

# Gebelikte Proton Pompa İnhibitörleri Kullanımı

Serkan YALAKI, Banu KARA

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Adana

## GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) asit ilişkili bozuklukların tedavisinde önemli kilometre taşlarıdır. Günümüzde tüm dünyada en sık reçete edilen ilaç gruplarından birisidir. PPI'leri güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Ciddi yan etkileri yoktur. Genel popülasyon için gerek kısa süreli gerekse uzun süreli kullanımları güvenilir olarak kabul edilir (1).

Gebelikte medikal tedavi gerektiren durumlarda en büyük endişe kaynağı, söz konusu ilaçların olası teratojenik etkileri olmaktadır. Etik nedenlerden dolayı gebelikte ilaç kullanım güvenliği çalışmaları pazarlama öncesi nadiren yapılır. Bundan dolayı fetal güvenlikle ilgili sorunları gözlemek ancak pazarlama sonrası çalışmalar ile mümkün olmaktadır. Bu yüzden gebelik ve laktasyonda PPI güvenliliğini inceleyen çalışmalar çoğunlukla kohort analizleri şeklindedir. Biz de derlememizde gebelik ve laktasyonda PPI kullanımının güvenliliğini güncel veriler ışığında tartışacağız.

## GEBELİK ve GÖRH

Semptomatik gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gebelikte %30-50 sıklıkta görülmektedir. Sıklığı ve semptomların şiddeti gebelik ilerledikçe artmaktadır (2). Gebelerde GÖRH'nın kesin mekanizması tartışmalı olmakla beraber, alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncındaki azalma temel mekanizma olarak öne sürülmüş, bu da özellikle seks hormonlarının artışıyla açıklanmıştır. İkinci ve III. trimesterde AÖS basıncı

%35-50 daha az saptanır, gebeliğin 36. haftasında en alt noktayı görür ve pospartum 1-4 haftalık sürede normale döner (3). Yine gebelik sürecinde uterustaki büyümeye ikincil artmış karın içi basıncının reflüyü tetiklediği ileri sürülmektedir. Reflüde olası başka bir etyolojik neden olarak gastrointestinal sistem motilitesindeki azalmadır. Gebe kadınlarda özofagusta daha yavaş ve daha düşük amplitüdümlü dalgalar tespit edilmiştir (4). Başka çalışmalarda gebelerde oroçekal transit zamanının uzadığı tespit edilmiştir (5).

Gebelerde GÖRH semptomları farklı değildir. En sık belirti göğüste, sternum alt ucunda tariflenen, yemeklerden 30-60 dakika sonra ortaya çıkan yanmadır. Sıcak yiyecekler, alkol, aşırı yemek yakınmaları artırabilir. Regürjitasyon görülebilir. Kanama, ülser, strüktür gibi komplikasyonlar gebelikte nadirdir (6). Asit reflüsü gebelerde bulantı ve kusmanın şiddetini artırabilir (7). Gebelikte reflü tanısı öyküyle konulur. Baryumlu grafiler genelde gerekmez ve radyasyon içerdiğinden önerilmez. Endoskopi inatçı semptomları olanlarda ve komplikasyonların değerlendirilmesinde ana araçtır. Gebelikte gerek endoskopi gerekse bilinçli sedasyon kullanımı güvenlidir. (8). GÖRH gebelik ile ilişkili olabileceği gibi gebelik öncesi var olan semptomların şiddetlenmesi şeklinde de ortaya çıkabilir. Bu belirtiler gebeliğin ilk ve ikinci trimesterinde başlar, gebelik ilerledikçe daha sık ve ciddi hal alır (9). Genelde gebelik süresince mevcut olan bu şikayetler doğumu takiben kısa sürede düzeler.

