

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN
HASTALARDA PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ
HANGİ SIKLIKTA DOĞRU ENDİKASYONDA
KULLANILMAKTADIR?

Dr. Ayşegül Kurtar Çırpınır

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2024

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN
HASTALARDA PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ
HANGİ SIKLIKTA DOĞRU ENDİKASYONDA
KULLANILMAKTADIR?

Dr. Ayşegül Kurtar Çırpınır

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Prof. Dr. Altay Çelebi

13.12.2022 2022/330

2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
KISALTMALAR.....	4
ÇİZELGELER.....	6
ÇİZİMLER	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ	8
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.Mide.....	10
2.1.1. Mide Fizyolojisi.....	10
2.1.2.Mide ve Salgı İşlevleri.....	10
2.1.3.Proton Pompası.....	10
2.1.4.Histamin ve Asit Salgısı.....	11
2.1.5.Gastroöofagial Reflü.....	11
2.1.6.GÖRH Komplikasyonlar.....	13
2.1.7. Gastrit.....	15
2.1.8. Helikobakter Pylori Enfeksiyonu.....	17
2.1.9 Peptik Ülser.....	18
2.1.10. Peptik Ülser Komplikasyonları.....	20
2.2. NSAİ İlaçlar.....	21
2.2.1. NSAİ İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler.....	21
2.2.2.NSAİ Yan Etkileri.....	22
2.3. PPI'ler ve Yan Etkileri.....	24
2.4. H2RB'ler ve Yan Etkileri.....	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	33

TARTIŞMA.....	45
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
ÖZET.....	61
ABSTRACT.....	62
EKLER.....	63
KAYNAKLAR.....	70



TEŞEKKÜR

Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, bir şeyler danışmak için kapılarında sıra olduğumuz uzman abi, ablalarım, kabul edilen dört poster sunumum için bana destek veren Uzm. Dr. Mehmet SÖZEN, Uzm. Dr. Emre DÖNMEZ ve Dr. Öğt. Üyesi Metin ERGÜL'e, hem abla hem uzman olan Uzm. Dr. Damla Köksalan'a, tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen, dördüncü sınıf öğrencisi iken ilk sınavımda 'sakin ol, derin nefes al, hazır olduğunda sohbet etmeye başlayalım' deyip sakinliği ile önce sınavımda sonra tezimin tüm aşamalarında beni yatıştıran, her seferinde kendine olan güveni, becerisi ve bilgisi ile kendine hayran bırakan değerli hocam Prof. Dr. Altay ÇELEBİ'ye, tezimin tamamlanma aşamasında desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalından Sibel Balcı hocama sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yanında 6.sınıf öğrencisi iken çalışma fırsatı bulduğum, bize hekim olduğumuzu hissettiren, asistanlığa başladığım ilk gün kitap hediye edip aile sıcaklığı ile sarılan Prof. Dr. Ayten YAZICI hocam ve öğrenciyken disiplinden korktuğum ama aynı ortamda çalıştıkça işine ve öğretmeye olan aşkı, o şefkati ile tam bir anne gibi hissettiren, servis rotasyonundan bizi sarılarak uğurlayan Prof. Dr. Pınar TARKUN hocam başta olmak üzere hep aile gibi olan tüm hocalarıma minnettarım.

Birlikte çalıştığımız tüm hemşire, sekreter, personel arkadaşlarımıza da güzel bir çalışma ortamı oluşturdukları için, 4. Sınıf öğrenciliğimden beri hayatımda olan Neşe ve Gülcan hanımlara teşekkür ediyorum.

Ayrıca doğduğum günden beri yanımda olan kıymetli anne-babama, aynı zamanda meslektaşım olan canım kız kardeşlerime, tıp fakültesi kazanmak için çalıştığım o günlerden bu yana tüm süreçlerde yanımda olan sevgili eşime ve her seferinde ders çalışmaktan beni alıkoymaya çalışan minik oğluma ve ailemize yeni katılacak olan minik kızıma yanımda oldukları için teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACH: Asetilkolin

AGA: American Gastroenterological Association

ASA: Asetil salisilik asit

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

CMV: Sitomegalo virüs

COX 1/2: siklooksijenaz1/2

CYP: Sitokrom Enzimi

DM: Diyabetes mellitus

DÜ: Duedonal ülser

EBV: Ebstein-Barr virüs

GİS: Gastrointestinal sistem

GÖR: Gastroözofajial reflü

GÖRH: Gastroözofajial reflü hastalığı

H⁺: Hidrojen

H⁺/K⁺ ATPaz: Hidrojen potasyum adenzin trifosfataz

H₂RA: Histamin-2 reseptör antagonisti

H₂RB: Histamin 2 reseptör blokörü

H.pylori /H.P. : Helikobacter pylori

HSV: Herpes simplex virüs

HT: Hipertansiyon

İF: İntrinsik faktör

KAH: Koroner arter hastalığı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

NO: Nitriik Oksit

NSAİ: Non steroidal anti-inflamatuar

NSAİİ: Non steroidal anti-inflamatuar ilaç

PG: Prostaglandin

PKC: Protein kinaz C

PPI: Proton pompa inhibitörü

PÜ: Peptik ülser

SVO: Serebrovasküler olay

TAH+BSO: Total abdominal histerektomi + Bilateral salpingoooferektomi

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar
Prevalans Çalışması

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

TXA2: Tromboksan A2

ÇİZELGELER

- 1.Çizelge: GÖRH semptomları
- 2.Çizelge: Kalıcı GÖRH'nin potansiyel özofagus komplikasyonları
- 3.Çizelge: Özofajit Los Angeles Sınıflaması
- 4.Çizelge: Non-H.P. ve Non-NSAİİ Ülser Hastalığının Patogenezi
- 5.Çizelge: PPI Kullanım Endikasyonları
- 6.Çizelge: PPI profilaksisi için risk sınıflaması
- 7.Çizelge: Hastaların demografik verileri tablosu
- 8.Çizelge: Mide cerrahisi tablosu
- 9.Çizelge: Abdominal cerrahi öyküsü olanların geçirdiği cerrahi çeşitlerinin tablosu
- 10.Çizelge: Geçirilmiş diğer cerrahi operasyonların tablosu
- 11.Çizelge: Peptik ülser ve peptik ülser kanaması öyküleri ve aktif peptik ülseri olan hastaların tablosu
- 12.Çizelge: Hastaların PPI kullanım durumları tablosu
- 13.Çizelge: PPI kullanımı ve peptik ülser öyküsü, peptik ülser komplikasyonu, aktif peptik ülser durumu ilişkisi tablosu
- 14.Çizelge: KAH, SVH ve diğer komorbid hastalıklarla, PPI kullanımı ilişkisi tablosu
- 15.Çizelge: PPI kullanımı ve antiagregan, antikoagülan ilaçlarla ilişkisi tablosu
- 16.Çizelge: PPI profilaksisi gerekliliğinin belirlendiği risk grupları tablosu
- 17.Çizelge: PPI profilaksisi gerekliliği tablosu
- 18.Çizelge: Non-variköz üst GIS kanamalı hastaların profilaksi gerekliliği ve PPI kullanımları durumu tablosu
- 19.Çizelge: PPI profilaksisi gerekliliği açısından kullanılan risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi tablosu

ÇİZİMLER

- 1.Çizim: Midenin hücresel yapısı
- 2.Çizim: Helikobakter Pylori yaygınlığını gösteren küresel harita
- 3.Çizim: Hastaların tedavi aldığı yataklı servislerin grafiği
- 4.Çizim: Hastaların geçirilmiş tüm cerrahi operasyonların şematik değerlendirilmesi
- 5.Çizim: Hastaların ek hastalıklarının grafiği
- 6.Çizim Hastaların kullandığı medikal tedavilerin grafiği



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sindirim sistemi problemleri oldukça yaygın olup her yaşta ve cinsiyette görülebilir. Gastrointestinal sistem yakınmaları en çok mide ile ilişkilendirilir. Mide şikayetleri sebepli H₂ -RA, proton pompa inhibitörleri ve anti-asitler sıklıkla kullanılırlar. (1)

Proton pompa inhibitörleri ilaç grubu olarak bakıldığında dünyada en sık kullanılan ilaçlar arasında ilk üçtedir. (2) Yüksek etkinliği ve düşük yan etki profili sebebi ilişkili endikasyonlarda sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kullanım alanları arasında gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser, eroziv özofajit, Helikobakter pilori eradikasyonu, non-steroid antiinflatuvar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması, ülser dışı dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu sayılabilir. (3)

Proton pompa inhibitörleri, oral ve intravenöz olarak kullanılabilirler. (Esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol) Oral verildiklerinde dolaşıma bazik yapıli bir ön ilaç olarak geçen, mide pariyetal hücrelerinde iyon tuzağına uğrayarak asit ortamda reaktif sülfenilamid türevlerine dönüşen ilaç grubudur. (4) Yarı ömürleri kısa olmasına rağmen H⁺,K⁺,ATPaz'ı irrevesible inhibe ettiklerinden etkileri 24-48 saat sürer. (4) Mide asit sekresyonunu tam inhibe etmeleri 4-5 günü bulurken, ilaç kesildiğinde de etkileri 4-5 gün devam edebilir. Hem açlık hem besinlerle uyarılan mide asit salgısını inhibe ederler. Tüm bu etki mekanizması ve özellikleri sayesinde mide asit sekresyonunu bloke eden en güçlü ilaç grubudur.

H₂RA (simetidin,ranitidin,famotidin,nizatidin), pariyetal hücrelerde yer alan H₂ reseptörünü bloke ederler. Etki başlangıç süreleri yaklaşık 30 dakika olup duedonal ve gastrik ülserler için etkili bir ilaç grubudur. Kullanımının kısıtlı olmasının en büyük sebebi taşiflaksidir. Nispeten hızlı etki başlangıcı yönüyle akut ve aralıklı kullanımlarda daha etkili olabilir. (5)

Non-steroidal anti-inflatuvar ilaçlar da tıpkı PPI'ler gibi dünyada çok sık kullanılmaktadır. Çeşitli yan etkileri olup kullanımını sınırlayan yan etkiler arasında gastrointestinal sistem yan etkileri ilk sıradadır. (6) Bu yan etkiler arasında gastrit, özofajit, peptik ülser ve ülser komplikasyonları sayılabilir. (6) NSAİİ kullanan hastaların yaklaşık %10-20'sinde dispepsi şikayeti gelişir.

Duedonal ve peptik ülser gelişme mekanizmaları incelendiğinde ülser gelişmemesi ya da komplike olmaması için çeşitli risk gruplandırmaları yapıp sonuçlarına göre proton pompa inhibitörü profilaksisi verilebileceği bilinmektedir.

Risk grupları hastaların özelliklerine göre düşük risk, orta risk, yüksek risk olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Hiç risk faktörü olmayan hasta düşük riskli; 65 yaş üzeri olması, yüksek doz NSAİİ tedavisi alması, komplike olmamış ülseri ya da geçmişte ülser öyküsü olması, birlikte düşük doz da olsa aspirin, steroid ya da antikoagülan kullanması orta riskli; 2ve daha fazla kriteri karşılamak, komplike olmuş ülsere sahip olmak yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. (6)

Bu sınıflandırmaya göre orta ve yüksek riskli gruba proton pompa inhibitörü profilaksisi başlanması önerilmektedir. (6)

Bu tez çalışmasında 1 yıl boyunca onkoloji servisi hariç iç hastalıklarına bağlı yataklı servislerde yatarak tedavi gören hastaların ne kadarının devamlı PPI kullanım endikasyonu olduğu, bunların ne kadarının endikasyona uygun PPI kullandığının belirlenmesi ve buna ek olarak PPI kullanım endikasyonu olmayan hastaların ne kadarının gereksiz PPI kullandığının belirlenmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Mide

2.1.1. Mide Fizyolojisi

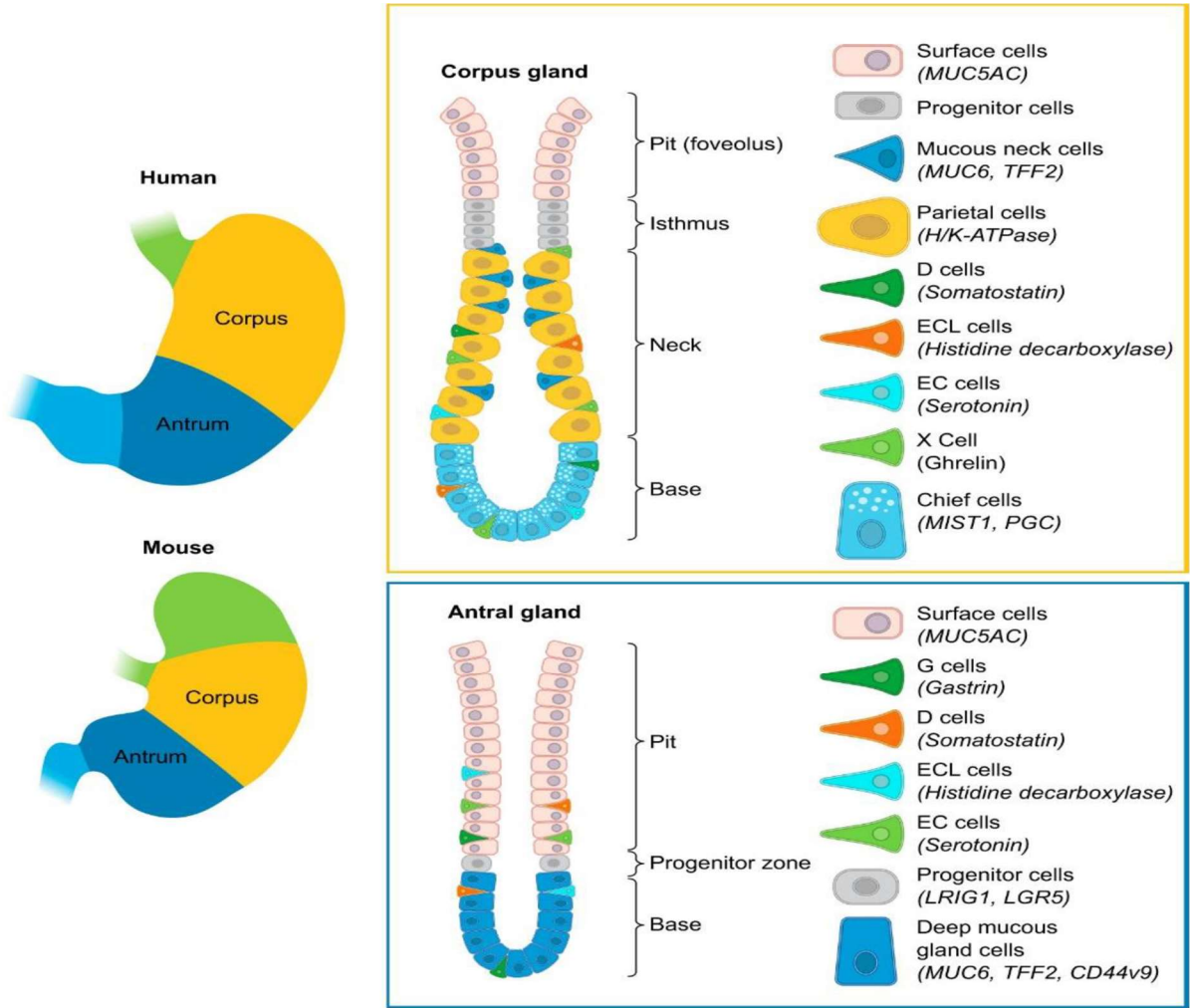
Mide, sindirim kanalında yer alan, başta gıdaların depolanması ve sindirilmesine yarayan bir organdır. Mide dahil tüm gastrointestinal motilitenin kontrolü portal dolaşıma salgılanan hormonlar tarafından olmaktadır. (7) Gastrin, mide antrumu, jejunum ve duodenumdaki G hücrelerinden salgılanan protein yapıda bir hormon olup mide mukoza büyümesinde ve midenin asit salgılanmasında görev almaktadır. (8) Kolesistokinin, duodenum, jejunum ve ileumdaki I hücrelerinden salgılanmakta ve mide boşalmasını engellemektedir. (8) Sekretin, duodenum, ileum ve jejunumdaki S hücrelerinden salgılanmakta ve mide asit salgısını uyarmaktadır. (8) Motilin, duodenum ve jejunumdaki M hücrelerinden salgılanmakta olup mide ve barsak motilitesini uyarmaktadır. (8) Gastrik inhibitör peptid duodenum ve jejunumdaki K hücrelerinden salgılanmakta ve midenin asit salgılanmasını baskılar. (8) Mide, tüm bu hormonların kontrolünde çalışmaktadır.

2.1.2.Mide ve Salgı İşlevleri

Mide, ekzokrin fonksiyonu olan bir organdır. Mide epitelinde, mide yüzeyini mukusla kaplayan hücreler ve iki tip tübüler bez bulunmaktadır. Oksintik bezler, hidroklorik asit, pepsinojen, intrinsek faktör ve mukus salgılamaktadır. (8) Oksintik bez 3 tip hücreden oluşmaktadır. Müköz boyun hücreleri mukus salgılamakta, esas hücreler pepsinojen salgılamakta, paryetal (oksintik) hücreler ise hidroklorik asit ve intrinsek faktör salgılamaktadır. (8) Paryetal hücrelerin hidroklorik asit salgılanmasında temel olarak H^+-K^+ ATPaz pompası kullanılmaktadır. (8)

2.1.3.Proton Pompası

$H^+ K^+ATP'$ az pompası proton pompası olarak bilinmektedir. Paryetal hücrelerde su ve karbondioksit, karbonik anhidraz enzimi tarafından birleştirilmekte ve hidrojen üretilmektedir. (9) Üretilen hidrojenler paryetal hücrelerin apikal yüzeyinden lümeneye aktif transport mekanizması ile atılmaktadır, bu sırada lümenenden K^+ iyonu paryetal hücreye girmektedir. Paryetal hücrelerde Cl^- iyonu da bazolateral membrandan interstisyel sıvıdan alırken HCO_3^- iyonunu interstisyel sıvıya vermektedir. HCO_3^- buradan dolaşıma geçmektedir. Bu sebeptendir ki postprandiyal alkaloz görülebilmektedir. (10)



1.Çizim: Midenin hücresel yapısı. (11)

2.1.4.Histamin ve Asit Salgısı

Midede gastrin salgılayan G hücrelerinin ve parietal hücrelerin komşusu olarak somatostatin salgılayan SS hücreleri ve histamin salgılayan hücreler bulunmaktadır. (12) Histamin salgılayan bu hücreler enterokromafin hücrelere benzemektedir. Asetilkolin ve gastrin, histamin salgısını arttırmaktadır, histamin de H2 reseptörleri aracılığı ile parietal hücreleri uyarmaktadır. Parasempatik uyarı ile somatostatin salgısı azalmakta ve inhibisyon ortadan kalkarak gastrin salgısı artar. Böylelikle mide asit salgısı artar.

2.1.5.Gastroöofagial Reflü

Özofagus, ağız ile mide arasındaki iletimi sağlamaktadır. Anatomik olarak alt özofagial sfinkter diyafragma krusunun altında bulunmakta ve anti-reflü yapı sağlamaktadır. Bu anatomik yapıyı oluşturan AÖS ve mide arasındaki basınç gradyenti bozulduğunda mide içeriği özofagusa kaçmakta ve reflüyü oluşturmaktadır. (13) Sağlıklı bireylerde uykunun REM

döneminde ve postprandiyal dönemde mide içeriği özofagusa kaçmakta, bu durum herhangi bir şikayete neden olmamaktadır. Bu durum fizyolojik reflüdür. Bu durumun hastada klinik yakınmalar oluşturmamasına gastroözofagial reflü hastalığı denmektedir. Alt özofagus sfinkteri, yer çekimi, normal peristaltizm ve tükrük içeriğindeki bikarbonat özofagusu reflüye karşı korumaktadır. Koruyucu mekanizmaların bozulması, mide asidinin artması, motilitenin bozulması gastroözofagial reflü hastalığını ve buna bağlı semptomları oluşturmaktadır.

AÖS'ün sürekli gevşemesi çeşitli nedenlerle ilgili olabilmektedir. Bunlar; gebelik, skleroderma, miyopati, anti-kolinergik ilaçlar, düz kas gevşetici ajanlar (nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, fosfodiesteraz inhibitörleri vb.), cerrahi hasarlar ve özofajittir. (13)

GÖR tanısı için 3 farklı yaklaşımla ele alınmaktadır. Mukozal hasarı göstermek, reflünün miktar ve tipini belirlemek, patofizyolojiyi anlamak bu yaklaşımları özetlemektedir. (13) Mukozal hasarı göstermede baryumlu grafi, gastroskopik inceleme ve bu işlemde alınan mukozal biyopsi kullanılabilmektedir. Reflünün miktar ve tipini belirlemede ise 24 saat pH monitörizasyon yöntemi kullanılabilir. GÖR tanısında 24 saat pH monitörizasyonu altın standart tanı yöntemi olarak bilinmektedir.

1.Çizelge: GÖRH semptomları

TİPİK SEMPTOMLAR	ALARM SEMPTOMLARI	ATİPİK SEMPTOMLAR
Retrosternal yanma	Disfaji, odinofaji	Öksürük
Regürjitasyon	Anemi, kilo kaybı	Non-kardiyak göğüs ağrısı
	İnatçı kusma	Ses kısıklığı
	Ailede GİS malignitesi	Astım alevlenmesi
	İleri yaş	Dental erozyonlar
	GİS kanama	Pnömoni
	Sarılık, palpable kitle	Larenjit,farenjit

GÖR tanısında semptom sınıflaması çok önemlidir. Retrosternal yanması olan, alarm semptomu olmayan hastaya ilk basamakta tedavi (PPI testi) başlanabilmektedir. Tedavi yanıtı tanıyı doğrular. Eğer alarm semptomları varsa ilk basamakta gastroskopik inceleme önerilmektedir. GÖR komplikasyonu tanısında da altın standart tanı yöntemi gastroskopik incelemedir.

