin eksikliği gibi muhtemel yan etkiler ortaya kondu. Uzun dönem PPI'ler kullanılması gerektiğinde, tedavi gerekliliği sık sık yeniden değerlendirilmeli; uygunsuz ve gereksiz kullanımını önlemek ve sağlık harcamalarını en aza indirmek için çaba sarf edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Proton pompası inhibitörleri; peptik ülser; gastroözofageal reflü; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Proton pump inhibitors (PPIs) [omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole] are widely utilised for the treatment of gastric acid-related disorders. Nowadays, these groups are the most potent medications available to reduce gastric acid secretion. Thus, they are among the widely prescribed medications worldwide and in our country. PPIs are highly effective for the management of treatment of peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. They are also critically needed components of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*. But, there is a conflict in the evidence that PPI therapy affects symptoms of nonulcer dyspepsia. Nevertheless, there is significant overuse of these medications. They are common entities present in daily clinical practice and their overuse represents a considerable financial burden to the health care system. Although the use of PPIs seem to have a high margin of safety, concerns have been raised about the side effects after short term and especially long-term use. In recent years, potential adverse effects, such as increased risk of enteric and respiratory infections, bone fractures, hypomagnesaemia, and vitamin B12 deficiency have been identified with PPI use. The long-term need for PPIs must be reassessed frequently; efforts should be made to minimize unnecessary and inappropriate use of PPIs to reduce the potential associated risks and health care costs.

Key Words: Proton pump inhibitors; peptic ulcer; gastroesophageal reflux; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2013;20(2):53-61

Türk tıbbında, maliyet-etkinlik (cost effectivity) kavramının yeterince önemsenmediğini söyleyebiliriz. Dahası, Batılıların “over shut” olarak adlandırdıkları, “gereğinden fazlasını yapma” eğilimi de hayli

yaygın. Genelde ne tanı ne de tedavi için kademeli yaklaşımdan hoşlandığımız; en son ya da en ciddi olgularda yapılması gerekenleri, en başından ya da en hafif vakada bile yapma eğilimi gösterdiğimiz kanısındayım. Söz gelimi, gereğinden fazla tetkik isteme; görüntüleme sofistike yöntemleri yeğleme, polifarmasiden rahatsız olmama, son kuşak antibiyotikleri sıradan olgularda çekinmeden kullanma eğilimine sıkça rastlıyoruz.

Beni bu makaleyi yazmaya teşvik eden şey, proton pompa inhibitörleri (PPI)'nin gereğinden fazla kullanıldığını düşünmemdir. Yurt dışında yapılmış bir çalışmada, hastanede yatan hastaların %40-70'inde asit azaltıcı ilaç kullanıldığı; bunların üçte ikisinin endikasyon dışı olduğu; hastaların yarısının taburcu olduktan sonra da bu ilaçları kullanmaya devam ettikleri bildirildi.¹ Benzer bir çalışmada, yine yatan hastaların %54'ünde asit baskılayıcı ilaç kullanıldığı; bunların %65'inin endikasyon dışı olduğu bildirildi.² İlginç olan, en sık kullanılan asit baskılayıcının H2 reseptör antagonisti (H2RA) olmasıydı. Oysa ülkemizde PPI'nin ezici ağırlığının olduğunu söylemek yanlış olmaz. Bir başka çalışmada, birinci basmakta hastaların %24'ünde PPI kullanıldığı; ancak %54'ünde kullanımının uygunsuz olduğu bildirildi.³

Her şeyden önce konuyla ilgili bir terminoloji yanlışından kurtulmalıyız. PPI grubu ilaçlar, "mide koruyucu" olarak lanse edilmektedir. Oysa bu ilaçların "asit baskılayıcı" şeklinde adlandırılmaları daha bilimsel bir yaklaşım olacaktır. Günümüzde PPI, en güçlü mide asit sekresyonu inhibitörüdür.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANILDIĞI DURUMLAR

Girişte de belirttiğimiz gibi, son yıllarda, neredeyse her gastrointestinal yakınması olan hastaya PPI reçeteleme eğilimi ortaya çıktı. Oysa PPI'nin gerçekten endike olduğu durumlar sınırlıdır. Üç büyük endikasyondan söz edebiliriz (Tablo 1). Bunlar, i. Mide asidi fazlalığından kaynaklanan sorunlar, ii. Non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımından doğacak zararların tedavi ve önlenmesi, iii. Stres ülserinin tedavi ve önlenmesidir.

