TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ İLİ İZMİT İLÇESİNDEKİ AİLE SAĞLIĞI MERKEZLERİNDE ÇALIŞAN HEKİMLERİN PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ (PPİ) HAKKINDAKİ BİLGİ VE KULLANIM ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslı ÇAKIR

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ İLİ İZMİT İLÇESİNDEKİ AİLE SAĞLIĞI MERKEZLERİNDE ÇALIŞAN HEKİMLERİN PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ (PPİ) HAKKINDAKİ BİLGİ VE KULLANIM ALIŞKANLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aslı ÇAKIR

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Prof.Dr.Tuncay Müge ALVUR
26 Eylül 2024 2024/394
2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....3
KISALTMALAR.....4
ÇİZELGELER.....5
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....6
2.GENEL BİLGİLER.....8
2.1.Mide Fizyolojisi.....8
2.1.1.Gastrik Asit Salınım Mekanizması.....8
2.2.Asitle İlişkili Gasrointestinal Sistem Hastalıkları.....9
2.2.1.Gastroözefagial Reflü Hastalığı.....9
2.2.2.Peptik Ülser ve Helicobacter Pylori.....11
2.2.3.Fonksiyonel Dispepsi.....13
2.2.4.Zollinger-Ellison Sendromu.....15
2.2.5.Gastrit……15
2.2.6.Barret Özofagusu……...16
2.3.Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi……16
2.4.H2 Reseptör Antagonistleri, Antiasitler, Sukralfat, Misoprostol……18
2.5.Proton Pompa İnhibitörleri……..19
2.5.1.Omeprazol……22
2.5.2.Pantoprazol……...23
2.5.3.Esomeprazol……24
2.5.4.Lansoprazol……...25
2.5.5.Rabeprazol……25
2.5.6.Dekslansoprazol……26
2.5.7.PPİ Jeneriklerinin Karşılaştırması ve Özeti……...27
2.5.8.PPİ Kullanımına Bağlı Yan Etkiler……29
2.5.8.1.Kısa Süreli Yan Etkiler……...30
2.5.8.2.Uzun Süreli Yan Etkiler..……30
2.5.8.2.1.Enteritler……31
2.5.8.2.2.Pnömoni……31
2.5.8.2.3.B12,Demir,Magnezyum Emilim Bozukluğu……32
2.5.8.2.4.Osteoporoz ve Kemik Kırığı Riski……34
2.5.8.2.5.Demans……...34

2.5.8.2.6.Böbrek Hasarı……..……..35
2.5.8.2.7.Neoplazi……...……..36
2.5.9.PPİ ve İlaç Etkileşimleri……..37
2.5.10.Gebelik ve pediatrik popülasyonda PPİ kullanımı…….....39
3.GEREÇ VE YÖNTEM……...…….....43
3.1. Araştırmanın Niteliği……..……...……..…….……43
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi…….…...43
3.3. Araştırmanın Uygulanma Biçimi……...……43
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri……...……..43
3.5. İstatistiksel Analiz……...……..……..……...44
4. BULGULAR……...……...45
5. TARTIŞMA……...……...57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….…….61
ÖZET……63
ABSTRACT.....66
EKLER……..69
KAYNAKÇA……..……..76

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım, Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, Aile Hekimliği Anabilim Dalımızda görevli, uzmanlığını alıp aramızdan ayrılmış ve hâlâ devam eden tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm hocalarım, meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde sonsuz emek, özveri ve fedakarlıkların sahibi canım annem Güsün Çakır ve babam Mustafa Çakır'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu süreçte bana rehberlik eden, yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. Aslı Çakır

Kocaeli, 2025

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ABH : Akut böbrek hasarı

AİN : Akut interstisyel nefrit

ASA : Asetilsalisilikasit

CDI : Clostridium difficile enfeksiyonu

EAA : Eğri altındaki alan

ECL : Enterokromaffin-benzeri hücreler

ER : Genişletilmiş salınım

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GİS : Gastrointestinal sistem

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

HCl : Hidroklorik asit

HP : Helicobacter pylori, H.pylori

H2RA : H2 reseptör antagonistleri

KBH : Kronik böbrek hastalığı

MEN-1: Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1

MR. :Modifiye Salınım

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

OE : Omeprazol eşdeğeri

PPİ : Proton pompa inhibitörü

PÜH : Peptik ülser hastalığı

SEBH : Son evre böbrek hastalığı

TKP : Toplum kaynaklı pnömoni

ZES : Zollinger-Ellison sendromu

ÇİZELGELER

1. Çizelge: NSAİİ'lerin GİS toksisitesi açısından risk faktörleri……..……...……17
2. Çizelge: PPİ'lerin Uzun Süreli Kullanımında Oluşan Güvenlik Endişeleri…….30
3. Çizelge: PPİ ve İlaç Etkileşimleri……38
4. Çizelge: Katılımcıların Bilgileri……...46
5. Çizelge: Katılımcıların Bilgileri2..……...46
6. Çizelge: Yaşam Tarzı Değişiklikleri Doğru Yanlış Dağılımı……...……...47
7. Çizelge: PPİ Kullanımı Endikasyonları Doğru Yanlış Dağılımı …….48
8. Çizelge: PPİ Grubu İlaçlarla İlgili Bilgi Soruları Doğru Yanlış Dağılımı……...50
9. Çizelge: PPİ Grubu İlaçların Kısa Süreli Yan Etkileri Doğru Yanlış Dağılımı..……51
10. Çizelge: PPİ Grubu İlaçların Uzun Süreli Güvenlik Endişeleri Doğru Yanlış Dağılımı…….....52
11. Çizelge: PPİ Grubu İlaçlar ile İlaç Etkileşimleri Doğru Yanlış Dağılımı…..……..53
12. Çizelge: Katılımcıların Alt Grupları İle Toplam Doğru Cevap Oranları Karşılaştırmalı Dağılımı……55
13. Çizelge: Katılımcı Alt Gruplarının Toplam Doğru Cevapları İle İlgili Mann-Whitney U Testi Sonuçları……..…….....56

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Proton pompa inhibitörleri (PPİ'ler), Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya genelinde en sık reçete edilen ilaç sınıflarından biridir.[1] PPİ'ler, mide asidini inhibe eden etkili ilaçlar olarak, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), dispepsi, peptik ülser hastalığı, Zollinger-Ellison sendromu ve Helicobacter pylori enfeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, midenin paryetal hücrelerinde bulunan proton pompalarını inhibe ederek mide asidi üretimini azaltır ve böylece asidik içeriklerin yemek borusu, mide ve duodenum üzerindeki tahriş edici etkilerini engeller. Bu sayede hastaların semptomları azalırken, mukozal iyileşme hızlanır.

Bununla birlikte, PPİ'lerin yaygın kullanımı ile ilgili önemli endişeler ortaya çıkmıştır. Birçok çalışmada, bu ilaçların ayakta tedavi ortamında gereksiz veya aşırı kullanıldığına dair bulgular mevcuttur. Özellikle, hafif dispepsi gibi durumlardan, reflü semptomlarının asit-bağımlı olmadığı bazı vakalara kadar, birçok hastada PPİ'lerin uzun süreli ve uygunsuz kullanımının yaygınlaştığı gözlemlenmiştir.[1] Yapılan incelemelere göre, PPİ'lerin uzun süreli kullanımının aslında çok sınırlı endikasyonlar için gerekli olduğu, ancak bu ilaçların sıklıkla gereksiz yere uzun vadeli tedaviye dönüştüğü ortaya çıkmıştır.

Bu aşırı kullanımın sadece bireysel sağlık üzerinde değil, aynı zamanda sağlık ekonomisi üzerinde de ciddi etkileri vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, PPİ'lerin aşırı kullanımına bağlı olarak yıllık sağlık harcamalarında tahminen 10 milyar dolardan fazla gereksiz maliyet oluştuğu bildirilmiştir.[1] Ekonomik yük, yalnızca ilaç maliyeti ile sınırlı kalmamakta, aynı zamanda gereksiz tedavi süresinin yol açtığı ek sağlık sorunlarıyla daha da artmaktadır.

Ayrıca, PPİ'lerin uzun süreli ve uygunsuz kullanımının çeşitli sağlık riskleri ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur. Yapılan çalışmalar, uzun süreli PPİ kullanımının pnömoni riskinde artışa, Clostridioides difficile gibi gastrointestinal enfeksiyonlara, kemik kırıkları riskinin artmasına ve magnezyum gibi önemli mineral düzeylerinde düşüşlere yol açabileceğini göstermektedir. Özellikle, PPİ'lerin mide asidini baskılayıcı etkisi, doğal mide savunma mekanizmalarını zayıflatarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasına olanak sağlayabilir. Buna ek olarak, kemik kırığı riskinin artması, PPİ'lerin kalsiyum emilimini olumsuz etkileyebileceği ve uzun süreli kullanımın osteoporoza yol açabileceği endişesini artırmaktadır.[1]

Bunların yanı sıra, PPİ'lerin uzun süreli kullanımı ilaç etkileşimlerine de yol açabilir. Örneğin, PPİ'lerin bazı antikoagülanlar ve diğer ilaçlarla etkileşime girerek bu ilaçların etkinliğini değiştirebileceği ve bu durumun ciddi yan etkilere neden olabileceği bilinmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda, birden fazla ilaç kullanımı yaygın olduğundan, PPİ'lerle ilgili ilaç etkileşimleri önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tüm bu endişeler göz önüne alındığında, PPİ'lerin aşırı kullanımına veya yanlış kullanımına bağlı olumsuz sonuçların önlenmesi için müdahalelerin hayata geçirilmesi gereklidir. Kılavuzlara uygun kullanımın sağlanması, klinik endikasyonların dikkatlice değerlendirilmesi ve uzun süreli PPİ kullanımının yalnızca gerektiğinde uygulanması, bu ilaç sınıfının güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmasına katkıda bulunacaktır. Klinik ortamlarda, özellikle birden fazla ilaç alan ve uzun süreli tedavi gören hastalarda, PPİ kullanımı dikkatli bir şekilde izlenmeli ve gerekirse alternatif tedavi yaklaşımları gözden geçirilmelidir.

Sonuç olarak, PPİ'ler modern tıpta yaygın olarak kullanılan ve birçok gastrointestinal hastalığın tedavisinde vazgeçilmez olan ilaçlar olmasına rağmen, bu ilaçların aşırı ve uygunsuz kullanımının önlenmesi, hem hasta güvenliği hem de sağlık ekonomisi açısından büyük bir önem taşımaktadır. Sağlık profesyonellerinin bu konuda farkındalığının artırılması ve kılavuzlara uyumun teşvik edilmesi, PPİ'lerle ilgili istenmeyen sonuçların ve tıbbi israfın önüne geçilmesine yardımcı olabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mide Fizyolojisi

Mide, sindirim sisteminin önemli bir bileşeni olup, besinleri sindirime ve emilime uygun hale getirme görevini üstlenir. Mide tarafından üretilen asidik salgılar, sindirim sürecinin düzenlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Gastrik asit, besinlerin parçalanmasını sağlamak, pepsinojenin aktif formu olan pepsine dönüşümünü desteklemek ve patojenik mikroorganizmaların eliminasyonuna katkıda bulunmak gibi temel işlevlere sahiptir. Ancak, mide asidinin aşırı üretimi veya mukozal savunma mekanizmalarının yetersizliği, çeşitli gastrointestinal hastalıkların gelişimine neden olabilmektedir. [2]

Paryetal hücreler, hidrojen-potasyum ATPaz (H^+/K^+-ATPaz) enzimi aracılığıyla mide lümenine hidrojen iyonları salgılayarak asidik bir ortam oluşturur. Bu süreç, asetilkolin, gastrin ve histamin gibi çeşitli mediyatörler tarafından uyarılırken; somatostatin ve prostaglandinler tarafından inhibe edilir. Asetilkolin, parasempatik sinir sistemi aracılığıyla, gastrin antral G hücrelerinden, histamin ise enterochromaffin-like (ECL) hücrelerinden salınarak mide asit sekresyonunu artırır. Proton pompasının çalışması için büyük miktarda enerji gerekmekte olup, bu nedenle paryetal hücreler, insan vücudundaki en yüksek mitokondriyal kapasiteye sahip hücrelerden biridir. [2,3]

2.1.1.Gastrik Asit Salınım Mekanizması

Gastrik asit salgılanması üç ana evrede gerçekleşir: sefalik, gastrik ve intestinal fazlar. Sefalik faz, yemek düşüncesi, kokusu veya tadı gibi duyusal uyarılarla başlar ve vagal refleksler aracılığıyla mide asidinin salgılanmasını sağlar. Gastrik faz, mideye besinlerin ulaşmasıyla tetiklenir ve gastrin hormonunun salgılanması yoluyla mide asidinin en yoğun üretildiği evredir. İntestinal faz ise besinlerin ince bağırsağa geçişiyle başlar ve enterogastronlar aracılığıyla gastrik asit salgısını baskılar. [2]

Mide mukozası, asidik ortamın zararlı etkilerinden korunmak için çeşitli savunma mekanizmalarına sahiptir. Mukus tabakası, mide epitelini kaplayan koruyucu bir bariyer oluşturarak hidrojen iyonlarının mukozal yüzeye ulaşmasını engeller. Ayrıca, mukus içerisinde bulunan bikarbonat (HCO_3^-) iyonları, pH dengesini düzenleyerek mukozal bütünlüğü korur. Mide epitel hücreleri, hasar gördüğünde hızla yenilenerek mukozal

savunmayı güçlendirir. Bununla birlikte, prostaglandinler, mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırarak mide mukozasının korunmasına katkıda bulunur. [2,4]

Mide asidi dışında, mide tarafından üretilen diğer önemli bileşenlerden biri pepsindir. Pepsinojen, asidik ortamda aktif hale gelerek pepsin formuna dönüşür ve proteinlerin sindirilmesine yardımcı olur. Ayrıca, paryetal hücreler tarafından sentezlenen intrinsik faktör (IF), B12 vitamininin emilimini sağlayarak hematopoez açısından kritik bir rol oynar. [2]

2.2.Asitle İlişkili GİS Hastalıkları

2.2.1.Gastroözefagial Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü hastalığı, mide içeriğinin yemek borusuna geri akışıyla oluşan semptomlar veya komplikasyonlarla karakterizedir. Endoskopide mukozal hasar veya reflü izleme çalışmasında anormal özofagus asidi maruziyeti ile tanımlanır.

Gastroözofageal reflü hastalığının en yaygın semptomları mide yanması ve regürjitasyondur. Mide yanması, epigastriumdan boyuna yayılan yanıcı bir his, regürjitasyon ise mide içeriğinin ağza geri gelmesiyle karakterizedir. Göğüs ağrısı ise bazen tek belirti olup kalp ağrısıyla karışabilir. Semptomların baskınlığı tanı ve tedavi yaklaşımını etkileyebilir.

Gastroözofageal reflü hastalığı semptomları özgül olmayıp akalazya, eozinofilik özofajit, fonksiyonel hastalıklar ve kardiyopulmoner rahatsızlıklarla karışabilir, bu nedenle ayırıcı tanı gereklidir. Ekstraözofageal belirtiler arasında ses kısıklığı, boğaz temizleme ve kronik öksürük yer alabilir.

GÖRH tanısı semptomlar, endoskopi, reflü izleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesiyle konur. Özofagus mukozasını incelemek için en yaygın yöntem üst endoskopidir. Alarm semptomları olan hastalarda (disfaji, kilo kaybı, kanama, sürekli kusma, anemi, ileri yaş, ailede gastrointestinal kanser öyküsü) gecikmeden endoskopi yapılmalıdır. [5]

Göğüs ağrısı ve/veya disfajisi olan ve normal üst endoskopisi bulunan, GÖRH şüphesi taşıyan hastalarda özofagus motilite bozukluğunu dışlamak için özofagus manometrisi yapılmaktadır. [6] Manometri, GÖRH'yi teşhis edemez. Ancak ambulatuvar pH problarının doğru yerleştirilmesini sağlayabilir ve antireflü cerrahisi öncesinde peristaltik fonksiyonu değerlendirebilir. [7]

Gastroözofageal reflü hastalığı olan hastalarda, tanı ve tedavi sürecinde çeşitli öneriler bulunmaktadır. Klasik GÖRH semptomları olan, ancak alarm semptomları bulunmayan hastalara, yemeklerden önce günde bir kez proton pompa inhibitörleri ile 8 haftalık bir tedavi önerilmektedir. Bu tedaviye yanıt veren hastalarda, PPİ'ların kesilmesi önerilir. Göğüs ağrısı olan ve kardiyak nedenler ekarte edilen hastalarda, GÖRH tanısı için endoskopi ve/veya reflü monitörizasyonu yapılması gerekmektedir. Bununla birlikte, sadece GÖRH tanısı için baryum yutma testi önerilmemektedir. Yutma güçlüğü veya kilo kaybı ve gastrointestinal kanama gibi alarm semptomları olan hastalarda ise ilk değerlendirme aracı olarak endoskopi önerilmektedir. Eğer GÖRH tanısı net değilse ve endoskopi sonuçları GÖRH'yi doğrulamıyorsa, reflü monitörizasyonu yapılması önerilir.

GÖRH'nin yönetiminde, aşırı kilolu veya obez hastalarda kilo kaybı semptomları hafifletmek için önerilmektedir. Hastaların yatmadan 2-3 saat önce yemek yemekten kaçınması ve sigara kullanımını bırakmaları önerilmektedir. Ayrıca, tetikleyici gıdalardan kaçınmak ve gece semptomları için yatağın başının yükseltilmesi öneriler arasındadır. Erozyon özofajiti olan hastaların tedavisinde, PPİ'lar H2 reseptör antagonistlerine (H2RA) göre daha etkili olduğundan PPİ'ların tercih edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, PPİ'ların yemeklerden 30-60 dakika önce alınması gerekmektedir. GÖRH semptomları düzelen hastalarda PPİ tedavisinin kesilmesi denenebilir. Ancak, tedaviye dirençli GÖRH hastalarında PPİ'ların optimize edilmesi gerekmektedir. Los Angeles sınıflaması grade C veya D özofajiti gibi daha ciddi hastalık durumlarında, uzun süreli PPİ tedavisi veya antireflü cerrahisi önerilmektedir.

Ekstraözofageal GÖRH belirtileri olan hastalarda, belirtileri GÖRH'ye atfetmeden önce diğer olası nedenlerin değerlendirilmesi önemlidir. Ekstraözofageal belirtiler olup, tipik GÖRH semptomları olmayan hastalarda PPİ tedavisi öncesi reflü testi yapılması önerilmektedir. Hem ekstraözofageal hem de tipik GÖRH semptomları olan hastalarda ise, 8-12 haftalık bir PPİ tedavi denemesi yapılması gerekmektedir.

Refrakter GÖRH vakalarında, PPİ tedavisinin optimize edilmesi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir. GÖRH tanısı henüz netleşmemiş hastalarda, PPİ tedavisi kesilerek özofageal pH monitörizasyonu yapılması gerekmektedir. PPİ tedavisine dirençli olan ve regürjitasyon semptomları baskın olan hastalarda ise antireflü cerrahisi veya transoral fundoplikasyon önerilmektedir. [5]

2.2.2.Peptik Ülser, Helicobacter Pylori ve NSAİİ Kullanımı İlişkili Ülser

Peptik ülserler, mide veya duodenum mukozasında meydana gelen ve muskularis mukozayı aşan defektlerdir. Bu ülserler, mide suyundaki asit-peptik aktivitenin bir sonucu olarak gelişir ve varlıklarını sürdürürler. Peptik ülser hastalığı (PÜH), genellikle Helicobacter pylori enfeksiyonu ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanımıyla ilişkilidir.

Helicobacter pylori, gastrointestinal fizyolojinin çeşitli yönlerini etkileyerek mide asidi salgısını ve mukozal savunma mekanizmalarını bozar, bu da peptik ülser hastalığına yol açabilir. NSAİİ'ler, aspirin dahil, peptik ülser hastalığı riskini dört kat artırır. Ayrıca, NSAİİ kullanımı, gastrointestinal kanama, perforasyon ve pilor obstrüksiyonu gibi peptik ülser hastalığı komplikasyonlarının riskini de artırır.

Daha nadir görülen diğer nedenler arasında NSAİİ kullanımının ve H. pylori enfeksiyonunun olmadığı bazı ülserler yer alır. Bu ülserler gastrinoma veya viral enfeksiyonlar gibi spesifik nedenlerden kaynaklanabilse debazıları idiopatik olarak kabul edilmektedir.

PÜH, genellikle H. pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımı ile ilişkilidir, ancak bahsedilmesi gereken başka risk faktörleri de vardır Sigara içmek, alkol tüketimi, genetik faktörler, psikolojik stres ve uyku bozuklukları da riski artırabilir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında gastrointestinal kanama sık görülmekte olup, peptik ülser en yaygın sebeptir. Ayrıca, onkolojide kullanılan bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri şiddetli gastrit ve ülserlere neden olabilir. [8]

Peptik ülserlerin yaklaşık %70'i asemptomatiktir ve bu hastalar genellikle ülserle ilişkili komplikasyonlar, örneğin kanama veya perforasyon ile başvururlar. Semptomatik peptik ülserli hastalarda en yaygın semptom, üst karın ağrısı veya rahatsızlıktır. Tedavi edilmezse, ağrı birkaç hafta boyunca devam eder ve sonrasında semptomsuz dönemler haftalar ya da aylar sürebilir. Duodenal ülserlerde, "klasik" ağrı genellikle bir yemekten iki ila beş saat sonra, mide asidinin gıda tamponu olmadan salgılandığı dönemde ve gece saatlerinde (yaklaşık 23:00 ile 02:00 arası) ortaya çıkar.

Pilorik kanal ülseri olan hastalar, visseral duyarlılık ve gastroduodenal dismotilite nedeniyle gıdaya bağlı semptomlar yaşayabilir.Bu semptomlar arasında yemekle kötüleşen

epigastrik ağrı, postprandiyal geğirme, epigastrik dolgunluk, erken tokluk, yağlı gıdalara intolerans, bulantı ve ara sıra kusma yer alır.

Peptik ülser hastalığı tanısı, üst endoskopide ülserin doğrudan görselleştirilmesiyle kesin olarak belirlenir.

Peptik ülser hastalığı tanısı alan tüm hastalar H. pylori enfeksiyonu için testten geçmelidir. H. pylori enfeksiyonu kanıtı olan hastalar eradikasyon tedavisi almalı ve tedavinin tamamlanmasından dört veya daha fazla hafta sonra enfeksiyon eradikasyonunu doğrulamak için testten geçmelidir.

Klinisyenler, tüm hastalardan NSAİİ ve kortikosteroid kullanımı hakkında bilgi almalıdır. [9]

Kısa süreli kortikosteroid kullanımı dahi peptik ülser hastalığı riskini artırabilir. Yapılan 159 randomize çalışmanın meta-analizine göre, kortikosteroid kullanımı, kullanmayanlara kıyasla gastrointestinal kanama veya perforasyon riskini artırmıştır. Alt grup analizinde bu risk artışı, özellikle hastaneye yatırılan hastalar için anlamlı bulunmuş, ancak ayaktan hastalarda bu ilişki görülmemiştir. [10]

Peptik ülseri olan hastalar H. pylori enfeksiyonu için test edilmeli ve buna göre 14 gün tedavi edilmelidir. Farklı kombine tedavi seçenekleri vardır. Örneğin;bizmut dörtlü tedavisi bizmut, metronidazol, tetrasiklin ve bir PPİ'dan oluşur. [11]

Peptik ülseri olan hastalara NSAİİ'lerden kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Aspirin de dahil olmak üzere NSAİİ'ler, peptik ülser hastalığı riskini artırır ve peptik ülserden kaynaklanan komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir.

