

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

The Advers Effects of Proton Pump Inhibitors

Mehmet Çelikkbilek¹, Serkan Doğan², Lütfi Akyol³, Mehmet Yücesoy²

ÖZET

Proton pompa inhibitörleri peptik ülser hastalığı, kronik non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, *H.Pylori* enfeksiyonu ve eroziv özofajitte yaygın olarak kullanılmaktadır. Genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ilaçların da beklenmedik yan etkileri bildirilmiştir. Uzun süre kullanım sonrası hipergastrinemiye bağlı etkiler, hipomagnezemi, enterik mikrobial enfeksiyon riski, artmış pnömoni riski ve kemik kırığı riski bulunmaktadır. Özellikle uzun süre kullanan hastalar bu ilaçların muhtemel yan etkileri konusunda uyarılmalı ve periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: *Proton pompa inhibitörleri, ilaç yan etkisi*

ABSTRACT

Proton pump inhibitors are widely used in peptic ulcer disease, concomitant with non-steroid anti-inflammatory drug usage, *H.Pylori* infection, and erosive esophagitis. Although they are well tolerated, unexpected adverse effects can be seen as all other drugs. Effects of hypergastrinemia, hypomagnesemia, enteric microbial infection risk, increased pneumoniae risk and bone fracture risk may be seen with long term use. Patients who require long term use should be warned and controlled periodically about these likely adverse effects.

Key Words: *Proton pump inhibitors, Advers drug event*

¹Bozok Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji
Bilim Dalı
Yozgat

²Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji
Bilim Dalı
Kayseri

³Bozok Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı
Yozgat

Mehmet Çelikkbilek, Yrd. Doç. Dr.
Serkan Doğan, Uzm. Dr.
Lütfi Akyol, Yrd. Doç. Dr.
Mehmet Yücesoy, Prof. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Çelikkbilek
Bozok Üniversitesi Araştırma ve
Uygulama Hastanesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Yozgat

Tel: 0 505 6615375

e-mail:

drcekkbilek@yahoo.com
Finansal destek: Alınmamıştır

Uzun süre kullanım sonrası ortaya çıkan sekonder yan etkiler arasında ise, hipergastrinemiye bağlı yan etkiler, hipomagnezemi, enterik mikrobiyal enfeksiyon riski, artmış pnömoni riski ve artmış kemik kırığı riski bulunmaktadır (1,5,6,7,8). Burada uzun dönem kullanılan PPI'ların yan etkilerinden bahsedilecektir.

Hipergastrinemi

Genel olarak iyi tolere edilen ilaçlar olan PPI'ların teorik olarak ta olsa hipergastrinemiye bağlı gastrik tümör riski vardır (9). PPI'lar gastrik pH artışı ile G hücrelerinden gastrin salınımının artmasına ve hipergastrinemiye yol açmaktadırlar. Bu durum gastrik hücrelerde hiperplazi ve fundik gland poliplerinin oluşmasına yol açar. Fundik gland polipleri benign lezyonlar kabul edilmekte ve PPI'ların bırakılmasıyla gerileme göstermektedirler (2). Yukarıda da belirtildiği gibi hipergastrinemi enterokromoffin benzeri hücrelerde hiperplaziye neden olmakta bu da nöroendokrin tümör riskini beraberinde getirmektedir (2). Uzun dönem PPI kullananlarda nöroendokrin tümörlerin insidansı daha yüksek bulunmakla birlikte insanlarda bu bulguyu veren bir çalışma yapılmamıştır (2,9). Bu konu çok tartışılmakla birlikte literatürde sadece 15 yıldan fazla PPI kullanan bir hastada enterokromoffin benzeri hücrelerden geliştiği kanıtlanan nöroendokrin karsinom olgusu bildirilmiştir (10).