TABLO 1: Proton pompa inhibitörlerinin endikasyonları.

A. Mide asidi fazlalığından kaynaklanan sorunların tedavisi
a. Peptik ülser hastalığının tedavisi ve nükslerinin önlenmesi
b. Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisi
c. Patolojik hipersekretuar durumların (Zollinger-Ellison vb.) tedavisi
d. <i>Helicobacter pylori</i> eradikasyonu
B. NSAİİ kullanımından doğacak zararların tedavi ve önlenmesi
C. Stres ülserlerinin tedavi ve önlenmesi

Komplike ve komplike olmayan peptik ülser hastalığı: Tartışmasız en önemli endikasyonlardan biridir. Gerek peptik ülser hastalığı gerekse buna bağlı kanamalar sırasında başlıca tedavi seçeneğidir. PPI, peptik ülseri H2RA'dan daha hızlı iyileştirir. Bir meta-analizde, dört haftalık tedaviyle peptik ülserde lansoprazolda %85, famotidinde %75 iyileşme elde edildiği bildirilmiştir.⁴

PPI ile optimal tedavi süresi duodenal ülserde dört, gastrik ülserde sekiz haftadır. İlaçların standart dozları tedavi için yeterlidir. Ancak, büyük gastrik ülserlerde standart dozun günde iki kez verilmesi gerekli olabilir.

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH): PPI'lerin bir başka önemli endikasyonudur. GÖRH tedavisinde, PPI'lerin H2RA'ya açık bir üstünlüğü söz konusudur. Sabah kahvaltı öncesi alınan standart dozlarla PPI ile %85-90 iyileşme elde edilir. İyileşme elde edilemeyen %10-15'lik hasta grubundaki nedenler arasında, ciddi özofajit, etnik temeli de olabilen bireysel yanıt farklılıkları, asit hipersensitivitesi, gece asit salgısı fazlalığı, ilaç kullanımının uygun olmayışı (doz, alım zamanı, tedavi uyumsuzluğu...) sayılabilir. Tedaviye yanıtın yeterli olmadığı durumlarda,esomeprazol dışındaki PPI'leri günde iki kez almak uygun olabilir. Bir başka seçenek de, sabah kahvaltı öncesi PPI, akşam yemeği öncesi veya gece yatmadan önce H2RA almaktır. Çoğu hastada tedaviye iyi yanıt alınmasına karşılık, tedavi kesilince nüks fazladır. Bu yüzden sıklıkla idame tedavisi gerekir.

PPI, GÖRH'nin yanı sıra GÖRH'le ilişkili (özofageal striktür, kalple ilişkisiz retrosternal ağrı, kronik larenjit, astma, öksürük gibi) komplikasyon ve semptomları da azaltır. PPI, Barrett özofaguslu hastalarda kullanılmaktadır. Ancak PPI'lerin kan-

ser gelişme riskini anlamlı azalttığına ilişkin yeterli delil mevcut değildir. Bu nedenle Barrett özofaguslu hastaların displazi veya adenokanser gelişimi yönünden periyodik takibe alınması gerekir.

***Helicobacter pylori* (Hp) eradikasyonu:** PPI, farklı Hp tedavi protokollerinin tümünde yer alır. Çoğu tedavi protokolünde PPI'lerden biri, esomeprazol 40 mg günde bir; lansoprazol 30, omeprazol 20, pantoprazol 40, rabeprazol 20 mg ise günde iki kez, 10-14 gün süreyle kullanılır.

Nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ)'lerin yol açabileceği gastroduodenal ülserlerin önlenme ve tedavisi: Kronik NSAİİ kullanıcılarının %25 kadarında ülser gelişir ve olguların %2-4 kadarında ülser kanar veya perfore olur.⁵ Bu hayli yüksek bir orandır.

ACG (American College of Gastroenterology), 2009'da yayımladığı kılavuzda tanımlanan risk faktörleri şunlardır:

- >65 yaş
- Yüksek doz NSAİİ alımı
- Komplikasyonsuz peptik ülser öyküsü
- Birlikte -düşük doz bile olsa- aspirin-antip-latelet, antikoagülan veya kortikosteroid alımı.