Peptik ülserli tüm hastalar, ülser iyileşmesini hızlandırmak amacıyla proton pompası inhibitörü ile antisekretuar tedavi almalıdır. Örneğin, günde 20 ila 40 mg omeprazol veya eşdeğeri kullanılabilir. PPİ'lar, asidi daha etkili bir şekilde baskıladıkları için H2 reseptör antagonistlerine kıyasla peptik ülser hastalığı semptomlarını daha hızlı kontrol eder ve daha yüksek iyileşme oranları sağlar. Ayrıca, PPİ'lar NSAİİ ile ilişkili ülserlerin iyileşmesinde H2RA'lardan daha etkilidir. Antisekretuar tedavinin süresi, ülserin özelliklerine, altta yatan etiyolojiye (*Helicobacter pylori* enfeksiyonu, NSAİİ kullanımı) ve ülserle ilişkili komplikasyonların (örneğin kanama, perforasyon, penetrasyon veya gastrik çıkış tıkanıklığı) varlığına bağlı olarak değişir.

Komplike peptik ülseri olan tüm hastalar (kanama, perforasyon, penetrasyon veya gastrik çıkış obstrüksiyonu olan ülserler) başlangıçta yüksek doz asit baskılayıcı tedavi almalıdır. Kanama dışındaki peptik ülser komplikasyonları olan hastalarda (mide çıkış tıkanıklığı, penetrasyon, perforasyon), iyileşmeyi artırmak amacıyla günde iki kez yüksek doz PPİ tedavisi makul bir yaklaşımdır. Ancak, bu doz genellikle dört hafta sonra günde bir kez olacak şekilde azaltılmalıdır. Komplike duodenal ülserli hastalarda 4 ila 8 hafta boyunca antisekretuar tedavi önerilmektedir. Komplike mide ülserli hastalarda ise toplamda 8 ila 12 haftalık bir antisekretuar tedavi süresi önerilir. Mide ülseri olan hastalarda, antisekretuar tedavi ancak üst endoskopi ile ülser iyileşmesi doğrulandıktan sonra sonlandırılmalıdır.

Komplike olmayan ülser H. pylori enfeksiyonuna bağlı olan hastalarda, H. pylori'yi tedavi etmek için antibiyotik rejimi ile birlikte 14 gün boyunca verilen bir PPİ genellikle iyileşmeyi tetiklemek için yeterlidir. [12]

Komplike olmayan steroidal olmayan antienflamatuar ilaç ile ilişkili ülserleri olan hastalar, ülserin boyutuna bağlı olarak dört ila sekiz hafta boyunca bir PPİ ile tedavi edilmelidir. NSAİİ'ler veya aspirin kullanmaya devam etmesi gereken peptik ülserli hastalarda, PPİ ile idame antisekretör tedavisi ülser komplikasyonları veya nüks riskini azaltabilir. [12,13]

NSAİİ kullanımına bağlı olmayan ve Helicobacter pylor*i*-negatif ülseri olan hastalarda, komplike olmayan duodenal ülserler için dört hafta, komplike olmayan mide ülserleri için ise sekiz hafta boyunca proton pompa inhibitörü tedavisi önerilmektedir. Mide ülseri olan hastalarda, asit baskılayıcı tedavinin sonlandırılmasından önce ülser iyileşmesini değerlendirmek amacıyla endoskopik kontrol yapılmalıdır. Ayrıca, H. pylori testinin yeterliliği ve NSAİİ kullanım öyküsünün gözden geçirilmesi önem taşımaktadır. [12]

2.2.3.Fonksiyonel Dispepsi

Dispepsi, heterojen bir patofizyolojiye sahip olup kapsamlı ayırıcı tanı gerektiren yaygın bir semptomdur. Araştırılmamış dispepsi prevalansı dünya genelinde %20'ye kadar çıkmakta ve kadınlarda, sigara içenlerde ve NSAİİ kullananlarda daha sık görülmektedir. Tanımlama kriterlerine göre değişen dispepsi, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilir. Tıbbi yardım arama oranı ülkeler ve etnik gruplar arasında %14-%66 arasında değişmektedir. Dispeptik hastaların %75-80'i fonksiyonel dispepsi tanısı alır. Bu durum, irritabl bağırsak sendromu gibi bağırsak-beyin etkileşimi bozuklukları arasında değerlendirilse de "fonksiyonel" terimi yaygın olarak kullanılmaktadır.[14]

Fonksiyonel dispepsi, epigastrik bölgede yemekle ilişkili veya açlık sırasında ortaya çıkabilen rahatsız edici ağrı veya yanma hissi, yemekten sonra rahatsız edici dolgunluk, erken doyma, epigastrik şişkinlik, aşırı geğirme ve zaman zaman bulantı semptomları ile karakterizedir. Bu semptomlar mide boşalmasının gecikmesi ve mide duyarlılığındaki artış ile ilişkili olabilir ve diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarla örtüşebilir.

Ne yazık ki, anamnez ve fizik muayene, fonksiyonel dispepsi ile organik dispepsi nedenlerini ayırt etmekte yeterli değildir ve tanıyı kolaylaştıracak kesin bir biyomarker bulunmamaktadır. Fonksiyonel dispepsi tanısı, semptom temelli kriterlerin sağlanmasını ve diğer olası nedenlerin dışlanmasını gerektirir. Değerlendirme süreci; ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve organik patolojileri dışlamak amacıyla endoskopik incelemeyi içerir. [15]

Roma IV kriterlerine göre, fonksiyonel dispepsi; postprandial dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı veya epigastrik yanma semptomlarından bir veya birden fazlasının varlığı ve semptomları açıklamak için yapısal hastalık kanıtı (üst endoskopi dahil) olmaması gerekir. Rome IV kılavuzlarına göre, kriterler tanıdan en az altı ay önce semptom başlangıcı ile son üç ay boyunca yerine getirilen kriterler olmalıdır. [14]

Fonksiyonel dispepsili hastalar ilk değerlendirmeye alındığında şu üç yoldan uygun olan izlenebilir: Alarm semptomları olan (disfaji, kusma, kilo kaybı, anemi, gastrointestinal kanama ve ileri yaş) hastalarda endoskopi yapılması, dispepsisi olan tüm hastalarda noninvaziv H. pylori araştırması yapılması ve H. pylori negatif olan bireylerde ampirik asit baskılama tedavisi uygulanması önerilir.[16]

Alarm semptomları veya organik hastalık şüphesi olan hastalarda ileri tetkikler yapılmalıdır. H. pylori pozitifliği (endoskopi, dışkıda antijen testi veya üre nefes testi) saptanan hastalara eradikasyon tedavisi uygulanmalı ve semptom takibi yapılmalıdır. Organik patoloji düşünülmeyen veya eradikasyona rağmen semptomları devam eden hastalarda 4-8 hafta PPİ tedavisi denenmelidir. Dirençli vakalarda antidepresan, prokinetik tedavi, psikoterapi ve gerektiğinde üst gastrointestinal endoskopi gibi ek seçenekler değerlendirilmelidir.[17]

2.2.4.Zollinger-Ellison Sendromu

Zollinger-Ellison sendromu(ZES), öncelikle duodenumda veya pankreasta bulunan bir nöroendokrin tümör (gastrinoma) tarafından gastrinin ektopik sekresyonuna bağlı klinik bir sendromdur. ZES tanısı için açlık hipergastrinemisi ve yüksek mide asidi sekresyonu kombinasyonu gereklidir. [18]

ZES, mide asidi hipersekresyonu sonucu gelişen hiperklorhidri ile karakterizedir ve ciddi peptik hastalık ile ishal gibi semptomlara yol açar. Semptomlar genellikle PPİ ile kontrol altına alınır. Özellikle PPİ tedavisi sonrası ishalin düzelmesi, ZES için özgün bir belirti olarak kabul edilir ve tanıda gecikmelere neden olabilir. En yaygın semptomlar karın ağrısı (%75), ishal (%73), mide ekşimesi ve regürjitasyon (%44) ile kilo kaybıdır (%17). Kronik ishal varlığında, diğer gastrointestinal nedenler dışlandıktan sonra ZES şüphesi artmalı ve kesin tanı için spesifik testler uygulanmalıdır. Ancak semptomların spesifik olmaması ve PPİ tedavisi ile hafiflemesi tanıyı geciktirebilir. [19]

Gastrinomların %75'i sporadik olup, %25'i Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN-1) sendromu ile ilişkilidir. MEN-1, paratiroid, pankreas-duodenal ve hipofiz tümörleri ile karakterizedir. Açıklanamayan hiperkalsemi, MEN-1 ile ilişkili ZES'i düşündürmelidir. Ayrıca, MEN-1 vakalarının çoğunda primer hiperparatiroidizm görülebilir.[18,20]

Gastrinoma tedavisinde asit sekresyonunu kontrol altına almak için yüksek etkinlik gösteren proton pompa inhibitörleri tercih edilir. Tedaviye genellikle maksimum dozda başlanır ve dozlar bölünmüş şekilde günde iki kez uygulanır. Önerilen başlangıç dozları; omeprazol 60 mg, esomeprazol 120 mg, lansoprazol 45 mg, rabeprazol 60 mg ve pantoprazol 120 mg'dır. Mevcut kılavuzlar, tümörün tamamen çıkarılmasının mümkün olduğu durumlarda, sporadik veya MEN-1 ilişkili gastrinomlarda cerrahi eksizyonu önermektedir.[19]

2.2.5.Gastrit

Gastrit, mide mukozasından serozaya kadar uzanan inflamatuar bir reaksiyon olarak tanımlanır. Nötrofilik infiltrasyon akut, mononükleer hücreler içeren infiltrasyon ise kronik gastriti gösterir. Tedavi edilmezse ülser gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir.

Akut gastrit, her yaş grubunda görülebilen ve inflamasyonun ani başladığı yaygın bir mide hastalığıdır. En sık nedeni, aşırı veya hatalı beslenme alışkanlıklarıdır. Aşırı yemek tüketimi, çay, kahve, alkol veya baharatlı yiyeceklerin fazla alımı risk faktörleri arasındadır. Ayrıca,

salisilat içeren ilaçlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ile alerjik reaksiyonlar da akut gastrite yol açabilir. Klinik olarak epigastrik dolgunluk, mide bulantısı, kusma ve anoreksi ile seyredebilir.

Kronik gastrit genellikle belirti vermez; ancak bazı hastalarda epigastrik rahatsızlık, karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve iştahsızlık görülebilir. Ayrıca, ağır demir eksikliği anemisi olan hastaların yarısında kronik gastrit tespit edilmiştir. En yaygın nedeni tedavi edilmemiş akut gastrittir. Helicobacter pylori enfeksiyonu, genetik faktörler, alkol ve sigara kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve bağışıklık sistemi yetmezlikleri de diğer etiyolojik faktörler arasındadır.Gastrit tanısı, çoğunlukla üst karın semptomlarının değerlendirilmesi amacıyla üst endoskopi yapılan hastalardan alınan biyopsi örnekleri üzerinden konur.

Hem akut hem de kronik gastritli hastaların diyet tedavisi alması gerekmektedir. Hastaların su ve elektrolit dengesi düzeltilmelidir. Tedavinin temel prensipleri mide asit miktarını azaltmak (antiasit, H2 bloker, proton pompa inhibitörleri vb.) ve altta yatan hastalığı tedavi etmektir (akut/stres gastrit, Hp tedavisi, B12 eksikliği vb.). [21]

2.2.6.Barret Özofagusu

Barrett özofagusu, distal özofagusun metaplastik bir değişimi olup, normal skuamöz epitelin, goblet hücreleri içeren özel kolumnar epitel ile yer değiştirmesiyle karakterizedir. Bu metaplastik değişim, kronik gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkilidir ve kronik GÖRH semptomları olan hastaların %5-12'sinde Barrett özefagus gelişebilir. Barret özefagusu, özofagus adenokarsinomunun bilinen tek öncül lezyonudur ve bu kanserin son 40 yılda Amerika Birleşik Devletleri ve diğer Batı ülkelerinde hızla artan bir insidansa sahip olduğu gözlemlenmiştir.[22]

Barrett özofagusu tanısı alan hastaların tümünde, genellikle proton pompa inhibitörü ile süresiz tedavi önerilmektedir. Bu yaklaşım, gözlemsel ve in vitro çalışmaların, agresif antireflü tedavisinin kanser gelişimini önleyebileceğini öne süren verilerine dayanmaktadır. [23]

2.3.Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan etkileri ve Önlenmesi

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik amaçlarla yaygın olarak kullanılır. Helicobacter pylori enfeksiyonundan sonra, NSAİİ kullanımı peptik ülser gelişiminin en sık ikinci nedenidir. Siklooksijenaz-1 inhibisyonu

yoluyla mide mukozasında koruyucu prostaglandinlerin azalmasına ve bikarbonat-mukus bariyerinin zayıflamasına yol açarak mukozal hasara neden olur. NSAİİ kullanan hastaların üçte biri dispepsi, mide yanması ve regürjitasyon gibi üst gastrointestinal semptomlar geliştirir. Kronik kullanımda hastaların en az %25'inde peptik ülser oluştuğu ve bunların %2-4'ünde kanama veya perforasyon gibi komplikasyonların gelişebileceği bilinmektedir. Peptik ülser kanama veya perforasyon öyküsü yüksek risk faktörü olup, H. pylori enfeksiyonu NSAİİ'lerin ülserojenik etkisini artırarak kanama riskini 1.2 kat yükseltir. Çift antiplatelet tedavi alan hastalarda NSAİİ kullanımı gastrointestinal kanama riskini iki kat artırırken, ileri yaş ve yüksek doz NSAİİ kullanımı da önemli risk faktörlerindendir.

Üst gastrointestinal sistem kanaması veya perforasyon gelişme riski kullanılan NSAİİ türüne bağlı olarak değişmektedir. Seçici COX-2 inhibitörleri**,** non-selektif NSAİİ'lere kıyasla gastrointestinal sistem için daha az toksik bulunmuştur**.** İbuprofen nispeten daha güvenli bir seçenek olarak belirlenirken, diklofenak ve naproksen gibi ajanların daha yüksek kanama riski taşıdığı tespit edilmiştir**.**

1. Çizelge: NSAİİ'lerin GİS toksisitesi açısından risk faktörleri (24)

Yüksek Risk 1. Geçmişte komplike olan ülser öyküsü (Özellikle yakın zamanda) 2. Multiple (>2) risk faktörü
Ortalama Risk 1. Yaş>65 2. Yüksek doz NSAİİ tedavisi 3. Komplike olmamış ülser öyküsü 4. Beraberinde ASA (düşük doz dahil), glukokortikoid veya anti- koagülan kullanımı
Düşük Risk 1. Risk faktörü olmayan

NSAİİ veya ASA kullanımına bağlı peptik ülser ve komplikasyonlarını önlemede en sık tercih edilen ilaç grubu proton pompa inhibitörleridir. Çalışmalarda, plaseboya kıyasla altı ay sonunda gastroduodenal ülser insidansını anlamlı düzeyde azalttıkları gösterilmiştir. H2 reseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığında PPİ'ler, hem ülser tedavisinde hem de korunmada daha etkili bulunmuştur. Misoprostol ile yapılan çalışmalarda, 12 hafta sonunda ülser insidansı açısından belirgin bir üstünlük sağlanmasa da PPİ'ler, daha iyi tolere edildikleri için tercih edilmiştir. Uzun süreli NSAİİ, ASA veya klopidogrel kullanması gereken hastalar için PPİ'ler en güvenilir ve etkili koruyucu tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.[24,25]

2.4.H2 Reseptör Blokörleri, Antiasitler, Sukralfat, Misoprostol, Vonoprazan

Histamin-2 reseptör antagonistleri (örneğin, simetidin, famotidin ve nizatidin), paryetal hücreler üzerindeki H2 reseptörlerini engelleyerek asit salgısını baskılar. H2RA'lar ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilmekte olup, serumda en yüksek konsantrasyona bir ila üç saat içinde ulaşır. Eş zamanlı antiasit kullanımı emilimi yüzde 10-20 oranında azaltabilir, ancak gıda tüketimi emilimi etkilemez.

H2 reseptör antagonistleri nadir görülen yan etkilere sahiptir. Simetidin kullanımı, geçici jinekomasti ve iktidarsızlıkla ilişkilendirilebilir. Uzun süreli H2RA kullanımı B12 eksikliğine neden olabilir ve nadiren hematopoietik yan etkilere yol açabilir. Merkezi sinir sistemi yan etkileri arasında kafa karışıklığı ve huzursuzluk yer alırken, bu etkiler genellikle yaşlı ve böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha belirgindir. H2RA'lar nadiren hepatik ve kardiyak yan etkiler de gösterebilir; simetidin, karaciğer enzimlerini etkileyen ilaç etkileşimlerine sebep olabilir. Ayrıca ranitidinde NDMA isimli bir kanserojen tespit edilmesi nedeniyle ABD'nin FDA kurumu tarafından geri çekilmiştir; famotidin ve simetidinde NDMA bulunmamıştır.

Antasitler, genellikle magnezyum hidroksit, alüminyum hidroksit veya kalsiyum karbonat kombinasyonu içermektedir. Mide asidini nötralize ederek asit iletimini azaltabilirler. Peptik ülser iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülen mekanizmalar şunlardır: alüminyum hidroksitin büyüme faktörlerini bağlayarak yaralı mukozaya iletimini sağlaması, anjiyogenezi teşvik etmesi, safra asitlerini bağlaması ve peptik aktiviteyi engellemesi. Ayrıca, ağır metallerin H. pylori'yi baskıladığı bilinmektedir. Ancak, PPİ'lerin etkinliği nedeniyle antasitler peptik ülser tedavisinde tercih edilmez; sadece hafif, aralıklı gastroözofageal reflü kaynaklı mide ekşimesinde kullanılır.

Antasitlerin yan etkileri kullanılan miktara ve tedavi süresine bağlı olarak değişir. Magnezyum içeren antasitler ishal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda önem kazanabilecek hipermagnezemiye yol açabilir. Yüksek miktarda kalsiyum ve emilebilir alkali alımı, özellikle kalsiyum karbonat içeren antasitlerde, hiperkalsemi, alkaloz ve böbrek hasarına neden olabilir; bu durum süt-alkali sendromu olarak bilinir. Alüminyum hidroksit uzun süreli kullanımda, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda nörotoksisite ve anemi riskini artırabilir. Alüminyum hidroksit ayrıca fosfat emilimini engelleyerek hipofosfatemiye neden olabilir.

Sukralfat, mide asidini nötralize etmeden veya önemli tamponlama yapmadan mukozal hasarı önleyip kronik ülserleri iyileştirir. Büyüme faktörlerinin bağlanmasını ve granülasyon dokusunun oluşumunu destekler, ayrıca yaralı dokuya bağlanarak pepsin ve asidin erişimini azaltır. Sukralfat, H. pylori'yi baskılayabilir ancak PPİ'ler kadar etkili olmadığı için peptik ülser tedavisinde tercih edilmez ve genellikle hamilelikte GÖRH tedavisiyle sınırlıdır. Yan etkileri nadirdir; diğer ilaçlara bağlanabilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda alüminyum tutulması ve hipofosfatemiye yol açabilir.

Misoprostol, prostaglandin E1 analoğu olarak parietal hücrelerin asit sekresyonunu azaltır ve mukozal savunmayı artırır. Peptik ülser hastalığında misoprostolün kullanımı, NSAİİ kaynaklı gastroduodenal ülserlerin önlenmesiyle sınırlıdır ve doğurganlık potansiyeli olan kadınlarda doğum kontrolü olmadıkça kullanılmaz. En yaygın yan etkileri doza bağlı olarak görülen karın krampları, ağrı ve ishaldir, bu etkiler hastaların tedaviye uyumunu zorlaştırabilir. [26]

Vonoprazan, yeni bir oral potasyum-kompetitif asit blokeridir ve PPİ'lardan farklı olarak H+/K+-ATPaz enzimini K+-kompetitif ve geri dönüşümlü bir şekilde inhibe eder. Vonoprazan, hızlı bir etki başlangıcına sahiptir (yaklaşık altı saat içinde) ve yiyecek alımı ile ilişkisi yoktur. Asit baskılaması açısından PPİ'lardan daha güçlü olduğu düşünülmektedir. [27]

2.5.Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri kimyasal olarak substitüe benzimidazoller olup, asidik ortamda kararsız olmaları nedeniyle mideyi geçtikten sonra emilimi sağlamak amacıyla enterik kaplı tabletler veya kapsüller şeklinde formüle edilmiştir. 1989 yılında, omeprazol Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ilk PPİ olmuştur. Sonraki on yıl içinde lansoprazol ve pantoprazolün oral formülasyonları da onaylanmıştır. Rabeprazol ilk olarak Japonya'da

piyasaya sürülmüş olup, günümüzde 70'ten fazla ülkede kullanılmaktadır. Rabeprazol, Helicobacter pylori eradikasyonu için 7 günlük tedavi süresiyle Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan ilk PPİ olmuştur. Lansoprazol, pediatrik kullanım için onaylanan ilk PPİ olurken, pantoprazol intravenöz kullanım için onaylanan ilk PPİ olarak kabul edilmiştir.

Esomeprazol, ilk enantiyomer PPİ olup, 2001 yılında onaylanmıştır. Esomeprazol, omeprazol ile ilişkili yüksek hepatik klirens ve düşük biyoyararlanım gibi sorunları aşmak amacıyla geliştirilmiştir. Daha yakın bir tarihte, 2009 yılında, ikinci enantiyomer PPİ olan dexlansoprazol onay almıştır. Bu ilaç, modifiye salınımlı formülasyon olarak geliştirilmiş olup, uzun süreli salınım ve daha uzun süreli asit baskılanması sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. [28]

Proton pompa inhibitörleri, parietal hücre zarının lümen yüzeyinde bulunan hidrojen-potasyum ATPaz pompasına geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanarak ve inhibe ederek mide asidi sekresyonunu etkili bir şekilde inhibe eder. Bu inhibisyon, yerine yeni pompa proteinleri sentezlenene kadar devam eder ki bu süre yaklaşık 36 saat sürebilir. PPİ'lerin bağlanabilmesi için H+/K+ ATPaz enzimlerinin kanalikül içerisinde aktive edilmesi gerekir; bu durum ise yemekle birlikte ortaya çıkar. Bu nedenle, yemek öncesi yarım saat önce PPİ alımı önerilir, böylece yemekle birlikte artan H+/K+ ATPaz aktivitesinden önce ilacın kanalikülde yeterli konsantrasyona ulaşması sağlanır. [27]

PPİ'ler oral uygulamadan sonra hızla emilir ve enterik kaplı preparatların uygulanmasından 2 ila 4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Her bir PPİ'nin farmakokinetik profili, büyük ölçüde kullanılan doz ve uygulama yoluna bağlıdır ve ayrı ayrı incelenmiştir. Tümü yaklaşık 2 ila 4 saat içinde 0.5 ila 2 mg/L maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşacak şekilde hızla emilir. Hepatik ilk geçiş ekstraksiyon oranları nispeten düşük olup, oral biyoyararlanım %50 ila %80 arasındadır. Kısa yarı ömürlerine rağmen, geri dönüşümsüz mekanizmaları nedeniyle, farmakokinetik özellikleri asit baskılayıcı etkilerine çok az etki eder. Ayrıca yüksek oranda proteinlere bağlanırlar, bu da görece düşük bir dağılım hacmi sağlar. [29]

PPİ'ler, hepatik P450 sitokromları tarafından metabolize edilir. PPİ'ları metabolize eden başlıca sitokromlar CYP2C19 ve CYP3A4'tür. Omeprazol ve pantoprazol neredeyse tamamen CYP2C19 tarafından metabolize edilirken, omeprazolün S enantiyomeri (esomeprazol) bu enzime daha düşük bir afinitesi gösterir. Rabeprazol ve lansoprazol ise hem

CYP2C19 hem de CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Hepatik metabolizmayı takiben, çoğu benzimidazol renal yolla atılırken, lansoprazol/dexlansoprazol aynı zamanda safra kanalikülleri yoluyla da atılmaktadır.

