

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ;
GÜNLÜK PRATİKTE KULLANIM ALIŞKANLIKLARI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Muhammed Bilal BEKTAŞOĞLU

Trabzon, 2024

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ;
GÜNLÜK PRATİKTE KULLANIM ALIŞKANLIKLARI

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Muhammed Bilal BEKTAŞOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ARSLAN

Trabzon, 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve çalışmamızda değerli tavsiyeleri ve katkılarıyla bana yol gösteren, karşılaştığımız sorunlarda engin tecrübeleri ile güven veren kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet ARSLAN'a,

İlkokuldan uzmanlık kademesine kadar yetişmemde emeği geçen tüm öğretmenlerime ve hocalarıma,

Asistanlık sürecinde beraber çalıştığım, dayanıştığım, anılar biriktirdiğimiz tüm hekim arkadaşlarıma,

Bu çalışmaya hasta yoğunlukları arasında zaman ayırarak katılım sağlayan tüm meslektaşlarıma,

Evladı olmaktan daima mutluluk duyduğum, üzerimde dualarını hissettiğim, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili annem ve babama, desteklerini esirgemeyen ve motivasyonumu arttıran sevgili kardeşlerime,

Tez çalışmamı tamamlayabilmemde emeği ve desteği çok büyük, varlığı ile dünyamı güzelleştiren, anlamlandıran sevgili eşim Emral'e

En kalbi duygularımla teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Bilal BEKTAŞOĞLU

ÖZET

Amaç: Proton pompa inhibitörleri (PPI) genel olarak güvenli ilaç grubu profili sunmaktadır. Ancak uygun olmayan endikasyonda, dozda ve sürede kullanıldığında; diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, yan etkileri, komplikasyonları düşünüldüğünde tümüyle masum ilaçlar değildir. Bu çalışmada hekimlerin PPI hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesi, farkındalık artışı sağlanması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel ve tanımlayıcı tipte çalışmamızda 20 Mart 2024 – 30 Nisan 2024 tarihleri arasında Trabzon il merkezinde bulunan ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde aktif hasta muayene eden 300 gönüllü hekime 22 sorudan oluşan anket uygulanmıştır. Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda katılımcı hekimlerin %51,3'ü çoğu zaman, %36,7'si bazen hastalarına PPI reçeteledikleri belirtmiş olup hiç reçete etmediğini belirten hekim olmamıştır. En sık PPI reçetelendirme endikasyonu %26,3 dispepsi, %23 NSAİİ yan etki profilaksisi, %12,7 anti-agregan yan etki profilaksisi, %11,7 akut/kronik gastrit, %11,3 GÖRH, %8 hasta talebi nedeniyle olmuştur. Hekimler en sık %73 pantoprazol, %18 lansoprazol, %5 esomeprazol, %3,3 rabeprazol reçetelediklerini belirtmiştir ve %96'sı PPI kullanım şekliyle ilgili soruya kahvaltıdan 30 dakika önce doğru yanıtını vermiştir. Katılımcı hekimlerin %73,3'ü 2 ay ve daha kısa süreyle PPI reçetelediklerini belirtmiştir. Hekimlerin %80,7'si proton pompa inhibitörlerinin geçerli bir endikasyon olmadan 8-12 haftadan uzun süreli kullanıldığını düşünmektedir.

Sonuç: Proton pompa inhibitörleri güçlü asit baskılayıcı etkileriyle günümüzde vazgeçilemeyecek ilaçlardır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar çok sayıda yan etki ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir. Hekimlere düşen bu ilaçları endike olduğu durumlarda hasta menfaatine kullanmak, belirsiz endikasyonlarda akılcı ilaç kullanım ilkelerini göz önünde bulundurmaktır.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, PPI, uygunsuz kullanım, yan etki

SUMMARY

Objective: Proton pump inhibitors (PPIs) generally offer a safe drug group profile. However, when used in inappropriate indications, doses and durations, and when their interactions with other drugs, side effects and complications are considered, they are not completely innocent drugs. In this study, it was planned to examine the knowledge, attitudes and behaviors of physicians about PPIs and to increase awareness.

Materials and Methods: In our cross-sectional and descriptive study, a 22-question survey was applied to 300 volunteer physicians who actively examined patients in secondary and tertiary hospitals in the city center of Trabzon between March 20, 2024 and April 30, 2024. The research data were analyzed using the IBM SPSS 26.0 program. Descriptive statistics; categorical variables are given as numbers and percentages. Chi-Square test was used to compare categorical variables in independent groups.

Results: In our study, 51.3% of the participating physicians stated that they often prescribed PPIs to their patients, 36.7% sometimes prescribed PPIs, and no physician stated that they never prescribed them. The most common indications for PPI prescription were 26.3% dyspepsia, 23% NSAID side effect prophylaxis, 12.7% anti-aggregant side effect prophylaxis, 11.7% acute/chronic gastritis, 11.3% GERD, and 8% patient demand. Physicians stated that they most frequently prescribed pantoprazole 73%, lansoprazole 18%, esomeprazole 5%, and rabeprazole 3.3% and 96% correctly answered the question about the method of PPI use as 30 minutes before breakfast. 73.3% of the participating physicians stated that they prescribed PPIs for 2 months or less. 80.7% of physicians think that proton pump inhibitors are used for more than 8-12 weeks without a valid indication

Conclusion: Proton pump inhibitors are indispensable drugs today due to their strong acid suppressing effects. However, studies conducted in recent years have reported that they may be associated with many side effects. Physicians should use these drugs in cases where indicated for the benefit of the patient and take into account the principles of rational drug use in uncertain indications.

Keywords: Proton pump inhibitors, PPI, inappropriate use, side effects

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
TABLolar DİZİNİ	III
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Özofago-Gastro-Duodenal Anatomi	3
2.2 Mide Asidi Salınımı	4
2.3 Asit Baskılayıcı İlaçların Kullanıldığı Hastalıklar ve Durumlar	5
2.3.1 Peptik Ülser Hastalığı	5
2.3.2 H. pylori Eradikasyonu	6
2.3.3 Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)	7
2.3.4 Fonksiyonel Dispepsi (FD)	8
2.3.5 Eozinofilik Özofajit (EoE)	9
2.3.6 Zollinger-Ellison Sendromu (ZES)	9
2.3.7 NSAİİ Bağlı Peptik Ülserin Tedavisi ve Profilaksisi	10
2.3.8 Stres Ülseri Profilaksisi	11
2.3.9 Akut Üst GİS Kanaması	12
2.4 Proton Pompa İnhibitörlerinin Farmakolojik Özellikleri	12
2.5 Proton Pompa İnhibitörü Etken Maddeleri	13
2.5.1 Omeprazol	13
2.5.2 Pantoprazol	14
2.5.3 Lansoprazol	14
2.5.4 Rabeprazol	15
2.5.5 Esomeprazol	15
2.5.6 Dekslansoprazol	15

2.5.7 Deksrabeprazol	16
2.6 Proton Pompa İnhibitörleri ve İlaç Etkileşimleri	16
2.7 Proton Pompa İnhibitörlerinin Potansiyel Yan Etkileri	17
2.7.1 Böbrek Hastalıkları	17
2.7.2 Kardiyovasküler Riskler	18
2.7.3 Kemik Kırıkları	19
2.7.4 Enfeksiyonlar	20
2.7.5 Vitamin ve Mineral Eksiklikleri	21
2.7.6 Kanserler	22
2.7.7 Diğerleri	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABH	Akut böbrek hasarı
ACG	Amerikan Gastroenteroloji Koleji
AGA	Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AİN	Akut interstisyel nefrit
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
CYP	Sitokrom P450 Enzimi
ECL	Enterokromaffin benzeri hücreler
EoE	Eozinofilik özofajit
FD	Fonksiyonel dispepsi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GİS	Gastrointestinal sistem
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
H2RA	Histamin-2 Reseptör Antagonisti
H⁺-K⁺-ATPaz	Proton pompası
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
MACE	Majör kardiyovasküler olaylar
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
SBP	Spontan bakteriyel peritonit
SIBO	İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma
TKP	Toplum kökenli pnömoni
PPI	Proton pompa inhibitörü
RKÇ	Randomize kontrollü çalışmalar
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
ZES	Zollinger-Ellison Sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1	Ülkemizde yıllara ve proton pompa inhibitörü etken maddelerine göre kutu satış grafiği	24
Şekil 2	Ülkemizde yıllara göre ve proton pompa inhibitörü etken maddelerine göre maliyet grafiği	24



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1	Hekimlerin cinsiyete, yaşa ve meslekteki tecrübelerine göre dağılımı	26
Tablo 2	Hekimlerin çalıştığı kurum türü, unvan ve branşına göre dağılımı	26
Tablo 3	Hekimlerin branşlarına göre unvan dağılımları	27
Tablo 4	Hekimlerin PPI reçeteleme davranışı sorularına verdikleri yanıtlar	29
Tablo 5	Hekimlerin PPI ile ilgili tutum sorularına verdikleri yanıtlar	30
Tablo 6	Hekimlerin PPI ile ilgili bilgi sorularına verdikleri yanıtlar	31
Tablo 7	Hekimlerin yaşlarına göre PPI reçeteleme özellikleri	32
Tablo 8	Hekimlerin unvanlarına göre PPI reçeteleme özellikleri	34
Tablo 9	Hekimlerin meslek tecrübe sürelerine göre PPI reçeteleme özellikleri	35
Tablo 10	Hekimlerin uyguladığı PPI reçeteleme süresine göre en sık PPI reçeteleme endikasyonları	36

1. GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) günümüzde mevcut ilaçların arasında mide asidi salımını en etkili şekilde baskılayan ilaçlardır (1). Yaklaşık 30 yıldır gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), peptik ülser hastalığı, *Helicobacter pylori* eradikasyonu, Zollinger-Ellison Sendromu (ZES), non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı peptik ülser profilaksisi ve diğer asit ilişkili bozuklukların tedavisinde kullanılmakta olup genel olarak güvenli ilaçlar olarak değerlendirilmektedir (2). Bununla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda PPI'lerin uzun dönem kullanımının gastrointestinal enfeksiyon, kemik kırıkları, akut interstisyel nefrit (AİN), kronik böbrek hastalığı (KBH), toplum kökenli pnömoni (TKP), demir, kalsiyum ve vitamin B12 eksikliği, mide kanseri, kardiyovasküler olaylar, demans ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) gibi çok sayıda majör ve minör yan etkiyle ilişkilendirildiği görülmektedir (3–5).

Geçmişten günümüze PPI'lerin kullanım endikasyonlarında bir artış olmadığı halde dünya çapında PPI'lerin tüketimi katlanarak artmıştır. Yalnızca Türkiye'de 2022 yılında, mide asidi ilişkili bozuklukların tedavisi için yaklaşık 137 milyon kutu ilaç satılmıştır. Bu da kutu satışı en yüksek ilk 20 ilaç listesinde bu sınıfın %11,6 oranıyla üçüncü sırada yer almasına neden olmuştur (6). 2022 yılında satılan 137 milyon kutu ilacın 101,8 milyon kutusunu PPI'ler oluşturmuştur (7).

Proton pompa inhibitörlerinin geçerli endikasyonları dışında daha az kanıta dayalı şekilde yeterince risk faktörü olmayan hastalarda ülser profilaksisi amacıyla ya da fonksiyonel dispepsinin aşırı tedavisi gibi endikasyonu ve tedavi süresi belirsiz kullanımı giderek artmaktadır (8,9). PPI kullanan hastaları inceleyen büyük bir gözlemsel çalışmada, hastaların yaklaşık üçte ikisinde PPI kullanımına ilişkin net bir endikasyon görülmemiştir (10).

Proton pompa inhibitörlerinin gereğinden fazla kullanılmasının hastalarda oluşturabileceği önemli yan etkileri dışında, ülke ekonomisi üzerine de ek mali yük oluşturduğu bilinmektedir. Ülkemiz kamuda tasarruf tedbirlerinin uygulandığı, kaynakları sınırlı, gelişmekte olan bir ülkedir. Bu noktada kazan-kazan prensibi ile hem hasta sağlığını önceleyen hem de ülke ekonomisine katkı sağlayacak politikaların belirlenmesi önemlidir. Nitekim çok sayıda ulusal gastroenteroloji organizasyonu

gereksiz PPI kullanımının azaltılması konusunda hekimlere rehber olabilecek öneriler yayımlamaya başlamıştır (9,11,12).

Hekimlerin PPI hakkında bilgi ve farkındalığının yüksek olması bu ilaçların reçetelenmesinde, doz azaltılmasında veya sonlandırılmasında, gelişebilecek yan etkiler ve diğer ilaçlarla olan etkileşiminin değerlendirilmesinde, sonuç olarak uygunsuz PPI kullanımının önlenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Bu doğrultuda yaptığımız çalışmamızın amacı; Trabzon il merkezinde ikinci, üçüncü basamak hastanelerde görev yapan hekimlerin PPI özelinde günlük pratikte kullanım alışkanlıklarını, bilgi, tutum ve farkındalıklarını değerlendirmektir.

Yurtdışında hekimlere yönelik ankete dayalı çok sayıda yapılmış çalışma yapılmışken, yurtiçinde görebildiğimiz kadarıyla aile hekimliği uzmanlık öğrencileri ile sınırlı olmak üzere yalnızca bir adet çalışma mevcuttur (13). Pratisyen hekimlerin ve farklı alanlarda uzman hekimlerin de ankete dahil edildiği çalışmamız bu açıdan Türkiye’de öncü olma özelliğindedir.

2. GENEL BİLGİLER

Mide asidi ile ilişkili hastalıklar binlerce yıl öncesinden beri insanlar için ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmuştur. Milattan önce 400 yıllarında Hipokrat ilk kez epigastrik yanma ve geğirme gibi mide semptomlarını tanımlamıştır. İbni Sina 11. yüzyılda mide ağrısı ile yemek arasındaki ilişkiyi fark etmiştir (14). 1910 yılında Schwartz “asit yoksa ülser yok” anlamındaki meşhur sözünü söylemiştir. Mide asidinin hastalık oluşumunda önemli rolünün anlaşılması üzerine 20. yüzyılın ikinci çeyreğinden itibaren çeşitli antiasit tedaviler artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. 1977 yılında histamin-2 reseptör antagonisti (H2RA) olarak simetidin klinikte başarılı kullanımı ile peptik ülser hastalığının tedavisinde yeni bir çığır açılmıştır (15). Kısa bir süre sonra 1989 yılında PPI olarak omeprazolün onaylanması ile PPI’ler, mide asit sekresyonunun farmakolojik kontrolünde çok önemli bir kilometre taşı olmuştur. Günümüzde başta GÖRH, H. pylori eradikasyonu, peptik ülser hastalığı, NSAİİ bağlı peptik ülser profilaksisi, dispepsi olmak üzere çok sayıda hastalık grubunda tedavi artık proton pompasına yönelik ilaçlar ile olmaktadır (16).

2.1 Özofago-Gastro-Duodenal Anatomi

Özofagus, yiyeceklerin ağız boşluğundan mideye taşınması için bir kanal görevi görür. Bu görevi güvenli ve etkili bir şekilde yerine getirmek için içi boş, iç yüzeyi çok katmanlı yassı epitel ile kaplanmış, 18-26 cm uzunluğunda, kaslı bir tüp yapısındadır. Yutmalar arasında özofagus kollabe olur, ancak lümen yutulan lokmaya uyum sağlamak için ön-arka planda 2 cm ve yanal planda 3 santimetreye kadar genişler. Yapısal olarak özofagus duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve en dıştaki adventisya katmanlarından oluşur. Gastrointestinal kanalının geri kalanından farklı olarak özofagusta seroza yoktur (17).

