

Uzun Süreli Proton Pompa İnhibitörü Kullanımını Vitamin ve Mineral Eksikliklerine Neden Olur mu?

Nilgün SEREMET KÜRKLÜ¹, Gülşah KANER²

Akdeniz Üniversitesi, Antalya Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü¹, Antalya
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü², İzmir

GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ilk kez 1980'li yılların sonlarında tanımlanmış ve o günden itibaren gastrik asit ile ilişkili hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (1). PPI'ler, paryetal hücreden besin alımı ve gastrin, histamin, asetilkolin gibi nöroendokrin yollar ile kontrol edilen gastrik asit salınımını, H⁺/K⁺-adenozin trifosfataz enzimi antagonisti olarak etki ederek inhibe etmektedir (2). Gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser, eroziv özofajit gibi asit ilişkili üst gastrointestinal sistem hastalıkları PPI'lerin kullanım alanları arasında yer almaktadır (1).

PPI'lerin uzun dönem kullanımları sıklıkla karşılaşılmamakla birlikte bazı vitamin ve minerallerin emilimlerini olumsuz etkileyebilmektedir. Uzun süre kullanılan PPI'ler B₁₂ vitamini ve demir emilimini hafif düzeyde azaltmakta; kalsiyum ve magnezyum emilim bozukluğuna neden olarak kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kalça kemiği kırıkları gibi ciddi problemlere yol açabilmektedir (3).

Bu derlemede güncel literatür ışığında uzun dönem PPI kullanımının vitamin ve mineral emilimlerine olan etkileri incelenecektir.

VİTAMİN YETERSİZLİKLERİ

B₁₂ Vitamini

B₁₂ vitamini hayvansal dokularda proteine bağlı olarak bulunmaktadır. İnce barsaklarda serbest hale gelen B₁₂ vitamini mide paryetal hücrelerinden salgılan "intrinsik etmen" denilen glikoprotein yapısındaki moleküle bağlanarak distal ileumdan emilmektedir (4).

B₁₂ vitamininin emilimi için bağlı bulunduğu proteinlerden ayrılarak serbest hale gelmesi gerekmektedir. Serbest B₁₂ oluşumunda rol alan pepsinin pepsinojenden dönüşümü için gastrik aside ihtiyaç duyulmaktadır. Serbest hale gelen B₁₂ vitamini duodeno-jejunal alkalin ortamda intrinsik faktör ile birleşmektedir. İntrinsik faktörün mide paryetal hücreden salgılanıp lümenine geçebilmesi de gastrik asit ile mümkün olmaktadır. Dolayısıyla gastrik asidin hem B₁₂ vitamininin serbest hale gelmesi hem de intrinsik faktörün salgılanabilmesinde önemli rolü bulunmaktadır (4,5). Sonuç olarak PPI'ler gastrik ortamın pH'ını düşürerek B₁₂ vitamin emilimini azaltmaktadır (6).

PPI'lerin B₁₂ emilim sürecini etkilemesine rağmen yapılan bazı çalışmalarda PPI kullanımı ve B₁₂ vitamini emilimi arasında bir ilişki saptanamamıştır (7-9).

Yaklaşık 30.000 kişi ile yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında ise iki yıl veya daha uzun süredir PPI kullanan bireylerin %12'sinde B₁₂ vitamini yetersizliğinin olduğu belirlenmiş olup PPI kullanımının B₁₂ vitamini yetersizliği ile pozitif anlamlı bir ilişkisi olduğu saptanmıştır (10). Temanini ve arkadaşlarının (11) Zollinger-Ellison (ZES) hastaları ile yaptığı geniş prospektif bir çalışmada ise ortalama 4.5 yıl PPI kullanımını olan hastaların serum B₁₂ vitamin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalarda uzun süreli PPI kullanımının sıklıkla yaşlılarda ve malnütrisyonlu bireylerde B₁₂ vitamini emilimini azalttığı belirtilmektedir (12,13). Bunun nedeni ise yaşlılarda mide atrofisi nedeniyle az olan gastrik asit salgısına, PPI kullanımının eklenmesi olarak belirtilmektedir (14).