Çeşitli PPİ'ların etkinliği açısından farmakolojik özelliklerdeki farklılıklar genellikle etkinlik üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir ve asit baskılaması için herhangi bir PPİ kullanılabilir. Standart PPİ dozları ise şu şekildedir: pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, esomeprazol 40 mg ve rabeprazol 20 mg. PPİ'nın potensi genellikle ilk geliştirilen PPİ olan omeprazol ile karşılaştırılır ve omeprazol eşdeğeri (OE) olarak ifade edilir. Çeşitli PPİ'ların tahmini OE değerleri şöyledir: pantoprazol 40 mg (9 mg OE), esomeprazol 40 mg (64 mg OE), rabeprazol 20 mg (36 mg OE) ve lansoprazol 30 mg (27 mg OE). [27]

Standart dozlarda proton pompa inhibitörleri 4-8 hafta boyunca uygulandığında, duodenal ve gastrik ülserlerin iyileşmesinde H2-reseptör antagonistlerinden daha etkilidir.[30]

Helicobacter pylori pozitif duodenal ülserlerde, bir PPİ ve 2 antibakteriyel ilacın kombinasyonu, vakaların %90'ından fazlasında H. pylori'yi ortadan kaldırır ve ülser nüksünü önemli ölçüde azaltır. H. pylori pozitif gastrik ülserli hastalar da benzer şekilde yönetilmelidir. [31]

Kapsamlı klinik çalışmalar, proton pompa inhibitörlerinin, NSAİİ tedavisine devam etmesi gereken hastalarda ilaca bağlı gastrointestinal hasarın önlenmesi ve tedavisinde H2-reseptör antagonistleri ve prostaglandin analoglarından daha etkili ve daha iyi tolere edildiğini tutarlı bir şekilde göstermiştir. Güncel tedavi kılavuzları, daha sık veya daha ciddi gastrointestinal komplikasyonlarla ilişkili risk faktörlerine sahip NSAİİ kullanan hastalarda koruyucu amaçla PPİ kullanımını önermektedir. [32]

Endoskopik olarak doğrulanmış gastroözofageal reflü hastalığında, PPİ'ların standart günlük dozları iyileşme açısından H2-reseptör antagonistlerinden daha etkilidir ve hastalar 4 ila 8 haftalık bir tedavi almalıdır. [33]

PPİ'lerin, 2 yıllık sürekli PPİ kullanımından sonra tek merkezli, prospektif girişimsel kontrollü bir çalışmada Barret özofagus süresini azalttığı bulunmuştur.

Zollinger-Ellison sendromunda tedaviler, cerrahi ve hipersekretuar durumun ilaçla yönetimini içerir. Ancak kullanılan doz diğer endikasyonlar için normal dozdan daha yüksek olabilir. [34]

2.5.1.Omeprazol

Omeprazol, 1979'da keşfedilen ilk proton pompa inhibitörüdür ve gastrointestinal hastalıkların yönetiminde devrim yaratmıştır. Klinik çalışmalar, diğer PPİ'ler ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. Ancak uzun süreli kullanımı önerilmez**,** en düşük etkili dozda ve mümkün olan en kısa süreyle reçete edilmelidir.

Omeprazol substitüe benzimidazol yapısına sahip olup, asid salgısını baskılayan bileşikler sınıfına dahildir. Paryetal hücrelerin H^+/K^+ ATPaz pompasını inhibe ederek mide asidi üretiminin son aşamasını durdurur. Bu mekanizma sayesinde omeprazol, bazal mide asidini baskılar ve uyarılmış asit sekresyonunu azaltır.

Omeprazolün emilimi gecikmeli salınım formülasyonu sayesinde gerçekleşir. Enterik kaplı granüller içeren kapsüller, ilacın mideyi terk etmesinden sonra omeprazolü serbest bırakır. Serbest bırakıldıktan sonra hızla emilir. Mutlak biyoyararlanımı yüzde otuz ila kırk arasında değişmektedir ve yirmi ila kırk miligramlık oral dozlarda plazma doruk konsantrasyonuna yarım ila üç buçuk saat içinde ulaşılmaktadır. İnhibitör etkileri uygulamadan sonra yaklaşık 72 saat sürer ve 3 ila 5 gün içinde mide asidi üretimi bazal seviyeye geri döner. Günlük kullanımda, 4. günde ilacın etkisi plato seviyesine ulaşır.

Omeprazol plazma proteinlerine yaklaşık yüzde doksan beş oranında bağlanmaktadır.

Omeprazol, hepatik sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi tarafından büyük ölçüde metabolize edilir. Ana metabolizma yolları CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimleri aracılığıyla gerçekleşir. İlacın temel atılım yolu idrar olup, metabolitleri büyük ölçüde böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Omeprazol, sağlıklı bireylerde yarı ömrü 0,5 ila 1 saat arasında değişen kısa etkiye sahipken, karaciğer yetmezliği olan hastalarda yarı ömrü 3 saate kadar uzayabilir. Ancak, ilacın farmakolojik etkisi daha uzun sürmektedir, çünkü omeprazol paryetal hücrelerde birikerek H^+/K^+ ATPaz ile kovalent bağ oluşturur ve bu enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.

Omeprazol yemeklerden 30 ila 60 dakika önce alınmalıdır. Antasitlerle birlikte alınabilir. Günde iki kez alındığında, ilk doz kahvaltıdan önce ve ikinci doz akşam yemeğinden önce olmalıdır. Kapsül ve tablet bütün olarak yutulmalı, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir. Bununla birlikte, kapsülün açılmasına ve içindekileri çiğnemeden yutulabilecek kadar yumuşak bir çorba kaşığı elma püresi ile karıştırmaya izin verilir.

Semptomatik gastroözofageal reflü hastalığının tedavisi için önerilen oral doz, 4 haftaya kadar günde 20 mg'dır. Bununla birlikte, erozif lezyonlar mevcutsa tedavi 8 haftaya kadar uzayabilir. Helicobacter pylori enfeksiyonu için önerilen erişkin oral tedavi rejimi, günde iki kez uygulanan 20 mg omeprazol ve antibiyoterapidir. Hipersekresyon hastalığı olan hastalar için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 60 mg omeprazol olup, doz hastanın ihtiyacına ve klinik yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. Günlük doz 80 mg'ı aşarsa, doz gün içine bölünerek uygulanmalıdır. [35]

2.5.2.Pantoprazol

Pantoprazol, 40 mg'lık terapötik dozda mide asidi salgısını etkili bir şekilde azaltan geri dönüşümsüz bir proton pompa inhibitörüdür. Kontrollü klinik çalışmalarda, pantoprazol (günde bir kez 40 mg), akut peptik ülser ve reflü özofajitinin kısa süreli (≤8 hafta) tedavisinde ranitidin (günde bir kez 300 mg veya günde iki kez 150 mg) ve omeprazol (günde bir kez 20 mg) ile eşdeğer bulunmuştur. Mide ve duodenal ülser iyileşme hızı, pantoprazol ile ranitidine göre daha hızlı olup, omeprazol ile ise benzer oranlarda seyretmiştir. Mide ülserine bağlı ağrı giderimi zamanlaması pantoprazol, ranitidin ve omeprazol arasında benzerken; duodenal ülser ağrısında pantoprazol, ranitidinden daha hızlı bir rahatlama sağlamıştır. Pantoprazol (günde bir kez 40 mg), büyük bir çok merkezli kör olmayan çalışmada, duodenal ülserli hastalarda 2 hafta sonunda ülser iyileşmesi ve ağrı hafifletici etkisinde famotidinden (günde bir kez 40 mg) daha üstün bulunmuştur.

Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı eroziv özofajit tedavisinde Oral uygulamada, tedavi genellikle günde 40 mg olup, daha hafif vakalar için günde 20 mg olarak uygulanır ve toplamda 8 hafta sürer. Hafif ila orta dereceli akut reflü özofajitinde, pantoprazol ile ranitidin ve famotidine kıyasla daha yüksek oranda iyileşme sağlanırken, omeprazol ile benzer iyileşme oranları elde edilmiştir. Pantoprazol, mide ekşimesi ve asit yetersizliği semptomlarını hafifletmede ranitidine göre önemli bir avantaj sağlamıştır. Reflü semptomları, pantoprazol ve omeprazol ile benzer şekilde hafifletilmiştir.

Zollinger-Ellison sendromunda Oral tedavi genellikle günde iki kez 40 mg dozunda verilir. Gerekli durumlarda doz 240 mg'a kadar artırılabilir. Helicobacter pylori bakteriyel enfeksiyonunun eradikasyonu için pantoprazol, farklı antibiyotik türlerini içeren ilaç protokollerine dahil edilebilir. Bu rejimlerin tümü için önerilen doz günde iki kez 40 mg pantoprazoldür. Peptik ülser kanaması sonrası yeniden kanamanın önlenmesi için 80 mg yükleme dozu uygulanmasını takiben saatte 8 mg infüzyon önerilmektedir. NSAİİ kaynaklı ülserlerde önerilen doz, günlük 20 ila 40 mg oral pantoprazol şeklindedir.

Pantoprazol, hepatik sitokrom P450 izoenzim sistemi üzerindeki afinitesi omeprazol veya lansoprazolden daha düşüktür ve bu nedenle geniş bir ilaç spektrumu ile klinik olarak anlamlı farmakokinetik veya farmakodinamik etkileşim göstermemektedir.

Sonuç olarak, pantoprazol, ranitidine üstün olup peptik ülser ve reflü özofajitinin kısa süreli tedavisinde omeprazol kadar etkilidir. H. pylori eradikasyonunda antibakteriyel ajanlarla kombinasyon tedavisinde etkinlik göstermiştir, iyi tolere edilmekte ve minimum ilaç etkileşimi riski sunarak önemli bir avantaj sağlamaktadır. [36,37,38]

2.5.3.Esomeprazol

Esomeprazol, omeprazolün S(-) izomeridir ve proton pompa inhibitörleri sınıfına aittir. Bu ilaç, mide asidini baskılayarak, özellikle gastroözofageal reflü hastalığı, eroziv özofajit ve Helicobacter pylori ile ilişkili duodenal ülser gibi asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılır.

Farmakodinamik çalışmalar, esomeprazolün asit baskılama kapasitesini diğer PPİ'larla karşılaştırmıştır. Yapılan çalışmalarda, esomeprazol 40 mg ve 20 mg dozları, omeprazol 20 mg'a kıyasla daha yüksek intragastrik pH seviyeleri sağlamış ve daha uzun süre pH'nın 4'ün üzerinde kalmasına neden olmuştur. Esomeprazol 40 mg dozu alan hastaların %56'sında intragastrik pH en az 16 saat boyunca 4'ün üzerinde kalmıştır, bu oran omeprazolde daha düşüktür.

Esomeprazol, omeprazolden farklı olarak, ilk geçiş metabolizmasına daha düşük oranda uğraması ve plazma klirensinin daha yavaş olması nedeniyle daha yüksek plazma konsantrasyonları sağlamaktadır. CYP2C19 izoenzimindeki genetik polimorfizm nedeniyle esomeprazol, omeprazole kıyasla daha az hastalar arası değişkenlik göstermektedir. Bu

özellikler, esomeprazolün farmakokinetik profilini iyileştirerek ilacın daha homojen bir etki göstermesini sağlar. [39,40]

2.5.4.Lansoprazol

Lansoprazol, Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı onaylanan sübstitüe edilmiş benzimidazol sınıfının ikinci antisekretuar ajanıdır.

Günde 30 mg'lık doz, duodenal veya gastrik ülserler ve reflü özofajiti olan hastalarda ranitidin veya famotidine göre daha yüksek iyileşme oranları ve eşdeğer veya daha hızlı semptom rahatlaması sağlamıştır. Günde 20 mg omeprazol ile karşılaştırıldığı farklı çalışmalarda lansoprazol 30 mg a göre anlamlı fark bulunmazken, omeprazol 40 mg ile karşılaştırmalarında omeprazolün daha hızlı intra gastrik ph düşüşü sağladığı ve daha uzun süre yüksek ph sağladığı gözlendi. Sekiz haftalık histamin H2-reseptör antagonisti tedavisine yanıt vermeyen peptik ülserli hastalarda, iyileşme oranları lansoprazol ve omeprazol arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Zollinger-Ellison sendromu olan hastalarda lansoprazol, histamin2-reseptör antagonistlerine göre üstün bulunmuş ve etkinlik, güvenlik ve etki süresi açısından omeprazol ile benzerlik göstermiştir. Lansoprazol veya omeprazol ile bir veya iki antibiyotik kombinasyonları H. pylori'nin eşdeğer eradikasyonunu sağlamıştır. Klinik çalışmalarda lansoprazol, yan etkilerin sıklığı ranitidin, famotidin ve omeprazolle benzer olacak şekilde iyi tolere edilmiştir. [41,42,43]

2.5.5.Rabeprazol

Rabeprazol, diğer proton pompa inhibitörleri gibi, mide paryetal hücrelerindeki H+/K+ ATPaz enzimini inhibe ederek mide asidi salgılanmasını engeller.

Rabeprazol (20–40 mg), pantoprazol (40 mg) ve esomeprazol (10–60 mg) oral formülasyonları, dispeptik yakınması olan GÖRH hasta gruplarında 4–12 hafta süreyle reçete edilmiştir. Karşılaştırmalı analiz yapıldığında, rabeprazol ve esomeprazolün, pantoprazole kıyasla orta ve şiddetli GÖRH hastalarında gündüz epigastrik ağrı, gece regürjitasyon, su yutkunma hissi ve uyku bozuklukları gibi semptomlarda tam iyileşme sağlamada daha etkili olduğu bulunmuştur. [44]

Rabeprazol, tüm PPİ'ler gibi asidik mide ortamında kararsızlık gösterdiğinden enterik kaplamalı bir formülasyon olarak üretilmektedir. Oral alım sonrası, nispeten hızlı bir şekilde

emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 2,8 – 5,1 mg/ml seviyelerinde ulaşır. Standart 20 mg doz ile genel biyoyararlanımı %52'dir. Rabeprazol, doza bağımlı ilk geçiş metabolizmasına sahip değildir ve yüksek dozlarda bile sürekli olarak emilebilir. Tek doz alım sonrası eliminasyon yarı ömrü 1 saat, tekrarlayan dozlarda ise 1,5 saattir; 20 mg'lık bir dozun %90'ı idrarla, %10'u ise dışkı ile atılır.

Rabeprazolün ana metabolik yolu, rabeprazol-tiyoetere enzimatik olmayan bir dönüşümle gerçekleşir. Minör bir metabolik yol ise karaciğerin CYP2C19 ve CYP3A4 izoenzimleri üzerinden olur. Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol ve pantoprazolün birincil metabolik yolu CYP2C19 üzerinden gerçekleşirken, rabeprazol bu genetik polimorfizme daha az duyarlıdır. Bu nedenle, rabeprazolün metabolizması daha öngörülebilir ve bu da hastalar arasındaki intragastrik pH farklılıklarını azaltır.

Rabeprazolün büyük ölçüde enzimatik olmayan metabolizması, bu PPİ'nin diğer P450 izoenzimlerine bağımlı ilaçlarla daha az etkileşim göstermesini sağlar. Theofilin, diazepam, warfarin ve fenitoin gibi ilaçlarla birlikte kullanımında bu ilaçların farmakokinetik özellikleri etkilenmez. Ancak, rabeprazol ve diğer PPİ'ler, ketokonazol ve digoksin gibi mide asidine ihtiyaç duyan bazı ilaçların emilimini engelleyebilir. [45,27]

2.5.6.Dekslansoprazol

Omeprazolün S-enantiomeri olan esomeprazol, ilk enantiyomer PPİ olarak piyasaya çıkmıştır. R-omeprazolden daha yavaş metabolize edilir, bu da daha yüksek plazma konsantrasyonlarına yol açar. Bu durum, geleneksel PPİ'lere kıyasla daha güçlü ve daha uzun yarı ömre sahip yeni bir PPİ bulma konusunda büyük bir ilgi yaratmıştır.

Dexlansoprazol, katı yemek zamanı kısıtlamalarından ve belirli ilaç uygulama takvimlerinden bağımsız olarak terapötik etkinliğini koruyabilmesiyle dikkat çeken bir tedavi ajanı olarak öne çıkmaktadır.

Dexlansoprazol, lansoprazolün R-enantiyomeri olup, oral uygulama sonrası biyoyararlanımı en yüksek bileşiğin %80'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bu bileşiğin metabolik klirens oranı daha kısadır ve bu sayede S-enantiyomere kıyasla sistemik maruziyeti beş kat daha fazla olmaktadır.

Dexlansoprazolün biyoyararlanımını, metabolik profilini ve gastrik mukozadaki paryetal hücrelerde proton pompa aktivitesini baskılama kapasitesini artırmaya yönelik kimyasal yapı ve farmasötik formülasyon iyileştirmeleri uygulanmıştır.

Dexlansoprazol, yenilikçi ve uyarlanmış çift salınım teknolojisini içeren bir farmasötik tasarıma sahiptir. Aktif bileşen, iki farklı pH eşiğinde ve zaman aralığında aktive olan iki ayrı fazda salınır. Bu mekanizma sayesinde çift doruk plazma konsantrasyonu elde edilir ve sonuç olarak serum dexlansoprazol konsantrasyonu, s enantiyomerine kıyasla üç kat daha yüksek seviyelere ulaşır. Ayrıca, dexlansoprazolün eliminasyon hızı, S-lansoprazole kıyasla daha yavaş olup, asit sekresyonunu daha uzun süre baskılamasına olanak tanımaktadır.

Dexlansoprazolün aktif bileşeni, iki farklı granül bileşimi içinde kapsüllenmiş olup, iki aşamalı salınım mekanizmasına sahiptir. Bu çift salınım mekanizması, her bir granül fraksiyonunun farklı pH seviyelerinde aktif hale gelmesini sağlar.

Toplam dozun yaklaşık %25'i, pH 5,5'e sahip proksimal duodenal bölgede serbest bırakılırken, geri kalan %75'i pH 6,75 olan distal ince bağırsakta salınmaktadır.

Bu çift salınım mekanizması, plazmada birinci doruk ilaç konsantrasyonunun 1-2 saat içinde, ikinci doruk seviyesinin ise 4-5 saat sonra ortaya çıkmasını sağlar.

Böylece, modifiye salınımlı (MR) dexlansoprazol formülasyonu, kan dolaşımında terapötik ajanı daha uzun süre tutarak, proton pompa aktivitesi üzerinde diğer mevcut PPİ'lere kıyasla daha güçlü ve uzun süreli baskılayıcı etki göstermektedir.

Dexlansoprazole, karaciğerde CYP enzim sistemi ile metabolize edilir. Dexlansoprazole ve lansoprazole, CYP3A ve CYP2C19 enzimlerini inhibe etme potansiyeline sahip bulunmuştur.[46]

2.5.7.PPİ Jeneriklerinin Karşılaştırması ve Özeti

Farklı proton pompa inhibitörlerinin klinik etkinliğini değerlendiren çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu durumun temel nedenlerinden biri, yapılan karşılaştırmalarda kullanılan dozajların farklı biyoeşdeğerlik seviyelerine sahip olmasıdır. Bu nedenle, PPİ'lerin birbirine karşı etkinliğini daha doğru değerlendirmek amacıyla Omeprazol Eşdeğerleri (OE) kavramı geliştirilmiştir. Bu kavram, farklı PPİ dozlarının asit baskılama

potansiyelini tek bir referans noktası olan omeprazol dozu üzerinden karşılaştırmayı mümkün kılmaktadır.

En az 5 gün boyunca günlük tek doz olarak kullanılan farklı omeprazol eşdeğerleri (OE) için sonuçlar değerlendirilmiştir. En düşük PPİ dozu bile (2,5 mg OE) mide pH'ını artırarak proton pompalarının büyük ölçüde inaktive olduğunu göstermektedir. Örneğin, günlük 10 mg pantoprazol uygulaması, pH 4 ve üzerindeki sürenin %34,9 (8,3 saat) olduğunu göstermiştir. Plasebo kollarında ise bu oran %1,2 ila %1,7 arasında değişmiştir (ortalama %1,5).

Doz artırıldıkça mide asiditesindeki baskılama etkisinin belirli bir noktadan sonra plato yaptığı gözlemlenmiştir. 70 mg OE seviyesinden sonra, ilacın kanda kalma süresinin etkin dozu sınırladığı düşünülmektedir. Günlük 9-64 mg OE aralığında doz kullanımı ile pH 4 ve üzerindeki süre arasında doğrusal bir artış gözlemlenmiştir. Günlük 9 mg OE dozu mide pH'ının 24 saatlik sürenin yaklaşık %40'ında (9,6 saat) 4 veya üzeri kalmasını sağlarken, 64 mg OE dozu bu oranı yaklaşık %65'e (15,6 saat) yükseltmektedir.

Günlük iki doz uygulamasının mide pH'ını artırmada tek doz uygulamaya kıyasla daha etkili olduğu görülmüştür. En düşük iki doz uygulaması (9 mg OE günde 2 doz., yani pantoprazol 40 mg günde 2 doz), günlük tek doz PPİ kullanımındaki en yüksek doz kadar mide pH'ını artırmıştır (%65 veya 15,6 saat). Doz arttıkça pH4 süresi de artmaya devam etmiş ve en yüksek test edilen doz olan 64 mg OE günde 2 doz. (esomeprazol 40 mg günde 2 doz.) ile pH4 süresi yaklaşık %85'e (20,4 saat) ulaşmıştır. Günde üç kez doz uygulamasının ek bir avantaj sağlamadığı gözlemlenmiştir.

Yapılan büyük ölçekli bir meta-analizde, farklı PPİ'lerin omeprazol 20 mg referans alınarak karşılaştırıldığı bir değerlendirme yapılmıştır. Buna göre: Esomeprazol 40 mg (64 mg OE), GÖRH iyileşmesinde omeprazol 20 mg'a kıyasla üstün bulunmuştur. Pantoprazol 40 mg (9 mg OE), peptik ülser iyileşmesi açısından omeprazol 20 mg'a göre daha etkili bulunmuştur. H. pylori eradikasyonu açısından farklı PPİ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

GÖRH tedavisinde PPİ'lerin etkinliği, yalnızca endoskopik iyileşme oranları ile değil, aynı zamanda intragastrik pH süresi gibi objektif biyolojik belirteçler kullanılarak da değerlendirilebilir. pH4 süresi, mide asiditesinin pH 4'ün üzerinde kaldığı süreyi gösteren önemli bir farmakodinamik parametredir. Bulgular, esomeprazol 40 mg'ın (64 mg OE) intragastrik pH süresi açısından omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg (27 mg OE),

pantoprazol 40 mg (9 mg OE) ve omeprazol 40 mg (40 mg OE) ile kıyaslandığında üstünlük sağladığını göstermektedir. Ancak, bu üstünlük yalnızca belirli hasta gruplarında klinik olarak anlamlı bir fark yaratmaktadır.

