

Literatürden Seçmeler

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Asit baskılayıcı tedavi alan kişilerde bağırsak enfeksiyonlarının riski artmaktadır

Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P (Department Of Medicine, Division of Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada). Systemic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-56.

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA), gastroözofageal reflü ve peptik ülser gibi asit ilişkili üst gastrointestinal bozuklukların tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar haline gelmiştir. Asit baskılayıcı tedavi reçetelerinin en yaygın reçetelerden biri olması ve PPI'lerin kullanımının son yıllarda dramatik bir biçimde artmış olması Kanada'da gündeme gelmiştir. H₂RA'lar her yerden temin edilebilen ilaçlar haline gelmiş ve bazı ülkelerde PPI'ler reçete dışı satılabilen ilaçlar arasına girmiştir. PPI'ler ve H₂RA'ların yan etkilerinin az ve iyi tolere edilen ilaçlar olduğu düşünülmektedir. Bilinen yan etkiler arasında diyare ve baş ağrısı bulunmaktadır. Yakın zamanda asit baskılayıcı tedavi ile bağırsak enfeksiyonları arasındaki olası ilişki üzerine ilgiler artmıştır. Mide asiti, sindirim yoluna alınan bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli bir faktördür. Sonuç olarak, asit baskılayıcı tedavi ile mide pH'nın artırılması patojenik mikropların artmasına neden olabileceği biyolojik olarak olası görünmektedir. Bu çalışmada, asit baskılayıcı tedavi ile bağırsak enfeksiyonları arasında ilişki olup olmadığını saptamak için, literatüre sistematik bir gözden geçirme yapılmıştır. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) diğer bağırsak enfeksiyonları ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha asit stabil spor oluşturan bir organizmadır. Bu nedenle yazarlar bu araştırmada mide asitini baskılayıcı tedavi altında, *C. difficile* ile oluşan bağırsak enfeksiyonları arasındaki ilişkinin, diğer bağırsak enfeksiyonlarına göre daha az belirgin olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, PPI kullananlarda H₂RA kullananlara göre asit bas-

kılayıcı tedavi ile enterik enfeksiyonlar arasındaki ilişkinin daha net olması gerektiğini hipotezlemişlerdir.

Bu meta-analizde, 2478 çalışma gözden geçirilmiş ve bunlardan 52 tanesi ilgili olarak belirlenmiştir. Yine bu çalışmalardan 27 tanesi yazarların seçme kriterlerine uymakta olmasına rağmen, 2 tanesinden veri elde edilemediği için analiz dışı bırakıldığı belirtilmektedir. Kalan 25 çalışma üzerinde analizler yapılmış olup, bu 25 çalışmada 29,748 kişinin (çoğu hastanede yatan, ancak bir kısmı hastane dışı genel popülasyondan olan hastaların) bulunduğu raporlanmıştır.

C. difficile: 18,468 hastayı içeren 19 çalışmada herhangi bir asit baskılayıcı tedavi ile *C. difficile* enfeksiyonu arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu (OR:1.95) belirtilmektedir. Sadece H₂RA'lar ile tedaviyi değerlendiren 17,314 hasta içeren 13 çalışmada OR:1.48 olarak saptanmıştır. PPI'ler ile tedaviyi değerlendiren 126,999 hasta içeren 11 çalışmada OR:2.05 olarak gösterilmiştir.

Diğer bağırsak enfeksiyonları: 11,280 hasta içeren 6 çalışmada herhangi bir asit baskılayıcı tedavi ile diğer bağırsak enfeksiyonları arasında OR:2.55 olarak saptanırken, sadece H₂RA'ları değerlendiren 7,682 hasta içeren 5 çalışmada OR:2.03 olarak rapor edilmiştir. PPI'leri değerlendiren 10,430 hasta içeren 4 çalışmada ise enterik enfeksiyonlar için OR:3.33 olarak ifade edilmiştir.

Bu meta-analizde yazarlar, asit baskılayıcı tedavi ile *C. difficile* arasındaki OR'nin, diğer enterik enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunduğunu ve

aradaki farkın anlamının istatistiksel olarak az olduğunu raporlamışlardır (Cochrane Q 2.84 df 1, p=0.09). Enterik enfeksiyon riski ve PPI ile tedavi arasındaki ilişkinin OR'si, H₂RA ile tedaviye göre daha yüksek bulunmasına rağmen, yine aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (Cochrane Q 3.14 df 1, p=0.08) ifade edilmektedir.

Bu meta-analizde, asit baskılayıcı tedavi ve bağırsak enfeksiyonları arasında **orta derecede artmış risk** bulmuştur. *C. difficile* ile karşılaştırıldığında salmonella, *E. coli*, campylobacter veya shigella ile bağırsak enfeksiyonu riskinin daha fazla olduğu yönünde ön yargı olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Benzer şekilde, bağırsak enfeksiyonları ile PPI'ler arasında, H₂RA'lara göre daha güçlü ilişki olduğu zannediliyor olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir.

Yazarlar, en son değerlendirme olarak, meta-analizin içerdiği çalışmaların dizaynındaki kısıtlamalar nedeniyle, bağırsak enfeksiyonu ve asit baskılayıcı tedavi arasında neden-sonuç tarzında bir ilişkinin olduğunu söylemenin doğru olmayacağını ifade etmektedirler. Ancak, bu ilişkinin biyolojik olarak mümkün olabileceğini ve bu durumun ilaç dozuyla ilişkili olabileceğini düşündüklerini söylemektedirler. Ek olarak, ileri çalışmalar ile asit baskılayıcı tedavinin süresinin ve dozunun etkilerinin analiz edilmesi gerektiğini belirtmektedir.

