

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Pelin Rezzan UYSAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023-ANTALYA

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRÜ REÇETELERİNİN
POLİFARMASI VE POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ
YÖNÜNDEN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Pelin Rezzan UYSAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2023-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRÜ REÇETELERİNİN
POLİFARMASİ VE POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ
ETKİLEŞİMİ YÖNÜNDEN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Pelin Rezzan UYSAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gül ÖZBEY

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2023-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Tıbbi Farmakoloji Programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 04./05/2023

İmza

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Gül ÖZBEY

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof.Dr.Sadi ÖZDEM

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr.Üyesi Devrim Demir DORA

Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç.Dr.Mehtap SAVRAN

Süleyman Demirel Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü



ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Pelin Rezzan UYSAL

Doç. Dr. Gül ÖZBEY

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her zaman yol gösteren ve bu yolculukta bana ışık olan danışman hocam Doç.Dr. Gül ÖZBEY'e; beni danışman hocamla buluşturan değerli hocam Prof.Dr. Sadi ÖZDEM'e, bu yolculuğa çıkarken beni cesaretlendiren değerli hocam Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL'e ve Anabilim dalımızın bütün değerli öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma teşekkür borçluyum...

Çalışma ekibinde yer alan rahmetli Öğr. Gör. Dr. Mehmet YARDIMSEVER'e ve kıymetli asistanı Araş.Gör. Hazal TAŞ'a teşekkür ederim.

Ve hayatım boyunca her zaman en büyük destekçilerim olan, beni koşulsuz seven, hayatımı anlamlandıran, arkamda daima dağ gibi durduklarını bildiğim sevgili annem ve babam Ayşe-Kemal ÖZ'e ... Tez çalışmalarımı özveriyle takip eden, desteğiyle elimi hiç bırakmayan sevgili eşim Ramazan UYSAL'a... Ve tabi ki meraklı bakışları ve minicik elleriyle tezime küçük ve tatlı dokunuşlar yapan biricik kızım Ayşe Hande UYSAL'a teşekkür ederim.

E-reçete verilerini benimle paylaşan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Kullanımı giderek artan proton pompası inhibitörleri (PPI'ler), hem ruhsatlı hem de ruhsatsız endikasyonlar için reçete edilmektedir. PPI'lerin reçetelenmelerinin artması nedeniyle, PPI'ler ile eş zamanlı kullanılan ilaçların olası ilaç etkileşim riski artmıştır. Mevcut tez çalışması, PPI'lerin ilaç-ilac etkileşim potansiyelleri ile polifarmasi oranlarını belirlemeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi veri tabanından PPI reçete verilerinin retrospektif bir analizidir. PPI'leri içeren reçeteler seçilmiştir (2014-2019). Potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerini (İİE) belirlemek için Lexicomp® Online™ kullanılmıştır.

Bulgular: Toplam 208.641 reçete değerlendirildi. 2014 yılında 18.025 olan PPI reçete sayısının, 2019 yılında 45.566'ya yükseldiği görüldü. Beş ve üzeri ilaç içeren PPI reçetesi yazma oranı (polifarmasi) %26,8 olarak tespit edildi. En çok reçete edilen PPI pantoprazol iken, PPI'lerle en fazla etkileşme potansiyeli olan ilaçların varfarin, klopidoğrel ve metotreksat olduğu görülmüştür.

Sonuç: PPI reçetelerinin yaklaşık olarak dörtte birinin polifarmasi reçeteleri arasında yer alması, PPI'lerle İİE potansiyelini ve İİE sonucu gelişebilecek advers reaksiyon risklerini artırmaktadır. Bu çalışmada araştırılan ilaçlarla ilgili olarak varfarin, klopidoğrel ve metotreksatla birlikte PPI reçete edilirken, İİE potansiyelinin hatırlanması gerektiği söylenebilir. Bu tez çalışmasından elde edilen verilerin, ulusal PPI reçete verilerini içeren, İİE bağlamında daha fazla ilacın incelendiği geniş kapsamlı çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılarak yorumlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: proton pompa inhibitörü, ilaç-ilac etkileşimi, polifarmasi

ABSTRACT

Objective: Proton pump inhibitors (PPIs), increasingly used, are prescribed for both labeled and unlabeled indications. Because of increased prescription, the risk of drug interaction potential with concomitantly used drugs of PPIs has grown. The current thesis study aimed to determine the polypharmacy rates with drug interaction potentials of PPIs.

Method: This is a retrospective analysis of PPI prescribing data from the Akdeniz University Hospital database. Prescriptions which were included PPIs had been selected (from 2014 to 2019). Lexicomp® Online™ was used to identify potential drug-drug interactions (DDI).

Results: A total of 208.641 prescriptions were evaluated. The number of PPI prescriptions increased from 18.025 in 2014 to 45.566 in 2019. The percentage of PPI prescriptions including five or more drugs was 26.8 %. While the most prescribed PPI was pantoprazole, the most potentially PPI-interacted drugs were warfarin, clopidogrel and methotrexate.

Conclusion: In this study, a quarter of PPI prescriptions were polypharmacy prescriptions, increasing the potential for DDI and the risks of adverse drug reactions. Concerning the drugs investigated in this study, it is clear that the potential for IIE should be remembered when prescribing warfarin, clopidogrel, methotrexate, and PPIs. Data from this thesis study should be interpreted by comparing them with the results of larger studies that included national PPI prescription data and examined more drugs under the DDI.

Key words: proton pump inhibitors, drug-drug interactions, polypharmacy

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Proton Pompa İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları	2
2.2. Proton Pompa İnhibitörlerinin Endikasyonları	2
2.3. Proton Pompa İnhibitörlerinin Kullanım Sıklığı	4
2.4. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı İle İlişkili Advers Etkiler	5
2.4.1. Vitamin ve mineral emilimi	5
2.4.2. Demans	6
2.4.3. Kardiyovasküler Risk	7
2.4.4. Renal Hastalıklar	7
2.4.5. Enfeksiyon Riski	7
2.4.6. Karsinom	8

2.5. CYP450 Enzimleri Üzerinden Gerçekleşebilecek İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Klinik Önemleri	8
2.6. Proton Pompa İnhibitörlerinin Metabolizması	13
2.6.1. Omeprazol	14
2.6.2. Lansoprazol	15
2.6.3. Pantoprazol	16
2.6.4. Rabeprazol	16
2.7. Polifarmasi ve İlaç-İlaç Etkileşimleri	18
2.8. PPI'lerle Görülen İlaç-İlaç Etkileşimleri	20
2.8.1. Antifungaller	20
2.8.2. Antibiyotikler	23
2.8.3. Antiviraller	24
2.8.4. Antiparaziter İlaçlar	25
2.8.5. Antiplatelet Ajanlar ve Antikoagülanlar	26
2.8.6. Antidiyabetikler	30
2.8.7. Antikanser İlaçlar	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
4.1. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Yıllara Göre Karşılaştırılması	37

4.2. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	39
4.3. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Polifarmasi Açısından Karşılaştırılması	39
4.4. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Anabilim Dallarına Göre Karşılaştırılması	42
4.5. Proton Pompa İnhibitörleri ve Antikoagülan/Antitrombotik İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri Bulunan Reçeteler	44
4.6. Proton Pompa İnhibitörleri ve Antifungal İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri Bulunan Reçeteler	44
4.7. Proton Pompa İnhibitörleri ve Antibiyotik İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri bulunan reçeteler	45
4.8. Proton Pompa İnhibitörleri ve Antikanser İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri bulunan reçeteler	46
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	85

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Proton pompa inhibitörleri ile antifungal ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları	22
Tablo 2.2. Proton pompa inhibitörleri ile antibiyotik ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları	23
Tablo 2.3. Proton pompa inhibitörleri ile antikoagülan/antitrombotik ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları	26
Tablo 2.4. Proton pompa inhibitörleri ile antikanser ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları	31
Tablo 3.1. Lexicomp İlaç Etkileşimleri Veritabanına Göre İlaçların Etkileşme Dereceleri Ve Klinik Öneriler	36
Tablo 4.1. PPI İçeren Reçetelerde İlaç Sayılarının Yüzde Dağılımları	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. CYP450 enzimlerinin ilaçların metabolizma fazındaki rolü	9
Şekil 2.2. CYP450 izoformlarının ilaç metabolizmasına katkılarının yüzdeleri	11
Şekil 4.1. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Yıllara Göre Dağılımı	37
Şekil 4.2. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerde Etken Maddelerin Yıllara Göre Dağılımı	38
Şekil 4.3. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerde Etken Maddelerin Cinsiyete Göre Dağılımı	39
Şekil 4.4. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerdeki Toplam İlaç Sayıları	40
Şekil 4.5. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Anabilim Dallarına Göre Dağılımları	42
Şekil 4.6. Birden Fazla İlaç Bulunan Proton Pompa İnhibitörü Reçetelerinin Anabilim Dallarına Göre Dağılımları	43
Şekil 4.7. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antikoagülan/antitrombotik ilaçlar	44
Şekil 4.8. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antifungal ilaçlar	45
Şekil 4.9. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antibiyotik ilaçlar	45
Şekil 4.10. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antikanser ilaçlar	46



SİMGELER ve KISALTMALAR

PPİ	: Proton Pompa İnhibitörü
İİE	: İlaç İlaç Etkileşimi
H⁺, K⁺-ATP'az	: Hidrojen-Potasyum Adenozin Trifosfataz
K⁺	: Potasyum
H⁺	: Hidrojen
Na⁺, K⁺-ATP'az	: Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz
ATP'az	: Adenozin Trifosfataz
CYS	: Sistein
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GÖRH	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
NSAİİ	: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaç
Gİ	: Gastrointestinal
H. pylori	: Helicobacter pylori
AİN	: Akut İnterstisyel Nefrit
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CYP450	: Sitokrom P450
UGT	: UDP-Glukuronosiltransferazlar

ITC	: Uluslararası Taşıyıcı Konsorsiyumu
OATP	: Organik Anyon Taşıma Polipeptitleri
OAT	: Organik Anyon Taşıyıcıları
OCT	: Organik Katyon Taşıyıcıları
BCRP	: Meme Kanseri Direnç Proteini
P-GP	: P-Glikoprotein
TİTCK	: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
İGE	:İlaç gen etkileşimi
İİGE	: İlaç ilaç gen etkileşimi
YM	: Yavaş metabolizör
ATM	: Ara tip metabolizör
HM	: Hızlı metabolizör
ÇHM	: Çok hızlı metabolizör
FK	: Farmakokinetik
FD	: Farmakodinamik
EAA	: Eğri altında kalan alan
Cmaks	: Maksimum plazma konsantrasyonu
t_{1/2}	: Yarılanma ömrü
HIV	:İnsan immün yetmezlik virüsü

COVID-19 : Koronavirüs hastalığı

AKS : Akut koroner sendrom

Mİ : Miyokard infarktüs

EGFR : Epidermal büyüme faktörü



1. GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) ruhsatlı ve ruhsatsız birçok endikasyonda yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Tolerabilitelerinin yüksek olması ve orijinal müstahzarlara ek olarak çok sayıda eşdeğer müstahzarın üretimi sonucunda maliyetlerinin düşmesi nedeniyle de son yıllarda kullanımları artmaktadır (Lanas, 2016). PPI'lerinin reçete edilme oranlarındaki bu artış, diğer ilaç grupları ile birlikte kullanılma olasılıklarını, yani polifarmasiyi ve bu duruma bağlı olarak potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri (İİE) riskini de beraberinde getirmektedir.

İİE, bir ilacın, aynı anda kullanılmakta olan bir diğer ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik profilini değiştirmesi olarak tanımlanabilir (Preskorn ve Werder, 2006; Horn ve Hansten, 1995; Becker ve ark, 2005). İİE, ilaçların kullanımları sırasında oluşan istenmeyen ve olumsuz bir belirti veya semptom şeklinde tanımlanan advers olaylara da neden olabilmektedir (Silkey ve ark, 2005). Yapılan bir çalışmada tüm hastaneye yatış nedenleri içerisinde İİE'ne bağlı yatış oranı %3 olarak bildirilmiştir (Jankel ve Fitterman, 1993; Huic ve ark, 1994; McDonnell ve Jacobs, 2002; Peyriere ve ark, 2003; Becker ve ark, 2005). Dolayısıyla, polifarmasi uygulaması olası İİE için büyük bir potansiyel oluşturmakta ve ilaç tedavisi polifarmasi ile daha kompleks hale gelmektedir. Bu durum artan morbidite, mortalite ve sağlık giderlerine yol açmaktadır (Rajakannan ve ark, 2012).

Bu nedenle, biz bu tez çalışmasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki PPI grubu ilaçları içeren e-reçetelerde birlikte yazılan diğer ilaçları da inceleyerek, polifarmasi oranlarını ve potansiyel İİE risklerini retrospektif olarak araştırmayı hedefledik. Bu hedef doğrultusunda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MIA-Med sisteminden elde ettiğimiz 2014-2019 yıllarına ait PPI grubu ilaçları içeren e-reçete verilerini, hem polifarmasi hem de İİE yönünden uluslararası geçerliliği olan Lexicomp® Drug Interactions programını kullanarak retrospektif olarak inceledik. Hastanemizdeki PPI tedavisi alan hastaların reçete örneklerindeki polifarmasi oranları ve İİE risklerini, ilk kez bu çalışma ile araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Proton Pompa İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

Benzimidazol yapıdaki PPI'ler etkilerini gastrik pariyetal hücrelerde aktif sülfonamid formuna dönüştükten sonra, proton pompası olarak da bilinen gastrik hidrojen-potasyum adenozin trifosfatazı (H^+ , K^+ -ATP'az) geri dönüşümsüz olarak bloke ederek oluştururlar (Lynda, 2003). Bu proton pompası K^+ un içe doğru taşınması karşılığında pariyetal hücrenin içinden mide lümenine H^+ konsantrasyonunda 1 milyon katlık bir gradyan oluşturur (Heitzmann ve Warth, 2007).

Gastrik H^+ - K^+ -ATP'az, Na^+ - K^+ -ATP'aza benzer şekilde, α ve β alt birimine sahip bir heterodimerdir (Sachs ve ark, 2007; Kaplan, 2002). H^+ - K^+ -ATP'azın α alt birimi, transmembranal segmentler ve membrana eklenen segment ile bir heterodimer konfigürasyonunda 1.033 amino asit içerir (Roche, 2006; Sachs ve ark, 1992). Bu ATP'az 28 sistein molekülü içerir ve bu sistein moleküllerinden on tanesi aktive edilmiş PPI'lerle bağlanmak için erişilebilirdir (Roche, 2006; Besancon ve ark, 1997). Enzimin farklı bölgelerinde bulunan sistein moleküllerinden bazıları proton taşıma kısımlarında (CYS321, 813 ve 822), bazıları ise enzimin lümen tarafındaki proton pompasının dışında (CYS892) bulunur (Roche, 2006; Sachs ve ark, 2006).

α , β -heterodimerik bir enzim olan H^+ - K^+ -ATP'az üzerindeki farklı sistein rezidülerine kovalent bağlanan PPI'ler, enzimi inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu son basamağında bloke ederler (Lynda, 2003). Bu kovalent bağlanma, kandaki ilaç konsantrasyonu azaldıktan sonra bile asit sekresyonunun uzun süreli inhibisyonunu sağlar (Gedda ve ark, 1995).

2.2. Proton Pompa İnhibitörlerinin Endikasyonları

PPI'lerin birçok gastrointestinal hastalıkta etkili olduğu gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) aşağıdaki klinik endikasyonlar için (Vaezi ve ark, 2017) PPI kullanımını onaylamıştır:

- Erozivözofajit iyileşmesi
- İyileşmiş erozivözofajit bakımı
- Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tedavisi
- Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) ilişkili mide ülseri riskini azaltmak
- Antibiyotiklerle birlikte Helikobakter pylori eradikasyonunda,
- Zollinger-Ellison sendromu dahil olmak üzere hipersekretuar durumlar
- Peptik ülser hastalığı için kısa süreli ve bakım tedavisi.

PPİ'ler, eroziv özofajit, özofagus darlıkları ve Barrett özofagusu gibi GÖRH'nin farklı klinik tablolarını tedavi etmek için ilk tercihtir. Son zamanlarda yüksek doz PPİ'lerin, Barrett özofagusu olan hastalarda displazinin adenokarsinoma ilerlemesini geciktirerek sağkalımı artırabileceğini öne sürülmektedir (Jankowski ve ark, 2018). Ayrıca mevcut kılavuzlar, semptomları belirgin olmayan GÖRH şüphesi olan hastalar için bile PPİ tedavisini önermektedir (Katz ve ark, 2013). PPİ, yoğun bakım ünitelerinde gastrointestinal stres ülseri kanamalarında ve gastrointestinal kanama riski yüksek olan hastalarda (örneğin, mekanik ventilasyon veya koagülopati koşullarında) kanama profilaksisi için de kullanılmaktadır (Heidelbaugh ve Inadomi, 2006).

PPİ'ler, NSAİİ'lerle ilişkili gastrointestinal advers olayların profilaksisinde de ilk seçenektir. PPİ, NSAİİ'lerin neden olduğu gastrointestinal mukozal hasar nedeniyle oluşan ülser kanaması riskini de azaltmaktadır (Lanas ve ark, 2007). Bu etkileri, düşük doz asetilsalisilik asit alan hastalarda da bildirilmiştir (Mo ve ark, 2015). PPİ'ler ayrıca endoskopide saptanabilen mukozal lezyon bulunmayan NSAİİ kaynaklı dispepsi için de endikedir (Laine, 2003). Bununla birlikte, her durumda PPİ reçete edilmesi tavsiye edilmemektedir. NSAİİ reçetelemenden önce gastrointestinal hastalıklar açısından doğru bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır (Laine ve ark, 2002). Gastrointestinal (Gİ) olaylar için birincil risk faktörleri arasında daha önce komplike peptik ülser öyküsü, 60 yaş

üzerindeki (özellikle > 70 yaş) hastalarda komplike olmayan bir peptik ülser öyküsü, antikoagülanlar, düşük doz aspirin, kortikosteroidler veya selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile birlikte NSAİİ'lerin kullanımı, yüksek Gİ kanama riskine bağlı yüksek doz NSAİİ'lerin veya NSAİİ'lerin kullanılması (piroksikam veya ketorolak gibi) ve Helikobacter pilori enfeksiyonu yer almaktadır (Sostres ve ark, 2010). Bu gastrointestinal risk faktörlerinden bir veya daha fazlası mevcut olduğunda, NSAİİ'lerle ilişkili advers olaylardan kaçınmak için önerilen stratejiler arasında PPI kullanımı da yer almaktadır. Bu endikasyonlara ilaveten PPI'ler epigastrik ağrı sendromunun tedavisinde ilk seçenektir (Stanghellini ve ark, 2016). Ayrıca, PPI'ler eozinofilik özofajitin farmakolojik tedavisinde de önerilmektedir. Eozinofilik özofajit için hazırlanan güncel kılavuzlar PPI'leri, steroidler ve diyetle birlikte birinci basamak tedavi olarak önermektedir. Ayrıca, uzun süreli PPI tedavisinin remisyonu sürdürmede etkili olduğu gösterilmiştir (Lucendo ve ark, 2017). Yapılan bir meta-analizde, eozinofilik özofajitte PPI tedavisine verilen klinik yanıtın %60,8, histolojik remisyon oranının ise %50,5 olduğu görülmüştür (Lucendo ve ark, 2016).

2.3. Proton Pompa İnhibitörlerinin Kullanım Sıklığı

Son yıllarda PPI kullanımı artmaya devam etmektedir (Lanas, 2016). Bu artış, PPI'lerin etkinliklerinin kanıtlandığı onaylanmış endikasyonlarının yanı sıra, ruhsat almadıkları endikasyonlarda da yaygın kullanımları ile ilişkilidir. Hem yatan hastaların hem de poliklinik hastalarının tedavisinde PPI'lerin yaklaşık olarak %50 oranında endikasyon dışı reçetelendiği bildirilmiştir (Savarino ve ark, 2017). Hastaneden taburcu olduktan sonra endikasyon dışı PPI reçetelendirilme oranı ile hastaneye yatış öncesi PPI reçetelendirilme oranının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Ahrens ve ark, 2012). Aynı çalışma, bir PPI reçetelendirildiğinde hastaneye yatış veya diğer faktörler dikkate alınmadan reçetelendirilmenin tipik olarak uzun süre devam ettiğini, ayrıca, hastaneden taburcu olduktan sonra yazılan PPI reçetelerinin sadece %35'inin ruhsatlı bir endikasyonda düzenlendiğini göstermektedir (Ahrens ve ark, 2012). PPI'lerin ruhsatsız olarak kullanıldığı en yaygın endikasyonlar; gastrik mukozaya zarar vermeyen ilaçlarla ilişkili mukozal hasar için 'gastrik koruma', düşük riskli hastalarda stres ülserlerine yönelik profilaksi ve asit ile ilişkili bozukluklardır (Ahrens ve ark, 2012). PPI'lerin eşdeğer

müstahzarlarının üretimi maliyetlerinin düşmesine ve reçetesiz alımların sayısının artmasına da neden olarak sürekli kullanılmalarının artmasına katkıda bulunmuştur (Lanas, 2016).

2.4. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı İle İlişkili Advers Etkiler

PPİ'lerin onaylanmış endikasyonları arasında yer alan hastalıkların çoğunun kronik olduğu (örneğin, GÖRH) ve uzun süreli tedavi gerektirdiği unutulmamalıdır. PPİ tedavisinin potansiyel uzun vadeli komplikasyonlarına ilişkin endişe ve kanıtlar giderek artmaktadır. Uzun süreli PPİ kullanımı artmış enfeksiyon riski, mikrobelenme eksikliği, renal hastalıklar, kardiyovasküler olaylar, demans, kemik fragilitesi (Vaezi ve ark, 2017), mide kanseri ve hatta mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (Cheung ve ark, 2018; Freedberg ve ark, 2017; Vaezi ve ark, 2017; Moayyedi ve Leontiadis, 2012; Savarino ve ark, 2016; Savarino ve ark, 2018; Xie ve ark, 2017; Xie ve ark, 2019). Kardiyovasküler hastalıklar, renal hastalıklar veya hipomagnezemi gibi PPİ tedavisine bağlı bazı advers olaylar, özellikle yaşlı hastalarda ve eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda mortaliteye neden olabilir. Geriatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada karaciğer sirozu bulunan ve aynı zamanda PPİ kullanan hastalarda ölüm riskinde bir artış olduğu bildirilmiştir (Lanas ve ark, 2007).

2.4.1. Vitamin ve mineral emilimi

Uzun süreli mide asidi inhibisyonu ile ilgili değişiklikler, çeşitli vitamin ve minerallerin emilimini engelleyebilir. Diyet demiri, çoğunlukla pH 3'ün üzerinde zayıf bir şekilde çözünür olan ferrik formdaki (Fe^{3+}) hem içermeyen demirden oluşur. Bu nedenle ferrik demirin, duodenumda daha iyi emilmesi için daha çözünür formlara (Fe^{2+}) oksitlenmesi gerekir. Bu sürecin mide suyu tarafından kolaylaştırıldığı bilinmektedir (Bezwoda ve ark, 1978).

Mide asiditesi, B12 vitamini emilimi için önemlidir (Saltzman ve ark, 1994; Doscherholmen ve Swaim, 1973). Diyetteki çoğu B12 vitamini, proteine sıkıca bağlanır; mide asidi ve pepsin tarafından midede salınır (Festen, 1991). Bu kompleks, B12 vitamininin emildiği ileuma kadar bozulmadan kalır. PPİ kaynaklı hipoklorhidri,

midede diyetteki proteine bağı vitamin B12'nin asitle aktive edilen proteolitik sindirimini azaltarak B12 vitamininin malabsorpsiyonunu tetikleyebilir (Saltzman ve ark, 1994; Doscherholmen ve Swaim, 1973; Festen, 1991).