Mide, sindirim kanalının J şeklinde bir dilatasyonu olup yenilen gıdanın depolandığı ve sindirimin temel olarak başlatıldığı organdır. Proksimalde özofagus ve distalde duodenum arasındadır. Özofagusun distal ucunda bulunan ve sirküler düz kas tabakasından oluşan alt özofagus sfinkteri, oluşturduğu yüksek basınç sayesinde normal koşullar altında gastrik içeriğin özofagusa reflüsünü engeller. Benzer şekilde midenin en distal ucunda bulunan pilorik sfinkter de yemek kütesinin duodenuma doğru hareketine izin verirken duodenogastrik reflünün oluşumunu engeller. Mide 4

anatomik bölümden (kardia, fundus, korpus ve pilor) ve 2 fonksiyonel alandan (oksintik ve pilorik) oluşur. Kardia midenin özofagusa en yakın bölümüdür ve alt özofagus sfinkteri ile fundus arasındadır. Fundus kardiadan sonra gelen midenin kubbe şeklindeki üst kısmıdır. Korpus fundusun devamında yer alan uzunlamasına kıvrımlarıyla midenin en büyük kısmıdır, gıdanın esas olarak karıştırıldığı ve parçalandığı yerdir. Korpusun devamında, belirgin bir dairesel kıvrım olan incisura angularisin altında pilor kanalına giden antrum bulunur. Antrum, pilordan duodenuma salınmaya hazır olana kadar yiyecekleri tutar. Gastrik mukoza yüzeyi tek tabakalı mukus içeren kolumnar epitel hücreleri ile kaplanmıştır. Mukozanın altında sırasıyla submukoza, muskularis propria ve seroza bulunur (18).

Duodenum pilorun hemen ardından geriye doğru kıvrılarak retroperitoneal bir yapı haline gelir, pankreasın başı etrafında C şeklinde kıvrılır ve daha sonra ince bağırsağın ikinci kısmı olan jejunumla birleşmek üzere periton boşluğuna yeniden çıkar. Açısal değişiklikler duodenumu dört bölüme ayırır: üst (birinci bölüm veya ampul), inen (ikinci bölüm), yatay (üçüncü bölüm) ve çıkan (dördüncü bölüm). Mideye benzer şekilde duodenum da mukoza, submukoza, muskularis ve seroza tabakalarından oluşmuştur.

2.2 Mide Asidi Salınımı

Midenin en önemli salgılama görevi hidroklorik asit üretimidir. Asit proenzim olan pepsinojeni aktif pepsine dönüştürerek proteinlerin sindirimini kolaylaştırır. Ayrıca demir, vitamin B12, bazı ilaçlar (örn. tiroksin), kalsiyum emilimini kolaylaştırırken bakteriyel aşırı çoğalma ve gastrointestinal enfeksiyonlardan korunmayı sağlar. Mide ayrıca çeşitli nörokrin (örn. asetilkolin, gastrin salgılatıcı peptit, vazoaaktif intestinal peptit, nitrik oksit), parakrin (örn. histamin, somatostatin) ve hormonal (örn. gastrin) ajanlara ek olarak lipaz, intrinsik faktör, elektrolit (bikarbonat, potasyum, klor) ve müsin salgılar (19).

Mide mukozasının bütünlüğü, yıkıcı (örn. asit ve pepsin) ve koruyucu (örn. bikarbonat ve musin) maddelerin salgılanması arasındaki hassas dengeye bağlıdır. Mukozal savunma mekanizmaları geçildiğinde ülser meydana gelebilir. Bu nedenle gastrik ekzokrin ve endokrin salgılar hassas bir şekilde düzenlenir.

Asit salgılanmasının başlıca uyarıcıları gastrik enterik nöronlardan salgılanan asetilkolin, antral G hücrelerinden salgılanan gastrin ve oksintik enterokromaffin benzeri hücrelerden (ECL) salgılanan histamindir. Asit salgılanmasının ana inhibitörü, oksintik ve antral D hücrelerinden salınan somatostatindir. Paryetal hücrelerde üretilen mide asidi hücre içi cAMP ve kalsiyum-bağımlı sinyal yollarının aktivasyonu sonucu $H^+-K^+-ATPaz$ 'ın (proton pompası) aktivasyonu ile salgılanır. $H^+-K^+-ATPaz$ muazzam bir konsantrasyon gradientine karşı (hücre içi pH 7,4; asit pH 0,8) H^+ iyonlarını aktif olarak pompalar (19).

Mide asidi salınımı bazal açlık durumu sırasında somatostatinin inhibitör etkisiyle düşük bir seviyede tutulur. Öğün alınması sırasında somatostatinin inhibitör etkisinin ortadan kaldırılması ile bazal açlık seviyesinin yaklaşık 10 katı maksimum asit salınımı sağlanır (19).

2.3 Asit Baskılayıcı İlaçların Kullanıldığı Hastalıklar ve Durumlar

2.3.1 Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülser tanım olarak mide veya duodenumun mükölaris mukozasına kadar nüfuz eden ve en az 5 mm çapında olan mukozal lezyonlardır. Mide asidi ve diğer zararlı maddelerin gastrik koruyucu mekanizmaları aşmasının bir sonucudur. Peptik ülser hastalığının sıklığı yaşla birlikte artar. En yaygın iki nedeni H. pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımıdır. Diğer nedenler arasında ZES, NSAİİ eşzamanlı yüksek doz kortikosteroid kullanımı, vasküler yetmezlik, viral enfeksiyon, radyasyon tedavisi, kanser tedavisi sayılabilir. Stres, alkol tüketimi, sigara içmek, diyet, meslek, belirli kronik hastalıklar (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sistemik mastositoz, siroz, üremi) da peptik ülser hastalığının oluşmasına zemin hazırlayabilir veya nüks riskini arttırabilir (18).

Peptik ülser hastalığının kliniği ülserin yeri ve şiddetine bağlı olarak değişir. Komplike olmayan peptik ülser hastalığı tipik olarak keskin, yanıcı, yayılmayan epigastrik karın ağrısı olarak belirti verir. Duodenum ülserlerinde ağrı genellikle yemek yedikten 2-3 saat sonra veya mide boşken ortaya çıkar. Mide ülserinde ise tersi geçerlidir. Duodenum ülseri olan hastalar yemek yediklerinde şikayetleri azalması nedeniyle kilo alma eğilimi gösterirken, mide ülseri olan hastalar yemekten hoşlanmaz ve kilo kaybı ile tanı alma olasılıkları daha yüksektir. Tanıda üst gastrointestinal

endoskopi birincil tanı yöntemidir ve altın standart olarak kabul edilir. Endoskopi sadece tanı değil, doku örnekleme, diğer patolojilerin dışlanması, komplikasyonların tedavisine de olanak sağlamaktadır. Tedavi hastalığın altında yatan duruma göre değerlendirilir. Genellikle ülserler PPI tedavisi ile iyileşmektedir. Komplike ülserlerde PPI tedavisi 8-12 hafta süre ile verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda uzun dönem H2RA veya PPI tedavisi gerekebilir. Bu risk faktörleri:

- 2 cm< dev ülser ve 50 yaş üzerinde veya çoklu hastalık öyküsü olmak
- H. pylori negatif peptik ülser hastalığı
- NSAİİ ilişkisiz peptik ülser hastalığı
- Refrakter peptik ülser hastalığı (12 haftalık PPI tedavisi ile iyileşmeme olarak tanımlanır)
- H. pylori eradikasyon tedavisi başarısızlığı
- Tekrarlayan peptik ülser hastalığı
- Sürekli NSAİİ kullanımı

olarak sıralanabilir. Kanama, tıkanıklık ve perforasyon gibi komplikasyonların dışında peptik ülser hastalığını tedavi etmek amacıyla nadiren cerrahi tedavi gerekir (18).

2.3.2 H. pylori Eradikasyonu

H. pylori spiral şekilli, kamçılı gram negatif bir bakteridir. İnsanlarda en sık görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur. Dünya nüfusunun yarısından fazlasının, gelişmekte olan ülkelerde %70-80'inin bu bakteri ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Enfekte olmanın temel risk faktörü çocukluk dönemindeki sosyoekonomik durumdur. Kişiden kişiye bulaşın ön planda gastro-oral, fekal oral ya da oral-oral yolla olduğu görülmektedir. H. pylori ürettiği üreaz enzimi sayesinde asidik bir ortamda kendi çevresinde daha nötr bir ortam sağlayabilmektedir (20).

Tanı için endoskopik ve endoskopik olmayan yöntemler mevcuttur. Endoskopi endike olduğu durumda hızlı üreaz testi, histoloji ve kültür yöntemiyle H. pylori tespit edilebilir. Üreaz testi hızlı sonuç vermesi, ucuz olması, yüksek duyarlılık (%90-95) ve özgüllük (%95-100) oranlarıyla ilk sırada önerilen testtir. Histolojik inceleme her zaman gerekmedikçe altın standart olarak kabul edilir. Ancak mukozal biyopsilerden kültür yöntemiyle H. pylori tespiti zordur, günümüzde rutin olarak uygulanmaz. Dirençli enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik duyarlılık testi amacıyla

kullanılabilir. Endoskopik olmayan yöntemler serolojik testler, üre nefes testi, gaitada H. pylori antijen testi olarak sıralanabilir. Üre nefes testi ve gaitada H. pylori antijen testi enfeksiyonun başarılı bir şekilde tedavi edilip edilemediğini tespit etmede kullanılabilir ve bu doğrulamaların yapılması önerilmektedir. Tüm tanı yöntemlerinde işlemiden 1-2 hafta önce PPI, bizmut ve antibiyotik tedavilerinin sonlandırılması testin doğruluğunu arttıracığı için önerilmektedir. Tedavide son kılavuzlarda çoğunlukla 14 günlük çift doz PPI + 3'lü antibiyotik/antimikrobiyal ilacı içeren dördü kombinasyonun önerildiği görülmektedir. Klaritromisin direnci ilacın dozu artırılarak üstesinden gelinemeyecek bir problem olduğundan bölgesel klaritromisin direncinin %15'in üzerinde olduğu toplumlarda tedavi rejiminde klaritromisin kullanılması önerilmemektedir. Bu durumda bizmut bazlı dördü kombinasyon tedavisi (bizmut, tetrasiklin, metronidazol, çift doz PPI) birinci basamakta kuvvetle önerilmektedir. Tedavi alan hastaların %25'inde H. pylori eradike edilemez, nedeni çoğunlukla antibiyotik direnci ve tedavi uyumsuzluğudur. Tedavi başarısızlığında kurtarma tedavisi olarak levofloksasin içeren bir kombinasyon tedavisinin kullanılması önerilir (20).

2.3.3 Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH)

Mide içeriğinin özofagusa geri kaçıışı normal fizyolojik bir olay olsa da bu durumun kişide belirtilere neden olması veya komplikasyonların gelişimi GÖRH olarak adlandırılır. Özofagus dışında farinks, larinks, solunum yolları da bu durumdan etkilenebilir. GÖRH'ün en yaygın belirtisi ksifoiden ağza doğru yayılan göğüste yanma hissidir. Bu şikayet kardiyak göğüs ağrıları ile karışabilir. Genellikle yemeklerden sonra meydana gelir. Göğüste yanma şikayetinin sıklığı ve şiddeti endoskopik bulgularla zayıf ilişki içindedir. GÖRH göğüste yanma şikayetine ek olarak boğaz ağrısı, kulak ağrısı, ses kısıklığı, diş ve diş eti hastalıkları, hışıltı, bronkospazm, pnömoni, trakeaözofageal fistül gibi özofagus dışı belirti ve komplikasyonlara neden olabilir. Tanı için tipik göğüste yanma öyküsünün olması yeterlidir. PPI tedavisine alınacak yanıt da invaziv tanı yöntemlerine yakın hassasiyet ve özgüllükte tanıya yardımcı olur. Atipik semptomları olan, tedaviye yanıt vermeyen, GÖRH komplikasyonlarının geliştiği düşünülen, alarm semptomları olan (kilo kaybı, disfaji, kanama, anemi gibi) hastalarda gerekli ileri incelemeler (üst gastrointestinal

endoskopi, 24 saatlik pH monitörizasyonu, impedans ölçümü, özofageal manometre) yapılmalıdır (21).

Hastalığın seyri kişiden kişiye değişir. Çoğu hastanın sürekli asit baskılayıcı tedaviye ihtiyacı olmasına rağmen bazı hastalar için aralıklı tedavi veya lüzum halinde tedavi yeterli olmaktadır. Bazı hastalar için ise sadece hayat tarzı değişikliği ile tedavi mümkündür. Yaşam tarzı değişiklikleri GÖRH yönetiminin olmazsa olmaz basamağıdır. Bu değişiklikler yatak başının yükseltilmesi, alkol ve sigara tüketiminden kaçınılması, uyumadan önce atıştırmamak, diyetten büyük porsiyon yemeklerin ve ağır yağlı yiyeceklerin, çikolata, çay, kahve ve gazlı içeceklerin çıkarılması, obez hastaların kilo vermesi olarak sıralanabilir. PPI eroziv özofajit ve semptomatik GÖRH'ün tedavisinde en etkili ilaçlardır. Tedavi etkinliğini sağlayan en düşük asit baskılayıcı doz uygulanmalıdır. Aralıklı veya hafif semptomları olan hastalar için H2RA ve antiasitler hızlı, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir ancak eroziv özofajiti olan kişilerde gereken yüksek dozlar ve buna bağlı artan yan etkiler nedeniyle etkinlikleri sınırlıdır. PPI'lerin çoğu hastada yeterli tedaviyi sağlayabilmesi nedeniyle az sayıda bir hasta grubu için reflü cerrahisi bir tedavi seçeneği olabilir. GÖRH nedeniyle darlıklar, kanama, perforasyon, Barrett özofagusu gibi komplikasyonlar gelişebilir (21).

2.3.4 Fonksiyonel Dispepsi (FD)

Dispepsi bir tanı değil kötü sindirim anlamına gelen bir semptomdur. Üst karında ağrı veya rahatsızlık hissi, erken doyma, şişkinlik, geğirme, bulantı, iştahsızlık, reflü semptomları, regürjitasyon gibi geniş bir belirti yelpazesini kapsar. FD tanısı dispepsiye neden olabilecek tüm organik, sistemik, metabolik nedenlerin dışlanması ile konulabilir. Tanı koymada günümüzde Roma IV kriterleri kullanılmaktadır. FD'nin prevalansı yaklaşık olarak %12-15'tir. Patogenezi belirsizdir. Nedensellikte rol oynayan faktörler arasında değişen visseral aşırı duyarlılık, motilite bozuklukları, mide veya karın duvarı uyumundaki bozukluklar, diyet faktörleri ve psikosomatik faktörler yer alır. Fonksiyonel dispepsinin tedavisi semptomatiktir. Tedavide genel uyarılar, hayat tarzı değişiklikleri ile başlanır. Şikayetlerin devamı halinde tedaviye PPI, H2RA, prokinetik ajanlar veya antidepresanlar eklenebilir.

Fayda görülürse 2-6 haftalık bir tedavi devamı önerilebilir. Genel olarak fonksiyonel dispepsili hastalar bir veya birkaç yıl içinde asemptomatik hale gelirler (22).

2.3.5 Eozinofilik Özofajit (EoE)

Eozinofilik Özofajit kronik, immun/antijen aracılı, özofageal disfonksiyon ilişkili semptomlar ile karakterize, histolojik olarak eozinofil baskın inflamasyon gösterilen özofageal bir hastalıktır. Genç erkeklerde daha sık görülür. İnsidansının geçmişten günümüze arttığı düşünülmektedir. Hastalığın risk faktörleri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Gençler ve yetişkinler katı yiyeceklere karşı yutma güçlüğü, yemek lokmasının takılması hissi ile başvururlarken, çocuklar beslenme güçlüğü, reflü semptomları ve karın ağrısı ile getirilebilirler. EoE ile gıda allerjileri, çevresel allerjiler, astım ve atopik dermatit gibi alerjik durumlar arasında güçlü bir ilişki vardır. Tanı klinik şüpheyi dayanarak hastanın endoskopik ve histolojik olarak değerlendirilmesine bağlıdır. Endoskopi sırasında distal özofagustan ve proksimal veya orta özofagustan biyopsiler alınmalıdır. Biyopsilerin duyarlılığı alınan biyopsi sayısına bağlıdır. Özofageal eozinofiliye neden olabilecek diğer nedenlerin (GÖRH, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, hipereozinofilik sendrom, ilaç hipersensitivitesi, akalazya, vaskülit, konnektif doku hastalıkları, graft versus host hastalığı, enfeksiyon, pemfigoid vegetans, eozinofilik gastrointestinal hastalıklar) dışlanması gereklidir. Hastaların yaklaşık yarısında serum IgE yüksekliği ve periferik eozinofili mevcuttur (23).

Tedavide diyet, PPI ve topikal glukokortikoidler birinci basamakta kullanılabilecek seçeneklerdir. PPI ile 8 haftalık tedavi sonrası kontrol endoskopi ile hastanın değerlendirilerek mümkün olan en düşük dozda PPI ile tedavi devamı önerilmektedir. Birinci basamak tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda sistemik glukokortikoidler, dupilumab tedavi seçeneği olabilir. Özofageal ileri darlıkları olan hastalarda özofageal dilatasyon dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastalığın uzun dönem prognozu hakkında veriler yetersizdir (24).