Bu risk faktörlerinden üç veya dördünü karşı-layanlarla -özellikle yakın dönemde- komplikas-yonlu peptik ülser öyküsüne sahip olmayı yüksek risk; sayılan faktörlerden bir veya ikisini karşı-layanları orta riskli kabul etti. Bu tanıma uyan orta ve yüksek riskteki hastalara önleyici tedavi yapılması gerektiği bildirildi.⁵

Loke ve ark., yaptıkları meta-analiz çalış-masında selektif serotonin gerilim inhibitörü (SSRI) alanlarda gastrointestinal kanama riskini yüksek buldular (OR: 2,36).⁶ Ama, SSRI'nın, NSAİİ'yle bir-likte alımında risk çok daha fazla artış gösteriyordu (OR: 6,33). Bu çalışma, ACG'nin risk değerlendirmesindeki 4. maddeye SSRI'ların da eklenmesinin uygun olacağını düşündürür.

Farklı NSAİİ'lerin gastrointestinal riskleri ara-sında anlamlı farklar vardır. Bir meta-analizde gas-trointestinal komplikasyon rölatif riski (RR) indometazinde 2,25, naproksende 1,83, diklofe-

nakta 1,73, piroksikamda 1,66, tenoksikamda 1,43, ibuprofende 1,43, meloksikamda 1,24 bulundu.⁷ İn-dometazinle maksimum risk 14, diğerlerinde 50. gündeydi. Doz arttıkça risk artmaktadır: Düşük ve yüksek dozlarında RR, ibuprofende 1,6-4,2, nap-roksende 3,7-6,0, indometazinde 3,0-7,0 bulundu.

Kapsamlı bir başka meta-analizde ise, gastro-intestinal kanama ve perforasyon riski için RR, ibuprofende 2,69, aseklofenakta 1,44, diklofenakta 3,98, meloksikamda 4,15, indometazinde 5,40, nap-roksende 5,63, ketoprofende 5,57, piroksikamda 9,94, ketorolakta 14.54 bulundu. Aynı çalışmada RR düşük dozda 2,79 iken, yüksek dozlarda 5,36; 1-30 gün kullanımda 5,52 iken, bir yıldan uzun kullanımda 2,9 saptandı.⁸ İbuprofenin -özellikle düşük dozlarda- daha az gastrointestinal riske sahip olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiştir.

Bu çalışmaların bize söylediği, -özellikle riskli hastalarda- NSAİİ ilaç seçimine özen göstermek gerektiği; mümkün olduğunca düşük doz ve bunu da olabildiğince kısa süre kullanmak gerektirir.

Aspirinin de, hem yüksek hem de düşük doz-larında gastrointestinal yan etki sıklığının arttığına ilişkin pek çok çalışma vardır. Beş yıl süreyle günde 325 mg aspirin kullanımında gastrointestinal ka-nama plaseboya göre anlamlı yüksek (OR sırasıyla 2,47-1,42) bulundu.⁹ Yirmi iki randomize çalış-manın değerlendirildiği bir başka meta-analizde major kanama riski plaseboya göre anlamlı fazlaydı (RR: 1,7-2,1) ve >162-325 mg doza karşılık, 75-162 mg'lık dozun kanama riskinde anlamlı farkı yoktu!¹⁰

Duodenumun asit olmayan ortamında çözün-en enterik kaplı veya tamponlanmış aspirinin gas-trointestinal toksisite riskinin daha az olduğu ileri sürüldü. Ancak endoskopi bulguları daha iyi olsa da, kanama riskinde -düz aspirine göre- anlamlı azalma saptanmadı.¹¹ Bu sonuç, ciddi hasarın aspi-rinin lokal etkisinden çok sistemik etkisiyle ortaya çıkışına bağlanmıştır.

NSAİİ kullanımına bağlı gastrointestinal tok-sisite için PPI (15-30 mg/gün lansoprazol, 20-40 mg/gün esomeprazol), 4x200 mcg/gün mizoprostol ve yüksek dozda H2RA kullanılabilir. Ancak ilk tercih, gerek etkinlik gerekse yan etki profili nede-

niyle PPI'dir. Omeprazol, NSAİİ ülserini iyileştir- mede mizoprostoldan üstün bulunmuştur.¹²

Artrit için NSAİİ kullananlarda, altı ayda en- doskopiyle ülser görülme oranı, VENUS ve PLUTO çalışmalarında plasebo ile %20,4-12,3, esomeprazol 20 mg ile %5,3-5,2, 40 mg ile %4,7-4,4 bulundu.¹³

Aspirine esomeprazol eklenmesinin, sadece klopidogrel kullanımına göre nüks ülser kompli- kasyonlarını azaltabildiği gösterildi.¹⁴ OBERON ça- lışmasıyla, 75-325 mg aspirin alan Hp negatif hastalarda 26 haftada endoskopiyle PÜ görülme oranı, plaseboda %7,4 iken, esomeprazol 20 mg alanlarda %1,1, 40 mg alanlarda %1,5 saptandı.¹⁵

NSAİİ ve düşük doz bile olsa aspirini uzun süre kullanacak tüm hastalarda Hp test edilmeli ve po- zitifse tedavi edilmelidir.