Hipomagnezemi ilk olarak 2006 yılında PPI tedavisinin bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (Epstein ve ark, 2006). Altta yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olsa da, uzun süreli PPI kullanımı ve magnezyum metabolizması arasında doğrudan bir etkileşim olduğu düşünülmektedir. Gastointestinal (GI) malabsorpsiyon üzerinde yoğunlaşmış, ancak bu ilişkiyi açıklayabilecek biyolojik mekanizmayı daha iyi tanımlamak için kanıta dayalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (Eusebi ve ark, 2014).

Diyetteki kalsiyum, tüm bağırsak boyunca transselüler bir yolla emilir. Bununla birlikte, kalsiyum bileşiklerinin emilmesi hipoklorhidri varlığında önemli derecede indirgenir (Recker, 1985). PPI 'nin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri de daha çok kemik kırığı insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin arkasındaki mekanizmalar karmaşık ve çok faktörlüdür. Daha önce belirtildiği gibi, uzun süreli PPI kullanımı, osteoblastik aktiviteyi azaltan B12 vitamini malabsorpsiyonuna yol açarak daha sonra kemik oluşumu ve gücü üzerindeki etkilerle sonuçlanabilir. Ayrıca, uzun süreli asit baskılaması sonucunda oluşan ikincil hipergastrinemi, azalmış kalsiyum emilimi ile birlikte, kemik erimesini uyaran parathormon üretimini tetikler (Sheraly ve ark, 2009).

2.4.2. Demans

PPI'lerin özellikle yaşlı hastalarda kullanımının artmış olması demans riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. PPI tedavileri amiloid- β üretimini artırır ve mikroglia lizozomlar tarafından bozunmasını modüle eder (Majumdar ve ark, 2007). Ayrıca, vitamin malabsorpsiyonunun olası bir sonucu olan düşük B12 vitamini durumu, uzun süreli PPI tedavisine bağı olarak bilişsel eksiklikle ilişkilendirilmiştir (Eusebi ve ark, 2014).

2.4.3. Kardiyovasküler Risk

Akut koroner sendromları ve perkütan koroner girişimleri takiben antiplatelet tedavi gören hastalara, Gİ komplikasyonları önlemek için PPI'ler de reçete edilebilmektedir. PPI'ler CYP450 enzimleri tarafından, özellikle de klopidoğrelinin aktif forma biyotransformasyonunda yer alan CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edildiği için etkileşim görülmesi olasıdır (Eusebi ve ark, 2014).

2.4.4. Renal Hastalıklar

PPI'lerin, özellikle yaşlı hastalarda böbrek hasarına neden olduğu ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır. Akut interstisyel nefrit (AİN), PPI kullananlarda en sık görülen akut böbrek hasarısıdır (Moledina ve Perazelle, 2016). PPI'lerin AİN'e yol açtığı spesifik mekanizma hala bilinmemektedir. İlaça bağlı diğer böbrek hastalıklarında olduğu gibi, PPI'lerin veya metabolitlerinin böbreğin tübülo-interstisyum bölmesinde birikmesi ve doğrudan AİN'e yol açan bir immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca, son veriler uzun süreli PPI tedavisi ile indüklenmiş kronik böbrek hastalığı (KBH) arasındaki olası ilişkiyi de ortaya çıkarmıştır. PPI ile indüklenen AİN'in sebep olduğu düşük glomerüler filtrasyon hızı, uzun vadeli bir takipte daha yüksek KBH riskine yol açabilmektedir (Schoenfeld ve Grady, 2016; Moledina ve Perazelle, 2016).

2.4.5. Enfeksiyon Riski

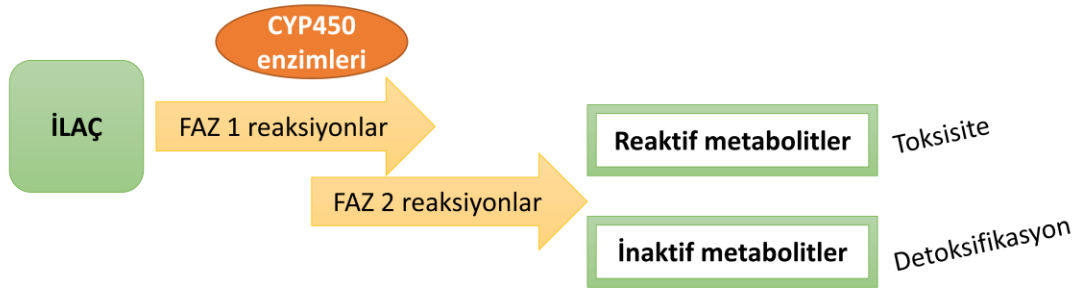
Mide asidi salgısı, ağızdan alınan patojenlere karşı yerel savunma sisteminin bir parçası olarak sindirim sürecinde çok önemli bir rol oynar. Bu doğrultuda, PPI'ler tarafından indüklenen azalmış asit salgısı, Gİ floranın kompozisyonunu değiştirebilir. PPI tedavisi sırasında görülen bağırsak mikroflorasındaki bu değişiklikler ise Gİ enfeksiyonlara karşı vücudu daha duyarlı hale getirir (Reimer, 2013). Uzun süreli PPI tedavisinin olası bir sonucu olan üst Gİ bakterilerin aşırı çoğalması, potansiyel mikro aspirasyon veya akciğerlere translokasyon yoluyla solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir (Laheij ve ark, 2004).

2.4.6. Karsinom

H. pylori enfeksiyonunun, gastrik kanser için iyi bilinen bir risk faktörü olmasının yanı sıra, pariyetal hücrelerin kaybına ve dolayısıyla mide salgısının azalmasına neden olduğu bilinmektedir (Eusebi ve ark, 2014). Sonuç olarak ortaya çıkan hipoklorhidri, PPI ile tedavi gören *H. pylori* enfeksiyonlu hastalarda gözlenen, kötüleşen gastritten sorumlu bakteriyel aşırı çoğalma riskini artırabilir. Dahası, mide atrofisi ve hipoklorhidri, *H. pylori* ile enfekte hastalarda gastrik kanser gelişme riskini artıracak bakteriyel olmayan mikrobiyotanın aşırı çoğalmasına yol açabilir (Hagiwara ve ark, 2015).

2.5. CYP450 Enzimleri Üzerinden Gerçekleşebilecek İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Klinik Önemleri

Metabolizma fazı, ilaç moleküllerinin kimyasal yapılarının değiştirilerek hidrofilisitelerinin artırılma süreci olarak tanımlanabilir (Patel R. ve ark, 2020). Çoğu ilaç için metabolizma, ilaçların terapötik etkilerinin azaltılması ile sonuçlanır (Tao G. ve ark, 2020). İlaçların lipofilik merkezlerinin çoğu metabolizma (biyotransformasyonu) sırasında hidrofilik merkezlere dönüştürülerek, idrar ve/veya safra içerisinde ekskresyonları kolaylaştırılır (Rendic S. ve Guengerich F.P., 2015). Böylece, metabolizma fazında, ilaçların lipofilik yapıları nedeniyle organizmada daha uzun süre kalarak toksisiteye yol açmaları önlenir (Coelho M.M. ve ark, 2021; Coelho M.M.,2021). İlaç metabolizması, çoğu ilaç için, I ve faz II reaksiyonları olmak üzere iki ardışık reaksiyondan oluşur (Jancova P. ve ark,2010).



Şekil 2.1. CYP450 enzimlerinin ilaçların metabolizma fazındaki rolü (Zhao ve ark. 2021’den yararlanarak uyarlanmıştır)

Şekil 2.1’deki sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından katalize edilen Faz I reaksiyonları sırasında, ilaç moleküllerine reaktif veya polar gruplar (-OH, -COOH, -NH₂, -SH) eklenerek oksidasyon, indirgeme ve hidroliz reaksiyonları gerçekleşir. Faz I reaksiyonları sonucu modifiye edilmiş ilaç molekülleri daha sonra, üridin difosfat-glukuronosiltransferazlar, sülfotransferazlar ve glutatyon S-transferazlar gibi çeşitli transferaz enzimleri tarafından katalize edilen Faz II reaksiyonlarında konjugasyona uğrayarak daha polar moleküllere dönüştürülür (Testa B. ve ark,2012). Metabolizma fazında, ilaçların biyolojik olarak etkin (biyoaktivasyon) ya da insan vücudu için toksik olan reaktif metabolitlerine dönüşmesi de mümkündür (Zhao ve ark, 2021).

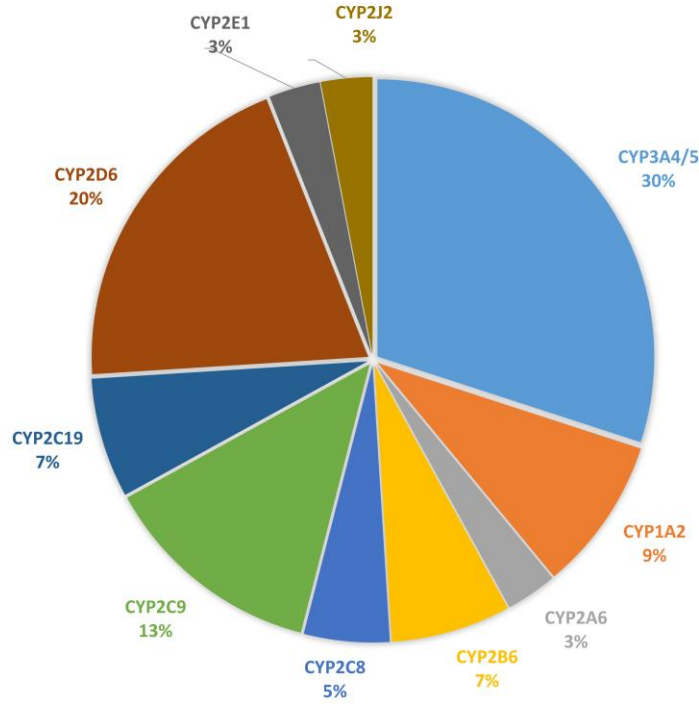
İlaç metabolizması, ilaçların özelleşmiş enzimatik sistemler yoluyla hidrofilitelerinin artırılmasıdır (De Groot M.J.,2006). CYP’ler, enzimatik reaksiyonların %90’ından fazlasında yer alır (Rendic S. ve Guengerich F.P., 2015). İlaç metabolizması ile ilgili olarak, CYP’ler en iyi bilinen enzimlerdir ve esas olarak karaciğerde olmak üzere böbrek, plasenta, adrenal bez, gastrointestinal sistem ve deride de eksprese edilirler (Almazroo, O.A.ve ark, 2017; Danielson P.B, 2002). Bazı bireyler ilaçları nispeten hızlı metabolize ederken, diğer bireylerin aynı ilaçları nispeten yavaş metabolize ettikleri bilinmektedir (Puszekiel A. ve ark, 2021). Metabolizma farklılıkları, özellikle karaciğer ve bağırsaklarda CYP’lerin ekspresyonu ile ilişkilidir (Liu J. ve ark,2021). Genetik ve epigenetik varyantların yanı sıra, cinsiyet, yaş, ek hastalıklara bağlı patofizyolojik faktörler, diyet,

diğer ilaçlara önceden maruz kalma, tütün ve alkol tüketimi gibi bazı çevresel faktörler, CYP'lerin ekspresyonunu ve fonksiyonel aktivitesini değiştirerek ilaç yanıtlarında bireyler arası varyasyonlara katkıda bulunur (Eichelbaum M. ve ark, 2006; Zhao ve ark, 2021). CYP'lerin ilaçlar ve dolaşımdaki metabolitler tarafından inhibe edilmesi veya indüklenmesi, ilaç-ilaç etkileşimi, ilaç-gen etkileşimi (İGE) ve ilaç-ilaç-gen etkileşimi (İİGE) yoluyla tedavi sonuçlarını etkileyebilir (Lin J.H. ve Lu A.Y., 2001).

57 fonksiyonel CYP arasında, CYP1, CYP2 ve CYP3 ailelerine ait izoformlar, klinikte kullanılan ilaçların yaklaşık %80'inin metabolizmasından sorumludur (Şekil 2) (Ingelman Sundberg M, 2004). Bunlar arasında CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ve CYP3A5; CYP3A4 ve CYP2D6, CYP ile ilişkili ilaç metabolizmasının %50'sinden fazlasına katkıda bulunur (Zhao ve ark, 2021). CYP1, CYP2 ve CYP3 ailelerinin her biri oksidatif metabolizma bağlamında farklı özelliklere sahiptir. CYP1A alt ailesi, CYP1A1 ve CYP1A2'yi içerir. CYP1A1, başlıca insan karaciğerinde eksprese edilmekle birlikte, akciğer dokusunda en fazla olmak üzere diğer dokularda da farklı düzeylerde ek ekspresyonlara sahiptir (Shimada T ve ark, 1996). CYP2, CYP'lerin en büyük ailesidir ve CYP2 ailesinden CYP2D6 ve CYP2C9, ilaç metabolizmasına en fazla katkıda bulunanlardır. Çok farklı aktif bölgelere sahip olan her bir CYP2 izoformu tarafından katalize edilen substratlar arasında ya çok az örtüşme vardır ya da hiç yoktur. CYP2D6 bazik molekülleri tercih ederken, CYP2C9 zayıf asit özelliğe sahip bileşikler tercih eder (Zanger U.M. ve Schwab M., 2013). CYP2D6 aktivitesindeki varyasyonlar nedeniyle ortaya çıkan klinik sorunlar, popülasyon genetiğindeki büyük farklılıklar nedeniyle dikkate değerdir. CYP3A alt ailesi, hem ilaç keşfinde hem de geliştirmede önemli bir rol oynar. CYP3A alt ailesi (özellikle CYP3A4 ve CYP3A5), günümüzde kullanılan ilaçların %30'undan fazlasının metabolizmasından sorumludur ve insan vücudunda en fazla bulunan CYP'dir (Zanger U.M. ve Schwab M., 2013). CYP3A4 lipofiliktir, çok çeşitli yapıdaki moleküllere afinite duyar ve aynı anda iki substratı katalizleyebilir.

Son yirmi yılda ilaç yanıtındaki bireysel farklılıkların açıklamasında CYP genlerindeki genetik değişkenlikler büyük önem kazanmıştır (Van Schaik R.H., 2008; Ingelman-

Sundberg M. ve ark, 2007). Son zamanlarda, CYP'lerde, ilaca verilen yanıtı atfedilen, yavaş metabolizörler (YM), ara tip metabolizörler (ATM), hızlı metabolizörler (HM) ve çok hızlı metabolizörler (ÇHM) dahil olmak üzere CYP genlerindeki genetik varyasyonlar üzerine dört tip fenotip tanımlanmıştır. (Riaz S. ve ark, 2019). YM'ler, azalmış enzim aktivitesine neden olan homozigot aleller ya da genin tamamen silinmesi nedeniyle, normal bir ilaç dozunda genellikle daha fazla advers reaksiyonlara maruz kalır (Foster A. ve ark, 2007). IM, varyant alel için heterozigottur. HM'nin işlevsel olarak yetkin iki aleli vardır (Zanger U.M. ve Schwab M., 2013). Aynı alel üzerinde iki veya daha fazla aktif gene sahip ÇHM'lerde ise, genellikle normal ilaç dozlarında terapötik yanıt azalmıştır (Zanger U.M. ve Schwab M., 2013). Bu nedenle, CYP genlerindeki genetik polimorfizmlerin analizi, ilaçlara verilen terapötik yanıtların ve advers reaksiyonların tahmin edilmesi açısından ilaç dozlarının optimizasyonunda fayda sağlayabilir (Ingelman-Sundberg M. ve ark, 2007).



Şekil 2.2. CYP450 izoformlarının ilaç metabolizmasına katkılarının yüzdeleri (Zhao ve ark. 2021'den yararlanarak uyarlanmıştır)

CYP aracılı ilaç metabolizmasındaki bireyler arası değişkenlik çevresel faktörlerden de etkilenebilir. CYP2 ailesindeki bazı CYP'ler genellikle yaşla birlikte daha fazla değişir (Miksys S. ve Tyndale R.F., 2013). CYP2D6 aktivitesi genellikle doğumda daha yavaş olduğu, 65 yaşında en yüksek seviyelere ulaşana kadar yaşla birlikte kademeli olarak arttığı gösterilmiştir (Mann A. ve ark, 2012). Yaşa ek olarak, diğer bir yaygın intrinsik faktör olarak hastalıklar da CYP2D6 aktivitesi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilirler (Banerjee B.D. ve ark, 2019). Sigara ve beslenme de CYP enzim aktivitesini değiştirebilmektedir (El-Boraie A. ve Tyndale, R.F., 2021; Zarezadeh M. ve ark, 2021). Sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha yüksek CYP2D6, CYP2E1 ve CYP2B6 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (McMillan D.M. ve Tyndale R.F., 2018; Miksys S. ve ark, 2003). Sigara içilmesine ek olarak, diyetteki bazı kimyasallar da CYP'lerin katalitik aktivitesini düzenleyebilir. Örneğin, gıdalardaki doymamış yağ asitleri, karaciğerde CYP'lerin ekspresyonunu artırabilir (Sarparast M. ve ark, 2020) ya da diyetteki protein, C vitamini, kalsiyum veya magnezyum eksiklikleri bazı ilaçların metabolizma CYP'lerin aktivitesini azaltabilir (Hayashi T. ve Harada N., 2014; Saito ve ark, 2006; Van Heesjwick R.P. ve ark, 2005). CYP3A, şalgam, ıspanak, pirinç gibi gıdalar tarafından indüklenebilir ve fenasetinin ilk geçiş etkisinin artmasına neden olur (Chun Y.J. ve ark, 2006). Aksine, CYP3A, biyoflavonoidler ve naringin açısından zengin greyfurt suyu tarafından inhibe edilebilir ve bu da felodipin, nifedipin, midazolam ve siklosporinin ilk geçiş etkisinde azalmaya yol açar (Chen M. ve ark, 2018).

CYP enzimleri ilaç moleküllerinin hem substrat olarak bağlanabildiği aktif bölgeleri hem de seçici olarak indükleyebildiği veya inhibe edebildiği allosterik bölgeleri içerirler (Guengerich F.P. ve ark, 2018). CYP indüksiyonunun veya inhibisyonunun, İİE'nin altında yatan majör bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (Shen C. ve Meng Q., 2012; Kumar S. ve ark, 2012). Bu mekanizmanın süreci spesifik olmakla birlikte aynı zamanda karmaşıktır. Çünkü CYP enzimlerinin birden fazla substrat bağlayabilirlikleri ve bağlanmanın birden fazla adımda gerçekleşmesi, CYP'leri indüklenmeye veya inhibe edilmeye duyarlı hale getirmektedir (Wienkers L.C.ve Heath T.G., 2005). Ayrıca metabolizma ara ürünleri CYP'ler üzerinde indüksiyon veya inhibisyon oluşturarak, aynı CYP'ler tarafından katalize edilen ilaçların metabolizmasını değiştirebilirler (Trieu L. ve

Murray M. 2000). Ek olarak, CYP'lerin ekspresyonunu ve aktivitesini etkileyen genetik varyantlar, hem İİE hem de İGE üzerinde kümülatif bir etki ile İİGE aracılığıyla İİE üzerinde bir etkiye sahip olabilir (Türk D. ve ark, 2000; Verbeurgth P. ve ark, 2014).

CYP inhibisyonu genellikle indüksiyondan daha yaygındır. Metabolizma bazlı İİE için temel bir mekanizma olarak kabul edilir ve genellikle aynı CYP bağlama bölgesi için başka bir ilaçla kompetisyonu içerir (Kumar S. ve ark, 2012; Kalra B.S., 2007). CYP inhibisyonu, klinik olarak kullanılan tüm ilaçların biyotransformasyonunu veya klerensini yavaşlatabilir, ilacın daha yüksek plazma seviyelerine neden olabilir, terapötik yanıtları ve advers ilaç reaksiyonların görülme ihtimalini artırabilir (Kumar S. ve ark, 2012; Kalra B.S., 2007).

2.6. Proton Pompa İnhibitörlerinin Metabolizması

Sitokrom P450 (CYP450) enzimleri, ilaçların çoğunun metabolizmasından sorumludur ve biyoyararlanım, eliminasyon ve ilaç-ilac etkileşimlerinde önemli rollere sahiptir. PPI'ler esas olarak CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilir; CYP2C19 ve CYP3A4/5, PPI'lerin hidrosilasyonu ve sülfoksidasyonuna aracılık eden CYP süper ailesinin iki ana izoenzimidir (Sapone A., 2003). Bu enzimler insanlarda eksprese edilir ve PPI'lerin farmakokinetik (FK) profillerini önemli ölçülerde etkileyebilir (Robinson M. ve Horn J., 2003).

Etnik popülasyonlar arasında *CYP2C19* genotip ve fenotiplerinin dağılımı farklılıklar göstermektedir. *CYP2C9* genindeki varyantlar için *1 alleli normal, *17 alleli artmış, *2 ve *3 allelleri ise azalmış fonksiyonla sonuçlanır. *CYP2C19*'da *1/*1 genotipi taşıyan bireyler hızlı metabolizör, *17/*17 ya da *1/*17 genotipi taşıyan bireyler çok hızlı metabolizör, *2/*2, *3/*3 ya da *2/*3 genotipi taşıyan bireyler ise yavaş metabolizör olarak adlandırılır (Furuta ve ark, 2012). Yapılan çalışmalarda *CYP2C19* polimorfizmleri ile omeprazol, rabeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün farmakokinetik özellikleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Furuta ve ark, 2012).

Literatürde, PPI'lere verilen farmakolojik yanıtların *CYP2C19/CYP3A4* polimorfizmlerine bağlı olarak bireyler arası değişkenlik gösterdiğini bildiren çalışmalar

yer almaktadır (Sahara ve ark, 2015). CYP2C19 polimorfizmlerinin farmakolojik parametreler üzerindeki etkilerinin PPI'ler arasında farklılıklar gösterdiği görülmüştür (omeprazol> lansoprazol> pantoprazol> rabeprazol> ilaprazol). CYP2C19 genotipleri arasındaki en belirgin farklılık, farmakokinetik özelliklerinde ve buna bağlı olarak klinik etkililiktir. Omeprazolün S-izomeri olan esomeprazolün farklı CYP2C19 genotipleri arasında daha stabil plazma konsantrasyonları oluşturması, klinik olarak CYP2C19 polimorfizmine daha az duyarlı olması ile sonuçlanmaktadır (Hunfeld ve ark, 2010). Yine CYP450 enzimleri dışında da metabolize olabilen rabeprazolün, farklı CYP2C19 genotipleri arasında farmakokinetik parametrelerde ve asit baskılayıcı etkide daha az farklılıklara sahip olduğu görülmüştür (Sugimoto ve Furuta, 2014).

2.6.1.Omeprazol

Birinci kuşak PPI'ler arasında yer alan omeprazol, gastrik asitle ilişkili hastalıklarda en fazla çalışılan PPI'dir (Yang Z.C. ve ark, 2016). Büyük oranda CYP2C19 ile hidroksi-omeprazole dönüştürülürken, bir kısmı da CYP3A4 ile omeprazol-sülfona ve yine CYP2C19'la hidroksi-omeprazolsülfona dönüştürülür (Litalien C. ve ark, 2005). Ek olarak omeprazol için FK/FD (farmakodinami) parametreler ve klinik etkinlik de CYP2C19 genotipi ile ilişkilidir. Tek doz oral omeprazol uygulamasından sonra CYP2C19 yavaş metabolizörler ve homozigot hızlı metabolizörler arasında FK parametrelerin ve FD özelliklerin belirgin olarak farklı olduğu gösterilmiştir (Shirai N. ve ark, 2001; Hu X.P. ve ark, 2007).