2.3.6 Zollinger-Ellison Sendromu (ZES)

Nöroendokrin tümör (gastrinoma) tarafından ektopik gastrin salgılanmasıyla oluşan bir sendromdur. İlk olarak 1955 yılında Zollinger ve Ellison tarafından tanımlanmıştır. Ektopik gastrin salgılanması aşırı mide asidi üretimine ve bu da

çoğunlukla şiddetli peptik ülser veya GÖRH oluşumuna neden olur. Ayrıca mide asidinin ince bağırsağa doğrudan hasarı nedeniyle ishal gelişir. Mide asidi baskılandığında ilgili şikayetler düzelir. Tanıda öncelikle klinik şüphe gereklidir. Tedaviye yanıt vermeyen, komplikasyonlarla seyreden, tanı anında duodenal ülseri olan, atipik veya çok sayıda peptik ülseri olan hastalarda ZES düşünülmelidir. Tanıda açlık serum gastrin düzeyinin yüksekliği ve uygunsuz mide asit düzeyinin gösterilmesi gereklidir. ZES’li hastalarda yaşamı tehdit edebilecek komplikasyon riskleri nedeniyle ilk olarak asit üretimi kontrol altına alınmalı, ikinci olarak gastrinomanın tedavisi ele alınmalıdır. PPI’ler ZES tedavisinde öncelikli tercih edilen ilaçlardır. H2RA da etkilidir ancak standart dozlardan daha yüksek dozlar gereklidir. ZES’li hastaların dörtte biri multiple endokrin neoplazi tip 1 ilişkilidir ve bu açıdan incelenmesi gerekir (25).

2.3.7 NSAİİ Bağlı Peptik Ülserin Tedavisi ve Profilaksisi

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ağrı kesici, inflamasyon giderici ve ateş düşürücü olarak çok yönlü etkinlikleri nedeniyle çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca aspirin düşük dozda kullanıldığında anti-agregan etkisi nedeniyle çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların düşük dozları bile mide ve duodenum mukozasına zararlı olabilmektedir. Çünkü sağlıklı mide ve duodenum mukozası mukozal koruyucu prostaglandinlerini üretmek için siklooksijenaz-1 enzimini (COX-1) kullanır ve bu enzim NSAİİ ile inhibe edilmektedir. Bununla beraber ülser riskini azaltmak amacıyla siklooksijenaz-2 (COX-2) seçici inhibitörleri olarak üretilen NSAİİ’ler de bu mukozal hasardan tamamiyle bağımsız değildir. NSAİİ ilişkili peptik ülser profilaksisinde misoprostol (prostaglandin E analogu), H2RA ve PPI tedavileri kullanılabilir (26).

Amerikan Gastroenteroloji Kolejinin (ACG) 2009 yılında yayımladığı rehber gere hastalar NSAİİ bağlı peptik ülser gelişmesi açısından 3 ayrı risk grubuna (yüksek risk, orta risk, düşük risk) ayrılmıştır. Risk faktörleri:

- 1) komplikasyonsuz ülser öyküsü
- 2) 65 yaş üzerinde olmak
- 3) yüksek doz NSAİİ kullanımı

4) aspirin (düşük dozlar dahil) /glukokortikoid veya glukokortikoidlerin eş zamanlı kullanımı

olarak sıralandığında üç ve üzeri risk faktörünün varlığı veya tek başına komplike ülser öyküsü olması yüksek risk; bir veya iki risk faktörünün varlığı orta risk; hiçbir risk faktörünün olmayışı düşük risk olarak değerlendirilebilir. Düşük riskli hastalarda PPI veya diğer ülser koruyucu tedavilerin kullanılması önerilmemektedir. Orta ve yüksek riskli hastalarda ülser koruyucu profilaksi önerilmektedir. Düşük doz aspirin ve NSAİİ bağlı ülserlerin önlenmesinde PPI, misoprostole ve H2RA'ya kıyasla daha etkilidir ve hastalar tarafından iyi tolere edilir. Aynı amaçla misoprostol kullanımı PPI kadar etkili sonuçlar vermemekte ve yan etkileri nedeniyle iyi tolere edilmemektedir. H2RA standart dozlarının NSAİİ ilişkili peptik ülser profilaksisinde mide ülserini yeterince önleyemediği görülmüştür (27,28).

2.3.8 Stres Ülseri Profilaksisi

Stres gastriti sepsis, şok, merkezi sinir sistemi yaralanması, ağır yanıklar gibi kritik hastalıklarda midenin uç organ yetmezliğine bağlı gastrik mukozanın birden fazla noktada erozyonunu temsil eder. Profilaksi olmadığında olaydan saatler sonra tespit edilebilir ve yaşamı tehdit eden kanamalar ortaya çıkabilir. Bu nedenle erken dönemde damar içi olarak tercihen PPI tedavisinin başlanması önerilmektedir (29).

En önemli iki risk faktörü 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon (ekstrakorporeal yaşam desteği dahil) ve koagülopati (trombositopeni, INR> 1,5, parsiyel tromboplastin zamanının 2 katından fazla uzaması) durumudur. Diğer risk faktörleri sepsis, şok, karaciğer yetmezliği, renal replasman tedavisi, travma, total vücut yüzey alanının %35'inden fazla yanması, organ nakli, peptik ülser hastalığı öyküsü, 1 yıl içinde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması öyküsü, üç veya daha fazla eşlik eden hastalık, anti-agregan ajan kullanımı, NSAİİ kullanımı, 1 haftadan uzun süreli yoğun bakımda kalış, 6 günden uzun gizli kanama olarak sıralanabilir. Hematemez, melena, anemi, hipotansiyon ve şok durumlarında stres ülserinden şüphelenilmelidir. Tanı ve tedavide endoskopinin yeri sınırlıdır. Stres ülseri profilaksi amacıyla geçmişte yoğun bakım ünitesine yatırılan hemen her hastaya profilaktik tedavi başlanıyorken, günümüzde kılavuzlar seçilmiş hasta grubunda özellikle yukarıda belirtilen risk faktörlerine göre hasta bazlı tedavi önermektedir. Profilakside

oral bir PPI tercih edilir. Oral PPI tolere edemeyen hastalarda oral H2RA alternatif bir tedavi olabilir. Oral ilaçları alamayan kritik hastalara damar içi PPI veya H2RA tedavisi verilebilir. Her iki grubun da verilemediği hasta grubunda sükralfat uygun bir alternatiftir. Antiasitler ve misoprostol yoğun bakım hastalarında yan etkileri nedeniyle nadiren tercih edilirler (30).

2.3.9 Akut Üst GİS Kanaması

Özofagus, mide ve duodenumdan kaynaklanan kanamalardır. Alt GİS kanamalarından daha sık görülürler. Hastalar genellikle hematemez ve/veya melena, şiddetli kanamalarda hematokezya ile başvururlar. Üst GİS kanamasının en yaygın nedenleri peptik ülserler, eroziv gastrit veya duodenit, eroziv özofajit, özofagogastrik varisler, portal hipertansif gastropati, anjiyodisplazi, Mallory-Weiss Sendromu, kitle lezyonları ve tanımlanamayan nedenlerdir. Daha az sıklıkta dieulafoy lezyonu, hemobilia, aortoenterik fistül, Cameron lezyonu, ektopik varisler görülmektedir (31).

Akut üst GİS kanama ile başvuran hastalara ilk değerlendirme ve müdahalesi yapıldıktan sonra kanamanın nedeni aydınlatılana kadar PPI tedavisi başlanmaktadır. Aktif kanaması olan hastalara yüksek doz (örn: 80 mg esomeprazol) damar içi PPI tedavisi verildikten sonra sürekli PPI infüzyonu veya 12 saatte bir damar içi PPI (örn: 40 mg esomeprazol) dozu verilmesi önerilmektedir. Sonraki dozlama endoskopik bulgulara bağlı olarak belirlenmektedir. PPI tedavisinin damar içi formlarının mevcut olmadığı durumlarda günde iki kez oral yoldan PPI tedavisinin verilmesi makul bir seçenektir (31).

2.4 Proton Pompa İnhibitörlerinin Farmakolojik Özellikleri

Proton pompa inhibitörleri paryetal hücrenin salgı kanaliküllerinde spesifik ve seçici olarak birikerek ve parietal hücre zarının lümenal yüzeyinde bulunan H^+-K^+ ATPaz'a geri dönüşümsüz bağlanarak etki gösteren benzimidazol grubu ön ilaçlardır. Bu bağlanma sonucu mide asidi salgılanmasını spesifik, etkili ve uzun süreli bir şekilde engellerler. PPI'ler yapı ve etki mekanizması bakımından benzer olsalar da biyoyararlanım, pik plazma seviyeleri, yarı ömür ve pKa dahil farmakokinetik özellikleri açısından klinik önemi belirlenmemiş küçük farklılıklar gösterirler. Genel olarak PPI'ler oral alım sonrası hızla emilir, ancak yiyeceklerle birlikte alınırsa pik plazma konsantrasyonları gecikebilir ve biyoyararlanımı değişebilir. Çoğu PPI mide

asidinden etkilenmeden duodenumda emileceği bölgeye sağlam bir şekilde ulaşması amacıyla enterik kaplama veya diğer uzun salınım sistemleri içinde paketlenir. Metabolize edilmeleri karaciğerde öncelikle sitokrom p450 (CYP) 2C19 ve daha az ölçüde CYP3A4 tarafından gerçekleştirilir. İnaktif metabolitler idrar ve safra yoluyla atılır. Bireylerde CYP2C19 aktivitesi genetik polimorfizmden etkilenirken, farklı PPI etken maddelerinin de metabolize edilmeleri için CYP2C19'a aktivitesine bağımlı olma derecesi bir dereceye kadar farklılık gösterir. PPI'lerin genetik polimorfizm kaynaklı yavaş metabolize edilmesi, asit baskılayıcı etkinin uzamasıyla sonuçlanması nedeniyle PPI doz gereksinimlerinin azalmasına veya tedavi başarısının artmasına neden olabilmektedir. PPI yarı ömrü ön ilaç formu düzeyinde yarım saat ile 2 buçuk saat arasında bildirilmektedir. Ancak aktif formunun (tiofilik sülfonamid) yarı ömrü 12-18 saat aralığında, asit baskılayıcı etkinin süresi ise H^+-K^+ ATPaz pompasına geri dönüşümsüz bağlanma nedeniyle çok daha uzundur (32).

Paryetal hücrede H^+-K^+ ATPaz miktarı uzun süreli açlıktan sonra en yüksek olduğundan PPI'ler günün ilk öğününden 30-60 dakika önce uygulanmalıdır. Çoğu hastada günde tek doz uygulama yeterli olmaktadır. İkinci doz verilmesi gerekiyorsa bunun akşam yemeğinden önce alınması önerilmektedir. Asit baskılanması düzeyi inhibe edilen aktif H^+-K^+ ATPaz'ın oranıyla ilişkili olduğundan lüzum halinde veya ara sıra alınan PPI, düzenli alıma kıyasla yeterli asit inhibisyonu sağlamayacaktır. Damar içi yoldan verilebilecek PPI günümüzde pantoprazol ve esomeprazol ile sınırlıdır. Oral yoldan ise omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol, dekslansoprazol ve deksrabeprazol tedavileri mevcuttur. PPI'ler tedavi edilen duruma uygun en düşük dozda ve en kısa süreyle reçete edilmelidir. Altı aydan uzun süreyle PPI ile tedavi edilen hastalarda hipergastrinemi ilişkili aşırı mide asidi üretimini ve buna bağlı şikayetlerin oluşmasını azaltmak amacıyla PPI tedavisinin kademeli olarak azaltılması önerilmektedir (32).

2.5 Proton Pompa İnhibitörü Etken Maddeleri

2.5.1 Omeprazol

Proton pompa inhibitörü etken maddeleri arasında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk ajandır (1989). Oral yoldan verilir, hap ve süspansiyon formları üretilmektedir. Günde tek doz alındığında

kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınması önerilir. Plazma yarı ömrü yarım saat ile bir saat arasındır. Birincil olarak CYP2C19, ikincil olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. İlacın etki başlangıcı 1 saattir ve asit baskılayıcı etkisi 72 saatten fazladır. Biyoyararlanımı %30-40 civarındadır. Karaciğer yetmezliğinde ilacın plazma yarı ömrü uzar, biyoyararlanımı %100'e kadar artar, doz azaltılması gerekebilir. Böbrek yetmezliğinde de omeprazolün biyoyararlanımı hafifçe artar (33). Gebelik kategorisi C'dir.

2.5.2 Pantoprazol

Pantoprazol ilk olarak 1994 yılında Almanya'da piyasaya sürüldü, 2000 yılında FDA onayını aldı. Oral ve damar içi yoldan verilen formları mevcuttur. Oral olarak hap ve süspansiyon formları üretilmektedir. Günde tek doz alındığında kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınması önerilir. Plazma yarı ömrü oral ve damar içi yoldan verildiğinde yaklaşık 1 saattir. Birincil olarak CYP2C19, ikincil olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Pantoprazol, hepatik CYP izoenzimlerini önemli ölçüde inhibe etmez ve şu anda mevcut olan diğer PPI'lerle karşılaştırıldığında, hepatik ilaç etkileşimleri için en düşük potansiyele sahiptir. İlacın etki başlangıcı oral yoldan verildiğinde 2,5 saat, damar içi yoldan verildiğinde 15-30 dakikadır ve asit baskılayıcı etkisi her iki yoldan verildiğinde 24 saattir. Biyoyararlanımı yaklaşık %77'dir, farklı olarak yemeklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı değişmez ve hap formu öğünlerden bağımsız alınabilir. Karaciğer yetmezliğinde ilacın plazma yarı ömrü uzar. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (34). Gebelik kategorisi B'dir.

2.5.3 Lansoprazol

Lansoprazol 1995 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Oral yoldan verilir. Damar içi formu geçmişte kullanılsa da günümüzde mevcut değildir. Günde tek doz alındığında kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınması önerilir. Plazma yarı ömrü 2 saatten kısadır. CYP3A4 ve CYP2C19 tarafından metabolize edilir. İlacın etki başlangıcı 1-3 saattir ve asit baskılayıcı etkisi 24 saatten uzun sürer. Biyoyararlanımı %80'in üzerindedir. Karaciğer yetmezliğinde ilacın plazma yarı ömrü uzar. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur (35). Gebelik kategorisi B'dir.

2.5.4 Rabeprazol

Rabeprazol 1999 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Oral yoldan verilir. Günde tek doz alındığında kahvaltıda 30-60 dakika önce alınması önerilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 1-2 saattir. CYP3A4 ve CYP2C19 tarafından metabolize edilir. Rabeprazol, metabolizması için CYP sistemine ek olarak enzimatik olmayan bir yol kullanır, bu nedenle ilaç etkileşimleri ve CYP2C19 polimorfizminin rabeprazol üzerindeki etkileri diğer PPI'lere kıyasla minimumdur. İlacın etki başlangıcı 1 saattir ve asit baskılayıcı etkisi 24 saat sürer. Biyoyararlanımı yaklaşık %52'dir. Karaciğer yetmezliğinde ilacın plazma yarı ömrü uzar. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (36). Gebelik kategorisi B'dir.

2.5.5 Esomeprazol

Esomeprazol omeprazolun S-izomeri olup 2001 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Oral ve damar içi yoldan verilen formları mevcuttur. Günde tek doz alındığında kahvaltıda 30-60 dakika önce alınması önerilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 1 buçuk saattir. Birincil olarak CYP2C19, ikincil olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Biyoyararlanımı tek doz oral 40 mg tedavi sonrası %64 olup sıralı olarak aynı dozda devam edildiğinde %90'a ulaşır. Karaciğer yetmezliğinde ilacın plazma yarı ömrü uzar, doz azaltılması gerekebilir. Böbrek yetmezliğinde ilacın farmakokinetik özellikleri değişmez(37). Gebelik kategorisi B'dir.

