

Kronik graft versus host hastalığı olan bir olguda üç ay süreli proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı gelişen vitamin B12 eksikliği

Erman Atas(*), Orhan Gürsel(**), İbrahim Eker(**), Ahmet Emin Kürekçi(**), Demet Altun(***), Utku Pamuk(***)

ÖZET

Proton pompa inhibitörleri (PPI), asidik olmayan ortamda yemeklerle alınan proteine bağlı vitamin B12'nin besinden ayrılmasının engellenmesi sonucu vitamin B12 eksikliğine neden olabilir. Burada kronik graft versus host hastalığı olan bir hastada steroid tedavisinin gastrik yan etkisini azaltmak amacıyla üç ay PPI kullanımı ile ilişkili vitamin B12 eksikliği olan bir olgu sunuldu. Uzun süreli PPI kullanımına bağlı proteine bağlı vitamin B12 malabsorpsiyonu gösterilmiştir. Rutin olarak bu hastaların yan etki açısından takibi önerilmese de, kronik hastalığı olan hastalar daha dikkatli izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, vitamin B12 eksikliği

SUMMARY

Vitamin B12 deficiency associated with three-month use of proton-pump inhibitor in a child with chronic graft-versus-host disease

Prolonged use of proton-pump inhibitors (PPI) may result in vitamin B12 deficiency as a consequence of impaired release of protein-bound dietary vitamin B12 from food in a nonacid environment. Herein, we described a case of vitamin B12 deficiency associated with three months use of PPI which was used to reduce gastric side effects of steroid in a patient with chronic graft versus host disease (cGVHD). Malabsorption of protein-bound vitamin B12 has been demonstrated with the prolonged use of PPI. Although monitoring these patients is not routinely recommended for side effects, patients with chronic disease should be followed-up more carefully.

Key words: Proton-pump inhibitors, vitamin B12 deficiency

Giriş

Uzun dönem kullanılan ilaçlarda ilaç güvenliği önemli olup, bu ilaçların yan etkilerinin bilinmesi, takibi ve müdahalesi önemlidir. Proton pompa inhibitörleri (PPI) de uzun dönem kullanılabilen ilaçlardandır. Hastaların %80'inde herhangi bir yan etki gözlenmemesine rağmen, konstipasyon % 4, diyare % 3, abdominal ağrı, baş dönmesi, gevşek gaita % 1'er oranında bildirilmiştir (1). Bunlar haricinde %1'den az birçok yan etki vardır. Uzun süre PPI kullanımı hipoklorhidri, hipergastrinemi ve gastrik atrofi ile bağlantılı olarak enterochromaffin hücre hipeplazisi, vitamin B12 absorpsiyon bozukluğu, ilacın kesilmesine bağlı rebound asit hipersekresyonu, atrofik gastritte artış, artmış enterik enfeksiyon ve pnömoni gelişebilir (2-5). Nadir yan etkilerden olmasına rağmen, hematopoietik kök nakli (HKHN) sonrasında gelişen kronik graft versus host hastalığı (KGVHH) bulunan bir olguda, üç aylık PPI kullanımı sonrası ortaya çıkan ve nörolojik şikâyetler ile başvuran bir vitamin B12 eksikliği tablosu sunuldu.

Olgu Sunumu

On iki yaşında erkek hastaya talasemi major tanısıyla Şubat 2009 tarihinde tam uyumlu kardeşinden allojenik HKHN uygulandı. Nakil sonrası 13. ayda kronik öksürük ve solunum sıkıntısı şikâyetleri ile getirildi. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde bronşiolitis obliterans tespit edildi. Hastaya radyolojik olarak akciğer tutulumu olan KGVHH tanısı konuldu ve 2 mg/kg/gün prednizolon ve 1 mg/kg/gün lansoprazol başlandı. Tedavinin üçüncü ayında her iki üst ve alt ekstremitelerde uyuşma şikâyetleri ile getirildi. Fizik ve nöromotor muayenesi alt ekstremitelerde hafif duyu kaybı dışında normaldi. Spinal kord MRI ve EMG normal olarak değerlendirildi. Kullandığı ilaçlar gözden geçirilince PPI kullanımına bağlı B12 eksikliğinden şüphelenildi. Periferik yaymasında anizositoz, poikulositoz, 100 granülositte %15 beş ve %2 altı segmentli nötrofiller görüldü. Kan biyokimyasında Na: 138 mEq/L, K: 3.7 mEq/L, Ca: 10.7 mg/dl, albumin:4.45 mg/dl, bilirubin direkt/total: 0.16/0.8 mg/dl, AST:17 U/L, ALT: 16 U/L, ALP:178 U/L idi. Eş zamanlı vitamin B12 (126.5-505 pg/ml), folat (3.1-17.5 ng/ml), homosiStein (4.3-11.4 µmol/L) sırasıyla 94 pg/ml, 3.73 ng/ml, 11.1 µmol/L olarak ölçüldü. Geriye doğru tetkikleri incelendiğinde vitamin B12 seviyesi HKHN öncesi 202,6 pg/ml, KGVHH tanısı ve tedavisi öncesinde 345 pg/ml idi. Lansoprazol tedavisine sekonder vitamin B12 eksikliği düşünülen hastanın lansoprazol tedavisi kesildi. Hastaya 1000 µg/hafta dozunda parenteral IM vitamin B12 tedavisi başlandı. Dört hafta tedavi sonrasında hastanın tüm yakınma ve bulguları düzeldi. Vitamin B12 düzeyi 130 ng/ml olarak ölçüldü. Vitamin B12 tedavisine altı ay devam edildi ve kesildi. Hasta halen pulmoner KGVHH olarak izlenmekte

*Çocuk Onkolojisi, GATA, Ankara, Türkiye.