Oral tek doz omeprazol uygulamasından sonra eğri altında kalan alanın (EAA) homozigot HM'lerde ZM'lere göre çok daha düşük ölçüldüğü; EAA ile tutarlı olarak homozigot HM'lerde omeprazolün maksimum plazma konsantrasyonunun (C_{max}) daha düşük, eliminasyon yarılanma ömrünün (t_{1/2}) daha kısa, klerensinin daha hızlı olduğu görülmüştür (He Jian Zhang ve ark, 2020). Omeprazol intravenöz tek doz uygulandığında ise CYP2C19 genotipleri arasındaki EAA farkın azaldığı görülmüştür (Wang Y. ve ark, 2010; Uno T. ve ark, 2007). Farklı CYP2C19 genotipleri arasında oral dozlamadan sonra EAA oranlarındaki farkın intravenöz dozlamadan sonra görülenden daha fazla olması,

intravenöz form kullanıldığında omeprazolün absorpsiyonunda formülasyonlar arası ve bireyler arası farklılıkların olmaması ile açıklanabilir (He Jian Zhang ve ark, 2020).

2.6.2.Lansoprazol

Benzimidazol yapıdaki bir başka birinci jenerasyon PPI olan lansoprazol; *H.pylori* enfeksiyonu, gastroözofageal reflü ve asitle ilişkili diğer bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bian Y. ve Zhong M., 2017). Lansoprazol ve metabolitlerinin farmakokinetik özelliklerinde, bireyler arasında CYP450 genetik polimorfizmlerinden kaynaklanan önemli farklılıklar görülür (He Jian Zhang ve ark, 2020).

Lansoprazol büyük oranda CYP2C19 ile 5-hidroksi lansoprazole ve sonrasında 5-hidroksi lansoprazol sülfona dönüştürülürken, bir kısmı da CYP3A4/5 ile lansoprazol sülfona dönüştürüldükten sonra CYP2C19 ile 5-hidroksi lansoprazol sülfona dönüştürülür. Oral uygulamada lansoprazolün hidroksilasyonu CYP2C19 polimorfizminden daha çok etkilenir. CYP2C19 için yavaş metabolizörlerde eğri altında kalan daha büyük, yarılanma ömrü ise ($t_{1/2}$) daha uzundur (Xu H.R. ve ark, 2010; Sakai T. ve ark, 2001; Ieiri I. ve ark, 2001). Yavaş metabolizörlerde, lansoprazolün ana metabolitlerinden lansoprazol sülfona dönüşümünde metabolik hız yüksek 5-hidroksi lansoprazole dönüşümü hızı ise yavaştır. Yavaş metabolizörlerde lansoprazolün lansoprazol sülfona dönüşümündeki metabolik hız, hızlı metabolizörlerdekiye kıyasla 12.6 kat daha hızlıdır (Xu H.R. ve ark, 2010, Zhang D. ve ark, 2013; Zhang D. ve ark, 2011). CYP2C19 için yavaş metabolizörlerde lansoprazol sülfonun maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (t_{max}) 4 saat iken, hızlı metabolizörlerde 0.76 saattir. Özellikle CYP2C19 için yavaş metabolizörlerde lansoprazol sülfonun eğri altında kalan alanı ve Cmax değerlerinin hızlı metabolizörlere kıyasla 75.1 ve 8.7 kat daha yüksek olması, CYP2C19 polimorfizmlerinin lansoprazolün metabolik sürecinde oldukça önemli olduğu anlamına gelmektedir. Lansoprazol klerensinin yavaş metabolizörlerde düşük olmasının yanısıra homozigot HM'ler ve heterozigot HM'ler arasında önemli bir farklılık görülmemiştir (Xu H.R. ve ark, 2010; Yasui Furukori N. ve ark, 2004; Ieiri I. ve ark, 2001; Sakurai Y. ve ark, 2007). Farklı CYP2C19 genotipleri arasında tekrarlanan oral dozlarda küçük farklılıklar görülmekle

birlikte, hızlı metabolizörlere kıyasla yavaş metabolizörlerde eğri altında kalan alan yine daha yüksek bulunmuştur (He Jian Zhang ve ark, 2020).

Lansoprazolün intravenöz tek doz uygulamasından sonra da CYP2C19 için yavaş metabolizörlerde EAA ve $t_{1/2}$ değerlerinin hızlı metabolizörlerdekine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür (Zhang D. ve ark, 2012).

2.6.3.Pantoprazol

Benzimidazol yapıda bir PPI olan pantoprazol, klinikte gastrik asit inhibisyonunda ve gastroözefagal reflü, peptik ülser ve *H.pylori* enfeksiyonu tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Furuta T. ve ark, 2009; Shi S. ve ark, 2008). CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Tek bir oral pantoprazol dozundan 3 saat sonra pantoprazol kan konsantrasyonunun, CYP2C19 yaygın tipine kıyasla hızlı metabolizör fenotipine neden olan CYP2C19 *17/*17 genotip taşıyıcılarında önemli derecede daha düşük olduğu görülmüştür. Yavaş metabolizör fenotipine neden olan CYP2C19 *2/*2 alele sahip gönüllülerde ise, EAA'da % 506 artış ve $t_{1/2}$ 'de % 572 uzama görülmüştür. En düşük klerens *2/*2 genotipi taşıyıcılarında (3.68 L / s), en yüksek klerens ise *17/*17 genotipine sahip bireylerde (31.13 L / s) gözlenmiştir (Gawronska- Szklarz B. ve ark, 2012). Pantoprazol oral uygulanmasından sonra YM'lerde homozigot HM ve heterozigot HM'lere kıyasla Cmax ve EAA değerlerinin daha yüksek olduğu, ancak bu farkın lansoprazol ve omeprazole kıyasla daha az olduğu görülmüştür (Gawronska- Szklarz B. ve ark, 2012; Deshpande N ve ark, 2016). Deshpande ve ark, Asyalı bireylerde pantoprazolün oral uygulamasından sonraki 5. günde ölçülen EAA değerlerinin YM'de en yüksek, ÇHM'lerde ise en düşük olduğunu bildirmişlerdir (Deshpande N ve ark, 2016). Bu veriler, Beyaz ırkta tek bir pantoprazol uygulamasından sonra yapılan gözlemlerle uyumludur (Gawronska- Szklarz B. ve ark, 2012).

2.6.4.Rabeprazol

Benzimidazol yapıdaki ikinci jenerasyon bir PPI olan rabeprazol; omeprazol ve lansoprazol gibi birinci jenerasyon PPI'ne göre, intragastrik pH'yı daha hızlı artırarak ve daha güçlü antisekretuar aktivite göstererek mide asidi sekresyonunun daha iyi kontrol

edilmesini sağlar (Sugimoto M. ve ark, 2014; Savarino E. ve ark, 2016; Shin J.S. ve ark, 2014). Rabeprazol; lansoprazol, omeprazol ve pantoprazole göre doz sonrası 24 saatte daha iyi bir asit kontrolüne ve anlamlı olarak daha uzun intragastrik pH> 4 süresine sahiptir (Pantoflickova D. ve ark, 2003). Ek olarak, intragastrik pH üzerinde ilk dozlama gününde yapılan gece pH ölçümleri, pantoprazol veya omeprazolün standart dozları ile elde edilenden daha üstün bir etkinin ortaya konduğunu göstermiştir (Pantoflickova D. ve ark, 2003). Aynı araştırmacıların yaptığı bir önceki çalışmada EAA oranları; düşük- (10 mg), orta- (20 mg) ve yüksek doz (40 mg) gruplarında değerlendirilmiş ve EAA oranları, rabeprazolün tek bir intravenöz enjeksiyonundan sonra (1. günde) veya 5 gün boyunca tekrarlanan dozlarından sonra sırasıyla 1: 1.9: 3.6 ve 1: 1.8: 3.4 olarak bulunmuştur (Wang Y. ve ark, 2011). Ek olarak, yüksek doz grubunun en uzun pH> 4 ve pH> 6 tutma sürelerine sahip olmasının yanısıra, düşük doz grubu en kısa pH> 4 ve pH> 6 tutma süresine sahiptir. Bu sonuçlar, diğer PPI'lerine benzer şekilde rabeprazolün FK / FD'sinin konsantrasyona bağlı olarak değiştiğini, daha yüksek EAA ve Cmax değerleri ile daha yüksek 24 saatlik intragastrik pH değerleri elde edildiğini göstermiştir (Sun LN. ve ark, 2017; Kita T. ve ark, 2002; Tammara B.K. ve ark, 2011; Savarino V., 1998). Rabeprazolün büyük oranda enzimatik olmayan bir yolakla tiyoeter rabeprazole metabolize olduğu, çok az bir kısmının ise CYP2C19 ve CYP3A4'le ile metabolize edildiği bildirilmiştir (Hu Y.M. ve ark, 2005; Wang Y. ve ark, 2011). Tiyoeter-rabeprazol daha sonra, stereoselektif olarak yeniden (R)-rabeprazole oksitlenir. Bu nedenle, rabeprazolün asit baskılayıcı etkisinin, diğer PPI'lere kıyasla CYP2C19 genotip fenotipinden veya genotip durumundan daha az etkilendiği düşünülmektedir. Sağlıklı gönüllülerde (YM'lere karşı homHM'ler), tek bir oral doz uygulamasından sonra rabeprazolün (20 mg) EAA oranının 3,3 olduğu, omeprazolün (20 mg) EAA oranının ise 10,7 olduğu bildirilmiştir (Sakai T. ve ark, 2001). Gastroözofageal reflü hastalarında rabeprazolün (20 mg) yaklaşık 2 aylık oral uygulamasından sonra EAA oranın (YM'lere karşı homozigot HM'ler) 1,2 olarak bulunmuştur (Sakai T. ve ark, 2001). Hu ve arkadaşlarının; rabeprazolün asit baskılayıcı etkinliğinin CYP2C19 polimorfizmlerinden önemli ölçüde etkilenmediğini ancak rabeprazolün FK özelliklerinin, kısmen CYP2C19 genotipine bağlı olduğunu göstermelerinin yanısıra Shimatani ve ark, rabeprazolün asit bakılama potensinin

CYP2C19 polimorfizmlerinden biraz da olsa etkilendiğini bildirmiştir (Hu YM. ve ark, 2005; Shimatani T. ve ark, 2004).

2.7. Polifarmasi ve İlaç-İlaç Etkileşimleri

Polifarmasi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından birçok ilacın aynı zamanda uygulanması veya fazla sayıda ilacın verilmesi olarak tanımlanmaktadır (<https://www.who.int/iris/handle/10665/68896>, Erişim tarihi: 17 Ekim 2019). Birden fazla komorbiditesi olan hastalarda çok fazla sayıda ilacın aynı zamanda uygulanması haklı gösterilebilirken, bazen de polifarmasi kaçınılabılır olabilecek uygunsuz ilaç reçetelerinden kaynaklanmaktadır (<https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/>, Erişim tarihi: 17 Ekim 2019).

Literatürde, polifarmasinin uygunsuz ilaçların kullanımını artırdığı ve özellikle ileri yaştaki yetişkinlerde bazı temel ilaçların yetersiz kullanımına yol açtığı bilinmektedir. Buna ek olarak, polifarmasi terapötik uygulamaları zorlaştırabilmekte ve ilaç-ilaç etkileşimlerine, yan etkilere ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olarak tedaviye uyumu azaltmakta, morbidite ve mortalite oranlarını, bakım verenlerin yükünü artırmaktadır. Aynı zamanda hem ileri yaştaki yetişkinler üzerinde hem de sağlık sistemi üzerinde büyük bir mali yük oluşturmaktadır (Vonbach ve ark, 2008).

Birçok çalışma polifarmasiyi; polifarmasi ile ilişkili sağlık ve ekonomik yükler nedeniyle, sayı ve belirtilen ilaçlar açısından tanımlamış ve bu durumla hangi faktörlerin ilişkili olduğunu araştırmıştır. Literatürden elde edilen polifarmasi tanımları yazarlara, çalışılan popülasyonlara veya tıbbi alanlara göre farklılık göstermektedir. Ancak yazarların tümü polifarmasiyi aynı zamanda birçok ilacın verilmesi veya fazla sayıda ilacın verilmesi olarak tanımlayan DSÖ tanımını kısmen veya tamamen kullanmaktadır.

DSÖ'nün polifarmasi tanımı ise zaman kavramı önerir. Göz önünde bulundurulmuş zaman penceresine veya döneme göre üç ana polifarmasi göstergesi türü tanımlanabilir: kümülatif polifarmasi, sürekli polifarmasi ve eşzamanlı polifarmasi (Fincke ve ark, 2005):

- Kümülatif polifarmasi, belirli bir zaman aralığında alınan tüm farklı ilaçların toplamına karşılık gelir. Kullanım süresi ne olursa olsun tüm ilaçları dikkate alır (Fincke ve ark, 2005). Bu durumda, tahmini prevalans zaman penceresinin uzunluğuna göre değişir, yani süre ne kadar uzun olursa prevalans o kadar yüksek olur (Hovstadius ve ark, 2009).

- Sürekli polifarmasi, kümülatif polifarmasiye benzer ancak; en az iki ayrı zaman penceresi gerektirir. İlaçlar, bu tahminde dikkate alınması için her iki zaman penceresinde de görünmelidir, çünkü bu iki zaman penceresi arasındaki toplam süre içinde sürekli olarak alındıkları anlamına gelir (Fincke ve ark, 2005).

- Eşzamanlı polifarmasi, belirli bir günde kullanılan ilaçların toplamı ile değerlendirilir. Ya doğru ilaç sayısına ya da bir dönem boyunca kullanılan ortalama ilaç sayısına karşılık gelebilir. Bu gösterge her takip günü uygulanabileceğinden, ilaç değişikliklerini takip etmek ve bir hastayı polifarmasi statüsüne götürebilecek geçici etkileri belirlemek mümkündür (Fincke ve ark, 2005; Bjerrum ve ark, 1998; Slabaugh ve ark, 2010).

Bir kişi ne kadar çok ilaç alırsa, ilaç-ilac etkileşimi riski o kadar artar. Genel olarak, ileri yaştaki hastalar, daha fazla komorbid durumlara sahip olduklarından daha fazla ilaç kullanmaktadır (Guthrie ve ark, 2015; Morgan ve ark, 2012). Onaylanmış ve onaylanmamış endikasyonlarda kullanılan ilaçların sayısı yaşla artmaya devam ettikçe, ilaç metabolize eden enzimleri ve ilaç taşıyıcı proteinleri içeren potansiyel etkileşimlerin sayısı da artmaktadır.

Metabolizör enzimlerden CYP450 ailesi, geniş bir substrat spesifikliğine sahiptir ve İİE'leri için ana hedeflerdir (Hollenberg, 2002). Örneğin, karaciğer ve bağırsakta eksprese edilen CYP3A ailesi, yakın zamanda onaylanmış ilaçlar arasındaki İİE'lerinin yaklaşık üçte ikisinde yer almaktadır (Yu ve ark, 2018). İlaç etkileşimleri CYP450 enzimleri üzerinde inhibe edici veya indükleyici etkiler yoluyla toksisiteye veya terapötik etkinliğin azalmasına neden olabilir (Van der Hooft ve ark, 2008). UDP-glukuronoziltransferazlar (UGT'ler) da İİE'lerinde yer alır, daha az inhibitör ve indükleyici olan bu etkileşimler, daha düşük inhibitör afinitesi nedeniyle daha az yaygındır (Williams ve ark, 2004;

Yoshida ve ark, 2017). Bu nedenle, UGT aracılı İİE'ler nadiren 2 kattan daha büyük bir biyoyararlanıma neden olabilir (Williams ve ark, 2004).

Taşıyıcı protein aracılı İİE'ler ilaç dağılımını ve atılımını etkileyebilir (Yoshida ve ark, 2017). FDA ve Uluslararası Taşıyıcı Konsorsiyumu (ITC) ilaç taşıyıcı proteinleri, organik anyon taşıma polipeptitleri (OATP'ler), organik anyon taşıyıcıları (OAT'ler), organik kation taşıyıcıları (OCT'ler), meme kanseri direnç proteini (BCRP), p-glikoprotein (P-gp) ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteinleri olarak sıralamışlardır (Yoshida ve ark, 2017; Hillgren ve ark, 2013). Taşıyıcılar geleneksel olarak İİE'ler alanında metabolizör enzimlerden daha az dikkat çekerken, taşıyıcı proteinlerle İİE'lere odaklanan makalelerin artması, bu alandaki artan ilgi düzeyini göstermektedir. (Hillgren ve ark, 2013; Shitara ve Sugiyama, 2006; Kallikokoski ve Niemi, 2009; Keogh, 2012).

2.8. PPI'lerle görülen ilaç-ilac etkileşimleri

PPI'ler pariyetal hücre yüzeyinde bulunan hidrojen-potasyum ATPaz (H/K-ATPase) pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanıp onu inhibe ederek gastrik asit sekresyonunu etkili bir şekilde bloke eder ve mide sıvısı sekresyonunu, özellikle de mide pariyetal hücrelerinin asit sekresyonunu inhibe ederek gastrik pH'ı artırır (>4) (Shin JM. ve Sachs G., 2008). PPI'ler, pariyetal hücrelerin salgı kanalikülünün asidik alanında biriken zayıf bazlardır (pKa 3.8 ve 4.9 arasındadır) (Shin JM ve Kim N., 2013). Özellikle kanamalı ülserler, peptik ülserler, gastroözofageal reflü hastalığı, Zollinger-Ellison sendromu ve Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi olmak üzere birçok hastalıkta endikedir (Scarpignato C. ve ark, 2016; Barkun AN. ve ark, 2019). PPI'lerle ilgili çok sayıda ilaç-ilac etkileşimi tanımlanmıştır (Johnson DA. ve ark, 2017; Patel D. ve ark, 2020). PPI'lerin kullanımı ile gastrik pH'nın artması, diğer ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını değiştirebilir. Ayrıca, PPI'ler CYP450 enzimlerinde, çoğunlukla sitokrom P450 2C19 (CYP2C19) ve daha az ölçüde sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) üzerinden diğer ilaçlarla yarışa girerek onların metabolizmalarını değiştirebilirler (de Waal T. ve ark, 2020; El Roubi N. ve ark, 2018).

2.8.1. Antifungaller

Lexicomp® Drug Interactions veritabanına göre PPI'lerle antifungal ilaçlar arasındaki İİE dereceleri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Posakonazol ile omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol birlikte kullanıldığında, D derecesinde İİE görülmekte ve tedavinin değiştirilmesi önerilmektedir. Bu etkileşim PPI'lerin gastrik asit salıverilimini inhibe etmeleri sonucu mide pH'sının artmasına bağlı olarak posakonazol absorpsiyonunun ve buna bağlı olarak posakonazolün klinik etkililiğinin azalması sonucu oluşmaktadır.

PPI'ler, gastrik asit baskılayıcı etkileri nedeniyle sistemik antifungallerin biyoyararlanımını azaltabilir (Albengres E. ve ark,1998). Örneğin itrakonazol, pH'a bağlı çözünürlüğe sahip geniş spektrumlu bir antifungaldır ve çözünmesi/absorpsiyonu asidik bir gastrik pH gerektirir (Fotaki N. ve Klein S.,2013). Bu nedenle itrakonazolün herhangi bir PPI uygulamasından en az 2 saat önce veya 2 saat sonra kullanılması önerilir (Hilton JF. ve ark, 2013).

Vorikonazol, özellikle onu karaciğerde inaktif metabolitine dönüştüren CYP2C19 nedeniyle hastalar arasında önemli farmakokinetik değişkenliği olan bir başka geniş spektrumlu antifungal ajandır (Zonios D. ve ark, 2014). CYP2C19, önemli bir genetik polimorfizme sahiptir ve PPI'ler tarafından inhibe edilebilir (Modak AS. ve ark, 2016). Lansoprazol ve omeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe ederek vorikonazol ile etkileşime girerler ve vorikonazolün plazma konsantrasyonlarını artırırılar (Wood N. ve ark, 2003; Blanco Dorado S. ve ark, 2020).

PPI'ler ile aynı anda reçetelenmesinin flukonazol biyoyararlanımı üzerinde önemli bir etkisi açıklanmamıştır. Ancak, Lu ve ark. PPI'ler ve flukonazol arasında sinerjistik etkiler tanımlanmıştır: PPI'ler, in vitro olarak flukonazolün minimal inhibitör konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir ve dirençli *Candida albicans*'ın flukonazole duyarlılığının artmasına yol açabilir. İn vivo olarak, PPI ve flukonazol kombinasyonu, enfekte *Galleria mellonella* larvalarının hayatta kalma oranını flukonazol monoterapi grubuna kıyasla iki kat uzatmıştır. Bu sinerjistik etki, *Candida albicans*'ın direnç

mekanizmalarından biri olan akış pompası aktivitesinin PPI kaynaklı baskılanmasıyla açıklanabilir (Lu M. ve ark, 2020).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada esomeprazol (3 gün boyunca günde 40 mg, posakonazolden 2 gün önce başlayarak) ile 400 mg'lık tek bir posakonazol (süspansiyon) dozu uygulandığında, ortalama posakonazol Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla %46 ve %32 oranında azalmıştır (Krishna G. ve ark, 2009). Profilaktik posakonazol alan 72 hastadan alınan verilerin analizinde, PPI'lerin eş zamanlı kullanımının daha düşük posakonazol konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu belirlenmiştir (Dolton MJ. ve ark, 2012). Posakonazolle yapılmış retrospektif bir çalışmada da kalp nakli hastalarında PPI kullanımının, daha düşük posakonazol seviyeleri ve antifungal profilaksiste etkililiğin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Shields RK. ve ark, 2011). Başka bir retrospektif kohort çalışmada, PPI ile birlikte kullanıldığında posakonazolün minimum kararlı durum konsantrasyonunda %45'lik bir azalma bulunmuştur (Kohl V. ve ark, 2010). Ayrıca, profilaktik posakonazol alan 84 hastadan elde edilen veriler ile geliştirilen farmakokinetik posakonazol modelinde, pantoprazolün eş zamanlı kullanımının posakonazolün oral klerensinde 1,6 katlık anlamlı bir artışla ilişkili olduğunu belirlemiştir (Welravens J. ve ark, 2011).

Tablo 2.1. Proton pompa inhibitörleri ile antifungal ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları

PPI	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Flukonazol	C	C	-	B	-
	CYP2C19 inhibisyonu ile flukonazolün serum konsantrasyonunda artma				
Vorikonazol	C	C	C	C	C
	CYP2C19, 3A4, 2C9 inhibisyonu ile vorikonazolün serum konsantrasyonunda artma				
Posakonazol	D	D	D	D	D
	Gastrik pH artışı nedeniyle posakonazolün absorpsiyonunda azalma				
İtrakonazol	D	D	D	D	D
	Gastrik pH artışı nedeniyle itrakonazolün absorpsiyonunda azalma				

2.8.2. Antibiyotikler

Lexicomp® Drug Interactions veritabanına göre PPI'lerle antibiyotikler arasındaki İİE dereceleri Tablo 2.2.'de özetlenmiştir. PPI'lerin gastrik pH'da artış oluşturmaları nedeniyle, PPI'ler oral yoldan uygulanan sefditoren, sefuroksim ve sefpodoksimin absorpsiyonlarını azaltırlar. Bu nedenle sefditoren ve sefuroksimin PPI'lerle birlikte kullanılması X derece etkileşim nedeniyle kontrendike olup, sefpodoksime uygulandıklarında ise C derecesinde İİE görüldüğünden tedavinin izlenmesi gerekmektedir.