2.5.6 Dekslansoprazol

Dekslansoprazol lansoprazolün R-izomeri olup 2009 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Asit baskılanmasının süresini uzatmak amacıyla çift gecikmeli salınımlı bir dağıtım sistemine sahip olması bakımından diğer PPI formülasyonlarından farklıdır. Oral yoldan verilir. Öğünlerden bağımsız alınabilir. Plazma yarı ömrü 1-2 saattir. CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir. İlacın asit baskılayıcı etkisi 24 saatten fazladır. Biyoyararlanımı yiyecekler ile artabilir. Karaciğer yetmezliğinde ilacın doz azaltılması, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (38). Gebelik kategorisi B'dir.

2.5.7 Deksrabeprazol

Deksrabeprazol rabeprazolün R-izomeridir. Peptik asit hastalıkları tedavisinde kullanılmak üzere Hindistan’da pazara sürülmüştür. Oral yoldan verilir. Yemeklerden önce alınması önerilmektedir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 1 saattir. İlacın etki başlangıcı 1 saattir ve asit baskılayıcı etkisi 48 saate kadar uzar. CYP3A4 ve CYP2C19 tarafından metabolize edilir. Biyoyararlanımı yaklaşık %52’dir ve tekrarlanan uygulamalar ile biyoyararlanımı artmamaktadır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur. Gebelik kategorisi B’dir (39).

2.6 Proton Pompa İnhibitörleri ve İlaç Etkileşimleri

Proton pompa inhibitörlerinin mide pH’sını artırarak bazı ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını değiştirdiği ve özellikle CYP2C19, daha az sıklıkta CYP3A4 sitokromlarıyla olan metabolik enzim rekabeti nedeniyle bazı ilaçlarla etkileşime girebildiği belirtilmektedir. Açıklanan ilaç-ilaç etkileşimlerinin çoğunun klinik etkisi olmadığı, klinik önemi değerlendiren çalışmaların çoğunun retrospektif olması nedeniyle kanıt düzeylerinin düşük olduğu belirtilmektedir. Yine de klinisyenlerin etkileşim ihtimali olan bir ilacı reçete etmeden önce kar-zarar oranını değerlendirmesi, gerektiğinde ilaç doz ayarlaması ve tedavi izlemi yapması önerilmektedir (40). Ayrıca PPI’lerin H2RA, misoprostol gibi diğer asit baskılayıcı ajanlarla aynı anda kullanılmaması veya mümkünse en az 4 saat arayla kullanılması önerilmektedir (41).

Proton pompa inhibitörlerinin gastrik asiditeyi azaltması nedeniyle, eş zamanlı alındığında emiliminin bozulduğu ilaçlara bazı örnekler şunlardır:

- Azol grubu bazı antifungal ilaçlar
- Hepatit C Virusu’ne direkt etkili bazı antiviral ilaçlar
- İnsan İmmünyetmezlik Virusu’ne etkili antiretroviral bazı ilaçlar
- Mikofenolat mofetil
- Tirozin kinaz inhibitörleri
- İmmün kontrol noktası inhibitörleri.

Proton pompa inhibitörlerinin CYP2C19 metabolizmasını inhibe etmesi nedeniyle, eş zamanlı alındığında maruziyetin değiştiği ilaçlara bazı örnekler şunlardır:

- Klopidoğrel (özellikle omeprazol ve esomeprazol ile eş zamanlı kullanılmaması önerilmektedir (32).
- Sitalopram
- Silostazol.

Proton pompa inhibitörleriyle gözlemlenen ve mekanizması tam olarak belirlenmemiş diğer bazı ilaç etkileşimleri şunlardır:

- Metotreksat
- Varfarin (32).

2.7 Proton Pompa İnhibitörlerinin Potansiyel Yan Etkileri

Baş ağrısı, kabızlık, ishal, mide bulantısı ve bulantı-kusma PPI'lerin en yaygın yan etkileri arasındadır (5). Bu yan etkilere ek olarak PPI kullanımının böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, kemik kırıkları, enfeksiyonla, mikrobeyin eksiklikleri, demans ve mide kanseri gibi bazı ciddi ve nadir yan etkilerle ilişkili olduğu değerlendirilmektedir (42). Belirtilen yan etkilerin çoğu PPI'lerin uzun dönem kullanımı ile ilişkilendirilir, uzun dönem kullanım için tanımlanmış net bir süre yoktur ancak çoğu endikasyonda yeterli tedavi süresi olan 4-8 haftadan uzun kullanım süreleri uzun dönem kullanım olarak kabul edilebilir (43).

2.7.1 Böbrek Hastalıkları

Proton pompa inhibitörleri ile AİN, akut böbrek hasarı (ABH), KBH ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gibi böbrek hastalıklarının başlangıcı arasında birçok çalışmada bir ilişki bulunmuştur (44-46).

Proton pompa inhibitörü kullanımının KBH riskini hangi mekanizma ile arttırdığı net değildir ancak bazı çalışmalar, PPI'lerin veya metabolitlerinin tübül ve interstisyumda birikmesinin hücresel bağışıklık yanıtını tetikleyebileceğini, bu yanıtın inflamatuvar bir birikim ve AİN ile sonuçlanabileceğini (doza bağımlı değildir) ve bunun da ABH, interstisyel fibrozis veya tübüler atrofiye neden olabileceğini ve bunların hepsinin de KBH ve SDBY ile sonuçlanabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, PPI'lerin uzun süreli kullanımı hipomagnazeminin sonuçları olan endotel hücre disfonksiyonu, hızlanmış endotel yaşlanması, artmış oksidatif stres, aşırı inflamasyon ve vasküler yaşlanma ve ardından böbrek hastalığının ilerlemesiyle ilişkilidir (47).

2016'da yayımlanan iki çalışma PPI'leri, KBH ile, yalnızca AİN mekanizmasıyla açıklanamayan bir şekilde ilişkilendirmesi nedeniyle yoğun ilgi görmüştür (45,46). Bu çalışmalar düşündürücüdür ancak dahili sınırlamaları olan retrospektif analizlerdir. Gözlemlerin PPI'ler tarafından mı, yoksa PPI kullananlar ile kullanmayanlar arasında yakalanmamış bazı temel farklar (örneğin, diyabet gibi önemli komorbiditelerin şiddeti) tarafından mı en iyi şekilde açıklandığından emin olunamamaktadır (11).

Malfertheiner P. ve arkadaşlarının 2017'de yayımladığı derleme makalesinde;

- PPI ile AİN arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 2b (AİN için önemli risk, yeniden kullanımından kaçınılmalı) olarak değerlendirilmiş olup arada “nedensel ilişki var” denilmiştir
- PPI ile KBH arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 2b (KBH gelişimi için düşük risk) olarak değerlendirilmiş olup arada “nedensel ilişki için yeterli kanıt yok” denilmiştir (48).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin (AGA) 2017 yılında yayımladığı uzman değerlendirmesi'nde;

- PPI ile Böbrek Hastalıkları arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi çok düşük olarak değerlendirilmiştir (yalnızca gözlemsel çalışmalar, küçük etki boyutu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar, doz yanıt etkisinin yokluğu) (11).

2.7.2 Kardiyovasküler Riskler

Proton pompa inhibitörü kullanımı ile majör kardiyovasküler olaylar (MACE), kalp krizi, stent trombozu ve inme gibi kardiyovasküler hastalıkların yaygınlığı arasında bağlantı olup olmadığına dair çok sayıda çalışma yapılmıştır ve çelişkili sonuçlar mevcuttur.

Proton pompa inhibitörü ile ilişkili kardiyovasküler olayların artış riskine dair öne sürülen mekanizmalar, yükselmiş plazma asimetrik dimetilarginin seviyeleri (nitrik oksit sentaz enzimini inhibe ederek vasküler nitrik oksit oluşumunun inhibisyonuna neden olur), azalmış C vitamini ve B12 vitamini seviyeleri, hipomagnezemi ve hipokalsemi ilişkili aritmi ve endotel disfonksiyonu olarak

sıralanabilir (49). Ayrıca PPI'ler hepatik sitokrom P450 2C19 izoenzimi ile rekabet ederek akut koroner sendromu olan hastalarda klopidoğrel aktivasyonunu inhibe edebilir (50,51). Bu durum, koroner tromboz ve kalp krizi riski taşıyan hastalarda pıhtı oluşma olasılığını arttırabilir (3). Nitekim FDA omeprazolün klopidoğrel ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmasını tavsiye etmektedir.

Malfertheiner P. ve arkadaşlarının 2017'de yayımladığı derleme makalesinde;

- PPI ile azalmış klopidoğrel aktivasyonu ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 1c (randomize klinik çalışmalarda risk artışı yok) ve 2a (retrospektif kohort çalışmalarında hafif risk artışı) olarak değerlendirilmiş olup arada “nedensel ilişki için yeterli kanıt yok” denilmiştir (48).

AGA'nın 2017 yılında yayımladığı uzman değerlendirmesi'nde;

- PPI ile kalp krizi arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi çok düşük olarak değerlendirilmiştir (gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ), sonuçlar çalışmalar arasında farklılık göstermekte, RKÇ verilerinin ikincil analizi, küçük etki boyutu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar) (11).

2.7.3 Kemik Kırıkları

Proton pompa inhibitörlerinin kalça, vertebra ve diğer kırıklarla ilişkisinin olup olmadığı klinik açıdan önemli bir konudur. PPI'ler ile artmış kırık riski arasındaki ilişki, hipoklorhidri nedenli kalsiyum ve B12 vitamini emilim bozukluğu, gastrin kaynaklı paratiroid hiperplazisi ve osteoklastik vakuolar proton pompası inhibisyonu gibi çeşitli potansiyel mekanizmalara dayanmaktadır. WHI Çalışması (büyük bir prospektif kohort çalışması) PPI kullanımı ile kalça kırığı arasında bir ilişki bulamamıştır, ancak klinik vertebral, bilek ve toplam kırık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (52). PPI'ler ve kemik kırıkları arasındaki ilişki makul olsa da bu gözlemsel çalışmalar nedenselliği kanıtlamamaktadır.

Malfertheiner P. ve arkadaşlarının 2017'de yayımladığı derleme makalesinde;

- PPI ile kemik kırıkları arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 2a (65 yaş üstü hastalarda PPI doz ve süresine bağlıdır. Ek risk faktörü

olmayan hastalarda düşük risk) olarak değerlendirilmiş olup arada “nedensel ilişki için yeterli kanıt yok” denilmiştir (48).

AGA’nın 2017 yılında yayımladığı uzman değerlendirmesi’nde;

- PPI ile kemik kırıkları arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi düşük veya çok düşük olarak değerlendirilmiştir (yalnızca gözlemsel çalışmalar, tutarlı olmayan sonuçlar, küçük etki boyutu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar) (11).

2.7.4 Enfeksiyonlar

Proton pompa inhibitörleri çeşitli gastrointestinal ve diğer enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Clostridium Difficile, Salmonella (Tifo dışı), Campylobacter, SIBO, TKP, spontan bakteriyel peritonit (SBP), COVID-19 en çok ilişkilendirilen enfeksiyonlardır.

Proton pompa inhibitörleri ile çeşitli enfeksiyonların artış riskine dair öne sürülen mekanizma temelde mide asidinin bakteri öldürücü etkisi ve PPI kullanımı ile azalan asidite sonucu hem yukarı (orofaringeal), hem aşağı (intestinal) yönlü flora değişimine dayanmaktadır. Ayrıca bağırsak duvarı geçirgenliğinde ve bakterilerin bağırsak duvarı boyunca taşınmasında değişiklikler olabileceği öne sürülmüştür.

Malfertheiner P. ve arkadaşlarının 2017’de yayımladığı derleme makalesinde;

- PPI ile gastrointestinal enfeksiyonlar arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 2a (C. Difficile enfeksiyonu için artmış risk), 2a/b (diğer patojenik bakteriler için >2-4 kat artmış risk) olarak değerlendirilmiş olup enterik enfeksiyonlar için arada “nedensel ilişki var”, C. Difficile enfeksiyonu için “nedensel ilişki için düşük kanıt mevcut” denilmiştir
- PPI ile pnömoni arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 2a/2b/2c (hepsi retrospektif çalışmalardan, çelişkili veriler), 2a/2b (geniş retrospektif RKÇ ve kohort çalışmalarında risk artışı doğrulanamadı) olarak değerlendirilmiş olup “nedensel ilişki için yeterli kanıt yok” denilmiştir (48).

AGA’nın 2017 yılında yayımladığı uzman değerlendirmesi’nde;

- PPI ile SIBO arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi düşük olarak değerlendirilmiştir (gözlemsel ve çaprazlama çalışmaları, kısıtlı veriler, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar, protopatik bias)
- PPI ile SBP ve C. Difficile arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi sırasıyla çok düşük ve düşük olarak değerlendirilmiştir (yalnızca gözlemsel çalışmaları, küçük etki boyutu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar)
- PPI ile pnömoni arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi çok düşük olarak değerlendirilmiştir (gözlemsel ve RKÇ, sonuçlar çalışmaları arasında farklılık göstermekte, RKÇ verilerinin ikincil analizi, küçük etki boyutu, doz yanıt etkisinin yokluğu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar, protopatik bias)(11).

2.7.5 Vitamin ve Mineral Eksiklikleri

Kalsiyum Emilimi: Mide asiditesinin azalması nedeniyle teorik olarak kalsiyum emiliminin azalması beklense de bu durum daha çok suda çözünmeyen kalsiyum tuzları (kalsiyum karbonat) için geçerli olmaktadır. Suda çözünen kalsiyum tuzları ve süt ürünleri gibi diyetle alınan kalsiyumun emilimi PPI ile oluşan hipoklorhidriden etkilenmez (53). PPI kullanan hastalarda kalsiyum takviyesi gerektiğinde emilimi için asidik ortam gerekmeyen kalsiyum sitrat gibi kalsiyum takviyeleri önerilmektedir (32).

Magnezyum Emilimi: Serum magnezyum düzeyi bağırsak emilimi ve böbrek atılımı ile dengelenir. PPI ile ilişkili hipomagnezemi, bağırsak lümeninde magnezyumun çözünürlüğünün azalması, taşıyıcı proteinlerin ifadesinin ve aktivitesinin değişmesi ve bağırsak mikrobiyomunun bozulması gibi çeşitli farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir (54). Kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyalize giren hastalarda, magnezyumun böbrek atılımı ek olarak bozulur ve magnezyum dengesi esas olarak bağırsak emilimi ile düzenlenir. Diüretikler, hipomagnezemi için bağımsız risk faktörleridir, çünkü böbreklerden magnezyum ve diğer elektrolit kaybını artırır. Geniş kesitli çalışmaları, PPI ile ilişkili hipomagnezeminin, özellikle kronik böbrek yetmezliği olan diüretik tedavi gören hastalarda olabileceğini öne sürmektedir (55,56).

Kronik böbrek yetmezliği olmayan ve eş zamanlı diüretik tedavi görmeyen hastalarda, PPI'ler ve hipomagnezemi arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır.

Vitamin B12 Emilimi: Mide asidi ve mide paryetal hücrelerinden salınan intrinsek faktör yenilen besinlerden vitamin B12 salınması ve vitamin B12'nin bağlanması için önemlidir. PPI kullanımı intrinsek faktörün önemli ölçüde azalmasına neden olarak özellikle diyet kısıtlamaları olan hastalarda vitamin B12 eksikliğine neden olabilir (48).

Demir Emilimi: Mide pH>3 olduğunda ferrik demirin ferröz demire dönüşümü azalır, bu da emilimin azalmasına yol açar. Ayrıca PPI'ler hepsidinin artışına neden olarak demir emilimini azaltabilir (57). Nüfusa dayalı, çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasına göre PPI alan hastalarda demir eksikliğinin PPI doz ve süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (58). Ayrıca farklı on dört çalışmanın meta-analizi, uzun dönem PPI kullanıcılarının demir eksikliği anemisi riskinin yüksek olduğunu bulmuştur (59).

Malfertheiner P. ve arkadaşlarının 2017'de yayımladığı derleme makalesinde;

- PPI ile hipokalsemi arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 4 (geniş tabanlı veya kontrollü çalışmalar yok) olarak değerlendirilmiş olup arada “nedensel ilişki için düşük kanıt mevcut” denilmiştir
- PPI ile hipomagnezemi arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi 3b
- (Diüretik tedavi gören KBH hastalarında PPI hipomagnezeminin bir nedeni olabilir) olarak değerlendirilmiş olup arada “nedensel ilişki için düşük kanıt mevcut” denilmiştir (48).