PPI kullanımı ve B₁₂ vitamini yetersizlikleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğunu da olgu sunumu ya da kesitsel çalışmalar oluşturduğu için konu ile ilgili daha fazla prospektif çalışmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır. Sonuç olarak, B₁₂ vitamini eksikliği açısından riskli olan malnütrisyonlu bireylerin, vejeteryanların ve yaşlıların kronik PPI kullanımları sırasında serum B₁₂ vitamini düzeylerinin takip edilmesinin ve diyetlerinin B₁₂ vitamini içeriği açısından değerlendirilmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

C Vitamini (Askorbik asit)

Bitkiler ve birçok hayvan türü askorbik asiti sentezleyebilirken, insanda C vitamini sentezini katalizleyen enzimin yetersizliği sonucu C vitamini yapılamamakta ve diyet ile yerine konulması gerekmektedir (4). PPI'ler ortam pH'ını yükselterek C vitamininin antioksidan formu olan askorbik asiti hidroaskorbik asite dönüştürerek biyoyararlılığını etkilemektedir (15).

Mowat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sağlıklı bireylerde 4 haftalık omeprazol kullanımı sonrasında gastrik pH'nın 1.4'ten 7.2'ye yükseldiği ve gastrik sıvıdaki C vitamini konsantrasyonlarının ve C vitamininin aktif formu olan askorbik asitin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (16). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu olan hastalarda da PPI kullanımı ile birlikte serum C vitamini konsantrasyonlarının azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (16,17).

MİNERAL YETERSİZLİKLERİ

Demir

Demir besinlerde "hem" ve "hem olmayan" olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Hem olmayan demir primer olarak okside formda (Fe³⁺) bulunmaktadır. Hem olmayan demirin emilebilmesi için Fe²⁺ formuna indirgenmesi gereklidir. Bu indirgeme işlemi için ferritin redüktazın koenzim olarak kullandığı askorbik asite ve HCl asite gerek duyulmaktadır. PPI'ler mide asit sekresyonunu ve askorbik asitin biyoyararlılığını azaltmakta ve ortam pH'ını yükselterek demir emilimini etkilemektedir (4,18).

Literatürde gastrik asit salgısını azaltan (gastrik rezeksiyon, atrofik gastritis vb.) klinik durumlar sonucu demir emiliminin azalarak demir yetersizliği anemisinin görüldüğü saptanmıştır (19,20). Öte yandan kronik PPI kullanımı ile demir yetersizliği arasındaki bir ilişki olmadığını belirten araştırmalar da mevcuttur (21-23). Sonuç olarak, PPI'lerin demir emilimini bozarak demir yetersizliğine yol açtığını gösteren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kullanılan PPI dozunun gastrik asit salgısını etkileyebileceği düşünüldüğünde, yüksek doz PPI kullananların, yaşlıların, katı vejeteryanların uzun süreli PPI kullanımı sırasında demir yetersizliği açısından takip edilmesi, demir eksikliği oluşmaması açısından beslenme uzmanı tarafından diyetlerinin demir ve C vitamini yönünden zenginleştirilmesi önerilmektedir.

Kalsiyum

Besinlerle alınan iyonize kalsiyumun emilebilmesi için kalsiyum tuzlarından ayrılıp çözünebilir bir forma gelmesi gereklidir. Gastrik asit, kalsiyum kompleksinin çözünürlüğünü artırarak emilmesini kolaylaştırmaktadır (4,24). Yapılan çalışmalarda gastrik asit sekresyonunun ve gastrik asiditenin diyetle alınan kalsiyum emilimini etkilediği belirtilmiştir (25-27). PPI'ler de gastrik asit supresyonuna neden olarak kalsiyum emilimini etkileyebilmektedir. Randomize, plasebo kontrollü çift kör yapılan bir çalışmada 14 gün omeprazol tedavisi sonrasında kadınlarda kalsiyum emiliminin ortalama %41 oranında azaldığı saptanmıştır (28). Graziani ve ark (29) tarafından yapılan farklı bir çalışmada da benzer şekilde kısa süreli (7 gün) omeprazol tedavisinin kalsiyum emilimini azalttığı belirtilmiştir.