Tablo 2.2. Proton pompa inhibitörleri ile antibiyotik ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları

PPI	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Sefditoren	X	X	X	X	X
	Gastrik pH artışı nedeniyle sefditorenin absorpsiyonunda azalma				
Sefuroksim	X	X	X	X	X
	Gastrik pH artışı nedeniyle sefuroksimin absorpsiyonunda azalma				
Sefpodoksım	C	C	C	C	C
	Gastrik pH artışı nedeniyle sefpodoksimin absorpsiyonunda azalma				

Proton pompası inhibitörlerinin sefditoren üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Bununla birlikte, sefditorenin (400 mg) bir histamin H2 reseptör antagonisti (H2RA) olan famotidin (20 mg) ile birlikte uyguladığında Cmaks ve EAA'yı sırasıyla %27 ve %22 azaltmıştır (<http://www.uptodate.com>, Erişim tarihi: 27 Mart 2023). Bu etkileşimin mekanizması gastrik pH'ta proton pompası aracılı artışların muhtemelen sefditoren absorpsiyonunun azalmasından kaynaklanmaktadır.

Sefuroksim ve PPI'lerin birlikte kullanımı klinik bir çalışmada değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, 6 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir ön çalışmada, ranitidin ve sodyum bikarbonat kombinasyonu ile birlikte uygulandığında sefuroksimin (1.000 mg sefuroksim aksetil tek doz olarak verilen) EAA'sı %60'tan fazla azalmıştır (Sommers DK. Ve ark, 1984). Yine, 7 diyaliz hastasında yapılmış bir farmakokinetik analizde, sefuroksim aksetilden (1.000 mg tek doz) önce uygulanan alüminyum hidroksitin (1.000 mg tek doz), sefuroksimin maksimum serum konsantrasyonu veya EAA üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Brink HS. ve ark, 1994). Sefuroksim aksetil prospektüsünde, mide asiditesini azaltan ilaçların sefuroksimin biyoyararlanımını azaltabileceğinden, sefuroksim aksetil ve proton pompası inhibitörlerinin birlikte kullanımından kaçınılması gerektiği belirtilmektedir (<http://www.uptodate.com>, Erişim tarihi: 27 Mart 2023).

PPI'ler, özellikle *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisi için sıklıkla güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan makrolid grubunda yer alan klaritromisin ile birlikte uygulanır (Kapetas AJ. ve ark, 2021). Omeprazol ve klaritromisinin birlikte kullanımı, hem klaritromisin hem de omeprazolün plazma konsantrasyonlarını artırabilir (Calabresi L. ve ark, 2004). Saito ve arkadaşları lansoprazolün biyoyararlanımının klaritromisin tedavisi sırasında P-glikoproteininin inhibisyonu yoluyla bir dereceye kadar artabileceğini bildirirken, Cao ve arkadaşları ortalama C_{max}'ın % 24,9 oranında azaldığını bulmuşlardır (Saito M. ve ark, 2005; Cao S. ve ark, 2012).

2.8.3. Antiviraller

Doravirin, 2018'den beri piyasada insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan hastaların tedavisi için yeni bir, nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörüdür (Offman E. ve ark, 2013; Colombier MA. ve Molina JM, 2018). Sağlıklı gönüllülerde yürütülen açık etiketli bir çalışmada, pantoprazolün birlikte uygulanması doravirinin maksimum plazma konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı olmayan %12'lik bir azalmaya yol açmıştır ve bu sonuçlar doravirin ile asit baskılayıcı ajanların kullanımını desteklemektedir (Khalilieh SG. ve ark, 2019).

Ritonavir 1999'dan beri kullanılan, genellikle diğer proteaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılan bir HIV proteaz inhibitörüdür. Katı bir dispersiyon olarak formüle edilmiş, pH'a bağlı çözünürlüğe sahip lipofilik bir bazdır (pKa 2.6). Van den Abeele ve ark. çapraz geçişli dizayna sahip bir çalışmada, PPI'lerle ön tedavinin ritonavirin gastrik çözünürlüğünde bir düşüşe yol açtığını, on kat daha düşük medyan ilaç çözünürlüğü ve katı ilaç maddesinin midede kalıcılığını sağladığını göstermiştir (Van Den Abeele J. ve ark, 2020). Başka bir çapraz geçişli çalışmada, de Waal ve ark, sağlıklı gönüllülerde bir PPI olan esomeprazol ile üç günlük ön tedavinin ritonavirin plazma konsantrasyonlarını %40 oranında azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada, gastrik rezidüel hacim ve gastrik sıvı hacmi sırasıyla %41 ve %44 azalırken, duodenal sıvı hacmi %33 azalmış ve yazarlar bunun emilebilen ritonavir miktarını sınırlayabileceğini öne sürmüşlerdir (de Waal T. ve ark, 2020).

2.8.4. Antiparaziter ilaçlar

Hidroksiklorokin sıtma ve inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca 2020 yılında pandeminin başlangıcında koronavirüs hastalığı (COVID-19) için potansiyel olarak etkili bir ilaç olarak kabul edilmiştir. Hidroksiklorokin, asidik ortamda çözünürlüğü yüksek olan zayıf bir bazdır. Göreceli biyoyararlanımda bireyler arası önemli değişkenlik bildirilmiştir (Tett S. ve ark, 1996). Sağlıklı gönüllülerde yapılan randomize, paralel bir ilaç-ilac etkileşim çalışması, hidroksiklorokin EAA/0-72saat ve Cmaks'ının, pantoprazol kullanmayan ve pantoprazol kullanan gruplar arasında farklılık göstermediğini bulmuştur (aritmetik ortalama; EAA0-72sa, 7649 ng/ml • saat ve 8429 ng/ml • h, P=0.50; Cmaks, 448 ve 451.5 ng/mL, P=0.96) (Stoll F. ve ark., 2022). Bu sonuçlar, PPI kullanımının kan hidroksiklorokin konsantrasyonları üzerinde önemli bir etkisi olmadığını açıklayan, hidroksiklorokin ile tedavi edilen sistemik lupuslu hastalar üzerinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır (Jallouli M. ve ark, 2015). Bu nedenle, PPI'ler ve hidroksiklorokin, gerekirse herhangi bir doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte reçete edilebilir.

2.8.5. Antiplatelet Ajanlar ve Antikoagülanlar

Lexicomp® Drug Interactions veritabanına göre PPI'lerle antiplatelet/antikoagülan ilaçlar arasındaki İİE dereceleri Tablo 2.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Proton pompa inhibitörleri ile antikoagülan/antitrombotik ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
PPI					
Varfarin	C	C	B	B	C
	CYP2C19 inhibisyonu ile varfarinin serum konsantrasyonunda artma				
Silostazol	D	-	-	-	C
	CYP2C19 inhibisyonu ile silostazolün ve aktif metabolitlerinin serum konsantrasyonlarında artma				
Klopidogrel	X	C	C	B	X
	CYP2C19, 3A4, 2C9 inhibisyonu ile klopidogrelin aktif metabolitinin serum konsantrasyonunda azalma				
Dabigatran	B	B	B	B	B
	Gastrik pH artışı nedeniyle dabigatranın absorpsiyonunda azalma				
Prasugrel	B	B	B	B	B
	Prasugrel'in aktif metabolitlerinin serum konsantrasyonunda azalma (CYP2C19 inhibisyonu ?)				
Tiklopidin	B	-	-	-	-
	CYP2C19 inhibisyonu ile omeprazolün serum konsantrasyonunda artma				

Varfarin ile omeprazol, lansoprazol ve esomeprazol birlikte kullanıldığında, C derecesinde İİE görülmekte ve varfarinin serum konsantrasyonu arttığı için tedavinin izlenmesi önerilmektedir. Klopidogrel ile omeprazol/esomeprazolün kombinasyonunda

klopidogrelin aktif metabolitinin azalması nedeniyle birlikte kullanılmamaları gerektiği, omeprazol/esomeprazol yerine lansoprazol ya da pantoprazol tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Klopidogrel antiplatelet bir ajandır ve etki gösterebilmesi için CYP2C19 tarafından aktif metabolitine dönüştürülmesi gerekir (Dean L, 2012). PPI'lerin, CYP2C19 üzerindeki inhibitör etkilerinin, klopidogrel trombosit fonksiyonları üzerindeki inhibitör etkilerini azaltabileceğini ve dolaylı olarak kardiyovasküler iskemik olay riskini artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Gilard M. ve ark, 2006; Gilar M. ve ark, 2008). Ho ve ark., akut koroner sendromu (AKS) olan hastalarda yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, klopidogrel ve PPI kullanımının, PPI'siz klopidogrel kullanımına kıyasla AKS nedeniyle ölüm veya yeniden hastaneye yatış riskinde %25 artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Ho PM. ve ark, 2009). Birden fazla etnik popülasyon içeren bir Asya çalışmasında; klopidogrel omeprazol ile birlikte MI riskinde artışla ilişkili olduğu (%16'ya karşı %3,8; AHR 2,03: %95 GA 1,70–2,44), ancak mortalite veya inme ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (Muthiah ve ark, 2021). Esomeprazol ile de yine benzer bir etkileşim beklenmekte ve önlem olarak omeprazol veya esomeprazolün klopidogrel ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. (Lau WC. ve Gurbel PA, 2009; Moreira Dias L, 2009).

Retrospektif bir kohort çalışmada, Muthiah ve ark. klopidogrel omeprazol ile birlikte kullanımının, özellikle Çinli ve Malay hastalarda artmış miyokard enfarktüsü riski ile ilişkili olduğunu, ancak mortalite veya inme ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır (Muthiah ve ark, 2021). Kore Ulusal Sağlık Veritabanında retrospektif bir kohort çalışması, yalnızca klopidogrel alan hastalarla karşılaştırıldığında klopidogrel ve PPI alan hastalarda majör trombotik olay riskinin arttığını bulmuştur (HR 1.27, %95 GA 1.12–1.45) (Kim MS. ve ark, 2019).

PPI'ler sıklıkla gastrointestinal kanama riskini azaltmak için antikoagülanlarla birlikte reçete edilirler (Bang CS. ve ark, 2020). Varfarin ise yaygın olarak kullanılır; ancak dar bir terapötik indekse sahiptir ve özellikle CYP450 yoluyla çok sayıda potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine sahip olduğundan kullanımının dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir (Cole

JA. ve ark, 2011). Varfarinin PPI'lerle birlikte reçetelenmesinin özellikle yaşlılarda çok sık olduğu gösterilmiştir ve Avustralya'da yapılan bir çalışma, atriyal fibrilasyon için varfarin verilen hastalarda %43 oranında PPI'nin de reçete edildiğini bildirmiştir (Gadzhanova SRE, 2014) .

Ortalama gastrik pH'ın 5.3 olduğu yüksek gastrik pH'da, dabigatran tabletin biyoeşdeğerliğini değerlendiren bir çalışma tabletin biyoyararlanımının yaklaşık %70 oranında azaldığını ve bunun da etkililiğin azalmasına yol açabileceğini göstermiştir ve bu etkinin PPI'nin kesilmesinden ancak 2 hafta sonra tersine çevrilebilir olduğu görülmüştür (Harada A. ve ark, 2020).

Hastaların postoperatif dönemde değerlendirildiği iki çalışmada, lansoprazol (15 mg/gün) ve varfarinin eşzamanlı kullanımı, rabeprazol (10 mg/gün) ve varfarinin eşzamanlı kullanımına göre daha yüksek INR değerleri ile ilişkilendirilmiştir (Hata M. ve ark, 2015; Hata M. ve ark, 2008). Bu çalışmalardaki tüm kanama olayları lansoprazol grubunda görülürken rabeprazol grubunda hiç kanama bildirilmemiştir. Ayrıca, CYP2C19 için orta hızda metabolizör genotipine sahip hastalarda, lansoprazol ve varfarinin birlikte kullanımıyla kanama insidansının diğer CYP2C19 genotiplerine göre arttığı bulundu (Hata M. ve ark, 2015). Bu bulgular, bir vaka raporunda artmış antikoagülan etkilerle ve bazı vakalarda azalmış R-varfarin metabolizması (ve artmış R-varfarin konsantrasyonları) ile ilişkilendirilmiş olan başka bir proton pompa inhibitörü (PPI) olan omeprazol ile ilgili bulgularla da uyumludur (Ahmad S., 1991; Unge P. ve ark, 1992; Sutfin T. ve ark, 1989; Zhou Q. ve Chan E., 2003; Zhou Q. ve ark, 2005; Hermans JJ. ve Thijssen HH., 1993; Uno T. ve ark, 2008). Etkileşimin olası mekanizması, R-varfarin metabolizmasının CYP2C19 yoluyla inhibisyonudur. R-varfarin, 2 varfarin enantiyomerinden daha az güçlü olanıdır (S-varfarin yaklaşık 5-6 kat daha güçlüdür) ve esas olarak CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Mevcut tüm PPI'ler, hem CYP2C19 (esas olarak) hem de CYP3A'nın substratlarıdır; in vitro veriler, tüm PPI'lerin farklı derecelerde olmak üzere CYP2C19'u inhibe edebildiğini göstermektedir (lansoprazol, in vitro en güçlü inhibitörlerden biridir), ancak in vivo veriler çoğu PPI için bu bulguların doğrulanmasını gerektirmektedir (Li XQ. ve ark, 2004; Ko JW. ve ark, 1997).

Retrospektif çalışmalarda (n=46 ila 3.257), tek başına klopidoğrel tedavisine kıyasla esomeprazol-klopidoğrel kombinasyonu ile ilişkili negatif kardiyovasküler sonuç riskinde artış bildirmiştir (Kreutz RP. ve ark, 2010; Evanchan J. ve ark, 2010; Stockl KM. ve ark, 2010). Bu çalışmalarda, tedaviye esomeprazol eklenmesi ile akut miyokard infarktüsünün (AMİ) relaps riskinde %10'luk bir artış bulmuştur. Benzer şekilde, küçük bir randomize kontrollü çalışmada (n=160), klopidoğrel (75 mg/gün) ve esomeprazol (40 mg/gün; n=40) ile tedavi edilen deneklerin, sadece klopidoğrel ile tedavi edilen deneklere kıyasla klopidoğrelin antiplatelet aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sergilediği bulunmuştur (Frelinger AL 3rd. ve ark, 2012). Buna karşın, esomeprazol ve klopidoğrel kullanımının artmış negatif kardiyovasküler sonuç riski ile ilişkisi olmadığını bildiren klinik araştırmalar da (n=613 ila 7.593) bulunmaktadır (Ray WA. ve ark, 2010; O'Donoghue ve ark, 2009; Rassen JA. ve ark, 2009). Bu çalışmalarda bildirilen Mİ veya mortalite risk oranları 0,71 ve 1.26 arasında değişmekle birlikte, hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sağlıklı deneklerde esomeprazolün, klopidoğrelin trombosit agregasyonundaki üzerindeki inhibitör etkilerini inceleyen küçük, prospektif, randomize olmayan araştırmalar da tek başına klopidoğrel ile karşılaştırıldığında klopidoğrelin antiplatelet aktivitesinde anlamlı bir fark bulamamıştır (Siller-Matula JM. ve ark, 2009; Gremma T. ve ark, 2010). Bu etkileşimin olası mekanizması, klopidoğrel metabolizmasının aktif metabolitine dönüşümünün esomeprazol tarafından inhibe edilmesidir. Esomeprazol CYP2C19 ve CYP3A4'ün ana substratı ve zayıf bir CYP2C19 inhibitörüdür (Li XQ. ve ark, 2004). 160 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada eş zamanlı olarak esomeprazol (40 mg/gün) ile klopidoğrelin aktif metabolitinin EAA ve maksimum serum konsantrasyonu (Cmaks) sırasıyla ortalama %16 ve %32 oranında azalmıştır. (4) Klopidoğrelin aktif metabolitine dönüşümü oksidatif metabolizma ile iki adımda gerçekleşir. İn vitro enzim kinetiğine dayalı olarak, ilk adım CYP2C19 (%45 tahmini katkı), 1A2 (%36) ve 2B6 (%19) tarafından katalize edilir. İkinci adım ise CYP3A4 (%40), 2B6 (%36), 2C19 (%21) ve 2C9 (%7) tarafından katalize edilir (Kazui M. ve ark, 2010). Bazı kanıtlar CYP3A4 ve CYP2C9 dahil olmak üzere diğer enzimlerin katılımını önerse de, in vivo kanıtlar klopidoğrelin aktivasyonu büyük ölçüde CYP2C19 aktivitesine bağlı olduğunu göstermektedir (Collet JP. ve ark, 2009; Simon T. ve ark,

2009; Mega JL.ve ark, 2009; Brandt JT. ve ark, 2007; Hulot JS. ve ark, 2006; Farid NA. ve ark, 2007).

2.8.6. Antidiyabetikler

Metformin, tip 2 diyabetli hastalar için birinci basamak tedavidir. İn vitro çalışmalar, PPI'lerin güçlü organik katyon taşıyıcı inhibitörleri olduğunu, dolayısıyla metforminin hedef hücrelerine aktif taşınmasını sınırladığını göstermiştir (Nies AT. ve ark, 2011). Yapılan bir randomize çapraz çalışma, PPI'lerin metformin konsantrasyonunda hafif bir artışa neden olduğunu bulmuştur (pantoprazol ve rabeprazol ile sırasıyla +%15 ve +%22) (Kim A. ve ark, 2014).

Oral bir glukagon benzeri peptit-1 analogu olan semaglutid (Rybelsus®, Novo Nordisk A/S), 2019–2020'de onaylanmıştır (Ginanneschi F. ve ark, 2014, Kashour T. ve ark, 2014). Oral semaglutid, gastrik pH'ı artıran bir absorpsiyon arttırıcı, sodyum N-(8-[2-hidroksilbenzoil]amino) kaprilat ile formüle edilmiştir. Bununla birlikte, randomize açık etiketli bir çalışmada, omeprazolün oral semaglutid ile birlikte reçetelenmesi, semaglutide maruz kalmada istatistiksel ve klinik olarak anlamlı olmayan bir artışla ilişkilendirilmiştir (Baekdal TA. ve ark, 2018).

2.8.7. Antikanser İlaçlar

PPI'ler, kanser hastalarında antikanser ilaca bağlı gastrointestinal semptomları yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser tedavisi alan hastaların en az beşte biri normal dozda PPI almaktadır, ancak bu tahmin muhtemelen reçetesiz kullanımın önemli olabileceği ülkelerde büyük olasılıkla daha fazladır (Raoul JL. ve ark, 2021). Ek olarak, kanser tedavilerindeki son gelişmeler antikanser ilaçların oral yoldan uygulanımına olanak vermekle birlikte, PPI'leri tedaviye eklendiğinde absorpsiyon değişikliğine bağlı olarak İİE'lerini artırmıştır (Ben Ghezala I. ve ark, 2022).

Lexicomp® Drug Interactions veritabanına göre PPI'lerle antikanser ilaçlar arasındaki İİE dereceleri Tablo 2.4.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Proton pompa inhibitörleri ile antikanser ilaçların etkileşim dereceleri ve mekanizmaları

PPİ	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Erlotinib	C	C	B	B	C
	Gastrik pH artışı nedeniyle erlotinibin absorpsiyonunda azalma				
Pazopanib	D	-	-	-	C
	Gastrik pH artışı nedeniyle pazopanibin absorpsiyonunda azalma				
Nilotinib	X	C	C	B	X
	Gastrik pH artışı nedeniyle nilotinibin absorpsiyonunda azalma				
Pablosiklib	B	B	B	B	B
	Gastrik pH artışı nedeniyle pablosiklib absorpsiyonunda azalma				
Metotreksat	B	B	B	B	B
	Renal hidrojen/potasyum ATP'azın inhibisyonu nedeniyle metotreksatın eliminasyonunda yavaşlama				

PPİ'lerin gastrik pH'da artış oluşturmaları nedeniyle, PPİ'ler oral yoldan uygulanan erlotinib, pazopanib, nilotinib ve pablosiklibin absorpsiyonlarını azaltarak serum konsantrasyonlarında azalmaya neden olurlar. Metotreksatla PPİ'lerin etkileşimi sonucu metotreksatın serum konsantrasyonundaki artış için ise farklı bir mekanizma önerilmektedir. PPİ'lerle renal hidrojen/potasyum ATP'azın inhibisyonu sonucu metotreksatın eliminasyonunun yavaşlayarak serum konsantrasyonu artmaktadır.

PPİ ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri arasındaki etkileşimler esas olarak farmakokinetik niteliktedir. Tirozin Kinaz İnhibitörleri, optimal bir absorpsiyon için tamamen çözünmeleri için düşük bir pH gerektiren zayıf bazlardır (Budha NR. ve ark, 2012; Peters S. ve ark, 2014; Van Leeuwen RW. ve ark, 2014). PPİ'ler, güçlü anti-asit etkileri nedeniyle Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin emilimini azaltır, potansiyel olarak etkinliklerini ve sonuç olarak hastanın prognozunu bozar (Ben Ghezala I. ve ark, 2022).

Omeprazol ile birlikte uygulandığında bir tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinibin Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla %61 ve %46, esomeprazol ile birlikte uygulandığında ise iki farklı çalışmada sırasıyla %49 ile %56 ve %47 ile %48 oranlarında azalmıştır (Van Leeuwen RW. ve ark, 2016; Veerman GDM. ve ark, 2021). Erlotinib'in asitli bir içecek ile uygulanması, esomeprazolün etkilerini ortadan kaldırmamıştır (Van Leeuwen RW. ve ark, 2016; Veerman GDM. ve ark, 2021). Ancak pantoprazol ile birlikte uygulama sırasında erlotinibin minimum serum konsantrasyonlarının (Cmin) azaldığı bir vaka raporunda bildirilmiştir (Ter Heine R. ve ark, 2010). Gefitinib veya erlotinib ile tedavi edilen hastaların meta-analiz çalışmasında, PPİ veya H2RA kullanımının daha kısa progresyonsuz sağkalım (HR 1.66) ve genel sağkalım (HR 1.5) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Du X. ve ark, 2022). Gastrik asit baskılayıcıların kullanımı aynı zamanda tüm derece ve derece 3 ila 4 hepatotoksisite riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (PPİ'ler için sırasıyla OR 1.98 ve 3.76 ve H2RA'lar için sırasıyla OR 1.91 ve 3.37) (Du X. ve ark, 2022). Buna karşılık 2 retrospektif incelemede, ortalama erlotinib Cmin, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve genel yanıt oranının, erlotinib ile tedavi edilen ve asit baskılayıcı ilaç (PPİ'ler veya histamin-2 reseptörü antagonistleri) kullanan ve kullanmayan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalar arasında önemli ölçüde farklı olmadığını bulmuştur (Hilton JF. ve ark, 2013; Zenke Y. ve ark, 2016). Erlotinibin prospektüsünde, eğer mümkünse erlotinib ile PPİ'lerin birlikte uygulanmaması önerilmekte, PPİ'lerle kombine edildiğinde erlotinib dozunu artırmanın yeterli/uygun bir yaklaşım olmayacağı da belirtilmiştir.