AGA'nın 2017 yılında yayımladığı uzman değerlendirmesi'nde;

- PPI ile mikrobeyin eksiklikleri arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi düşük veya çok düşük olarak değerlendirilmiştir (tutarlı olmayan sonuçlar, küçük etki boyutu, doz yanıt etkisinin yokluğu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar)(11).

2.7.6 Kanserler

Proton pompa inhibitörü kullanımının bazı kanserlerin riskini arttırıp arttırmadığı konusunda çok sayıda çalışma yayımlanmıştır ve çelişkili sonuçlar

mevcuttur. Uzun dönem PPI kullanımı ile kanser riskinin artışına yönelik patogeneizde PPI ilişkili hipergastrinemi, ECL hiperplazisi, atrofik gastrit, bakteriyel aşırı çoğalma, değişen bağırsak florası, dışkı alkalinizasyonu gibi mekanizmalar öne sürülmektedir (60).

2022 yılında yayımlanan 65 gözlemsel çalışmayı analiz eden yirmi bir meta-analizin genel bir meta-analizi, PPI kullanıcılarının mide, pankreas, kolorektal ve hepatik kanser gibi maligniteler geliştirme riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır (61). Diğer yandan 6 kohort ve 7 vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği bir başka meta-analizde PPI kullanımıyla mide kanseri arasında anlamlı bir risk artışı görülmemiştir (62). PPI kullanımı ve gastrointestinal kanserler arasında nedensel ilişki için yeterli kanıt olmadığı değerlendirilmiştir (48).

AGA'nın 2017 yılında yayımladığı uzman değerlendirmesi'nde;

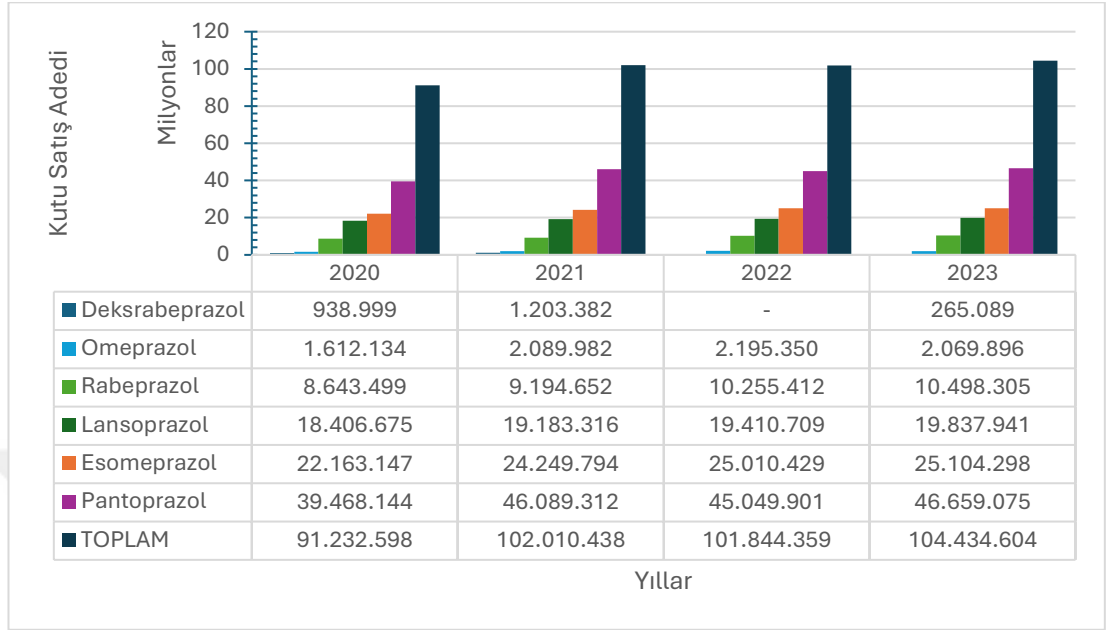
- PPI ile gastrointestinal kanserler arasındaki potansiyel ilişkinin kanıt düzeyi çok düşük olarak değerlendirilmiştir (gözlemsel ve RKÇ, sonuçlar çalışmalar arasında farklılık göstermekte, RKÇ vekaleten sonuçlar kullanır, küçük etki boyutu, biasa neden olabilen rezidüel karıştırıcılar, endikasyona göre karıştırıcı etki ve protopatik bias) (11)

2.7.7 Diğerleri

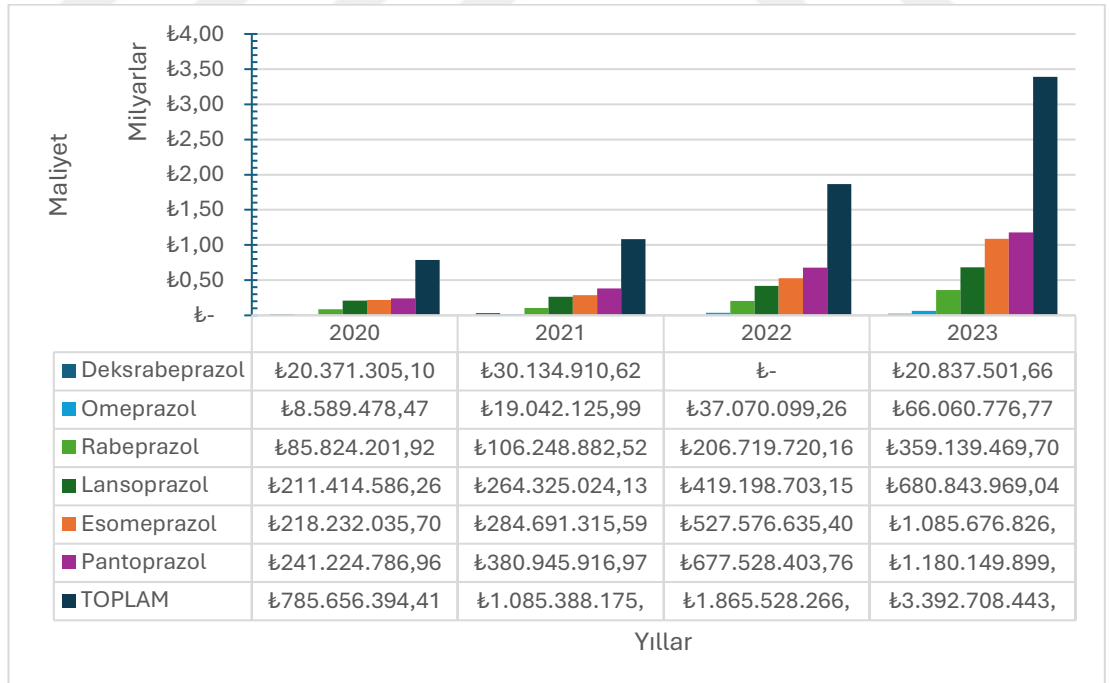
Proton pompa inhibitörleri yukarıda sıralanan potansiyel yan etkilerinin yanında yine kanıt düzeyleri çok düşük ve nedensellik ilişkisi için yeterli kanıt mevcut olmayan demans, miyopati, hepatik ensefalopati, mikroskopik kolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ilaç ilişkili Sistemik Lupus Eritematozus, ölüm gibi çok sayıda potansiyel yan etki ile ilişkilendirilmiştir (11,48,60)

Sonuç olarak uzun dönem PPI tedavisiyle ilişkilendirilen yan etkilere dair kanıt düzeyleri düşüktür, konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğu gözlemsel niteliktedir ve çoğu bulgunun randomize kontrollü klinik çalışmalarla doğrulanması gerekir. Bununla birlikte PPI'lerin gereğinden fazla, yanlış, yüksek dozda, endikasyon dışı kullanımı gibi uygunsuz kullanımı sınırlandırılmalıdır. Hafif-orta semptomları yönetmek için PPI'ler her zaman mümkün olan en kısa süre boyunca ve etkili olduğu en düşük dozda kullanılmalıdır. Kesin endikasyonları olan hastalarda ise tedavi kesilmemeli, düzenli takip ile PPI kullanımına devam edilmelidir (60).

Şekil 1’de ve Şekil 2’de ülkemizde yıllara ve proton pompa inhibitörü etken maddelerine göre sırasıyla kutu satış grafiği ve maliyet grafiği sunulmuştur.



Şekil 1. Ülkemizde yıllara ve proton pompa inhibitörü etken maddelerine göre kutu satış grafiği (IQVIA Türkiye verilerinden, (7))



Şekil 2. Ülkemizde yıllara göre ve proton pompa inhibitörü etken maddelerine göre maliyet grafiği (IQVIA Türkiye verilerinden, (7))

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel-tanımlayıcı tipte anket çalışmamız kriterleri sağlayan hekimlerin bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındıktan sonra gözlem altında anket doldurarak katılımıyla 20 Mart 2024 – 30 Nisan 2024 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Farabi Hastanesi’nde ve Trabzon il merkezinde bulunan Fatih Devlet Hastanesi, Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yavuz Selim Kemik Hastalıkları ve Rehabilitasyon Hastanesi’nde uygulanmıştır.

Katılımcı hekimlere yaş, cinsiyet, çalıştığı kurum türü, unvan, branş, meslekteki yılı gibi sosyodemografik verilerini içeren 7 soru, PPI ile ilgili tutumlarına dair 4 soru, günlük pratikte PPI reçeteleme sıklığı, etken madde tercihi, tedavi süresi, yan etki gözlemi, tedavi öncesi bilgilendirme gibi davranışlarına dair 9 soru, PPI ilaç etkileşimi ve kullanım şekliyle ilgili bilgilerine dair 2 soru olmak üzere toplam 22 soru sorulmuştur.

Araştırmanın evreni mümkün olduğunca çok sayıda hekime ulaşmak amacıyla geniş tutulmuş olup 300 hekimin katılımı hedeflenmiştir. Tanımlayıcı tipte araştırmamız için örneklem büyüklüğü hesaplanması gerekmemiştir. Araştırmaya kabul edilme ölçütleri belirtilen hastanelerde aktif hasta muayene eden ve reçete yazan hekimlerdir. Araştırmaya kabul edilmeme ölçütleri belirtilen hastanelerde aktif hasta muayene etmeyen ve reçete yazmayan (örn: mikrobiyoloji uzmanı, hastane yöneticisi) hekimler, belirtilen hastaneler dışında çalışan hekim ve hekim dışı kişilerdir. Araştırmaya kabul edilme ölçütlerini karşılayan, kabul edilmeme ölçütlerini içermeyen ve katılım sağlayan tüm hekimler bu araştırmanın örneklemi oluşturacaktır.

Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Araştırmamız KTÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu’nun 18.03.2024 tarihli ve 18 Karar No’lu onayından sonra yapılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya toplam 300 hekim dahil edildi. Hekimlerin 188'i (%62,7) 24-35 yaş aralığında, 58'i (%19,3) 36-45 yaş aralığındaydı ve 161'i (%53,7) erkekti. Hekimlerin 137'sinin (%45,7) 1-5 yıllık, 55'inin (%18,3) 6-10 yıllık mesleki tecrübesi vardı (Tablo 1).

Tablo 1. Hekimlerin cinsiyete, yaşa ve meslekteki tecrübelerine göre dağılımı

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	139	46,3
	Erkek	161	53,7
Yaş	24-35 yaş	188	62,7
	36-45 yaş	58	19,3
	46-55 yaş	37	12,3
	56-65 yaş	17	5,7
Meslekteki yıl	1-5 yıl	137	45,7
	6-10 yıl	55	18,3
	11-15 yıl	34	11,3
	16-20 yıl	23	7,7
	21+ yıl	51	17,0

Tablo 2. Hekimlerin çalıştığı kurum türü, unvan ve branşına göre dağılımı

		Sayı	Yüzde
Kurum türü	Devlet hastanesi	32	10,7
	Eğitim ve araştırma hastanesi	77	25,7
	Üniversite hastanesi	158	52,7
	Aile sağlığı merkezi	33	11,0
Unvan	Pratisyen hekim	20	6,7
	Uzman hekim	105	35,0
	Pratisyen hekim (uzmanlık eğitimi almakta olan)	175	58,3
Branş	Aile hekimliği	49	17,5
	İç hastalıkları	77	27,5
	Ortopedi	20	7,1
	Fizik tedavi ve rehabilitasyon	19	6,8
	Kardiyoloji	25	8,9
	Genel cerrahi	18	6,4
	Acil Tıp	24	8,6
	Diğer	48	17,1

Hekimlerin 158'i (%52,7) üniversite hastanesi, 77'si (%25,7) eğitim ve araştırma hastanesinde çalışmaktaydı. Hekimlerin 195'i (%65,0) pratisyen hekim (uzmanlık eğitimi almakta olanlar dahil), 105'i (%35,0) uzman hekimdi. Uzman ya da uzmanlık eğitimi almakta olan hekimlerin branşlarının çoğunluğu iç hastalıkları (%27,5) ve aile hekimliği (%17,5) idi (Tablo 2). Hekimlerin 251'inin (%83,7) kendisinde ya da 1. derece yakınlarında PPI kullanım öyküsü vardı.

Aile hekimlerinin %93,9'u asistan hekim, %6,1'i uzman hekim; iç hastalıkları dalındakilerin %70,1'i asistan hekim %29,9'u uzman hekim; ortopedi dalındakilerin %40,0'ı asistan hekim, %60,0'ı uzman hekim; fizik tedavi ve rehabilitasyon dalındakilerin %52,6'sı asistan hekim, %47,4'ü uzman hekim; kardiyoloji dalındakilerin %60,0'ı asistan hekim, %40,0'ı uzman hekim; genel cerrahi dalındakilerin %27,8 asistan hekim, %72,2'si uzman hekim; acil dalındakilerin %58,3'ü pratisyen/asistan hekim, %41,7'si uzman hekim; diğer uzmanlık dallarındakilerin %47,9'u asistan hekim, %52,1'i uzman hekimdi (Tablo 3).

Tablo 3. Hekimlerin branşlarına göre unvan dağılımları

	Asistan hekim		Uzman hekim	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Aile hekimliği	46	93,9	3	6,1
İç hastalıkları	54	70,1	23	29,9
Ortopedi	8	40,0	12	60,0
Fizik tedavi ve rehabilitasyon	10	52,6	9	47,4
Kardiyoloji	15	60,0	10	40,0
Genel cerrahi	5	27,8	13	72,2
Acil	14	58,3	10	41,7
Diğer	23	47,9	25	52,1

Hekimlerin 154'ü (%51,3) çoğu zaman 110'u (%36,7) ise bazen hastalarına PPI reçetelediklerini belirtti. En sık PPI reçeteleme endikasyonları dispepsi (%26,3) ve NSAİİ yan etki profilaksisi (%23,0) idi. En sık reçetelenen PPI etken maddeleri pantoprazol (%73,3) ve lansoprazol (%18,0) idi. Hekimlerin genellikle uyguladığı reçeteleme süresi 1 ay (%36,8) veya 2 hafta (%19,7) idi. Hekimlerin 11'i (%3,7) muayene odalarında PPI reçetelemelerine rehber olabilecek bir algoritma bulundurmaktaydı. "PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı

PPİ dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?” sorusuna hekimler en sık olarak bazen (%30,7), nadiren (%28,7) ve çoğunlukla (%22,3) cevabını verdiler. “PPİ potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?” sorusuna hekimler en sık olarak nadiren (%34,7) ve bazen (%30,7) cevabını verdiler. “PPİ başlamadan önce olası yan etkilerini hasta ile paylaşıyor musunuz?” sorusuna hekimler en sık olarak nadiren (%35,7) ve bazen (%25,3) cevabını verdiler. “PPİ’den kaynaklanan bir yan etki ne sıklıkla gözlemliyorsunuz?” sorusuna hekimler en sık olarak nadiren (%50,0) veya hiç (%36,7) cevabını verdiler (Tablo 4).

Hekimlerin 242’si (%80,7) PPİ’nin geçerli bir endikasyon olmadan 8-12 haftadan uzun süreli kullanıldığı düşünmekteydi. Bunun da en sık nedeninin hasta talebi (%55,0) ve komplikasyon ihtimaline karşı güvenli tarafta kalma isteği olduğunu belirttiler. “Mide koruyucu” denildiğinde akla ilk gelen ilaç PPİ (%93,3) olarak belirtildi. “PPİ’nin rasyonel bir şekilde kullanılabilmesinin sağlanması amacıyla ne yapılabilir?” sorusuna hekimlerin 51’i (%17,0) “PPİ kullanımının belli endikasyonlarda, belli sürede geri ödeme kapsamına alınması, uzamış tedavi süresinde ilacın rapora tabi tutulması”, 46’sı (%15,3) “Hastalara, hekimlere ve eczacılara yönelik bu konuda eğitimlerin verilmesi”, 18’i (%6,0) “PPİ’nin reçetesiz satın alınması kısıtlanabilir” ve 185’i (%61,7) bu önerilerin hepsi cevabını verdiler (Tablo 5).