GÖRH'un ekstraözofageal bulguları; gastrik içeriğin farinks, larinks, trakeobronşiyal ağaç, burun ve ağız içine reflüsüne bağlıdır. Bu durum; kronik öksürük, larenjit, farenjite neden olabilir. Özellikle gece reflüsüne bağlı sabahları daha belirgin ses kısıklığı olabilir. Rekürren pulmoner aspirasyon; kronik bronşit, astım, pulmoner fibrozis, kronik obstruktif akciğer hastalığı veya pnömoniye neden olabilir veya var olan hastalıkları ağırlaştırabilir. Kronik sinüzit ve diş çürükleri de GÖRH ile ilişkilendirilmiştir. (13)

2.1.6.GÖRH Komplikasyonları

GÖRH tedavi edilmezse bu hastalarda ciddi komplikasyonlara sebep olabilir

2.Çizelge: Kalıcı GÖRH'nin potansiyel özofagus komplikasyonları (14)

Erozif özofajit
Ülserasyon
Özofagus darlıkları
Özofagus kanaması
Özofagus adenokarsinomu
Barrett özofagus

Barret Özofagusu: Özofagusun skuamöz hücreli epitelinin Goblet hücreli kolumnar epitel ile yer değiştirmesidir. Barret özofagusu önce metaplaziye sonra displaziye ilerlemektedir. Barret özofagusu tanısı endoskopik işlemde tanımak, hedefe yönelik çoklu biyopsiler almak ve kolumnar metaplazinin histolojik olarak gösterilmesi ile konur. (15) Gastroözofagial reflü Barret gelişimi için bir risk faktörüdür ancak tek etken değildir. Diğer risk faktörleri; beyaz ırk, 50 yaş ve üzeri, santral obezite, tütün kullanımı, peptik darlık, eroziv gastrittir. (15) Barret özofagusu olan hastaların adenokarsinom riski topluma göre 30 ile 125 kat artmaktadır. (16) Bu sebeple 3-5 yıl aralıklarla endoskopik inceleme ve endoskopik biyopsi önerilmektedir. (10) Adenokarsinom displazi zemininde gelişmektedir. Displazi gelişen hastalar endoskopik tedaviler açısından değerlendirilmeli, displazi gelişmemiş hastalarda ise endoskopik kontroller devam etmelidir. (17) Hızlı ilerleyen disfaji ve kilo kaybı Barret zemininde gelişen adenokarsinomun belirtileri olabilmektedir. (13)

Barret özofagusu olan hastalarda aktif özofajit de varsa asit supresyonu ve funduplikasyon endikedir. Ancak bu işlemler hastada oluşan metaplaziyi geriye döndürmemektedir. (18)

Reflü Özofajiti: Özofajit, özofagusun inflamasyonudur. Özofagusta inflamasyona sebep olan birçok sebep vardır. (örn: eozinofilik özofajit, lenfositik özofajit, ilaç ilişkili özofajit, radyasyon özofajiti vs.) (19) Reflü özofajiti; özofagus epitelinin mide içeriğine bağlı hasarı sonucu gelişmektedir. En sık GÖRH'e bağlı görülmektedir. Reflü özofajiti olan hastaların çoğu asit nötralize edici tedavilerden fayda görmektedir ancak tedavi kesilirse yaklaşık 30 hafta içinde %80 hasta nüks edebilmektedir. (20)

Reflü özofajiti non-eroziv ve eroziv özofajit olarak 2'ye ayrılmaktadır. Non-eroziv özofajitte mukoza hafif hiperemik ya da hiperemik değildir. Mukozada granülositler ve nadiren eozinofiller görülmektedir. Eroziv özofajitte kızarıklık, friabilite, yüzeysel lineer ülserler ve eksudaların olduğu net bir mukozal hasar vardır. Histolojide polimorfonuklear veya hafif eozinofilik infiltratlar ve granülasyon dokusu görülmektedir. Eroziv özofajit Los Angeles sınıflamasında yaygınlık, boyut ve derinliğine göre dörde ayrılmaktadır.

3.Çizelge: Özofajit Los Angeles Sınıflaması

Özofajitin LA Sınıflanması

Grade A Özofajit — 5 mm'den kısa bir veya daha fazla mukoza kaybı

Grade B — 5 mm'den uzun bir veya daha fazla mukoza kaybı (mukoza kıvrımları arasında bağlantı yok)

Grade C — mukoza kıvrımları arasında uzanan mukoza kaybı (özofagus çevresinin <%75 daha azı)

Grade D — özofagus çevresinin >%75'den fazlasını kapsayan mukoza kaybı

Özofajit tedavisi etyolojiyi tedavi etmekle başlamaktadır. Reflü özofajitinde yaşam değişiklikleri (kilo verme, yatağın baş ucunu kaldırma (öksürük, ses kısıklığı, boğaz ağrısı gibi gece semptomları olan hasta)), diyet düzenlemesi (baharatlı yiyecekler, sigara ve alkol, yağlı yiyecekler, çikolata, gazlı içecekler gibi bazı diyet tetikleyicileri), PPI'lar ve H2RB'ler ile asit baskılaması temel tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır. (21)

Özofagus Darlığı (Peptik Striktür): Peptik striktür uzun süreli GÖRH'ün bir sonucu olarak oluşmaktadır. Bening özofagus darlıkları arasında yer almaktadır. Genellikle kendini disfaji ile göstermektedir. Özellikle 1990'lardan sonra PPI kullanımının artmasıyla birlikte GÖRH'ün bu komplikasyonun görülme sıklığı da giderek azalmaktadır. Bu hastalarda doğru teşhis için üst GİS endoskopisi yapılabilir. Biyopsiler ile malign nedenler ekarte edilmelidir.

Tedavisinde ise asit baskılayıcı tedaviler öncelikle uygulanmaktadır. Diğer tedavi seçenekleri ise cerrahi, endoskopik dilatasyon ve endoskopik steroid enjeksiyonudur. (22)

2.1.7. Gastrit

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonudur. Özellikle orta yaş grubunda olmak üzere tüm toplumlarda hafif ve orta dereceli gastritler sıklıkla görülmektedir. (23) Mide ve duodenum mukozası, mukozaya hasar veren çoklu etmenler karşısında onarım mekanizmaları ile sürekli yenilenmektedir. Gastroduodenal mukoza hücreleri karmaşık sistemler ile bunu gerçekleştirmektedir. (24) Koruyucu bariyerlerin birincisi mukus-bikarbonat tabakasıdır. Mukus su, glikoprotein ve lipit tabakasından oluşmaktadır. Epitel hücrelerinden sürekli salgılanmaktadır. Mukus tabakası içine sekrete edilen bikarbonat sayesinde mide lümeninde 1-2 seviyelerinde olan pH, epitel yüzeyinde 6-7 seviyesine ulaşmaktadır. Epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar gastrik bariyerin bir diğer koruyucusudur. Bu bağlantıların hasarlanması durumunda gastrik epitel o bölgeyi tamir etmeye başlamaktadır. Mukozanın ve epitel hücrelerinin yenilenmesi alkali pH ve kesintisiz kan akımı ile mümkün olmaktadır. Hücre yenilenmesi prostoglandinler ve TGF, EGF başta olmak üzere büyüme faktörleri ile gerçekleşmektedir. (25)

Prostaglandinler gastrik epitelin asidik ortamdan ve diğer çevresel etmenlerden korunmasında, tamirinde merkezi rol oynar. Gastrik mukoza, prostaglandinlerden bol miktarda içermektedir. Mukozal kan akımının düzenlenmesi ve mukoza bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Prostaglandinler, fosfolipaz A2 enzimi aracılığı ile araşidonik asitten elde edilmektedir. Prostaglandin sentezinde hız kısıtlayıcı anahtar enzim; her biri yapı, doku dağılımı ve ekspresyon açısından farklı özellikte iki izoformu (COX-1, COX-2) bulunan siklooksijenazdır (COX). COX-1, mide, trombositler, böbrekler ve endotelial hücrelerin de bulunduğu çok sayıda dokudan eksprese edilmektedir. Böbrek fonksiyonunun bütünlüğü, trombosit agregasyonu ve gastrointestinal mukozal bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Aksine, COX-2'nin ekspresyonu inflamatuvar uyarıyla indüklenebilmektedir. Makrofajlar, lökositler, fibroblastlar ve sinoviyal hücrelerden eksprese edilmektedir. Doku inflamasyonunda NSAİİ'lerin yararlı etkisi COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Bu ilaçların yan etkileri COX-1 inhibisyonuyla ilişkilidir. COX-2 selektif NSAİİ'lerin gastrointestinal sisteme olan toksisitelerini minimuma indirmektedir. Ancak kardiyak yan etkileri olması sebebiyle kullanımı kısıtlanmıştır. (25)

Nitrik oksit, gastrik mukoza bütünlüğünün sağlanmasında önemlidir. NO sentaz anahtar enzimdir ve esas olarak mukozadan eksprese edilmektedir. Gastrik mukusu uyarır, mukozal kan akımını artırır ve epitelyal hücre bariyer fonksiyonlarını sürdürür. Böylelikle sitoprotektif etkiye katkı sağlamaktadır. (26)

Mukozadaki hasar; derin ya da yüzeysel olabilir. Uzun süreli gastritlerde ise tüm mukoza atrofik hale gelebilmektedir. Gastritlerin çoğu mide mukozasındaki kronik bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Ayrıca ağız yolu ile alınan alkol, aspirin başta olmak üzere iritan maddeler hücreler arası sıkı bağlantı noktalarına zarar verip ağır akut ya da kronik gastritlere sebep olmaktadır. (23)

Akut gastritler, eroziv, enfektif ve hemorajik olmak üzere üçe ayrılmaktadırlar. (27)

Bir nörotransmitter olan asetilkolin, kranial sinirlerin onuncusu olan vagustan gelmektedir. ACH, mide paryetal hücrelerini H^+ salgılaması için uyarır. Fosfolipaz hücre duvarında uyarılır, kalsiyum iyonlarını sitoplazmaya salar. Sitoplazmaya salınan kalsiyum iyonları kalmodulin'e bağlanır ve protein kinaz C'yi uyarır. PKC, H^+/K^+ ATPaz fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açarak asit salgılanmasını sağlar. Gastrin, mide lümeninde amino asitlerin ve ACH'nin varlığıyla uyarılan G hücreleri yoluyla salgılanır. Gastrin, ACH ile aynı mekanizma üzerinden H^+/K^+ ATPaz'ı aktive ederek hidrojen iyonu salgılanmasını uyarır. Histamin de paryetal hücreleri, cAMP yoluyla hidrojen iyonları salgılaması ve H^+/K^+ ATPaz'ı aktive etmesi için uyarır. (28) Tüm bu mekanizmalar akut hastalıklar sonucunda bozulabilmektedir. Bu durumda da akut eroziv ve hemorajik gastritler ortaya çıkabilmektedir.

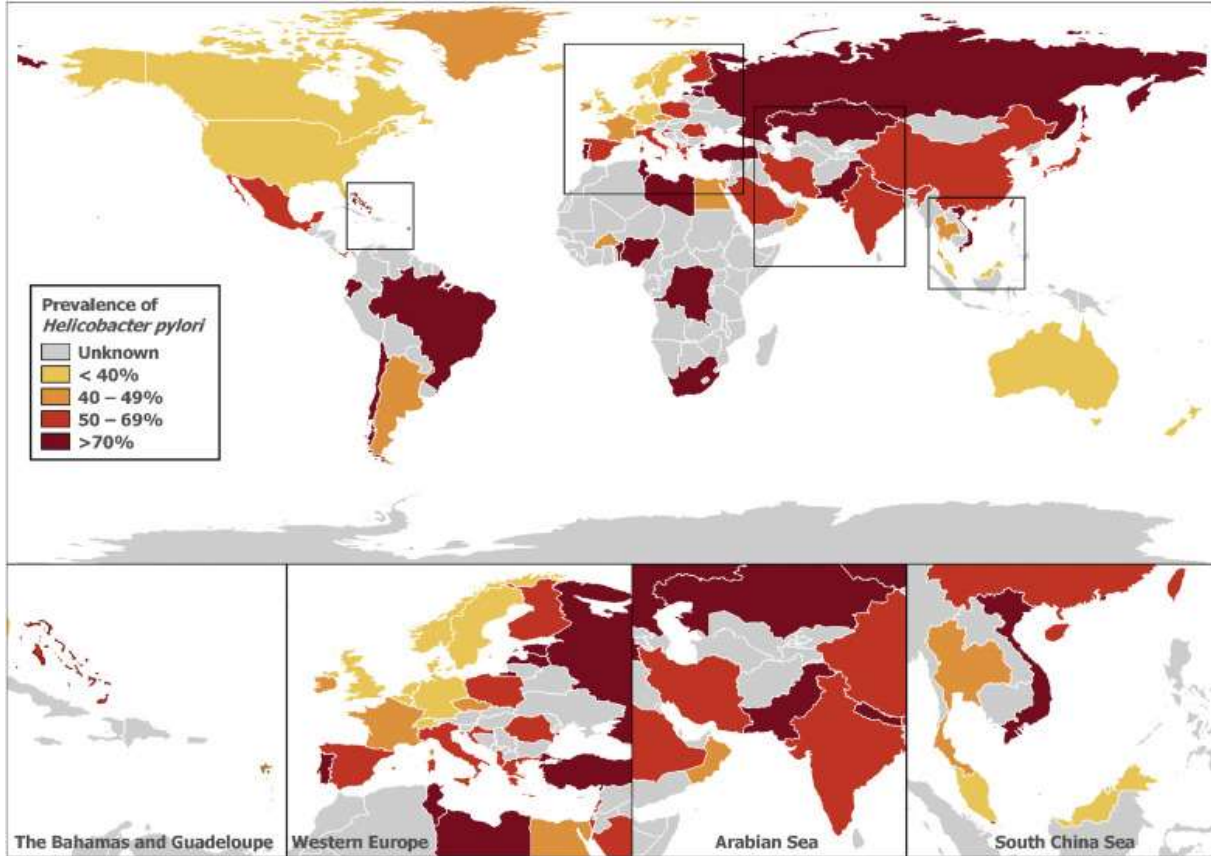
Akut eroziv gastrit, mide mukozasının yüzeysel olarak hasarlanmasıdır. Hasarlanan alanlarda mukozal kanamalar görülebilmektedir. Mukozal kanamaların eşlik ettiği durum ise akut hemorajik gastrittir. Alkol alımı, NSAİ ilaçlar, aspirin gibi sebepler mukozal bariyeri bozarak hasarlanmayı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca akut eroziv gastritler hastanede yatan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Bu hastalar genellikle ağır travma, şok, sepsis, büyük cerrahi operasyonlar, geniş yanıklar, solunum, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri gibi sebeplerle yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardır.

Enfektif gastrit, mide mukozasının bakteriler başta olmak üzere diğer mikroorganizmalar tarafından enfekte olması sonucu oluşan histopatolojik tanıdır. Enfektif gastritlerde en önemli etken H.Pyloridir. Nadir de olsa enterokok, CMV, HSV, EBV, Troponema Pallidum gibi etkenlerle de mide mukozası enfekte olmaktadır. (29) (30) (31)

Gastrit yapan diğer sebepler ise ; CROHN hastalığı tutulumu, vaskülitler, granülamatöz hastalıklar, lenfositik gastrit ve eozinofilik gastrit olarak sıralanabilmektedir. (31)

2.1.8. Helikobakter Pylori Enfeksiyonu

H.Pylori gram negatif, mikroaerofilik, üreaz pozitif, 5200 yıl önce Tirol Alpleri'nde yaşayan Buz Adam Ötzi'de genomu çıkarılan tarihi bir mikroorganizmadır. (32) Mide ve duodenum mukozasını tutmakta ve gastrit ve duodenite sebep olmaktadır.



2.Çizim: Helikobakter Pylori yaygınlığını gösteren küresel harita (33)

H.pylori genellikle erken çocukluk döneminde çoğunlukla oral-oral ve fekal-oral yolla bulaşmaktadır. (34) Bulaşta ile içi yayılma çok önemlidir. (35) Konakçının bağışıklık tepkilerini manipüle ederek yerleştiği dokularda kolonize olabilmektedir. (34) Bu durum mukozal hasara ve inflamasyona neden olmaktadır. H. pylori gastriti bulaşıcı bir hastalıktır ve enfeksiyonlu hastaların neredeyse tamamında farklı şiddette kronik gastrit ile sonuçlanır. (34) Akut/kronik inflamasyon, kronik atrofik gastrit, bağırsak metaplazisi, displazi ve intraepitelyal neoplaziden, sonunda mide kanserine kadar giden çeşitli komplikasyonlara sebep olabilmektedir. (34) H. pylori enfeksiyonunun ciddi komplikasyon riskini en aza

indirmek için preneoplastik değişiklikler gelişmeden önce H. pylori enfeksiyonunu ortadan kaldırmaya yönelik tedavi önerilmektedir. (36)

H.pylori prevalansı dünya çapında, özellikle gelişmiş ülkelerde ve çocuklarda düşmekte, bazı etnik azınlıklarda ve göçmenlerde ise hala yüksek seyretmektedir. (35) Ancak dünya geneline bakıldığında dünya nüfusunun neredeyse %50'sini etkilemektedir. (37) Bu durum H.P. enfeksiyonunu küresel bir sorun haline getirmektedir.

2.1.9 Peptik Ülser

Peptik ülser , sindirim kanalındaki asit peptik hasarın oluşturduğu mukozal yırtılmanın submukozaya ulaşmasıyla sonuçlanan, mukozal bütünlüğün bozulduğu aktif inflamasyon tablosudur. (38) (24)

Genel popülasyonda peptik ülser hastalığının yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %5-10 olduğu ve görülme sıklığının yılda %0,1-0,3 olduğu tahmin edilmektedir. Öte yandan, peptik ülser hastalığının prevalansı ve insidansı artık dünya çapında azalmaktadır. Ölüm oranları, cerrahi gereksinimi ve hekim ziyaretleri son 30 yılda %50'nin üzerinde azalmıştır. (24) Yüksek gelirli ülkelerde PÜ insidansının çok daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. (38)

Peptik ülser, epigastrik ağrının yaygın bir nedenidir. (39) Açlıkla şiddetlenen ve yemek yemeye düzelen, yanıcı epigastrik ağrı peptik ülser hastalığıyla ilişkili semptom kompleksi olarak bilinmektedir. (24) Duodenal ülserlerden kaynaklanan ağrı yemek yemeye düzelebilmekteyken, mide ülseri yemek sonrası karın ağrısına neden olmaktadır. Gece yarısı uykudan uyandıran mide ağrısı DÜ hastalarında ayırt edici bir semptom olarak karşımıza çıkabilmektedir. (40) Mide ülseri olanlarda şikayetlere bulantı, kusma, kilo verme eklenebilmektedir. (41) Ancak peptik ülseri olan hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olabilmektedir. (39)

Hastaların fizik muayenesi sıklıkla normal olmakla birlikte epigastrik hassasiyet görülebilmektedir. Genelde hastalık komplike hale gelirse komplikasyonlar ile ilgili fizik muayene bulguları oluşmaktadır. (39)

Peptik ülser hastalığı, en sık Helikobakter pylori enfeksiyonu veya NSAID kullanımıyla ilişkili oluşmaktadır. 1900'lü yılların ortalarına kadar aşırı salgılanan asidik ortamın, diyet faktörlerinin veya stresin peptik ülser hastalığına neden olduğu düşünülmekteydi fakat sonrasında H.Pylori'nin ve NSAİİ'lerin etyolojide önemli yere sahip olduğu anlaşıncı bu algı değişmiştir. (38) Helicobacter pylori prevalansının azalmasına rağmen, özellikle ağrıyı ve

inflamasyonu yönetmek için NSAID'lerin kullanımının artması ve aspirinin iskemik SVH ve kardiyovasküler hastalık geçirmiş veya yüksek risk altında olan kişiler için antikoagülan olarak kullanımının artması nedeniyle, yaşlı popülasyonda peptik ülser hastalığının prevalansı artmaktadır.