Metotreksat ile PPİ'lerden omeprazol, esomeprazol veya pantoprazol birlikte uygulandığında metotreksatın plazma konsantrasyonunun arttığı, eliminasyonun yavaşladığı ve hastalarda toksisite görüldüğü tanımlanmıştır (Reid T. ve ark, 1993; Beorlegui B. ve

ark, 2000; Troger U. ve ark, 2002; Santucci R. ve ark, 2010; McBride A. ve ark, 2012; Bauters TG. ve ark, 2008; Ranchon F. ve ark, 2011). Retrospektif bir kohort çalışmasında (n=79), bir PPI'nin (pantoprazol, lansoprazol, omeprazol veya esomeprazol) metotreksat ile eş zamanlı kullanımı, metotreksat eliminasyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur (OR = 6.66) (Santucci R. ve ark, 2010). Benzer şekilde bir başka çalışmada (n=74 hasta), omeprazol, lansoprazol, rabeprazol veya pantoprazolün metotreksat ile eşzamanlı kullanımının metotreksat eliminasyonunda azalma için önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varmıştır (Suzuki K. ve ark, 2009). Son olarak, yüksek doz metotreksat alan hastalarda yapılmış retrospektif bir analizde, metotreksat ile birlikte PPI alan hastalarda metotreksat düzeylerinin, almayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (Narumi K. ve ark, 2017). Omeprazol ile eşzamanlı metotreksat kullanımının sunulduğu bir olgu raporunda da, metotreksat konsantrasyonlarında artış olduğu ve hatta ancak omeprazol kesilmesine rağmen metotreksat konsantrasyonlarının sonraki siklularda yüksek kaldığı bir hasta tanımlanmıştır (Whelan J. ve ark, 1999).

Kür şeklindeki metotreksat uygulamalarından farklı olarak romatoid artrit hastası üzerinde yapılan (n=27) ve stabil metotreksat tedavisi uygulanan bir başka çalışmada; metotreksat farmakokinetiğinin, eşzamanlı lansoprazol (30 mg/gün) ve naproksen (500 mg iki kez/gün) ile önemli ölçüde değişmediği gösterilmiştir (Vakily M. ve ark, 2005). Yüksek doz intravenöz metotreksat kullanımının retrospektif olarak incelendiği iki çalışmada ise, metotreksat eliminasyonundaki azalma NIN PPI kullanımı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Reeves DJ. ve ark, 2014; Chan AJ. ve Rajakumar I, 2014). Son olarak, osteosarkom için metotreksat, sisplatin ve doksorubisin alan hastalarda potansiyel kemosensitizasyonu artıran ilaçlar olarak PPI'lerin kullanımını araştıran bir klinik çalışmada, bu kombinasyonu alan 98 hastada metotreksat eliminasyonunun yavaşladığı belirlenmiştir (Ferrari S. ve ark, 2013). Pantoprazol prospektüsünde de, yüksek doz metotreksat alan bazı hastalarda metotreksat ve hidroksimetotreksat konsantrasyonlarının yükselmesi veya metotreksat toksisitesine neden olabilen eliminasyonda yavaşlama riski nedeniyle pantoprazol tedavisine geçici olarak ara verilmesinin düşünülebileceğini belirtilmektedir (<http://www.uptodate.com>, Erişim tarihi: 27 Mart 2023).

Bağıışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı son yıllarda yeniden artmıştır, ancak birlikte ilaç kullanımı durumunda PPI ile etkileşimlerine ilişkin henüz çok az veri bulunmaktadır (Ben Ghezala I. ve ark, 2022). Ana hipotez, bağırsak mikrobiyom modifikasyonu boyunca dolaylı bir etkileşim olduğu yönündedir. Birkaç prelinik çalışma, mikrobiyom değiştiğinde bozulmuş bir bağıışıklık tepkisi göstermiştir (Gopalakrishnan V. ve ark, 2018; Viaud S. ve ark, 2013). PPI'lerin mikrobiyomu değiştirdiği bilinmektedir ve düzenli olarak Clostridium difficile enfeksiyonu riskini artırdığı tartışılmaktadır ancak yeterli veri mevcut değildir (Trifan A. ve ark, 2017; Weersma RK. ve ark, 2020).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması; retrospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (2012-KAEK-20, 5.2.2020).

Çalışmada 2014 ve 2019 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde reçetelenen ve en az bir PPI grubu etken madde içeren tüm e-reçete verileri, polifarmasi ve CYP450 aracılı İİE yönünden retrospektif olarak analiz edilmiştir. E-reçete verilerine Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MIA-Med sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

Çalışmaya Türkiye'de en çok kullanılan PPI'leri olan omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol etken maddelerini içeren e-reçeteler dahil edilmiştir. PPI etken maddelerini içeren mevcut tüm müstahzar isimleri ve barkodları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (TİTCK) elde edilen 06.03.2020 tarihli 'Ruhsatlı Ürünler Listesi'nden temin edilmiştir. PPI içeren e-reçete verileri İİE yönünden uluslararası geçerliliği olan *Lexicomp® Drug Interactions* programı kullanılarak sınıflandırılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Kütüphanesinden ücretsiz olarak ulaşılabilen, uluslararası literatürde sıklıkla kullanılan ve güvenilir bir İİE programı olarak kabul edilen "Lexicomp® Drug Interactions" veritabanı İİE'ni; X, D, C, B, A olmak üzere 5 grup altında incelemektedir (Tablo 3.1).

Elde edilen e-reçete verilerinden; e-reçeteyi düzenleyen hekimin branşı, reçetenin tarihi, hastanın cinsiyeti ve kullandığı diğer ilaçlara ait etken madde bilgilerine ulaşılmıştır. Bu verilerden yola çıkılarak; yıllara göre PPI içeren reçete sayısı, her bir PPI'nin yıllara göre reçete sayısı, reçetelerde polifarmasi açısından PPI'ler ile birlikte kaç adet ilaç yazıldığı, PPI reçetelerinin anabilim dallarındaki reçete edilme oranları, cinsiyete göre PPI'lerin reçete edilme oranları sunulmuştur. Potansiyel İİE görülen reçetelerin sayısı ise, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MIA-Med sistemi üzerinden ulaşılan e-reçete verilerinde PPI ile etkileşebilecek ilaçların barkod numaraları kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.1. Lexicomp İlaç Etkileşimleri Veritabanına Göre İlaçların Etkileşme Dereceleri Ve Klinik Öneriler

Etkileşme Derecesi	Öneri
A	Etkileşim bulunmamaktadır
B	Tedavide değişiklik gerekmemektedir
C	Tedaviyi izleyiniz
D	Tedaviyi tekrar düzenleyiniz
X	Birlikte kullanmayınız

İstatistiksel analizler

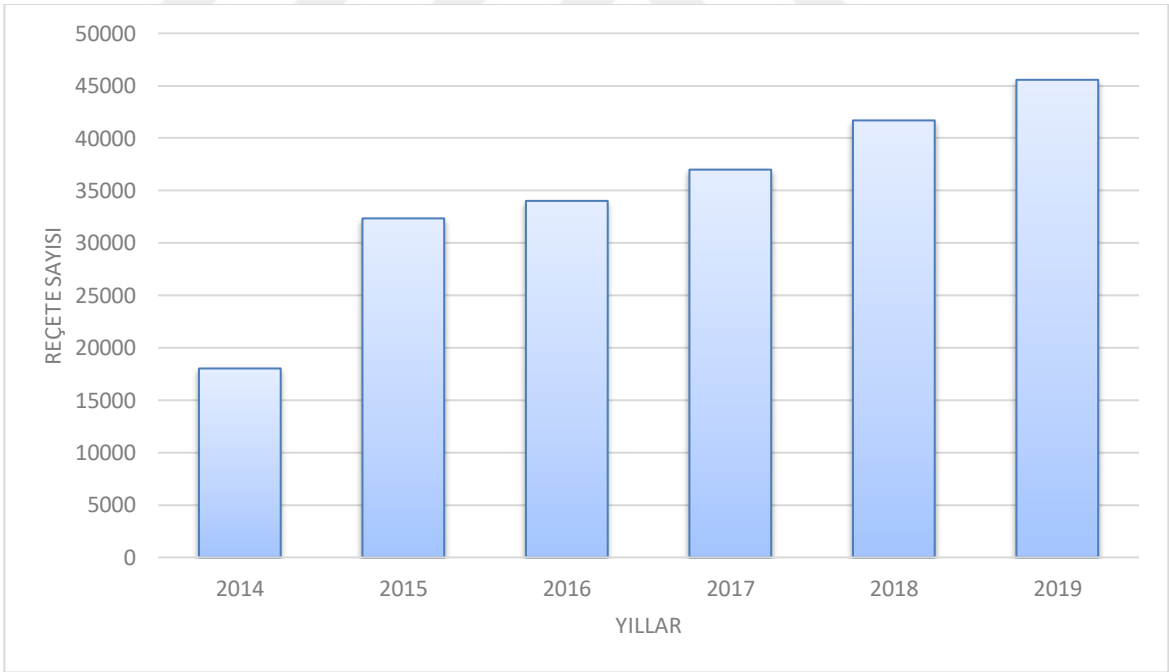
Veriler tanımlayıcı istatistiksel analizler kullanılarak analiz edilmiştir. Program olarak Statistical Package for Social Sciences 23[®] (SPSS) kullanılmıştır. Veriler ortalama, standart sapma, yüzde şeklinde verilmiştir.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MIA-Med sisteminden elde ettiğimiz 2014-2019 yıllarına ait PPI grubu ilaçları içeren 208.641 adet e-reçete verisi incelenmiştir.

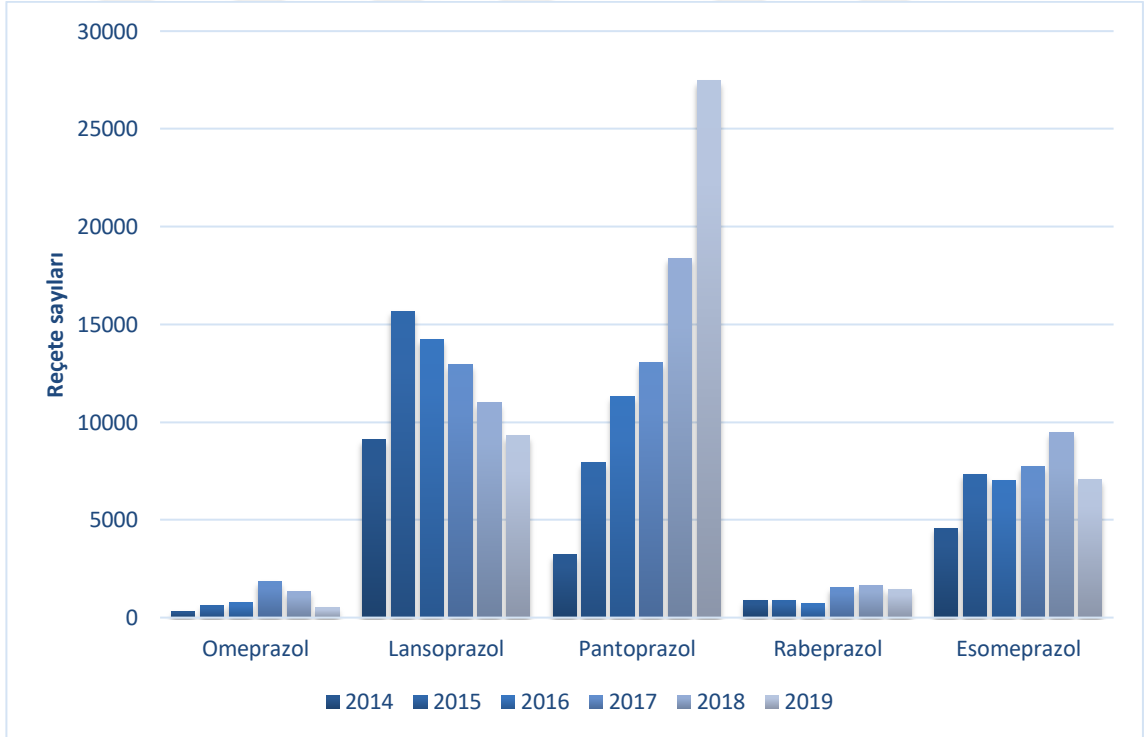
4.1. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Yıllara Göre Karşılaştırılması

2014 ve 2019 yılları arasındaki PPI reçete verileri incelendiğinde; 18.025 adet reçete sayısı ile en az reçetelenmenin 2014 yılında, en fazla PPI reçete sayısının ise 45.566 ile 2019 yılında olduğu görülmektedir (Şekil 4.1.). Yine veriler incelendiği zaman, 2014 ve 2019 yılları arasında her geçen yıl PPI'lerinin reçetelenme sayısının arttığı sonucuna ulaşılmaktadır.



Şekil 4.1. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Yıllara Göre Dağılımı

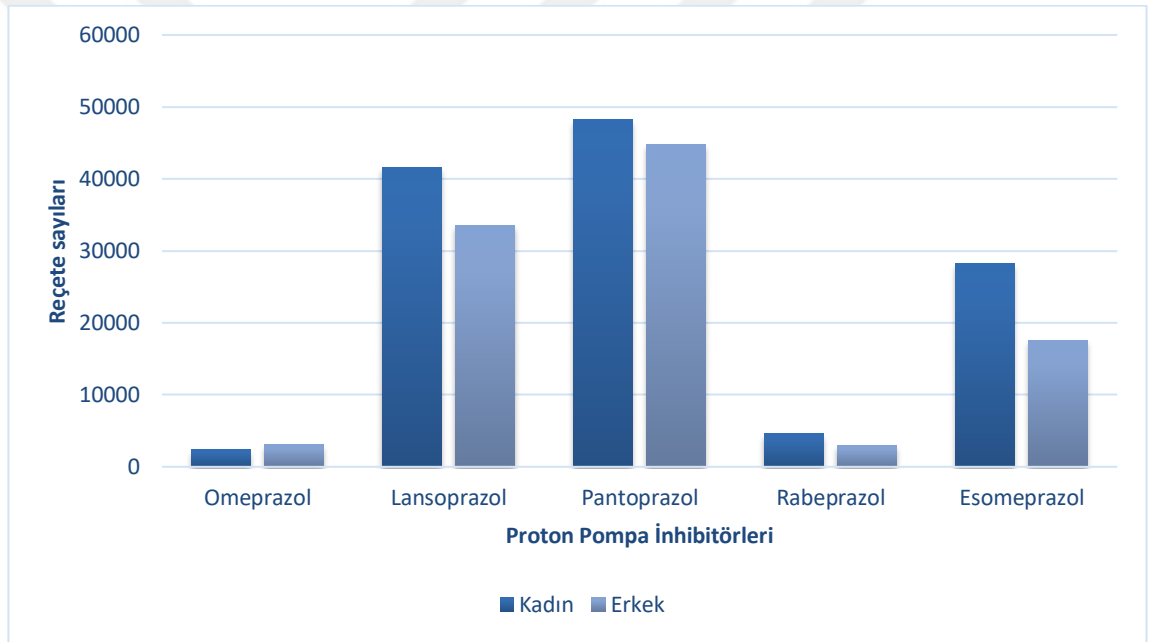
Her bir etken madde 2014-2019 yılları arasında yıl bazında tek tek incelenmiş olup, hangi etken maddenin hangi yılda ne kadar tercih edildiği bilgisine ulaşılmıştır (Şekil 4.2.). Elde edilen verilere göre; omeprazol kendi içerisinde değerlendirildiğinde en yüksek reçete sayısına 1.839 adet ile 2017 yılında, lansoprazol yine kendi içinde yıllara göre değerlendirildiğinde en yüksek reçete sayısına 15.677 adet ile 2015 yılında, pantoprazol en yüksek reçete sayısına 27.464 adet ile 2019 yılında, rabeprazol en yüksek reçete edilme sayısına 1.633 adet ile 2018 yılında ve esomeprazol ise en yüksek reçete sayısına 9.471 adet ile 2018 yılında ulaşmıştır. 2014-2019 yılları arasında en çok tercih edilen etken maddeler lansoprazol ve pantoprazol olmuştur. 2016 yılına kadar lansoprazol en çok tercih edilen PPI iken, 2016'dan sonra ise en fazla tercih edilen PPI pantoprazol olmuştur. 2014-2019 yılları arasında ilgili PPI'lerin toplam reçete edilme sayıları karşılaştırıldığı zaman; 81.323 adet reçete ile en fazla pantoprazolün reçetelendiği görülürken, onu 72.249 adet reçete ile lansoprazol takip etmiştir. 2014-2019 yılları arasındaki toplam en az reçetelenme ise 5.388 adet reçete ile omeprazol etken maddesinde olmuştur.



Şekil 4.2. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerde Etken Maddelerin Yıllara Göre Dağılımı

4.2. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Elde edilen veriler sonucunda 2014-2019 yılları arasında PPI'lerinin %55 oranla kadınlarda daha fazla reçete edildiği bilgisine ulaşılmıştır (Şekil 4.3.). Etken maddeler kendi içlerinde cinsiyete göre değerlendirildiği zaman sadece omeprazolün erkeklerde daha fazla reçetelendiği; lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazolün ise kadınlarda daha fazla reçete edildiği görülmüştür. Etken maddelerin kendi içlerinde; cinsiyetler arasındaki reçetelenme farklılığına bakıldığında ise en az fark omeprazolde görülürken, en fazla farkın esomeprazolde görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır.

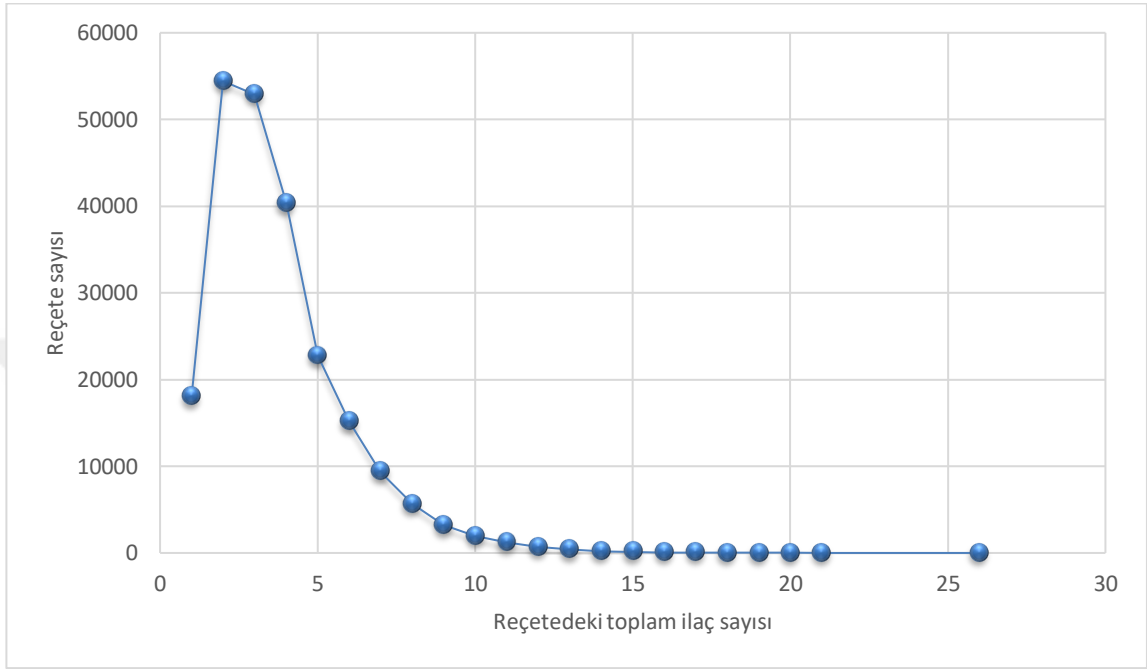


Şekil 4.3. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerde Etken Maddelerin Cinsiyete Göre Dağılımı

4.3. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Polifarmasi Açısından Karşılaştırılması

PPI içeren reçetelerde, PPI ile birlikte reçete edilen ilaç sayılarına bakıldığında PPI dahil olmak üzere reçeteler arasında en sık olarak 2 kalem ilaç içeren reçetelerin yer aldığı görülmüştür (Şekil 4.4). Sadece PPI içeren reçetelerin yüzdesinin (%8,0), PPI'de dahil olmak üzere 2 ilaç içeren reçetelerin yüzdesinden (%23,4), PPI'de dahil olmak üzere 3

ilaç içeren reçetelerin yüzdesinden (%17,8), PPI'de dahil olmak üzere 5 ve daha fazla ilaç içeren reçetelerin yüzdesinden (%26,8) daha düşük olduğu da belirlenmiştir (Tablo 4.4.).



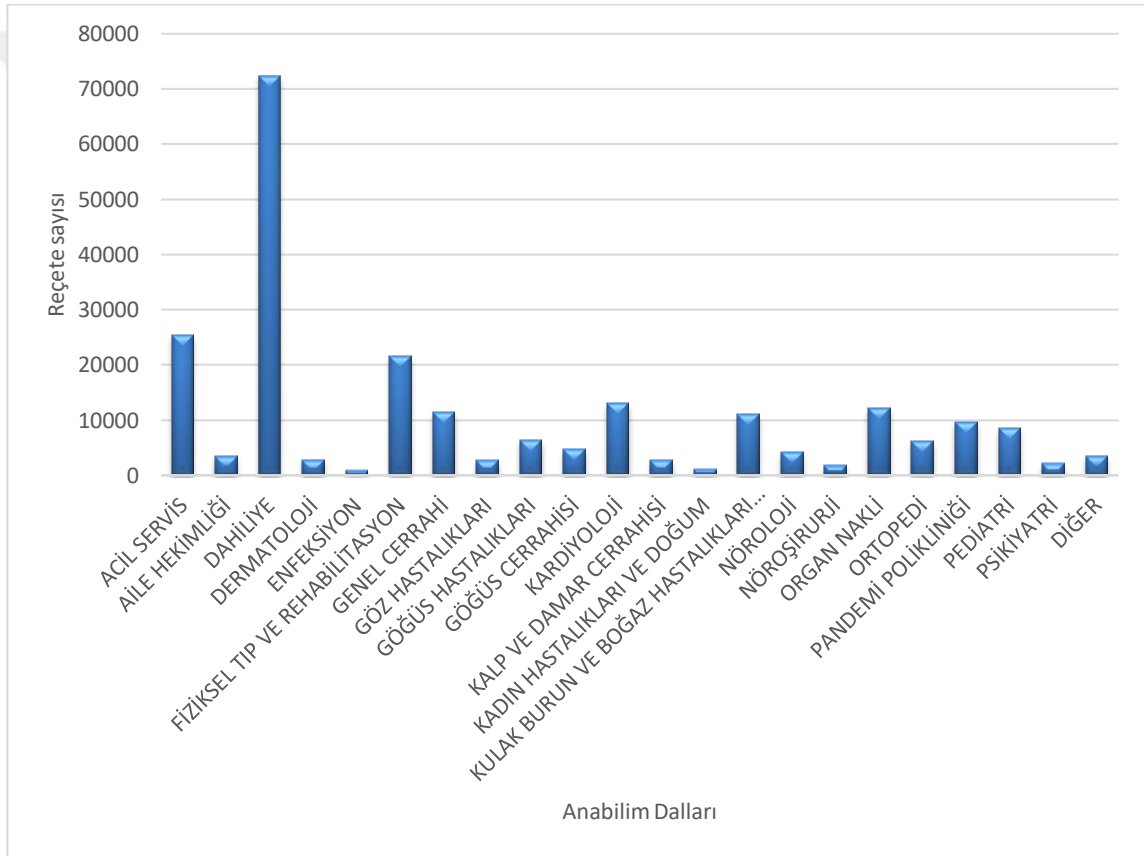
Şekil 4.4. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerdeki Toplam İlaç Sayıları