Tablo 4. Hekimlerin PPI reçeteleme davranışı sorularına verdikleri yanıtlar

		Sayı	Yüzde
Hastalarınıza PPI reçeteleme sıklığınız nedir?	Her zaman	19	6,3
	Çoğu zaman	154	51,3
	Bazen	110	36,7
	Nadiren	17	5,7
En sık PPI reçetelendirme endikasyonunuz nedir?	H. pylori tedavisi	1	,3
	Dispepsi	79	26,3
	Akut/Kronik gastrit	35	11,7
	Peptik ülser tedavisi	11	3,7
	NSAI yan etki profilaksisi	69	23,0
	Anti-agregan yan etki profilaksisi	38	12,7
	Gastroözofageal reflü hastalığı	34	11,3
	Hasta talebi nedeniyle	24	8,0
	Steroid yan etki profilaksisi	9	3,0
En sık reçetelendirdiğiniz PPI etken maddesi hangisidir?	Pantoprazol	220	73,3
	Esomeprazol	15	5,0
	Rabeprazol	10	3,3
	Lansoprazol	54	18,0
	Omeprazol	1	0,3
Hastalarınızda genellikle uyguladığınız PPI reçeteleme süresi nedir?	2 hafta	59	19,7
	1 ay	110	36,8
	2 ay	50	16,7
	3-6 ay	30	10,0
	6 aydan uzun	50	16,7
Muayene odanızda PPI reçetelemenize rehber olabilecek bir algoritma bulunduruyor musunuz?	Evet	11	3,7
	Hayır	289	96,3
PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı PPI dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?	Her zaman	19	6,3
	Çoğunlukla	67	22,3
	Bazen	92	30,7
	Nadiren	86	28,7
	Hiç	36	12,0
PPI potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?	Her zaman	8	2,7
	Çoğunlukla	55	18,3
	Bazen	92	30,7
	Nadiren	104	34,7
	Hiç	41	13,7
PPI başlamadan önce olası yan etkilerini hasta ile paylaşıyor musunuz?	Her zaman	10	3,3
	Çoğunlukla	52	17,3
	Bazen	76	25,3
	Nadiren	107	35,7
	Hiç	55	18,3
	Bazen	38	12,7
PPI'den kaynaklanan bir yan etki ne sıklıkla gözlemliyorsunuz?	Çoğunlukla	2	,7
	Bazen	38	12,7
	Nadiren	150	50,0
	Hiç	110	36,7

Tablo 5. Hekimlerin PPI ile ilgili tutum sorularına verdikleri yanıtlar

		Sayı	Yüzde
PPI'nin geçerli bir endikasyon olmadan 8-12 haftadan uzun süreli kullanıldığını düşünüyor musunuz?	Evet	242	80,7
	Hayır	58	19,3
Yukarıdaki soruya yanıtınız evet ise bu durumun temel nedeni sizce nedir?	Hasta talebi nedeniyle	133	55,0
	Komplikasyon ihtimaline karşı güvenli tarafta kalma isteği	78	32,2
	Güncel kılavuzlara hakim olunmayışı	25	10,3
	İlacın reçetelenmemesi durumunda şikayet edilme/hekime şiddet durumu	6	2,5
“Mide koruyucu” denildiğinde aklınıza ilk gelen ilacı seçiniz?	PPI	280	93,3
	Antiasitler	13	4,3
	Histamin (H2) reseptör antagonisti	5	1,7
	Prostaglandin E1 analogu (örn; misoprostol, piyasada bulunmamaktadır)	1	0,3
	Sukralfat	1	0,3
PPI'nin rasyonel bir şekilde kullanılabilmesinin sağlanması amacıyla ne yapılabilir?	PPI'nin reçetesiz satın alınması kısıtlanabilir	18	6,0
	PPI kullanımının belli endikasyonlarda, belli sürede geri ödeme kapsamına alınması, uzamış tedavi süresinde ilacın rapora tabi tutulması	51	17,0
	Hastalara, hekimlere ve eczacılara yönelik bu konuda eğitimlerin verilmesi	46	15,3
	Hepsi	185	61,7

Hekimlerin 288'i (%96,0) PPI grubu ilaçların maksimum etkiyi göstermesi için kahvaltıdan 30 dakika önce alınmasını önermekteydi. Hekimlerin 43'ü (%14,3) klopidoğrelini, 34'ü (%11,3) warfarinin, 9'u (%3) ketakonazolun, 9'u (%3) metotreksatin, 191'i (%63,7) hepsinin PPI grubu ilaçlar etkileşimi olduğunu belirtti (Tablo 6).

Tablo 6. Hekimlerin PPI ile ilgili bilgi sorularına verdikleri yanıtlar

		Sayı	Yüzde
PPI grup olarak düşünüldüğünde maksimum etkisini gösterebilmesi için ne şekilde alınmasını önerirsiniz? (Cevap: Kahvaltıdan 30 dakika önce)	Kahvaltıdan 30 dakika önce	288	96,0
	Kahvaltıdan sonra	1	0,3
	Akşam yemeğinden 30 dakika önce	5	1,7
	Akşam yemeğinden sonra	3	1,0
	Günün herhangi bir saatinde, açlık-tokluk fark etmez	3	1,0
Bu ilaç etkenlerinden hangisinin PPI ile ilaç etkileşimi vardır? (Cevap: Hepsi)	Ketakonazol	9	3,0
	Metotreksat	9	3,0
	Klopidogrel	43	14,3
	Warfarin	34	11,3
	Hepsi	191	63,7
	Bilmiyorum	14	4,7

Hastalarına PPI reçeteleme sıklığı 24-35 yaş aralığındaki hekimlerin %52,7'si çoğu zaman, %35,1'i bazen; 36-45 yaş aralığındakilerin %56,9'u çoğu zaman, %36,2'si bazen; 46-55 yaş aralığındakilerin %45,9'u çoğu zaman, %35,1'i bazen; 56-65 yaş aralığındakilerin %58,8'i bazen, %29,4'ü çoğu zaman cevabını verdi. 24-35 yaş aralığındaki hekimlerin %86,2'si pantoprazol, %9,6'sı lansoprazol; 36-45 yaş aralığındakilerin %58,6'sı pantoprazol, %27,6'sı lansoprazol; 46-55 yaş aralığındakilerin 48,6'sı pantoprazol, %40,5'i lansoprazol; 56-65 yaş aralığındakilerin %35,3'ü pantoprazol, %29,4'ü lansoprazol ve %29,4'ü esomeprazol etken maddeli PPI'leri en sık olarak reçetelediklerini belirtti. "Genellikle uyguladığınız PPI reçeteleme süresi" sorusuna 24-35 aralığındakilerin %38,0'i 1 ay, 36-45 aralığındakilerin %43,1'i 1 ay, 46-55 yaş aralığındakilerin %32,4'ü 2 ay ve 56-65 yaş aralığındakilerin %47,1'i 1 ay cevabı verdiler. "PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı PPI dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?" sorusuna 24-35 yaş aralığındakilerin %31,4'ü bazen ve nadiren; 36-45 yaş aralığındakilerin %29,3'ü bazen ve nadiren; 46-55 aralığındakilerin %32,4'ü bazen, %29,7'si çoğunlukla, %24,3'ü nadiren; 56-65 yaş aralığındakilerin %35,3'ü çoğunlukla, %23,5'i her zaman ve bazen cevabını verdiler. "PPI potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?" sorusuna 24-35 yaş

aralığındakilerin %38,8'i nadiren %29,3'ü bazen; 36-45 yaş aralığındakilerin %41,4'ü nadiren, %37,9'u bazen; 46-55 yaş aralığındakilerin %35,1'i çoğunlukla, %29,7'si bazen; 56-65 yaş aralığındakilerin %23,5'i çoğunlukla, %23,5'i bazen ve %23,5'i hiç cevaplarını verdiler (Tablo 7).

Tablo 7. Hekimlerin yaşlarına göre PPI reçeteleme özellikleri

		Yaş			
		24-35 yaş	36-45 yaş	46-55 yaş	56-65 yaş
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hastalarınıza PPI reçeteleme sıklığınız nedir?	Her zaman	13 (6,9)	2 (3,4)	3 (8,1)	1 (5,9)
	Çoğu zaman	99 (52,7)	33 (56,9)	17 (45,9)	5 (29,4)
	Bazen	66 (35,1)	21 (36,2)	13 (35,1)	10 (58,8)
	Nadiren	10 (5,3)	2 (3,4)	4 (10,8)	1 (5,9)
En sık reçetelendirdiğiniz PPI etken maddesi hangisidir?	Pantoprazol	162 (86,2)	34 (58,6)	18 (48,6)	6 (35,3)
	Esomeprazol	3 (1,6)	6 (10,3)	1 (2,7)	5 (29,4)
	Rabeprazol	5 (2,7)	2 (3,4)	3 (8,1)	0 (0)
	Lansoprazol	18 (9,6)	16 (27,6)	15 (40,5)	5 (29,4)
	Omeprazol	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,9)
Hastalarınızda genellikle uyguladığınız PPI reçeteleme süresi nedir?	2 hafta	40 (21,4)	10 (17,2)	7 (18,9)	2 (11,8)
	1 ay	71 (38)	25 (43,1)	6 (16,2)	8 (47,1)
	2 ay	30 (16)	5 (8,6)	12 (32,4)	3 (17,6)
	3-6 ay	14 (7,5)	7 (12,1)	6 (16,2)	3 (17,6)
	6 aydan uzun	32 (17,1)	11 (19)	6 (16,2)	1 (5,9)
PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı PPI dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?	Her zaman	9 (4,8)	4 (6,9)	2 (5,4)	4 (23,5)
	Çoğunlukla	38 (20,2)	12 (20,7)	11 (29,7)	6 (35,3)
	Bazen	59 (31,4)	17 (29,3)	12 (32,4)	4 (23,5)
	Nadiren	59 (31,4)	17 (29,3)	9 (24,3)	1 (5,9)
	Hiç	23 (12,2)	8 (13,8)	3 (8,1)	2 (11,8)
PPI potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?	Her zaman	4 (2,1)	0 (0)	2 (5,4)	2 (11,8)
	Çoğunlukla	34 (18,1)	4 (6,9)	13 (35,1)	4 (23,5)
	Bazen	55 (29,3)	22 (37,9)	11 (29,7)	4 (23,5)
	Nadiren	73 (38,8)	24 (41,4)	4 (10,8)	3 (17,6)
	Hiç	22 (11,7)	8 (13,8)	7 (18,9)	4 (23,5)

Pratisyen hekimlerin 189'u (%96,9), uzman hekimlerin 99'u (%94,3) PPI'lerin maksimum etkisini gösterebilmesi için kahvaltıdan 30 dakika önce alınmasını önerdiğini belirtti. Hastalarına PPI reçeteleme sıklığı pratisyen hekimlerde %54,4 çoğu zaman, %34,9 bazen iken uzman hekimlerde %45,7 çoğu zaman, %40,0 bazen idi. Pratisyen hekimlerde en sık PPI reçeteleme endikasyonları dispepsi (%33,3), NSAİİ yan etki profilaksisi (%17,9) iken uzman hekimlerde NSAİİ yan etki profilaksisi (%32,4), anti-agregan yan etki profilaksisi (%16,2), dispepsi (%13,3) ve akut/kronik gastrit (%13,3) idi. Pratisyen hekimlerin en çok reçetelediği PPI etken maddesi pantoprazol (%81,5) iken uzman hekimlerin de pantoprazol (%58,1) ve lansoprazol (%26,7) idi. Pratisyen hekimlerin %36,6'sı 1 ay, %19,1'i 2 hafta süre ile PPI uygulanması için reçetelediğini belirtirken uzman hekimlerin %37,1'i 1 ay, %21,0'i 2 hafta süre ile reçetelediğini belirtti. "PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı PPI dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?" sorusuna pratisyen hekimlerin %32,8'i bazen, %27,7'si nadiren, %22,1'i çoğunlukla; uzman hekimlerin %30,5'i nadiren, %26,7'si bazen, %22,9'u çoğunlukla cevabı verdi. "PPI potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?" sorusuna pratisyen hekimlerin %35,9'u nadiren, %26,7'si bazen; uzman hekimlerin %38,1'i bazen, %32,4'ü nadiren cevabı verdi. "PPI başlamadan önce olası yan etkilerini hasta ile paylaşıyor musunuz?" sorusuna pratisyen hekimlerin %33,3'ü nadiren, %25,1'i bazen; uzman hekimlerin %40,0'ı nadiren, %25,7'si bazen ve hiç cevabını verdi. "Bu ilaç etkenlerinden hangisinin PPI ile ilaç etkileşimi vardır?" sorusuna pratisyen hekimlerin %63,1'i belirtilen ilaçların hepsi, %16,9'u klopidoğrel; uzman hekimlerin %64,8'i belirtilen ilaçların hepsi, %15,2'si warfarin cevabı verdi (Tablo 8).

Tablo 8. Hekimlerin unvanlarına göre PPI reçeteleme özellikleri

		Unvan	
		Pratisyen	Uzman
		n (%)	n (%)
PPI grup olarak düşünüldüğünde maksimum etkisini gösterebilmesi için ne şekilde alınmasını önerirsiniz?	Kahvaltıdan 30 dk önce	189 (96,9)	99 (94,3)
	Kahvaltıdan sonra	0 (0)	1 (1)
	Akşam yemeğinden 30 dk önce	4 (2,1)	1 (1)
	Akşam yemeğinden sonra	2 (1)	1 (1)
	Günün herhangi bir saatinde, açlık-tokluk fark etmez	0 (0)	3 (2,9)
Hastalarınıza PPI reçeteleme sıklığınız nedir?	Her zaman	13 (6,7)	6 (5,7)
	Çoğu zaman	106 (54,4)	48 (45,7)
	Bazen	68 (34,9)	42 (40)
	Nadiren	8 (4,1)	9 (8,6)
En sık PPI reçetelendirme endikasyonunuz nedir?	H. pylori tedavisi	0 (0)	1 (1)
	Dispepsi	65 (33,3)	14 (13,3)
	Akut/Kronik gastrit	21 (10,8)	14 (13,3)
	Peptik ülser tedavisi	7 (3,6)	4 (3,8)
	NSAİİ yan etki profilaksisi	35 (17,9)	34 (32,4)
	Anti-agregan yan etki profilaksisi	21 (10,8)	17 (16,2)
	Gastroözofageal reflü hastalığı	22 (11,3)	12 (11,4)
	Hasta talebi nedeniyle	19 (9,7)	5 (4,8)
	Steroid yan etki profilaksisi	5 (2,6)	4 (3,8)
En sık reçetelendirdiğiniz PPI etken maddesi hangisidir?	Pantoprazol	159 (81,5)	61 (58,1)
	Esomeprazol	3 (1,5)	12 (11,4)
	Rabeprazol	6 (3,1)	4 (3,8)
	Lansoprazol	26 (13,3)	28 (26,7)
	Omeprazol	1 (0,5)	0 (0)
Hastalarınızda genellikle uyguladığınız PPI reçeteleme süresi nedir?	2 hafta	37 (19,1)	22 (21)
	1 ay	71 (36,6)	39 (37,1)
	2 ay	34 (17,5)	16 (15,2)
	3-6 ay	16 (8,2)	14 (13,3)
	6 aydan uzun	36 (18,6)	14 (13,3)
PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı PPI dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?	Her zaman	12 (6,2)	7 (6,7)
	Çoğunlukla	43 (22,1)	24 (22,9)
	Bazen	64 (32,8)	28 (26,7)
	Nadiren	54 (27,7)	32 (30,5)
	Hiç	22 (11,3)	14 (13,3)
PPI potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?	Her zaman	6 (3,1)	2 (1,9)
	Çoğunlukla	42 (21,5)	13 (12,4)
	Bazen	52 (26,7)	40 (38,1)
	Nadiren	70 (35,9)	34 (32,4)
	Hiç	25 (12,8)	16 (15,2)
PPI başlamadan önce olası yan etkilerini hasta ile paylaşıyor musunuz?	Her zaman	9 (4,6)	1 (1)
	Çoğunlukla	44 (22,6)	8 (7,6)
	Bazen	49 (25,1)	27 (25,7)
	Nadiren	65 (33,3)	42 (40)
	Hiç	28 (14,4)	27 (25,7)
Bu ilaç etkenlerinden hangisinin PPI ile ilaç etkileşimi vardır?	Ketakonazol	7 (3,6)	2 (1,9)
	Metotreksat	8 (4,1)	1 (1)
	Klopidogrel	33 (16,9)	10 (9,5)
	Warfarin	18 (9,2)	16 (15,2)
	Hepsi	123 (63,1)	68 (64,8)
	Bilmiyorum	6 (3,1)	8 (7,6)

Tüm meslek tecrübe süre gruplarındaki hekimler en sık olarak PPI'lerin maksimum etkisini gösterebilmesi için kahvaltıdan 30 dakika önce alınmasını önerdiğini belirtti. Hastalarına PPI reçeteleme sıklığı sorusuna 21+ yıl tecrübesi olan hekimler en sık olarak bazen cevabı vermişken, daha kısa süreli meslek tecrübesi olan hekimler en sık olarak çoğu zaman cevabını verdi. En sık kullanılan PPI etken maddesi pantoprazol olup meslek tecrübesi süresi arttıkça kullanım sıklığı azaldı. 20 yıl ve altı tecrübesi olan hekimler genellikle uyguladığı PPI reçeteleme süresine en sık olarak 1 ay cevabı vermişken 21+ yıl tecrübesi olan hekimler en sık olarak 1 ay ve 2 ay cevaplarını verdi (Tablo 9).