Stres ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi: Stres ülseri, stresin yol açtığı perfüzyon azalmasıyla mu- kozal korumanın bozulması ve hiperasidite sonucu gelişmektedir. Daha çok mide fundus ve gövde- sinde; daha seyrek olarak da antrum, duodenum ve distal özofagusta gelişir. Yoğun bakım hastalarında genel olarak sıklığı %1,5-8,5; gastro- intestinal profilaksi yapılmayanlarda %15 kadardır.

Konuyla ilgili tüm kılavuzlarda belirtildiği gibi, stres ülseri için tartışmasız iki büyük risk, 48 saatten daha uzun süreli mekanik ventilasyon ve koagülopatidir. Koagülopati için INR'nin 1,5'ten büyük, platelet sayısının 50 binden az, PTT'ninse normalin iki katından büyük olması kesim noktası (cut off) olarak belirlenmiştir. Bir çalışmada, me- kanik ventilasyon için OR 15,6, koagülopati için 4,3 saptanmıştır.¹⁶

Son bir yıl içinde gastrointestinal ülser veya kanama öyküsü, karaciğer ve böbrek yetmezliği, sepsis, şok, Glasgow koma skorunun 10 veya 10'dan düşük olması, multipl travma, travmatik santral sinir sistemi hasarı, ciddi yanık, yoğun bakımda bir haftadan uzun süre kalma, yüksek doz steroid kul- lanılması diğer önemli risk faktörleridir.

Saydığımız riskli durumlarda stres ülser riskini azaltmaya yönelik ilaç kullanımı tavsiye edilir. Bu amaçla PPI, H2RA ve sukralfat kullanılır. Bazı ça- lışmalarda bu üçlünün birbirine anlamlı üstünlü-

ğünün olmadığı bildirilmiştir. İlaçların oral, intra- venöz (iv) infüzyon veya nazogastrik yolla veril- mesi mümkündür.

Sayılan riskli durumlar dışında ne PPI ne de diğerlerinin kullanımı önerilmez. Yoğun bakım hastalarında yukarıda sayılan ilaçlarla profilaksi- nin, ancak yüksek riskli hastalar için faydalı olduğu gösterilmiştir.¹⁷

Diğer kullanım alanları: Tablo 1'deki liste- mizde belirtilen Zollinger-Ellison sendromu PPI'lerin önemli bir endikasyonudur.

Özellikle anestezi sırasında, mide içeriğinin re- gürjitasyon ve aspirasyonu kimyasal pnömoni ve res- piratuar distrese neden olabilir. Bu konuda yeterli veri yoktur ve rutin profilaksi önerilmemektedir. Ancak, asit azaltıcı ilaçların prokinetik ajanlarla bir- likte kullanımının yararlı olabileceği düşünülebilir.

Günlük pratikte PPI'lerin belki de en çok kul- lanıldığı; buna karşılık gerçekten yarar sağlayıp sağlamadığı en çok tartışılan endikasyonu, nonülser dispepsilerdir.

Bu grupta kabul edilebilecek GÖRH ve NSAİİ kullanımına bağlı dispepsilerde PPI'lerin kullanı- mında bir sorun yoktur. Hatta peptik ülseri andı- ran (özellikle açlıkta, epigastrik yanma, gece uykudan uyandırma vb.) yakınmaları olan hasta- larda da ampirik olarak dört-sekiz hafta süreyle PPI'ler kullanılabilir.

Nonülser dispepsili hastalardan dispepsisi yeni başlamış 55 yaşın üzerinde veya alarm semptomu olan hastalarda endoskopi vb incelemeler zaman geçirilmeden yapılmalıdır (Tablo 2).

NSAİİ alım öyküsü ve alarm semptomu olma- yan, 55 yaşın altındaki hastalarda, Hp için test ya- pılıp pozitif olanlara eradikasyon tedavisi uygulanabileceği; bu tedaviye rağmen dispepsisi süren hastalarla Hp testi negatif çıkan hastalarda ise dört-altı haftalık ampirik PPI tedavisi uygula- nabileceği ileri sürülmektedir.¹⁸

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ

PPI, asit salgılanmasında son basamakta görevli olan H-K-ATPaz enzimini baskılayarak etki eder.