PPİ'lerin etkinliği asit baskılama süresi ile doğrudan ilişkilidir. Mevcut veriler, pH4 süresinin 12 saatten uzun olduğu durumlarda GÖRH iyileşme oranlarının belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Çalışmalar, PPİ dozajlarının 27 mg OE (30 mg lansoprazol) ile 36 mg OE (20 mg rabeprazol) arasında olması durumunda benzer klinik sonuçlar elde edilebileceğini ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, PPİ'lerin etkinliği arasındaki farkları değerlendirirken, kullanılan dozajların omeprazol eşdeğerleri (OE) baz alınarak karşılaştırılması gerekmektedir. Bu yaklaşım, PPİ'lerin optimal doz ayarlamalarının yapılmasını sağlayarak, klinik karar verme sürecine daha bilimsel bir temel oluşturabilir. [47]

2.5.8.PPİ Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Proton pompa inhibitörleri, etkili olmaları ve güvenli bir profile sahip olmaları nedeniyle en yaygın kullanılan ilaç sınıflarından biri haline gelmiştir. Hastaların PPİ'leri yan etkiler nedeniyle bırakmaları nadirdir. Bununla birlikte, özellikle yaşlı bireylerde gereksiz veya uygunsuz kullanım oranları yüksek olabilmektedir. Uzun süreli PPİ kullanımında artış yaşandıkça, uzun vadeli kullanımın potansiyel yan etkileri daha fazla ilgi çekmektedir. Bu nedenle, uzun süreli PPİ kullanımıyla ilişkili olası yan etkileri anlamak önemlidir. Şüphelenilen yan etkiler genellikle enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, ikincil hipergastrinemi, mikro besinlerin emiliminde azalma veya idiyosenkratik reaksiyonlarla ilişkilidir. Bu potansiyel yan etkilerin çoğu yalnızca gözlemsel çalışmalarda değerlendirilmiş olup, bu çalışmalar genellikle zayıf ve çelişkili ilişkiler göstermekte ve önemli bir karıştırıcı risk içermektedir. Bununla birlikte, bazı yan etkiler için yüksek bir nedensellik olasılığı kabul edilmektedir, örneğin, gastrointestinal enfeksiyon riskinde artış ve ikincil hipergastrinemi nedeniyle tedavi kesildikten sonra görülen asit geri sekme etkisi. Yan etkilerle ilgili endişeler, doğru bir endikasyonu olan hastalarda PPİ'lerin kullanımını engellememeli; aynı zamanda zayıf kanıtlara dayanan yan etkilerle ilgili endişeler, gereksiz yere PPİ kesilmesine de yol açmamalıdır. PPİ tedavisindeki en önemli güvenlik konusu, tedaviye başlarken endikasyonun dikkatle değerlendirilmesi ve uzun süreli kullanıcılar için bu gerekliliğin periyodik olarak gözden geçirilmesidir. [48,49]

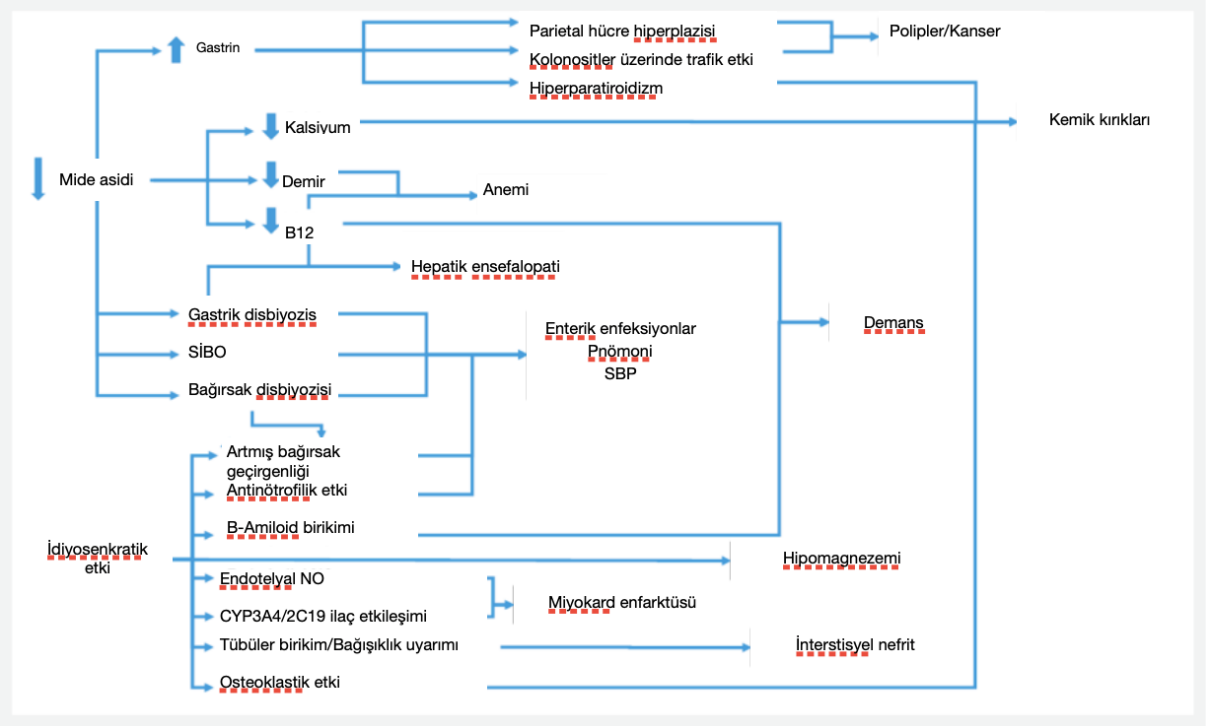
2.5.8.1.Kısa Süreli Yan Etkiler

PPİ'ler genellikle iyi tolere edilir ve yan etki oranı %1-3 arasında değişiklik gösterir. Yan etkilerin bir kısmı öngörülebilir ve önceden tahmin edilebilirken, diğerleri daha nadir, idiyosenkratik ve öngörülemez olabilir. Ancak, doğru bir endikasyonun varlığında PPİ tedavisinin sağladığı faydalar, potansiyel risklerden ağır basar.

Yanlış ve aşırı kullanım güvenlik profilini olumsuz yönde etkileyebilse de, PPİ'lerin genel tolere edilebilirliği yüksektir. Tüm PPİ grubu ilaçlar için yan etkiler genellikle %1-3 oranında görülmekte olup, PPİ'ler arasında bu açıdan belirgin bir fark bulunmamaktadır. PPİ kullanımıyla ilgili en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, kabızlık, gaz, ishal, deri döküntüleri ve baş dönmesidir. [49]

2.5.8.2.Uzun Süreli Yan Etkiler

2. **Çizelge: PPİ'ların Uzun Süreli Kullanımında Oluşan Güvenlik Endişeleri (50)**



Şüphelenilen yan etkiler ağırlıklı olarak enfeksiyonlara karşı artan duyarlılık, ikincil hipergastrinemi, mikro besinlerin emiliminin engellenmesi veya idiyosenkratik reaksiyonlarla ilişkilidir. Potansiyel yan etkilerin çoğu, gözlemsel çalışmalarda değerlendirilmiş olup, bu çalışmalarda çelişkili ve zayıf ilişkiler gösterilmiş ve önemli bir karıştırıcı faktör riski bulunmuştur. Bununla birlikte, ikincil hipergastrinemi nedeniyle tedavinin kesilmesinin

ardından ortaya çıkan gastrointestinal enfeksiyon riskinin artması ve rebound asit hipersekresyonu gibi yan etkiler için yüksek bir nedensellik olasılığı belirlenmiş görünmektedir. [49] Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak PPİ'ların uzun süreli kullanımıyla ilgili olası yan etkilerle ilgili endişeler enfeksiyonlar, besinlerle alınan vitamin ve minerallerin emiliminin bozulmasına bağlı yan etkiler, demans, böbrek hastalığı ve hipergastrinemi ile ilgili yan etkiler açısından incelenmiştir. [50]

2.5.8.2.1.Enteritler

Çeşitli meta-analizler, PPİ kullanımı ile Clostridium difficile enfeksiyonu (CDI) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Kwok ve arkadaşları, PPİ kullanıcılarında CDI riskinin, PPİ kullanmayanlara kıyasla arttığını (OR: 1.74; %95 GA: 1.47–2.85) ve bu riskin PPİ'lerin antibiyotik tedavisiyle birlikte kullanılması durumunda daha da yükseldiğini (OR: 1.96; %95 GA: 1.03–3.7) göstermiştir. Clostridium difficile sporları genellikle mide ortamına dirençlidir. Ancak, mide asit salgısının baskılanması, normalde düşük pH değerlerinde yok edilen vejetatif formların daha az asidik bir mide ortamında hayatta kalmasına ve bağırsak lümenine yerleşmesine olanak tanıyabilir. Bununla birlikte, bu biyolojik mekanizmanın klinik açıdan önemi sınırlı görünmekte ve yakın zamanda bir in vitro çalışma tarafından sorgulanmıştır. Daha olası bir patolojik süreç, mide bariyerinin bozulması ve kolonik mikrobiyomun değişmesi ile desteklenen ince bağırsakta bakteriyel kolonizasyonun, CDI'ye yatkınlık oluşturmasıdır.

Ayrıca, PPİ kullanımının neden olduğu bağırsak mikrobiyota dengesizliğinin, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi diğer enterik enfeksiyonların riskini artırabileceği gözlemlenmiştir. Altı çalışmayı içeren ve yaklaşık 10.000 hastayı değerlendiren bir meta-analiz, PPİ kullanımı ile bu enfeksiyonlar arasında birleşik bir OR değerinin 3.33 (%95 GA: 1.84–6.02) olduğunu rapor etmiştir. Ancak, Brophy ve arkadaşlarının çalışması bu ilişkiyi doğrulamakla birlikte, enterik enfeksiyon riskinin PPİ tedavisine başlanmadan önce de var olduğunu belirtmiştir. [50]

2.5.8.2.2.Pnömoni

Gözlemsel çalışmalar PPİ kullanımı ve pnömoni arasında bir ilişki olduğunu öne sürerken, gözlemlenen ilişki, PPİ'ları reçete edilen bireylerin, kullanıcı olmayanlara kıyasla onları pnömoniye yatkınlaştıran diğer gözlemlenmemiş sağlık özelliklerine sahip olma olasılığının daha yüksek olabileceği şekilde kafa karıştırıcı olabilir. [51]

Yakın zamanda yapılan 26 çalışmayı içeren bir meta-analiz, proton pompa inhibitörleri kullanan bireylerde toplum kaynaklı pnömoni (TKP) riskinin arttığını (OR: 1.49; %95 CI: 1.16–1.92) ve TKP ile ilişkili hastaneye yatışların (OR: 1.6; %95 CI: 1.12–2.31) daha sık görüldüğünü bildirmiştir. İlginç bir şekilde, bu risk tedavinin ilk 30 günü içinde başlandığında daha yüksek bulunmuştur (OR: 2.1; %95 CI: 1.39–3.16). Ancak, önceki çalışmalar PPİ tedavisi ile TKP arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

Ancak, veriler tartışmalıdır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. PPİ kullanımı ile TKP arasındaki ilişki, çoğunlukla gözlemsel çalışmalardan türetilmiştir ve bazı mekanizmalar yalnızca laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu veriler düşük özgüllüğe sahiptir. Örneğin, PPİ'lerin TKP ile ilişkisinin başlangıçta gastroözofageal reflü hastalığı olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada önerildiği belirtilmiştir. Ancak, bu ilişki nonsteroid antiinflamatuar ilaçların neden olduğu gastropatiyi önlemek için PPİ kullanan hastalarda bulunmamıştır. Dolayısıyla, PPİ'ler, solunum hastalıkları için bilinen bir yatkınlık faktörü olan GÖRH'ün bir göstergesi olabilir. [50]

2.5.8.2.3.B12, Demir ve Magnezyum Emilim Bozukluğu

B12 vitamininin terminal ileumda emilebilmesi için öncelikle gıdalardaki proteinlerden ayrılması ve ardından mide paryetal hücrelerinden salgılanan intrinsik faktör ile kompleks oluşturması gerekir. Bu sürecin gerçekleşmesi için mide asidi ve pepsin gereklidir; dolayısıyla PPİ kullananlarda bu emilim süreci azalır. Ayrıca, PPİ tedavisinin neden olduğu hipoklorhidri bakteriyel aşırı büyüme ile ilişkilidir ve bakteriler B12 vitaminini metabolik süreçlerinde kullandığından, bu durum vitaminin biyoyararlanımını azaltabilir.

Bir klinik çalışma, bir yıldan uzun süredir PPİ kullanan yaşlı bireylerin, PPİ kullanmayanlara kıyasla daha yüksek oranda B12 vitamini eksikliği yaşadığını göstermiştir. Ancak yazarlar, PPİ kullanıcılarında 8 hafta boyunca verilen siyanokobalamin tedavisinin B12 vitamini düzeylerini iyileştirdiğini de rapor etmişlerdir. Bununla birlikte, 500'den fazla yaşlı hastayı içeren kesitsel bir çalışmaya göre, 3 yıllık PPİ tedavisi, oral siyanokobalamin takviyesi ile birlikte verilmiş olsa bile, B12 vitamini düzeylerinde anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. İlginç bir şekilde, daha kısa etki süreleri nedeniyle H2 reseptör antagonistlerinin uzun süreli kullanımında B12 vitamini düzeylerinde azalma eğilimi gözlenmemiştir. [50]

Mide asidi, ferrik demiri daha çözünebilir olan ferroz forma indirgemek suretiyle hem olmayan demirin emilimini kolaylaştırır. Ayrıca, gıdalardaki demir tuzlarının ayrışmasını artırır ve emilimi artıran aminler ve şekerlerle kompleksler oluşturulmasını sağlar. Bu nedenle, mide asidi salgısını azaltan PPİ'ların demir malabsorpsiyonuna neden olabileceği beklenmektedir. Görece yakın tarihli iki vaka-kontrol çalışması, kronik PPİ kullanımının demir eksikliği ile bağlantısını araştırmış ve bu iki durum arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. Ayrıca, daha yüksek günlük dozlarda bu ilişki daha güçlü bulunmuş ve ilacın kesilmesiyle birlikte azalmıştır.

Bu sonuçlara rağmen, Priyanka ve arkadaşlarının bir incelemesi, "Normal bireylerde PPİ'ların uzun süreli kullanımının klinik olarak anlamlı demir eksikliğine neden olma olasılığının düşük olduğunu, ancak böyle bir durumun gerçekleşebileceğini" belirtmiştir. Bununla birlikte, PPİ kullanımı, demir eksikliği olan bireylerde yeterli demir depolarını yenilemede zorluklarla ilişkilendirilebilir. [52]

Proton pompa inhibitörleri ile ilişkili hipomagnezemi hakkında çeşitli raporlar bulunmaktadır. Bu durumun ciddiyetine dikkat çeken FDA, Mart 2011'de PPİ'lere bağlı hipomagnezemi ile ilgili bir güvenlik uyarısı yayınlamıştır.

Dokuz retrospektif gözlemsel çalışmanın meta-analizi, PPİ kullanımının hipomagnezemi insidansını artırabileceğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, beş kesitsel çalışma, üç kohort çalışması ve bir vaka-kontrol çalışmasını içeren başka bir meta-analiz, PPİ kullanımının hipomagnezemi riski ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, 16 gözlemsel çalışmayı (13 kesitsel, 2 vaka-kontrol ve 1 kohort çalışması) içeren başka bir meta-analizde, PPİ kullanan hastaların hipomagnezemi riskini anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur. Ancak, 15 çalışmanın analiz edildiği bir meta-analiz, PPİ kullanımı ile hipomagnezemi insidansı arasındaki ilişkinin belirsiz olduğunu belirtmiştir.

PPİ'lere bağlı hipomagnezemi, çeşitli mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizmalar arasında; bağırsak lümeninde magnezyum çözünürlüğünün azalması nedeniyle magnezyum emiliminin bozulması, kilit taşıyıcı proteinlerin ekspresyon ve aktivitelerindeki değişiklikler ile bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz yer almaktadır. [53]

2.5.8.2.4.Osteoporoz ve Kemik Kırığı Riski

Mayıs 2010'da FDA, PPİ kullanımının kalça, bilek ve omurga kırıkları riskini artırabileceğine dair bir güvenlik uyarısı yayınlamıştır. Bu uyarı, PPİ kullanımının özellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda olduğunda dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. [53]

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımının kemik kırıkları riskini artırabileceği, ilk kez 2006 yılında Yang ve arkadaşlarının bir vaka-kontrol çalışmasında rapor edilmiştir. Bu çalışma, PPİ kullanıcılarının kontrol grubuna kıyasla kalça kırığı geliştirme riskinin 1,5 kat arttığını ve bu riskin PPİ tedavisinin süresi uzadıkça daha da güçlendiğini göstermiştir.

PPİ kullanımı ile kırık riski arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. 32 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analiz, PPİ kullanıcılarının sadece kalça kırığı riskini değil, aynı zamanda tüm vücut kırıkları ve omurga kırıkları riskini de artırdığını doğrulamıştır. Ayrıca, PPİ kullanıcılarının osteoporoz riskinin de PPİ kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmalar femur bölgesindeki kemik mineral yoğunluğunun kaybı ile anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

24 gözlemsel çalışmayı içeren başka bir meta-analiz, PPİ kullanan bireylerde kalça kırığı riskinin özellikle yüksek doz PPİ kullananlarda anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Orta ve düşük doz PPİ kullananlarda da artan bir kırık riski rapor edilmiştir. Buna karşın, histamin-2 reseptör antagonistleri kullanımı ile kırık riski arasında bir ilişki bulunamamıştır.

PPİ'ların kemik metabolizmasını nasıl etkilediği tam olarak açıklanamamıştır. Farina ve Gagliardi'nin çalışması, omeprazolün osteoklast proton pompasıyla etkileşim yoluyla kemik metabolizmasını etkileyebileceğini göstermiştir. Ayrıca, kalsiyum karbonatın çözünürlüğünün pH'ye bağlı olduğu ve PPİ kullanımının mide asidini azaltarak kalsiyum çözünürlüğü ve emilimini düşürdüğü bildirilmiştir. [50]

2.5.8.2.5.Demans

Son yıllarda yapılan iki epidemiyolojik çalışma, PPİ kullanıcılarının takip süresince demans gelişim riskinin arttığını bildirmiştir. Ayrıca, bir başka çalışma, tüm nedenlere bağlı demans ve özellikle Alzheimer hastalığı için artmış risk bulmuştur. Retrospektif çalışmalarda

da benzer riskler tespit edilmiştir. Bu pozitif epidemiyolojik bulgular, transgenik fareler üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında, lansoprazol uygulamasının (20-200 mg/kg) beta-amiloid (Aβ40 ve Aβ42) birikimini doz-bağımlı olarak merkezi sinir sisteminde artırdığı gözlemleriyle desteklenmiştir. [54]

Genel olarak, PPİ kullanımı ile demans riski arasındaki ilişkiyi çevreleyen veriler çelişkilidir. Çalışmalar heterojen popülasyonları içermiştir ve önemli metodolojik sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle, mevcut kanıtlar, PPİ kullanıcılarının demans geliştirme riskinin yüksek olduğunu ikna edici bir şekilde göstermemektedir. [49]

2.5.8.2.6.Böbrek Hasarı

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı böbrek sağlığı üzerinde çeşitli olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bu etkiler arasında akut interstisyel nefrit (AİN), akut böbrek hasarı (ABH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son evre böbrek hastalığı bulunmaktadır. [53]

Ruffenach ve arkadaşlarının 1992'de yayınladığı öncü bir vaka raporunu, PPİ kullanımının Akut interstisyel nefrit riskini artırdığına dair çeşitli anekdot raporları, çok sayıda kesitsel ve kohort çalışmaları izlemiştir. Bir çalışma, PPİ'ların yüksek kullanım prevalansı nedeniyle bu ilaç sınıfının ilaç kaynaklı AİN'nin başlıca nedeni olabileceğini öne sürmüştür. Blank ve arkadaşlarının yaptığı dikkat çekici bir çalışma, yuvalanmış vaka-kontrol analizi kullanarak, mevcut PPİ kullanıcılarında AİN riskinin arttığını göstermiştir. Bu çalışma, PPİ kullanan geçmiş kullanıcıların aktif kontrol grubu olarak kullanılması sayesinde, endikasyon nedeniyle ortaya çıkabilecek yanılgıları bir ölçüde azaltmış ve PPİ maruziyeti ile AİN oluşumu arasındaki nedensellik ilişkisini güçlendirmiştir. Diğer büyük çalışmalarda, PPİ maruziyetinden sonraki 120 gün içinde ABH ve AİN ile hastaneye yatış riskinin arttığı rapor edilmiştir. PPİ kullanımı ile AİN ve ABH riski arasındaki ilişki, birçok başka çalışmada da tutarlı şekilde yeniden üretilmiştir. Tüm kanıtlar bir arada değerlendirildiğinde, özellikle hastane ortamında, ABH ve AİN'nin değerlendirilmesinde PPİ kullanımının olası bir neden olarak düşünülmesi gerektiği güçlü bir şekilde öne sürülmektedir.

Son birkaç yılda, birçok büyük kohort çalışmasından elde edilen önemli kanıtlar, PPİ kullanımının Kronik böbrek hastalığı sonuçlarıyla yeni KBH gelişimi, KBH ilerlemesi ve böbrek yetmezliği artmış riskle ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, PPİ tedavisinin daha yüksek dozları ve daha uzun süreleri ile riskte kademeli bir artışı tutarlı bir şekilde tanımlamıştır. ABH veya AİN'nin PPİ kullanımıyla ilişkili KBH riskinin artışına neden olup

olmadığı sorusu Xie ve arkadaşlarının bir çalışmasında araştırılmıştır. Araştırmacılar, KBH riskindeki artışın önemli bir kısmının (%50'ye yakın) ABH veya AİN'nin araya girmesiyle açıklanmadığını, bunun da sessiz ve kronik bir böbrek hasarına işaret edebileceğini bulmuşlardır. Bu çalışmanın klinik önemi, yalnızca ABH'yi KBH riski konusunda bir uyarı olarak kullanmanın yeterli bir strateji olmadığını göstermesindedir. Diğer gözlemsel çalışmalar da PPİ kullanımı ile KBH sonuçları arasındaki tutarlı ilişkiyi rapor etmiştir. Birkaç meta-analiz de PPİ kullanımı ile yeni KBH gelişimi, KBH ilerlemesi ve böbrek yetmezliği arasındaki artan riskleri desteklemiştir. [55]

Sonuç olarak, hem ABH hem de AİN, uzun vadede fibrozis ve kronik interstisyel böbrek hasarına neden olarak KBH'ye ve kritik durumlarda son evre böbrek yetmezliğine yol açabilir. Ancak, Xie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PPİ'ye bağlı KBH'nin yaklaşık %50'sinde önceden ABH veya AİN olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, PPİ kullanımının doğrudan kronik böbrek hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir. [50]

2.5.8.2.7.Neoplazi

Uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda, endoskopide fundik bez polipleri, hiperplastik polipler, çok sayıda beyaz ve düz yükselmiş lezyonlar, taşlı yol görünümlü mukozalar ve siyah lekeler gibi karakteristik mukozal değişiklikler gözlemlenebilir. Histopatolojik olarak, fundik bez polipleri, taşlı yol görünümlü mukozalar ve siyah lekelerin gelişimi, paryetal hücre protrüzyonu ve fundik bezlerin kistik dilatasyonu ile ilişkilendirilirken, hiperplastik poliplerin ve çok sayıda beyaz ve düz yükselmiş lezyonların oluşumu foveolar epitelyal hiperplaziye atfedilmektedir. [56]

Proton pompa inhibitörlerinin mide asidini baskılaması sonucunda ortaya çıkan hipoklorhidri veya aklorhidri, mide antrumundaki G hücrelerini gastrin salgılamaya teşvik ederek hipergastrinemiye yol açar. Hipergastrinemi, PPİ tedavisinin kesilmesiyle birlikte asit sekresyonunda rebound artışa neden olabilir. Bu rebound hiperaktivite, dispeptik semptomların ortaya çıkmasına ve PPİ'lerin yeniden kullanılmasına yol açabilir. Yapılan 16 çalışmayı içeren bir sistematik incelemede, uzun süreli PPİ kullanan hastalarda orta derecede hipergastrinemi gözlenmiştir. Hipergastrinemi ayrıca oksintik mukozada enterochromaffin-benzeri hücrelerinin hiperplazisini, mide kanseri ve diğer PPİ ile ilişkili yan etkileri tetikleyebilir. [53]

Bazı büyük ölçekli meta-analizler, çalışmalar arasındaki çelişkilere rağmen, uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımının gastrik kanser riskini artırabileceğini öne sürmektedir. Örneğin, Kuipers'in çalışmasında 27.000'den fazla PPİ kullanıcısı incelenmiş ve sekiz yıllık takip sürecinde 45 yeni gastrik kanser vakası (%0,16) tespit edilmiştir. Buna karşılık, PPİ kullanmayan grupta bu oran %0,01 olarak belirlenmiştir. Ancak, çalışmada gastrik kanser riskini artırabilecek diğer faktörlerin tam olarak değerlendirilmemiş olması önemli bir sınırlılık olarak görülmektedir.Bir başka meta-analizde, PPİ kullanım süresinin gastrik kanser riski üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve bir yılın altındaki kullanımda risk oranının 1,73, üç yıl ve üzeri kullanımda ise 2,45 olduğu gösterilmiştir.