Tablo 4.1. PPİ İçeren Reçetelerde İlaç Sayılarının Yüzde Dağılımları

İlaç Sayılarına Göre PPİ Bulunan Reçeteler	%
Sadece PPİ içeren reçeteler	8,0
PPİ dahil olmak üzere 2 ilaç içeren reçeteler	24,0
PPİ dahil olmak üzere 3 ilaç içeren reçeteler	23,4
PPİ dahil olmak üzere 4 ilaç içeren reçeteler	17,8
PPİ dahil olmak üzere 5 ilaç içeren reçeteler	10,1
PPİ dahil olmak üzere 6 ilaç içeren reçeteler	6,7
PPİ dahil olmak üzere 7 ilaç içeren reçeteler	4,1
PPİ dahil olmak üzere 8 ilaç içeren reçeteler	2,5
PPİ dahil olmak üzere 9 ilaç içeren reçeteler	1,4
PPİ dahil olmak üzere 10 ve daha fazla ilaç içeren reçeteler	2,0

4.4. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Anabilim Dallarına Göre Karşılaştırılması

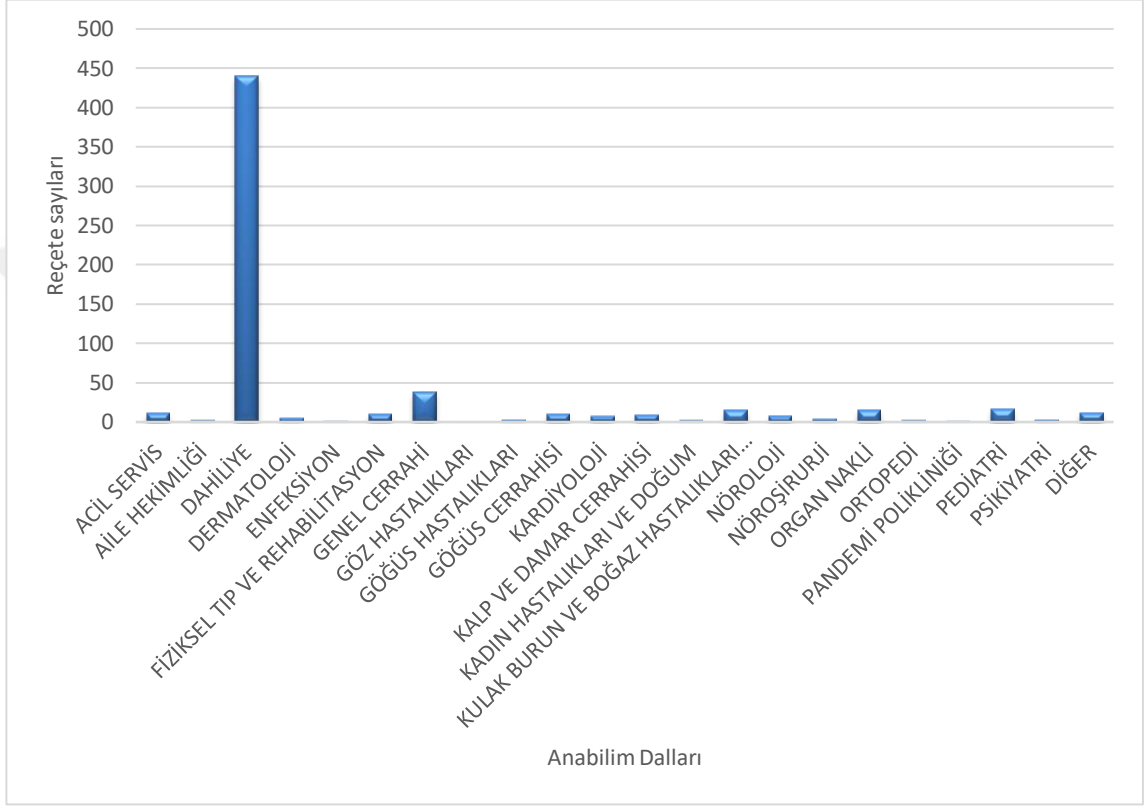
PPİ grubu ilaçlar birçok anabilim dalında reçete edilmiştir (Şekil 4.5.). Anabilim dalları tek tek incelendiği zaman en fazla reçetelenmenin 72.372 adet reçete ile Dahiliye anabilim dalında olduğu görülmüştür. Dahiliye anabilim dalını 25.280 adet reçete ile Acil servis izlemiştir. En az reçete edilme ise 807 adet reçete ile enfeksiyon anabilim dalında kaydedilmiştir.



Şekil 4.5. Proton Pompa İnhibitörü İçeren Reçetelerin Anabilim Dallarına Göre Dağılımları

Şekil 4.6'da birden fazla ilaç bulunan PPİ reçetelerinin anabilim dallarına göre reçetelenme oranları gösterilmiştir. Birden fazla ilaç bulunan ve polifarmasinin olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilecek PPİ reçeteleri en çok Dahiliye anabilim

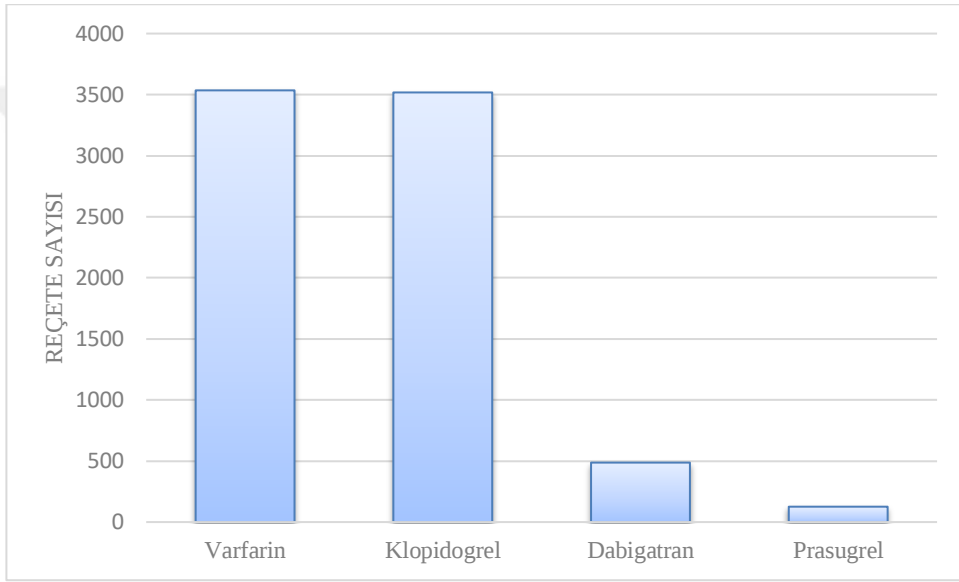
dalında yazılmıştır. Göz hastalıkları anabilim dalında ise birden fazla ilaç bulunan reçeteye rastlanmamıştır.



Şekil 4.6. Birden Fazla İlaç Bulunan Proton Pompa İnhibitörü Reçetelerinin Anabilim Dallarına Göre Dağılımları

4.5. Proton Pompa İnhibitörleri ve Antikoagülan/Antitrombositik İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri bulunan reçeteler

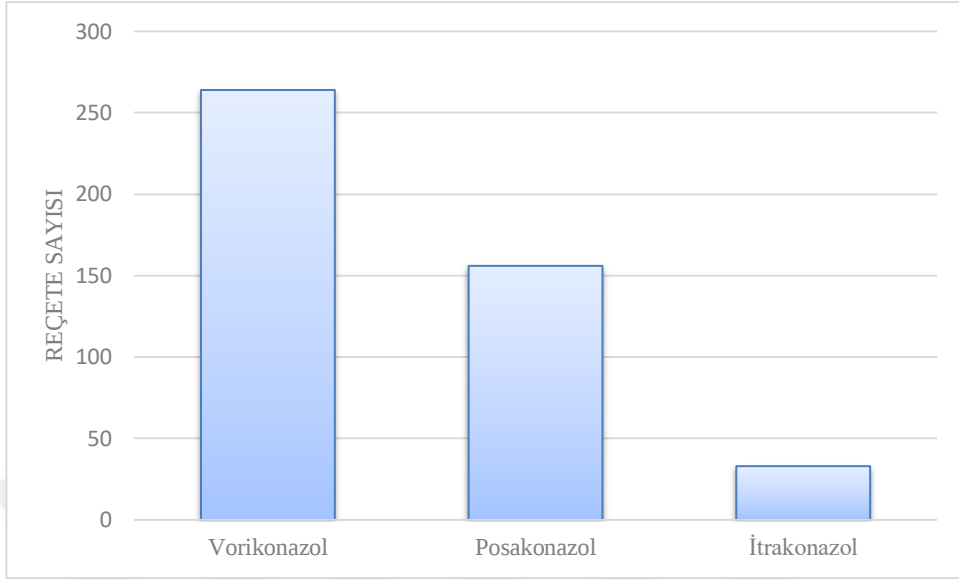
PPİ içeren tüm reçeteler arasında toplam 7666 reçetede (%3.7) antikoagülan/antitrombositik ilaçlarla potansiyel etkileşimler saptanmış olup, PPİ'lerle en fazla İİE'lerinin varfarin (n=3535) ve klopidoğrelle (n=3518) birlikte reçetelendirilmesi sırasında oluşabileceği görülmüştür (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antikoagülan/antitrombositik ilaçlar

4.6. Proton Pompa İnhibitörleri ve Antifungal İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri bulunan reçeteler

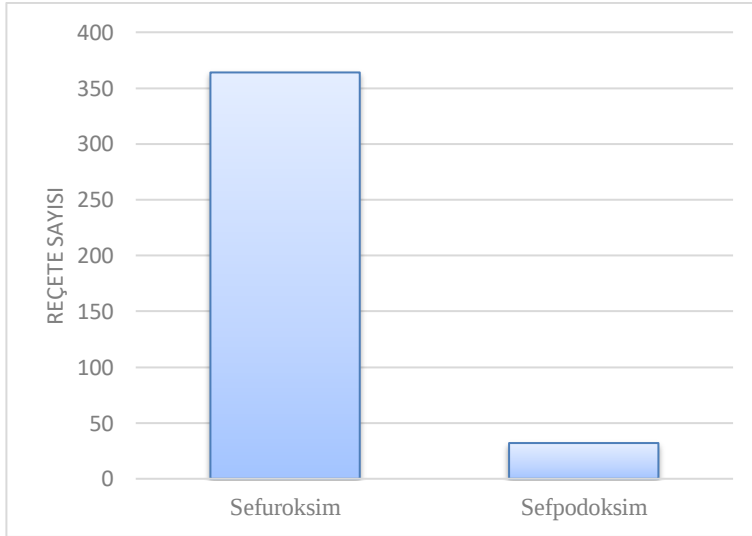
PPİ içeren tüm reçeteler arasında toplam 453 reçetede (%0.2) antifungal ilaçlarla potansiyel etkileşimler saptanmış olup, PPİ'lerle en fazla İİE'lerinin vorikonazol (n=264) ve posikonazole (n=156) birlikte reçetelendirilmesi sırasında oluşabileceği görülmüştür (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antifungal ilaçlar

4.7. Proton Pompa İnhibitörleri ile Antibiyotik İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri bulunan reçeteler

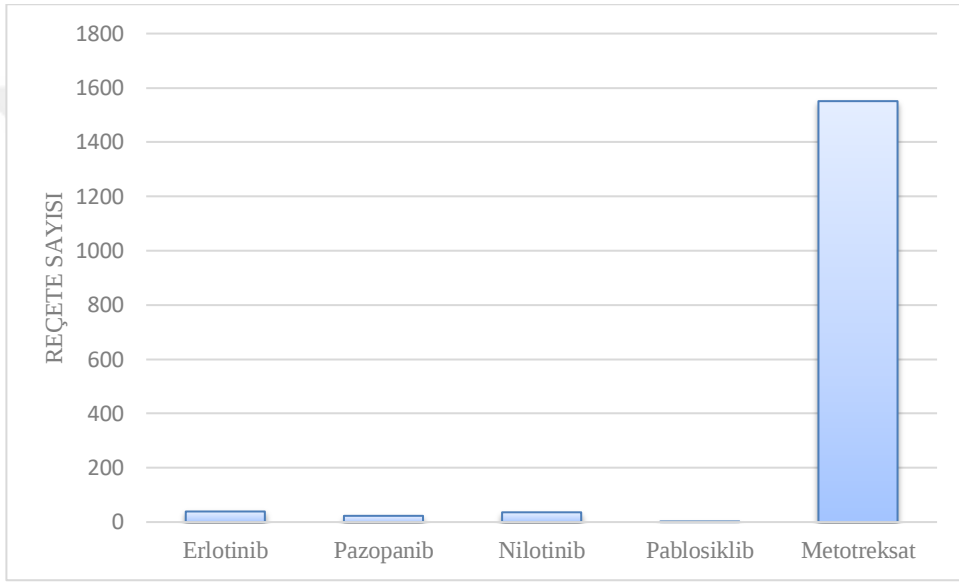
PPI içeren tüm reçeteler arasında toplam 396 reçetede (%0.2) antibiyotiklerle potansiyel etkileşimler saptanmış olup, PPI'lerle en fazla İİE'lerinin sefuroksimin (n=364) birlikte reçetelendirilmesi sırasında oluşabileceği görülmüştür (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antibiyotik ilaçlar

4.8. Proton Pompa İnhibitörleri ile Antikanser İlaçlar Arasında Potansiyel İlaç Etkileşimleri bulunan reçeteler

PPİ içeren tüm reçeteler arasında toplam 1650 reçetede (%0.8) antikanser ilaçlarla potansiyel etkileşimler saptanmış olup, PPİ'lerle en fazla İİE'lerinin kanser tedavisine ek olarak diğer birçok endikasyonda da kullanılan metotreksat (n=1551) ile birlikte reçetelendirilmesi sırasında oluşabileceği görülmüştür (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Proton pompa inhibitörleri bulunan reçetelerde İİE potansiyeli olan antikanser ilaçlar

5. TARTIşMA

Yaygın kullanılan bir ilaç grubu olan PPI'lerin, son yıllarda daha fazla reçete edilmeleri polifarmasi reçetelerinde bulunma olasılıklarını ve bu duruma bağlı olarak diğer ilaç grupları ile etkileşme risklerini de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle; biz bu tez çalışmasında, ilk kez, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi MIA-Med sisteminde 2014-2019 yıllarına ait PPI grubunda yer alan omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazole ve rabeprazol etken maddelerini içeren müstahzarları ilaçları içeren e-reçete verilerinde yıllara göre reçete sayılarındaki değişimleri, polifarmasi oranlarını ve potansiyel İİE risklerini retrospektif olarak araştırdık.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi MIA-Med sisteminden elde ettiğimiz 2014-2019 yıllarına ait PPI grubu ilaçları içeren 208.641 adet e-reçete verisinde, 18.025 adet reçete sayısı ile en az reçetelenmenin 2014 yılında, en fazla PPI reçete sayısının ise 45.566 ile 2019 yılında olduğu görölmektedir. Ancak çalışmamızda sadece reçetelenen PPI grubu ilaçları içeren e-reçete sayıları üzerinden yapılmış olup, PPI grubu ilaçları içeren e-reçete sayılarının hastanemizdeki toplam e-reçete sayılarına oranlanmamış olması, Antalya ili ve çevresindeki nüfus artışıının analizlerimizde yer almamış olması, çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Yine ilaç reçeteleri daha önce kağıt reçetelere yazılmakta olup, e-reçete şeklinde yazılması 2013 ile 2014 yılları arasında gerçekteşmiştir. Dolayısıyla, en az PPI reçete sayısının 2014 yılında yazılması, e-reçeteye geçiş döneminde kayıt alınmamış olmasından kaynaklanabilir. Buna karşın 2016 yılında Lanas ve ark. tarafından tüm Avrupa popölasyonlarında 2000-2014 yılları arasında PPI kullanımının yaklaşık olarak 2 ila 4 kat arttığı bildirilmiş ve bu artışıın PPI'lerin tolerabilitelerinin yüksek olması ve orijinal müstahzarlara ek olarak çok sayıda eşdeğer müstahzarların üretimi sonucunda maliyetlerinin düşmesi nedeniyle gerçekteşmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Lanas, 2016). Yine Laura E. ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış olduğu gözlemsel çalışmadan elde edilen sonuçlarda, PPI kullanımının arttığı ve hastaların %7-15'inin bu ilaçları herhangi bir zamanda kullandığı, 70 yaş ve üzeri hastalarda PPI kullanım prevalansın %40'a çıktığı ortaya konularak, çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlara ulaşılmıştır (Laura ve ark, 2022). Literatürde, ileri yaşta

kullanım sıklığının daha da arttığı PPI'lerin mortalite üzerindeki olumsuz etkileri ile ilgili çok sayıda çalışmalar arasında yakın zamanda, geniş bir örneklem sayısı içeren (n= 1,930,728) bir sağ kalım analizinin sonuçları, PPI'lerin mortalite riskini %10 oranında artırabileceğini bildirmektedir (Seo H Baik ve ark, 2022). İleri yaştaki hastalarda komorbid durumların ve çok sayıda komorbideye bağlı olarak polifarmasiye ve potansiyel İİE'lerine sık rastlanması nedeniyle, özellikle ileri yaştaki hastalarda tedaviye PPI eklenip eklenmemesi ya da hangi PPI'nin tedaviye eklenmesi gerektiği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

PPI'ler arasındaki farklılıkları incelediğimizde, diğer PPI'lerinin kullanımını 2014-2019 yılları arasında değişkenlik gösterirken, pantoprazol kullanımının 2014-2019 yılları arasında düzenli olarak sürekli bir artış eğiliminde olduğunu belirledik. Pantoprazol için elde ettiğimiz sonuç, Seo H. Baik ve arkadaşlarının yakın zamanda yapmış olduğu çalışmayı destekler nitelikte olmakla birlikte, Seo ve ark.'nın yaptığı analiz 2007-2017 yıllarına ait PPI verilerini içermektedir (Seo H Baik ve ark, 2022). Bu bağlamda, bu tez tez çalışmasında hastanemiz özelinde elde edilen sonuçların, aynı yıl aralıklarında Türkiye'deki tüm kayıtlarda yer alan PPI reçetelerinde yapılacak olan analizlerle birlikte değerlendirilmesi daha doğru yorumlanmasını sağlayabilir.

Hastanemizdeki PPI reçetelerinden elde edilen veriler doğrultusunda kadın ve erkek hastalar reçetelenme sayısı açısından kıyaslanmıştır. Bu analiz sonucunda da kadınlarda %55 oranla daha fazla PPI reçetelendiği sonucuna ulaşılmıştır. Helgadottir ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada cinsiyete göre gastrin düzeyleri kadın hastalarda (78 pg/ML), erkek hastalara kıyasla (50 pg/ML) daha yüksek bulunmuştur (Helgadottir ve ark, 2017). Bu çalışmadan elde edilen bulgular, çalışmamızdaki %55 oranla erkeklere kıyasla kadınlara daha fazla PPI reçetelenmesini açıklar nitelikte olabilir.

PPI kullanımı arttıkça, diğer ilaçlarla aynı reçetede bulunma olasılığı ve bunun sonucunda da olası İİE'ne yol açma ihtimali artmaktadır. Elimizdeki veriler PPI içeren tüm reçeteler içerisinde sadece PPI bulunan reçetelerin yüzdesinin (%8), PPI'lerde dahil olmak üzere 2, 3 ve hatta 4 ilaç içeren reçetelerin yüzdeslerinden (sırasıyla %24, %23,4 ve %17,8) daha düşük olduğunu göstermektedir. PPI içeren tüm reçeteler içerisinde literatürde polifarmasi

olarak adlandırılan ve İİE'nin daha sık rastlandığı 5 ve daha fazla ilaç içeren reçetelerin oranı ise %26,8 olarak saptanmıştır. PPI reçetelerinin yaklaşık olarak dörtte birinin polifarmasi içeren, yani İİE riski bulunan reçeteler olduğu görülmüştür. M. Del Re ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu bir çalışmada PPI'lerin, gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkili semptomları hafifletmek için kanser hastalarında yaygın olarak kullanıldığı ve PPI'ler tarafından yükseltilecek gastrik pH'nın, özellikle pH 1-4 aralığında çözünürlüklerinin katlanarak azaldığı birçok antikanser ilacın oral biyoyararlanımını önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (M. Del Re ve ark, 2021). PPI'leri sadece antikanser ilaçlarla değil, birçok ilaçla İİE potansiyeli yüksek bir ilaç grubudur (McCarthy ve ark, 2003). Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları, sık ve sıklıkla diğer ilaçlarla birlikte reçetelenen PPI'lerin İİE risklerinin yüksek olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızdaki verilere göre Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde bulunan birçok Anabilim dalında PPI'lerin reçete edildiği, Anabilim dalları kendi içerisinde kıyaslandığında ise en fazla reçetenin Dahiliye bölümünde yazıldığı, en az reçetenin ise Enfeksiyon bölümünde yazıldığı görülmüştür. Bu sonuçlarla bağlantılı olarak; polifarmasi riskini ortaya çıkaracak daha fazla sayıda ilacın aynı anda PPI ile birlikte en fazla reçete edildiği anabilim dalı da yine Dahiliye Anabilim dalı olmuştur. Seo H. Baik ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları çalışmada da benzer şekilde Dahiliye bölümüne müracaat eden hastaların %80'inde tedavide PPI'lerin kullanıldığı görülmüştür (Seo H. Baik ve ark, 2022). Dolayısıyla birçok komorbid durumun birlikte tedavi edildiği ve bu nedenle polifarmasinin daha fazla olduğu Dahiliye Anabilim Dalı özelinde yapılacak olan analizlerde PPI'lerle diğer ilaçların etkileşim risklerinin daha fazla olduğu söylenebilir.