## GEBELİKTE PPI

PPI günümüzde sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Bu ilaçlar midedeki pariyetal hücrelerin apikal yüzündeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar. Kullanım alanları arasında GÖRH, peptik ülser, eroziv özofajit, *Helikobakter pilori* eradikasyonu, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı ülser riskinin azaltılması ve Zollinger Ellison sendromu sayılabilir (1). Toplumda PPI kullanım sıklığından dolayı, plansız gebeliklerde bir çok kadının gebeliğin 1. trimesterinde bu ilaçlara maruz kalma riskleri vardır. Bununla birlikte bu ajanların gebelikte kullanımının güvenilirliği ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Çoğu PPI, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gebelik kategorisi B olarak sınıflandırılmıştır (10). Bunun anlamı, gebelerde güvenilirliğe ait iyi kontrollü ve yeterli çalışmalar olmamasına karşın hayvan çalışmalarında potansiyel fetal zarar gösterilmemiş olmasıdır. Bu gruptan sadece omeprazol hayvan çalışmalarından olası fetal risk nedeniyle C kategorisindedir (11).

Gebelikte pek çok durumda olduğu gibi GÖRH'nin medikal tedavisinde olası teratojenite riskinden dolayı çeşitli çekinceler vardır. Gebelerin çoğunda semptomlar, yaşam tarzı ve diyet değişikliğine ek olarak antiasid veya alginik asit verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir. Yine de semptomları kontrol altına alınamayan, yaşam kalitesi olumsuz etkilenen gebelerde, asit salınımını en etkin biçimde baskılayan PPI'lerinin kullanımı kaçınılmaz olabilmektedir. Etkinliklerine rağmen gebelikte ve laktasyonda kullanımları ile ilgili prospektif çalışmalar yetersizdir. Mevcut çalışmaların çoğu da kohort analizleri şeklindedir.

2002 yılında Shekofeh Nikfar ve arkadaşları ilk trimesterde PPI kullanımı ile ilişkili fetal malformasyon riskinin saptanmasına yönelik bir metaanaliz yayımladılar. Bu çalışmada, kriterlere uyan 5 kohort çalışma incelenmiş. Çalışmaların totalinde intrauterin PPI maruziyeti olan 593 infant tespit edilmiş ve maruz kalınan en sık ajan omeprazol olarak belirtilmiş. Sonuç olarak da omeprazol başta olmak üzere PPI'nin gebelikte ilk trimester boyunca kullanılması ile önemli bir teratojenik risk oluşmadığı saptanmış (12).

2005 tarihli Diav-Citrin ve arkadaşları yapılan çok merkezli, prospektif bir çalışmada PPI'nin gebelikte güvenilirliklerini saptamak amacıyla, PPI maruziyeti olan 410 gebe izlenmiş (295 omeprazol, 62 lansoprazol, 53 pantoprazol) ve sonuç-

lar kontrol grubundaki 868 gebe ile karşılaştırılmış. Sonuç olarak PPI'nin insanlarda major teratojenik risk taşımadığı gösterilmiş (13).

2009 yılında Gill ve arkadaşları yapılan bir başka metaanalizde ilk trimesterde PPI maruziyeti olan 1.530 gebe, maruziyeti olmayan 133.440 gebe ile karşılaştırılmış ve erken gebelikte PPI maruziyeti ile ilgili bir fetal risk artışı saptanmamış. Netice olarak erken gebelikte PPI'nin güvenilir olabileceği söylenmiştir (14).

2010 yılında Posternak, Hivid ve arkadaşları bugüne kadarki en büyük çalışma yayınlanmış. Ocak 1998 ile Eylül 2008 arasında takip edilen 840 bin vaka incelenmiş. Gebelik öncesi ilk dört haftalık süreçte ve erken gebelikte PPI maruziyeti ile fetal malformasyonlar arasında ilişkiyi saptamak amaçlanmış. Sonuç olarak erken gebelikte PPI maruziyeti ile ilişkili fetal risk artışı saptanmamış. İlginç olarak gebelik öncesi dört haftalık süreçte omeprazol dışı PPI kullanımı ile hafifçe artmış fetal malformasyon oranları saptanmıştır (15).