Bazı meta-analizler, proton pompa inhibitörü kullanımının histolojik olarak doğrulanmış gastrik premalign lezyonların gelişimiyle doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Örneğin, PPİ kullanıcılarında ECL hücre hiperplazisi bildirilmiş olsa da displazi veya neoplazi gelişimi gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmaların kısa takip süreleri ve sınırlı vaka sayıları, elde edilen sonuçların güvenilirliğini sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır.

Uzun süreli PPİ kullanımı ile gastrik ön-neoplastik ve neoplastik lezyonlar arasında açık ve nedensel bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte, özellikle H. pylori geçmişi veya aktif enfeksiyonu olan bireylerde, PPİ kullanımının risk faktörlerini artırabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlamda, H. pylori enfeksiyonunun eradikasyonu önerilmeli ve uzun süreli PPİ tedavisinin endikasyonları dikkatle değerlendirilmelidir. [50]

2.5.9.PPİ ve İlaç Etkileşimleri

Proton pompa inhibitörleri, klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimlerine nadiren hedef olsalar da, antisekretuar ajanlarla (örneğin, histamin-2 reseptör antagonistleri ile) aynı anda kullanılmaları önerilmemektedir. Bu kombinasyonun mide asidini baskılama etkisini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, rifampin gibi güçlü CYP2C19 indükleyicileri, bazı PPİ'lerin (örneğin, omeprazol, esomeprazol, lansoprazol) etkinliğini azaltabilir ve bu nedenle bu ilaçlarla birlikte rifampin kullanımı önerilmez.

PPİ'ler, mide asidi modülasyonu yoluyla bazı ilaçların biyoyararlanımını azaltabilir ve CYP2C19 metabolizmasının inhibisyonu yoluyla ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Örneğin, bazı azol antifungal ilaçların (posakonazol oral süspansiyonu ve konvansiyonel itrakonazol kapsülleri) emilimi, PPİ'lerin mide asidini baskılaması nedeniyle azalabilir. [51,57]

3. Çizelge: PPİ ve İlaç Etkileşimleri (51)

Etkileşimli ilaç(lar)	Etki	Yönetime yaklaşım
Mekanizma: Gastrik pH'ın PPİ modülasyonuna bağlı olarak birlikte kullanılan ilaçların oral biyoyararlanımında azalma		
Posakonazol süspansiyonu, itrakonazol kapsülleri	Bu spesifik azol formülasyonları, mide pH'ını yükselten ilaçlarla, özellikle PPİ'larla birlikte uygulandığında oral biyoyararlanımı azaltmıştır.	PPİ'larla etkileşime girmeyen bu azollerin farklı bir formülasyonunun (örneğin, posakonazol gecikmeli salımlı tabletler veya itrakonazol oral solüsyonu) kullanımını düşünün.
HCV doğrudan etkili antiviraller: ledipasvir ve velpatasvir içeren rejimler	Ledipasvir veya velpatasvirin emiliminin bozulması ve serum konsantrasyonlarının azalması	Genel olarak ledipasvir veya velpatasvir alan hastalarda PPİ kullanımından kaçının.
HIV antiretroviralleri: atazanavir, rilpivirin (oral uygulama)	Bozulmuş çözünme ve emilim; oral biyoyararlanımı önemli ölçüde azalttı.	PPİ tedavisi gerektiren hastalarda genel olarak atazanavir ve rilpivirin kullanımından kaçınılmaktadır.
Mikofenolat mofetil	Mikofenolat mofetilin emiliminin bozulması; biyoyararlanımı %25 veya daha fazla azalttı.	Klinik etkiyi ve mikofenolik asit seviyelerini (varsa) izleyin; enterik kaplı mikofenolat sodyum formülasyonunun PPİ'larla. etkileşime girme olasılığı daha düşük görünmektedir.
Mekanizma: Sitokrom P450 2C19 metabolizmasının PPİ inhibisyonuna bağlı olarak birlikte kullanılan ilaçların metabolizmasında değişiklik		
Klopidogrel	Omeprazol, klopidogrelin aktif formuna dönüşümünü azaltabilir ve antiplatelet etkinliğini azaltabilir; ancak klinik olarak anlamlı bir etki tam olarak belirlenmemiştir.	PPİ tedavisi gerektiren ve klopidogrel alan hastalara omeprazol veya esomeprazol kullanmamalarını ve PPİ'yı sabah, klopidogreli ise en az dört saat sonra, örneğin yatmadan önce almalarını tavsiye ediyoruz. Rabeprazol veya pantoprazolün etkileşime girme olasılığı daha düşük görünmektedir.
Sitalopram, essitalopram	Omeprazol, sitalopramın aktif formunun (yani esitalopram) EAA0-24'ünü %90'a kadar artırdı	Omeprazol veya esomeprazol alan hastalarda, sitalopram dozunu günde 20 mg'a veya essitalopram dozunu günde 10 mg'a sınırlamayı düşünün; diğer PPİ'larla etkileşime girme olasılığı daha düşük görünüyor.
Silostazol	Omeprazol, silostazol ve aktif metabolitlerinin EAA0-24 değerini %69'a kadar artırdı	Omeprazol veya esomeprazol alan hastalarda silostazol dozunu günde iki kez 50 mg ile sınırlandırmayı düşünün; diğer PPİ'ların etkileşime girme olasılığı daha düşük görünüyor.
Mekanizma belirsiz		
Metotreksat (yüksek doz)	Potansiyel olarak metotreksat toksisitesine yol açan gecikmiş metotreksat eliminasyonu	Yüksek doz metotreksat alan hastalarda PPİ tedavisini geçici olarak kesmeyi düşünün.

Hepatit C virüsü tedavisinde kullanılan bazı doğrudan etkili antivirallerin (velpatasvir ve ledipasvir içeren rejimler) emilimi de PPİ'ler tarafından azaltılabilir. HIV tedavisinde kullanılan bazı antiretrovirallerle etkileşimler de dikkate değerdir; örneğin, rilpivirin ile

PPİ'lerin birlikte kullanımı kontrendikedir ve atazanavir kullanımı, günlük 20 mg'dan yüksek dozda omeprazol veya eşdeğer PPİ gerektiren hastalarda önerilmez. [51,57]

Mikofenolat mofetil emilimi, PPİ'ler tarafından %25 veya daha fazla azalabilir, ancak enterik kaplı mikofenolat sodyum formülasyonu daha az etkileşime eğilimlidir. Tirozin kinaz inhibitörleri (örneğin, dasatinib, erlotinib, nilotinib) ile etkileşimler de rapor edilmiştir. Özellikle dasatinib ile birlikte PPİ kullanımı, ilacın emiliminde %78'e kadar azalmaya yol açabilir.

Klopidogrel, aktif formuna dönüşüm için CYP2C19 metabolizmasına ihtiyaç duyar ve omeprazol gibi PPİ'ler bu dönüşümü azaltabilir. Bu nedenle, klopidogrel kullanan hastaların omeprazol veya esomeprazol kullanmamaları önerilir.

2009 yılında FDA, klopidogrel alan hastaların reçetesiz PPİ preparatları da dahil olmak üzere PPİ alıyorlarsa veya almayı düşünüyorlarsa klinisyenlerine danışmaları gerektiği sonucuna vardı. [63] Bu ilaç etkileşimini en aza indirmek için en etkili strateji, ilaç dozlarının zamanlamasını ayırmaktır. Klopidogrel hızlı metabolize edildiği ve PPİ'lerin CYP2C19 üzerindeki inhibitör etkisi geçici olduğu için, bu ilaçlar birlikte kullanılacaksa, aralarında en az 4 saat olması önerilir. Bu yaklaşım, ilaç etkileşimi riskini en aza indirecektir.

Omeprazol ayrıca, CYP2C19 inhibisyonu yoluyla sitalopramın plazma konsantrasyonlarını %90 oranında artırabilir ve bu durum sitalopram dozunun 20 mg/gün ile sınırlandırılmasını gerektirebilir. Benzer şekilde, silostazolun serum konsantrasyonları da omeprazol ile artabilir ve bu durumda silostazol dozunun ayarlanması önerilir.

PPİ'ler ayrıca metotreksat ve varfarin ile de etkileşime girebilir. Yüksek doz metotreksat ile birlikte PPİ kullanımı, metotreksat eliminasyonunu geciktirerek toksisite riskini artırabilir. Lansoprazol ve omeprazol, R-varfarin konsantrasyonlarında hafif artışlarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. [51,57]

2.5.10.Gebelik ve Pediatrik Popülasyonda PPİ Kullanımı

Hamilelikte mide yanması, progesteron etkisiyle alt özofageal sfinkter basıncının azalmasına bağlı olarak sık görülen bir şikayettir. Gebelikte semptomatik gastroözofageal reflü hastalığının tedavisi, sonunda proton pompa inhibitörlerinin kullanımını içerebilir. FDA, omeprazol hariç tüm PPİ'leri gebelik kategorisi B olarak sınıflandırmıştır; omeprazol kategori C'ye dahil edilmiştir. Ancak mevcut veriler, omeprazolün gebelikte etkili ve güvenli bir ilaç

olduğunu göstermektedir. Birinci trimesterde 20-40 mg/gün dozunda verilen omeprazol, düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Yakın tarihli bir çalışma, gebelik veya emzirme dönemindeki kadınlarda mide yanması tedavisi için yaşam tarzı değişiklikleri, antiasitler ve H2 reseptör blokörlerini birinci basamak ajanlar olarak önermiş ve PPİ'lerin yalnızca komplike GÖRH vakalarında kullanılmasını tavsiye etmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, fetal dönemde PPİ'lere maruz kalan 593 bebekte majör malformasyonlar için %1.18'lik bir relatif risk gözlemlenmiştir. Sadece omeprazole maruz kalan 534 bebekte bu risk %1,05 olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalar, gebelikte mide asidi baskılayıcı ajanlara maruz kalan çocuklarda çocukluk çağı astımı ve alerji riski olabileceğini öne sürmüştür.

2001 yılında Kallen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, gebelik sırasında omeprazol kullanımının bebeklerde kardiyak defekt riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışma, birinci ve ikinci trimesterde omeprazole maruz kalan 955 bebeği kapsamış; bu bebeklerden 7'sinde hafif kardiyak defektler, 1'inde Fallot tetralojisi tespit edilmiştir. Ancak, bu tür anomaliler diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır. Sistematik bir inceleme, anne PPİ kullanımı ile konjenital malformasyonların ortaya çıkışı arasında bir ilişki bildirmiş, ancak H2 reseptör blokerleri ile böyle bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, H2 reseptör blokerlerinin erken doğum riskini artırdığı görülmüştür.

Gebelik sırasında 53 kadın tarafından kullanılan pantoprazol, %2.1 oranında konjenital malformasyonlara neden olurken, kontrol grubunda bu oran %3,8 olarak bulunmuştur. Emziren kadınlarda 40 mg pantoprazol kullanımı, süt-plazma oranını 0,022 olarak göstermiştir ve bebeklerde bildirilen bir yan etki olmamıştır; bu durum, pantoprazolün asidik pH'ta kararsız olmasına bağlanabilir. Lansoprazol tedavisi gören 62 hamile kadında malformasyon oranı %3,9 olarak bildirilmiş ve kontrol grubundaki %3,8 oranıyla anlamlı bir fark göstermemiştir.

Gebelik, iki yaşamı etkileyen özel bir durum olarak değerlendirilir. Bu nedenle kullanılan ilaçların güvenli ve teratojenik olmaması gerekmektedir. Omeprazol, PPİ sınıfındaki en güvenli ilaç olarak kabul edilmiştir, çünkü daha eski bir ajan olup daha fazla güvenlik verisine sahiptir. PPİ'ların gebelikteki güvenliği ile ilgili daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir. [58]

Proton pompa inhibitörleri çocukluk çağında gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser ve ilişkili komplikasyonlar, eroziv özofajit, Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi ve mide asidi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yaygın şekilde kullanılan en potent ilaçlardır. Bir yaş altında 2002 ila 2009 yılları arasında PPİ reçetesi 11 kat artmıştır.

Gastroözofageal reflü, bebekler ve çocuklar arasında yaygın olarak gözlemlenen bir durumdur ve çoğu vakada herhangi bir müdahale gerektirmeksizin kendiliğinden düzelmektedir. Bazı ciddi ve dirençli vakalarda proton pompa inhibitörleri gibi asit baskılayıcı ilaçlar tedavi seçeneği olarak değerlendirilmekte, ancak bu ilaçların pediatrik popülasyonda etkinliği ve güvenilirliği konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Bebeklerde reflü genellikle fizyolojik olup, beslenme güçlüğü, huzursuzluk, başını geriye atma ve kolik gibi semptomlarla görülebilir. Çoğu vaka 6-12 ay içinde düzelir. Bu düzelme, özofagus sfinkterinin olgunlaşması, özofagusun uzaması, besin hacminin azalması, kıvamlı gıdalara geçiş, dik pozisyonda daha fazla zaman geçirme ve gövde kontrolünün gelişmesi ile ilişkilidir.Klinik olarak GÖRH düşünülen hastalarda öncelikle konservatif tedavi (yatakta baş pozisyonunun yükseltilmesi, kıvamlı mama, sık ve az beslenme gibi) uygulanmalıdır. Bir yaş altı çocuklarda GÖRH tedavisinde öncelikle besinlerin koyulaştırılması ve aşırı beslenmenin önlenmesi önerilir. Bu yöntemler etkisiz olursa, inek sütü eliminasyon diyeti uygulanmalı ve gerekirse alerji immünoloji uzmanına danışılmalıdır. Başarı sağlanamazsa, pediatrik gastroenteroloji uzmanı değerlendirmesi sonrası PPİ tedavisi düşünülebilir.

Bebeklerde yapılan çalışmalar, PPİ kullanımının semptomları belirgin şekilde iyileştirmediğini göstermektedir. Örneğin, omeprazol ile yapılan bir çalışmada, omeprazol kullanan ve plasebo alan bebekler arasında ağlama ve huzursuzluk süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde, esomeprazol ile yapılan bir araştırmada da semptomlar üzerinde belirgin bir iyileşme sağlanamamıştır.Ranitidin ile omeprazolün karşılaştırıldığı bir çalışmada ise iki ilaç arasında belirgin bir etkinlik farkı gözlemlenmemiştir. Rabeprazol ve pantoprazol gibi diğer PPİ türevleri üzerine yapılan çalışmalar da semptomlarda anlamlı bir iyileşme sağlamadığını göstermektedir

Çocuk ve adölesanların tedavisinde öncelikle yaşam biçiminde değişiklikler (kilo verilmesi, diyet düzenlemesi, uyku pozisyonunun düzeltilmesi ve geç vakitte beslenmenin önlenmesi) önerilmektedir. Ampirik olarak dört haftalık PPİ tedaviye eklenmelidir.

Daha büyük çocuklarda PPİ'lerin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, yüksek doz PPİ kullanımının düşük dozlara kıyasla belirgin bir avantaj sağlamadığı bildirilmektedir. Rabeprazol ve pantoprazol kullanımına dair yapılan çalışmalarda semptomatik iyileşmenin sınırlı olduğu, endoskopik iyileşmenin ise minimal düzeyde gerçekleştiği görülmüştür. Farklı PPİ türlerinin birbiriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda ise çocuklarda belirgin bir üstünlük gösteren ilaç bulunmamıştır. [59,60]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Niteliği

Tıpta uzmanlık tez çalışması olarak yürütülen bu araştırma, 17 Ekim 2024-01 Aralık 2024 tarihleri arasında Kocaeli ili İzmit İlçesindeki aile sağlığı merkezlerinde aile hekimi olarak çalışan araştırma için gönüllü olan 87 hekim üzerinde yapılmış betimsel ve kesitsel tipte bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evreni Kocaeli ili İzmit İlçesindeki Aile sağlığı merkezlerinde çalışan hekimlerin sayısı Kocaeli ili İzmit ilçe Sağlık Müdürlüğünün Aile Hekimi biriminden alınan verilere göre 118 hekimden oluşturmaktaydı. Bu sebeple evren 118 olarak kabul edilmiştir.

Örneklem büyüklüğü; %95 güven aralığı, %80 tahmini yanıt oranı ve %5 örneklem hatası ile evreni bilinen örneklem büyüklüğü hesaplama formülü kullanılarak n=[(N pq / (N-1))+(pq)]= 91 olarak hesaplanmıştır ve 87 gönüllü katılımcıdan veri toplanmıştır.

3.3. Araştırmanın Uygulanma Biçimi

Kocaeli ili İzmit ilçesindeki aile sağlığı merkezlerinde çalışan ve çalışmaya kabul edilme kriterlerini karşılayan hekimler araştırma hakkında bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hekimlere Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (EK-1) yazılı olarak sunuldu ve anketin ilk sorusuna araştırmaya katılmayı onayladıklarına dair onay kutucuğunu işaretlemeleri kaydıyla onam alındı. Katılımcılara yüz yüze, e-posta, karekod, telefon veya yazılı form ile ulaştırarak anket soruları soruldu. Anket formu (EK-2), Google Formlar üzerinden hazırlanan 14 ana başlık içeren 50 sorudan oluşmaktadır. Ankette demografik bilgiler ve kullanım alışkanlıklarıyla ilgili 7 soru yer almakta, diğer sorular güncel literatür incelenerek hazırlanmış olup, hekimlerin PPİ kullanım özelliklerini, PPİ'ler hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmeye yönelik genel sorulardan oluşmaktaydı. Anket sorularına yönelik bilgiler hekimlerin kendilerinden alındı.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Kocaeli ili İzmit ilçesinde aile hekimliği uzmanı olarak çalışmak.

- Kocaeli ili İzmit ilçesinde pratisyen aile hekimi olarak çalışmak.
- Kocaeli ili İzmit ilçesinde Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı (SAHU) olarak çalışmak.
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmamak.
- Anketi doldurmaya engel sağlık sorunu olmak.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analiz aşamasında bilgi düzeyi araştırmasındaki doğru yanlış sayıları ve alt boyutlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler, ortalama karşılaştırma testleri ve ilişki testleri yapılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında katılımcıların demografik özelliklerine ait frekans analizi sonuçları verilmiştir.

Tanımlayıcı istatistiklerden, ortalama , medyan , standart sapma (SS), çeyreklerin değeri (1.-3. çeyrek), minimum ve maksimum değerleri hesaplanmış ve sunulmuştur.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise, ortalama karşılaştırma testleri ve ilişki testleri yapılmıştır. Mann-Whitney U testi ile anlamlılık araştırılmıştır. Bu aşamada en uygun hipotez seçimi için, normallik varsayımı, grup sayısı ve grupların yapısı dikkate alınmıştır.

Örneklem 87 katılımcıdan oluşmaktadır. Bilgi düzeyi sorularında 43 önermeye doğru, yanlış ya da bilmiyorum şeklinde cevap beklenmiştir. Doğru ve yanlış cevap oranları karşılaştırılmış, bilmiyorum cevapları yanlış olarak kabul edilmiş, sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

Uygulamanın tamamı ise IBM SPSS 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında yapılan hipotez testlerinin değerlendirilmesinde hata payı %5 olarak ele alınmıştır.

4.BULGULAR

İlk olarak, katılımcıların demografik bilgilerini ve kullanım alışkanlıklarını içeren ilk yedi sorudan öğrendiğimiz veriler ışığında sonuçlar özetlenmektedir. Katılımcıların yaş ortalaması 39,02 olup, yaşları 26 ile 62 arasında değişmektedir. Katılımcıların medyan yaşı ise 38'dir. Hekimlik yapma sürelerine bakıldığında, ortalama yıllık tecrübe 14,18 yıl olarak hesaplanırken, katılımcıların en az 1 yıl, en fazla ise 37 yıl süredir hekimlik yaptığı görülmektedir. Medyan değer ise 14 yıl olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, katılımcıların %50,6'sı kadın, %49,4'ü ise erkeklerden oluşmaktadır. Katılımcıların unvanlarına göre dağılımında ise; en büyük grup %83,9 ile pratisyen hekimlerden oluşurken, %11,5'lik bir grup da Sözleşmeli Aile Hekimi Uzmanlık Eğitimi (SAHU) almakta olan hekimlerden meydana gelmektedir. Aile hekimi uzmanı olarak görev yapan katılımcıların oranı ise %4,6'dır. Katılımcıların çalıştığı bölgelerdeki kayıtlı nüfus büyüklüğü de önemli bir değişkendir. En fazla katılımcı, 2001-3000 arası nüfusa sahip bölgelerde çalışırken (%41,4), 3001-4000 arasında nüfusu olan bölgelerde çalışanların oranı ise %32,2'dir. Diğer kategorilerde ise, 0-1000 nüfusa sahip bölgelerde çalışanların oranı %9,2, 1001-2000 nüfusa sahip bölgelerde çalışanların oranı %11,5, 4001 ve üzeri nüfusa sahip bölgelerde çalışanların oranı ise %5,7'dir. Katılımcıların günlük pratiklerinde karşılaştıkları mide asidi azaltıcı ilaçların sıklığı da araştırılmıştır. Katılımcıların %79,3'ü her gün mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşırken, %18,4'ü haftada birkaç kez, %2,3'ü ise ayda birkaç kez karşılaştıklarını belirtmiştir.

Son olarak, en sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu da araştırılmıştır. Katılımcıların büyük bir kısmı (%83,9) proton pompa inhibitörlerini tercih etmektedir. Antiasitler %12,6, histamin-2 reseptör antagonisti ilaçları ise %3,4 oranında reçete edilmektedir.

Bu veriler, katılımcıların genel demografik bilgilerini, çalışma koşullarını ve günlük pratiklerinde karşılaştıkları tedavi yöntemlerini göstermektedir.

4. **Çizelge: Katılımcıların Bilgileri**

Değişken	Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	1. Çeyrek (Q1)	3. Çeyrek (Q3)
Yaş	39,02	38	26	62	31	44
Hekimlik yaptığı yıl	14,18	14	1	37	7	19

5. Çizelge: Katılımcıların Bilgileri2

Değişken	Alt Grup	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	44	50,6
	Erkek	43	49,4
Unvan	Aile Hekimi Uzmanı	4	4,6
	Sahu	10	11,5
	Pratisyen Hekim	73	83,9
Kayıtlı nüfus	0-1000	8	9,2
	1001-2000	10	11,5
	2001-3000	36	41,4
	3001-4000	28	32,2
	4001 ve üzeri	5	5,7
Günlük pratikte mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşma sıklığı	Hergün	69	79,3
	Haftada birkaç kez	16	18,4
	Ayda birkaç kez	2	2,3
En sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu	PPİ	73	83,9
	Antiasit	11	12,6
	Histamin-2 Reseptör Antagonisti	3	3,4

Çalışmamızda, dispeptik şikayetlerin azaltılması veya arttırılmasıyla ilişkili yaşam tarzı değişikliklerine yönelik ifadeler değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, katılımcıların %93,1'i kilo vermenin dispeptik şikayetleri azalttığını belirtirken, %6,9'u bu ifadeyi yanlış olarak

değerlendirmiştir. Yağlı ve baharatlı yiyeceklerin dispeptik şikayetleri artırdığı ifadesi katılımcıların %96,6'sı tarafından doğru kabul edilmiş, %3,4'ü tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. Sigarayı bırakmanın dispeptik şikayetleri azaltacağı yönündeki ifadeye de %96,6 oranında doğru yanıt verilmiş, %3,4 oranında ise yanlış cevaplanmıştır. Yatmadan önce yemek yemenin dispeptik şikayetleri artırdığı ifadesi katılımcıların %98,9'u tarafından doğru olarak belirtilirken, %1,1'i tarafından yanlış kabul edilmiştir. Yüksek lifli gıdaların tüketiminin dispeptik şikayetleri azaltacağı ifadesi %82,8 oranında doğru olarak değerlendirilirken, %17,2 oranında yanlış olarak yanıtlanmıştır. Dar kıyafetler giymenin dispeptik şikayetleri artıracağı yönündeki ifadeye %81,6 oranında doğru, %18,4 oranında yanlış yanıt verilmiştir.