TABLO 2: Nonülser dispepsili hastalarda alarm semptomları.

Ailede gastrointestinal kanser öyküsü olması
İstemsiz kilo kaybı
Gastrointestinal kanama öyküsü
İlerleyici disfaji ve/veya odinofaji
Nedeni belirsiz demir eksikliği kansızlığı
İnatçı kusma
Kitle veya lenfadenopati varlığı
Sarılık

Bu enzim, paryetal hücredeki en büyük yoğunluğuna uzamış açlıkta ulaşmaktadır. Bu nedenle daha büyük etkinlik için, PPI'nin günün ilk öğününden (kahvaltıdan) önce alınması önerilir. Zaten çoğunda tek doz yeterlidir. Ancak ikinci doz gerekcekse, akşam yemeği öncesi alınabilir. Öğün sırasında alınırsa ancak sınırlı miktardaki aktif enzim baskılanabilir!

PPI'yle birlikte H2RA, prostoglandinler, somatostatın analogları ve diğer antisekretuar ilaçlar verildiğinde asit baskılayıcı etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle mutlaka verilecekse, ilaç alım aralığı açılmalıdır (sabah PPI, gece H2RA gibi).

Günde tek doz alındığında, maksimum etkinlik, olguların %66'sında beş gün sonra ortaya çıkar. Bu yüzden tedavinin ilk iki-üç günündeki düşük etkinlik için, PPI günde iki kez verilebilir. Etkisi geç ortaya çıktığından, arada sırada ya da ihtiyaç oldukça alınması durumunda asit baskılayıcı etkisi beklenen ölçüde olmayabilir. Böylesi durumlarda daha hızlı etkili H2RA'larının kullanılması yeğlenmelidir.^{19,20} Tersine, ilaç kesildikten 24-48 saat sonrasına kadar maksimal asit salgılama kapasitesi geri dönmez.

PPI tedavisi kesildikten sonra, ribaund hipersekresyon görülebilmektedir.²¹ Ribaund, Hp negatiflerde daha sıktır.²² Muhtemel ribaund nedeniyle, hastalarda komplikasyon ve nüks gelişimi açısından dikkatli olmak gerekir. Uzun süre PPI kullananlarda aşamalı doz azaltımıyla tedavinin kesilmesi bu açıdan faydalı olabilir.

Hiçbir PPI için hepatik ya da renal yetersizlikte doz ayarlaması gerekmez.

PPI'lerin iv formları, oral alımı tolere edemeyen eroziv özofajitlilerde; kanayan peptik ülser te-

davisinde ve stres ülserinin önlenmesinde tercih edilmektedir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN BİRBİRİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

PPI'nin değişik özellikleri bakımından aralarındaki farklar çok anlamlı düzeyde değildir. Önerilen standart dozlarda (Omeprazol 20-40 mg, lansoprazol 15-30 mg, rabeprazol 20 mg, pantoprazol 20-40 mg, esomeprazol 20-40 mg) etkinlikleri de büyük ölçüde benzerdir.

Başlıca göze çarpan farklılıklar şunlardır: Rabeprazol, PPI'leri içinde en hızlı etkiye sahip olanıdır.²³ Pantoprazol mideye en spesifik PPI'dir; bu yüzden ilaç etkileşimi çok azdır.²⁴ Buna karşılık omeprazol (ve esomeprazol) (varfarin, klopidogrel, diazepam, digoksin gibi) diğer ilaçlarla en fazla etkileşen PPI'dir.²⁵ Esomeprazol, GÖRH tedavisinde diğer PPI'den daha etkin bulunmuştur.^{26,27}

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

PPI grubu ilaçlar her ilaç gibi, bir takım yan etkilere sahiptir (Tablo 3). Özellikle uzun süre kullanımında bu yan etki listesi daha da kabarmaktadır. Her şeyden önce bu ilacın asıl etkisinin mide asit musluğunun kapatılması olduğunu; buna karşılık mide asidinin pek çok işlevi bulunduğunu; PPI almakla bu işlevlerin yerine getirilmesinin aksadığını unutmamak gerekir.

Enfeksiyon sıklığında artış: Kapalı bir ortam olarak düşünebileceğimiz vücudumuzda, dışarıdan

TABLO 3: Proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri.