PPI içeren e-reçete verilerinde İİE, uluslararası geçerliliği olan Lexicomp® Drug Interactions programı kullanılarak sınıflandırılmıştır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi MİA-MED veritabanından elde edilen e-reçete verilerinde, Lexicomp İİE bilgi sistemine göre İİE potansiyeli bulunan PPI reçeteleri saptanmıştır. Ancak, sonuçlarımızda tüm PPI'ler ile etkileşen ilaçlar analiz edilebilmiş olup, PPI'lerin her biri için ayrı ayrı etkileşim bilgileri sunulamamıştır. Bu nedenle, analizlerimizde tüm PPI'ler ile etkileşen

ilaçlarla ilgili İİE sayıları ile ilgili sonuçlara yer verilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

PPI reçeteleri antikoagülan/antitrombotik ilaçlarla etkileşimler açısından varfarin, klopidoğrel, dabigatran, prasugrel özelinde değerlendirildiğinde toplam 7666 reçetede potansiyel İİE olduğu görülmüştür. Bu İİE'lerinin büyük bir kısmı ise varfarin (n=3535) ve klopidoğrel (n=3518) bulunan reçetelerdedir. Lexicomp İİE bilgi sistemine göre klopidoğrel PPI'lerle B, C ve X derecesinde etkileşmektedirler. Özellikle ile omeprazol veya esomeprazol birlikte kullanıldığında klopidoğrel X derecesinde etkileşmekte ve tedavi değiştirilmesi önerilmektedir. Klopidoğrel, lansoprazol ve pantoprazol ile de tedavi izlemi gerektiren C derecesinde etkileşmekte, rabeprazol ile ise tedavide değişiklik gerektirmeyen B derecesinde etkileşmektedir. Aspirin-klopidoğrel kombinasyonu şeklinde uygulanan ikili antiplatelet tedavi, akut koroner sendrom veya stent implantasyonunu takiben kardiyovasküler olayları azaltmakla birlikte, gastrointestinal kanama riskini arttırmaları genellikle tedaviye PPI eklenmesi ile sonuçlanmaktadır. PPI'lerin klopidoğrelin aktif metabolitine dönüşümünü ve dolaylı olarak ex vivo antiplatelet etkilerini azaltması, PPI-klopidoğrel kombinasyonunun kardiyovasküler güvenliği ile ilgili endişeleri artırmaktadır. Stock ve ark.'nın, klopidoğrel ve bir PPI alan hastaların tek başına klopidoğrel alan hastalara göre, MI veya koroner stent yerleştirilmesi nedeniyle yeniden hastaneye yatış riskini incelediği çalışmada, klopidoğrel ve PPI alan hastalar, tek başına klopidoğrel alan hasta grubuyla karşılaştırıldığında yeniden hastaneye yatış risklerinin %64 daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.005) (Stockl ve ark, 2010) Ancak çalışmamızda yaptığımız analizlerde, ayrı ayrı PPI'ler ile hangi ilaçların etkileştiği ve İİE görülen reçetelerdeki etkileşim dereceleri sunulamamıştır. Buna karşın, PPI'lerle toplam 3518 reçetede birlikte yazılmış olan klopidoğrel için, klopidoğrel ile X derecesinde etkileşen omeprazol veya esomeprazol'un birlikte kullanılmamaları gerektiği, C derecesinde etkileşen lansoprazol veya pantoprazol'un birlikte kullanılmaları durumunda ise tedavi izlemi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Lexicomp İİE bilgi sistemine göre varfarin ise pantoprazol ve rabeprazol ile tedavide herhangi bir değişiklik gerektirmeyen B derecesinde etkileşirken, omeprazol, lansoprazol

ve esomeprazol ile C derecesinde etkileştiğinden, bu kombinasyonlarda tedavinin izlenmesi önerilmektedir. Lexicomp İİE bilgi sisteminde göre PPI kullanımı sırasında İİE açısından varfarinin klopidoğrele göre daha az potansiyel taşıdığı yer almakla birlikte, farklı popülasyonlarda yapılmış çalışmaların sonuçları, varfarin-PPI kullanımının güvenilirliği ile ilgili daha fazla kanıta ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Daniel Pilsgaard Henriksen ve arkadaşlarının 2015 yılında Danimarka popülasyonunda yapmış olduğu, %64'ü erkek ve 63-78 yaş aralığındaki kişilerden oluşmak üzere varfarin kullanan ve PPI ile tedaviye başlanan 305 hastada yapılan bir çalışmada, PPI başlangıcından önceki 70 gündeki ortalama İNR değerinin 2,6 (%95 CI 2,5–2,8), PPI başlangıcından sonraki 1-3 haftalık dönemde ise 2,6 (%95 CI 2,5–2,7) olarak değişmediği gözlenmiştir (p=0,67). Ayrıca, ortalama varfarin dozu ve doz/İNR oranları PPI başlangıcından önce ve sonra önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Yine, ayrı ayrı PPI'ler arasında hiçbir farklılık olmadığı gösterilmiştir (Daniel Pilsgaard Henriksen ve ark, 2015). Ancak, Japon popülasyonunda kardiyak cerrahi sonrası (n=82) varfarin ile lansoprazol (n=41) ve rabeprazol (n=41) birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada, lansoprazol grubunda İNR değeri 3,6'nın üzerinde olan hastaların sayısı 15 iken, rabeprazol grubunda sadece 2 hastada İNR değeri 3,6'nın üzerinde olduğu tespit edilmiştir (p=0.0001) (Hata ve ark, 2015). Yine aynı çalışmada, iki ilaç grubu kanama ile ilgili ciddi advers olay açısından karşılaştırıldığında, lansoprazol grubundaki 10 hastada advers olay belirlenirken rabeprazol grubunda advers olay görülmemiş (p=0.015) (Hata ve ark, 2015). Hata ve ark., çalışmalarından elde ettikleri sonuçları varfarin kullanan hastalarda PPI seçilirken lansoprazol yerine rabeprazol tercih edilmesinin kanama ile ilgili ciddi advers olayları azaltacağı şeklinde yorumlanmıştır. Bu tez çalışmadan elde edilen bulguların, İNR ve varfarin düzeyleri ile ve hatta CYP2C19 ve VKORC1 genotipleri ile birlikte değerlendirildiği prospektif çalışmalarla karşılaştırılması ve yorumlanması birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir.

Çalışmamızda antifungal ilaçlarla, PPI'ler ile vorikonazol, posakonazol ve itraconazol arasında toplam 453 reçetede İİE potansiyeli olduğu görülmüştür. PPI'ler ile aynı anda reçetelenmesinin flukonazol biyoyararlanımı üzerinde önemli bir etkisi açıklanmadığından (Lu M. ve ark, 2020), yine incelediğimiz tüm PPI'ler flukonazolle

etkileşmediğinden flukonazol ile İİE'ne bu çalışmada yer verilmemiştir. Yeni bir triazol antifungal ajan olan vorikonazolün, oldukça değişken doğrusal olmayan farmakokinetik sergilediği ve karaciğerde başlıca CYP2C19 ve daha az ölçüde CYP3A4 ve CYP2C9 yoluyla metabolize edildiği bilinmektedir. Vorikonazolün plazma konsantrasyonları, birçok ilaç tarafından önemli ölçüde değişebilmektedir (Fang Qi ve ark, 2017). Bu ilaçlar arasında PPI'ler özellikle önem taşımaktadır, çünkü CYP2C19, CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından CYP450'ye bağımlı metabolizmaya uğrayan vorikonazolün metabolizmasının kompetitif inhibitörleridir. PPI'lerin vorikonazolün FK parametreleri üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, PPI'lerin her biri CYP450 enzimlerini farklı oranlarda inhibe ettiklerinden, vorikonazolün plazma konsantrasyonu üzerindeki etkileri bakımından da farklılık gösterirler. Ek olarak, mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da vorikonazol de PPI'lerin serum konsantrasyonunu artırabilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada esomeprazol (3 gün boyunca günde 40 mg, posakonazolden 2 gün önce başlayarak) ile 400 mg'lık tek bir posakonazol (süspansiyon) dozu uygulandığında, ortalama posakonazol Cmaks ve EAA değerleri sırasıyla %46 ve %32 oranında azalmıştır (Krishna G. ve ark, 2009). Çalışmamızda en fazla PPI'lerle C derecesinde etkileşen vorikonazolün (n=264) PPI'lerle birlikte yazıldığı, PPI'lerle D derecesinde etkileşen posakonazol ve itrakonazolün PPI'lerle daha az reçete edildiği görülmüştür.

Hastanemizdeki PPI reçetelerinde sefuroksim ve sefpodoksime İİE potansiyeli açısından değerlendirildiğinde, Lexicomp İİE bilgi sistemine göre PPI'lerle X derecede etkileşen sefuroksimin PPI'lerle yazıldığı 364 reçete görülürken, C derecede etkileşen sefpodoksimin 32 reçetede yazıldığı görülmüştür. Sefuroksimin PPI'lerle kullanıldığında gastrik pH artışı nedeniyle absorpsiyonunun azalması nedeniyle, birlikte kullanılmaları için kontrendikasyonu gerektirecek X derecede etkileşim bildirilmekle birlikte, literatürde PPI'lerle sefuroksim ve sefpodoksime etkileşimlerine dair çalışmalara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda PPI'ler ile ilaç etkileşimi olduğu bilinen antikanser ilaçların çoğunlukla B ve C grubu etkileşim gösterdiği, sadece nilotinib etken maddesi omeprazol ve esomeprazol ile X derecede etkileşmektedir. M. Del Re ve arkadaşlarının 2021 yılında

yaptıkları çalışmada; kanser hastalarında PPI'leri tarafından uzun süreli asit baskılanmasının kapesitabin ve pazopanibin antitümör etkinliğini azalttığı bulunurken, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda klinik sonuçları etkilemediği görülmüştür. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olup olmayacağı, ilgili antikanser ilacının tipine bağlıdır. Palbosiklib, pH 4,5'in üzerine çıktıkça, hızla <0.5 mg/ml değerlere düşen pH'a bağlı çözünürlüğe sahip zayıf bir bazdır. Birden fazla rabeprazol dozunun birlikte uygulanmasının, palbosiklib ortalama konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) altındaki ortalama alanı sırasıyla %62 ve %80 ve aç ve tokluk koşullarında %13 ve %41 azalttığı bulunmuştur (M. Del Re ve ark, 2021). Bu çalışmada PPI reçetelerinde en sık etkileşen antikanser ilacın metotreksat olduğu, İİE'lerinin ise tüm PPI'ler için tedavi değişikliğini gerektirmeyecek B grubu etkileşimler olduğu görülmüştür. Metotreksat kanser tedavisi dışında, immün süpresif olarak da romatoid artrit ve diğer başka endikasyonlarda da uzun süre kullanıldığı için, olasılıkla PPI'lerle antikanser ilaçlar arasında en sık metotreksat etkileşmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

PPİ'ler farklı endikasyonlarda yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Tolerabilitelerinin yüksek olması ve çok sayıda eşdeğer müstahzarların üretimi sonucunda maliyetlerinin düşmesi nedeniyle de son yıllarda kullanımları artmaktadır. PPİ'lerinin reçete edilme oranlarındaki bu artış, diğer ilaç grupları ile birlikte kullanılma olasılığını, yani polifarmasiyi ve bu duruma bağlı olarak potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri riskini de beraberinde getirmektedir.

Bu tez çalışmasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi MIA-Med sisteminden elde ettiğimiz 2014-2019 yıllarına ait PPİ grubu ilaçları içeren e-reçete verileri, hem polifarmasi hem de İİE yönünden uluslararası geçerliliği olan *Lexicomp® Drug Interactions* programını kullanarak retrospektif olarak inceledik. Elde ettiğimiz sonuçlara göre: 2014 ve 2019 yılları arasında her geçen yıl PPİ'lerinin reçetelenme sayılarının arttığı; erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla reçetelenme olduğu; pantoprazol kullanımının yıllar içerisinde diğer PPİ'lere kıyasla daha fazla arttığı; en fazla reçete sayısı oranlarının PPİ'nin yanında 2 veya 3 farklı ilaç içeren reçetelerde görülmekle birlikte PPİ reçetelerinin dörtte birinin polifarmasi reçetelerinde oluştuğu; en fazla PPİ reçetesi yazılan Anabilim dalının Dahiliye olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır.

İİE açısından antikoagülan/antitrombotik ilaçların ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçların PPİ'lerle etkileşme potansiyellerinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Antikoagülan/antitrombotik ilaçlar arasında ise varfarin ve klopidoğrel PPİ'lerle birlikte yazıldığı reçetelere daha fazla rastlanmıştır. Yine kanser tedavisinde kullanılmakla birlikte, diğer endikasyonlarda da kullanılan metotreksatın, PPİ'lerle birlikte yazıldığı reçetelerin sayısının yüksek olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışmasının sonuçları doğrultusunda, varfarin, klopidoğrel ve metotreksat kullanan hastalarda PPİ tedavisi planlanırken doz ayarlanması ya da PPİ yerine başka bir ilaç grubunun tercih edilmesi, İİE'lerinin ve İİE'lerine bağlı gelişebilecek advers etkilerin azaltılmasını sağlayabilir. Bu tez çalışmasında sadece reçete verileri değerlendirilmiş olup, hastaların kullandığı tüm ilaçların prospektif dizaynda, serum ilaç

konsantrasyonlarının ve CYP450 polimorfizmlerinin ile birlikte değerdendirilebileceği ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



KAYNAKLAR

Ahrens D, Behrens G, Himmel W, et al. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J ClinPract*. 2012; 66 (8): 767–773.

Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1998;18 (2): 83–97.

Aldred E.M., Buck C., Vall K. Chapter 19—Pharmacodynamics: How drugs elicit a physiological effect. In *Pharmacology*; Aldred, E.M., Buck, C., Vall, K., Eds.; Churchill Livingstone: Edinburgh, UK, 2009; p: 137–143.

Almazroo, O.A., Miah, M.K., Venkataramanan, R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin. Liver Dis*. 2017; 21 (1): 1–20.

Baekdal TA, Breitschaft A, Navarria A, et al. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; (8): 869–877.

Banerjee B.D., Kumar R., Thamineni K.L., Shah H., Thakur G.K., Sharma T. Effect of environmental exposure and pharmacogenomics on drug metabolism. *Curr. Drug Metab*. 2019; 20 (14): 1103–1113.

Bang CS, Joo MK, Kim BW, et al. The role of acid suppressants in the prevention of anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2020;14 (1): 57–66.

Bauters TG, Verlooy J, Robays H, Laureys G. Interaction between methotrexate and omeprazole in an adolescent with leukemia: a case report. *Pharm World Sci*. 2008; 30 (4): 316-318.

Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Schalekamp T, Stricker BH. Potential determinants of drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies. *Drug Saf.* 2005; 28 (5): 371-378.

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): 337-346.

Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesumega L, Giraldez J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother.* 2000; 34 (9): 1024-1027.

Besancon M, Simon A, Sachs G, et al. Sites of reaction of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem.* 1997; 272 (36): 22438–22446.

Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J. Lab. Clin. Med.* 1978; 92 (1): 108–116.

Bian Y, Zhong M. Investigation of the bioequivalence of two lansoprazole formulations in healthy Chinese volunteers after a single oral administration, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2017; 45 (7): 1425–1430.

Bjerrum L, Søgaaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54 (3): 197-202.

Blanco Dorado S, Maronas Amigo O, Latorre-Pellicer A, et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86 (8): 1661–1666.

Brink HS, Huisman RM, Geerlings W, de Jong PE. Phosphate binders do not reduce bioavailability of oral cefuroxime-axetil in patients on peritoneal dialysis treatment. *Adv Perit Dial.* 1994; 10: 179-182.

Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy Clin Pharmacol Ther. 2012; 92 (2): 203–213.

Calabresi L, Pazzucconi F, Ferrara S, et al. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in health volunteers. Pharmacol Res. 2004; 49 (5): 493–499.

Cao S, Zhou G, Ou-Yang DS, et al. Pharmacokinetic interactions between ilaprazole and clarithromycin following ilaprazole, clarithromycin and amoxicillin triple therapy. Acta Pharmacol Sin. 2012; 33 (8): 1095–1100.

Cefditoren [Korean product labeling]. Boryeong Pharmaceutical; November 2009.

Ceftin (cefuroxime axetil) [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; November 2016.

Chan AJ, Rajakumar I. High-dose methotrexate in adult oncology patients: a case-control study assessing the risk association between drug interactions and methotrexate toxicity. J Oncol Pharm Pract. 2014; 20 (2): 93-99.

Chen M., Zhou S.Y., Fabriaga E., Zhang P.H., Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. J. Food Drug Anal. 2018; 26 (2S): 61–71.

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study. Gut. 2018; 67 (1): 28-35.

Chun Y.J., Shimada T., Waterman M.R., Guengerich F.P. Understanding electron transport systems of Streptomyces cytochrome P450. Biochem. Soc. Trans. 2006; 34 (6): 1183–1185.

Coelho M.M., Fernandes C., Remião F., Tiritan M.E. Enantioselectivity in drug pharmacokinetics and toxicity: Pharmacological relevance and analytical methods. *Molecules*. 2021; 26 (11): 3113.

Cole JA, Taylor JS, Hangartner TN, et al. Reducing selection bias in case-control studies from rare disease registries. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 12 (6): 61.

Colombier MA, Molina JM. Doravirine: a review. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018; 13 (4): 308–314.

Daniel Pilsgaard Henriksen, Tore Bjerregaard Stage, Morten Rix Hansen, Lotte Rasmussen, Per Damkier, Anton Pottegård. The potential drug-drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24 (12): 1337-1340.

Danielson P.B. The cytochrome P450 superfamily: Biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr. Drug Metab*. 2002; 3 (6): 561–597.

De Groot, M.J. Designing better drugs: Predicting cytochrome P450 metabolism. *Drug Discov. Today* 2006; 11 (13-14): 601–606.

De Waal T, Rubbens J, Grimm M, et al. Exploring the effect of esomeprazole on gastric and duodenal fluid volumes and absorption of ritonavir. *Pharmaceutics*. 2020; 12 (7): 670.

Dean L. Clopidogrel therapy and CYP2C19 genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical genetics summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, Crucitta S, Lorenzini G, Isca C, Fontana A, Livi L, Piacentini F, Fogli S, De Giorgi U, Danesi R. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. *ESMO Open*. 2021; 6 (5): 100231.

Deshpande N, V S, V V RK, H V V M, M S, Banerjee R, Tandan M, D NR. Rapid and ultra-rapid metabolizers with CYP2C19*17 polymorphism do not respond to standard therapy with proton pump inhibitors, *Meta Gene*. 2016; 9: 159–164.

Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56 (11): 5503-5510.

Doscherholmen A., Swaim W.R. Impaired assimilation of egg Co 57 vitamin B 12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology*. 1973; 64 (5): 913-919.

Du X, Liu W, Chen K, Wang Z, Li X, Yang L, Xie X. Impact of the gastric acid suppressant use on the safety and effectiveness of EGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 796538.

Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu. Rev. Med*. 2006; 57: 119–137.

El-Boraie A., Tyndale R.F. The role of pharmacogenetics in smoking. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2021; 110 (3): 599–606.

Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (17): 1834–1836.

Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014; 19 Suppl 1: 1-5.

Fang Qi, Liqin Zhu, Na Li, Tingyue Ge, Gaoqi Xu, Shasha Liao. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 49 (4): 403-409.

Ferrari S, Perut F, Fagioli F, et al. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *J Transl Med*. 2013; 11: 268.

Festen H.P. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991; 188: 1-7.

Fincke BG, Snyder K, Cantillon C, Gaehde S, Standring P, Fiore L, et al. Three complementary definitions of polypharmacy: methods, application and comparison of findings in a large prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005; 14(2): 121-128.

Foster A., Mobley E., Wang Z. Complicated pain management in a CYP450 2D6 poor metabolizer. *Pain Pract.* 2007; 7 (4): 352–356.

Fotaki N, Klein S. Mechanistic understanding of the effect of PPIs and acidic carbonated beverages on the oral absorption of itraconazole based on absorption modeling with appropriate in vitro data. *Mol Pharm.* 2013;10 (11): 4016–4023.

Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. Therisksandbenefits of long-termuse of proton pumpinhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017; 152 (4): 706–715.

Furuta T, Kodaira C, Nishino M, Yamade M, Sugimoto M, Ikuma M, Hishida A, Watanabe H, Umemura K. [13C]-pantoprazole breath test to predict CYP2C19 phenotype and efficacy of a proton pump inhibitor, lansoprazole, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30 (3): 294–300.

Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19. *Mol Diagn Ther.* 2012; 16(4): 223-234.

Gadzhanova SRE. Co-prescribing of warfarin with statins and proton pump inhibitors in elderly Australians. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 3 : 3.

Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, Drozdziak M. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68 (9): 1267–1274.

Gedda, K.; Scott, D.; Besancon, M.; Lorentzon, P.; Sachs, G. Turnover of the gastric H⁺,K(+) -adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology*. 1995; 109 (4): 1134–1141.

Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole clopidogrel aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (3): 256–260.

Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (11): 2508–2509.

Ginanneschi F, Volpi N, Giannini F, et al. Rhabdomyolysis in an elderly multitreated patient: multiple drug interactions after statin withdrawal. *J Neurol Sci*. 2014; 336 (1–2): 284–287.

Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018; 359 (6371): 97–103.

Guengerich F.P., Waterman M.R., Egli M. Recent structural insights into cytochrome P450 function. *Trends Pharmacol. Sci*. 2016; 37 (8): 625–640.

Guthrie B, Makubate B, Hernandez- Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015; 13: 74.

Hagiwara T, Mukaisho K, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Proton pump inhibitors and helicobacter pylori-associated pathogenesis. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2015; 16 (4): 1315–1319.

Harada A, Ikushima I, Haranaka M, et al. Bioequivalence of a newly developed dabigatran etexilate tablet versus the commercial capsule and impact of rabeprazole induced elevated gastric pH on exposure in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020; 20 (3): 249–258.

Hayashi T., Harada N. Post-translational dual regulation of cytochrome P450 aromatase at the catalytic and protein levels by phosphorylation/dephosphorylation. *FEBS J.* 2014; 281 (21): 4830–4840.

Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-intensive care unit hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2200–2205.

Heitzmann D, Warth R. No potassium, no acid: K⁺ channels and gastric acid secretion. *Physiology (Bethesda).* 2007; 22: 335–341.

He-Jian Zhang, Xue-Hui Zhang, Jie Liu, Lu-Ning Sun, Yi-Wen Shen, Chen Zhou, Hong-Wen Zhang, Li-Jun Xie, Juan Chen, Yun Liu, Yong-Qing Wang. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res.* 2020; 152:104606.

Helgadóttir H, Metz DC, Lund SH, Gizurarson S, Jacobsen EI, Asgeirsdóttir GA, Yngadóttir Y, Björnsson ES. Study of Gender Differences in Proton Pump Inhibitor Dose Requirements for GERD: A Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51 (6): 486-493.

Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, et al. Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94: 52–63.

Hilton JF, Tu D, Seymour L et al. An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer.* 2013;82 (1): 136–142.

Hilton JF, Tu D, Seymour L, Shepherd FA, Bradbury PA. An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer.* 2013; 82 (1): 136-142.

Ho PM, Maddox TM, and Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009; 301 (9): 937–944.

Hollenberg PF. Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes. *Drug Metab Rev*. 2002; 34 (1-2): 17–35.

Horn JR, Hansten PD. Drug interactions with antibacterial agents. *J FamPract*. 1995; 41 (1): 81-90.

Hovstadius B, Åstrand B, Petersson G. Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study. *BMC Clin Pharmacol*. 2009; 9: 11.

Hu XP, Xu JM, Hu YM, Mei Q, Xu XH. Effects of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of omeprazole in Chinese people, *J. Clin. Pharm. Ther*. 2007; 32 (5): 517–524.

Hu YM, Xu JM, Mei Q, Xu XH, Xu SY. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype in healthy Chinese subjects, *Acta Pharmacol. Sin*. 2005; 26 (3): 384–388.

Hughes GS, Heald DL, Barker KB, et al. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 46 (6): 674-685.

Huic M, Mucolic V, Vrhovac B, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S. Adversedrugreactionsresulting in hospitaladmission. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994; 32 (12): 675-682.

Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, Mulder PG, VAN Schaik RH, Kuipers EJ, Kooiman JC, Geus WP. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31 (1): 150-159.

Ieiri I, Kishimoto Y, Okochi H, Momiyama K, Morita T, Kitano M, Morisawa T, Fukushima Y, Nakagawa K, Hasegawa J, Otsubo K, Ishizaki T. Comparison of the kinetic disposition of and serum gastrin change by lansoprazole versus rabeprazole during an 8-day dosing scheme in relation to CYP2C19 polymorphism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 57 (6-7): 485–492.

Ingelman-Sundberg M. Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: Properties and polymorphisms. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; 369 (1): 89–104.

Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. *Pharmacol. Ther.* 2007; 116 (3): 496–526.

Jallouli M, Galicier L, Zahr N, et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (8): 2176–2184.

Jancova P., Anzenbacher P., Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 154 (2): 103–116.

Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-druginteractions as a cause of hospitaladmissions. *Drug Saf.* 1993; 9 (1): 51-59.

Jankowski JA, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett'soesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018; 392 (10145): 400-408.

Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol.* 2009; 158 (3): 693–705.

Kalra B.S. Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: An update. *Indian J. Med. Sci.* 2007; 61 (2): 102–116.

Kapetas AJ, Abuhelwa AY, Sorich MJ, et al. Evidence-based guidelines for drug interaction studies: model-informed time course of intestinal and hepatic CYP3A4 inhibition by clarithromycin. *AAPS J.* 2021; 23 (5): 104.

Kaplan JH. Biochemistry of Na, K-ATPase. *Annu Rev Biochem.* 2002; 71: 511–535.

Karen M Stockl, Lisa le Armen Zaharyan, Anne SM Harada, Brian K Solow, Joseph E Addiego, Scott Ramsey. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010; 170 (8): 704-710.