Sol tarafa yatmanın dispeptik şikayetleri azaltacağı ifadesi ise katılımcıların %41,4'ü tarafından doğru olarak değerlendirilmiş, %58,6'sı tarafından yanlış kabul edilmiştir. Bu veriler, katılımcıların yaşam tarzı değişiklikleriyle ilişkili ifadelere verdikleri doğru ve yanlış yanıtların dağılımını göstermektedir.

6. Çizelge: Yaşam Tarzı Değişiklikleri Doğru Yanlış Dağılımı

Yaşam tarzı değişiklikleri	**DOĞRU**	**YANLIŞ**
[0]:önerme yanlış [1]:önerme doğru	**Frekans (%)**	**Frekans (%)**
Kilo vermek dispeptik yakınmaları azaltır. [1]	81 (%93,1)	6 (%6,9)
Yağlı ve baharatlı yiyecekler tüketmek dispeptik yakınmaları arttırır. [1]	84 (%96,6)	3 (%3,4)
Sigarayı bırakmak dispeptik yakınmaları azaltır. [1]	84 (%96,6)	3 (%3,4)
Yatmadan önce yemek yemek dispeptik şikayetleri arttırır. [1]	86 (%98,9)	1 (%1,1)
Yüksek lifli gıdalar tüketmek dispeptik şikayetleri azaltır. [1]	72 (%82,8)	15 (%17,2)

Dar kıyafetler giymek dispeptik şikayetleri arttırır. [1]	71 (%81,6)	16 (%18,4)
Sol tarafa yatmak dispeptik şikayetlerini azaltır. [1]	36 (%41,4)	51 (%58,6)

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörleri kullanım endikasyonlarına yönelik ifadeler değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, katılımcıların %98,9'u PPİ'ların gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde kullanılması gerektiğini doğru olarak değerlendirmiş, %1,1'i ise bu ifadeyi yanlış olarak yanıtlamıştır. Helicobacter Pylori tedavisinde PPİ kullanımına yönelik ifade %88,5 oranında doğru, %11,5 oranında yanlış olarak değerlendirilmiştir. NSAİİ bağlı gastrit ve ülser profilaksisinde PPİ kullanımına yönelik ifade katılımcıların %95,4'ü tarafından doğru, %4,6'sı tarafından yanlış olarak yanıtlanmıştır.

Fonksiyonel dispepsi tedavisinde PPİ kullanımına ilişkin ifade %58,6 oranında doğru, %41,4 oranında yanlış olarak değerlendirilmiştir.

Osteoporoz tedavisinde PPİ kullanılmaması gerektiğine yönelik ifade katılımcıların %93,1'i tarafından doğru kabul edilmiş, %6,9'u tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. İtrakonazol ve ketokonazol benzeri antifungallerin kullanımında profilaktik olarak PPİ kullanılmaması gerektiğine dair ifade %87,4 oranında doğru, %12,6 oranında yanlış olarak yanıtlanmıştır. Tekrarlayan C.difficile enfeksiyonunda PPİ kullanılmaması gerektiğine yönelik ifade ise katılımcıların %93,1'i tarafından doğru olarak belirtilmiş, %6,9'u tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, PPİ kullanım endikasyonlarına yönelik katılımcıların verdikleri doğru ve yanlış yanıtların dağılımını göstermektedir.

7. Çizelge: PPİ Kullanımı Endikasyonları Doğru Yanlış Dağılımı

PPİ kullanım endikasyonları sorgusu	**DOĞRU**	**YANLIŞ**
[0]:önerme yanlış [1]:önerme doğru	**Frekans (%)**	**Frekans (%)**
GÖRH tedavisi[1]	86 (%98,9)	1 (%1,1)
Helicobacter Pylori tedavisi[1]	77 (%88,5)	10 (%11,5)

NSAİİ bağlı gastrit ve ülser profilaksisi[1]	83 (%95,4)	4 (%4,6)
Fonksiyonel Dispepsi tedavisi[1]	51 (%58,6)	36 (%41,4)
Osteoporoz tedavisi[0]	81 (%93,1)	6 (%6,9)
İtrakonazol Ketakonazol benzeri antifungallerin kullanımında profilaktik olarak kullanılması[0]	76 (%87,4)	11 (%12,6)
Tekrarlayan c.difficile enfeksiyonunda kullanması[0]	81 (%93,1)	6 (%6,9)

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörleri grubu ilaçlarla ilgili bilgi soruları değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, katılımcıların %83,9'u PPİ'ların etki sürelerinin 24-48 saat olduğunu doğru olarak belirtirken, %16,1'i bu ifadeyi yanlış olarak değerlendirmiştir. Karaciğerde metabolize edilmelerine ilişkin ifade %75,9 oranında doğru, %24,1 oranında ise yanlış olarak yanıtlanmıştır. Komplike olmayan duodenal ülserlerde 4-6 hafta, gastrik ülserlerde ise 6-8 hafta süreyle PPİ tedavisi verilmesi gerektiğine yönelik ifade katılımcıların %92'si tarafından doğru, %8'i tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. Peptik ülser hastalığında PPİ'ların H2 reseptör antagonistlerinden daha iyi bir antisekretuar seçenek olduğu ifadesi %65,5 oranında doğru, %34,5 oranında yanlış olarak yanıtlanmıştır. Gastroözofageal reflü hastalığında ampirik PPİ tedavisinin 8 hafta içinde semptomlarda rahatlama sağlaması gerektiğine dair ifade katılımcıların %88,5'i tarafından doğru, %11,5'i tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. H. pylori pozitif mide ülserlerinde 14 gün boyunca antibiyotik rejimi ile birlikte verilen PPİ tedavisinin yeterli olduğu ifadesi %67,8 oranında doğru, %32,2 oranında ise yanlış olarak yanıtlanmıştır.

Bu bulgular, PPİ grubu ilaçların etki süreleri, metabolizma yolları ve kullanım süreleri gibi konulardaki bilgi düzeyini yansıtmaktadır.

8. Çizelge PPİ Grubu İlaçlarla İlgili Bilgi Soruları Doğru Yanlış Dağılımı

PPİ Grubu İlaçlarla İlgili Bilgi Soruları	DOĞRU	YANLIŞ
[0]:önerme yanlış [1]:önerme doğru	Frekans (%)	Frekans (%)
Etki sürelerinin 24-48 saat olması[1]	73 (%83,9)	14 (%16,1)
Karaciğerde metabolize edilmesi[1]	66 (%75,9)	21 (%24,1)
Komplike olmayan doudenal ülserlerde 4-6 hafta, gastrit ülserlerde 6-8 hafta PPİ tedavisi verilmesi[1]	80 (%92)	7 (%8)
Peptik üsler hastalığında H2RAlerinden daha iyi bir antisekretuar seçenek olması[1]	57 (%65,5)	30 (%34,5)
GÖRHte ampirik PPİ tedavisinde 8 hafta içinde semptomlarda rahatlama sağlanması[1]	77 (%88,5)	10 (%11,5)
H.pylori pozitif olan mide ülserlerinde 14 gün boyunca antibiyotik rejimi ile birlikte verilen PPİ tedavisinin yeterli olması[1]	59 (%67,8)	28 (%32,2)

PPİ'lerin gün içinde ne zaman alınması sorusuna katılımcıların %97,7'si doğru cevap olarak "kahvaltıdan önce" yanıtını vermiştir.

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörlerinin kısa süreli yan etkilerine ilişkin sorular değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, baş ağrısı ve baş dönmesi yan etkisine katılımcıların %50,6'sı doğru, %49,4'ü ise yanlış yanıt vermiştir. Nöbet olmaması %92 oranında doğru, %8 oranında yanlış olarak değerlendirilmiştir. Karın ağrısı ve mide bulantısı yan etkisine katılımcıların %77'si doğru, %23'ü yanlış yanıt vermiştir. Uykusuzluk olmaması %85,1 oranında doğru, %14,9 oranında ise yanlış olarak yanıtlanmıştır. Şişkinlik, kabızlık veya ishal yan etkisi katılımcıların %73'ü tarafından doğru, %26,4'ü tarafından yanlış kabul

edilmiştir. Kilo kaybı olmaması %87,4 oranında doğru, %12,6 oranında ise yanlış olarak değerlendirilmiştir. Döküntü ve kızarıklık yan etkisi katılımcıların %56,3'ü tarafından doğru, %43,7'si tarafından yanlış olarak yanıtlanmıştır. Geçici hafıza kaybı olmaması %90,8 oranında doğru, %9,2 oranında ise yanlış değerlendirilmiştir.

Bu veriler, PPİ'ların kısa süreli yan etkilerine yönelik katılımcıların bilgi düzeyini göstermektedir.

9. Çizelge: PPİ Grubu İlaçların Kısa Süreli Yan Etkileri Doğru Yanlış Dağılımı

Kısa süreli yan etkiler	**DOĞRU**	**YANLIŞ**
[0]:önerme yanlış [1]:önerme doğru	**Frekans (%)**	**Frekans (%)**
Baş ağrısı, baş dönmesi[1]	44 (%50,6)	43 (%49,4)
Nöbet[0]	80 (%92)	7 (%8)
Karın ağrısı, mide bulantısı[1]	67 (%77)	20 (%23)
Uykusuzluk[0]	74 (%85,1)	13 (%14,9)
Şişkinlik, kabızlık veya ishal[1]	64 (%73)	23 (%26,4)
Kilo kaybı[0]	76 (%87,4)	11 (%12,6)
Döküntü, kızarıklık[1]	49 (%56,3)	38 (%43,7)
Geçici hafıza kaybı[0]	79 (%90,8)	8 (%9,2)

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli güvenlik endişelerine yönelik ifadeler değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, sedef olmaması katılımcıların %60'ı tarafından doğru, %39'u tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. B12, demir ve magnezyum eksikliği %79,3 oranında doğru, %20,7 oranında yanlış yanıtlanmıştır. Kemik kırığı riskinde artış ifadesi katılımcıların %69'u tarafından doğru, %31'i tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. Hiperlipidemi olmaması %46 oranında doğru, %54 oranında ise yanlış olarak yanıtlanmıştır. Tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu katılımcıların %65'i doğru, %34'ü ise yanlış yanıt vermiştir. Kronik böbrek hastalığı ve akut interstisyel nefrit ifadesi %64,4 oranında doğru, %35,6 oranında yanlış olarak değerlendirilmiştir.

Toplum kökenli pnömoni katılımcıların %37,9'u tarafından doğru, %62'si tarafından yanlış olarak yanıtlanmıştır. Demans %48,3 oranında doğru, %51,7 oranında yanlış olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, nöbet olmaması da %48,3 oranında doğru, %51,7 oranında yanlış yanıtlanmıştır.

Bu bulgular, PPİ kullanımına bağlı uzun süreli güvenlik endişeleriyle ilgili katılımcıların bilgi düzeyini yansıtmaktadır

10. Çizelge: PPİ Grubu İlaçların Uzun Süreli Güvenlik Endişeleri Doğru Yanlış Dağılımı

Uzun süreli Güvenlik Endişeleri	**DOĞRU**	**YANLIŞ**
[0]:önerme yanlış [1]:önerme doğru	**Frekans (%)**	**Frekans (%)**
Sedef[0]	53 (%60)	34 (%39)
B12, demir, magnezyum eksikliği[1]	69 (%79,3)	18 (%20,7)
Kemik kırığı riskinde artış[1]	60 (%69)	27 (%31)
Hiperlipidemi[0]	40 (%46)	47 (%54)
Tekrarlayan C.difficile enfeksiyonu[1]	57 (%65)	30 (%34)
Kronik böbrek hastalığı ve akut interstisyel nefrit[1]	56 (%64,4)	31 (%35,6)
Toplum kökenli pnömoni[1]	33 (%37,9)	54 (%62)
Demans[1]	42 (%48,3)	45 (%51,7)
Nöbet[0]	42 (%48,3)	45 (%51,7)

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörlerinin ilaç etkileşimlerine yönelik ifadeler değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, klopidogrel etkileşimi ve uygulama önerisiyle ilgili soru katılımcıların %69'u tarafından doğru, %31'i tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir. Sitalopram etkileşimi ile ilgili soru %20,7 oranında doğru, %79,3 oranında yanlış yanıtlanmıştır. HIV, HCV ilaçları ve antifungallerle ilaç etkileşimi sorusu katılımcıların %72,4'ü tarafından doğru, %27,6'sı tarafından yanlış olarak değerlendirilmiştir.

Metotreksat etkileşimi sorusu katılımcıların %34,5'i tarafından doğru, %65,5'i tarafından yanlış olarak yanıtlanmıştır.

Bu bulgular, PPİ ilaç etkileşimleri konusunda katılımcıların doğru ve yanlış yanıtlarının dağılımını ortaya koymaktadır.

11. Çizelge: PPİ Grubu İlaçlar ile İlaç Etkileşimleri Doğru Yanlış Dağılımı

PPİ ile ilaç etkileşimi	**DOĞRU**	**YANLIŞ**
	Frekans (%)	**Frekans (%)**
Klopidogrel etkileşimi ve uygulama önerisi	60 (%69)	27 (%31)
Sitalopram etkileşimi	18 (%20,7)	69 (%79,3)
HIV HCV ilaçları, antifungaller ilaç etkileşimi	63 (%72,4)	24 (%27,6)
Metotreksat etkileşimi	30 (%34,5)	57 (%65,5)

Çalışmada, 43 önerme 87 katılımcıya yöneltilmiş ve cinsiyet, unvan, kayıtlı nüfus büyüklüğü, günlük pratikte mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşma sıklığı ve en sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubuna göre doğru cevap oranlarının karşılaştırmaları yapılmıştır. Bulgular aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

Cinsiyet: Kadın katılımcılar için doğru cevap oranlarının ortalaması 32,02, ortanca değeri 32, standart sapması 3,3; minimum ve maksimum değerleri 24 ile 38 arasında olup, çeyrekler arası (1. ve 3. çeyrek) değerleri 29,25-34,75 olarak tespit edilmiştir.

Erkek katılımcılar için doğru cevap oranlarının ortalaması 31,34, ortanca değeri 31, standart sapması 3,89; minimum ve maksimum değerleri 23 ile 41 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 29-34 olarak bulunmuştur.

Unvan: Aile hekimi uzmanlarının doğru cevap oranlarının ortalaması 32,25, ortanca değeri 32, standart sapması 5,1; minimum ve maksimum değerleri 27 ile 38 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 27,5-37,25'tir.

Pratisyen hekimler için doğru cevap oranlarının ortalaması 31,61, ortanca değeri 32, standart sapması 3,57; minimum ve maksimum değerleri 23 ile 41 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 29,5-34'tür.

SAHU grubunda doğru cevap oranlarının ortalaması 32, ortanca değeri 32, standart sapması 3,62; minimum ve maksimum değerleri 26 ile 37 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 28,75-35,25'tir.

Kayıtlı Nüfus: 0-1000 kayıtlı nüfusa sahip katılımcılar için doğru cevap oranlarının ortalaması 33,12, ortanca değeri 32,5, standart sapması 3,04; minimum ve maksimum değerleri 30 ile 38 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 30,25-36,25'tir.

1001-2000 kayıtlı nüfus grubunda ortalama 30, ortanca değer 30, standart sapma 3,29; minimum ve maksimum değerleri 24 ile 34 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 27,5-33,25'tir.

2001-3000 kayıtlı nüfus grubunda ortalama 32,33, ortanca değer 32,5, standart sapma 3,23; minimum ve maksimum değerleri 26 ile 41 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 29,25-35'tir.

3001-4000 kayıtlı nüfus grubunda ortalama 31,25, ortanca değer 32, standart sapma 4,1; minimum ve maksimum değerleri 23 ile 37 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 28,25-35'tir.

4001 ve üzeri kayıtlı nüfus grubunda ortalama 30,6, ortanca değer 30, standart sapma 3,5; minimum ve maksimum değerleri 26 ile 35 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 27,5-34'tür.

Günlük Pratikte Mide Asidi Azaltıcı İlaçlarla Karşılaşma Sıklığı: Her gün karşılaşan katılımcılar için doğru cevap oranlarının ortalaması 31,56, ortanca değeri 32, standart sapması 3,47; minimum ve maksimum değerleri 23 ile 38 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 29-34,5'tir.

Daha az sıklıkla karşılaşanlar için doğru cevap oranlarının ortalaması 32,16, ortanca değeri 33, standart sapması 4,13; minimum ve maksimum değerleri 24 ile 41 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 30-34,25'tir.

En Sık Reçete Edilen Mide Asidi Azaltıcı İlaç Grubu: PPİ reçete eden katılımcılar için doğru cevap oranlarının ortalaması 31,52, ortanca değeri 32, standart sapması 3,8; minimum ve maksimum değerleri 23 ile 41 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 29-35'tir.

Diğer ilaç gruplarını reçete eden katılımcılar için doğru cevap oranlarının ortalaması 32,57, ortanca değeri 33, standart sapması 2,17; minimum ve maksimum değerleri 29 ile 36 arasında olup, çeyrekler arası değerleri 30,75-34'tür.

12. Çizelge: Katılımcıların Alt Grupları İle Toplam Doğru Cevap Oranları Karşılaştırmalı Dağılımı

İstatistik		**n**	**Ortalama**	**Medyan**	**SS**	**Minimum**	**Maksimum**	**1.ve 3. Çeyrek (Q1-Q3)**
Cinsiyet	Kadın	44	32,02	32	3,3	24	38	29,25-34,75
	Erkek	43	31,34	31	3,89	23	41	29-34
Unvan	Aile Hekimi Uzmanı	4	32,25	32	5,1	27	38	27,5-37,25
	SAHU	10	32	32	3,62	26	37	28,75-35,25
	Pratisyen Hekim	73	31,61	32	3,57	23	41	29,5-34
Kayıtlı nüfus	0-1000	8	33,12	32,5	3,04	30	38	30,25-36,25
	1001-2000	10	30	30	3,29	24	34	27,5-33.25
	2001-3000	36	32,33	32,5	3,23	26	41	29,25-35
	3001-4000	28	31,25	32	4,1	23	37	28,25-35
	4001 ve üzeri	5	30,6	30	3,5	26	35	27,5-34
Günlük pratikte mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşma sıklığı	Hergün	69	31,56	32	3,47	23	38	29-34,5
	Diğer	18	32,16	33	4,13	24	41	30-34,25
En sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu	PPİ	73	31,52	32	3,8	23	41	29-35
	Diğer	14	32,57	33	2,17	29	36	30,75-34

Bu çalışmada, katılımcı gruplarının doğru cevap oranları karşılaştırılmış ve gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık, p değerine göre değerlendirilmiş olup, p değeri 0,05'in

altında olan gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu; 0,05'in üzerinde olan gruplar arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir.

Cinsiyet: Kadın ve erkek katılımcıların doğru cevap oranları arasında yapılan karşılaştırmada p=0,445 olarak bulunmuş ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Kayıtlı nüfus: 0-1000, 1001-2000, 2001-3000, 3001-4000 ve 4001 ve üzeri nüfus büyüklüğüne sahip grupların doğru cevap oranları arasındaki karşılaştırmada p=0,344 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Günlük pratikte mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşma sıklığı: Her gün ilaçlarla karşılaşanlar ile daha az sıklıkla karşılaşanlar arasındaki doğru cevap oranları karşılaştırıldığında p=0,581 bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

En sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu: Proton pompa inhibitörü reçete edenler ile diğer ilaç gruplarını reçete edenlerin doğru cevap oranları karşılaştırıldığında p=0,387 bulunmuş ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

13. Çizelge: Katılımcı Alt Gruplarının Toplam Doğru Cevapları İle İlgili Mann-Whitney U Testi Sonuçları

İstatistik		**n**	**Doğru cevap Ortalama±Ss**	**p**
Cinsiyet	Kadın	44	32±3,3	**0,445**
	Erkek	43	31,34±3,89	
Kayıtlı nüfus	0-1000	8	33,12±3,04	**0,344**
	1001-2000	10	30±3,29	
	2001-3000	36	32,33±3,23	
	3001-4000	28	31,25±4,16	
	4001 ve üzeri	5	30,60±3,5	
Günlük pratikte mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşma sıklığı	Hergün	69	31,56±3,47	**0,581**
	Diğer	18	32,16±4,13	
	PPİ	73	31,52±3,8	**0,387**

En sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu	Diğer	14	32,57±2,17	

5. TARTIŞMA

Proton pompa inhibitörleri, asit baskılayıcı etkileriyle asitle ilişkili hastalıkların yönetiminde devrim yaratarak cerrahi tedavilerin yerini büyük ölçüde almıştır. PPİ'lerin temel endikasyonları arasında gastroözofageal reflü hastalığı, Helicobacter pylori eradikasyonu, peptik ülser tedavisi, NSAİİ'lere bağlı mide ülseri profilaksisi ve çeşitli asit sekresyonunun arttığı durumların kontrolü bulunmaktadır. Ancak son yıllarda PPİ kullanımında sürekli bir artış gözlenmiş, bu durum yalnızca H2-reseptör antagonistlerinin yerini almalarıyla değil, uygunsuz reçetelemelerle de ilişkilendirilmiştir. Özellikle düşük riskli hastalarda gereksiz profilaksi, fonksiyonel dispepsinin aşırı tedavisi ve yanlış tanılar nedeniyle artan kullanım, maliyet yükü ve potansiyel advers etkiler açısından ciddi sorunlara yol açmıştır. PPİ'lerin bu uygunsuz kullanımını kontrol altına almak için, birinci basamaktaki hekimler ve uzmanlara yönelik rehberlik ve eğitim girişimlerinin artırılması gerektiği düşünülmektedir. [61]

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli reçetelendirilmesi ve reçetesiz temin edilebilmesi, son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında uzun süreli kullanımın doğurabileceği güvenlik endişeleri nedeniyle önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada, Kocaeli ili İzmit ilçesindeki aile sağlığı merkezlerinde görev yapan hekimlerin PPİ'ler hakkındaki bilgi düzeyleri değerlendirilmiş ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde PPİ kullanımındaki mevcut sorunların arkasında bilgi eksikliği olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma, güncel tedavi protokolleri, tedavi süreleri, olası yan etkiler ve ilaç etkileşimleri konularında farkındalık oluşturmayı ve bu sayede daha bilinçli ve etkili ilaç kullanımını teşvik etmeyi amaçlamaktadır.

Kanada'da reçeteli ilaç kullanımını özetleyen bir rapora göre, pantoprazol 2012 yılında 11 milyondan fazla reçete ile en sık reçete edilen beşinci ilaç olarak belirtilmiştir. Gastroözofageal reflü hastalığı gibi yaygın endikasyonlar genellikle kısa süreli tedavi gerektirmektedir. Ancak, pantoprazolün kronik kullanımı önemli bir sorun olarak öne çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalar, ABD ve Avustralya'da hastaneye yatırılan hastaların %40 ila %65'inin tedavisi için belgelenmiş bir devam endikasyonu bulunmadığını göstermektedir.

Benzer şekilde, ABD ve Birleşik Krallık'ta birinci basamak hastalarının %40 ila %55'inde belgelenmiş bir devam endikasyonunun olmadığı rapor edilmiştir. [62]

Bu çalışmada, birinci basamak hekimlerinin dispeptik yakınmaların iyileştirilmesinde yaşam tarzı değişiklikleri konusuyla ilgili önermelere %73 oranında doğru bilgi sahibi oldukları saptanmıştır. Ancak, sol tarafa yatmanın dispeptik yakınmaları azalttığına dair bilgi, %36 oranında doğru yanıt ile en az bilinen konu olmuştur. Görmüş[63] 2023 yılında hastalar üzerinde yaptığı çalışmada ise, hastaların yaşam tarzı değişikliği konusundaki bilgi düzeyleri ortalama %58 oranında doğru yanıt verdiği belirlenmiştir. Aynı çalışmada, hastaların yalnızca %6'sı sol tarafa yatmanın dispeptik yakınmaları azaltacağı yönündeki önermeye doğru yanıt vermiştir. [75] Hekimlerin, yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hastalardan daha yüksek bilgi düzeyine sahip olması şaşırtıcı değildir. Buna ek olarak bu konuda hekimlerin hasta eğitimine daha fazla önem vermeleri gerektiği düşünülmektedir.