Peptik ülserler genellikle midede veya proksimal duodenumda oluşmaktadır. Nadiren de olsa yemek borusu veya Meckel divertikülünde de bulunabilmektedirler. (38)

Duodenal ülserler en sık (>%95) olarak duodenumun ilk kısmında oluşmaktadır, genellikle pilorun 3 cm'lik kısmına yerleşir. Sıklıkla ≤ 1 cm çapındadır fakat nadiren 3-6 cm'e ulaşır dev ülserler oluşturabilmektedir. Ülserlerin sınırları keskindir. Zaman zaman derinliği muskularis propriaya ulaşabilmektedir. Ülser tabanı sıklıkla, çevresinde fibrozis olan eozinofilik nekroz alanından oluşmaktadır. Duodenal ülserlerin malignleşme ihtimali oldukça düşüktür. (26)

Gastrik ülserler DÜ'lerin aksine malignite ilişkili ülserler olabilmektedir. Benign GÜ'ler en sık antrumda bulunmaktadır. Benign GÜ'ler mide fundusunda oldukça nadirdir ve histolojik olarak DÜ'lere benzerler. H.pylori ile ilişkili olan benign GÜ'ler antral gastrit ile de ilişkilidir. Aksine, NSAİİ ilişkili GÜ'lere kronik aktif gastrit eşlik etmez. H.pylori'nin eşlik etmediği NSAİİ ilişkili ülserlerde, foveolar hiperplazi, lamina propria ödemi ve epitelyal rejenerasyon ile karakterize olan, kimyasal gastritin bulgularına rastlanabilmektedir. (42)

4.Çizelge: Non-Hp ve Non-NSAİİ Ülser Hastalığının Patogenezi (40)

H.PYLORİ VE NSAİİ'NİN NEDEN OLMADIĞI ÜLSER ETKENLERİ			
Enfeksiyon	İlaç/Toksin	Diğer Nedenler	İlişkilendirilmiş Durumlar
-CMV -HSV -Helicobacter heilmanni	-Bifosfanatlar -Kemoterapi -Klopidogrel -Kokain -Glukokortikoidler (NSAİİ ile birlikte alındığında) -Mikofenolat mofetil -Potasyum klorid	-Miyeloproliferatif hastalıklar da bazofili -Duodenal obstüriksiyon -İnfiltratif hastalıklar -İskemi -Radyoterapi -Sarkoidoz -Crohn hastalığı -Zollinger-Ellison sendromu	-Sigara -Alkol -O kan grubu -KBH -Mastositoz -Hiperparatiroidizm -Alfa-1 antitripsin eksikliği -KAH -Obezite

PÜ oluşumunda genetik ve çevresel başka faktörler de rol almaktadır. PÜ, sigara ile ilişkilendirilmiş ancak kanıtlanmamıştır. (43) (40) (44)DÜ görülen kişilerin yakın akrabalarında da PÜ'nün sık görülmesi genetik olabileceğini akla getirmiş ancak kanıtlanmamıştır. (40) Psikolojik stres ve diyet durumunun da etkili olduğu düşünülmüştür. (40) Obezite ile PÜ ilişkisi araştırılmıştır. (43)

2.1.10. Peptik Ülser Komplikasyonları

Peptik ülser hastalığının dört ana komplikasyonu vardır: kanama, perforasyon, penetrasyon ve obstrüksiyon. Etiyolojiden bağımsız olarak, peptik ülseri olan hastalarda komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Tıbbi tedavideki gelişmelere ve PÜH'nin genel insidansının azalmasına rağmen, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ülser komplikasyonlarının insidansı hakkında çelişkili veriler mevcuttur. (45)

Peptik Ülser Kanaması: Peptik ülser kanaması PÜ komplikasyonları içerisinde en sık görülenidir. (45) Diğer komplikasyonlar azalma eğiliminde iken kanama artış göstermektedir. (45) Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. (41) (46) Hastaların çoğunda kanamayı öngördürecek bir semptom görülmemektedir. Hemodinamiyi bozmayan üst GİS kanamaları kendini siyah renkte, kötü kokulu gaita yani melena olarak gösterebilir. Zaman zaman kusmada taze kırmızı kan ya da kahve telvesi renginde sindirilmiş kan görülebilmektedir. Eğer kanama miktarı çok fazla ise melena yerine hematokeyza olabilmektedir. Taşikardi ve ortostatik hipotansiyon, kusmaya veya aktif gastrointestinal kan kaybına bağlı dehidratasyonu düşündürmektedir. (41)

Hastaların çoğunda kanama kendini sınırlar ve spontan durur. (46) Terapötik endoskopi, kanayan ülserler için tercih edilen tanı ve tedavi yöntemi olarak kabul edilir ve acil cerrahi operasyon ihtiyacını azaltır. Anjiyografik embolizasyon da özellikle masif kanamanın kontrol altına alınmasında önem arz etmektedir. Transkateter arteriyel embolizasyon, özellikle duodenal ülseri olan ve terapötik endoskopi veya cerrahi sonrası tekrar kanayan hastalarda da etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilmektedir. (46)

Peptik Ülser Perforasyonu: Uzun süre tedavi edilmemiş peptik ülserler perforasyon ile komplike olabilmektedir. Şiddetli şekilde hassas, tahta gibi bir abdomen perforasyonu düşündürür. (41) Perfore hastalarda cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. (46)

Peptik Ülser Penetrasyonu: Sürekli hale gelen, yemekle veya antiasit ile artık gerilemeyen veya sırtta doğru yayılım gösteren dispepsi, penetre olmuş bir ülseri işaret edebilir (41) Penetrasyon tüm komşu yapılara, organlara olabilmektedir. Özellikle duodenum posterior

duvardaki ülserler karaciğer, safra yolları, pankreas ve kolona penetre olabilmektedir. (46)

Semptomlar genellikle penetre oldukları organlar ile ilişkili olabilmektedir.

Gastrik Çıkış Obstrüksiyonu: Pilon ve duodenuma yerleşen ülserler hastaların %2-3'ünde gastrik çıkış obstrüksiyonuna yol açabilmektedir. Bu durum kronik skar oluşumu, kronik inflamasyon veya pilor spazmıyla birlikte ödemin neden olduğu bozulmuş motiliteye bağlı gelişebilmektedir. Hastalar erken doygunluk hissi, bulantı, sindirilmemiş besinleri kusma, yemekle birlikte artan epigastrik ağrı ve kilo kaybı ile başvurabilir. Mide retansiyonunu düşündüren çalkantı sesi duyulabilmektedir. Hastanın rahatlatılması, ülserin iyileşmesine izin vermek amaçlı nazogastrik aspirasyon, İV hidrasyon ve nutrisyon, anti-sekretuar ajanlarla 7-10 günlük konservatif tedavi uygulanır. Fonksiyonel bir obstrüksiyon ise uygulanan bu tedavi rejimi ile düzelebilmektedir. Mekanik bir obstrüksiyon var ve devam ederse, tedavide balon dilatasyonu ile birlikte endoskopik girişim düşünülebilir. Tedavi başarısızlığında cerrahi girişim düşünülmelidir. (41)

2.2. NSAİ İlaçlar

2.2.1. NSAİ İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler

NSAİD'ler dünyada yaygın olarak kullanılan ilaç gruplarından biridir. (47) Dünya çapında en popüler reçetesiz satılan ilaçlar arasındadır ve tüm reçeteli ilaçların %5'ini oluşturmaktadır. (48) Tarihi kökenleri aslında günümüzden 3500 yıl öncesine, söğüt kabuğunun Sümerler ve Mısırlılar tarafından, daha sonra da antik Yunan ve Roma'daki büyük doktorlar tarafından ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanıldığı zamanlara kadar uzanmaktadır. (49) 1763'te antipiretik etkilerini ilk kez Rahip Stone tanımlamıştır. (49) 19. Yüzyıldaki kimyasal keşifler NSAİİ'lerin doğuşunu hazırlamıştır. 1990'lı yıllarda, moleküler ve hücre biyolojik çalışmalarda, prostanooidlerin (prostaglandinler ve tromboksan) üretimini kontrol eden iki siklooksijenaz enzim sisteminin bulunduğu dair önemli bir keşif yapılmıştır. Gastrointestinal, renal, vasküler ve diğer fizyolojik fonksiyonları düzenleyen PG'leri ve TxA₂'yi üreten enzimin COX-1 olduğu ve iltihaplanma, ağrı ve ateşle ilgili PG'lerin üretimini düzenleyen enzimin COX-2 olduğu tespit edilmiştir. Bu tespitlerin ardından NSAİİ üretimi hız kazanmıştır. Bu yüzyılın başında, düşük GI yan etkileri olduğu iddia edilen coxibler (selekoksisib ve rofekoksib) olarak bilinen yüksek derecede selektif COX-2 inhibitörü piyasaya sürülmüştür. Bu amaçları kısmen karşıladığı tespit edilse de 2004 sonlarında ciddi kardiyovasküler olaylar nedeniyle rofekoksib ve valdekoksib dünya çapında kullanımdan kaldırılmıştır. (50) Bu durum sonrasında FDA, NSAİİ'lerin etiketlerine kardiyovasküler etkilerinin yazılmasını önermiştir.

NSAİ ilaçlar kimyasal yapıları, farmakokinetikleri birbirinden farklı olan ilaç grubudur. Bu ilaçların neredeyse hepsi zayıf asittir. İçlerinden nabumeton zayıf asit olmayıp bir keton ön ilacıdır, etkisini asit yapıdaki aktif ilaca metabolize olarak göstermektedir. Çoğu iyi metabolize edilip gıdalarla biyoyararlanımları değişmemektedir. Çoğu karaciğerde P450 enzimleri ile metabolize olmaktadır. Neredeyse hepsinin en önemli ıtrah yolu böbreklerdir fakat enterohepatik siklusa girip bir miktar safra ile de ıtrah edilmektedirler. Alt GİS yan etkilerinin enterohepatik siklusa giren ilaç miktarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Analjezik etkileri temelde prostoglandin sentezini inhibe etmelerine bağlıdır. Aspirin trombositlerin siklooksijenaz enzimini geri dönüşsüz bloke etmektedir, COX'a selektif olmayan diğer NSAİİ'ler siklooksijenazı geri dönüşümlü bloke etmektedirler. Selektif COX2 inhibitörleri trombosit fonksiyonlarını etkilememektedirler.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların analjezik etkilerinin opioid analjeziklerden, anti-inflamatuvar etkilerinin ise steroidlerden daha zayıf olduğu bilinmektedir. (51) Bağımlılık yapmamaları, bilinç durumunu etkilememeleri sebebiyle kronik kullanımlarda ve ağrılı hastalıklarda tercih edilmektedirler. (51) (52) Tedavi edici etkilerine tolerans gelişmemesi uzun süreli kullanımlarda avantaj sağlamaktadır Hafif ve orta dereceli, künt ve yüzeysel ağrılarda çok etkilidirler. Özellikle baş ağrısı, miyalji, diş ağrısı, artralji gibi genellikle lokal inflamasyona bağlı oluşan ağrılarda çok etkili olup sıklıkla tercih edilmektedirler. Artritler başta olmak üzere romatizmal hastalıklarda, kardiyak hastalıklarda bu ilaçların uzun süreli kullanımını gerekebilmektedir. (51). Anti-inflamatuvar ve analjezik etkilerinin yanı sıra NSAİ ilaçların neredeyse hepsinde antipiretik etki de bulunmaktadır. Bu özellikleri ile ateşli hastalıklarda da kendilerine kullanım alanı bulmaktadırlar. (51)

Aspirin başta olmak üzere bazı NSAİİ'lerin uzun süreli (5 yıl ve daha uzun) kullanımlarında başta kolon kanseri olmak üzere GİS kanserlerinin riskini azalttığı gösterilmiştir. (53) (54) Ancak mevcut yan etkileri sebebiyle rutin kullanımda kemoprevensiyon amaçlı kullanımları sınırlıdır. (54)

2.2.2.NSAİİ Yan Etkileri

Ağrı ve inflamasyonu azaltmadaki güçlü etkinlikleri nedeniyle, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar Model Listesi'ndeki en popüler ilaçlar arasındadır. 2016 Küresel Hastalık Yüğü verilerine bakılınca artan kas-iskelet sistemi komplikasyonları nedeniyle NSAID kullanımı açıkça kaçınılmaz bir hal almaktadır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinliklerin yanı sıra, NSAID'lerin ayrıca kanser ve kalp krizleri de dahil olmak üzere çeşitli kritik bozukluklara karşı koruma

sağladığı da belgelenmiştir. Bu etkileri sebebiyle hastalarda uzun yıllar kullanımı gerekebilmektedir. Ancak bu durum gastrointestinal, kardiyovasküler, hepatik, renal, serebral ve pulmoner komplikasyonları beraberinde getirmektedir. (55)

Tüm NSAİİ'ler dozdan ve süreden bağımsız hepatotoksik etki gösterebilmektedir.

Tüm NSAİİ'ler nefrotoksiktir. Bu durumun kısmen prostoglandinler tarafından düzenlenen renal kan akımına bağlı olduğu bilinmektedir. Bazı bireylerde renal kan akımı ve GFR'yi saatler içinde azaltmaktadır. (56) Yaşanan bu renal iskemi sonrası kreatinin, üre ve BUN hızlıca artış gösterip akut böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır. Bu durum genelde NSAİİ'lerin kesilmesi ile düzelmekte ancak hemodiyaliz ihtiyacı olacak kadar da ciddi olabilmektedir. Akut intersitisyel nefrit genelde kendini sınırlamakta ve kronikleşmeden düzelmektedir. Bunun aksine papiller nekroz ve kronik interstisyel nefrit ile kendini gösteren, geri dönüşsüz, analjezikle ilişkili nefropati, yüksek dozda analjezik karışımlarının aylar veya yıllar boyunca uygulanmasını takiben ortaya çıkabilir. Kombinasyon analjeziklerinin bu tür böbrek hasarına neden olduğu mekanizma bilinmemektedir ve medüller iskeminin bir sonucu ya da reaktif bir metabolitin doğrudan etkisi olabilir. (56)

NSAİİ'lerin GİS kanamalarla ilişkisinin keşfi yaklaşık 40 yıl sürmüştür. Kompleks bir çok mekanizma barındırmaktadır. (57) NSAİİ'ler hem lokal hem sistemik etki ile mukozal hasara sebep olabilmektedir. Aspirin başta olmak üzere NSAİİ'lerin gastrointestinal toksisitesi, siklooksijenaz-1'in inhibisyonuyla ilgili patogeneze, mukozal akışın azalmasını, mukus ve bikarbonat salgısının azalmasını ve trombosit agregasyonunun bozulmasını içermektedir. COX-2'nin inhibisyonu ile ilgili patogeneze, anjiogenezin azalmasını ve lökosit agregasyonunun artmasını içermektedir. Doğrudan epitelyal hasarla ilgili patojenik mekanizmalar asit geri difüzyonu ve bozulmuş trombosit agregasyonu ile ilgilidir. (58) Aspirin dahil çoğu NSAİİ ilaç, asit ortamda non-iyonize kalan lipofilik özellikteki zayıf asit moleküllerdir. Bu sebeple de mukoza içinden hücre içine iyonize formda girerek mukozal hücrelerde endoplazmik retikulum/mitokondriyal stres oluşturup lokal etki ile epitelyal vasküler bariyer hasarına sebep olmaktadır. (57)

Uzun süreli NSAİİ kullanımları kanama ve ülserlerle birlikte gastroenteropatiye de neden olabilmektedir. (59) NSAİİ ile indüklenen kusma ve dispepsi prevalansı %50-60 kadar yüksek rapor edilmiştir. Dispeptik semptomlar, meydana gelmekte olan yan etkinin ciddiyeti ile korelasyon göstermeyebilir. Ülserli ve ülserli olmayan gruplar arasında mide bulantısı, asit regürjitasyonu, mide yanması ve şişkinlik gibi dispeptik semptomların sıklığı ve şiddeti açısından anlamlı bir fark bulunmadığı da ortaya konmuştur. (58) Kullananların her yıl %1,5

kadarında kanama veya perforasyonla komplike olmuş, endoskopiyle doğrulanan peptik ülser (düzenli olarak NSAİİ alan kişilerin %15-30'u) gibi ciddi gastrointestinal komplikasyonlar görülmektedir. Her yıl yaklaşık 20,000 hasta NSAİİ'den kaynaklanan ciddi gastrointestinal komplikasyonlardan ölmektedir. NSAİİ ilişkili ciddi komplikasyonları olan hastaların %80'inden fazlasında öncesinde dispeptik şikayetler gelişmemektedir. (60)

Yeni görüntüleme teknikleri ile (örn; kapsül endoskopi) ince barsaklar da görüntülenip NSAİİ toksisitesi açısından incelenme olanağı bulmuştur. Aspirin ve proton pompa inhibitörlerinin birlikte reçete edilmesi veya NSAID'lerin enterik kaplaması NSAID kaynaklı gastrit ve mide ülserlerine karşı bir miktar koruma sağlamakta ancak bu tedavi stratejileri aslında ince bağırsak ülseri görülme sıklığını artırabilmektedir. Enterik kaplama, parenteral ve rektal uygulamanın tümü gastroenteropatilerle sonuçlanmaya devam ettiğinden NSAID kullanımının topikal olmayan sistemik etkisinin önemi ortaya çıkmaktadır. Hem uzun süreli (>3 ay) hem de kısa süreli (>1 hafta) NSAID/coxib kullanıcılarının en az üçte ikisinde jejunum ve ileumda ülserler görülebilmektedir. (57)

2.3. PPI'ler ve Yan Etkileri

1980'lerin sonundan beri dünyada asit baskın GİS semptomlarının giderilmesinde kullanılan, yapıcı H₂ antagonistlerine benzeyen benzimidazol yapıda olan ilaç grubudur. Proton pompa inhibitörlerinin, gece reflü ve uyku bozukluklarında semptom yoğunluğunu azaltmada, yaşam kalitesini ve iş verimliliğini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. (61) Genellikle iyi tolere edilirler. (62) Etkinlik-güvenlik açısından iyi bir profile sahiptirler. (63)

Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve pantaprazol H⁺,K⁺-ATPase'a kovalent olarak bağlanan ve irreversibl olarak inhibe eden benzimidazol türevleridir. Bu grupta esomeprazol, S ve R-optik izomerlerinin rasemik karışımı olan omeprazolun S-enantiomeridir. Bu ilaçlar günümüzde var olan en güçlü asit inhibe edici ajanlardır. (64) Omeprazol ve lansoprazol en uzun süre kullanılmış olan PPI'lerdir. İkisi de asit ortamda labildir ve ince bağırsakta pH 6'da uzun süreli salınan enterik kaplı granüller şeklinde uygulanmaktadır. Enterik kaplı kapsüllerin emilim kinetiği normal kapsül ve tabletlere benzer şekildedir. Lansoprazolun su ile birlikte veya susuz alınabilen oral olarak çözünen tabletlerinin bulunuyor olması, belirgin disfajisi olan hastalarda kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Pantoprazolün paranteral uygulanması için İ.V. formu da mevcuttur. (64) Oral tedavi alamayan, bilinci kapalı ya da sürekli infüzyon tedavisi alması gereken hastalarda bu form tercih edilmektedir.

PPI'ler lipofilik bileşiklerdir. Paryetal hücreye girdikten sonra ve tübülomezikuler ve kanaliküler sistemin asidik ortamında tutulmaktadır. Bu ajanlar gastrik asit sekresyonunun tüm fazlarını güçlü bir şekilde inhibe etmektedirler. Etkilerinin başlaması hızlıdır, uygulanmalarından sonra maksimum inhibitör etkiye 2 ile 6 saat arasında ulaşırlar ve inhibisyon süresi 72-96 saat kadar devam eder. Tekrarlayan günlük dozlarda, bir haftalık tedavi sonrasında bazal ve sekretagogla uyarılmış asit üretimini %95'ten fazla inhibe edecek şekilde, progresif asit inhibisyon etkileri gözlenir. PPI'lerin yarılanma ömürleri yaklaşık 18 saattir; bu yüzden, bu ilaçlar kesildikten sonra gastrik asit sekresyonunun normale gelmesi 2 ile 5 gün sürebilir. (64) Geçen bu süreçte PPI'ler ile proton pompaları inhibe edilmiş mukozal hücreler dökülüp yerini inhibe olmamış hücreler almakta ve asit salgısı yeniden başlamaktadır. Bu ajanların etkili olabilmeleri için pompanın aktif hale gelmesi gerektiğinden, en uzun açlık süresi yenilecek ilk yemek öncesi uygulanırlarsa etkileri maksimize edilmiş olmaktadır.

Proton pompa inhibitörleri, dünyada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Gözlemsel çalışmalar PPI kullanımının zamanla arttığını ve hastaların %7-15'inin herhangi bir zamanda bu ilaçları kullandığını, prevalansın 70 yaş ve üzeri hastalarda %40'a yükseldiğini göstermektedir. (65) (66) (67) PPI alan tüm hastaların yaklaşık dörtte biri bunları en az 1 yıl boyunca kullanmaya devam etmektedir. PPI'ler, erozif özofajit ve peptik ülser hastalığı gibi asit ilişkili üst gastrointestinal hastalıkların tedavisinde tercih edilmelerine rağmen, bu ajanlar, daha az net endikasyonlar için giderek daha fazla sayıda hastada ve daha uzun sürelerde kullanılmaktadır. (68) Aynı zamanda bu ilaçların ülkemiz başta olmak üzere birçok ülkede reçetesiz satılması hastaların bir hekime danışmadan doğru olmayan endikasyon ve sürelerde kullanılmasının da önüne geçememektedir. Bu bağlamda birçok ulusal gastroenteroloji kuruluşu PPI kullanımının sınırlandırılması yönünde çağrıda bulunmaktadır. (69) AGA bu sebeple 5.Çizelgede belirtilen endikasyonları ve kullanım süreleri hakkında önerilerde bulunmuştur.

PPI kullanan hastalarda hafif-orta düzeylerde hipergastrinemi gözlenmiştir. Hipergastrinemi, Enterokromafin hücre hiperplazisini indükler ve gastrik polip oluşumunu tetikleyebilir. (70) Uzun süreli kullanımlarda enterokromafin hücrelerden köken alan karsinoid tümörler ve karsinomlarının gelişimi çok sayıda vaka raporunda açıklanmıştır. (71) (72) (73) Gastrinin tek başına mide kanserini tetiklemek için yeterli olup olmadığı veya premalign değişiklikler tetiklendiğinde bir kofaktör olarak görev yapıp yapmadığı tartışmalıdır. İnsanlarda PPI'ler ile neoplazi arasında nedensel bir ilişki kurulmamış olsa da, uzun süre yüksek serum gastrin değerlerinden kaçınılması tavsiye edilmektedir. İlaç

kesildikten 1-2 hafta sonra gastrin düzeyleri normale gelmekte o sebeple en kısa ve etkin kullanımlar önerilmektedir.