2011 yılında Matak ve arkadaşları yapılan bir başka çalışmada PPI maruziyeti ile ilişkili olabilecek fetal malformasyonlar ve diğer olası fetal yan etkileri ortaya çıkarmak amaçlanmış. Burada önceki çalışmalarda mevcut olmayan medikal abortuslar değerlendirilmiş. Total 114.970 canlı doğum incelenmiş. 1.239 gebelik medikal olarak sonlandırılmış; bunlardan 468 tanesi fetal malformasyona sahip gebeliklermiş. Total olarak 1.186 infant ve abortusta gebeliğin ilk trimesterinde PPI maruziyeti tespit edilmiş. PPI maruziyeti ile fetal malformasyonlar arasında bir ilişki saptanmamış. Benzer şekilde gebeliğin üçüncü trimesterinde maruziyet ile perinatal mortalite, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük APGAR skoru arasında da bir ilişki bulunmamış (16).

Rutin hayatımızda kullandığımız PPI'lerin her birini ayrı değerlendirecek olursak;

### Omeprazol

Gebelerde risk kategorisi C olmakla birlikte, bu ilaç güvenilirlik konusunda en fazla çalışmaya sahip olan ilaçtır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda doz ilişkili olarak embriyo ölümüne, gebeliğin sonlanmasına neden olmaktadır. Ayrıca yüksek dozlarda fetal toksiteye ve gelişimsel bozukluğu olan doğumlara sebebiyet verdiği gösterilmiştir (17). Bir çok çalışmada omeprazolün insanlarda güvenilirliği tespit edilmiş olup yeni çalışmalar da bunu desteklemektedir (12,13,18-21). Poster-

nak ve arkadaşları da gebelik öncesi PPI kullanımı ile artmış olan fetal riskin omeprazolde olmadığını saptamışlardır (15). Pek çok çalışmada saptanılan insan verilerindeki güvenilirlikleri nedeniyle yüksek dozlarda görülen hayvan toksisiteleri göz ardı edilebilir.

### **Esomeprazol**

Gebelerde risk kategorisi B'dir. Hayvanlar üzerinde yapılan teratojenite çalışmalarında gerek gebelik gerekse fetus üzerine toksik etkileri saptanmamıştır. Esomeprazol omeprazolün (S) izomeridir. Kimyasal benzerliklerine rağmen gebelerde güvenilirliğini teyit edecek iyi yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Gebelikte güvenilirliğini söyleyen çalışmalar omeprazol üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (21). Pasternak ve arkadaşlarının çalışmasına göre gebelik öncesi ve erken gebelikte esomeprazol maruziyeti ile fetal malformasyonda hafif bir artış saptanmıştır. Sırasıyla %3,9 ve %3,4. Kontrol grubunda bu oran %2'dir (15). Esomeprazol üzerine yeterli çalışmalar olmadan gebelikte güvenilirliğini söylemek zordur. Omeprazol üzerine yapılan çalışmalara göre, esomeprazolün doğum defektleri ile olan ilişkisi oldukça azdır.

### **Lansoprazol**

Gebelik kategorisi B'dir. Hayvanlarda yapılan teratojenite çalışmalarında gerek fetus gerekse gebelik üzerine toksik etkileri saptanmamıştır. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki olmaması güvence olsa da, Pasternak ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik öncesi dönemde lansoprazol kullanımı ile hafifçe artmış teratojenik risk söz konusudur. Aynı makalede erken gebelikte kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir teratojenite risk artışı mevcuttur (15). Gebelerde potansiyel riskinden dolayı lansoprazol kullanımı iyi bir birinci seçenek olmayabilir.

### **Pantoprazol**

Gebelik kategorisi B'dir. Hayvanlarda yapılan teratojenite çalışmalarında gerek fetus gerekse gebelik üzerine toksik etkileri saptanmamıştır. Ancak gebelerde güvenilirliği konusunda yeterli çalışma yoktur.

### **Rabeprazol**

Bu ilacın gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelerde güvenilir-

lik ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır. Güvenilirlik konusunda ek bilgilere ihtiyaç vardır. İstenmeyen maruziyet söz konusu olduğunda hayvan çalışmalarına göre teratojenik riski oldukça düşüktür (21).