Katılımcıların proton pompa inhibitörleri kullanım endikasyonlarıyla ilgili sorulara verdikleri doğru yanıt oranları gastroözofageal reflü hastalığı tedavisi için %98,9, Helicobacter pylori tedavisi için %88,5, NSAİİ bağlı gastrit ve ülser profilaksisi için %95,4, fonksiyonel dispepsi tedavisi için %58,6, osteoporoz tedavisinde kullanılmaması için %93,1, itrakonazol ve ketokonazol benzeri antifungallerin profilaksisinde kullanılmaması için %87,4 ve tekrarlayan C. difficile enfeksiyonunda kullanılmaması için %93,1 olarak tespit edilmiştir.

Bu bulgular, katılımcıların genel olarak PPİ kullanım endikasyonları ve süreleriyle ilgili yeterli bilgi sahibi olduğunu göstermektedir. Ancak, en düşük doğru yanıt oranı %58,6 ile fonksiyonel dispepsi tedavisinde PPİ kullanımı ifadesine verilmiş olup, bu durum bu alanda bilgi düzeyinin artırılmasına ihtiyaç duyulduğunu işaret etmektedir.

Katılımcıların proton pompa inhibitörleri grubu ilaçlarla ilgili bilgi sorularına verdikleri doğru yanıt oranları şu şekildedir: etki süreleri %83,9, karaciğerde metabolize edilmeleri %75,9, komplike olmayan duodenal ülserlerde 4-6 hafta, gastrik ülserlerde ise 6-8 hafta süreyle PPİ tedavisi verilmesi %92, peptik ülser hastalığında H2 reseptör antagonistlerinden daha iyi bir antisekretuar seçenek olduğu %65,5, gastroözofageal reflü hastalığında 8 hafta içinde semptomlarda rahatlama sağlanması %88,5 ve H. pylori pozitif mide ülserlerinde 14 günlük PPİ tedavisi %67,8. Çalışmamızda, katılımcıların PPİ grubu ilaçların etki süreleri, metabolizma yolları ve kullanım süreleri gibi konularda genel olarak yeterli bilgi düzeyine sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, peptik ülser hastalığında PPİ'lerin üstünlüğü ve H.

pylori pozitif mide ülserlerinde PPİ tedavisinin süresi gibi alanlarda bilgi düzeylerinin artırılmasına ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu eksikliklerin giderilmesi, PPİ kullanımının daha doğru ve etkili bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır.

Suudi Arabistan'da Asdaq ve arkadaşlarının[64] 'Riyad, Suudi Arabistan'daki sağlık profesyonellerinin PPİ kullanımı farkındalığının, tutumunun ve davranışlarının araştırılması' başlıklı araştırmasında 'Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde hastalar sadece 7 gün boyunca PPİ almalı mı?' Sorusuna hekimlerin (94/129) %72,86 sı doğru cevap vermiştir. Çin'de Luo ve arkadaşlarının[65] yürüttüğü 'Çin'in güneybatısındaki sağlık personeli arasında proton pompası inhibitörü ile ilgili farkındalık, tutum ve davranış' isimli çalışmada ise aynı H.pylori sorusuna hekimlerin (215/295) % 72,88 i doğru cevap vermiştir. Çalışmamızla benzer soruya katılımcıların %88 i doğru cevap vermiştir. Ve yine Asdaq ve arkadaşlarının[64] çalışmasında 'Mide ülserinin PPİ tedavisi 2 hafta ila 4 hafta sürer mi?' sorusuna hekimlerin (26/129) %20,15 i doğru cevap vermiştir. Luo ve arkadaşlarının[65] çalışmasında aynı mide ülseri sorusuna hekimlerin (168/295) %56,95 sı soğru yanıt vermiştir. Bizim çalışmamızda benzer sorunun doğruluk oranı %92 idi. Bu fark, hekimlere yöneltilen soruların ifade biçimindeki farklılıkların yanı sıra çalıştıkları ülkeler, sağlık sistemleri, eğitim programları ve güncel tedavi kılavuzlarına erişim düzeyleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, "PPİ grubu ilaçlar standart dozda ve günde bir kez uygulanacaksa nasıl kullanılması önerilir?" sorusuna katılımcıların %97,7'si doğru cevap olarak "kahvaltıdan önce" yanıtını vermiştir. Asdaq ve arkadaşlarının[64] araştırmasında ve Luo ve arkadaşlarının[65] çalışmasında 'PPİ'ler kahvaltıdan sonra alınmalı mı?' sorusuna sırasıyla doktorların (92/129) %71i ve (198/295) %67,2 si doğru cevap vermiştir. Bu sonuç, bizim anketimizde PPİ grubu ilaçların kullanım şekline ilişkin sorunun içerik ve ifade farkı olmasına rağmen İzmit ilçesi örnekleminde yaygın bir bilgi birikimi olduğunu ve bu konuda katılımcıların büyük çoğunluğunun doğru bilgiye sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörlerinin kısa süreli yan etkilerine ilişkin sorulara katılımcıların verdikleri doğru yanıt oranları şu şekildedir: baş ağrısı ve baş dönmesi %50,6, nöbet olmaması %92, karın ağrısı ve mide bulantısı %77, uykusuzluk olmaması %85,1, şişkinlik, kabızlık veya ishal %73, kilo kaybı olmaması %87,4, döküntü ve kızarıklık %56,3 ve geçici hafıza kaybı olmaması %90,8. Özellikle, nöbet ve geçici hafıza kaybı gibi daha ciddi yan etkilerin olmadığını doğru yanıtlayan katılımcı oranlarının yüksek olması, klinik

pratikte bu tür yan etkilere yönelik farkındalığın yeterli olduğuna işaret etmektedir. Ancak, döküntü, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi daha yaygın ve hafif yan etkilere verilen nispeten düşük doğru yanıt oranı, PPİ'lerin kısa süreli yan etkilerin az görülmesi ve güvenilir bir ilaç olarak algılanması olabilir.

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli güvenlik endişelerine yönelik ifadelere katılımcıların verdikleri doğru yanıt oranları şu şekildedir: sedef olmaması %60, B12, demir ve magnezyum eksikliği %79,3, kemik kırığı riskinde artış %69, hiperlipidemi olmaması %46, tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu %65, kronik böbrek hastalığı ve akut interstisyel nefrit %64,4, toplum kökenli pnömoni %37,9, demans %48,3 ve nöbet olmaması %48,3. Bu bulgular, katılımcıların PPİ kullanımının uzun süreli potansiyel riskleri hakkında bilgi sahibi olduklarını, ancak bu konudaki farkındalığın bazı alanlarda yetersiz kaldığını göstermektedir. Özellikle, B12, demir ve magnezyum eksikliği ile kemik kırığı riskindeki artış gibi daha belirgin risk faktörlerinde doğru yanıt oranlarının yüksek olması dikkat çekicidir. Ancak, toplum kökenli pnömoni, demans ve hiperlipidemi olmaması gibi daha az bilinen potansiyel yan etkiler konusunda bilgi eksikliği göze çarpmaktadır. Asdaq ve arkadaşlarının[64] 129 hekime yönelttiği Luo ve arkadaşlarının[65] ise 295 hekime yönelttiği 'PPİ'lerin uzun süreli kullanımının osteoporoz, zatürree vb. gibi olumsuz reaksiyonlara neden olabileceğini düşünüyor musunuz?' sorusuna sırasıyla (102/129) %79,06 , (202/295) %68,47 oranında evet cevabını almıştır. Çalışmamızda, bu yan etkilerin az bilinirliği; bu potansiyel etkilerin mekanizması ve doğruluğu konusunda kesin çalışmalar olmaması, birçoğunun gözlemsel çalışma olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, proton pompa inhibitörlerinin ilaç etkileşimlerine ilişkin ifadelere katılımcıların verdikleri doğru yanıt oranları klopidogrel etkileşimi ve uygulama önerisi %69, HIV, HCV ilaçları ve antifungallerle etkileşim %72,4, sitalopram etkileşimi %20,7 ve metotreksat etkileşimi %34,5 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, PPİ'lerin bazı ilaçlarla potansiyel etkileşimleri konusunda katılımcıların genel olarak sınırlı bilgiye sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, HIV, HCV ilaçları ve klopidogrel gibi daha sık karşılaşılan etkileşimlerde doğru yanıt oranlarının görece yüksek olduğu görülse de, sitalopram ve metotreksat gibi daha az bilinen veya nadir kullanılan ilaçlarla etkileşimlerde bilgi düzeyinin yetersiz olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca HIV,HCV ve antifungal ilaçlar ile PPİ ilaçlarının etkileşimi önermesinde sorunun daha açık uçlu biçimde (PPİ tedavisi verilecek hastada bazı HIV, HCV ve antifungal ilaçların kullanımı ilaç etkileşimi açısından sorgulanmalıdır.

Katılımcıdan doğru veya yanlışı işaretlenmesi beklenmektedir.) yöneltilmesinin genel katılımcılar tarafından cevabın doğru işaretlenmesine sebep olduğu düşünülebilir. Bu durum, PPİ'lerin potansiyel ilaç etkileşimleri hakkında farkındalığın artırılmasının, özellikle daha az bilinen etkileşimler konusunda eğitimlerin önemini vurgulamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel kanıtların kalitesine dayanarak, PPİ tedavisinin faydaları, özellikle PPİ kullanımı ilgili ve uygun bir endikasyona dayanıyorsa, çoğu hastadaki potansiyel risklerden daha ağır basmaktadır. Ancak, uygun bir terapötik endikasyon olmadan tedavi edilen hastalar yalnızca potansiyel risklere maruz kalmaktadır. Bu nedenle, PPİ'lerin klinik etkileri her zaman gözden geçirilmeli ve ihtiyaç duyulmayabilecek tedavilerin durdurulması için gerekli girişimlerde bulunulmalıdır.

Çalışmamızda, katılımcıların kısa ve uzun süreli PPİ kullanımına ilişkin yan etkiler hakkındaki farkındalığı değerlendirilmiştir. Özellikle B12, demir ve magnezyum eksikliği (%79,3) ve kemik kırığı riskindeki artış (%69) gibi daha belirgin risk faktörlerinde doğru yanıt oranlarının yüksek olması dikkat çekicidir. Ancak, toplum kökenli pnömoni (%37,9), demans (%48,3) ve nöbet olmaması (%48,3) gibi daha az bilinen potansiyel yan etkiler konusunda bilgi eksikliği göze çarpmaktadır. Bu durum, PPİ'lerin uzun süreli kullanımında olası risklere yönelik farkındalığın artırılmasının ve tedavilerin kılavuzlara uygun sürelerde düzenlenmesinin önemini vurgulamaktadır.

Yaşam tarzı değişikliklerine yönelik farkındalık açısından katılımcıların büyük çoğunluğunun kilo verme, yağlı ve baharatlı yiyeceklerden kaçınma ve sigarayı bırakma gibi önerilere doğru yanıt verdiği görülmüştür. Ancak, dispeptik şikayetlerin azaltılmasında sol tarafa yatmanın etkisi gibi daha az bilinen bir önerme, katılımcıların daha düşük oranda doğru yanıt verdiği bir alan olarak dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda, hekimlerin PPİ kullanımına ilişkin bazı endikasyonlar ve ilaç etkileşimleri konularında bilgi eksiklikleri olduğu tespit edilmiştir. Özellikle daha az bilinen etkileşimler, örneğin sitalopram ve metotreksat ile olan etkileşimlerde doğru yanıt oranlarının düşük olması, bu alandaki farkındalığın artırılması gerektiğini göstermektedir. İlaç etkileşimleri konusundaki bilgi eksikliği, hem klinik pratikte yanlış tedavi kararlarına yol açabileceği hem de hasta güvenliği açısından risk oluşturabileceği için dikkatle ele alınmalıdır.

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar da PPİ kullanımında benzer bilgi eksikliklerine dikkat çekmektedir. Suudi Arabistan ve Çin'de yapılan araştırmalar, özellikle PPİ'lerin uzun süreli kullanımı ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu alanlar olduğunu göstermektedir. Ancak, bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, çalışmamızda daha yüksek doğru yanıt oranları elde edilmiştir. Bu fark, çalışmamızda kullanılan soruların ifade biçimi, güncel kılavuzlara erişim kolaylığı ve sağlık sistemindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, katılımcıların demografik özelliklerine, günlük pratikte karşılaştıkları mide asidi azaltıcı ilaçlara ve en sık reçete edilen ilaç gruplarına göre doğru yanıt oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği değerlendirilmiştir. Yapılan analizlerde, cinsiyet, unvan ve kayıtlı nüfus büyüklüğü gibi değişkenler açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız, birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev yapan hekimlerin PPİ kullanımı konusunda genel olarak yeterli bilgiye sahip olduğunu, ancak bazı spesifik alanlarda bilgi eksikliklerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu eksikliklerin giderilmesi, PPİ'lerin daha doğru ve etkili bir şekilde kullanılması, gereksiz reçetelemelerin önlenmesi ve uzun süreli kullanımın getirebileceği potansiyel risklerin azaltılması açısından önemlidir. Bu doğrultuda, birinci basamak hekimlerine yönelik sürekli tıp eğitimlerinin artırılması, güncel tedavi kılavuzlarının yaygınlaştırılması ve hasta eğitimine daha fazla önem verilmesi önerilmektedir. Ayrıca, hekimlerin ilaç etkileşimleri ve uzun süreli güvenlik endişeleri gibi daha az bilinen konular hakkında farkındalıklarını artırmak için spesifik eğitim programlarının hazırlanması, bu alandaki bilgi düzeyini ve klinik uygulamaları iyileştirecektir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Proton pompa inhibitörleri, asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde devrim yaratarak günümüzde en sık reçete edilen ilaçlardan biri haline gelmiştir. İlk olarak 1980'lerin sonunda kullanıma sunulan proton pompa inhibitörleri, gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser hastalığı, Helicobacter pylori eradikasyonu, Barrett özofagusu ve steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların neden olduğu gastrointestinal komplikasyonların önlenmesi gibi çeşitli gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik kılavuzlar, bu ilaçların belirli süreler boyunca ve net şekilde tanımlanmış terapötik endikasyonlarla kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte, proton pompa inhibitörlerinin kanıta dayalı kılavuzların dışında ve gereğinden uzun süreli kullanımı son yıllarda önemli bir sorun haline gelmiştir. Yanlış ve gereksiz reçetelendirme, hastaların gereksiz yere risklere maruz kalmasına ve sağlık sistemine ek maliyet yükü getirmesine yol açmaktadır.

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süreli ve uygunsuz kullanımı, çeşitli advers etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bu etkiler arasında B12, demir ve magnezyum eksiklikleri, kemik kırıkları, gastrointestinal enfeksiyonlar, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler riskler, demans gibi endişeler yer almaktadır. Bunun yanı sıra, proton pompa inhibitörlerinin bazı ilaçlarla etkileşime girerek tedavi etkinliğini azaltabileceği veya hastanın mevcut durumunu olumsuz etkileyebileceği de bilinmektedir. Bu durum, hekimlerin proton pompa inhibitörü tedavisine ilişkin bilgi düzeylerinin artırılmasının ve doğru endikasyonlara, uygun doz ve tedavi sürelerine dikkat edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma, birinci basamak hekimlerinin proton pompa inhibitörü kullanımına yönelik bilgi düzeylerini, endikasyonlara uygun reçete yazma alışkanlıklarını, ilaç etkileşimlerine ilişkin farkındalıklarını ve potansiyel yan etkiler konusundaki bilgilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Araştırma kapsamında, hekimlerin mevcut kılavuzlara ne ölçüde hakim oldukları incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız betimsel ve kesitsel tipte bir çalışmadır. 17 Ekim 2024 - 01 Aralık 2024 tarihleri arasında Kocaeli ili İzmit ilçesindeki aile sağlığı merkezlerinde aile hekimi olarak çalışan, araştırma için gönüllü olan 87 hekim üzerinde yapılmış bir çalışmadır.

Katılımcılara yüz yüze, e-posta, karekod, telefon veya yazılı form ile ulaştırarak anket soruları soruldu. Anket formu (EK-2), Google Formlar üzerinden hazırlanan 14 sorudan oluşmaktadır. Ankette demografik bilgiler ve kullanım alışkanlıklarıyla ilgili 7 soru yer almakta, diğer sorular güncel literatür incelenerek hazırlanmış olup, hekimlerin proton pompa inhibitörü kullanım özelliklerini, proton pompa inhibitörleri hakkındaki bilgi düzeylerini ölçmeye yönelik genel sorulardan oluşmaktaydı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 39,02 yıl olup, medyan yaş 38'dir. Katılımcıların büyük bir kısmı pratisyen hekimlerden (%83,9) oluşurken, %11,5'i Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Programı'nda asistan, %4,6'sı ise aile hekimliği uzmanıdır.

Katılımcıların günlük pratiklerinde karşılaştıkları mide asidi azaltıcı ilaç kullanım alışkanlıkları da değerlendirilmiştir. Katılımcıların %79,3'ü her gün bu ilaçlarla karşılaştığını belirtmiştir. En sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu olarak proton pompa inhibitörleri tercih edilmiştir (%83,9). Bu bulgular, proton pompa inhibitörlerinin aile hekimleri tarafından yaygın olarak kullanıldığını ve tercih edildiğini göstermektedir.

Yaşam tarzı değişikliklerine yönelik sorularda katılımcıların doğru yanıt oranları genel olarak yüksek olsa da bazı önemli konularda bilgi eksiklikleri göze çarpmaktadır. Örneğin, kilo vermenin dispeptik şikayetleri azalttığını ve yatmadan önce yemek yemenin bu şikayetleri artırdığını belirten ifadeler yüksek oranda doğru yanıtlanmışken (%93,1 ve %98,9), sol tarafa yatmanın dispeptik şikayetleri azaltacağına dair bilgi en düşük doğru yanıt oranına sahip olmuştur (%41,4). Bu durum, yaşam tarzı değişikliklerinin hekimler tarafından genel olarak bilindiğini ancak bazı spesifik konularda farkındalık eksikliği olduğunu göstermektedir.

Sonuçlar, hekimlerin GÖRH (%98,9), Helicobacter pylori tedavisi (%88,5) ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı mide ülseri önlenmesi (%95,4) gibi yaygın endikasyonlardaki PPİ kullanımına yönelik bilgi düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak, fonksiyonel dispepside PPİ kullanımı konusundaki bilgi doğruluk oranı daha düşük bulunmuştur (%58,6). Uzun süreli kullanımda görülebilecek yan etkilerden, vitamin ve mineral eksiklikleri (%79,3) ve kemik kırığı riskindeki artış (%69) gibi konularda farkındalık nispeten yüksekken, toplum kökenli pnömoni (%37,9) ve demans (%48,3) gibi daha az tartışılan risklerde farkındalık daha düşüktür.

Çalışmada ayrıca PPİ'lerin ilaç etkileşimleri konusundaki bilgi düzeyi de değerlendirilmiştir. Klopidogrel ile etkileşimine yönelik doğru yanıt oranı %69; HIV, HCV ve antifungal ilaçları ile etkileşimlere yönelik doğru yanıt oranı %72,4 iken, metotreksat (%34,5) ve sitalopram (%20,7) gibi daha az yaygın kullanılan ilaçlarla etkileşimler konusundaki bilgi düzeyi belirgin şekilde düşüktür.

Cinsiyet, unvan, kayıtlı nüfus büyüklüğü, günlük pratikte mide asidi azaltıcı ilaçlarla karşılaşma sıklığı ve en sık reçete edilen mide asidi azaltıcı ilaç grubu değişkenleri arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bulgular aile hekimlerinin proton pompa inhibitörü kullanımına ilişkin temel endikasyonlar ve kısa süreli kullanım konularında bilgi sahibi olduğunu, ancak uzun süreli kullanımın potansiyel yan etkileri ve ilaç etkileşimleri gibi daha az bilinen konularda farkındalıklarının artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle eğitim programları ve güncel tedavi kılavuzlarının düzenli olarak takip edilmesi, proton pompa inhibitörlerinin daha rasyonel ve güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlamak açısından önemlidir. Ayrıca, hekimlerin yaşam tarzı değişikliklerini hastalarına aktarmaları ve gereksiz proton pompa inhibitörü kullanımını önlemek için bu bilgileri pratiğe yansıtmaları teşvik edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Proton Pompa İnhibitörleri, Aile Sağlığı Merkezleri, İlaç Kullanım Alışkanlıkları, Yan Etkiler, İlaç Etkileşimleri, Kullanım Endikasyonları, Bilgi Düzeyi

ABSTRACT

Introduction and Aim: Proton pump inhibitors (PPIs) have revolutionized the treatment of acid-related disorders, becoming one of the most commonly prescribed medications today. First introduced in the late 1980s, PPIs are widely used in the treatment of various gastrointestinal diseases, including gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, Helicobacter pylori eradication, Barrett's esophagus, and the prevention of gastrointestinal complications caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines recommend the use of these medications for specific durations and clearly defined therapeutic indications. However, the use of PPIs outside evidence-based guidelines and for longer durations than necessary has become a significant issue in recent years. Incorrect and unnecessary prescriptions expose patients to avoidable risks and impose additional costs on healthcare systems.

Long-term and inappropriate use of PPIs has been associated with various adverse effects, including deficiencies in B12, iron, and magnesium, bone fractures, gastrointestinal infections, chronic kidney disease, cardiovascular risks, and dementia. Moreover, it is known that PPIs can interact with certain medications, potentially reducing treatment effectiveness or negatively affecting the patient's condition. This highlights the importance of improving physicians' knowledge about PPI therapy and paying attention to correct indications, appropriate doses, and treatment durations.

This study aims to evaluate the knowledge level of primary care physicians regarding PPI use, their prescribing habits concerning indications, their awareness of drug interactions, and their understanding of potential adverse effects. The study also examines the extent to which physicians adhere to current clinical guidelines.

Materials and Methods: This descriptive, cross-sectional study was conducted between October 17, 2024, and December 1, 2024, among 87 family physicians working in family health centers in İzmit, Kocaeli, who voluntarily participated in the research. The questionnaire was administered through face-to-face interviews, email, QR codes, phone calls, or printed forms. The survey (Appendix 2) was prepared using Google Forms and consisted of 14 questions, including seven on demographic information and usage habits. Other questions were developed based on a review of current literature and aimed to measure physicians' knowledge of PPI use.

Results: The average age of the participants was 39.02 years, with a median age of 38 years. Most participants were general practitioners (83.9%), followed by residents in the Family Medicine Specialty Training Program (11.5%) and family medicine specialists (4.6%). The participants' habits regarding the use of acid-reducing medications in daily practice were also evaluated. A majority (79.3%) reported encountering these medications daily. PPIs were the most commonly prescribed group of acid-reducing medications (83.9%). These findings indicate that PPIs are widely used and preferred by family physicians.

In questions about lifestyle changes, the participants generally demonstrated high correct response rates, though some important gaps were noted. For example, statements regarding weight loss reducing dyspeptic symptoms and eating before bedtime increasing such symptoms had high correct response rates (93.1% and 98.9%, respectively). However, knowledge about the effect of lying on the left side in reducing dyspeptic complaints had the lowest correct response rate (41.4%). This indicates that while lifestyle changes are generally known by physicians, awareness of some specific issues is lacking.

The results showed that physicians had a high level of knowledge regarding the use of PPIs for common indications, such as GERD (98.9%), Helicobacter pylori treatment (88.5%), and NSAID-related gastric ulcer prevention (95.4%). However, the accuracy rate was lower regarding the use of PPIs for functional dyspepsia (58.6%). The awareness of long-term adverse effects, such as vitamin and mineral deficiencies (79.3%) and increased risk of bone fractures (69%), was relatively high. However, awareness was lower for less discussed risks, such as community-acquired pneumonia (37.9%) and dementia (48.3%).