5.Çizelge: PPI Kullanım Endikasyonları (69)

Belirteçler					
Uzun süreli kullanım için kesin endikasyonlar (>8 hafta)	Uzun süreli kullanım için rölatif endikasyonlar	Uzun süreli kullanım için belirtilmemiştir	Akut/kısa süreli kullanım için kesin endikasyon (≤8 hafta)	Akut/kısa süreli kullanım için rölatif endikasyonlar	Akut/kısa süreli kullanım için endike değildir
-Barrett özofagusu Klinik olarak anlamlı (LA Sınıflandırma derecesi C/D) erozif özofajit -GÖRH'den kaynaklanan özofagus darlıkları (örn., peptik darlıklar) -Zollinger-Ellison sendromu -Eozinofilik özofajit -Yüksek gastrointestinal kanama riski olan ASA/nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanıcılarında gastroproteksiyon -İdiyopatik pulmoner fibroziste ilerlemenin önlenmesi	-PPI'ye yanıt veren endoskopi negatif reflü hastalığı, PPI kesildiğinde tekrarlayan PPI'ya yanıt veren fonksiyonel dispepsi, PPI kesildiğinde tekrarlayan PPI'ya yanıt veren üst solunum yolu semptomları, laringofaringeal reflüye atfedilen, PPI kesildiğinde tekrarlayan PPI'ya yanıt veren fonksiyonel dispepsi -Enzim replasmanı ile kronik pankreas yetmezliğinde dirençli steatore -Eş zamanlı antiplatelet ilaç kullanılmadan mide ve duodenal peptik ülserlerin sekonder önlenmesi	-Yüksek doz PPI tedavisine kalıcı yanıt vermeyen non-erozif reflü hastalığı semptomları -PPI tedavisine kalıcı yanıt vermeyen fonksiyonel dispepsi -ASA/NSAİ ilaç tedavisi yokluğunda steroid tedavisi -Aşağıdakiler dışında tekrarlayan üst GI kanamanın önlenmesi: Peptik Mide ve duodenal erozyonlar dahil ülser hastalığı - Erozif özofajit	-Helicobacter pylori'nin yok edilmesi -Risk faktörleri olan yoğun bakım hastalarında stres ülseri profilaksisi -Araştırılmamış GÖRH/dispepsi NSAİİ ile ilişkili gastrik ve duodenal peptik ülserlerin tedavisi	-Endoskopi negatif reflü hastalığının başlangıç veya isteğe bağlı tedavisi -Fonksiyonel dispepsinin başlangıç tedavisi -Araştırılmamış dispepsi -Özofagus varislerinin skleroterapisi veya bant ligasyonu tedavisinden sonra ülserin önlenmesi -Mallory-Weiss yırtıklarından tekrar kanamanın önlenmesi	-Laringofaringeal semptomatolojinin ampirik tedavisi -Akut farklılaşmamış karın ağrısı -Akut bulantı ve kusmanın GÖRH/özofajit ile ilişkili olduğuna dair kanıt yoksa -Herhangi bir izole alt GİS semptomatolojisi

PPİ kullanımı ile intrinsik faktör üretimi de inhibe olmaktadır, fakat muhtemelen depo B12 nedeniyle vitamin B12 eksikliği anemisi sık görülmemektedir. (74) PPİ'ler belirgin hipoklorhidiye neden olarak Clostridium Difficile enfeksiyonu başta olmak üzere bakteriyel barsak enfeksiyonları, ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma, toplum kaynaklı pnömoni, asiti olan hastada asit enfeksiyonu gibi enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. (75) (76) Ayrıca mide asiditesinin değişmesi sebebi ile magnezyum, kalsiyum, demir gibi elementlerin de emilimi bozulmaktadır. Bu durum osteoporoz ve buna bağlı kırık oluşumunu kolaylaştırmaktadır. (75). PPİ ile demans arasındaki ilişki de beta-amiloid proteinlerine dayandırılmaktadır. Beta-amiloid proteininin beyinde birikmesi Alzheimer hastalığının patogenezinde en önemli unsur olarak kabul edilmektedir. Teorik olarak, PPİ'ler amiloid sentezini arttırır ve bozulmasını azaltır çünkü beta-amiloid proteini, proton pompaları tarafından asitleştirilen lizozomlarda parçalanır. PPİ'ler bu asitleşmeyi engelleyerek lizozomların proteinleri parçalamasını engellemekte ve bu proteinin beyinde birikmesine yol açarak demansa da sebep olabilmektedir. (75) İlk kez 1992 yılında PPİ'lerin akut interstisyel nefrite yol açtığı gösterilmiştir. (77) Yine uzun süreli kullanımlarda PPİ'ler böbrek üzerine de etkilidir. KBH, akut böbrek hasarı, akut interstisyel nefrit risklerini doz ve süre bağımlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. (78)

Hepatik sitokrom P450 (ağırlıklı olarak CYP 2C19 ve 3A4) ile metabolize edilmektedirler. Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol CYP 2C19 ile yüksek, rabeprazol ve pantoprazol ise düşük oranda metabolize olurlar. En bilinen ilaç etkileşimi CYP 2C19 üzerinden klopidogrel ile olan etkileşimdir. Klopidogrel'in etkinliği azalıp kardiyak koruyuculuğu azalmaktadır. Bu yüzden klopidogrel ile en az etkileşime giren pantoprazolün kullanımı önerilmektedir. (79) Diazepam, fenitoin, varfarin, sitalopram, vorikonazol, amitriptilin gibi ilaçlar da CYP 2C19 üzerinden metabolize olmakta ve ilaç- ilaç etkileşimine girmektedir. PPİ'ler diğer ilaçlarla kullanılırken ilaç etkileşime dikkat edilerek kullanılması önerilmektedir.

2.4. H2RB'ler ve Yan Etkileri

Histamin, lokal olarak etki gösteren ve düz kas kasılmasına, vazodilatasyona, damar geçirgenliğinin artmasına, ödem ve iltihaplanmaya neden olan ani aşırı duyarlılık reaksiyonlarının önemli bir aracısıdır. Histamin, H1'den H4'e kadar dört tipe ayrılan spesifik hücrel reseptörler aracılığıyla etki eder. Antihistaminikler, histamin tip 1 (H1) reseptörlerini bloke eden bir ilaç sınıfını temsil eder. Diğer H2 reseptörlerini özel olarak bloke eden ajanlara genellikle antihistaminiklerden ziyade H2 blokerleri denir. (80)

Seçici H₂ blokerleri ilk olarak 1990'ların başında Sir James Black tarafından geliştirilmiştir. Kendisi daha sonra klinik kullanım için seçici reseptör antagonistleri (beta blokerlerin yanı sıra H₂ blokerleri de dahil) geliştirme çalışmasıyla Nobel Ödülü'nü almıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onaylanan ilk H₂ blokeri simetidin (1977) idi ve bunu ranitidin (1983), famotidin (1986) ve nizatidin (1988) takip etmiştir. Bu ajanların dördü de reçeteye ve reçetesiz satılan oral formülasyonlar halinde piyasaya sürülmüştür. Simetidin, ranitidin ve famotidin için intravenöz ve intramüsküler formlar da kullanılmıştır. Barsaktan hızla metabolize olmaktadır. Simetidin, ranitidin ve famotidin barsaktan ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır. Biyoyararlanımları yaklaşık %50'dir. Yarılanma ömürleri 1-4 saat arasında değişmektedir. Orta ve ileri böbrek yetmezliğinde, ileri karaciğer yetmezliğinde dozunun azaltılması gerekmektedir. (81)

H₂ reseptör blokerleri, gastrik paryetal hücrelerin bazolateral (antiluminal) yüzeyindeki histamin tip 2 reseptörlerine bağlanarak, gastrik asit üretim ve salgılama yollarına müdahale ederek etki gösterir. Seçici H₂ blokerleri, asit üretimini engellemede proton pompası inhibitörlerine (asit salgılanmasında ortak son adımı bloke eden) göre daha az etkilidir, ancak yine de 24 saatlik mide asidi salgısını yaklaşık %70-80 oranında baskırlar. H₂ blokerlerin etkisi büyük ölçüde, peptik ülser iyileşmesinde önemli olan bazal ve gece asit sekresyonu üzerinedir. (80) H₂ reseptör blokerleri başlıca özofajit, gastroözofagial reflü, Zollinger-Ellison sendromu, peptik ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ülser olamayan dispepsi tedavisinde plasebodan üstün görülmemiştir. (81) Uzun süreli tedavisinde histamin reseptörlerinde taşiflaksi görülmektedir. Bu sebeple ilaçların asit baskılama etkisi giderek azalmaktadır.

Yan etkiler nadirdir, genellikle hayatı tehdit etmeyen; ishal, kabızlık, yorgunluk, uyuşukluk, baş ağrısı ve kas ağrıları gibi basit yan etkilerden oluşmaktadır. H₂ reseptör blokerleri karaciğerde sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Dört ajan arasında simetidin, önemli ilaç etkileşimlerine yol açabilen P450 sisteminin (CYP 1A2, 2C9 ve 2D6) güçlü inhibisyonuna sebep olmaktadır. Bu sebeple PPI'ler gibi simetidin için de ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Dört H₂ reseptör blokerinin tümü, nadir de olsa klinik olarak belirgin, akut karaciğer hasarına yol açabilmektedir. Ayrıca H₂ reseptör antagonistleriyle bildirilen prevalans oranları %0,01 ile %0,2 arasında değişen nadir, reversibl hayatı tehdit eden sistemik toksisiteler; pansitopeni, nötropeni, anemi ve trombositopeni görülebilmektedir. (81) Bu sebeple bu 4 ilaç bazı ülkelerde kullanımları kısıtlanmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tez çalışması olarak yürütülen bu araştırma için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan 08.12.2022 tarihinde KÜ GOKAEK-2022/20.18 karar numaralı, 2022/330 proje numaralı izin alınmıştır.

Araştırma prospektif bir anket çalışması olarak planlanıp uygulanmıştır. Çalışma Kocaeli Üniversitesinde İç Hastalıkları Anabilim dalına bağlı yataklı servislerine yatışı yapılan ve aydınlatılarak onamı alınan, gönüllü bireylerde yapılmıştır. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalına bağlı bilim dallarının yataklı servislerinde yatarak tedavi alan (endokrinoloji-gastroenteroloji-hematoloji-nefroloji-romatoloji yataklı servisleri), 18 yaş üstündeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Onkoloji servisinde yatan hastalar ve malignite nedeni ile yatırılarak tedavi gören hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmayı kabul eden hastalara bilgi verilmiş ve sonrasında 22 sorudan oluşan anket, hastaların beyanları doğrultusunda doldurulmuştur. Ayrıca hastaların tanıları, endoskopik verileri hastane sistemi üzerinden incelenmiştir.

Anket çalışmasında hastalara toplam 22 soru yöneltildi. İlk sorularda hastalara sırasıyla cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımları soruldu. Cinsiyet, kadın ve erkek olarak gruplandı. Hasta yaşı 65 yaş ve üzeri, 64 yaş ve altı olarak gruplandırıldı. Sigara halen içmekte olan ve sigarayı bırakalı 6 ayı doldurmamış olan hastalar aktif içici olarak değerlendirildi. Alkol kullanımı, alkol kullananlar ve kullanmayanlar olarak 2 ye ayrıldı. Düzenli alkol alanlar ve sosyal içici olarak nitelendirilenler alkol kullanan gruba dahil edildi. 5.sorudan itibaren hastalara cerrahi öyküleri soruldu. Abdominal cerrahiler, önce mide operasyonlar ve diğer abdominal operasyonlar olarak 2'ye ayrıldı. Diğer abdominal cerrahiler ise yoğunluğuna göre splenektomi, umblikal herniektomi, ürolojik cerrahiler, TAH+BSO ve diğer jinekolojik cerrahiler, apendektomi, kolon rezeksiyonu, kolesistektomi, sezaryen doğumlar ve diğer cerrahi işlemler şeklinde 8 grup şeklinde sınıflandırıldı. Hastalara geçirdikleri abdominal cerrahiler harici tüm cerrahi operasyonları soruldu. Minör, majör tüm cerrahi işlemler bu grupta yer aldı. Hastanın hastaneye ne sebeple yattığı ve hangi serviste yattığı soruldu. Yatan hastaların servisleri endokrinoloji, gastroenteroloji, hematoloji, romatoloji, nefroloji olarak 5 farklı servise ayrılarak sınıflandırıldı. Onkoloji servisinde yatan hastalar maligniteye sekonder üst GİS kanama geçirebileceği, aktif ülser varlığının maligniteye sekonder olabileceği ve kullanılan kemoterapiler, iv uygulanan PPI'ler olabileceğinden çalışmaya alınmadı. Sonraki 9 soru hastaların PPI proflaksileri gerekip gerekmediğini değerlendirmek amacı ile risk gruplarını belirlemek için soruldu. Hastaların daha önce peptik ülser geçirip geçirmediği,

peptik ülseri olan hastaların peptik ülser kanaması gibi bir komplikasyon yaşayıp yaşamadığı ve bilinen aktif ülser varlığı değerlendirildi. 12.sorudan itibaren hastalara komorbid hastalık durumları soruldu. Komorbid hastalıklar; KAH, SVH, KOAH, DM, HT, KBH ve diğer hastalıklar olarak 7 başlık altında toplanarak soruldu. KAH için hastanın CABG, koroner anjiyografide balon dilatasyon yapılan, stent yerleştirilen ya da medikal tedavi önerilen hastalar alındı. SVH da geçici iskemik atak, sekelli ya da sekelsiz iskemik serebrovasküler olay geçiren hastalar alındı. KOAH için hastaların inhaler kullanımları göz önüne alındı. DM’de, tip 1 ve tip 2 DM’ler birlikte değerlendirildi. Hipertansiyon için, anti-hipertansif tedavi alan hastalar ve anti-hipertansif tedavi verilip hipertansiyonu olduğunu bildiği halde tedavisini kullanmayan hastalar dahil edildi. KBH olarak da GFR’si 60 altında olup nefroloji takibi olan ve nefroloji takibine bakılmaksızın GFR’si 30’un altında olan, herhangi bir renal replasman tedavisi almış, almakta olan hastalar alındı. Romatolojik hastalık grubuna romatolojide takip edilen hastalar dahil edildi. Diğer hastalıklar grubuna kronik her türlü hastalık dahil edildi. Antiagregan ve antikoagülan, yüksek dozda ya da düzenli NSAİİ tedavileri kullanımları soruldu. 4 haftayı geçen NSAİİ kullanımları uzun süreli ve düzenli kullanım olarak değerlendirildi. Kullanılan steroid antiinflamatuvarın düzenli kullanım varlığı soruldu. 4 hafta ve üzerinde kullanımlar düzenli kullanım olarak kabul edildi. Hastaların çoklu ilaç kullanımları soruldu. PPI hariç 2 ve üzerinde herhangi bir ilaç kullanan hastalar “çoklu ilaç kullanımı vardır” şeklinde kabul edildi. 18. soruda hastalara yatış süreleri boyunca üst GİS endoskopik işlemlerinden birinin (gastroskopi ve oral enteroskopi (çift balonlu endoskopi)) yapılıp yapılmadığı soruldu. Endoskopik işlemlerin GİS kanama sebepli yapılma durumu da değerlendirildi. Hastaların kullandığı medikal tedaviler öğrenildi. Hastaların evde kullandığı medikal tedaviler arasında PPI tedavisin var olup olmadığı, varsa eğer bu tedaviyi şikayeti olduğu zaman ya da düzenli mi kullanıyor sorusuna cevap arandı. Her gün ya da gün aşırı PPI kullananların düzenli PPI aldığı kabul edildi. PPI tedavisi kullanan hastaların da bu tedaviyi önerilen zamanda, yani sabah kahvaltısından 30-60 dk. önce, alıp almadığı soruldu. Son soruda ise hastalara H2 reseptör blokeri kullanım durumları soruldu. Hastalara yönelttiğimiz soruları içeren anket ve aydınlanmış onam formumuz ekte sunulmuştur

Uzun süreli PPI kullanım endikasyonları, asit ile ilişkili hastalıklardan GÖRH ve komplikasyonları ile GIS proflaksisi amaçlı kullanımlar olarak belirlendi. (82) (82) (83) (84)

PPI proflaksisi değerlendirilmesi için hastalar ‘yüksek riskli’, ‘orta riskli’, ‘düşük riskli’ olarak 3 risk grubuna ayrıldı. Risk grupları incelenen yayınlardaki ortak noktalara göre belirlendi. Risk faktörleri belirlendi. Yüksek ve orta riskli hastalar PPI proflaksisi alması

gereken, düşük riskli hastalar ise PPI profilaksisi gerekmeyen grup olarak değerlendirildi. (85) (86) (87) (88) (6) (89) (90) (91) (83) (84)

KAH ve SVH hastalarının çoğunun antikoagülan, antiagregan tedavi gerekliliği düşünülerek orta risk grubuna dahil edildi.

Diyabet, hipertansiyon, KBH, KOAH hastalıklarında peptik ülser görülme ihtimali normal popülasyona göre daha fazladır ancak tek başına yeterli olmadığı için bu hastalıklardan en az 2'sinin varlığı orta riskli gruba dahil edildi. (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100) (101) (102)

6.Çizelge: PPI profilaksisi için risk sınıflaması (6)

Yüksek risk	-Komplike peptik ülser öyküsü -Orta risk faktörlerinden 2'den fazlasına sahip olmak
Orta risk	-Komplike olmamış peptik ülser öyküsü -65 yaş ve üzeri -Yüksek doz ya da düzenli NSAİİ kullanmak -Eş zamanlı aspirin, antikoagülan, antiagregan, steroidlerin kullanımı -Kororbit hastalıklardan tek başına KAH veya SVH'ye sahip olmak ya da -KBH, KOAH, DM ve HT'den en az 2 sine sahip olmak(diğer kororbit hastalıklar olarak gruplandırıldı)
Düşük risk	Risk faktörü yok

Hastaların hastanede yatarken yapılan endoskopileri ve eski endoskopileri incelendi. Grade B,C,D özofajiti, Barrett's Özofagusu ve büyük hiatal hernisi (3 cm ve üzerinde) hastalar uzun süreli ve devamlı PPI kullanım endikasyonu olan hastalar olarak kabul edildi.

Etki büyüklüğü = 0.15, $\alpha = 0.05$, Power (1- β) = 0.95 için PASS 11 programı ile güç analizi yapıldığında örneklem büyüklüğü 578 olarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi belirlenmiştir. Çok değişkenli analizlerde lojistik regresyon modeli kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4.BULGULAR

Yatan hasta servislerinde yatış öncesi mevcut tedavilerindeki PPI'ler ile hastaların PPI profilaksi alma gereksinimlerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada toplam 569 hasta değerlendirildi. 9 hasta veri eksikleri sebebi ile değerlendirmeye alınmadı. Tüm veriler 569 hasta üzerinden hesaplanarak elde edildi.

Hastalarımızın yaş dağılımları incelendi. Yaş verilerimiz 25.-75. persentil değerlerine göre hesaplandı. Medyan değerimiz 61'di. Hastalar 65 yaş ve üzeri, 64 yaş ve altı olarak kategorize edildi. 65 yaş ve üzeri toplam 235 hasta (%41.3), 64 yaş ve altı 334 (%58.7) hasta vardı. Hastalarımızın 304'ü (%53.4) erkek, 265'i (%46.6) kadındı.

Hastalarımızın 437'si (%76.8) sigara kullanmıyor, 132'si (%23.2) sigara kullanmaktaydı.

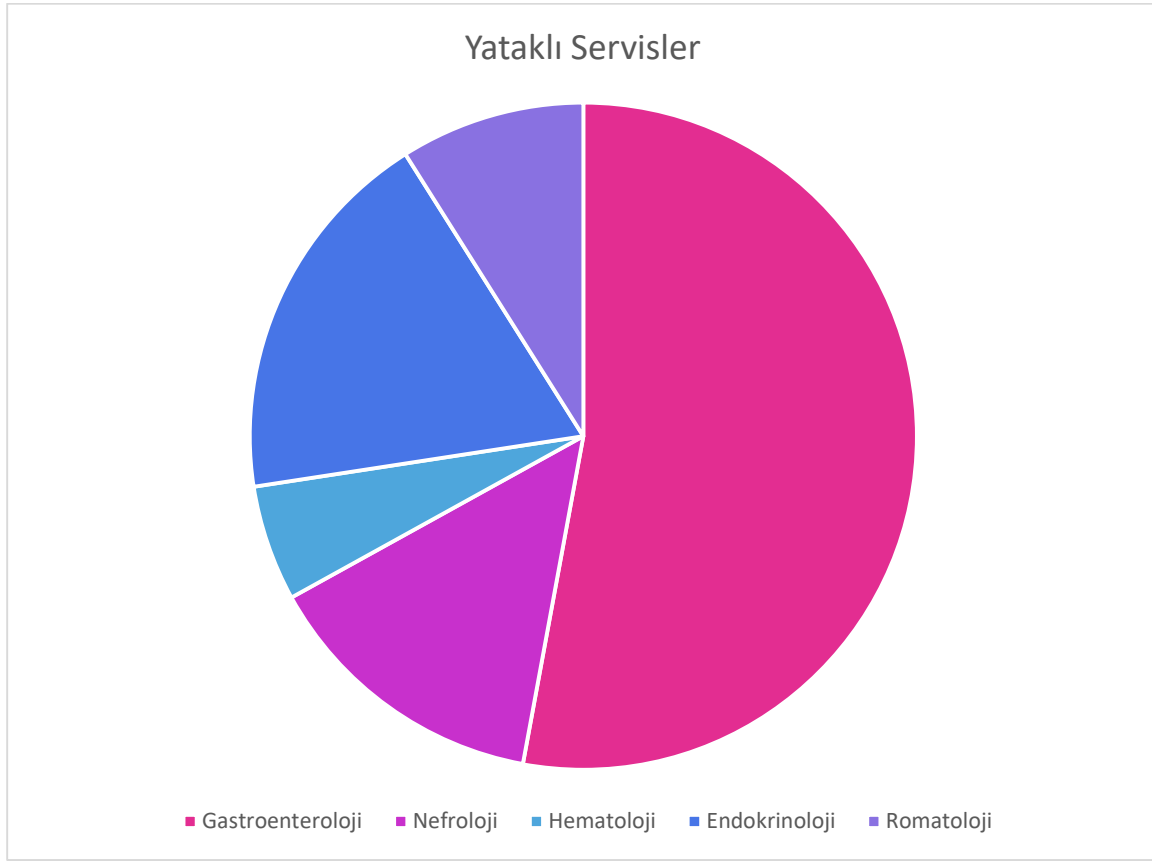
543(%95.4) hastanın alkol kullanımı yoktu, 26 (%4.6) hasta ise alkol kullanmaktaydı.