**Çocuk Hematolojisi, GATA, Ankara, Türkiye.

***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, GATA, Ankara, Türkiye.

Ayrı Basım İsteği: Erman Atas
Çocuk Onkolojisi, GATA, Ankara, Türkiye.
e-mail: eatas@gata.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: Nov 06, 2014 • Kabul Tarihi: Apr 06, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 10 Haziran 2016

olup verilen tedavilere yanıt vermedi. Oksijene bağımlı olarak takip edilen hastada akciğer transplantasyonu kararı alındı.

Tartışma

Yiyeceklerdeki proteine bağılı olarak bulunan vitamin B12'nin emilimindeki ilk basamak gastrin ve pepsin aracılığıyla vitamin B12'nin bağılı olduğu proteinden ayrılmasıdır. Bu şekilde midede tükürük R proteinini ile birleşen serbest kobalamin daha sonra ince barsakta pankreatik enzimlerin R proteinini parçalamasıyla serbest hale geçer ve mideden salınan intrinsik faktör ile birleşerek distal ileumdan emilir (6). Diyetle alınan ve proteine bağılı olarak bulunan vitamin B12'nin proteinden ayrılması alkali ortamda bozulur. Uzun süreli PPI kullanımına bağılı ortaya çıkan alkali mide ortamı vitamin B12'nin fizyolojik olarak ayrılmasını engellemekte ve vitamin B12 malabsorbsiyonuna yol açmaktadır (7). Tremanini ve ark. omeprazol ve H2 reseptör antagonistlerini karşılaştırdığı çalışmada serum vitamin B12 düzeyini omeprazol grubunda anlamlı bir şekilde düşük bildirmekte olup ($p=0.03$), bunda omeprazole bağılı hiposekresyon ($p=0.0014$) ve aklorhidrinin ($p<0.0001$) etkili olduğunu bildirmiştir (8). Hastamızda oluşan vitamin B12 eksikliğinin bu patofizyolojik mekanizma ile meydana geldiği düşünüldü. Bu yüzden ilk olarak PPI tedavisi kesildi. Nörolojik semptomlar olduğu ve düzeyi <120 pg/ml için klinik protokolümüz gereği vitamin B12 tedavisi başlandı.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü (AGDE) 2008 kılavuzunda PPI kullanan hastalarda ek kalsiyum desteği, Helikobakter pylori taraması gibi önleyici tedbir alınmasını yetersiz kanıt düzeyinde bildirmesine rağmen, bu ilaçlara karşı yan etkiler gözlenebilmekte ve müdahale edilmesi gerekebilmektedir (9). Vitamin B12 eksikliği olan yaşlı hastalarda PPI kullanımı normal vitamin B12'ye sahip hastalara göre 7 kat fazla bulunmuştur (10). Buna rağmen bu hastaların monitorizasyonu vitamin B12 eksikliği tam olarak yan etki olarak tanımlanmadığı için yapılmamaktadır. Hastamızda kGVHH tedavisinde kullanılan prednizolonun mide yan etkisi önlemek için PPI başlandı. Hasta transplantasyon hastası olduğu ve aylık düzenli olarak takip edildiği için PPI yan etkilerine karşı AGDE önerisi ile ek önlem alınmadı. Ancak böyle bir yan etkisi olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda PPI kullanım süresinden bağımsız olarak yan etkilerin başlayabileceği bildirilmektedir (11). Genel olarak PPI kullanımına bağılı B12 vitamininin eksikliği konusunda çelişkili veriler mevcut. Doz ve kullanım süresi ile ilgili netlik yok. Özellikle yaşlılarda ve beslenmesi bozuk olanlarda daha sık görülmektedir. Asit süpresyon tedavisi alan hastalarda vitamin B12 eksikliği gelişmesi açısından rölatif risk 12 aydan uzun süre PPI kullanımda 12 aydan kısa kullanıma göre daha yüksektir ($RR=4.46$ vs 1.03) (11). Buna karşılık, PPI tipi, dozu, doz sıklığı ve tedavi süresi ile vitamin B12 düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (1). Bunun yanında başka bir çalışmada 3-4 yıllık PPI kullanımında B12 vitamin eksikliği saptanmamıştır (12). Olgumuz üç ay gibi kısa bir süre PPI kullanımına bağılı olarak vitamin B12 eksikliği gelişen literatürde bildirilen ilk olgudur. Bunda hastamızın HKHN olmasının katkısı olabilir. Bilindiği gibi allojenik HKHN oldukça zor bir süreçtir. Bu dönem içerisinde gelişen mukozit ve beslenme bozuklukları, iştahsızlık nakil tamamlandıktan sonrada devam edebilmektedir. Sağlıklı insanlarda karaciğerde büyük bir vitamin B12 deposu (yaklaşık 2-5 mg) vardır (13-15). Eksiklik normal koşullar altında 3-5 yıl meydana gelmez (13, 16). Vitamin B12 eksikliği yeterli vitamin alamama veya absorbe