PPİ'ler gastik asit supresyonu sonucu kalsiyum emilimini azaltarak paratiroid hormonlarında artış (sekonder hiperparatiroidizm) ile osteoklastik kemik resorpsiyonuna neden olmaktadır (25). Son yıllarda bu teorilerden yola çıkarak, kemik mineral yoğunluğunu etkilediği, osteoporoz ve kemik kırıklarına neden olduğu üzerinde durulmaya başlanmıştır. Özellikle yaşlı kadınlarda postmenapozal dönemle birlikte kalsiyum metabolizmasının değişmesine ek olarak PPİ kullanımını kalça kırıkları görülme sıklığında artışa neden olmaktadır (6). Yapılan vaka kontrol çalışmalarında PPİ kullanımı ve kemik kırıkları arasındaki ilişkinin PPİ kullanım süresi olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada; 5 yıldan daha uzun süre PPİ kullanımının osteroporozu bağlı kemik kırıklarını ortalama 1.5 kat artırdığı, başka bir çalışmada ise 1-6 yıl PPİ kullanımının kırık riskini artırmadığı fakat 7 yıldan daha uzun süreli kullanımın ise osteoporozu bağlı kemik kırıklarını 4.5 kat artırdığı belirtilmiştir (30,31). Bu çalışmalara rağmen risk grubunda olmayan (osteoporoz veya steroid kullanımı) bireylerle yapılan çalışmalarda PPİ kullanımı ve kemik kırıkları arasındaki ilişki saptanamamıştır (32,33).

Sonuç olarak; PPİ kullanımı ile kalsiyum absorpsiyonu, kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski arasındaki ilişkiler net olmamasına rağmen, "Food and Drug Administration (FDA)" da Mayıs 2010 tarihinde ilacın prospektüs bilgisine "kalça ve omurga kırık riskini artırması muhtemeldir" cümlesini eklemesiyle birlikte osteoporotik veya steroid kullanan hastalarda PPİ kullanımının kırık riskini arttırabileceği düşünülmektedir (34,35). Bu nedenle kemik mineral metabolizmasının değiştiği postmenapozal kadınlar ile gastik asit sekresyonunun azaldığı yaşlılarda uzun süreli ve yüksek doz PPİ kullanımı ile kalsiyum emilimi arasındaki ilişki göz önünde bulundurularak, bireylerin kan kalsiyum düzeyleri izlenmeli, eksikliğinde diyetle yerine koyulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ali Özden. PPİ'ler ile Prokinetik Ajanların Kombinasyonu. Güncel Gastroenteroloji 20(2): 105-106, 2016.
2. Lanyi JK, Pohorille A. Proton pumps: mechanism of action and applications. TRENDS in Biotechnology 2001;19(4):140-4
3. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. Am J Gastroenterol 2009; 104(2):5.
4. Baysal A. Beslenme. Hatipoğlu Yayınevi, 14.Baskı. Ankara. 2012;109-237.
5. Alpers DH, Russel-Jones G. Gastric intrinsic factor: The gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. Biochimie 2013;95:989-94
6. Chapman DB, Rees CJ, Lippert D, Sataloff RT, Wright SC. Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review for the Otolaryngologist. Journal of Voice 2011; 25(2):236-240.
7. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effect of long-term proton pump inhibitor therapy. Dig Dsi Sci 2011; 56: 931-50.

Magnezyum

Bugüne kadar PPİ kullanımına bağlı yaklaşık 30 bireyde hipomagnezemi görüldüğü bildirilmiştir (36-39). Hipomagnezeminin PPİ tedavisi kesilince düzeldiği, PPİ kullanmaya başladığında tekrarlandığı tespit edilmiştir (40). Bu bireylerin çoğunluğunun (%61) 5 yıl ve/veya daha uzun süredir PPİ kullandıkları belirlenmiştir (37).