7.Çizelge: Hastaların demografik verileri tablosu

	Sayı	n (%)*
Yaş		
65 yaş ve üzeri	235	(41.3)
64 yaş ve altı	334	(58.7)
Medyan yaş	61	
Cinsiyet		
Kadın	265	(46.6)
Erkek	304	(53.4)
Sigara kullanma durumu		
Sigara kullanan	132	(23.2)
Sigara kullanmayan	437	(76.8)
Alkol kullanma durumu		
Alkol kullanan	26	(4.6)
Alkol kullanmayan	543	(95.4)
Toplam	569	(100)

Toplam 569 (%100) hastanın 301'i (%52.9) gastroenteroloji, 80'i (%14.1) nefroloji, 32'si (%5.6) hematoloji, 105'i (%18.5) endokrinoloji, 51'i (%9) romatoloji servisinde yatmaktaydı.

3.Çizim: Hastaların tedavi aldığı yataklı servislerin grafiği



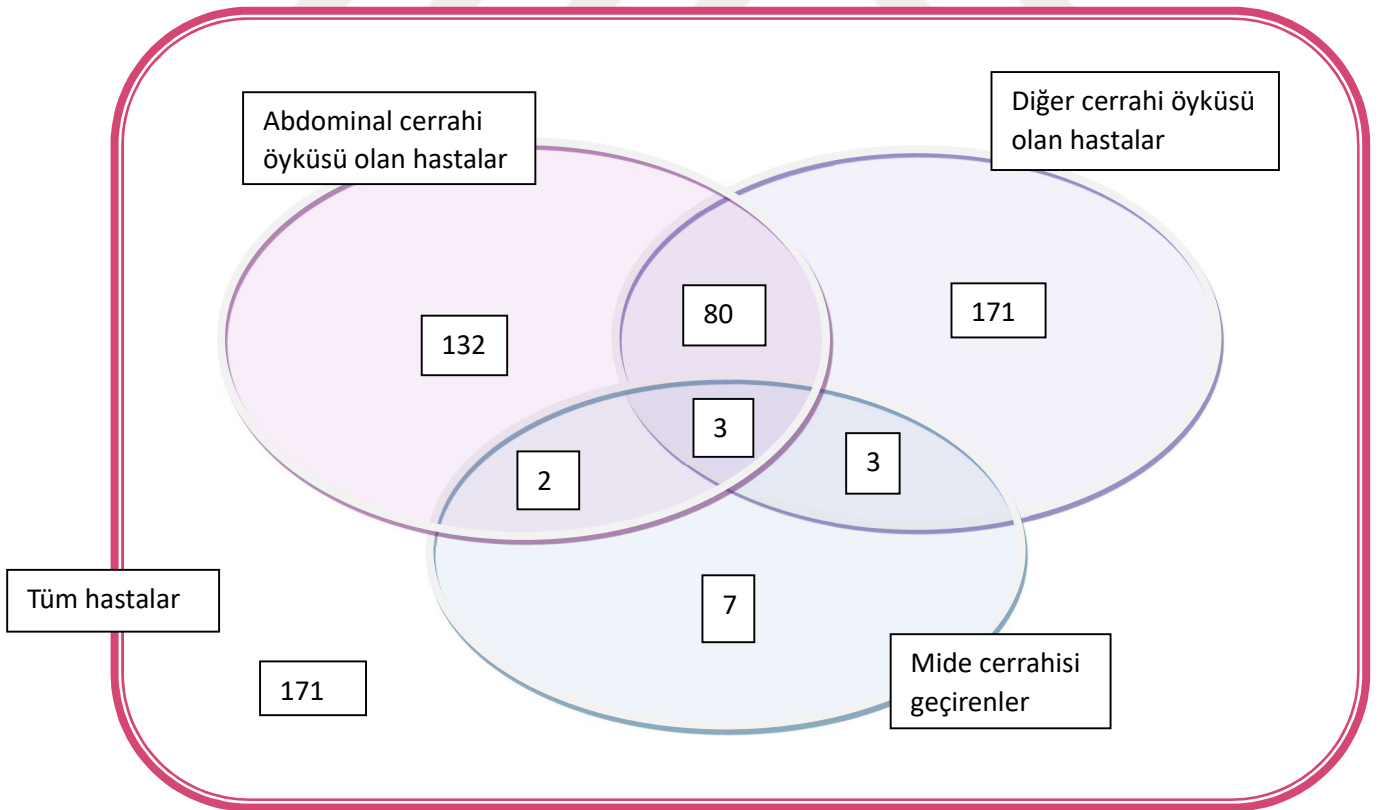
Hastaların 15'inde (%2.6) mide operasyonu geçirme öyküsü vardı. Bu hastaların 5 tanesinde (%0.87) mide cerrahisini de kapsayan abdominal cerrahi öyküsü vardı. Toplamda 217 hasta (%38.1) her hangi bir abdominal cerrahi anamnezine sahipti. Toplam 352 hastanın (%61.9) ise abdominal cerrahi öyküleri yoktu. Abdominal cerrahi öyküsü olan 217 hastanın 18'inde(%8.2) ürolojik cerrahi, 3'ünde (%1.3) splenektomi, 13'ünde (%5.9) umblikal herni, 44'ünde (%20.2) TAH+BSO ve diğer jinekolojik cerrahi operasyonlar, 19'unda (%8.7) parsiyel ya da total kolon rezeksiyonu, 43'ünde (%19.8) apendektomi, 45'inde (%20.7) sezaryen doğum cerrahisi, 58'inde (%26.7) kolesistektomi 21 (%9.6) hastada ise diğer abdominal cerrahi öyküleri vardı.

8.Çizelge: Mide cerrahisi tablosu

Mide cerrahisi öyküsü	Sayı	n (%)*
Var	15	(2.6)
Yok	554	(97.4)
Toplam	569	(100)

9.Çizelge: Abdominal cerrahi öyküsü olanların geçirdiği cerrahi çeşitlerinin tablosu

Abdominal cerrahi öyküsü	Sayı	n (%)*
Ürolojik cerrahi	18	(3.1)
Splenektomi	3	(0.5)
Umbilikal herni	13	(2.3)
TAH+BSO ve diğer jinekolojik cerrahi operasyonlar	44	(7.7)
Parsiyel ya da total kolon rezeksiyonu	19	(3.3)
Apendektomi	43	(7.5)
Sezaryen doğum cerrahisi	45	(7.9)
Kolesistektomi	58	(10.2)
Diğer abdominal cerrahiler	21	(3.7)
Toplam	217	(38.1)



4.Çizim: Hastaların geçirilmiş tüm cerrahi operasyonların şematik değerlendirilmesi

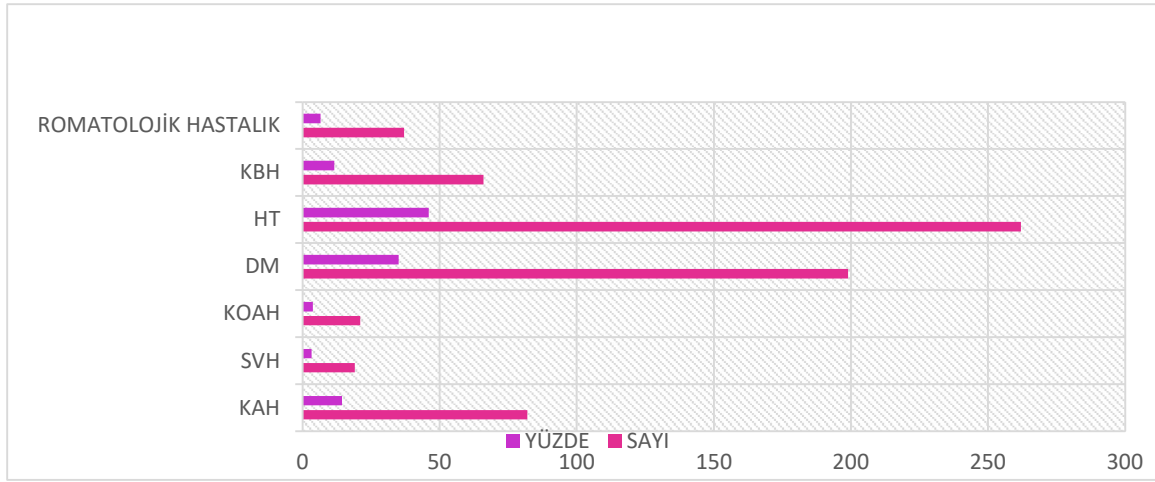
Abdominal cerrahi haricinde geçirilen minör ya da majör cerrahi öyküsü olan 257 (%45.2) vardı. Geçirilmiş herhangi bir cerrahi operasyon öyküsü olmayan 178 hasta vardı. Toplam popülasyonun %31.2'sine denk gelmekteydi.

Hastalarımızın geçmişteki peptik ülser öyküleri sorulduğunda toplam 51 (%9) hastanın peptik ülser öykülerinin var olduğu öğrenildi. Peptik ülser komplikasyonu sorulduğunda kanama geçiren 30 (%5.3) hasta vardı. Hastane yatışında yapılan endoskopik veriler ve hasta beyanları sonucunda aktif peptik ülseri olan 33 (%5.8) kişi saptandı.

10.Çizelge: Peptik ülser ve peptik ülser kanaması öyküleri ve aktif peptik ülseri olan hastaların tablosu

	Sayı	n (%)*
Peptik ülser öyküsü		
Var	51	(9)
Yok	518	(91)
Peptik ülser kanaması öyküsü		
Var	30	(5.3)
Yok	539	(94.7)
Aktif peptik ülseri olanlar		
Var	33	(5.8)
Yok	536	(94.2)
Toplam	569	(100)

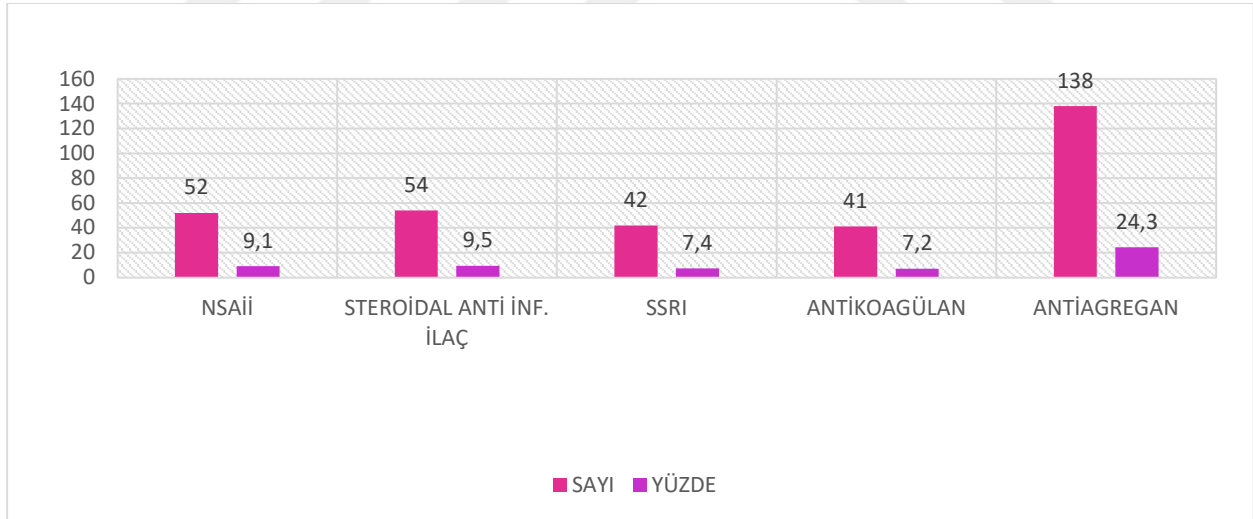
Hastaların komorbid hastalıkları incelendi. Tüm bu hastalıkları toplam popülasyonu temsil eden 569 kişi üzerinden değerlendirildi. KAH'si olan 82 (%14.4), SVH öyküsü olan 19 (%3.3), KOAH'si olan 21 (%3.7), DM'si olan 199 (%35), HT'si olan 262 (%46), KBH'si olan 66 (%11.6), romatolojik hastalığı olan 37 (%6.5) hasta vardı. Bu hastalıklar haricinde herhangi bir hastalığı olan 322 (%56.6) hasta vardı. Risk gruplarımızı belirlerken kullandığımız KBH, DM, HT, KOAH hastalıklarından 2 ve daha fazlasına sahip olan hasta grubu ise 181 (%31.8) hastadan oluşmaktaydı.



5.Çizim: Hastaların ek hastalıklarının grafiği

Toplam 138 (%24.3) hasta aspirin ve klopidoğrel başta olmak üzere anti-agregan tedavi almaktaydı. Bunların 116'sında (%20.38) aspirin, 38'inde (%6.6) klopidoğrel kullanımı vardı. Hem aspriin hem klopidoğrel kullanan 16 (%2.8) hasta vardı. Antikoagölan toplam 41 (%7.2) hasta vardı.

Düzenli ya da yüksek dozda NSAİİ kullanan toplam 52 (%9.1) hasta vardı. Steroid kullanan 54 (%9.5) hasta, SSRI kullanan ise 42 (%7.4) hasta var.



6.Çizim Hastaların kullandığı medikal tedavilerin grafiği

Toplamda 2 ilaç ve üzeri kullanımı olan 412 (%72.4) hasta vardı.

Servise üst GİS kanama şüphesi ile yatan 90 (%15.8) hasta vardı. Bunların 21 (%3.7) tanesini varis kanaması oluşturmaktaydı. Kalan 69 (%11.9) hasta varis dışı üst GİS

kanamayı. Endoskopik olarak peptik ülser kanaması tespit edilen 68 (%11.9) hastanın 30'uydu. (%5.3)

Serviste yatan hastaların farklı sebeple toplamda 141'ine (%24.8) yatış esnasında üst GİS endoskopisi yapıldı. Kalan 428 (%75.2) hastanın ise endoskopi ihtiyacı olmadı.

Yatış öncesi kullandığı medikal tedaviler arasında PPI olan toplam 270 (%47.5) hasta, PPI kullanmayan ise 299) hasta vardı. PPI alan 270 hastanın 185 (%68.5) tanesi bu tedaviyi düzenli almaktaydı. Şikayeti olduğunda kullananların sayısı ise 85'ti (%31.5). 173 (%64.1) hasta PPI tedavisi kullanırken doğru zamanda (en uzun açlık süresi sonrası yapılacak ilk öğünden 30-60 dk önce) almakta, 97 (%35.9) hasta ise uygun zamanda almamaktadır.

11.Çizelge: Hastaların PPI kullanım durumları tablosu

	PPI kullanan		PPI kullanmayan
	Düzenli	Şikayeti oldukça	
Sayı	185	85	299
n(%)	(32.5)	(14.9)	(52.5)
Toplam	569 (100)		

Yatan hastaların yatış öncesi tedavilerinde sadece dört hasta H2 reseptör blokleri kullanmaktadı.

PPI kullanan 270 hastanın 127'si (%47.9) erkek, 138'i (%52.1) kadındı. Sigara kullanan 132 hastanın 59'u (%44.7) PPI almakta, 73'ü (%55.3) almamaktaydı. Alkol kullanan 26 hastanın yarısı PPI almakta, yarısı almamaktaydı. Cinsiyet, sigara kullanımı ve alkol kullanımı ile PPI kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Peptik ülser anamnezi ve peptik ülser komplikasyonu olan hastalar, olmayanlara göre PPI tedavisini daha çok kullanmaktaydı. Aktif peptik ülseri olan hastalar ile olmayanlarda PPI kullanım oranları açısından anlamlı bir ilişki saptamadık.

12.Çizelge: PPI kullanımı ve peptik ülser öyküsü, peptik ülser komplikasyonu, aktif peptik ülser durumu ilişkisi tablosu

	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	P
Peptik ülser öyküsü				0,006
Var	51 (100)	34 (66.7)	17 (33.3)	
Yok	518 (100)	236 (45.5)	282 (54.5)	
Peptik ülser komplikasyonu				0,048
Var	30 (100)	20 (66.6)	10 (33.4)	
Yok	539 (100)	250 (46.3)	289 (53.6)	
Aktif peptik ülser				0,257
Var	33 (100)	12 (36.4)	21 (63.6)	
Yok	536 (100)	258 (48.1)	278 (51.8)	

KAH'ı olan 82 hastanın 49'u PPI kullanmakta, 33 tanesi kullanmamaktaydı. PPI kullanımı ile KAH'ı olması arasında anlamlı bir ilişki vardı. SVH'i olan 19 hastanın 10'u PPI kullanmaktaydı, 9'u almamaktaydı. SVH açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Risk grupları için kullandığımız diğer komorbid hastalıklar tanımlamasına uyan 181 hastanın 112'si PPI kullanmakta, 69'u kullanmamaktaydı.

13.Çizelge: KAH, SVH ve diğer komorbid hastalıklarla, PPI kullanımı ilişkisi tablosu

	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	p*
KAH				0,017
Var	82 (100)	49 (59.7)	33 (40.3)	
Yok	487 (100)	221 (45.4)	266 (54.6)	
SVH				0,821
Var	19 (100)	10 (52.6)	9 (47.4)	
Yok	550 (100)	260 (47.2)	290 (52.7)	

Diğer komorbid hastalıklar	181 (100)	112 (61.8)	69 (38.2)	<0.01
Var	388 (100)	158 (40.7)	230 (59.3)	
Yok				

*Kİ-kare testi

Antiagregan alan 138 hastanın 84'ü PPI kullanmakta, 54'ü kullanmamaktaydı ($p<0.01$). Aspirin kullanan 116 hastanın 69'u PPI kullanmakta ve aspirin alan hastalar almayanlara göre anlamlı derece yüksek PPI kullanmaktaydı. Aynı durum klopidogrel başta olmak üzere diğer antiagreganları kullananlar için geçerli değildi. Antikoagülan tedavi alan 41 hastanın 29'u PPI kullanmakta, 12'si kullanmamaktaydı. Klopidogrel tedavisi alan 38 hasta ayrıntılı incelendiğinde hastaların 7 tanesi pantoprazol, 5 tanesi esomeprazol, 10 tanesi lansoprazol, 3 tanesi de rabeprazol kullanmaktaydı. Hastalardan 5 tanesinin reçetesiz PPI aldığı ve isimlerini de bilmediği için PPI etken maddesine ulaşılamadı. Hastalardan 8 tanesi ise PPI profilaksisi almamaktaydı.

14.Çizelge: PPI kullanımı ve antiagregan, antikoagülan ilaçlarla ilişkisi tablosu

	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	p
Antiagregan kullanan				<0.01
Var	138 (100)	84 (60.8)	54 (39.2)	
Yok	431 (100)	186 (43.2)	245 (56.8)	
Aspirin kullanan	116 (100)	69 (59.4)	47(50.6)	0.005
Antikoagülan	41(100)	29 (70.7)	12 (29.3)	0.003

NSAİİ kullanan 52 hastanın 35'i PPI almakta, 17'si almamaktaydı. Steroidal antiinflatuvar kullanan 54 hastanın 39'u PPI kullanmaktaydı.

15.Çizelge: PPI kullanımı ve NSAİ ve steroidal antiinflatuvar ilaçlarla ilişkisi tablosu

	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	p
NSAİ kullanımı				0.04
Var	52 (100)	35 (67.3)	17 (32.7)	
Yok	517 (100)	235 (45.4)	282 (54.5)	
Steroid antiinflatuvar kullanımı olan	54 (100)	39 (72.2)	15 (27.8)	<0.01

Mide operasyonu geçiren 15 hastanın 9'u (%60) PPI almakta, 6'sı (%40) almamaktaydı. Abdominal cerrahi geçiren 217 hastanın PPI kullanımları ile cerrahi olmalarının ya da cerrahi çeşitlerinin herhangi bir ilişkisi tespit edilmedi.

Özofajiti olan veya büyük sliding hiatal hernisi olan 123 (%21.6) hasta devamlı PPI kullanım endikasyonu olan GÖRH olarak tanımlandı. Bu gruptaki hastaların 60'ı (%48.8) PPI almakta 63'ü (%51.2) almamaktaydı. GÖRH ile PPI alma arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. P değeri 0.760 idi.

Hastalar PPI proflaksisi endikasyonu açısından risk gruplarına ayrıldı. Risk gruplarına göre PPI kullanım durumları belirlendi. Risk grupları ile PPI kullanımları korelasyon göstermekteydi. Yüksek risk grubu orta risk grubuna, orta risk grubu düşük risk grubuna göre daha çok PPI kullanmaktaydı.

16.Çizelge: PPI proflaksisi gerekliliğinin belirlendiği risk grupları tablosu

Risk grupları	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	p
Düşük riskli	188 (100)	49 (26)	139(74)	<0.01
Orta riskli	196 (100)	107 (54.6)	89 (45.4)	
Yüksek riskli	185 (100)	114 (61.6)	71 (38.4)	

Orta ve yüksek riskli grubun PPI profilaksisi alması önerilmektedir. Bu gruplar birleştirildiğinde ortaya çıkan tablo şu şekildedir.