Tablo 9: Hekimlerin meslek tecrübe sürelerine göre PPI reçeteleme özellikleri

		Meslek tecrübe süresi				
		1-5 yıl	6-10 yıl	11-15 yıl	16-20 yıl	21+ yıl
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PPI grup olarak düşünüldüğünde maksimum etkisini gösterebilmesi için ne şekilde alınmasını önerirsiniz?	Kahvaltıdan 30 dk önce	134 (97,8)	52 (94,5)	33 (97,1)	21 (91,3)	48 (94,1)
	Kahvaltıdan sonra	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Akşam yemeğinden 30 dk önce	3 (2,2)	1 (1,8)	0 (0)	1 (4,3)	0 (0)
	Akşam yemeğinden sonra	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4,3)	2 (3,9)
	Günün herhangi bir saatinde, açlık-tokluk fark etmez	0 (0)	1 (1,8)	1 (2,9)	0 (0)	1 (2)
Hastalarınıza PPI reçeteleme sıklığınız nedir?	Her zaman	9 (6,6)	3 (5,5)	2 (5,9)	2 (8,7)	3 (5,9)
	Çoğu zaman	72 (52,6)	32 (58,2)	19 (55,9)	12 (52,2)	19 (37,3)
	Bazen	48 (35)	18 (32,7)	13 (38,2)	7 (30,4)	24 (47,1)
	Nadiren	8 (5,8)	2 (3,6)	0 (0)	2 (8,7)	5 (9,8)
En sık reçetelendirdiğiniz PPI etken maddesi hangisidir?	Pantoprazol	119 (86,9)	40 (72,7)	22 (64,7)	14 (60,9)	25 (49)
	Esomeprazol	2 (1,5)	4 (7,3)	2 (5,9)	1 (4,3)	6 (11,8)
	Rabeprazol	4 (2,9)	1 (1,8)	2 (5,9)	0 (0)	3 (5,9)
	Lansoprazol	12 (8,8)	10 (18,2)	8 (23,5)	8 (34,8)	16 (31,4)
	Omeprazol	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Hastalarınızda genellikle uyguladığınız PPI reçeteleme süresi nedir?	2 hafta	34 (25)	7 (12,7)	5 (14,7)	4 (17,4)	9 (17,6)
	1 ay	49 (36)	25 (45,5)	15 (44,1)	8 (34,8)	13 (25,5)
	2 ay	19 (14)	11 (20)	5 (14,7)	2 (8,7)	13 (25,5)
	3-6 ay	9 (6,6)	5 (9,1)	3 (8,8)	4 (17,4)	9 (17,6)
	6 aydan uzun	25 (18,4)	7 (12,7)	6 (17,6)	5 (21,7)	7 (13,7)

Reçeteleme süresi 2 hafta olan hekimlerin en sık PPI reçeteleme endikasyonu NSAİİ yan etki profilaksisi, 1 ay olanların dispepsi ve NSAİİ yan etki profilaksisi, 2 ay olanların dispepsi ve akut/kronik gastrit, 3-6 ay olanların anti-agregan yan etki profilaksisi, dispepsi, akut/kronik gastrit, GÖRH ve son olarak 6 aydan uzun olanların ise anti-agregan yan etki profilaksisi idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hekimlerin uyguladığı PPI reçeteleme süresine göre en sık PPI reçeteleme endikasyonları

		Hastalarınızda genellikle uyguladığınız PPI reçeteleme süresi				
		2 hafta	1 ay	2 ay	3-6 ay	6 aydan uzun
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
En sık PPI reçetelendirme endikasyonunuz nedir?	H. pylori tedavisi	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Dispepsi	11 (18,6)	38 (34,5)	17 (34)	5 (16,7)	8 (16)
	Akut/Kronik gastrit	2 (3,4)	12 (10,9)	12 (24)	5 (16,7)	4 (8)
	Peptik ülser tedavisi	1 (1,7)	6 (5,5)	1 (2)	2 (6,7)	1 (2)
	NSAİİ yan etki profilaksisi	29 (49,2)	28 (25,5)	4 (8)	4 (13,3)	3 (6)
	Anti-agregan yan etki profilaksisi	0 (0)	4 (3,6)	2 (4)	6 (20)	26 (52)
	Gastroözofageal reflü hast.	6 (10,2)	12 (10,9)	10 (20)	5 (16,7)	1 (2)
	Hasta talebi nedeniyle	6 (10,2)	4 (3,6)	4 (8)	3 (10)	7 (14)
	Steroid yan etki profilaksisi	4 (6,8)	5 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Trabzon il merkezinde bulunan ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde görev yapan 300 kişilik gönüllü hekime uygulanan 22 sorudan oluşan bir anket ile hekimlerin sosyodemografik verilerinin yanında proton pompa inhibitörlerini reçeteleme davranışları, proton pompa inhibitörleri hakkındaki bilgi ve kanıları incelenmiştir.

Çalışmamızda katılımcı hekimlerin %51,3'ü çoğu zaman, %36,7'si bazen, %5,7 nadiren hastalarına PPI reçetelediklerini belirtmiştir. Latin Amerika ve İspanya'da yapılan pratisyen ve çeşitli uzman hekimlerin dahil edildiği bir çalışmada %30 çoğu zaman, %38 sıklıkla, %23 nadiren PPI reçetelendiği saptanmıştır (63). Ülkemizde aile hekimleri uzmanlık öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada benzer şekilde hekimlerin PPI reçeteleme sıklığı %50 çoğu zaman, %40 bazen, %10 nadiren olarak saptanmıştır (13). PPI kullanımının ülkemizde ve dünyada giderek yaygınlaştığı bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2006 yılında 1 aylık PPI tedavi sayının 13.767.477 iken 2011 yılında 35.152.889 olarak raporlanmıştır (64). IQVIA Türkiye verilerine bakıldığında 2020 yılında 91.232.598 kutu, 2023 yılında ise 104.434.604 kutu PPI satıldığı görülmektedir (Şekil 1) (7). İngilterede PPI kullanımının 1990 yılında %0,2 iken 2014 yılında %15'e çıktığı raporlanmıştır (65). Proton pompa inhibitörlerinin reçetelerinin incelendiği Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmada reçetelerin %66'sının kılavuzda önerilen endikasyonu karşılamadığı saptanmış ve 6 aylık bir takip ve müdahalenin sonunda uygunsuz PPI reçetelenen hastaların %44'ünün artık PPI kullanmadığı ya da doz azaltımı sağlandığı saptanmıştır (66). Almanya'da 36 birinci basamak sağlık merkezinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada hastaneye yatıştan sonra taburculukta PPI önerilen hastaların %52'sinde uygun bir endikasyon olmadığı, %13'ünün ise belirsiz olduğu saptanmış ve 6 ay sonrasında bu hastaların %33'ünde PPI tedavisi kesilmiştir (67).

En sık PPI reçetelendirme endikasyonu çalışmamızda %26,3 dispepsi, %23 NSAİİ yan etki profilaksisi, %12,7 anti-agregan yan etki profilaksisi, %11,7 akut/kronik gastrit, %11,3 GÖRH, %8 hasta talebi, %3 steroid yan etki profilaksisi nedeniyle olmuştur. Sırbistanda aile hekimlerinin katılımıyla yapılan bir çalışmada en sık endikasyonlar, hekimlerin proton pompa inhibitörlerini kendi kararları ile

başladıkları taktirde %47,7 dispepsi, %21 H. pylori eradikasyonu, %13,8 ülser profilaksisi, %10,1 peptik ülser, %5,9 GÖRH, başka bir uzmanın kararına göre reçetelediklerinde %24,7 dispepsi, %10,9 H. pylori eradikasyonu, %23,9 ülser profilaksisi, %23,9 peptik ülser, %13,4 GÖRH olarak saptanmıştır (68). Genel olarak bakıldığında endikasyonlar ve sıralamaları benzerlik göstermektedir. Farklı olarak çalışmamızda en sık hasta talebi nedeniyle PPI reçetelendirdiğini belirten hekimlerin oranı %8'dir. Bunun nedeni ülkemizde sağlık sisteminin hasta memnuniyeti odaklı şekillenmesi ve hasta başına düşen muayene süresinin kısalığı, buna bağlı olarak hekimlerin ayrıntılı anamnez alma, fizik muayene ve hasta bilgilendirmesi yapamaması olabilir. %3 oranında steroid yan etki profilaksisi amacıyla hekimlerin PPI reçetelendirdikleri görülmüştür. Tek başına düşük doz kortikosteroid tedavisi almak proton pompa inhibitörü tedavisi için yeterli endikasyon sayılmamaktadır ve Tayland'da yapılan bir çalışmada uygunsuz PPI reçetelendirmelerinin çoğunluğunun düşük ülser geliştirme riskli hasta grubunda profilaksisi amacıyla verilen antiagregan ve kortikosteroidlerden kaynaklandığı saptanmıştır (69).

Çalışmamızda hekimler en sık %73 pantoprazol, %18 lansoprazol, %5 esomeprazol, %3,3 rabeprazol, %0,3 omeprazol reçetelediklerini belirtmiştir. Ülkemizde aile hekimleri uzmanlık öğrencilerinin katılımıyla yapılan bir çalışmada sırasıyla en sık pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve son sırada omeprazol reçetelendirdikleri saptanmış (13) olup sıralama aynı şekilde sonuçlanmıştır. IQVIA Türkiye 2023 satış verilerine bakıldığında 46.659.075 kutu pantoprazol, 25.104.298 kutu esomeprazol, 19.837.941 kutu lansoprazol, 10.498.305 kutu rabeprazol, 2.069.896 kutu omeprazol, 265.089 kutu deksrabeprazol satıldığı görülmektedir (Şekil 1) (7). Türkiye verileriyle çalışmamızdaki etken madde tercihleri farklılık göstermektedir. Çalışmamızda pantoprazolun daha yüksek oranda tercih edilmesinin nedeni katılımcı hekimler içinde genç ve uzmanlık eğitimi almakta olan hekimlerin oransal fazlalığı, ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması ve bölgesel pazarlama farklılıkları olabilir. Yaşa göre PPI etken madde tercihinin gösterildiği Tablo 7'de yaş arttıkça pantoprazol tercihinin azaldığı görülmektedir.

Katılımcı hekimlerin %73,3'ü 2 ay ve daha kısa süreyle PPI reçetelediklerini belirtmiş olup 2 aylık bir tedavi çoğu endikasyon için yeterli süre kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların PPI kullanım süresi yalnızca %26,6'sında

3 ay ve altındadır (70). Sırbistan’da yapılan bir çalışmada ise hastaların %67,3’ü 2 aydan uzun süreli PPI kullandıklarını belirtmişlerdir (68). Çalışmamızda hekimlerin çoğu 2 ay ve daha kısa süreyle PPI reçetelediklerini belirtmiş olup toplumdan gelen verilerin farklılığı hastaların farklı farklı doktorlardan hizmet alması ve/veya reçetesiz PPI kullanımlarıyla ilgili olabilir.

Çalışmamızda hekimlerin %96,3’ü muayene odasında PPI reçetelemesine rehber olabilecek bir algoritma bulunmadığını belirtmiştir. ABD’de yapılan bir çalışmada da hekimlerin yalnızca %22’si PPI karar destek sistemi bulundurduğunu belirtmiştir (71). Böyle bir algoritma bulundurulması zorunlu değildir ancak konu hakkında çeşitli uluslararası dergilerin uzman görüşleri ve tavsiyeleri mevcuttur. Sağlık bakanlığınca tetenoz, Covid-19, hipertansif gebede akut tedavi önerileri gibi PPI tedavi yönetim algoritması oluşturularak sağlık kuruluşlarına gönderilmesi sağlanabilir.

“PPI kullanmaktayken sizden devam reçetesi isteyen bir hastayı PPI dozunu düşürmek veya tedaviyi sonlandırmak açısından ne sıklıkla değerlendirirsiniz?” sorusuna yanıt olarak katılımcı hekimlerin %40,7’si nadiren ya da hiç yanıtını vermiştir. Latin Amerika ve İspanya’da yapılan bir çalışmada hekimlerin %62,5’i nadiren ya da hiç yanıtını vermiştir. Bu sonuçlar hastanın talep ettiği müddetçe proton pompa inhibitörlerini reçeteli bir şekilde kullanmaya devam edebilme imkanı bulması bakımından düşündürücüdür.

“PPI potansiyel yan etkileri reçeteleme pratiğinizi etkiliyor mu?”, “PPI başlamadan önce olası yan etkilerini hasta ile paylaşıyor musunuz?”, “PPI’den kaynaklanan bir yan etki ne sıklıkla gözlemliyorsunuz?” yan etki sorularına çalışmamıza katılan hekimlerin çoğunluğu nadiren yanıtını vermiştir. Hekimlerin %51,7’si PPI potansiyel yan etkilerinin reçeteleme pratiğini etkilediğini, %45,9’u PPI başlamadan önce olası yan etkilerini bazen ya da daha fazla sıklıkla paylaştıklarını belirttiler. ABD’de yapılan bir çalışma hekimlerin %70’inin PPI reçetelerken biraz ya da daha fazla endişelendiklerini raporlamıştır (71). Proton pompa inhibitörlerinden kaynaklanan yan etkiler tüm dünyada düşük oranlarda saptanmaktadır ve PPI ilişkilendirilmeleri güçtür. Buna paralel olarak çalışmaya katılan hekimlerin %86,7’si nadiren ya da hiç yan etki gözlemlediklerini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hekimlerin %80,7'si proton pompa inhibitörlerinin geçerli bir endikasyon olmadan 8-12 haftadan uzun süreli kullanıldığını düşünmektedir. Bunun temel nedeninin de %55 hasta talebi, %32,2 komplikasyon ihtimaline karşı güvenli tarafta kalma isteği, %10,3 güncel kılavuzlara hakim olunmayışı ve yalnızca %2,5 ilacın reçetelenmemesi durumunda şikayet edilme/hekime şiddet durumu olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde PPI satış rakamlarının 2006 yılında 13,7 milyon kutuyken, yaklaşık %660 artarak 2023 yılında 104,4 milyon kutuya ulaşması (7,64) yalnızca nüfus artışıyla açıklanamamaktadır ve hekimlerin bu iki soruya verdikleri yanıtları desteklemektedir. Bulgular hasta talebinin hekimler üzerinde önemli bir baskı oluşturduğunu düşündürmektedir, zira ilacın reçetelenmemesi durumunda şikayet edilme/hekime şiddet durumundan çok daha fazla temel neden olarak belirtilmiştir. Bu durumda hastaların proton pompa inhibitörlerinin hangi durumlarda kullanılmaması gerektiği ve yan etkileri hakkında eğitilmesi gerektiği sonucuna varılabilir. Sağlık bakanlığı tıpkı antibiyotik ilaçlarda uyguladığı gibi eğitici kamu spotları, hasta bekleme salonlarına asılmak üzere bilgilendirici afişler ve benzeri içerikler hazırlayabilir.