PPİ kullanımı ve magnezyum emilimi arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle birlikte magnezyumun aktif transport sisteminde genetik bir defekt olduğu; PPİ'lerin intestinal geçirgenliği değiştirerek magnezyumun parasellüler transportunu azalttığı ve iyonize magnezyumun kullanımını engellediği veya fekal magnezyum kaybını arttırdığı ileri sürülmektedir (41-44). Sonuç olarak, PPİ kullanımına bağlı hipomagnezemi görülme sıklığı oldukça az olmasına karşın, hipomagnezeminin hayati önem taşıyan klinik bir durum olduğu düşünüldüğünde uzun süreli PPİ kullananlarda hipomagnezemi gelişebileceği unutulmamalıdır.

SONUÇ-ÖNERİLER

PPİ'ler gastrik asit ilişkili hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Uzun dönem ve yüksek dozlarda kullanılan PPİ'lerin vitamin-mineral emilim bozukluklarına ve vitamin-mineral metabolizmalarındaki değişiklikler sonucu anemi, kemik kırıkları gibi klinik durumlara neden olduğu saptanmıştır. PPİ'lerin yan etkilerinin düşük olması, etkinliklerinin yüksek olması nedeniyle sıklıkla tercih edilen ilaçlar olmasına rağmen, kronik kullanımları sırasında vitamin ve mineral yetersizlikleri açısından hastaların değerlendirilmesi ve beslenme uzmanları tarafından PPİ kullanan bireylerin primer hastalıklarına da uygun olarak vitamin ve mineraller yönünden diyetlerinin dengeli şekilde düzenlenmesi önerilmektedir.

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(3):162-7.
9. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, et al. Adverse effect of proton pump inhibitors. *Best pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 193-201.
10. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *J Am Med Assoc* 2013; 310:2435–2442.
11. 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.
12. Rozgonyi N, Fang C, Kuczmarski M, and Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with longterm use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29: 87–99.
13. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491–497.
14. Andres E, Loukili N, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin A. vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171: 251–9.
15. McColl K. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2): 5–9.
16. Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl K. Omeprazole and dietary nitrite independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999; 116: 813–22.
17. Henry E, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl K. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary Vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22: 539–45.
18. Ito T, Jensen R. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12: 448–57.
19. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2349–2353.
20. Shikata T, Sasaki N, Ueda M, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients. *Circ J* 2014; 79:193–200.
21. Stewart C, Termanini B, Sutliff V, Serrano J, Yu F, Gibril F et al. Iron absorption in patients with Zollinger–Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antiseecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12: 83–98.
22. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288–292.
23. Atwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomized clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1162–1174
24. Insogna K. The effect of proton pumpinhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (2): 2–4.
25. Johnson DA, Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? *Curr Opin Gastroenterol* 2016, 32:136–140
26. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313:70-3.
27. Bo-Linn G, Davis G, Buddrus D, Morawski S, Santa Ana C, Fordtran J. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73: 640–47.
28. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner IJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778–781.
29. Richards JB, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. *CMAJ* 2008; 179: 306-307
30. 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
31. Geller JL, Adams JS. Proton pump inhibitor therapy and hip fracture risk. *JAMA* 2007; 297: 1429; 1429-1430
32. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951–59.
33. 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.
34. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.html>. [Ulaşım Tarihi 30 Temmuz 2016]
35. Birol Özer. Uzun Süreli Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Pantoprazolün 15 Yıllık Çalışma Sonuçları. *İç Hastalıkları Dergisi* 2013; 20: 55-63.
36. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnese-mic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006, 355:1834–1836.
37. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in longterm users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69:338–341.
38. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB: Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors—a review. *Neth J Med* 2009; 67:169–172.
39. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW: Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008, 337-425.
40. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010; 103: 387-95.
41. Özden A. Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17(3): 179-201.
42. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1317–1325.
43. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008;337-425.
44. Pisani LF , Filippi E , Vavassori S , Munizio N , Vecchi M, Pastorelli L. Effect of proton pump inhibitors on magnesium balance: is there a link to cardiovascular risk? *Magnesium Research* 2016; 29 (1): 1-10.