Hipomagnezemi

Magnezyumun vücudumuzda birçok işlevsel rolü vardır. Eksikliği tetaniye, konvülsiyonlara, kardiyak aritmilere, hipokalsemiye ve hipokalemiye sebep olmaktadır. İlk olarak 2006 yılında tarif edilmiştir ve 2011 yılında Birleşik Devletler gıda ve ilaç dairesi PPI'ların uzun süreli kullanımının hipomagnezemi yapabileceğini belirtmiştir (11,12). İntestinal duvardan magnezyumun emilimini engelleyerek veya intestinal lümene aşırı kayba yol açarak hipomagnezemiye neden oldukları düşünülmektedir (13). PPI kullanımı ile hipomagnezemi oluşması için gereken ortalama süre net değildir. Birkaç yıl olarak bildirilen vakalar olmakla birlikte hipomagnezemi vakalarının çoğunluğu 5 yıl ve daha uzun süre PPI kullananlardan oluşmaktadır (13). Orta dereceli hipomagnezemiler asemptomatik olmakta ve rutin pratikte magnezyum bakılmaması bu vakaların atlanmasına

neden olmaktadır. Hipomagnezemi magnezyum düzeyi 1,2mg/dl altına inene kadar belirti vermemektedir (13). Uzun dönem PPI kullanacak olan hastalarda özellikle diüretikler veya digoksin ile kombine kullanım olmaksızın magnezyum düzeyi aralıklı kontrol edilmesi önerilmektedir (2). PPI ilişkili hipomagnezemide kullanılan PPI kesilmeli ve magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Hastanın mide asit salgısının azaltılması gerekiyorsa famotidin, ranitidin gibi histamin reseptör antagonistleri seçilmelidir (14).

Enterik enfeksiyonlar

PPI kullanımı ile artmış enterik enfeksiyon riski temelde gastrik pH'nın 4'ün üzerine çıkması ve mikroorganizmaların gastrik asit ile eliminasyonunun engellenmesi tezine dayanmaktadır (15). Yapılan bir meta-analizde hastane yatışında PPI kullanan hastalarda artmış *Clostridium difficile* ilişkili diyare, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Listeria* enfeksiyon riski saptanmıştır (6). Yapılan çalışmalarda PPI kullanımı ile hem toplum kökenli hem de hastane kaynaklı *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının ilişkili olduğu ve riskin iki katın üzerinde arttığı kanıtlanmıştır (9).

Toplum kökenli pnömoniler

PPI kullanımı ile respiratuar enfeksiyonlara yatkınlık oluşmasının mekanizması tam bilinmemektedir. PPI kullanımı gastrik pH'yı azaltmakta ve gastrik kolonizasyona sebep olmaktadır. Mikroaspirasyonlar neticesinde de akciğer kolonizasyonu olduğu düşünülmüştür (16). Yapılan geniş kapsamlı 80.000 hastadan oluşan vaka kontrollü bir çalışmada tanı öncesi 30 gün içinde başlanan PPI tedavisinin toplum kökenli pnömoni riskini artırdığı saptanmıştır (17). 7642 hastayı içeren, toplum kökenli pnömoni tanısıyla takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada bir hafta içerisinde PPI başlananlarda toplum kökenli pnömoni gelişme riskinin 5 kat arttığı görülmüştür (18). Yapılan bir meta-analizde PPI kullanımı ile toplum kökenli ve hastane kökenli pnömoni riskinde artış olduğu saptanmıştır (19). Yapılan diğer bir meta-analizde PPI kullanımıyla toplum kökenli pnömoni riskinin 1.36 kat arttığı saptanmıştır (5).

Bu çalışmalarda PPI'ların yeni başladığı dönemde özellikle ilk bir ayda toplum kökenli pnömoni riskini artırdığı, uzun süreli kullanımlarda riskin artmadığı bildirilmiştir (5,17,18).