The study also assessed physicians' knowledge of drug interactions involving PPIs. The correct response rate for interactions with clopidogrel was 69%, and for HIV, HCV, and antifungal medications, it was 72.4%. However, knowledge of interactions with less commonly used drugs, such as methotrexate (34.5%) and citalopram (20.7%), was significantly lower.

Comparisons between variables such as gender, title, registered population size, frequency of encountering acid-reducing medications in daily practice, and the most frequently prescribed group of acid-reducing medications showed no statistically significant differences according to Mann-Whitney U test results ($p>0.05$).

Conclusion: The findings indicate that family physicians have adequate knowledge regarding the basic indications and short-term use of PPIs. However, there is a need to

improve their awareness of less commonly known topics, such as long-term adverse effects and drug interactions. Regularly following updated clinical guidelines and participating in continuous medical education programs is essential to ensure the rational and safe use of PPIs. Additionally, it is crucial for physicians to inform patients about lifestyle changes and prevent unnecessary long-term PPI use by incorporating this knowledge into their practice.

Keywords: Proton Pump Inhibitors, Family Health Centers, Medication Usage Patterns, Adverse Effects, Drug Interactions, Indications for Use, Knowledge Leve

EKLER

1. Ek: Onam Formu

Kocaeli İli İzmit İlçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Çalışan Hekimlerin Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Hakkındaki Bilgi Ve Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Değerli katılımcı ; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda "Kocaeli İli İzmit İlçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Çalışan Hekimlerin Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Hakkındaki Bilgi ve Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi" isimli bir bilimsel araştırma çalışması yürütülmektedir. Bu veri toplama formunun amacı katılımcıların PPI grubu ilaçlar hakkında bilgi düzeylerini araştırmaktır. Elde edilen bilgiler ile PPI kullanımıyla ilgili bilgi eksiklikleri, doğru kullanım oranları ve olası yanlış reçeteleme alışkanlıkları tespit edilmeye çalışılacaktır. Bu bulgular doğrultusunda, hekimlerin proton pompa inhibitörleri konusunda farkındalığını artırmak, klinik pratiği iyileştirmek ve akılcı ilaç kullanımını desteklemek hedeflenmiştir.

Veri toplama formunun tamamlanması ortalama 8-10 dakika sürmektedir. Bu form aracılığıyla elde edilecek veriler gizli kalacaktır ve sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmaya katılmayı reddedebileceğiniz gibi araştırmaya katıldıktan sonra istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek olup, katılmanızdan dolayı da size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmadan elde edilen sonuçları talep etmeniz durumunda herhangi bir ücret talep etmeksizin sizlere bildireceğiz. Aşağıdaki onay kutucuğunu işaretlediğinizde, gönüllü olarak araştırmaya katıldığınızı onaylamış olacaksınız. Verdiğiniz cevaplarla çalışmaya katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

Anket sonucunuz hakkında bilgi almak isterseniz aşağıda yer alan e-posta adresinden bize ulaşabilir sorularınızı iletebilirsiniz.

Prof.Dr. Tuncay Müge ALVUR (mugealvur@gmail.com)

Dr.Aslı ÇAKIR (draslicakir@gmail.com)

* Zorunlu soruyu belirtir

1. *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

☐ Araştırmaya katılmayı onaylıyorum.

2. Ek: Anket Formu

2. 1-Yaşınız. *

3. 2- Cinsiyetiniz. *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

- ◯ Kadın
- ◯ Erkek
- ◯ Belirtmek istemiyorum

4. 3- Kaç yıldır hekimlik yapıyorsunuz? *

5. 4- Unvanınız nedir? *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

- ◯ Pratisyen Hekim
- ◯ Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı (SAHU)
- ◯ Aile Hekimi Uzmanı

6. 5- Çağlıştığınız ASM'de hizmet verdiğiniz kayıtlı nüfus sayınız kaçtır? *

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ 0-1000
- ☐ 1001-2000
- ☐ 2001-3000
- ☐ 3001-4000
- ☐ 4001 ve üzeri

7. 6- Günlük pratiğinizde mide asidini azaltan ilaçlarla ne sıklıkla karşılaşıyorsunuz? *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

- ◯ Hergün
- ◯ Haftada bir kaç kez
- ◯ Ayda bir kaç kez
- ◯ Yılda bir kaç kez
- ◯ Diğer: _____

8. 7- En sık reçete ettiğiniz mide asidi azaltıcı ilaç grubu hangisidir? *

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

- ◯ Antiasitler
- ◯ H2 reseptör antagonistleri (H2RA)
- ◯ Proton pompa inhibitörleri

9. 8- Mide yanması ve benzeri dispeptik şikayetlerde medikal tedavi öncesi ve beraberinde uygulanması gereken yaşam tarzı değişiklikleriyle alakalı aşağıdaki ifadelerden hangileri doğrudur/yanlıştır?

Her satırda yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
Kilo vermek şikayetleri azaltır.	◯	◯	◯
Yağlı ve baharatlı yiyecekler tüketmek şikayetleri arttırır.	◯	◯	◯
Sigarayı bırakmak şikayetlerini azaltır.	◯	◯	◯
Yatmadan önce yemek yemek şikayetleri arttırır.	◯	◯	◯
Yüksek lifli gıdalar tüketmek şikayetleri azaltır.	◯	◯	◯
Dar kıyafetler giymek şikayetleri arttırır.	◯	◯	◯
Sol tarafa yatmak şikayetleri azaltır.	◯	◯	◯

10. 9- Proton Pompa İnhibitörlerinin (PPI) Kullanımı Aşağıdaki Durumlardan Hangilerinde Uygundur? (Birden Fazla Seçenek İşaretleyebilirsiniz)

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- ☐ Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) tedavisi
- ☐ Helicobacter pylori eradikasyon tedavisi
- ☐ Osteoporoz tedavisi
- ☐ Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAID'ler) neden olduğu gastrit ve ülser profilaksisi
- ☐ Fonksiyonel Dispepsi tedavisi
- ☐ İtrakonazol Ketakonazol benzeri antifungallerin profilaksisi
- ☐ Tekrarlayan C.difficile enfeksiyonunda

11. 10- PPI grubu ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangileri doğrudur/yanlıştır? *

Her satırda yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
Mide pariyetal hücrelerinde H+/P+-ATPaz pompasını irreversibl inhibisyonuyla etki gösterir.	◯	◯	◯
Etki süreleri 24-48 saattir.	◯	◯	◯
Karaciğerde metabolize edilir.	◯	◯	◯
Komplike olmayan doudenal ülserlere 4-6 hafta, gastrik ülserlere 6-8 hafta PPI grubu ilaçlar kullanılır.	◯	◯	◯
PPI'lar Peptik ülser hastalığında H2RAlerinden daha iyi bir antisekretuar seçenektir.	◯	◯	◯
Gastroözefagial reflü hastalığının ampirik PPI tedavisinde 8 hafta içinde semptomlarda rahatlama sağlanır.	◯	◯	◯
H.pylori pozitif olan ülserlere 14 gün boyunca antibiyotik rejimi ile birlikte verilen PPI tedavisi genellikle iyileşmede yeterlidir.	◯	◯	◯

12. 11- PPI grubu ilaçların (standart dozda ve günde bir kez kullanılacaksa) nasıl kullanılması öneriyorsunuz?

Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

- ◯ Yemekle ilişkisiz şikayeti oldukça
- ◯ Kahvaltıdan 30-60 dk önce
- ◯ Kahvaltı ile birlikte
- ◯ Kahvaltıdan 30-60 dk sonra

13. 12- PPI grubu ilaçların kısa süreli yan etkileri nelerdir?(Birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz.)

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- [ ] Baş ağrısı, baş dönmesi
- [ ] Nöbet
- [ ] Karın ağrısı, mide bulantısı
- [ ] Uykusuzluk
- [ ] Şişkinlik, kabızlık veya ishal
- [ ] Kilo kaybı
- [ ] Döküntü, kızarıklık
- [ ] Geçici hafıza kaybı

14. 13- PPI grubu ilaçların uzun süreli kullanımında oluşan güvenlik endişelerinden değildir? (birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz.)

Uygun olanların tümünü işaretleyin.

- [ ] Sedef hastalığı
- [ ] B12, demir, magnezyum eksikliği
- [ ] Kemik kırığı riskinde artış
- [ ] Hiperlipidemi
- [ ] Tekrarlayan C. difficile enfeksiyonu
- [ ] Kronik böbrek hastalığı ve akut interstisyel nefrit
- [ ] Toplum kökenli pnömoni
- [ ] Demans
- [ ] Nöbet

15. 14- PPI grubu ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangileri doğrudur/yanlıştır?

Her satırda yalnızca bir şıkkı işaretleyin.

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
Klopidogrel alan PPI tedavisi gerektiren hastalara omeprazol veya esomeprazol kullanmaMalarını ve PPI'yi sabahları ve klopidogrel'i en az dört saat sonra, örneğin yatmadan önce almalarını öneririz.	◯	◯	◯
PPI ile sitalopram(ssrı) kullanırken doz ayarlamasına gerek yoktur.	◯	◯	◯
PPI tedavisi verilecek hastada bazı HIV, HCV ve antifungal ilaçların kullanımı ilaç etkileşimi açısından sorgulanmalıdır.	◯	◯	◯
Yüksek doz metotreksat alan hastalarda PPI tedavisini geçici olarak kesmeliyiz.	◯	◯	◯

Bu içerik Google tarafından oluşturulmamış veya onaylanmamıştır.

Google Formlar

KAYNAKÇA

1. Boster, J., Lowry, L. E., Bezzant, M. L., Kuiper, B., & Surry, L. Reducing the inappropriate use of proton pump inhibitors in an internal medicine residency clinic. Cureus, (2020) 12(1), e6609. DOI: 10.7759/cureus.6609

2. Ramsay, P. T., & Carr, A. Gastric acid and digestive physiology. Surgical Clinics of North America, (2011) 91(5), 977-982. DOI: 10.1016/j.suc.2011.06.010

3. Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. The physiology of the gastric parietal cell. Physiological Reviews, (2020) 100(2), 573-602. DOI: 10.1152/physrev.00016.2019

4. Yao X, Smolka AJ. Gastric Parietal Cell Physiology and Helicobacter pylori–Induced Disease. Gastroenterology; (2019) 156(8):2158–73. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.036

5. Katz, P. O., Dunbar, K., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. ACG clinical guideline: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. The American Journal of Gastroenterology, (2022) 117(1), 27-56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538

6. Dunbar, K. B. Gastroesophageal reflux disease. Annals of Internal Medicine, (2024) 177(2), ITC113. DOI: 10.7326/AITC202408200

7. Gyawali, C. P., Yadlapati, R., Fass, R., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut, (2024) 73(2), 361-371. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616

8. Vakil, N. B., Laine, L., & Swenson, S. Peptic ulcer disease: Epidemiology, etiology, and pathogenesis. In T. W. Post (Ed.), UpToDate. UpToDate, Inc. https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-epidemiology-etiology-and-pathogenesis (Ziyaret Tarihi: Eylül 2024)

9. Vakil, N. B., Laine, L., & Swenson, S. Peptic ulcer disease: Clinical manifestations and diagnosis. In T. W. Post (Ed.), UpToDate. UpToDate, Inc. https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-clinical-manifestations-and-diagnosis (Ziyaret Tarihi: Eylül 2024)

10. Narum, S., Westergren, T., & Klemp, M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open, (2014) 4(5), e004587. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004587

11. Lamont, J. T., Talley, N. J., & Swenson, S. Treatment regimens for Helicobacter pylori in adults. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori-in-adults (Ziyaret tarihi: Eylül 2024)

12. Vakil, N. B., Laine, L., & Swenson, S. Peptic ulcer disease: Treatment and secondary prevention. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-treatment-and-secondary-prevention (Ziyaret tarihi: Kasım 2024)

13. Kamada, T., Satoh, K., Itoh, T., Ito, M., Iwamoto, J., Okimoto, T., Kanno, T., Sugimoto, M., Chiba, T., Nomura, S., Mieda, M., Hiraishi, H., Yoshino, J., Takagi, A., Watanabe, S., & Koike, K. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. Journal of Gastroenterology, (2021) 56(4), 303-322. DOI: 10.1007/s00535-021-01769-0

14. Longstreth, G. F., Lacy, B. E., Talley, N. J., & Swenson, S. Functional dyspepsia in adults. In UpToDate. UpToDate, Inc. https://www.uptodate.com/contents/functional-dyspepsia-in-adults (Ziyaret tarihi: Eylül 2024)

15. Ford, A. C., Mahadeva, S., Carbone, M. F., Lacy, B. E., & Talley, N. J. Functional dyspepsia. The Lancet, (2020) 396(10263), 1689-1702. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4

16. Black, C. J., Paine, P. A., Agrawal, A., Aziz, I., Eugenicos, M. P., Houghton, L. A., Hungin, P., Overshott, R., Vasant, D. H., Rudd, S., Winning, R. C., Corsetti, M., & Ford, A. C. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. Gut, (2022) 71(9), 1770-1795. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327737

17. Longstreth, G. F., Lacy, B. E., Talley, N. J., & Swenson, S. Approach to the adult with dyspepsia, Algorithms pg.1. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia (Ziyaret tarihi: Ekim 2024)

18. Chatzipanagiotou, O., Schizas, D., Vailas, M., Tsoli, M., Sakarellos, P., Sotiropoulou, M., Papalambros, A., & Felekouras, E. All you need to know about gastrinoma today |

Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. Journal of Neuroendocrinology, (2023) 35(4), e13267. DOI: 10.1111/jne.13267

19. Rossi, R. E., Elvevi, A., Citterio, D., Coppa, J., Invernizzi, P., Mazzaferro, V., & Massironi, S. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. World Journal of Gastroenterology, (2021) 27(37), 6207-6227. DOI: 10.3748/wjg.v27.i35.5890

20. Cho, M. S., & Kasi, A. (2022). Zollinger-Ellison syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/

21. Yüksel, A. Gastrit ve Diyet. Güncel Gastroenteroloji Dergisi, (2016, Eylül). 20(3), 218-220.

22. Shaheen, N. J., Falk, G. W., Iyer, P. G., Souza, R. F., Yadlapati, R. H., Sauer, B. G., & Wani, S. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: An updated ACG guideline. American Journal of Gastroenterology, (2022) 117(4), 559-587. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001680

23. Spechler, S. J., & Souza, R. F. (2024, July 31). Barrett's esophagus: Surveillance and management. In UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/barretts-esophagus-surveillance-and-management (Ziyaret tarihi: Kasım 2024)

24. Eminler, A. T., Uslan, M. İ., Köksal, A. Ş., & Parlak, E. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi. Güncel Gastroenteroloji, (2014) 18(3), 333-338.

25. Tai, F. W. D., & McAlindon, M. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Clinical Medicine (London), (2021) 21(2), 131-134. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039

26. Vakil NB, Laine L, Swenson S. Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/antiulcer-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-side-effects (Ziyaret tarihi: Kasım 2024)

27. Dutta, A. K., Jain, A., Jearth, V., et al. Guidelines on optimizing the use of proton pump inhibitors: PPİ stewardship. Indian Journal of Gastroenterology, (2023) 42, 601–628. DOI: 10.1007/s12664-023-01428-7

28. Dash, R. P., Rais, R., & Srinivas, N. R. Stereoselective and non-stereoselective pharmacokinetics of rabeprazole - An overview. Xenobiotica. (2017). https://doi.org/10.1080/00498254.2017.1307470

29. Srebro, J., Brniak, W., & Mendyk, A. Formulation of dosage forms with proton pump inhibitors: State of the art, challenges and future perspectives. Pharmaceutics, (2022) 14(10),2043. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102043

30. Begg, M., Tarhuni, M., Fotso, M. N., Gonzalez, N. A., Sanivarapu, R. R., Osman, U., Kumar, A. L., Sadagopan, A., Mahmoud, A., & Khan, S. Comparing the safety and efficacy of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in the management of patients with peptic ulcer disease: A systematic review. Cureus, (2023) 15(9), e44341. DOI: 10.7759/cureus.44341

31. O'Connor, A., Furuta, T., Gisbert, J. P., & O'Morain, C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter, (2020) 25(Suppl 1), e12743. https://doi.org/10.1111/hel.12743

32. Alhadab, M. J., Aloudah, H. A., Alshammari, S. B., Alshammari, F. K. N., Alshammari, O. F. M., Alshammari, M. S. H., Alshammari, A. H., Alotaibi, F. S. A., Alsaedi, N. A., Al Najei, F. A. H., Alakhan, J. H. Y., & Alanazi, M. F. Optimal selection of proton pump inhibitor treatment for preventing and treating NSAID-induced gastrointestinal harm. Chelonian Research Foundation, (2023) 18(2), 2626–2637. http://acgpublishing.com/index.php/CCB/article/view/518

33. Talley, N. J., & Zand Irani, M. Optimal management of severe symptomatic gastroesophageal reflux disease. Journal of Internal Medicine, (2020) *288*(6), 634 648. https://doi.org/10.1111/joim.13148

34. Rattanasuwan, T., Khoury, A. P., & Ebied, A. M. Proton pump inhibitors: For what and for how long. *SN Comprehensive Clinical Medicine,* (2020) *2*, 719–726. https://doi.org/10.1007/s42399-020-00285-3

35. Shah, N., & Gossman, W. *Omeprazole*. (2019). In StatPearls. StatPearls Publishing. https://europepmc.org/article/MED/30969608

36. Fitton, A., & Wiseman, L. Pantoprazole: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs, (1996) 51(3), 460–482. DOI: 10.2165/00003495-199651030-00012

37. Bernshteyn, M. A., & Masood, U. *Pantoprazole*. (2023) In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499945/

38. Cheer, S. M., Prakash, A., Faulds, D., & Lamb, H. M. Pantoprazole: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. Drugs, (2003) 63, 101–132. https://doi.org/10.2165/00003495-200363020-00003

39. Kale-Pradhan, P. B., Landry, H. K., & Sypula, W. T. Esomeprazole for acid peptic disorders. Annals of Pharmacotherapy, (2002) 36(4), 655-663. DOI: 10.1345/aph.1A104

40. Teng, M., Khoo, A. L., Zhao, Y. J., Lin, L., Lim, B. P., Wu, T. S., & Dan, Y. Y. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori infection. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, (2015) 40(3), 314–322. https://doi.org/10.1111/jcpt.12277

41. Zimmermann, A. E., & Katona, B. G. Lansoprazole: A comprehensive review. Pharmacotherapy, (1997) 17(2), 308-326. PMID: 9085323

42. Javed, M., Ali, M. H., Tanveer, M. S., & Tanveer, M. H. Omeprazole vs lansoprazole in the management of gastroesophageal reflux disease: A systematic literature review. The Journal of Medical Research and Innovation, (2020) 4(2), e000204.

43. Zeng, Y., Ye, Y., Liang, D., Guo, C., & Li, L. Meta-analysis of the efficacy of lansoprazole and omeprazole for the treatment of *H. pylori*-associated duodenal ulcer. International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology, (2015) 7(3), 158–164.

44. Lawate, P., Jilawar, N., Vyas, K., Pebbili, K. K., Desai, S., Rathod, R., Kotak, B., & Paspulate, A. Effectiveness of rabeprazole and other proton pump inhibitors in managing GERD with varying severity: A retrospective, real-world EMR-based study. Journal of the Association of Physicians of India. (2023) https://doi.org/10.59556/japi.71.0366

45. Dadabhai, A., & Friedenberg, F. K. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders. Expert Opinion on Drug Safety, (2009) 8(1), 119–126. DOI: 0.1517/14740330802622892

46. Chaubal, C. C., Lawate, P., Chaudhury, S., Gupta, A., Ravi Shankar, B., Pal, S., Kote, S. G. S., Patil, D. R., & Swami, O. Efficacy and safety of dexlansoprazole: A comprehensive review. Cureus. (2023). https://doi.org/10.7759/cureus.

47. Graham DY, Tansel A, Interchageable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency—Systematic Review and Meta-Analysis, Clinical Gastroenterology and Hepatology (2017), doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.033.

48. Scarpignato, C., Gatta, L., Zullo, A., Blandizzi, C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Medicine, (2016) 14, 179. DOI: 10.1186/s12916-016-0718-z

49. Haastrup, P. F., Thompson, W., Søndergaard, J., & Jarbøl, D. E. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, (2018) 122(1), 10–18. DOI: 10.1111/bcpt.13023

50. Castellana, C., Pecere, S., Furnari, M., et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: Practical considerations. Polish Archives of Internal Medicine, (2021) 131(6), 541-549. DOI: 10.20452/pamw.15997

51. Wolfe, M. M., Laine, L., & Swenson, S. (2024). Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/proton-pump-inhibitors-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-acid-related-disorders (Ziyaret Tarihi: Kasım 2024)

52. Losurdo, G., Caccavo, N. L. B., Indellicati, G., Celiberto, F., Ierardi, E., Barone, M., & Di Leo, A. Effect of long-term proton pump inhibitor use on blood vitamins and minerals: A primary care setting study. Journal of Clinical Medicine, (2023) 12(8), 2910. DOI: 10.3390/jcm12082910

53. Maideen, N. M. P. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. Chonnam Medical Journal, (2023) 59(2), 115–127. DOI: 10.4068/cmj.2023.59.2.115

54. Fossmark, R., Martinsen, T. C., & Waldum, H. L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. International Journal of Molecular Sciences, (2019) 20(20), 5203. DOI: 10.3390/ijms20205203

55. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. J Kidney Dis. (2020);75(4):497-507. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.012

56. Kim, G. H. Proton pump inhibitor-related gastric mucosal changes. Gut and Liver, (2020) 15(5), 646–652. DOI: 10.5009/gnl20036

57. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. Therapeutic Advances in Drug Safety. (2018). DOI: 10.1177/2042098618809927.

58. Koyyada, A. Long term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. Therapies. (2020). DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.019

59. Tighe, M. P., Andrews, E., Liddicoat, I., Afzal, N. A., Hayen, A., & Beattie, R. M. Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2023) 8(8), CD008550. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008550.pub3

60. Pasman, E. A., Ong, B., Witmer, C. P., & Nylund, C. M. Proton pump inhibitors in children: The good, the bad, and the ugly. *Current Allergy and Asthma Reports*, (2020) *20*(8), 39. https://doi.org/10.1007/s11882-020-00926-4

61. Savarino, V., Dulbecco, P., de Bortoli, N., Ottonello, A., & Savarino, E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. European Journal of Internal Medicine, (2017) 37, 19-24. DOI: 0.1016/j.ejim.2016.10.007

62. Farrell, B., Pottie, K., Thompson, W., Boghossian, T., Pizzola, L., Rashid, F. J., Rojas-Fernandez, C., Walsh, K., Welch, V., & Moayyedi, P. Deprescribing proton pump inhibitors: Canadian Family Physician, (2017) 63(5), 354–364. PMID: 28500192

63. Görmüş, Y. S. (2023). Uzun süreli proton pompa inhibitörü (PPİ) kullanan hastaların ilaca başlangıç sebepleri, PPİ kullanım özellikleri ve bilgi düzeyleri. Tıpta uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, ANKARA,786312

64. Asdaq, S. M. B., ALbasha, M., Almutairi, A., Alyabisi, R., Almuhaisni, A., Faqihi, R., Alamri, A. S., Alsanie, W. F., & Alhomrani, M. Use of proton pump inhibitors: An exploration of awareness, attitude and behavior of health care professionals of Riyadh, Saudi Arabia. Saudi Pharmaceutical Journal, (2021) 29(7), 713–718. DOI: 10.1016/j.jsps.2021.04.033

65. Luo, H., Fan, Q., Bian, T., Li, X., Chen, K., Zhang, Q., Wei, Y., Xiao, Y., & Li, Y. Awareness, attitude and behavior regarding proton pump inhibitor among medical staff in the Southwest of China. BMC Health Services Research, (2019) 19(880). DOI: 10.1186/s12913-019-4725-6