ve depolayamama durumlarında oluşur. Vitamin B12 eksikliği (<150 pmol/L) dünyada yaygındır ve prevelansı yaş ile artar (17). Her ne kadar bu hastamızda transplantasyondan 13 ay geçmiş olmasına rağmen, vitamin B12 depo miktarı PPI yan etkisinden daha çabuk etkilenebilecek depo düzeylere gelmiş olabilir.

Bu olgu ile ilgili kısıtlamalardan biri hastada kGVHH olmasına rağmen gastrointestinal endoskopi ve biyopsi yapılmamasıydı. Çünkü kGVHH tüm sistemleri tutabilen bir durum olup hastalarda malabsorbsiyon bulguları tespit edilebilmektedir. Ödem, kas krampları, artralji, artrit gibi özellikler yanı sıra bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, karaciğer enzimleri, bilirubin veya ALP değerlerinde normalin iki katı yükseklik saptanmadığı için gastrointestinal GVHH düşünülmeydi. Ancak vitamin B12 eksikliği saptanan kGVHH tanısı almış olguların değerlendirildiği bir çalışmada 6 hastanın ancak ikisinde gastrointestinal tutulumun klinik ve patolojik bulguları saptanmıştır. Bu grup hastalarda B12 vitamini emilim testinin (Schilling testi) yapılmasının uygun olacağı ifade edilmiştir (18). Bizim olgumuzda bu testi uygulamamız diğer kısıtlamaydı. Vitamin B12 malabsorbsiyonunun PPI yan etkisine bağılı olabilmesine rağmen klinik olarak semptomsuz kGVHH olabileceğide akılda tutulmalıdır. Filipovic ve ark.(19) takip tablosuna göre hasta yakın olarak tüm sistemler yönünden izlendi. Hasta halen izole pulmoner kGVHH olarak izlenmektedir.

Sonuç olarak, PPI kullanımına bağılı birçok yan etki bildirilmiştir. Bunlardan biride vitamin B12 eksikliğidir. Normalde PPI kullananlarda ek önleyici tedavi veya tarama önerilmemektedir. Ancak kGVHH gibi özel durumu olan kronik hastalarda daha dikkatli olunması ve uzun süreli PPI tedavisi planlanan hastaların tedavi sürelerinden bağımsız olarak vitamin B12 seviyelerinin yakından izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Diag Dis Sci.* 2008;53:385-93.
2. Metz DC. Managing gastroesophageal reflux disease for the lifetime of the patient: evaluating the long-term options. *The American journal of medicine.* 2004;117 Suppl 5A:49S-55S.
3. Wang K, Lin HJ, Perng CL, Tseng GY, Yu KW, Chang FY, et al. The effect of H2-receptor antagonist and proton pump inhibitor on microbial proliferation in the stomach. *Hepato-gastroenterology.* 2004;51(59):1540-3.
4. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292(16):1955-60.
5. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006;117(5):e817-20.
6. Festen H. Intrinsik factor secretion and cobalamin absorption. *Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;188:1-7.

7. Howden C. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *Journal of clinical gastroenterology*. 2000;30:29-33.
8. Termanini B, Gibril F, Sutliff V, Yu F, Venzon D, Jensen R. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-ellison syndrome. *The American journal of medicine*. 1998;104:422-30.
9. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological association Institute technical review on the mangement of gastrointestinal reflux disease. *Gastroenterology*. 2009;135(4):1392.
10. Ruscin JM, Valuck RJ. Chronic gastric acid suppression and vitamin b12 deficiency in older adults (abstract). *Pharmacotherapy*. 1998;18:431.
11. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *Journal of clinical epidemiology*. 2004;57(4):422-8.
12. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6(4):399-406.
13. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2004;171(3):251-9.
14. Loew D, Wanitschke R, Schroedter A. Studies on vitamin B12 status in the elderly--prophylactic and therapeutic consequences. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 1999;69(3):228-33.
15. Olsen A, Halkjaer J, van Gils CH, Buijsse B, Verhagen H, Jenab M, et al. Dietary intake of the water-soluble vitamins B1, B2, B6, B12 and C in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63 Suppl 4:S122-49.
16. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(40):680-5.
17. Juzeniene A, Nizauskaite Z. Photodegradation of cobalamins in aqueous solutions and in human blood. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2013;122:7-14.
18. Milligan DW, Quick A, Barnard DL. Vitamin B12 absorption after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*. 1987;40(12):1472-4.
19. Filipovich AH, Weisdorf DJ, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials chronic graft -versus- host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.