1. Enfeksiyon sıklığında artış
a. Enterik enfeksiyonlarda artış
b. Pnömonide artış
2. Osteoporoz risk artışı
3. Magnezyum eksikliği
4. B12 vitamini eksikliği
5. Demir eksikliği
6. Atrofik gastrit ve tümör risk artışı (?)
7. İlaç etkileşimi

gelebilecek tehditlere en açık olduğu alan gastro-intestinal sistemdir. Midenin hayli güçlü asit ortamı, vücudumuzu tehdit edebilecek mikroorganizmalar için güçlü bir bariyerdir. Bu yüzden, PPI alımının -*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Clostridium* gibi- enterik enfeksiyon sıklığını arttırması beklenen bir durumdur.

Üç yüz on üç bin hastayı kapsayan bir meta-analizde, -antibiyotik kullanmasalar bile,- PPI alanlarda *Clostridium difficile* riskinde (genelde OR: 1,74, birlikte antibiyotik alanlarda 1,96), nükleinde (OR: 2,51) anlamlı artış saptanmıştır.²⁸ Bu çalışmada, H2RA kullananlarda enfeksiyon riskinin PPI kullananlara göre daha düşük olduğu (OR: 0,71) gösterilmiştir. Bu bulgular, antibiyotik kullanımı olmasa bile, PPI alan rezistan diyareli hastalarda *C. difficile* enfeksiyonunu hatırlamak gerektiğini düşündürmektedir.

PPI'nin bir başka olumsuz etkisi de, bazı patojenlerin, normalde steril olan üst gastrointestinal sistemde daha kolay kolonize olmalarının sağlanması ve aspirasyonla pnömoni riskindeki artıştır. PPI ve H2RA kullananların değerlendirildiği bir meta-analizde, -hem toplum, hem hastane- kökenli pnömoni risk artışı (OR: PPI'de 1,27 ve H2RA'da 1,22) saptandı.²⁹ Toplam 11 280 hastayı kapsayan altı araştırmanın değerlendirildiği bir çalışmada, asit baskılayıcı alanlarda *Clostridium* dışındaki enterik enfeksiyon sıklığında anlamlı artış (OR genelde 2,55, PPI'de 3,33, H2RA'da 2,03) bulundu.³⁰

Osteoporoz risk artışı: Diyetteki insolübl kalsiyum tuzlarının mide asidi aracılı çözünebilirliği ve iyonize kalsiyuma dönüştürülmesi, kalsiyum emiliminde önemlidir. Uzun süre PPI kullanımı, yarattığı derin asit süpresyonu nedeniyle, kalsiyum emilimini bozduğu gibi, yol açtığı hipergastrinemi paratiroid hiperplazisine neden olmaktadır.

Hem hipokalsemi hem de paratiroid hiperplazi, parat hormon sekresyonunu; parat hormon da kemik rezorpsiyonunu arttırır. Biraz sonra söz edeceğimiz, PPI'ye bağlı B12 vitamini eksikliği de, iki yolla kemik yapısını olumsuz etkiler: Bunlardan ilki, homosistein artışı sonucu kollajen çaprazlaş-

malarında anormalleşme; ikincisi, osteoblastik aktivitenin azalması sonucu kemik formasyonunun bozulmasıdır.

Sözünü ettiğimiz çok yönlü etkilerin beklenen sonucu osteoporoz artışıdır. Gerçekten de 13 556 kalça kırığının, 135 386 kontrollarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, PPI grubu ilaçları bir yıldan uzun süre kullananlarda (OR: 1,44) ve uzun süre yüksek doz alanlarda (OR: 2,66) riskin anlamlı arttığı; kullanım süresinin uzamasının riski büyüttüğü (OR: bir yılda 1,22, iki yılda 1,41, üç yılda 1,54, dört yılda 1,59) belirlendi.³¹ 33 752 kalça ve femur fraktürünün 130 471 kontrolle karşılaştırmasında da, iki yıl PPI kullanımıyla risk artışı (OR: 1,30) şeklinde benzer sonuçlar elde edildi.³² Yine bir başka kapsamlı meta-analiz, kontrollere göre PPI kullanımının kalça (RR: 1,30), omurga (RR: 1,56) ve herhangi bir fraktür (RR: 1,16) riskini artırdığını gösterdi.³³ Bu çalışmada, H2RA kullanımı ile kalça fraktür risk artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (RR: 1,12). 79 899 postmenopoz kadının sekiz yıl süreyle izleminde, iki yıl ve üstü PPI kullananlarda kalça kırığı anlamlı yüksek (HR: 1,35) bulundu.³⁴ Çalışma, sigara içip içmemenin riskte belirleyici olduğunu gösterdi.