YORUM

Asit baskılayıcı tedavi özellikle PPI'ler, üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda önemli seçeneklerden biridir. Bu nedenle PPI kullanımı son 10 yılda ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyada (meta-analizin yapıldığı Kanada da dahil olmak üzere) dramatik bir biçimde artmıştır. Bunun en önemli nedeni ise, dispepsi tedavi yönergelerinde ampirik olarak asit salınımının baskılanmasının önerilmesidir. Kabul etmek gerekiyor ki, üst gastrointestinal semptomlar çok yaygın görülmekte ve dispeptik semptomu olan bireylerin hayat kalitesi PPI'lerin kullanımıyla artmaktadır. Üstelik, oral yoldan PPI kullanımının aktif kanayan peptik ülser hastalığında endoskopik hemostaz yöntemleri kadar etkin olduğu ortaya konmuştur (Dig Dis Sci. 2007;52:3371-6). Ancak, bu ilaçların yan etkisiz olduğunu söylemek mümkün değildir. Diyare, baş ağrısı, toplumda kazanılan zatürre gelişimi, uzun dönem yüksek

doz kullanımda kalça kırıkları-kalsiyum emilimi azalmakta ve kemikte osteoklastik vakuoler proton pompa inhibisyonu-, vitamin B12 eksikliği (Curr Gastroenterol Rep. 2008;10:208-14) vs. olabileceği raporlanmıştır.

Bu meta-analizde mide asit baskılayıcı tedaviler sırasında gelişen diyare ve enterik enfeksiyonlar üzerinde odaklanılmıştır. Mide asit baskılayıcı ilaçların şüphe götürmez tedavi edici faydaları olmakla birlikte, azalmış mide asititesi kolera, salmonella, seyahat diyaresi için risk taşıdığı bilinmektedir (Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:511-21). Ancak bir çalışmada mide asit baskılayıcı tedaviler ile bakteriyel gastroenterit ilişkisi düşük olarak raporlanmıştır (Epidemiology 1997;8:571-4) Bu nedenle asit baskılayıcı tedaviler ve enterik enfeksiyonlar arasındaki potansiyel neden-sonuç ilişkisi uzun süre önemli bir tartışma konusu olmuştur. Ancak, halen bilinen mikrobiyolojik ve klinik temelli veriler, asit baskılayıcı tedavilerin ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için risk taşıyabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, en sık nazokomiyal diyare nedeni olan *C. difficile* ve bu mikroba ait toksin, yüksek mide ph varlığında daha uzun süreli yaşamaktadır. Asit baskılayıcı tedavi alan kişilerde (J Hosp Infect 1998;40:1-15. Clin Infect Dis 1993;17:672-8, J Am Geriatr Soc 1993;41:940-6), pernisiyöz anemi olgularında (J Hosp Infect 1998;40:1-15.) ve Helicobacter pylori eradikasyon rejimi sırasında claritromisin-metronidazol ile beraber antisekretuar tedavi altında, *C. difficile* enfeksiyonu olabileceği (ANZ J Surg 2002; 72: 917-9) bildirilmektedir. Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hastanede yatan hastalarda *C. difficile* enfeksiyonu gelişimi ile PPI kullanımı arasında oldukça güçlü bir ilişki-OR:2.1, belirtilmiştir (CMAJ. 2004;171: 33-38.). Bilinmektedir ki, *C. difficilenin* patojenitesi bu bakterinin sporlarının mide asitine dayanıklı olmasına ve bağırsakta kolonize olabilmesine bağlıdır. Bu nedenle, mide asitini baskılayıcı tedavilerin, mide asitine daha çok duyarlı diğer bağırsak patojenlerine göre *C. difficile* üzerinde daha az etkili olması beklenebilir. Bu bilgi yukarıda özetlenmiş olan meta-analizi gerçekleştiren yazarlar için önemli bir merak konusu olmuş ve bu meta-analizde asit baskılayıcı tedavilerin etkilerinin *C. difficile* ve *C. difficile* dışı etkenler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, bu ilişkinin PPI ve H₂RA kullanımı açısından da karşılaştırılması düşünülmüştür.

Bu meta-analizde, asit baskılayıcı tedaviler ile *C. difficile* dahil olmak üzere diğer bakteriyal enfeksiyonlar arasında orta düzeyde bir artmış risk saptanmıştır. Ancak, *C. difficile* açısından diğer enfeksiyon etkenlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu da araştırmacıların hipotezlerinde mikrobiyolojik ve biyolojik anlamda doğru olmalarına rağmen, klinik olarak bu hipotezin önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde PPI ve H2RA'lar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak, bu meta-analize dahil edilen çalışmalarda hasta sayıları açısından (en az hasta sayısı 22, en fazla 1233) ciddi bir heterojenite söz konusu olduğu görülmektedir. Ayrıca, antisekretuar te-

davi dozları, kullanım süreleri ve hasta yaşları-eşlik eden hastalıklar-kullanılan diğer ilaçlar açısından çalışmalar arasında ciddi farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu veriler, meta-analizin elde ettiği sonuçların güvenilirliğine sınırlayıcı olmaktadır. Bununla beraber, asit baskılayıcı tedavilerin neden olabileceği bakteriyal gastrointestinal enfeksiyonlar açısından daha detaylı analizlerin yapıldığı, (özellikle, asit baskılayıcı tedavinin tipi, süresi ve doz ilişkisinin araştırıldığı) çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca diğer ilaçlarda olduğu gibi, asit baskılayıcı tedavilerin reçete edilmesinden önce, risklerin ve olası yan etki profilinin göz önüne alınması ve hastalar ile konuşulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sevil İLİKHAN, Yücel ÜSTÜNDAĞ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak