

Uzun süre proton pompa inhibitörü ile asit süpresyonunun gastrointestinal yan etkileri var mı?

Dr. Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Antral G hücrelerinden sekrete edilen gastrinin normalde iki temel fonksiyonu vardır.

1. Mide asit sekresyonunu uyarmak

Gastrin bu işlevini parietal hücreleri direkt olarak etkileyerek yada ECL hücrelerden histamin açığa çıkmasına yol açarak gerçekleştirir.

2. ECL hücreler ve parietal hücreler üzerine trofik etkisi vardır. Normalde gastrin salınımı: Mideye gelen yiyeceklerle oluşan antral distansiyon, vagal stimülasyon ve nöral, hormonal stimülasyon ile olur. Gastrin asit sekresyonuna yol açarken mide de asidite arthığı zamanda (Negatif feedback mekanizması) gastrin sekresyonu inhibe olur. Artan intragastrik asidite D hücrelerinden somatostatın salınımına yol açar. Somatostatinde parakrin etki ile G hücrelerini inhibe eder.

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ile asit sekresyonu bloke edilince negatif feedback mekanizma yıkılır ve gastrin sekresyonu inhibe edilemez. Hipergastrinemi meydana gelir.

1). PPI uzun süre kullanılmasının enterokromaffin hücre hiperplazisine yol açarak insanlarda karsinoid tümör geliştiğine dair bilimsel veri yoktur.

2). *Helicobacter pylori* (Hp)'ye bağlı kronik gastritisli olguların %10-15'inde yaşam boyu peptik ülser olma riski varken çoğunluğu asemptomatiktir. Hp ile enfekte olanların yaklaşık %1'inde mide kanseri gelişir. Bu nedenle dünya sağlık örgütü Hp'yi Grup 1 karsinojen olarak sınıflandırmıştır. Son zamanlarda Hp ile enfekte olanlarda uzun süre PPI kullanılırsa atrofik gastritise gidişin hızlanacağı sonuçta intestinal metaplazi-kansere doğru progresyonun olacağı ileri sürülmüşse de bu konudaki veriler yetersizdir. PPI alan Hp ile enfekte kişilerde enfeksiyonun midenin proksimaline yer değiştirdiğini iddia eden yayınlarda mevcuttur. Bu konuda fikir birliği olmamakla birlikte uzun süre PPI tedavisi almak zorunda olanlarda Hp eradikasyonu yapılması akılcı bir yaklaşımdır.

3). Uzun süre PPI kullanmanın mide adeno Ca riskinde bir artışa neden olduğu gösterilememiştir.

4). Hiper gastrinemi-kolon kanser ilişkisi konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Hipergastrinemi ile seyreden pemisiyöz anemi trunkal vagatomi kronik atrofik gastritis, proksimal mide rezeksiyonu, Zollinger-Ellison sendromu, artmış kolorektal Ca riski ile birlikte deçillerdir. Uzun süre PPI kullananlarda Kolon Ca riskinin arttığını gösteren yayın

yoktur. Bu konuda iyi planlanmış araştırmalara gereksinim vardır. Uzun süre PPI kullananlarda proksimal kolon adenom ve Ca riski artmakta mı sorusu gündemdedir.

5). Mide de bakteri çoğalması N-Nitrosamin oluşumu: Normal koşullarda mide lümenindeki pH 1-1.5 olup yiyecek içeceklerle alınan bakterilerin mide-ince barsakta kolonize olmalarına imkan vermez. Mide asit sekresyonu gastrik atrofi veya ilaçlar nedeni ile azalınca asit bariyer bozulur mide de bakteri kolonizasyonu ve enterik enfeksiyon gelişimi kolaylaşır. PPI ler ile yapılan tedavilerde mide-duodenum da bakteri sayısının arttığını gösteren yayınlar vardır. Bakteriler nitratları nitritlere indirger onlarda aminlerle birleşerek Nitrozaminleri oluşturur. N-Nitrosaminin kanserojen olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu nedenle teorik olarak kanser riskini artırmaktadır. Ayrıca Hp ile enfekte olanlarda N-Nitrosaminlerin kanser riskini daha mı çok arttırdığı sorusu gündemdedir.

6). Enterik enfeksiyon: Aklorhidri ve hipoklorhidrinin enterik enfeksiyon riskini (kolera, şigel-la, salmonella) arttırdığı bilinmektedir. Uzun süre yüksek doz PPI kullananlarda enterik enfeksiyon riski normal popülasyondan yüksektir.

7). PPI'lerin absorpsiyon üzerine etkisi: PPI'lerin yağ malabsorpsiyonuna neden olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko absorpsiyonunda da bozukluk saptanmamıştır. Yüksek doz PPI'leri uzun süre kullanımında demir malabsorpsiyonu riski düşünülse de bunu gösterir yeterli çalışma yoktur.

8). Vitamin B₁₂ absorpsiyonu PPI'ler ile tedavide bozulduğunu gösterir bir çok çalışma vardır. Yiyeceklerde alınan B₁₂ vitamini proteine bağlıdır. B₁₂ nin serbest hale gelmesi mide asit pepsin etkisi ile meydana gelir. Vitamin B₁₂ besin maddelerinden ayrıldıktan sonra özellikle tükürük orijinli R-proteinlerine duodenuma geçmeden mide de bağlanır. Duodenumda R protein-B₁₂ kompleksi pankreatik enzimlerle çözülür sonra B₁₂ -IF kompleksi oluşur. Bu komplekste terminal ileumda absorbe olur. PPI'ler yüksek dozda kullanılırsa B₁₂ absorpsiyonu bozulmaktadır. Bazı araştırmalar B₁₂ malabsorpsiyonunun geliştiğini göstermekte ise de uzun süre PPI alanlarda B₁₂ serum seviyesini normal bulan çalışmalarda mevcuttur. Genel kanı uzun süre PPI kullananlarda serum B₁₂ seviyesinin takibinin gerektiği yönündedir. Asit süpresyonu proteine bağlı B₁₂ absorpsiyonunu azaltmaktadır. Bununla birlikte asit süpresyon tedavisine bağlı gelişmiş klinik B₁₂ vitamin yetmezliği olgusu bildirilmemiştir.

9). Mide de asit sekresyonunu yapan parietal hücrelerden aynı zamanda intrinsit faktörde salgılanmaktadır. H₂ reseptör antagonistlerinin IF sekresyonunu düşürdüğü göz önüne alınırsa proton pompa inhibitörlerinin de uzun süre kullanılması ile benzer sonuçla karşılaşılması olasıdır.

10). Uzun süre PPI inhibitörleri kullananlarda Rebound fenomeninin geleceğide göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü PPI inhibitörleri gastrin sekresyonunu artırır. Trofik etkili bu hormon parietal hücre kitlesini ve ECL hücrelerinin sayısını çoğaltır.

KAYNAKLAR

1. Laine L ve ark. Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (6); 651-68.
2. Dharmarayan TS, Norkus EP. Aproaces to vitamin B12 deficiency. *Postgraduate Medicine* 2001; 110 (1); 99-105.
3. Carmel R ve ark. Helicobacter pylori infection and food-Cobalamin malabsorption. *Digestive Disease and Sciences* 1994; 39 (2); 309-314.
4. Tygat GN. Long-term use of proton pump inhibitors in GORD help or hindrance? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (suppl 2); 6-9.