Kemik kırıkları

Son dönemde PPI kullanımı ve artmış kırık riski arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Artmış kırık riskiyle ilgili birçok biyolojik mekanizma ileriye sürülmüştür. Bunlardan birisi çok muktemel görülmemekle birlikte gastrik asit inhibisyonuna bağlı olarak barsaklardan kalsiyum emiliminin azalmasıdır (20). Bir diğer muhtemel mekanizma ise osteoklastlarda da bulunan proton pompalarının inhibisyonu yoluyla kırık riskinin artmasıdır (21). PPI'ların intragastrik sekresyonu inhibe etmesinin intestinal kalsiyum emilimi üzerine değişken sonuçları vardır (20,22). Aklorhidrisi olan pernisiyöz anemili hastalarda kalsiyum absorpsiyonu normal veya azalmıştır (23,24). Bu mekanizmaların ötesinde gerçekte PPI kullanımı kemik kırıklarıyla ilişkili midir? sorusuna cevap aranmıştır. Yakın zamanda yapılan 223210 vakanın ve toplam 10 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derleme ve meta-analizde kalça kırığı riskinin PPI kullanmayanlara göre 1.25 kat , vertebra kırığı riskinin 1.5 kat, bilek ve ön kol kırık riskinin 1.09 kat arttığı bildirilmiştir (25). Benzer bir çalışma İngilterede yapılan geniş çaplı bir vaka-kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada da 50 yaşın üstünde 1 yıldan fazla PPI kullanan hastalarda kalça kırığı riskinin 1.44 kat arttığı bildirilmiştir (7). Post menapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada omeprazol kullanımının osteoporoz ve yaşdan bağımsız olarak vertebra kırığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (8). Diğer taraftan yapılan vaka kontrollü çalışmalardaki artmış kırık riski ile PPI kullanımı arasında nedensel bir ilişki kurulamayacağını ileri süren araştırmacılar da vardır(26). Bu yazarlar meta analiz çalışmalarında alkol kullanımı, sigara ve vücut kitle indeksi gibi kemik kırığı üzerinde etkili olabilen diğer faktörlerin sonuçları etkilemiş olma ihtimaline dikkat çekmektedirler (26). Çalışmacılar arasında fikirbirliği olmamasına rağmen, Birleşik Devletler gıda ve ilaç dairesi sağlık çalışanlarını uzun süreli veya yüksek doz PPI kullanımı ile muhtemel artmış kalça, bilek ve vertebra kırığı riskine karşı uyarmıştır (27).

Sonuç olarak, özellikle uzun süre PPI kullanan hastalar bu ilaçların muhtemel yan etkileri konusunda uyarılmalıdır . PPI'lar peptik ülser hastalığı, kronik non-steroid anti-enflamatuvar kullanımı, *H.Pylori* enfeksiyonu tedavisi ve eroziv özofajit gibi kesin endikasyonlarının dışında non-ülser dispepsi ve non-eroziv reflü hastalığı gibi durumlarda kullanımında yarar zarar oranı düşünülerek ve hasta-bazlı kullanılmalıdır. Uzun süre PPI kullanan hastalar periyodik olarak değerlendirilmeli ve tedavinin klinik gereklilik hali de sorgulanmalıdır.

REFERANSLAR

1. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Sep;36(5):405-13.
2. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. *South Med J* 2012 Nov;105(11):613-8.
3. Harkmark L, Van der Wiel HE, de Groot MC, Van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 819–823.
4. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 57–60.
5. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1165–77.
6. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047–56.
7. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.

8. Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 13–9.
9. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012 Jul;5(4):219-32.
10. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Jan;47(1):64-7.
11. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355: 1834-1836,.
12. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors-a review. *Neth J Med* 2009;67: 169-172.
13. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27: 180-185.
14. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56: 112-116.
15. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987 Jan;28(1):96-107.
16. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-1960
17. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-398
18. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007 May 14;167(9):950-5.
19. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011 Feb 22;183(3):310-9.
20. 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
21. Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. *Curr Pharm Des* 2002;8(23):2033-48
22. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 364-368
23. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313: 70-73
24. Richards JB, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. *CMAJ* 2008; 179:306-307
25. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011 Jul;106(7):1209-18
26. Ye X, Liu H, Wu C, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011 Sep;23(9):794-800.
27. Voelker R. Proton pump inhibitors linked to fracture risk. *JAMA* 2010 Jul 7;304(1):29.