## **LAKTASYON ve PPI**

Süte salınım ve emzirme döneminde bebek güvenilirliği ile ilgili yeterli veriler mevcut değildir. Bazı veriler vaka raporları ve kohort analizlerinden elde edilmiştir (20,21). Prospektüs bilgilerine göre tüm PPI ve metabolitleri süte geçmektedir ancak süte salınım miktarları belirgin değildir. Böylesi bir salınımın da infant üzerine etkileri net bilinmemektedir (21). Bu bilgiler ışığında doğum sonrası reflü belirtileri gelişen veya artan hastalarda medikal dışı tedavileri düşünmek daha akılcı olabilir. Yine de PPI ihtiyacı gelişen hastalarda durum hasta ile tartışılmalı ve hastaya yönelik bireysel tedavi planlanmalıdır.

## **SONUÇ**

Gebeliklerin yaklaşık 2/3'de reflü semptomları gelişir. Çoğu hasta diyet ve yaşam tarzı değiştirilerek tedavi edilebilir. Gerekirse başta aljinik asit olmak üzere antiasitler önerilir. PPI'nin gebelikte güvenilirliği ile ilgili sınırlı prospektif çalışmalara rağmen mevcut veriler fetal riskin az olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle diğer tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamayan durumlarda PPI kullanımı için daha az çekimser olunmalıdır. Bu durumda seçilecek olan PPI en geniş veriye sahip olan omeprazol olmalıdır. Gebelik öncesi dönemde PPI kullanımı ile fetal malformasyonlar açısından artmış bir risk mevcuttur. Bu risk artışı omeprazolde saptanmamıştır.

Gerek gebelik gerekse gebelik öncesi PPI maruziyeti ile oluşabilecek fetal risk oldukça düşüktür. İstenmeyen maruziyet durumlarında gebeliğin sonlandırılması seçeneği düşünülmemelidir.

Laktasyonda bu grup ilaçlar süte geçtiğinden durum anne ile tartışılmalı, PPI kullanılacaksa emzirmemelidir. Emzirmeye devam edilecekse alternatif tedaviler düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Korkut E, Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve güvenilirlikleri. Güncel Gastroenteroloji 2010; 14:24-7.
2. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. Gastroenterol Clin NA 2003; 32:235-61.
3. VanThiel DH, Gavaler JS, Joshi SN, et al. Heartburn of pregnancy. Gastroenterology 1977; 72:668-78.
4. Ulmsten U, Sundstrom G. Esophageal manometry in pregnant and nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol 1978; 132:260-4.
5. Wald A, Van Thiel DH, Hoehstetter BS, et al. Effects of pregnancy on gastrointestinal transit. Dig Dis Sci 1982; 27:1015-8.
6. Ali RA, Egan IJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21:793-806.
7. Buzanu RJ, Koch KL. Intractable nausea presenting as gastroesophageal reflux disease. Ann Intern Med 1997; 126:704-7.
8. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007; 21:849-77.
9. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, et al. Determinants of pregnancy heartburn. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:731-4.
10. Richter JE. The management of heartburn in pregnancy. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:749-57.
11. Ekman L, Hansson E, Havu N, et al. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol Suppl 1985; 108:53-69.
12. Nikfar S, Abdollahi M, Moretti M, et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2002; 47:1526-9.
13. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21:269-75.
14. Gill SK, O'Brien L, Einarson T, et al. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastro 2009; 104:1541-5.
15. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2010; 363:2114-23.
16. Matok I, Levy A, Wiznitzer A, et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. Dig Dis Sci 2012; 57:699-705.
17. Ching MS, Morgan DJ, Mihaly GW, et al. Placental transfer of omeprazole in maternal and fetal sheep. Pharmacol Ther 1986; 9:323-31.
18. Lalkin A, Loebstein R, Addis A, et al. The safety of omeprazole during pregnancy: A multicenter prospective controlled study. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:727-30.
19. Kallen BA. Use of omeprazole during pregnancy-No hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 96:63-8.
20. Marshall JK, Thompson As, Armstrong d. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation. Can J Gastroenterol 1998; 12:225-7.
21. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. Drugs 2012; 72:171-9.
22. Plante L, Ferron GM, Unruh M, et al. Excretion of pantoprazole in human breastmilk. J Reprod Med 2004; 49:825-7.



**KONFÜÇYÜS**  
**(MÖ 551-MÖ 479)**

*Düşünmeden öğrenmek faydasız, Öğrenmeden düşünmek tehlikelidir.*