“Proton pompa inhibitörlerinin rasyonel bir şekilde kullanılabilmesinin sağlanması amacıyla ne yapılabilir?” sorusuna hekimlerin %6'sı reçetesiz satın alımın kısıtlanması, %17'si PPI kullanımının belli endikasyonlarda, belli sürede geri ödeme kapsamına alınması ve uzamış tedavi süresinde ilacın rapora tabi tutulması, %15,3'ü hastalara, hekimlere ve eczacılara yönelik bu konuda eğitimlerin verilmesi, %61,7'si ise bunların hepsi yanıtını vermiştir. Reçetesiz PPI alınmasının kısıtlanması bir seçenek olabilir ancak düşük oranda yanıtlanmıştır. Nedeni komplike olmayan rahatsızlıklarda ilacını eczaneden alan hastaların bu seçenekte hastaneye başvurmak zorunda kalması ve zaten yoğun olan sağlık sistemini daha da yoğunlaştırmasından endişe edilmesi olabilir. Proton pompa inhibitörlerinin Sağlık Uygulama Tebliği'nde belli endikasyonlarda ve belli sürede geri ödeme kapsamına alınması ve uzamış tedavi süresinde ilacın rapora tabi tutulması ikinci en sık belirtilen yanıttır. Bu seçenek hem hastaların kısa süreli tedavilerde ilaç raporuna ihtiyaç duymaması, hem de uzamış tedavilerin uzman hekim ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun kontrolüne girmesi bakımından daha yüksek oranda tercih edilmiş olabilir. Proton pompa inhibitörlerinin geri ödeme şartlarında yapılacak değişiklikler ile ilacın akılcı ilaç kullanım ilkelerine

uygun kullanılması artırılarak hastaların ilaca uygunsuz maruziyeti azaltılabilir, hastaların kısa ve uzun dönem yan etkilerden korunması sağlanabilir ve ülke ekonomisine ciddi katkılar sunulabilir. IQVIA Türkiye verilerine göre 2023 yılında 3.392.708.443 TL proton pompa inhibitörlerinin ülkemize tüketim maliyetidir (Şekil 2)(7), yan etkiler nedeniyle oluşan ek sağlık bakım giderleri hariçtir. Son olarak %15,3 katılımcı hekim hastalara, hekimlere ve eczacılara yönelik bu konuda eğitimlerin verilmesi yanıtını belirtmiştir. Hastalara ve hekimlere yönelik eğitimler hakkında önceki paragraflarda değinilmiştir. Eczaneler ilaca ulaşım noktasında ülkemizde hastaların tek güvenli alternatifidir. Eczacılar 5 yıllık bir lisans eğitimi sonrasında hastalara hizmet vermektedirler ve eczacıların görevi yalnızca ilaç dağıtımı değildir, bununla beraber hastayı ilaç hakkında bilgilendirmek, hastalara danışmanlık hizmeti vererek ilacın akılcı bir şekilde kullanılmasını sağlamaktır. Ayrıca hekim ile işbirliği kurarak yanlış ilaç ve doz seçimi, ilaç etkileşimleri, akılcı olmayan ilaç kullanımları gibi durumları önlemek üzere çalışır. Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımının uygunluğunun değerlendirildiği bir çalışmada hastalar ve doktorların yanında eczacılar da çalışmaya dahil edilmiş ve onların bu konudaki önemli rolüne değinilmiştir (72).

Çalışmamızda hekimlerin %96'sı PPI kullanım şekliyle ilgili soruya kahvaltıdan 30 dakika önce doğru yanıtını vermiştir. “Bu ilaç etkenlerinden hangisinin PPI ile ilaç etkileşimi vardır?” sorusuna hekimlerin %63,7'si hepsi, %14,3'ü klopidoğrel, %11,3'ü warfarin yanıtını ve yalnızca %4,7'si bilmiyorum yanıtını vermiştir.

““Mide koruyucu” denildiğinde aklınıza ilk gelen ilacı seçiniz?” sorusuna hekimlerin %93,3'ü PPI, %4,3'ü anti-asitler, %1,7'si H2RA, %0,3'er oranda prostoglandin E1 analogu ve sukralfat yanıtını vermiştir. Proton pompa inhibitörleri esasen koruyucu değil tedavi edici ilaçlardır ancak medyada, hastalar arasında ve hatta hekimlerin çağrışımlarında bile çeşitli nedenlerle artık bu isimle bilindiği görülmektedir. “Mide koruyucu” ifadesi insanların zihninde olumlu bir algı oluşturarak proton pompa inhibitörlerinin uygunsuz fazla kullanımına neden oluyor olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda katılımcı hekimlerin %51,3'ü çoğu zaman, %36,7'si bazen hastalarına PPI reçeteledikleri belirtmiş olup hiç reçete etmediğini belirten hekim olmamıştır.

Hekimler en sık %73 pantoprazol, %18 lansoprazol, %5 esomeprazol, %3,3 rabeprazol reçetelediklerini belirtmiştir.

Katılımcı hekimlerin %73,3'ü 2 ay ve daha kısa süreyle PPI reçetelediklerini belirtmiştir.

Çalışmamızda hekimlerin %80,7'si proton pompa inhibitörlerinin geçerli bir endikasyon olmadan 8-12 haftadan uzun süreli kullanıldığını düşünmektedir. Bunun temel nedeninin de %55 hasta talebi, %32,2 komplikasyon ihtimaline karşı güvenli tarafta kalma isteği olduğunu belirtmişlerdir.

Sağlık bakanlığınca proton pompa inhibitörlerinin reçetelendirmesinde, doz azaltılmasında ve tedavi sonlandırılmasında ülkemiz hekimlerine destek olabilecek kılavuzların yayımlanması ve hekimlere meslek içi eğitimlerin verilmesi yararlı olacaktır. Diğer yandan hastaların konuyla ilgili eğitimi elzemdir. Proton pompa inhibitörlerinin 3 aydan uzun süreli kullanıldığı durumda ilacın uzman raporuna tabi tutulması uygunsuz kullanımların önüne geçmek için önerilebilir.

Literatür tarandığında yurtdışında hekimlerin proton pompa inhibitörleri hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını inceleyen çok sayıda çalışma görülmüştür. Çalışmamız pratisyen ve çeşitli alanlarda uzmanlardan oluşan 300 hekimin katılımıyla gerçekleştirilmiş olup ülkemizde öncü çalışmalardan olmuştur.

Ülkemizde proton pompa inhibitörlerinin kullanım uygunluğuna dair daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Awad A, Al-Tunaib A, Al-Saraf S. Physicians' perceptions and awareness of adverse effects of proton pump inhibitors and impact on prescribing patterns. *Front Pharmacol.* 2024;15.
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. Vol. 11, *Gut and Liver*. Joe Bok Chung; 2017. p. 27–37.
3. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Vol. 153, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2017. p. 35–48.
4. Corsonello A, Lattanzio F, Bustacchini S, Garasto S, Cozza A, Schepisi R, et al. Adverse Events of Proton Pump Inhibitors: Potential Mechanisms. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2018 Dec 8 [cited 2024 Oct 9];19(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219052/>
5. Yibirin M, Oliveira D De, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus* [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2024 Oct 9];13(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7887997/](https://pmc/articles/PMC7887997/)
6. Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu-10 Satış Hacmi ve Değeri Açısından 2022 Yılı Pazar Durumu, Sağlık Bakanlığı, 2024, Ankara [Internet]. [cited 2024 Oct 9]. Available from: https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/announcement/PYASAGZLEMRAPORU10_ac39ec2d-eae4-404d-8ee0-549aecefb69c.pdf
7. IQVIA Türkiye.
8. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Nov 2;11(11):1123–34. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2018.1531703>
9. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 Apr 1;162(4):1334–42.
10. Rotman SR, Bishop TF. Proton Pump Inhibitor Use in the U.S. Ambulatory Setting, 2002-2009. *PLoS One*. 2013 Feb 13;8(2).
11. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Vol. 152, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2017. p. 706–15.
12. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Nov 1;63(11):2227–46.

13. Can O, Erdem F, Selvi HR, Arica R. Knowledge, Attitude and Awareness of Family Medicine Residents About Proton Pump Inhibitors. Vol. 47, European Journal of Human Health Knowledge. 2024.
14. Kidd M, Modlin IM. A Century of Helicobacter pylori Paradigms Lost-Paradigms Regained [Internet]. Vol. 59, Digestion. 1998. Available from: <http://karger.com/dig/article-pdf/59/1/1/4086916/000007461.pdf>
15. Saritaş Ü. Peptik Ülser Tedavisinde Histamin 2 Reseptör Antagonistlerinin Yeri, Refrakter Ülser ve İdame Tedavisi. TYTH Gastroenteroloji Kl. 1992;
16. Göral V. Günümüzde ve Gelecekte Peptik Ülser Tedavisi. Güncel Gastroenteroloji [Internet]. 2003 Jun; Available from: <https://guncel.tgv.org.tr/journal/11/pdf/135.pdf>
17. Madanick RD, Kaila V. Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Esophagus. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th Edition. 2020. p. 627–37.
18. Bready AMG, Asombang AW, Moss SF. Diseases of the Stomach and Duodenum. In: Cecil Essentials of Medicine. 10th Edition. 2021. p. 379–91.
19. Schubert ML, Kaunitz JD. Gastric Secretion. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th Edition. 2020. p. 764–80.
20. Feldman M, Jensen PJ, Howden CW. Gastritis and Gastropathy. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th Edition. 2020. p. 781–805.
21. Inadomi JM, Bhattacharya R, Hwang JH, Ko C. Gastroesophageal Reflux Disease and Eosinophilic Esophagitis. In: Yamada's Handbook of Gastroenterology. 4th Edition. 2020.
22. Chan WW, Burakoff R. Functional (Nonulcer) Dyspepsia. In: CURRENT Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy. 3rd Edition. 2016. p. 215–26.
23. Bonis PAL, Gupta SK. UpToDate. 2023 [cited 2024 Oct 4]. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-eosinophilic-esophagitis-eoe>
24. Bonis PAL, Gupta SK. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 4]. Treatment of eosinophilic esophagitis (EoE). Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-eosinophilic-esophagitis-eoe>
25. Strosberg JR, Al-Toubah T. Neuroendocrine Tumors. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th Edition. 2020. p. 472–97.
26. Friedman LS. UpToDate. 2022 [cited 2024 Oct 4]. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis and risk factors for gastroduodenal toxicity. Available

from: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-pathogenesis-and-risk-factors-for-gastroduodenal-toxicity>

27. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):728–38.
28. Das S. UpToDate. 2023 [cited 2024 Oct 9]. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity>
29. Goede MR. UpToDate. 2022 [cited 2024 Sep 11]. Management of stress ulcers. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-stress-ulcers>
30. Weinhouse GL. UpToDate. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Stress ulcers in the intensive care unit: Diagnosis, management, and prevention. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/stress-ulcers-in-the-intensive-care-unit-diagnosis-management-and-prevention>
31. Saltzman JR. UpToDate. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acute-upper-gastrointestinal-bleeding-in-adults>
32. Wolfe M. UpToDate. 2024 [cited 2024 Oct 4]. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders>
33. Elsevier Drug Information. Omeprazole [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-452
34. Elsevier Drug Information. Pantoprazole [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2342
35. Elsevier Drug Information. Lansoprazole [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-341
36. Elsevier Drug Information. RABEprazole [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2345

37. UpToDate [Internet]. [cited 2024 Sep 12]. Esomeprazole: Drug information. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2542
38. Elsevier Drug Information. Dexlansoprazole [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 12]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-3655
39. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu - Kısa Ürün Bilgisi [Internet]. [cited 2024 Sep 12]. Available from: <https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/79eb8f2d16551.pdf>
40. Ben Ghezala I, Luu M, Bardou M. An update on drug–drug interactions associated with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(5):337–46.
41. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118(2 Suppl 1).
42. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):182–96.
43. Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, Hansen JM, Søndergaard J, Rasmussen S. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 Feb 15;8(1).
44. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020 Apr 1;75(4):497–507.
45. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 Feb 1;176(2):238–46.
46. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):3153–63.
47. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Feb 1;33(2):331–42.
48. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. Vol. 14, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 697–710.

49. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 30];15(3):214. Available from: [/pmc/articles/PMC6822659/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3222659/)
50. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2009 Sep 25 [cited 2024 Sep 30];374(9694):989–97. Available from: <https://www.thelancet.com/article/S0140673609615257/fulltext>
51. PM H, TM M, L W, SD F, RL J, ED P, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009 Mar 4;301(9):937–44.
52. Gray SL, Lacroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 May 10 [cited 2024 Sep 30];170(9):765–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458083/>
53. Wright MJ, Sullivan RR, Gaffney-Stomberg E, Caseria DM, O'Brien KO, Proctor DD, et al. Inhibiting gastric acid production does not affect intestinal calcium absorption in young, healthy individuals: a randomized, crossover, controlled clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2010 Oct;25(10):2205–11.
54. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022 Aug 1;235(4).
55. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int* [Internet]. 2013 [cited 2024 Oct 3];83(4):692–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23325090/>
56. Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesemia: a population-based case-control study. *PLoS Med* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Oct 3];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25268962/>
57. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 3];318:86–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31669099/>
58. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* [Internet].

2019 Feb 1 [cited 2024 Oct 3];285(2):205–14. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30141278/>

59. Ali MD. Proton Pump Inhibitors' Use and Risk of Iron Deficiency Anaemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current reviews in clinical and experimental pharmacology* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 3];18(2):158–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255801/>
60. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 3];59(2):115. Available from: [/pmc/articles/PMC10248387/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36255347/)
61. Zhang ML, Fan YX, Meng R, Cai WK, Yin SJ, Zhou T, et al. Proton Pump Inhibitors and Cancer Risk: An Umbrella Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 3];45(11):475–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36255347/>
62. Pan S, Thrift AP, Akhdar G, El-Serag HB. Gastric Cancer Risk in Patients with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Interventional Studies. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Oct 3];68(9):3732–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37432532/>
63. Piñerúa-Gonsálvez JF, Zambrano-Infantino R del C, Alborno-Sandoval JC, Tong-Morao PW, León-Hernández MN, Matheus-Alonso BD, et al. Behind The Proton Pump Inhibitor Prescription: An International Survey On Physician Practices and Knowledge. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2024 Mar 4 [cited 2024 Nov 1];61:e23153. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/F6ng7ykpmTM7DkGShv4qv7C/>
64. Emrah B. Türkiye’de 2006-2011 yıllarında proton pompası inhibitörleri tüketiminin bütçeye etkisi. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2018;42(2):23–31.
65. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2024 Nov 1];25(9):1079–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27255671/>
66. Boster J, Lowry LE, Bezzant ML, Kuiper B, Surry L. Reducing the Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in an Internal Medicine Residency Clinic. *Cureus* [Internet]. 2020 Jan 9 [cited 2024 Nov 1];12(1):e6609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7008731/>
67. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot JF. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024

Nov 1];66(8):767–73. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805269/>

68. Stojaković N, Golić Jelić A, Stoisavljević Šatara S, Bednarčuk N, Stojiljković MP, Škrbić R. Characteristics and Patterns of Proton Pump Inhibitors Prescribing at the Primary Health Care. *Medicina (Lithuania)*. 2022 Nov 1;58(11).
69. Sattayalertyanyong O, Thitilertdech P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2020 Feb 1;42(1):174–83.
70. Kapıcı N, Kekilli M. Aile Hekimliği Pratiğinde Proton Pompa İnhibitörleri Tedavisi Farkındalık Çalışması [tez]. [Trabzon]; 2018.
71. Kurlander JE, Rubenstein JH, Richardson CR, Krein SL, de Vries R, Zikmund-Fisher BJ, et al. Physicians' perceptions of proton pump inhibitor risks and recommendations to discontinue: A national survey. *American Journal of Gastroenterology*. 2020;115(5):689–96.
72. Mohamed Ibrahim OH, Rashrash MEA, Albasha R, Alani R, Khadhum S, Soliman S. Evaluation of Appropriateness of Proton Pump Inhibitors (PPIs) Use in the Region of Sharjah, United Arab Emirates (UAE). *Pharmacology & Pharmacy*. 2018;09(06):149–56.