Uzun süre PPI kullananların tümünde osteoporoz için tarama yapılması konusunda fikir birliği yoktur. Tarama kararı, diğer risk faktörleri de gözletilerek olgu bazında kararlaştırılabilir.

Magnezyum eksikliği: PPI kullanımı sırasında zaman zaman ciddi boyutlara ulaşabilen hipomagnezemiler saptandı.³⁵ Seyrek de olsa, hipomagnezeminin yaşamı tehdit eder boyutlarda olabileceği bildirildi.³⁶ Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, özellikle bir yılı aşan PPI kullananlarda magnezyum düzeyi takibini önermektedir.

Mekanizması çok açık değildir. Emilimin bozulabileceği düşünüldü, ancak moleküler temeli belirlenemedi. İdiyosenkratik olabileceği ileri sürülmüştür. PPI kullanımının hipomagnezemiye yol açmasıyla ilgili bir yayında, bu kişilerde PPI kullanımına son verdikten dört gün sonra Mg düzeyinin normale geldiği; ancak yeniden kullanıma başladıktan dört gün sonra da düzeyin yeniden düştüğü bildirildi.³⁷ H2RA'ya geçilmesi de hipomagnezeminin düzelmesini sağlayabilmektedir.

B12 vitamini eksikliği: Asit pepsinin yardımıyla yiyeceklerde proteine sıkıca bağlı B12'nin açığa çıkıp vücut tarafından kullanılabilir hale gelmesi sağlanır. Asidin bakteri aşırı çoğalmasını önleyici etkisi de B12'nin bakterilerce kullanımına engel olur. Bu iki neden, PPI kullananlarda B12 eksikliğine yol açar.

B12 vitaminin yıllarca yetebilecek kadar depolanması nedeniyle, ancak asidin çok uzun süreli baskılanması halinde B12 eksikliği gelişmektedir. Yaşlı PPI kullanıcılarında eksiklik, kullanmayanların 4.45 katı bulunmuştur.³⁸ Özellikle üç yılı aşan PPI kullanımında yıllık B12 düzeyi takibi yapılması önerilir.

Demir eksikliği: Mide asidi diyetle alınan ferrik hidroksit yapısındaki demirin, daha kolay emilebilen ferröz forma dönüşmesini sağlar. Ancak PPI kullanımının kliniğe yansiyacak ölçüde demir eksikliğine yol açması çokça görülen bir durum değildir. Sözü edilen mekanizmanın, oral demir tedavisi alanlarda daha fazla önem taşıdığı düşünülmektedir.³⁹ Yine de, uzun süre PPI kullanan herediter hemokromatozlu hastalarda flebotomi ihtiyacının azaldığının bildirilmesi dikkat çekicidir.⁴⁰

Atrofik gastrit ve tümör riskinde artış: Gastrin, pek çok epitelyum hücresinde (pankreas, mide, kolon) büyümeyi arttırıcı etkiye sahiptir. Farelerde PPI'nin yol açtığı hipergastrineminin kolorektal adenomu kışkırttığı gösterilmiştir.⁴¹ Bir çalışmada insanlarda da hipergastrinemi ile kolorektal kanser arasındaki pozitif ilişki dile getirilmiştir.⁴² Ancak insanlarda PPI ile kanserin arttığına dair güçlü deliller yoktur.

Uzun süre PPI kullanımının atrofik gastrite; bunun da mide kanserine yol açabileceği düşünülmüştür. Ancak bir çalışmada sadece Hp pozitif olanlarda PPI kullanımı ile atrofik gastrit olasılığının arttığı gösterilmiştir.⁴³ Bu çalışma, uzun süre PPI kullanacaklar için Hp tedavisinin önemini göstermektedir. Ancak bir başka çalışmada, Hp pozitif GÖRH olanlarda üç yıl süreli omeprazol kullanımı sonucunda atrofik gastrit ve intestinal metaplazide artış saptanmadığı bildirildi.⁴⁴

Ancak, PPI kullanımının dispeptik semptomları azaltarak ve erken dönem malign ülserleri iyi-

leştirerek mide kanseri tansında gecikmelere neden olabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁵

İlaç etkileşimi: PPI, sitokrom P 450 ailesi enzimlerle metabolize edilir. Bu yüzden diazem, fenitoin, varfarin gibi ilaçların metabolizması PPI ile (özellikle omeprazol ve esomeprazol; en az rabeprazolle) baskılanabilir. Tersine lansoprazol, teofilin metabolizmasını indükleyebilir. PPI, klopidogrel platelet agregasyonunu baskılayıcı etkisini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Ancak yapılan son çalışmalarda bu etkinin bir sınıf etkisi olmayıp daha çok omeprazol kullanımında görüldüğü; pantoprazol ve lansoprazol kullanımında ise bir sorun olmadığı da ileri sürülmektedir.^{46,47}

SON SÖZ

"Mide koruyucu" adıyla, en güçlü asit azaltıcı olan PPI grubu ilaçlar çok sık kullanılmaya başlandı. Gereğinden fazla kullanıldığı ve suistimal edildiğini söylemek yanlış olmaz.

Her ilaç gibi PPI grubu ilaçlar da kâr-zarar hesabı yapılarak kullanılmalıdır. Doğru endikasyonlar dışında kullanımı konusunda çok dikkatli olmak gerekir. Asidin azaltılması bazı hastalıklar ve buna bağlı komplikasyonlar açısından iyi, kimi zaman da elzemdir. Ancak PPI kullanılarak asidin azaltılmasının hem kısa hem de özellikle uzun dönemde pek çok olumsuz sonucu olabilir.

Bu yüzden PPI grubu ilaçlar endikasyon olmadıkça kullanılmamalıdır. PPI kullanımını gerektiren sorunlar ortadan kalktığında ilacın kesilmesi veya sorunu giderebilecek en düşük dozlara geçilmesi tercih edilmelidir. Bu anlamda H2RA ve diğer antiasit seçeneklerini de değerlendirmek gerekir.

Barrett özofagus ve eroziv özofajitle komplike olmayan reflü hastalarında olduğu gibi, PPI ihtiyaç halinde de kullanılabilir. Bu gibi durumlarda, etkisi beş günde maksimuma ulaşan PPI yerine daha hızlı etki gösteren H2RA veya antiasitler tercih edilebilir.

Uzun süreler kullanım gereğinde Hp mutlaka araştırılmalı; varsa tedavi edilmelidir. Bu hastalarda kemik mineral dansitometri, magnezyum ve B12 vitamini değerlendirmesi uygun olabilir.

KAYNAKLAR

- Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301(20):2120-8.
- Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3118-22.
- Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007;83(975):66-8.
- Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(7):661-5.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38.
- Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(1):31-40.
- Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):759-66.
- Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1592-601.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321(7270):1183-7.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119(8):624-38.
- van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, Sturkenboom MC, Jansen JB, Verheugt FW. Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(3):309-13.
- Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (ONIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(11):727-34.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):701-10.
- Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(7):860-5.
- Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katarlis PH, Lanasa A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart* 2011;97(10):797-802.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1994;330(6):377-81.
- Quenot JP, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2009;15(2):139-43.
- Talley NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129(5):1753-5.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118(2 Suppl 1):S9-31.
- Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, McKeith D, Anderson M, Vearer D, et al. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):657-65.
- 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(1):80-7, 87.e1.
- Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116(2):239-47.
- Pace F, Pallotta S, Casalini S, Porro GB. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(3):363-79.
- Bardou M, Martin J. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4(4):471-83.
- Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf* 2006;29(9):769-84.
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):743-50.
- Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1452-8.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-9.
- Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(3):310-9.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947-53.
- 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(1):93-101.
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124(6):519-26.
- Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372. doi: 10.1136/bmj.e372.
- Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(2):338-41.
- Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(2):180-5.

37. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(5):405-13.
38. 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(4):422-8.
39. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;97(9):887-9.
40. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56(9):1291-5.
41. Watson SA, Smith AM. Hypergastrinemia promotes adenoma progression in the APC(Min/+) mouse model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 2001;61(2):625-31.
42. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelstein JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115(2):275-80.
43. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Krol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334(16):1018-22.
44. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Nordic Gerd Study Group. Gastroenterology* 1999;117(2):319-26.
45. Wayman J, Hayes N, Griffin SM. The response of early gastric cancer to proton-pump inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338(26):1924-5.
46. Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Araújo C, Pimentel-Nunes P, Ribeiro VG. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(5):396-404.
47. Ogilvie BW, Yerino P, Kazmi F, Buckley DB, Rostami-Hodjegan A, Paris BL, et al. The proton pump inhibitor, omeprazole, but not lansoprazole or pantoprazole, is a metabolism-dependent inhibitor of CYP2C19: implications for coadministration with clopidogrel. *Drug Metab Dispos* 2011;39(11):2020-33.