Kashour T, Al-Tannir M, Bahamid R. Changing prescription pattern of omeprazole among patients receiving clopidogrel. *Int Heart J.* 2014; 55 (2): 93–95.

Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (3): 308-328.

Keogh JP. Membrane Transporters in Drug Development. *Adv. Pharmacol.* 2012, p: 1–42.

Khalilieh SG, Yee KL, Sanchez RI, et al. A study to evaluate doravirine pharmacokinetics when coadministered with acid-reducing agents. *J Clin Pharmacol.* 2019; 59 (8): 1093–1098.

Kim A, Chung I, Yoon SH, et al. Effects of proton pump inhibitors on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42 (7): 1174–1179.

Kim MS, Song HJ, Lee J, et al. Effectiveness and safety of clopidogrel co-administered with statins and proton pump inhibitors: a Korean national health insurance database study. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 106 (1): 182–194.

Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, Sakai T, Kawahara Y, Kasuga M, Okumura K. Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers in anti- *Helicobacter pylori* therapy: pharmacokinetic considerations, *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25 (7): 923–927.

Kohl V, Muller C, Cornely OA, et al. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (1): 207-212.

Krishna G, Moton A, Ma L, et al. The pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (3): 958-966.

Kumar S., Sharma R., Roychowdhury A. Modulation of cytochrome-P450 inhibition (CYP) in drug discovery: A medicinal chemistry perspective. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19 (21): 3605–3621.

Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication, *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (43): 16029–16036.

Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004; 292 (16): 1955– 1960.

Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAID related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology.* 2002; 123 (4): 1006–1012.

Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003; 3 (Suppl. 4): 30–39.

Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102 (3): 507–515.

Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(8): 1085–1086.

Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Cmaj*. 2009;180 (7): 699–700.

Laura E Targownik , Deborah A Fisher , Sameer D Saini . AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022; 162 (4): 1334-1342.

Lin J.H., Lu A.Y. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin. Pharmacokinet*. 1998; 35 (5): 361–390.

Lin J.H., Lu A.Y. Interindividual variability in inhibition and induction of cytochrome P450 enzymes. *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol*. 2001; 41: 535–567.

Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children, *Clin. Pharmacokinet*. 2005; 44 (5): 441–466.

Liu J., Lu Y.F., Corton J.C., Klaassen C.D. Expression of cytochrome P450 isozyme transcripts and activities in human livers. *Xenobiotica* 2021; 51 (3): 279–286.

Lu M, Yan H, Yu C, et al. Proton pump inhibitors act synergistically with fluconazole against resistant *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 498.

Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophagealeosinophilia: a systematic reviewand met analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (1): 13–22.

Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilicesophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017; 5: 335–358.

Lynda S Welage. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (10 Pt 2): 74-80.

Majumdar A, Cruz D, Asamoah N *et al.* Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils. *Mol. Biol. Cell.* 2007; 18 (4): 1490– 1496.

Mann A., Miksys S.L., Gaedigk A., Kish S.J., Mash D.C., Tyndale R.F. The neuroprotective enzyme CYP2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients. *Neurobiol. Aging* 2012; 33 (9): 2160–2171.

McBride A, Antonia SJ, Haura EB, Goetz D. Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient with methotrexate toxicity and a review of the literature. *J Pharm Pract.* 2012; 25 (4): 477-485.

McCarthy DM, McLaughlin TP, Griffis DL, Yazdani C. Impact of cotherapy with some proton pump inhibitors on medical claims among HMO patients already using other common drugs also cleared by cytochrome P450. *Am J Ther.* 2003 Sep-Oct;10(5):330-40.

McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (9): 1331-1336.

McGinnity D.F., Riley R.J. Predicting drug pharmacokinetics in humans from in vitro metabolism studies. *Biochem. Soc. Trans.* 2001; 29 (Pt 2): 135–139.

McMillan D.M., Tyndale R.F. CYP-mediated drug metabolism in the brain impacts drug response. *Pharmacol. Ther.* 2018; 184: 189–200.

Miksys S., Lerman C., Shields P.G., Mash D.C., Tyndale R.F. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology* 2003; 45 (1): 122–132.

Miksys S., Tyndale R.F. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain. *J. Psychiatry Neurosci.* 2013; 38 (3): 152–163.

Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of lowdose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (17): 5382–5392.

Moayyedi P, Leontiadis GI. Therisks of PPI therapy. *Nature Reviews of Gastroenterology&Hepatol.* 2012; 9 (3): 132-139.

Modak AS, Klyarytska I, Kriviy V, et al. The effect of proton pump inhibitors on the CYP2C19 enzyme activity evaluated by the pantoprazole-(13)C breath test in GERD patients: clinical relevance for personalized medicine. *J Breath Res.* 2016 ;10 (4): 046017.

Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016; 29 (5): 611-616.

Moreira Dias L. Pantoprazole: a proton pump inhibitor. *Clin Drug Investig.* 2009; 29 (2): 3–12.

Morgan TK, Williamson M, Pirota M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicines use: a 24- hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust.* 2012; 196 (1): 50–53.

Muthiah MD, Zheng H, Chew NWS, et al. Outcomes of a multi-ethnic Asian population on combined treatment with clopidogrel and omeprazole in 12,440 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 52 (3): 925–933.

Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, et al. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: evaluation of drug-drug interactions mediated by organic anion transporter 3. *Biopharm Drug Dispos.* 2017; 38 (9): 501-508.

Nies AT, Hofmann U, Resch C, et al. Proton pump inhibitors inhibitmetformin uptake by organic cation transporters (OCTs). *PLoS One.* 2011; 6 (7): 22163.

Offman E, Schobelock MJ, Brickl R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antiplatelet combination aspirin (acetylsalicylic acid) plus extended-release

dipyridamole are not altered by coadministration with the potent CYP2C19 inhibitor omeprazole. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13 (2): 113–120.

Olkkola K.T., Aranko K., Luurila H., Hiller A., Saarnivaara L., Himberg J.J., Neuvonen P.J. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 53 (3): 298–305.

Palmer T., Bonner P.L. 8—Enzyme inhibition. In *Enzymes*, 2nd ed.; Palmer, T., Bonner, P.L., Eds.; Woodhead Publishing: Sawston, UK, 2011; p: 126–152.

Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 17 (12): 1507–1514.

Patel R., Barker J., ElShaer A. Pharmaceutical excipients and drug metabolism: A mini-review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (21): 8224.

Pelkonen O., Turpeinen M., Hakkola J., Honkakoski P., Hukkanen J., Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: Current status. *Arch. Toxicol.* 2008; 82 (10): 667–715.

Pelley J.W. 4—Enzymes and energetics. In *Elsevier's Integrated Review Biochemistry*, 2nd ed.; Pelley, J.W., Ed.; W.B. Saunders: Philadelphia, PA, USA. 2012; p: 29–37.

Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40 (8): 917–926.

Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac JP, Hillaire-Buys D, Le Quellec A, Hansel S. Advers edrugs events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother.* 2003; 37 (1): 5-11.

Preskorn S, Werder S. Detrimental antidepressant drug-drug interactions: are they clinically relevant. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31 (8): 1605-1613.

Protonix IV (pantoprazole) [prescribing information]. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals LLC; November 2020.

Puszekiel A., Arellano C., Vachoux C., Evrard A., Le Morvan V., Boyer J.C., Robert J., Delmas C., Dalenc F., Debled M. et al. Model-based quantification of impact of genetic polymorphisms and co-medications on pharmacokinetics of tamoxifen and six metabolites in breast cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2021; 109 (5): 1244–1255.

Rajakannan T, Mallayasamy S, Guddattu V, Kamath A, Vilakkthala R, Rao PG, Bairy LK. Cost of adverse drug reactions in a South Indian tertiary care teaching hospital. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52 (4) : 559-565.

Ralph-Steven Wedemeyer, Henning Blume. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014; 37 (4): 201-211.

Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, et al. Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report - should the practice be changed? *Chemotherapy*. 2011; 57 (3): 225-229.

Raoul JL, Guerin-Charbonnel C, Edeline J, et al. Prevalence of proton pump inhibitor use among patients with cancer. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (6): 2113739.

Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N. Engl. J. Med*. 1985; 313 (2): 70– 73.

Reeves DJ, Moore ES, Bascom D, Rensing B. Retrospective evaluation of methotrexate elimination when co-administered with proton pump inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (3): 565-571.

Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993; 33 (1): 82-84.

Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27 (3): 443– 454.

Rendic S., Guengerich F.P. Survey of human oxidoreductases and cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of xenobiotic and natural chemicals. *Chem. Res. Toxicol.* 2015; 28 (1): 38–42.

Rendic S.P. Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. *Arch. Toxicol.* 2021; 95 (5): 1535–1546.

Riaz S., Muhammad Din S., Usman Tareen M., Tariq F., Latif Y., Siddiqi S., Sultan A., Mansoor A. genetic polymorphism of CYP2C19 in Pakistani population. *Iran. J. Pharm. Res.* 2019, 18, 1097–1102.

Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know, *Drugs.* 2003; 63 (24): 2739–2754.

Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ.* 2006; 70 (5): 101.

Saathoff N, Lode H, Neider K, et al. Pharmacokinetics of cefpodoxime proxetil and interactions with an antacid and an H₂-receptor antagonist. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36 (4): 796-800.

Sachs G, Shin JM, Besancon M, et al. Topology and sites in the H, K-ATPase. *Ann N Y Acad Sci.* 1992; 671: 204–16.

Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23 (Suppl 2): 2–8.

Sachs G, Shin JM, Vagin O, et al. The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41 (Suppl 2): 226–242.

Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Kagami T, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K, Miyajima H, Furuta T. Potent gastric acid inhibition over 24 hours by 4-Times daily dosing of esomeprazole 20 mg, *Digestion*. 2015; 91 (4): 277–285.

Saito M, Yasui-Furukori N, Uno T, et al. Effects of clarithromycin on lansoprazole pharmacokinetics between CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59 (3): 302–309.

Saito M., Okutomi T., Shimizu M., Matsumoto Y., Yamazaki H., Hoka S. Activities of rat cytochrome P450 3A and 2C isoforms are increased in vivo by magnesium sulfate as evidenced by enhanced oxidation of bupivacaine and testosterone in liver microsomes. *Drug Metab. Pharmacokinet*. 2006; 21 (3) : 201–207.

Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitora Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects, *Pharm. Res*. 2001; 18 (6): 721–727.

Sakurai, M. Hirayama, M. Hashimoto, T. Tanaka, S. Hasegawa, S. Irie, K. Ashida, Y. Kayano, M. Taguchi, Y. Hashimoto. Population pharmacokinetics and proton pump inhibitory effects of intravenous lansoprazole in healthy Japanese males, *Biol. Pharm. Bull*. 2007; 30 (12): 2238–2243.

Saltzman J.R., Kemp J.A., Golner B.B. et al. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr*. 1994; 13 (6): 584-591.

Santucci R, Leveque D, Kemmel V, et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res*. 2010; 30 (3): 963-965.

Santucci R, Leveque D, Lescoute A, Kemmel V, Herbrecht R. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. *Anticancer Res.* 2010; 30 (9): 3807-3810.

Sapone A, Vaira D, Trespidi S, Perna F, Gatta L, Tampieri A, Ricci C, Cantelli-Forti G, Miglioli M, Biagi GL, Paolini M. The clinical role of cytochrome p450 genotypes in *Helicobacter pylori* management. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98 (5): 1010-1015.

Sarparast M., Dattmore D., Alan J., Lee K.S.S. Cytochrome P450 metabolism of polyunsaturated fatty acids and neurodegeneration. *Nutrients* 2020; 12 (11): 3523.

Sathyanarayanan G., Haapala M., Sikanen T. Digital microfluidics-enabled analysis of individual variation in liver cytochrome P450 activity. *Anal. Chem.* 2020; 92 (21): 14693–14701.

Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, Pellegatta G, et al. A safetyreview of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Exp Opin Drug Saf.* 2018; 17 (8): 785–794.

Savarino E, Ottonello A, Martinucci I, Dulbecco P, Savarino V. Ilaprazole for the treatment of gastro-esophageal reflux, *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17 (15): 2107–2113.

Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Scarpignato. Proton pump inhibitors in GORD an overview of their pharmacology, efficacy and safety, *Pharmacol. Res.* 2009 59 (3): 135–153.

Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. Theappropriateuse of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 19–24.

Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis.* 2016; 48 (8): 851–859.

Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Bisso G, Pivari M, Vigneri S, Termini R, Fiorucci S, Usai P, Malesci A, Celle G. Comparison of 24-h control of gastric acidity by three different dosages of pantoprazole in patients with duodenal ulcer, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12 (12): 1241–1247.

Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176 (2): 172– 174.

Seo H Baik , Kin-Wah Fung , Clement J McDonald .The Mortality Risk of Proton Pump Inhibitors in 1.9 Million US Seniors: An Extended Cox Survival Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022; 20 (4): 671–681.

Shen C., Meng Q. Prediction of cytochrome 450 mediated drug-drug interactions by three-dimensional cultured hepatocytes. *Mini Rev. Med. Chem.* 2012; 12 (10): 1028–1036.

Sheraly AR, Lickorish D, Sarraf F, Davies JE. Use of gastrointestinal proton pump inhibitors to regulate osteoclast-mediated resorption of calcium phosphate cements in vivo. *Curr. Drug Deliv.* 2009; 6 (2): 192–198.

Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (10): 935–951.

Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, et al. Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (3): 1308-1311.

Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Wakamiya N., Ueng Y.F., Guengerich F.P., Inui Y. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab. Dispos.* 1996; 24 (5): 515–522.

Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Horikawa Y. Rabeprazole 10 mg twice Daily is superior to 20 mg once daily for night-time gastric acid suppression, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19 (1): 113–122.

Shirai N, Furuta T, Moriyama Y, Okochi H, Kobayashi K, Takashima M, Xiao F, Kosuge K, Nakagawa K, Hanai H, Chiba K, Ohashi K, Ishizaki T. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH, Aliment. Pharmacol. Ther. 2001; 15 (12): 1929–1937.

Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther. 2006; 112 (1): 71–105.

Silkey B, Preskorn SH, Golbeck A, Shah R, Neff M, Jones TL, Choi J. Complexity of medication use in the Veterans Affairs health care system: Part II. Antidepressant use among younger and older outpatients. J Psychiatr Pract. 2005; 11 (1): 16-26.

Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting. Drugs Aging. 2010; 27 (12): 1019-1028.

Sommers DK, van Wyk M, Moncrieff J, Schoeman HS. Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. Br J Clin Pharmacol. 1984; 18 (4): 535-539.

Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, et al. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010; 24 (2): 121–132.

Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1380-1392.

Stoll F, Blank A, Mikus G, et al. Effect of pantoprazole on the absorption of hydroxychloroquine: a randomized drug-drug interaction trial in healthy adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022; (2): 285–290.

Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (21): 6400-6411.

Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese, *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2014; 70 (9): 1073–1078.

Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, Kodaira C, Uotani T, Sahara S, Ichikawa H, Kagami T, Sugimoto K, Furuta T. Comparison of acid inhibition with standard dosages of proton pump inhibitors in relation to CYP2C19 genotype in Japanese, *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2014; 70 (9): 1073–1078.

Sun LN, Cao Y, Li YQ, Fang YQ, Zhang HW, Wang MF, Xie LJ, Chen J, Yang ZC, Bian ML, Li H, Zhang PP, Wei JF, Meng L, Zhang XH, Zhao P, Wang YQ. Impact of gastric H(+)/K(+)-ATPase rs2733743 on the intragastric pH-Values of dexlansoprazole injection in chinese subjects, *Front. Pharmacol*. 2017; 8: 670.

Suzuki K, Doki K, Homma M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67 (1): 44-49.

Tammara BK, Sullivan JE, Adcock KG, Kierkus J, Giblin J, Rath N, Meng X, Maguire MK, Comer GM, Ward RM. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through<6 years with gastro-oesophageal reflux disease, *Clin. Pharmacokinet*. 2011; 50 (8): 541–550.

Tao G., Huang J., Moorthy B., Wang C., Hu M., Gao S., Ghose R. Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2020; 16 (11): 1109–1124.

Tarceva (erlotinib) [prescribing information]. Melville, NY: OSI Pharmaceuticals Inc; April 2014.

Ter Heine R, Fanggiday JC, Lankheet NA, et al. Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not? *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70 (6): 908-911.

Testa B., Pedretti, A., Vistoli, G. Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics. *Drug Discov. Today* 2012; 17 (11-12): 549–560.

Tett S, Day R, Cutler D. Hydroxychloroquine relative bioavailability: within subject reproducibility. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41 (3): 244–246.

Trieu L., Murray M. Metabolite-intermediate complexation and inhibition of microsomal CYP3A in rat liver by diltiazem. *Xenobiotica* 2000; 30 (2): 131–140.

Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23 (35): 6500–6515.

Troger U, Stotzel B, Martens-Lobenhoffer J, Gollnick H, Meyer FP. Drug points: Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ*. 2002; 324 (7352): 1497.

Türk D, Hanke N, Wolf S, Frechen S, Eissing T, Wendl T, Schwab M, Lehr T. Physiologically based pharmacokinetic models for prediction of complex CYP2C8 and (SLCO1B1) drug-drug-gene interactions: A modeling network of gemfibrozil, repaglinide, pioglitazone, rifampicin, clarithromycin and itraconazole. *Clin. Pharmacokinet*. 2019; 58 (12): 1595–1607.

Uno T, Niioka T, Hayakari M, Yasui-Furukori N, Sugawara K, Tateishi T. Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations, *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2007; 63 (2): 143–149.

Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153 (1): 35–48.

Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarothai N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (10): 1179-1186.

Van Den Abeele J, Kostantini C, Barker R, et al. The effect of reduced gastric acid secretion on the gastrointestinal disposition of a ritonavir amorphous solid dispersion in fasted healthy volunteers: an in vivo - in vitro investigation. *Eur J Pharm Sci*. 2020;1 (151): 105377.

Van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17 (4): 365–371.

Van Heeswijk R.P., Cooper C.L., Foster B.C., Chauhan B.M., Shirazi F., Seguin I., Phillips E.J., Mills E. Effect of high-dose vitamin C on hepatic cytochrome P450 3A4 activity. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (12): 1725–1728.

Van Leeuwen RW, Peric R, Hussaarts KG, et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (12): 1309-1314.

Van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, et al. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014;15 (8): 315–326.

Van Schaik R.H. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist. Update* 2008; 11 (3): 77–98.

Veerman GDM, Hussaarts KGAM, Peric R, et al. Influence of cow's milk and esomeprazole on the absorption of erlotinib: a randomized, crossover pharmacokinetic study in lung cancer patients. *Clin Pharmacokinet*. 2021; 60 (1): 69-77.

Verbeurgt, P.; Mamiya, T.; Oesterheld, J. How common are drug and gene interactions? Prevalence in a sample of 1143 patients with CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genotyping. *Pharmacogenomics* 2014; 15 (5): 655–665.

Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013; 342 (6161): 971–976.

Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Prevalence of drug-drug interactions at hospital entry and during stay of patients in internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2008; 19 (6): 413–420

Walravens J, Brouwers J, Spriet I, Tack J, Annaert P, Augustijns P. Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50 (11): 725-734.

Wang Y, Yuan Y, Meng L, Fan H, Xu J, Zhang H, Wang M, Yuan H, Ou N, Zhang H, Chao Y, Shi R. Study of the pharmacokinetics and intragastric pH of rabeprazole given as successive intravenous infusion to healthy Chinese volunteers, *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2011; 67 (1): 25–31.

Wang Y, Zhang H, Meng L, Wang M, Yuan H, Ou N, Zhang H, Li Z, Shi R. Ou, H. Zhang, Z. Li, R. Shi. Influence of CYP2C19 on the relationship between pharmacokinetics and intragastric pH of omeprazole administered by successive intravenous infusions in Chinese healthy volunteers, *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2010; 66 (6): 563–569.

Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020; (8): 1510–1519.

Whelan J, Hoare D, Leonard P. Omeprazole does not alter plasma methotrexate clearance. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 44 (1): 88-89.

Wienkers L.C., Heath T.G. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2005; 4 (10): 825–833.

Williams JA, Hyland R, Jones BC, et al. Drug-drug interactions for UDP glucuronosyltransferase substrates: A pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC 1/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32 (11): 1201–1208.

Wood N, Tan K, Purkins L, et al., Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56 (1): 56–61.

Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017; 7 (6): 015735.

Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ.* 2019; 365: l1580.

Xu HR, Chen WL, Li XN, Chu NN. The effect of CYP2C19 activity on pharmacokinetics of lansoprazole and its active metabolites in healthy subjects, *Pharm. Biol.* 2010; 48 (8): 947–952.

Yasui-Furukori N, Saito M, Uno T, Takahata T, Sugawara K, Tateishi T. Effects of fluvoxamine on lansoprazole pharmacokinetics in relation to CYP2C19 genotypes, *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44 (11): 1223–1229.

Yoshida K, Zhao P, Zhang L, et al. In Vitro–In Vivo Extrapolation of Metabolism- and Transporter- Mediated Drug–Drug Interactions—Overview of Basic Prediction Methods. *J Pharm Sci.* 2017; 106 (9): 2209–2213.

Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, et al. Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. *Drug Metab Dispos.* 2018; 46 (6): 835–845.

Z.C. Yang, F. Yu, Y.Q. Wang, J.F. Wei. Stereoselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors, *Curr. Drug Metab.* 2016; 17 (7): 692–702.

Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* 2013; 138 (1): 103–141.

Zarezadeh M., Saedisomeolia A., Shekarabi M., Khorshidi M., Emami M.R., Müller D.J. The effect of obesity, macronutrients, fasting and nutritional status on drug-metabolizing cytochrome P450s: A systematic review of current evidence on human studies. *Eur. J. Nutr.* 2021; 60 (6): 2905–2921.

Zenke Y, Yoh K, Matsumoto S, et al. Clinical impact of gastric acid-suppressing medication use on the efficacy of erlotinib and gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Clin Lung Cancer.* 2016; 17 (5): 412-418.

Zhang D, Wang X, Yang M, Wang G, Liu H. Effects of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites in healthy Chinese subjects, *Xenobiotica.* 2011; 41 (6): 511–517.

Zhang D, Yang M, Liu M, Zhang Y, Wang X, Xiao X, Liu H. Pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites after single intravenous doses in healthy Chinese subjects, *Xenobiotica.* 2012; 42 (11): 1156–1162.

Zhang D, Zhang Y, Liu M, Wang X, Yang M, Han J, Liu H. Pharmacokinetics of lansoprazole and its main metabolites after single and multiple intravenous doses in healthy Chinese subjects, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2013; 38 (3): 209–215.

Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 26;22(23):12808.

Zhou S., Yung Chan S., Cher Goh B., Chan E., Duan W., Huang M., McLeod H.L. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44 (3): 279–304.

Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, et al. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype. *J Infect Dis.* 2014; 209 (12): 1941-1948.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Pelin Rezzan	Uyruğu	
Soyadı	UYSAL	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise		
Lisans		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Eczacı		

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce		70

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler:

1. Gul Ozbey, Mehmet Yardımsever, **Pelin Rezzan ÖZ**, et al. Potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors: A retrospective analysis of a university hospital prescription database. Authorea. March 30, 2022. DOI: 10.22541/au.164865020.06381648/v1 (Preprint)
2. **ÖZ Pelin**, ÖZBEY Gül. Lipit Sallarının Monoaminerjik Nörotransmitter Sistemlerinin Düzenlenmesindeki Rolü, Güncel Biyokimya Çalışmaları III, Editör: Doğan Yücel, Akademisyen Yayınevi, Sayfalar: 135-150, Ankara, Mart 2022 (Uluslararası Bilimsel Kitap Bölümü)