17.Çizelge: PPI profilaksisi gerekliliği tablosu

Risk grupları	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	P
PPI profilaksisine gerek var	381 (100)	221 (58)	160 (42)	<0.01
PPI profilaksisine gerek yok	188 (100)	49 (26)	139 (74)	

Hastanemize üst GİS kanama sebebiyle başvuran ya da yatarken üst GİS kanama geçiren toplam 90 hasta vardı. Bunların 21 tanesi özofagus varis kanamasıydı. Geri kalan 69 hasta PPI profilaksisi alma gereksinimi açısından incelendi. Üst GİS kanama ile gelen hastaların çoğunda PPI profilaksisi endikasyonu olmasına rağmen bu hastaların neredeyse yarısı PPI kullanmamaktaydı. Kanama ile gelen grupta profilaksi gerekmeyenlerin sayısı oldukça düşük olduğu için bu grubun istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

18.Çizelge: Non-variköz üst GİS kanamalı hastaların profilaksi gerekliliği ve PPI kullanımları durumu tablosu

Üst GİS kanama ile gelen hastalardan	Toplam sayı n(%)	PPI kullanan	PPI kullanmayan	P
PPI profilaksisine gerek var	60 (100)	32 (53.3)	28 (46.7)	0.151
PPI profilaksisine gerek yok	9 (100)	2 (22.2)	7 (77.8)	

Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda evde PPI kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yaşı, NSAİİ kullanımı, antikoagölan kullanımı, PÜ öyküsü, PÜ kanama ve KAH bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu parametrelerin evde PPI kullanımı üzerinde etkilerini belirlerken karıştırıcı (confounding factor) etkileri ortadan kaldırmak amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Çoklu regresyon analizi sonucunda yaşı, NSAİİ kullanımı, antikoagölan kullanımı ve PÜ öyküsü evde PPI kullanımı için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

19.Çizelge: PPI profilaksisi gerekliliği açısından kullanılan risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi tablosu

	Tek deęişken OR(%95 GA)	p	Çok deęişken aOR(%95 GA)	p
Yaşı				
65 yaşı ve üzeri	1.99 (1.42-2.79)	<0.001	1.71 (1.19-2.45)	0.003
64 yaşı ve altı	1.0		1.0	
NSAİİ				
Var	2.47 (1.34-4.52)	0.003	2.41(1.28-4.53)	0.006
Yok	1.0		1.0	
Antikoagölan				
Var	2.87 (1.43-5.76)	0.003	2.55 (1.24-5.25)	0.011
Yok	1.0		1.0	
Geçirilmiş PÜ öyküsü				
Var	2.39 (1.30-4.38)	0.005	2.50 (1.32-4.70)	0.005
Yok	1.0		1.0	
PÜ Komplikasyonu				
Var	0.839 (0.40-1.76)	0.643	0.45 (0.19-2.34)	0.057
Yok	1.0		1.0	
KAH				
Var	1.78 (1.11-2.87)	0.017	1.41 (0.85-2.34)	0.181
Yok	1.0		1.0	

OR: Odds Ratio

aOR: Adjusted Odds Ratio

%95 GA: %95 Güven Aralığı



5.TARTIŞMA

Dünyamız üzerindeki nüfus giderek yaşlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre artık 18-65 yaş arası genç popülasyon olarak nitelendirilmiştir. (103) Çalışmamızda hastaneye yatışı yapılan hastaların yaşı medyan 61'di. Genç nüfusun sonuna yaklaşan bir yaşı. Ülkemiz de TÜİK'in verilerine göre yaşlanmakta ancak halen genç bir nüfusa sahip olduğumuz göze çarpmaktadır. 1935'te medyan yaş 21 iken 2021'de 33'e kadar yükselmiştir. (104) Bu değerlere bakılınca bizim çalışma yaptığımız popülasyonun yaş ortalamasının epey üzerinde kaldığını görmekteyiz. Bu durum bize yaş ortalaması arttıkça ek hastalıkların, hastaneye yatışların fazlaştığını düşündürmektedir.

Ülkemizde TÜİK verilerine göre kadın erkek oranı neredeyse eşittir. Çalışma popülasyonumuzda kadınların erkeklere göre %6.8 daha az olduğu belirlendi.

İstanbul Tıp Fakültesi tarafından Sağlık Bakanlığı'nın iş birliği ile 15 ilde, 540 merkezde, 26.499 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen TURDEP-2 çalışmasından elde edilen verilere göre sigara içenlerin oranının son 12 yılda %30'dan %17.3'e gerilediğini görmekteyiz. (105) Ancak çalışma grubumuzda sigara içenlerin oranı %23.2 idi. Ülkemiz verilerine göre sigara kullananların hastaneye yatışının daha fazla olduğunu göstermektedir.

Türk Kardiyoloji Derneğinin TEKHARF çalışmasında yetişkin örneklemin %19.5'unun (erkeklerin %35'i, kadınların %4.2'si) alkollü içki kullandığını bildirmiştir. (106) Çalışma popülasyonumuzda ise 26 (%4.6) hasta alkol kullanmaktaydı. Ülke ortalamasının oldukça altında kalan bir rakam olarak görülmektedir.

Peptik ülser insidansı etyolojisine göre dünya üzerindeki her toplumda farklılık göstermektedir. Avrupa ve ABD'de enfeksiyöz nedenlerle oluşan PÜ azalmakta iken medikal tedaviler sonucu oluşan ülserler artış göstermekte; enfeksiyöz sebeplere bağlı oluşan peptik ülserler ise az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen sık görülmektedir. (38) (24) Peptik ülser öyküsü olan hastalarımızın oranı %9'du. Literatürde peptik ülser insidansı %0.2 ile %29 arasında değişmektedir. (107) (108) (109) (110) (111) (112) Popülasyonumuzun PÜ öyküsü literatürle benzerlik göstermektedir.

Peptik ülser komplikasyonları hastaneye ulaşmanın kolaylığı, peptik ülserlerin etkin tedavi edilmesi ile giderek azalmıştır. Hatta perforasyon, penetrasyon, gastrik çıkış obstrüksiyonu artık neredeyse görülmemektedir. Ancak kanama görülmeye devam etmektedir. Artan çoklu ilaç tedavisi, NSAİİ ve antiagregan-antikagülan ilaçların artan yaş ve komorbid hastalıklar

sebebi ile daha sık kullanılmaları kanama komplikasyonunu arttırabilmektedir. Lanas ve arkadaşlarının İspanya’da 1996-2006 yılları arasındaki Üst GİS kanamalarını inceledikleri çalışmada; üst GİS ülser kanaması ve perforasyonu nedeniyle hastaneye yatışların 100.000 kişi yılı başına görülme sıklığının zamanla azalmış olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla 1996’da 54,6 ve 3,9’dan 2005’te 25,8 ve 2,9’a) (113) Finlandiya’da yapılan bir çalışmada ise 2000-2008 yılları arası PÜ’lü hastalar takip edilmiş, komplikasyonlar ve etyoloji açısından incelenmiştir. Mide ve duodenal peptik ülserlerin tüm komplikasyonlarının, özellikle de kanamaların görülme sıklığının azaldığı saptanmıştır. (114) Başka bir makalede ise peptik ülser komplikasyonu görülme oranı %2-5 olarak belirtilmiştir. (115) Çalışmamızda peptik ülser komplikasyonu olarak sadece kanama tespit edilmiş olup, çalışma grubumuzun %5.3’lük bölümünü (30 hasta) oluşturmaktaydı. Yukarıdaki çalışmalardaki oranlardan hafif yüksek bir sayıya ulaştık.

Hastaların komorbid hastalıkları incelendi. Tüm bu hastalıkları toplam popülasyonu temsil eden 569 kişi üzerinden değerlendirildi. Hastaların %14.4 KAH’ı vardı. Türk Kardiyoloji Derneği’nin verilerine göre 1990 yılında yapılan araştırmada erişkin popülasyonda koroner kalp hastalığı görülme oranı %3.8’di. 2017 yılında yayınlanan TEKHARF çalışmasında da koroner kalp hastalığı görülme sıklığı erkeklerde %13.9, kadınlarda %12.1 olarak tespit edilmiştir. Yaşam tarzının değişmesi ve yaşam beklentisinin uzaması ile orantılı olarak koroner kalp hastalığının yıllık yaklaşık %3 artacağı ön görülmüştür. (116) (106) Popülasyonumuzdaki koroner kalp hastalığı görülme yüzdesi Türk toplumu ile benzer rakamlardadır.

Aderinto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Afrika’da serebrovasküler hastalık görülme insidansı yıllık 100.000 kişi başına 316 bilgisi verilmiştir. (117) Quin Zhu ve arkadaşlarının 2021’de 40 yaş üzeri bireyleri incelediği bir prevelans çalışmasında SVO prevelansı %4.5 olarak saptanmıştır. (118) Çalışma popülasyonumuzda SVH öyküsü olan 19 (%3.3) hasta vardı. SVO prevelansımız çalışmalar ile benzerlik gösteren bir aralıktaydı.

2019’da Mehdi Varmagani ve arkadaşlarının dünyadaki prevelansı inceledikleri meta analizde KOAH görülme sıklığı erkeklerde %15,70 (%13,80-18,59) ve kadınlarda %9,93 (%8,73-11,13) olarak saptanmış. Tüm DSÖ bölgeleri arasında en yüksek prevalans Amerika Bölgesi’nde (%14,53), en düşük prevalans ise Güneydoğu Asya Bölgesi/Batı Pasifik Bölgesi’nde (%8,80) kaydedilmiş. (119) Türk Toraks Derneği ise KOAH prevelansının dünyanın farklı bölgelerinde %5 ile %20, Türkiye’de ise %19.2 olduğu bilgisini paylaşmıştır. (120) (121) Çalışmamızda KOAH’ı olan 21 (%3.7) hasta vardı. Türkiye verilerine göre

çalışma grubumuzdaki prevalans oldukça düşük olarak bulundu. Sigara ve KOAH'ın yakın ilişkisi düşünüldüğünde %3.7'nin üzerine tanı almamış bir çok hasta olabileceği öncelikle düşünüldü.

TURDEP-2 verilerine göre ülkemizde diyabet sıklığı %13.7 olarak saptanmıştır. (105) CREDİT çalışmasında diyabetin genel prevalansının %12,7 olduğunu tespit etmişlerdir. (122) Çalışmamızda 199 (%35) hastanın DM'si vardı. Bu durum bize diyabetik hastaların daha çok hastaneye yattığını göstermektedir.

Hastaların 262 tanesinde (%46) esansiyel hipertansiyon vardı. Yine TURDEP-2'de hipertansiyonun görülme sıklığı %31.4 olarak saptanmıştır. (105) CREDİT çalışmasının 4 yıllık takibinde Türkiye'de hipertansiyon görülme oranının %21,4 olduğu ve bu oranın 65 yaş üstü bireylerde %43,4'e kadar çıktığı görülmüştür. (122) Çalışma verimiz diyabette olduğu gibi hipertansif hastaların hastaneye yatışlarının fazla olduğunu desteklemektedir. Ayrıca yaşla artan hipertansiyon sıklığı nedeniyle, medyan yaşın 61 olarak hesaplandığı çalışma popülasyonumuzda hipertansiyonun beklenen aralığa yakın olduğu da düşünülebilir.

TURDEP-2'de toplumun %2.6-3.4'ünde kronik renal yetersizlik olduğu saptanmıştır. (105) ABD'de, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) 1999-2004 verilerinin sonuçlarına göre, evre 1-4 KBH prevalansı %13,1 saptanmış. (123) Türk Nefroloji Derneğinin de desteği ile yapılan CREDİT çalışmasında 18 yaş üzeri taranan toplumda KBH prevalansı %15,7 saptanmıştır. (122) KBH'si olan 66 (%11.6) hasta vardı. Çalışma grubumuzda KBH diğer prevalans çalışma grubu sonuçları ile benzer sıklıktaydı.

Romatolojik hastalığı olan 37 (%6.5) hasta vardı. Bu hastalıklar haricinde herhangi bir hastalığı olan 322 (%56.6) hasta vardı. Risk gruplarımızı belirlerken kullandığımız KBH, DM, HT, KOAH hastalıklarından 2 ve daha fazlasına sahip olan hasta grubu ise 181 (%31.8) hastadan oluşmaktaydı. Hiç ek hastalığı olmayan ise 86 (%15) kişi vardı.

Hastaların demografik verileri ve mevcut ek hastalıkları incelendiğinde 569 kişilik çalışma popülasyonumuzun aslında toplumun geneline yakın aralıkta değerlere sahip olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum elde ettiğimiz sonuçların ve yaptığımız yorumların güvenilirliğini arttırmaktadır. Çalışma grubumuz toplumun küçük bir örneği olmaya aday bir gruptu.

Hastaların ilaç kullanım durumları incelendiğinde çalışmamız için risk gruplarını belirlemede kullanılan tedaviler değerlendirildi. Bunların başında NSAİİ'ler gelmekteydi. 569 hastada düzenli ve yüksek doz NSAİİ kullanımı %9.1 olarak tespit edildi. NSAİİ ilaçların

dünyadaki yaygın kullanımı düşününce %9.1 düşük bir sayı olarak görünebilir ancak NSAİ ilaçlar çoğu hasta tarafından kısa süreli ve düşük dozlarda kullanılmaktadır. 65 yaş üstü kişiler arasında NSAID kullanımına ilişkin bir anket, %70'inin haftada en az bir kez NSAID aldığını ve bunların yarısının her gün bir NSAID aldığını gösterdi. (124) (125)) Almanya'da yapılan bir araştırmada ise analjezik kullanımı %21 olarak saptanmış. Reçeteli kullanımlar aynı kalmıştır. (126) İspanya'da 2018'de yayınlanan bir çalışmada aile hekimliği sisteminden rastgele hastalar seçilmiş ve ilaç kullanımları sorgulanmıştır. Aspirin dışı NSAİİ kullanımı kadınlarda %38, erkeklerde %22 bulunmuştur. Özel popülasyonlarda da NSAİİ kullanımları değerlendirilmiştir. Örneğin COVID-19'lu hastalarda %19 civarında NSAİİ kullanımı saptanmıştır. (127) ABD'de 1988-1994 yılları arasında 16554 hasta incelenmiş, aspirin dahil NSAİİ kullanım oranı %16 olarak tespit edilmiş. Devamında 1999-2004'te de 13744 hasta incelenmiş, aspirin dahil NSAİİ kullanımı %26.1 olarak tespit edilmiş. Reçetesiz NSAİİ kullanımının da giderek arttığı saptanmış. (128)

Toplam 138 (%24.3) hasta aspirin ve klopidoğrel başta olmak üzere anti-agregan tedavi almaktaydı. Bunların 116'sında (%20.38) aspirin, 38'inde (%6.6) klopidoğrel kullanımı vardı. Hem aspriin hem klopidoğrel kullanan 16 (%2.8) hasta vardı. KAH (%14) ve SVH (%3.5) olan bir hasta popülasyonunda aspirin kullanan bireylerin daha fazla olduğunu görmekteyiz. İspanya'daki prevelans çalışmasında aspirin kullanımının yaşla arttığı, erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu, yaşla birlikte bu oranların %1,7'den (<45 yaş) %12,4'e (≥75 yaş) çıktığı görülmüştür. (127) ABD'de yapılan çalışmada reçetesiz kullanımların fazlalaştığı tespit edilmiş olup %20 olan aspirin kullanımının bir kısmının reçetesiz olabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Dünyada warfarinden başka yeni nesil oral antikoagülanların kullanımından sonra özellikle kardiyak cerrahiler sonrasında hekimler tarafından bu ilaç grupları tercih edilmektedir.

Çalışma grubumuzda antikoagülan kullanan toplam 41 (%7.2) hasta vardı.

Glokokortikoidler yaklaşık 60 yıldır hekimve hastaların kullanımına sunulan ilaçlardır. Ön planda romatizmal hastalıklarda uzun süreli ve sık kullanımları mevcuttur. (129) Çalışma grubumuzda steroid kullanan 54 (%9.5) hasta vardı. 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada genel popülasyonun %1-3'ünün uzun zamanlı oral glukokortikoid kullandığı bilgisi verilmiştir. (129) 2000 yılında Birleşik Krallık'ta yapılan geniş bir kohortta 18 yaş üzeri 244.235 oral kortikosteroid kullanıcısı incelenmiş, 1,6 milyondan fazla oral kortikosteroid reçetesi verilmiş. Herhangi bir zamanda, toplam yetişkin popülasyonunun %0,9'u oral kortikosteroid kullandığı tespit edilmiş. En yüksek kullanım %2,5 ile 70 ila 79 yaş

arasındaki kişilerde tespit edilmiş. Birleşik Krallık kohortunda en sık endikasyon üst solunum yolu inflamasyonu ve enfeksiyonu olarak saptanmış. Bu kohortta tüm oral steroid kullanımları dahil edilmiş ve uzun süreli kullanımlara bakılmamıştır. (130) ABD’de 2013 yılında yapılan bir çalışmada ise 20 yaş üzeri hastalar rastgele incelenmiş. Görüşülen 20 yaş ve üzeri 26.248 kişiden 356’sı halihazırda oral glukokortikoid kullandığını bildirmiş ve ABD genel nüfusunun %1,2’sini temsil ettiği sonucuna ulaşılmış. (131) Çalışma grubumuzda kortikosteroid kullanımının yüksek olmasının sebebi; ileri yaş, komorbid hastalığı çok olan bir grupta çalışmamız ve romatoloji servisindeki hastaların da değerlendirmeye alınması olabilir.

Dünyada SSRI kullanan hastaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bir çok çalışmada bu doğrulanmıştır. Giderek artan depresyon, anksiyete gibi tanılar, hekimlere ulaşmada kolaylık, ilaçlara ulaşmada kolaylık, uzun süreli tedaviler bunların başında gelmektedir. (132)Örneğin Birleşik Krallık’ta 2008’de 36 milyon, 2018’de 70,9 milyon antidepresan reçetesi verildiği tespit edilmiş. 2016’da 64,7 milyon, 2017’de ise 67,5 milyon reçeteye yıllık bazda istikrarlı bir şekilde artış göstermiş. (133) Dünyada olduğu gibi benzer durum ülkemizde de vardır. Çalışmamızda da SSRI kullanan 42 (%7.4) hasta vardı.

Özofajiti olan ya da büyük sliding hiatal hernisi olan 123 (%21.6) hasta GÖR hastası olarak kabul edildi, bu hastaların yarısı PPI almaktaydı. GÖRH prevelans ve epidemiyoloji araştırmasında endoskopik özofajit ve/veya anormal asit maruziyetine veya 24 saatlik pH testlerinden pozitif semptom ilişkisi olasılığına dayalı olarak hastaların %66’nda GÖRH tespit edilmiş. (134)Yaşları 16-89 arasında değişen 275 hastada 3 yıl süre ile semptom anketleri, endoskopi ve özofagus biyopsileri, özofagus motilitesi, 24 saatlik ayaktan özofagus pH monitorizasyonu kullanılarak incelenmiş ve 2013 yılında yayınlanan çalışmada, hastaların %40’ında erozif olmayan reflü hastalığı ve %19’nda erozif özofajit saptanmış. (135)GÖRH yüzdemiz yapılan diğer çalışmalara göre düşük sonuçlanmıştır. Bu sonuç çalışmamızda incelediğimiz verilerin sadece endoskopik veriler üzerinden incelendiği için %21.6 çıkmış olabilir. Eğer hasta semptomlarını sorgulayan, manometri ve motilite testlerini de içeren bir inceleme yapsaydık GÖR hastalarının yüzdesi çok daha yüksek sayılarda olabilirdi. Reflü hastalarının incelenmesi konusunda çalışmamız eksik kalmıştır.

PPI’lar ülkemizde ve dünyada kullanımı giderek artan ilaçların başındadır. Danimarka’da 2016 yılında yayınlanan ülke çapında PPI kullanımının araştırıldığı bir çalışmada 2002 ile 2014 yılları arasında PPI reçete edilen 1.617.614 hasta tespit edilmiş ve 2002’den 2014’e

doğru gidildikçe PPI kullanımının 4 kat arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada Danimarkalı yetişkin bireylerde PPI kullanımının %7.4 olduğu sonucuna ulaşılmış. (65) 2013-2016 yılları arasında Avusturalya’da tüm popülasyonun incelendiği bir çalışmada PPI kullanım oranı %12.5 saptanmış olup bu süreçte yıllık 100 kişi başına yaklaşık 9.5 olmuş. (66). Bizim 569 kişilik hasta grubumuzda 270 (%47.5) kişi PPI kullanmaktaydı. Bunların 185’i yani toplam popülasyonun %32.5’lik kısmı bu tedaviyi düzenli (her gün ya da gün aşırı) kullanmaktaydı. Çalışma grubumuzun medyan yaşının 61 olması, hastaneye yatış gerektiren ve komorbid hastalıklar ile çoklu ilaç kullanımı diğer çalışmalara göre PPI kullanım oranımızın yüksek olmasını açıklayabilir. Aynı zamanda bu çalışmalar yaklaşık 10 yıl öncesine ait olup PPI kullanımının halen artış gösterdiğini de değerlendirmemiz gerekmektedir. Amerika’da 2010 yılında yapılan bir çalışmada hastaneden taburcu edilen hastalarda PPI reçetelenmesi değerlendirilmiş, taburcu olan hastalara %68.8 oranında gereksiz PPI reçetelendiği ve sağlık sistemine ciddi bir mali yük getirdiği gösterilmiştir (136) Portekiz’de 2019’da yayınlanan bir makalede hastaneye yatış ve çıkışta PPI reçeteleri incelenmiş ve hastaların ilk başvuruda %46’sının PPI tedavisi kullandığı belirlenmiştir. (90) Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya çok benzer şekilde hastaneye yatışta hastaların %47.5 nin PPI kullandığını belirledik. 2018’de yayınlanan bir araştırmada PPI’lerin klinik olarak yanlış ve gereksiz kullanımlarından ayrıntılı şekilde bahsedilmiştir. (137) Tüm bu veriler ışığında da ülkemizde de dünyada olduğu gibi PPI kullanımlarının yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ancak PPI’ler gerçekten gerekli hastalarda, yeterli süre ve dozda mı kullanılıyor sorularının yanıtları ise çelişkilidir.

Serviste yattığı sürece yapılan endoskopik işlemlerde aktif ülseri olan toplam 33 hasta vardı. Bu hastaların 12 tanesi PPI kullanmakta ve kalan 21 tanesi PPI tedavisi kullanmamaktaydı. Bu hastaların yalnızca 5 tanesi risk grubunda değildi. Bu 5 hastanın 2’si PPI kullanmakta 3 tanesi kullanmamaktaydı. Geriye kalan 28 hasta risk grubundaydı ve PPI kullanım gereksinimi olmasına rağmen bunların yaklaşık 1/3’ü (9 hasta) PPI kullanmamaktaydı.

SVH’si olan 19 hasta vardı. Bunların 10’u PPI kullanmakta, 9’u almamaktaydı. SVH’i olan hastaların dolaylı yoldan risk grubunda olması gerektiğini düşünmekteyiz. Çünkü İskemik SVH hastaları antikoagülan ya da antiagregan kullanımı önerilen hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle 19 hastanın da PPI almasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzda peptik ülser öyküsü olan toplam 51 hasta vardı. Bu hastaların 34 tanesi PPI almakta, 17 tanesi PPI almamaktaydı. NSAİİ veya antiagregan kullanımı gereken hastalarda peptik ülser öyküsü varlığı hastayı PPI profilaksisi alması açısından orta riskli gruba dahil etmekteydi. Bu 51 hastanın tamamının PPI alması gerekmesine rağmen yalnızca %66'sı PPI almakta kalan %34'ü ise PPI profilaksisi ihtiyacı olmasına rağmen kullanmamaktaydı. Ayrıca PÜ anamnezi olan bu 51 hastanın 30 tanesinde komplike PÜ öyküsü de vardı. Bu durum 30 hastayı yüksek risk grubuna dahil etmekteydi. Bu 30 hastanın da %66'sı PPI almaktaydı.

NSAİİ kullanan 52 hastanın 35'i (%67.3) PPI almakta, 17'si (%32.7) almamaktaydı. Steroidal antiinflamatuvar kullanan 54 hastanın 39 (%72.2) tanesi PPI almakta, 15(%27.8) tanesi PPI almamaktaydı. NSAİİ ve steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı orta risk sınıflamasındaydı.

KAH'si olan ve antiagregan kullanan 82 hastanın 49'u (%59.7) PPI kullanmakta, 33'ü (%40.3) kullanmamaktaydı. Çalışmamızda koroner arter hastalığı PPI profilaksisi gerekliliği açısından orta riskli grupta yer aldı.

Risk gruplarına ayırırken belirlediğimiz diğer komorbid hastalıklar tanımlamasına uyan 181 hastanın 112'si (%61.8) PPI kullanmakta, 69'u (%38.2) kullanmamaktaydı. Hastaların %38'nin PPI almaması yine hastaların komorbid hastalıkları açısından iyi değerlendirilmediğini göstermekteydi.

Antiagregan alan 138 hastanın 84'ü (%60.8) PPI kullanmakta, 54'ü (%39.2) kullanmamaktaydı. Aspirin kullanan 116 hastanın 69'u (%59.4) PPI kullanmaktaydı. Antikoagülan tedavi alan 41 hastanın 29'u (%70.7) PPI kullanmakta, 12'si (%29.3) kullanmamaktaydı.

Tüm bu verileri birlikte incelediğimizde çalışma grubumuzda risk faktörü olmayan 188 hasta vardı. Bunların 49 tanesi PPI almaktaydı bu durum hiç risk faktörü olmayan 188 hastanın %26'sının gereksiz PPI tedavisi kullandığını göstermekteydi.

Çalışmamızda orta risk sınıflamasında yer alan 196 hasta vardı. Bunların 107 (%54.5) tanesi PPI almakta, 89 (%45.4) tanesi almamaktaydı. Bu veriler 196 hastanın %45.4'ünün PPI profilaksisine gerek olduğu halde kullanmadığını, %54.6 hastanın gerekli

korunma tedavisini aldığını göstermekteydi. Yüksek riskli grupta yer alan 185 hastanın ise %61.6'sı PPI tedavisi almakta, %38.4'ü almamaktaydı.

Toplamda profilaksi gereken ve gerekmeyen hastaları değerlendirdiğimizde; profilaksi gereken 381 hasta, profilaksi gerekmeyen 188 hasta vardı. Profilaksi gereken 381 hastanın 221'i (%58) PPI profilaksisi almaktaydı. Hastaların 160'sı (%42) PPI profilaksisi gerektiği halde almamakla birlikte 49 (%26) hasta endikasyonu olmadığı halde PPI kullanmaktaydı. Bu sonuca bakarak PPI profilaksisi gereken hastaların %42'sinin PPI kullanmadığı, PPI kullanım endikasyonu olmayan hastaların %26'sının ise gereksiz PPI kullandığı görülmektedir. Bulgularımız hekimlerin PPI profilaksisi ve devamlı PPI kullanımını gerektiren asit ile ilişkili hastalık endikasyonları açısından daha dikkatli davranmaları gerektiğini göstermektedir.

Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada yüksek risk altındaki NSAİİ kullanıcılarının koruyucu PPI tedavi stratejileri incelenmiştir. Burada risk faktörleri olarak 65 yaş ve üzeri olmak, daha önce PÜ ve kanaması yaşamış olması, sistemik kortikosteroid kullanımı, antikoagülan kullanımı, düşük dozda aspirin kullanımlarının olması durumları belirlenmiştir. (91) Ülkemizde 2019'da yayınlanan bir makalede üst GİS kanama ile yatan hastalar retrospektif olarak risk grupları ve PPI profilaksisi açısından değerlendirilmiştir. Düşük riskli grup, hiç risk faktörü olmayan gruptur. Orta riskli grup için belirtilen risk faktörleri; 65 yaş ve üzeri olmak, yüksek doz NSAİİ kullanmak, komplike olmamış ülser öyküsüne sahip olmak, birlikte aspirin, kortikosteroid, antikoagülan bir ilaç kullanmaktır. Bunlardan birine sahip olmak hastayı orta riskli gruba sokup profilaksi kullanmasını gerekli kılıyordu. Yüksek risk grubu ise özellikle yakın zamanda bir PÜ komplikasyonu yaşamış olmak ve orta risk faktörlerinden 2 ve daha fazlasına sahip olan hastalardan oluşmuştur. (84) Burada çalışmamızdan farklı olarak komorbid hastalıklar yer almamıştır. Yatan hastalarda asit baskılayıcı tedavilerin kullanımını değerlendirildiği 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada da hastaların risk sınıflandırması gastrointestinal toksisitesi bilinen ilaçların kullanımına (NSAİİ, aspirin, kortikosterid, antikoagülan), 60 yaş ve üzeri olmasına, PÜ ve GİS kanama öyküsüne göre yapılmıştır. (138) 2011 yılında yayınlanan bir kohortta ise 2008 yılı boyunca hastanede dahiliye servislerinde yatarak tedavi gören 65 yaş ve üzeri hastaların PÜ ve GÖRH için reçete edilen ilaçların uygunluğu incelenmiştir. Bu çalışmada da GÖRH ve PÜ dışındaki PPI kullanımında oral kortikosteroidlerin, NSAİİ, düşük doz ASA ve antitrombotik tedavi alımlarının olduğu durumlar uygun endikasyon olarak değerlendirilmiştir. (82) Burada sadece yaşlı bireyler ele alınmış, ek hastalıklar, antikoagülanlar, geçmiş PÜ durumları risk grubu

değerlendirilmeye alınmamıştır. Gamas ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir makalede hastaneye yatış ve çıkışta PPI reçeteleri incelenmiştir. Profilaksi için risk sınıflandırmasında, 65 yaş ve üzeri veya eş zamanlı kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı veya daha önce peptik ülser hastalığı öyküsü, NSAİİ kullanımı dikkate alınmıştır. (90) Burada ise peptik ülser komplikasyonları, aspirin dışı antiagregan kullanımı ve diğer komorbid hastalık durumları risk faktörleri içerisinde alınmamıştır. Başka bir çalışmada risk faktörü olarak 65 yaş ve üzeri olmak (75 yaş ve üzeri olmak çok riskli), önceden PÜ geçirmiş olmak, PÜ kanaması yaşamış olmak, aspirin ve klopidoğrel, steroid ile eş zamanlı kullanımları, komorbideler belirtilmiştir. (89) Burada tedavilerin eş zamanlı kullanımlarına da önem verilmiş ve antikoagülan tedaviler risk grupları içerisinde dahil edilmemiştir. NSAİİ'nin GİS yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada risk faktörü olarak yüksek doz NSAİİ kullanımı, 65 yaş üstü olmak, mide veya duodenal ülser veya gastrointestinal kanama öyküsü bulunması, hem alkol hem de tütünün yoğun kullanılması ve bir kortikosteroid, antiplatelet ilaç, antikoagülan veya SSRI ile eş zamanlı tedavi alıyor olmak durumları belirlenmiştir. (88) Burada kendi araştırmamızdan farklı olarak SSRI kullanımı, tütün ve alkol kullanımlarına da yer verilmiştir. 2003 yılında yayınlanan bir kohort verisinde NSAİİ kullanıcıları üst GİS sistem yan etkilerinin misoprostol, PPI ve selektif COX-2 inhibitörleri ile kıyaslanarak etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada NSAİİ'ye sekonder PÜ oluşumu için risk faktörleri 65 yaş ve üzeri, üst GİS yakınması öyküsü (gastroduodenal ülser, üst GİS kanaması, dispepsi) ve eşlik eden ilaçlar (antikoagülanlar, aspirin, oral kortikosteroidler) olarak tanımlanmıştır.. (139) Çalışmamızdan farklı olarak risk faktörlerinde hastanın dispeptik yakınmalarına da yer vermişlerdir. Çok merkezli bir çalışmada risk faktörleri olarak kişisel veya ailede gastrointestinal rahatsızlık öyküsü, Helikobakter pylori enfeksiyonu varlığı, yüksek risk veya yüksek doz NSAID kullanımı, antitrombotik ajanların eş zamanlı kullanımı, ikili antitrombotik tedaviye maruz kalma, oral antikoagülanların eş zamanlı kullanımı, steroid kullanımı ve SSRI antidepresanların kullanımı durumlarına bakılmıştır. (140) Bu araştırmada ise hastanın semptomlarına, H.pylori enfeksiyonuna, SSRI ve diğer antidepresan kullanımlarına da dikkat edilmiştir.

Çalışmamızda tüm bu risk faktörleri diğer nedenlerin etkisinden arındırarak istatistiksel olarak tekrar incelendi. Yapılan regresyon analizi sonucunda peptik ülser komplikasyonu öyküsü ve KAH geçirmek istatistiksel olarak önemli görülmedi. Yaş faktörü diğer nedenlerden arındırıldığında 1.71 kat, NSAİİ 2.41 kat, antikoagülan kullanımı 2.55 kat, geçirilmiş PÜ öyküsünün varlığın ise 2.5 kat PPI kullanım durumunu arttırdığı görüldü. 2006

yılında yayınlanan bir incelemede, 2002 ile 2006 yılları arasında yayınlanan klinik araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar ve 2004 ve 2005 yıllarındaki önemli uluslararası toplantıların özetleri dahil edilerek antiinflamatuvar ilaçların yararları ve riskleri ele alınmış. Burada NSAİİ kullanan hastalarda gelişen ülserler için tüm risk faktörlerinin eşit derecede önemli olmadığı, daha önce PÜ kanaması geçirmiş hastaların en yüksek risk altında olduğu, mevcut NSAİİ ve PPI birlikte kullanımının bile bu hastalarda yetersiz kalabileceği vurgulanmıştır. Risk grubunda olan hastaların PPI tedavisi ile NSAİİ komplikasyonlarının en az %50 azalma sağladığı paylaşılmıştır. (89) Frank Lanza ve arkadaşlarının 2009'da yayınlanan NSAİİ yan etkilerinin önlenmesi için yayınlanan kılavuzda Romatoid artritli 8.000'den fazla hastada yapılan bir başka büyük prospektif, çift kör, randomize kontrollü çalışmada; kardiyovasküler hastalık durumu, NSAİD kullanımının üst GI komplikasyonları için önemli bir risk faktörü olarak tanımlandı (odds ratio 1,84). Aynı çalışmada, 75 yaşın üzerindeki hastalar (odds ratio 2,48), daha önce peptik ülseri olan hastalar (odds ratio 2,29) ve daha önce gastrointestinal kanama geçiren hastalar (odds ratio 2,56) yine artan riskle ilişkilendirilmiştir. (6) Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı olan bireylerin çoğunun antiagregan kullandığını düşünerek değerlendirmeye komorbid hastalık alındı fakat istatistiksel değerlendirme sonrası koroner arter hastalığının değil kullanılan tedavinin riski arttırdığını saptadık.

Proflakside yan etki ve ilaç etkileşimlerine bakıldığında en uygun seçenek PPI'lerdir. 2018'de Lancet'te yayınlanan bir meta-analizde PÜ hastalığı ve komplikasyonlarını önleme ve mide koruyucu ilaçların etki ve yan etkileri incelenmiş. 1950 ile 2015 sonuna kadar yapılan mide koruyucu ilaçların genel olarak ülser gelişimi, kanama ve mortalite üzerindeki etkilerinin eş zamanlı NSAİİ kullanımına önem vermeksizin incelendiği tüm çalışmaların meta-analizi yapılmış. Bunların sonucunda mide koruyucu ilaçların ülser gelişimini([OR] 0.27, %95 CI 0.25-0.29; $p<0.0001$), ve kanamayı azalttığı (0.40, 0.32-0.50; $p<0.0001$), mortaliteyi etkilemediği (0.85, 0.69-) 1.04; $p=0.11$), PPI'lerin diğer mide koruyucu ilaçlara göre üst GİS kanamalarında daha etkili bir azalma sağladığı (PPI'lar 0.21, %99 CI 0.12-0.36; prostaglandin analogları 0.63, 0.35-1.12; H2RA'lar 0.49, 0.30-0.80; $p_{het}=0.0005$), PPI'ler daha belirgin olmak üzere tüm mide koruyucuların PÜ iyileşmesini arttırdığı (PPI'ler 5.22, %99 GA 4.00-6.80) (prostaglandin analogları 2.27, 1.91-2.70) (H2RA'lar 3.80, 3.44-4.20; $p_{het}<0.0001$), akut kanamalı hastalarda H2RA'lara göre endoskopik (0.56, 0.45-0.70; $p<0.0001$) ve cerrahi girişimlerde (0.72, 0.61-0.84; $p<0.0001$), kan transfüzyonunda (0.75, 0.65-0.88) daha etkili bulunmuş ancak mortaliteye (OR 0.90, 0.72-1.11; $p=0.31$) etkisi

görülmemiştir. (141) NSAİİ'lerin sebep olduğu gastropatili hastaların yönetimi ile ilgili 2018 yılında Avrasya Hepatogastroenteroloji dergisinde yayınlanan konsestusta NSAİİ'lerin dikkatli kullanılması gerektiği, başlamadan önce H.Pylori enfeksiyonun da düşünülmesi gerektiğini, uzun süreli kullanılacak hastalarda tercihen bir PPI reçete edilmesinin uygun olacağı ve istenmeyen yan etkiler açısından takip edilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir. (142) NSAİİ'lerin yan etkilerinin 2011'de ele alındığı bir makalede misoprostol, PPI ve H2 reseptör blokerleri ele alınmış, yapılan çalışmalar incelenmiş ve NSAİİ'nin GİS yan etkileri için PÜ ve komplikasyonu öyküleri olan hastaların PPI profilaksisi ile korunması sonucuna varılmıştır. (88) Ruiz.B ve arkadaşlarının çok merkezli bir çalışmasında NSAİİ ve anti-platelet ilaçlara bağlı üst GİS kanamalı hastaların başta PPI olmak üzere bir gastroprotektif ajanla korunma sağlanması gerektiği anlatılmıştır. (140) Kam-Chuen Lai ve arkadaşlarının NSAİİ'ye sekonder gastrointestinal ülser komplikasyonlarını önlemek için selekoksib, lansoprazol ve naproksen ile karşılaştırılmış ve lansoprazol yan etkiler ve etkinlik anlamında daha üstün çıkmıştır. (143) NSAİİ'ye sekonder yan etkiler açısından birçok çalışmanın incelendiği bir makalede sonuç olarak omeprazol tedavisi yan etki ve etkinlik açısından en güvenli tedavi seçeneği olarak belirtilmiştir. (144)

2020 de komorbitesi olan hastalarda NSAİİ tedavisini kılavuzların önerileriyle sunan bir çalışmada da 2018'den önce yayınlanan tüm çalışmalar ve 329 makaleden oluşan veriler incelenmiştir. Hastalardan dirençli HT'si olan, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan ve ciddi KBH'si olan hastalarda NSAİİ kullanımından oldukça kaçınılması gerektiği, kaçınılamayan hastalarda naproksen ya da selekoksib tercih edilmesinin daha doğru olacağı, orta derecede peptik ülser hastalık riski olanlarda NSAİİ ve PPI kombinasyonunun kullanılması, PÜ riskinin yüksek olduğu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskine bakılarak mümkünse selektif COX-2 inhibitörü ve PPI kombinasyonunun daha uygun olacağı sonuçları elde edilmiştir. (87) Çalışmamızda toplamda profilaksi gereken ve gerekmeyen hastaları değerlendirdiğimizde; profilaksi gereken 381 hasta, profilaksi gerekmeyen 188 hasta vardı. PPI profilaksisi gereken hastaların %42'sinin PPI kullanmadığı, PPI kullanım endikasyonu olmayan hastaların %26'sının ise gereksiz PPI kullandığı görülmektedir.

NSAİİ'ye bağlı üst GİS kanama hastalarının ilaç kullanım türleri ve hasta profilleri 2017'de bir çalışmada incelenmiştir. Hastaların az bir kısmı kronik romatizmal hastalık sebepli, kalan hastaların düzensiz, genelde akut kas iskelet ve baş ağrıları için NSAİİ ve ASA aldığı tespit

edilmiş. Düzenli kullananların PPI kullanımları daha yüksek bulunmuş. Düzenli ve yüksek doz NSAİİ kullanan hastaların üst GIS komplikasyonlarını önleme stratejilerinin aslında genel popülasyon için yetersiz kaldığı da vurgulanmıştır. (86)Çoğu yayında düzenli ya da yüksek dozda NSAİİ kullanımı risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bizim uzmanlık tez araştırmamızda da kısa süreli ve düzensiz, ihtiyaç halinde kullanılan NSAİİ tedavileri değerlendirilmemiştir. Ancak 2020'deki bu çalışma bizlere kısa süreli ve düzensiz NSAİİ kullanımlarının da üst GIS toksisitesi açısından risk oluşturabileceğini göstermiştir.

Çalışmamıza benzer 2008 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada Hollanda'da bir üniversite hastanesinde ve periferde bir göğüs hastalıkları kliniğinde; 300 hastanın %29'u hastane yatışı öncesi PPI kullanmaktaymış, %15'ine yatarken PPI tedavisi eklenmiş. Toplamda PPI kullanan 130 hastanın %60'ında geçerli bir PPI kullanım endikasyonu varken, %40'ı gereksiz PPI tedavisi almaktaymış. Üç yüz hastanın %6'sına ise endikasyon olduğu halde tedavi verilmedi saptanmış. PPI kullanan hastaların %40'nın endikasyonları sorgulandığında ise en sık ilaç yan etkisini önlemek amacı ile PPI başlandığı öğrenilmiş. Hastalar 3 ay sonra tekrar sorgulandığında ise %35'inde bu tedavinin halen devam ettiği kaydedilmiştir. (85) Bu çalışma göğüs hastalıkları kliniğinde yapıldığından endikasyon dışı PPI kullanan hastalar fazla çıkmış olabilir. Bizim çalışmamız dahiliye kliniklerinde yapıldığı ve bu kliniklerde hekimlerin PPI konusunda daha dikkatli olduğu ayrıca PPI profilaksi endikasyonu olan hastaların daha fazla olduğu düşünüldüğünde öngörülmektedir. 2005 yılında yatan hastalarda asit baskılayıcı tedavilerin kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada da uygunsuz kullanıma dikkat çekilmiş ve düşük riskli hastalarda çok fazla PPI ve diğer asit baskılayıcı tedavilerin verildiğinin, asıl profilaksi gereken hastalarda tedavinin atlandığının sonucuna varılmıştır. (138) Vincenzo Savarino ve arkadaşlarının PPI'lerin klinik ortamda yanlış kullanımlarının ele alındığı 2018'deki bir makalede, PPI'lerin yanlış kullanımının başlıca nedenleri; risk faktörü olmayan hastalarda mide ve duodenal ülserlerin önlenmesi, yoğun bakım dışı ünitelerde stres ülseri profilaksisi, tek başına steroid tedavisi, risk faktörü olmayan hastalarda antiagregan veya antikoagülan tedavisi, mide hasarı ve fonksiyonel dispepsinin aşırı tedavisi olarak sıralanmıştır. (137) Yayınlanan bir kohortta ise 2008 yılı boyunca hastanede dahiliye servislerinde yatarak tedavi gören 65 yaş ve üzeri hastaların PÜ ve GÖRH için reçete edilen ilaçların uygunluğu incelenmiş. 1155 hastanın başvuruda %62'si, taburculukta %63'ü GÖRH ve PÜ için uygunsuz tedavi gördüğü tespit edilmiş (82) . Portekiz'de 2019'da yayınlanan bir makalede hastaneye yatış ve çıkışta PPI reçeteleri incelenmiş. Toplam 318 hasta verisi toplanmış bu hastaların ilk başvuruda %46'sı PPI tedavisi

kullanmakta, taburculukta %55'ine PPI tedavisi kullanması için reçete verilmiş. Burada da verilen reçetelerde uygunsuz endikasyon olarak en sık düşük riskli hastaların profilaksisine rastlanmıştır. (90) Başka bir çalışmada NSAİİ kullanıcıları incelenmiş. NSAİİ kullanıcıları arasında gastrointestinal risk faktörleri olan hastaların %50'sinden azına profilaksi verildiği görülmüştür. (145) Bu çalışmalarda hastalara yatış esnasında verilen PPI tedavileri ve devamlılıkları da incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise yatış tedavileri ve sonrası değil yatış öncesi tedavileri incelenmiştir.

Hastanemize üst GİS kanama sebebiyle başvuran ya da yatarken üst GİS kanama geçiren toplam 90 hasta vardı. Bunların 21 tanesi özofagus varis kanamasıydı. Geri kalan 69 hasta PPI profilaksisi alması gerekliliği açısından incelendi. Üst GİS kanama ile gelen hastaların 60'ında PPI profilaksisi alma gereksinimi vardı ancak bu hastaların 32'si PPI almakta, 28'i PPI kullanmamaktaydı. Kanama ile gelen grupta profilaksi gerekmeyenlerin sayısı 9 hasta ile oldukça düşüktü. Bu sebepten p değerinin anlamlı sonuçlanmadığı düşünüldü. Hastaların profilaksi gereksinimi açısından yeterince sorgulanması, eğer profilaksi almazsa ek hastalıkları ve ilaç kullanımları sonucunda ne gibi komplikasyonlar gelişebileceği ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. GİS kanama geçiren hastaların yarısının profilaksi ihtiyacı var olduğu halde kullanmaması ve sonucunda büyüklüğüne göre hayatı tehdit edebilecek bir komplikasyon yaşaması bu konunun iyi ele alınmadığının bir göstergesidir.

Türk Gastroenteroloji dergisinde 2019'da yayınlanan bir makalede üst GİS kanama ile yatan hastalar retrospektif olarak risk grupları ve PPI profilaksisi kullanımları açısından değerlendirilmiş. Kanama geçiren tüm hastaların PPI kullanım oranları %20 saptanmış. Ancak risk faktörlerine göre incelendiğinde hastaların %86'sının NSAİİ ve antiagreganlara bağlı üst GİS kanama açısından riskli grupta olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların da %81'i PPI kullanmaktaymış. Daha önce PÜ öyküsü olan 20 hastanın 15 tanesine profilaksi verilmemiştir. (84) Aynı yazarın ülkemizde yaptığı 2006 yılındaki çalışmasında ise yine non-variköz üst GİS kanamalar incelenmiş. %73 hastada aspirin de dahil NSAİİ kullanımı saptanmış ve bu hastaların sadece 2 tanesi PPI, 1 tanesi de H2 reseptör blokerleri kullanmaktaymış. Risk grubundaki bu hastalarda PPI kullanımlarının çok düşük olduğunu gösteren bir çalışma olmuştur. (83) NSAİİ ve anti-platelet ajanların sebep olduğu üst GİS kanamalı hastalar 2018'de incelenmiş ve başta PPI olmak üzere bir gastroprotektif ajanla korunma sağlanması gerektiği anlatılmıştır. (140) GİS kanamalı hastalarda PPI profilaksisinin atlandığı bu çalışmalarca desteklenmiştir.

Klopidogrel, perkütan koroner anjiyografilerin sonrasında tekrarlanan kardiyak olayların büyük ölçüde önlenmesini sağlayan bir ilaçtır. Ağırlıklı olarak hepatik sitokrom P450 izoenzimi CYP2C19 tarafından metabolik aktivasyona ihtiyaç duyarken proton pompa inhibitörleri de CYP2C19 izoenzimi tarafından geniş ölçüde metabolize edilir. CYP2C19'u en az inhibe eden pantoprazol ve rabeprazoldur. Potansiyel bir klopidogrel-PPI etkileşimini araştıran birçok farmakodinamik çalışmada, omeprazol için klopidogrel trombositi antiagregasyon etkisinde anlamlı bir azalma bulmuş, ancak pantoprazol için bu azalmayı bulamamışlardır. İlk olarak 2009 yılında yapılan bir kohortta klopidogrel kardiyak koruyuculuğunun PPI kullanımı ile azaldığı, kardiyovasküler olay riskinin arttığı bulunmuştur. (79) Sonrasında bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Doğrulayan ya da etkilemediğini bildiren çalışmalar vardır. Örneğin NEJM'de 2016 da yapılan 3761 kişinin dahil edildiği bir çalışmada 109 kardiyovasküler olay gerçekleşmiş ve bu 109 hastanın olay oranları omeprazol ile %4.9 plasebo ile %5.7 olarak sonuçlanmış. Ve bu sonuca göre omeprazol ile plasebo arasında anlamlı fark bulunamamış. (146) Yine NEJM'de 2010 yılında yayınlanan bir derlemede omeprazolün klopidogrel etkinliğini azaltmadığını gösteren çalışmaların yetersiz yönleri vurgulanmış ve bu 2 tedavinin eş zamanlı kullanılmamasının önerildiği belirtilmiştir. (147) 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmaların retrospektif analizleri yapılmış. Perkütan koroner girişimi takiben eşzamanlı klopidogrel-PPI kombinasyonunun kardiyovasküler olay riskini anlamlı derecede arttırdığı sonucuna varılmıştır. (148) 2015 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastaların CYP2C19 genetik allelleri, homozigot, heterozigotluk durumları incelenmiştir. Bu çalışmada bu genetik değişikliklerden en az etkilenen pantoprazolde görülmüş. Esomeprazol ve omeprazolde ise bu genetik varyasyonlar ile birlikte klopidogrel etkin doza ulaşabilmesi için 900 mg'a kadar çıkıldığı gösterilmiştir. (149) Tüm bu çalışmalar ışığında klopidogrel alan hastalarda GİS kanama profilaksisi açısından öncelikle pantoprazol veya rabeprazolün tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır. Ancak çalışma grubumuzda Klopidogrel tedavisi alan 38 hastanın 7 tanesi pantoprazol, 5 tanesi esomeprazol, 10 tanesi lansoprazol, 3 tanesi de rabeprazol kullanmaktaydı. Hastalardan 8 tanesi ise PPI profilaksisi almamaktaydı. Bu verilere dayanarak hastaların PPI tercihlerine yeterince dikkat edilmediğini görmekteyiz. Meslektaşlarımızın ilaç etkileşimleri konusunda daha fazla bilgilendirilmelerinin gerektiği kanaatine varmaktayız. (85)

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Giderek nüfusu artan dünyamızda uzayan yaşam süresi, artan komorbid hastalıklar, bu hastalıkların tedavileri düşünüldüğünde NSAİİ, antiagregan ve antikoagülanlar ve PPI başta olmak üzere diğer ilaçların kullanımlarının da artması beklenen bir durumdur. İlaçların kullanımları beraberinde bir takım sonuçlar da doğurmaktadır. NSAİİ'ler ile en büyük sorun başta GİS ve renal yan etkileridir. GİS yan etkileri dispepsiden, kanama, perforasyona kadar geniş bir yelpazededir ve hastaların yakınması ile üst GİS komplikasyonu arasında ilişki yoktur. O sebeple yaşanacak GİS yan etkisi öngörülememektedir. Öngörülemeyen bu yan etkiler için en riskli bireyleri ayırt edip önlem almak akıllıca bir yaklaşımdır. NSAİİ'lerin üst GİS komplikasyonunu önlemek için birçok molekül ile çalışmalar yapılmış ve yan etki ve etkinlik açısından en uygun profilaksi seçeneğinin PPI'ler olduğu çoğu bilim insanı tarafından kabul edilmiştir. Çoğu meslektaşımız tarafından PPI profilaksisi uygulanmaktadır. Ancak PPI'lerin çıg gibi büyüyen sağlık maliyetlerinden bahsedilirken riskli hastalara PPI reçetelendirilmesi maalesef yetersiz kalmaktadır. En sık düşük riskli hastalara profilaktik tedavi başlanması ile karşı karşıya kalınmaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere PPI'ler çok sık reçete edilmekte fakat yanlış hastalara reçete edilmektedir. Maalesef risk faktörleri ya hekimler tarafından iyi bilinmemekte, değerlendirilememekte ya da göz ardı edilmektedir. Bu durum ülkemizde olduğu gibi dünyada da sık rastlanan bir durumdur.

Yürüttüğümüz bu prospektif tez çalışmasının temel sonuçları incelendiğinde profilaksi ihtiyacı olmayan 188 hastanın %26'sının gereksiz PPI kullandığı, risk grubunda olan 381 hastanın da %42'sinin PPI ihtiyacı olduğu halde kullanmadığını görmekteyiz. Risk grubundaki hastaların yarısına yakını GİS komplikasyonlarına karşı savunmasız olduğu verisine ulaşmış bulunmaktayız.

Çalışmamızın eksik yönlerine bakacak olursak en başta anket sorularımızda hastaların GÖR hastalığına yönelik semptom/şikayet sorgulamasının olmamasıydı. Sadece endoskopik veriler üzerinden yapılan bu değerlendirmede GÖRH olan hasta sayısının düşüklüğünün bu sebeple olduğu düşünülebilir. Buna bağlı olarak asit ilişkili PPI kullanım oranı çalışma grubumuzda düşük kalmıştır. Yine çalışma grubumuzda üst GIS kanama nedeniyle yatırılan hastalar içerisinde PPI profilaksisi açısından düşük riskli grupta yer alan hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Meslektaşlarımızın PPI'lerin kullanımları açısından daha dikkatli olması gerekmektedir. Hastaların anamnezleri, PÜ öyküleri, kullandıkları ilaçlar, komorbid hastalıkları çok iyi sorgulanmalıdır. Risk faktörlerine göre hastanın hangi risk grubunda olduğu belirlenmelidir. Risk grubuna göre değerlendirilerek NSAİİ ve üst GİS için riskli ilaçlar başlanacaksa proflaktik PPI tedavisi ile birlikte başlanmalıdır. Risk faktörü olmayan hastalara, ya da risk faktörü olup mide için irritan olmayan ilaçları, sırf çoklu medikal tedavi alıyor diye riskli grupta olduğunu düşünüp yanlış değerlendirme yaparak gereksiz PPI profilaksisi verilmemelidir.



ÖZET

PPİ'ler, dünyada en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Benzimidazol halkası içeren, mide asit salgılanmasını spesifik olarak inhibe eden ilaç grubudur. PPİ'ler asit semptomlarının baskılanması dışında uygun olamayan endikasyonlarda da çok sık reçete edildiği çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada hastanemiz iç hastalıklarına bağlı yataklı servislerde 13.12.2022-13.12.2023 tarihleri arasında yatan 569 hastanın demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, komorbid hastalıkları, ilaç kullanım öyküleri, bilinen peptik ülser öyküleri, endoskopik bulguları, uygulanan endoskopik tedavi yöntemleri ile ilgili güncel verilerini elde etmek, literatürle karşılaştırmak, hastaların mortalite ve morbiditelerini etkileyen faktörleri araştırmak, doğru endikasyonda kullanım ya da lüzumsuz kullanım durumlarını tespit etmek amaçlanmıştır. Çalışma prospektif anket çalışması olarak planlanıp uygulanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 61 olup, % 53.4'ü erkek %46.6'sı kadın idi. En sık rastlanan hastalık %46 oranı ile hipertansiyondu. %9.1 hasta düzenli NSAİİ kullanmaktaydı. %7.2 hasta antikoagülan tedavi, %24.3 hasta antiagregan tedavi almaktaydı. %9.5 hastanın steroid kullanım durumu söz konusuydu. Ellibir (%9) hastanın PÜ öyküsü bunların da 30 tanesinin PÜ komplikasyon öyküsü vardı. Hastaların 90(%15.8) kadarı GİS kanama sebebiyle yatmış ya da servislerde tedavisi süresince GİS kanama geçirmişti. Bunların 69 tanesi varisidışı üst GİS kanamasıydı. 141 hastaya üst GİS endoskopisi uygulandı.

Hastaların toplamı değerlendirildiğinde 270(%47.5) hasta PPİ almaktaydı. H2RA alanlar sayıca çok azdı. Ek hastalıklar, yaş, NSAİİ, steroid, antikoagülan, antiagregan kullanımları değerlendirildiğinde 381(%66.9) hasta PPİ profilaksisi alması gerekiyordu. Ancak PPİ profilaksisi alması gereken hastaların yalnızca %58'i PPİ kullanıyordu. PPİ kullanım endikasyonu olmayan 188 hastanın %26'sının gereksiz PPİ kullandığı saptandı. Ayrıca PPİ kullanan hastaların yalnızca %66'sı doğru zamanda kullanmaktaydı.

Tüm bu veriler incelendiğinde; hekimler olarak devamlı kullanılmak üzere PPİ reçete ederken, hastayı PPİ endikasyonu açısından iyi değerlendirmemiz gerektiğini ve PPİ reçete ettiğimiz hastalara ilaçtan maksimum fayda görmeleri açısından da kullanım zamanını iyi anlatmamız gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, NSAİİ profilaksisi

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly used drugs worldwide. They constitute a group of medications that contain a benzimidazole ring and specifically inhibit gastric acid secretion. Various studies have shown that PPIs are frequently prescribed for indications other than the suppression of acid symptoms. This study aimed to obtain current data on the demographic characteristics, presenting complaints, comorbid diseases, medication histories, known peptic ulcer histories, endoscopic findings, and applied endoscopic treatment methods of 569 patients hospitalized in our internal medicine wards between 13.12.2022 and 13.12.2023, compare this data with the literature, investigate the factors affecting the mortality and morbidity of patients, and identify the correct indications for use or unnecessary use. The study was planned and implemented as a prospective questionnaire study. The mean age of the patients was 61 years, with 53.4% male and 46.6% female. The most common disease was hypertension, with a rate of 46%. 9.1% of the patients were regular NSAID users. 7.2% of the patients were undergoing anticoagulant therapy, and 24.3% were receiving antiplatelet therapy. 9.5% of the patients were using steroids. Peptic ulcer history was present in 9% of the patients, with 30 of them having a history of peptic ulcer complications. 15.8% of the patients had gastrointestinal bleeding during hospitalization or treatment in the wards, with 69 of them having non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Upper gastrointestinal endoscopy was performed on 141 patients. When all patients were evaluated, 47.5% were taking PPIs, while the number of those taking H2RA was very low. When comorbidities, age, NSAID use, steroids, anticoagulants, and antiplatelet use were evaluated, 66.9% of the patients needed PPI prophylaxis. However, only 58% of patients who needed PPI prophylaxis were actually taking PPIs. It was found that 26% of the 188 patients who did not have an indication for PPI use were using PPIs unnecessarily. Additionally, only 66% of patients taking PPIs were using them at the right time. In light of all these data, it is evident that as physicians, when prescribing PPIs for continuous use, we need to evaluate the patient well in terms of PPI indication and also explain to the patients the importance of using the medication at the right time for them to derive maximum benefit from it

Keywords: Proton pump inhibitors, NSAID prophylaxis

Ekler

1.Ek.: Anket formu

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

Amaç: Bu çalışmada iç hastalıkları servisinde yatan hastalardan;

- 1- Hangi orandaki hasta popülasyonu bu tedaviyi uygun endikasyonda kullanmaktadır?
- 2- Hangi orandaki hasta popülasyonu belirtilen risk sınıflandırmasına göre tedavi için uygun endikasyonu var olup proton pompa inhibitörü tedavisi almamaktadır?
- 3- Bu tedaviyi kullanan hastalardan yüzde kaç gereksiz olduğu halde bu tedaviyi almaktadır?

Sorularına cevap bulmak amaç edinilmiştir.

Kaynak: Bu çalışmada risk gruplarının belirlenmesi, endikasyon taraması gibi araştırma sorularında 2 çalışma esas alınmıştır.

- NSAID-related upper gastrointestinal bleeding: are risk factors considered during prophylaxis? D. DINCER, 1 A. DUMAN, 1 H. DIKICI, 1 C. ARICI, 2 I. SULEYMANLAR, 1 F. ISITAN1 Division of Gastroenterology,1 Division of Surgery,2 Medical Faculty, Akdeniz University, Antalya, TurkeyNSAID-related upper gastrointestinal bleeding: are risk factors considered during prophylaxis? D. DINCER, 1 A. DUMAN, 1 H. DIKICI, 1 C. ARICI, 2 I. SULEYMANLAR, 1 F. ISITAN1 Division of Gastroenterology,1 Division of Surgery,2 Medical Faculty, Akdeniz University, Antalya, Turkey
- Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications Frank L. Lanza , MD, FACP 1,2 , Francis K.L. Chan , MD, FRCP, FACP 3 , Eamonn M.M. Quigley , MD, FACP 4 and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology
-

Hasta grubu: Bu tez çalışmasına/...../..... -/...../..... tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesinde bulunan iç hastalıkları ana bilim dalına bağlı bilim dallarının yataklı servislerinde yatarak tedavi alan (endokrinoloji-gastroenteroloji-hematoloji-nefroloji-romatoloji yataklı servisleri) , tüm yaş grubundaki hastalar dahil edilmiştir.

HASTANIN UYGUN PPI PROFLAKSİSİ ALMASI İÇİN ENDİKASYON SORGULAMASI;

Hastanın cinsiyeti:
Yaşı:
Sigara:
Alkol:
Geçirilmiş abdominal cerrahi anamnezi:
Geçirilmiş diğer cerrahi anamnezi:
Hastanın hastaneye yatış nedeni:
Servisi:

Daha önce geçirilmiş peptik ülser öyküsü: *Var ise;	VAR	YOK
Daha önce geçirilmiş peptik ülser kanaması: (* CEVABINIZ VAR İSE KAÇ KERE OLDUĞUNU KUTUCUK İÇİNE BELİRTİNİZ)	VAR * (....)	YOK
Aktif gastrik ya da duodenal ülser varlığı:	VAR	YOK
Komorbid hastalıklar:	VAR*	YOK
*Komorbid Hastalıkları:		
Kardiyovasküler hastalık anamnezi:		
Serebrovasküler hastalık anamnezi:		
KOAH:		
DM		
HT:		
KBH:		
Diğerleri:		
Antiagregan tedavi kullanımı?: * CEVABINIZ VAR İSE İLAÇ ADI-DOZ-SÜRE:	VAR*	YOK
Antikoagülan tedavi kullanımı?: * CEVABINIZ VAR İSE İLAÇ ADI-DOZ-SÜRE:	VAR*	YOK
Yüksek doz ya da düzenli NSAİİ kullanımı : * CEVABINIZ VAR İSE DOZ: KULLANIM SÜRESİ:	VAR *	YOK

Sistemik kortikosteroid kullanımı var mı? *VAR ise doz ve süre:	VAR*	YOK
Çoklu ilaç kullanımı : * CEVABINIZ VAR İSE İLAÇ ADLARI-DOZ-SÜRE:	VAR*	YOK

Endoskopi yapıldı mı?		EVET	HAYIR
* Yapıldı ise raporun bir kopyası konulacak			
Hpylori:	POZİTİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ

Servis yatışından önce kullandığı medikal tedaviler (son 3 ay): SSRI: Diğerleri

Yatış öncesi PPI (proton pompa inhibitörü) kullanma durumu:		EVET*	HAYIR
* Hasta PPI kullanıyorsa bu tedaviyi nasıl almakta			
ŞİKAYETİ OLDUĞUNDA	DÜZENLİ	1X1	2X1
Uygun zamanda alıyor mu? : (*SABAHLARI KAHVALTIDAN EN AZ YARIM SAAT ÖNCE)		EVET *	HAYIR
Hastanın yatış öncesi H2 reseptör blokeri kullanma durumu:		EVET	HAYIR

2.Ek.: Aydınlanmış onam formu

ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

HAZIRLAMA KILAVUZU

Toplum ya da bilimin yararı adına katılımcı bireyin yararının göz ardı edilmesi tehlikesi araştırma katılımcılarının gönüllülüğünün mutlaka sağlanmasını gerektirmektedir. Aydınlatılmış onamın temel parçası olan bireyin gönüllülüğü ve yeterliliği ancak ona yeterli bilginin verilmesi ve bu bilginin anlaşıldığından emin olunması ile gerçekleşir. Bu amaçla oluşturulacak bilgilendirme ve onam formunun amacı araştırmanın muhtemel katılımcılarının araştırmaya katılıp katılmamak konusunda aydınlatılmış seçimler yapabilmelerine olanak tanımadır. Bu da bireylere araştırmanın amacı ve işlemleri, katılımcı olarak hakları ve olası risk ve rahatsızlıkların belirtildiği yazılı bir belge ile sağlanır. Bireyin onamının yazılı olarak kanıtlanması da gerekmektedir.

Araştırmalar için aydınlatılmış onamın gerekliliği [Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi \(2013\)](#) gibi uluslararası sözleşmeler yanında başta [TC Anayasası Madde 17](#) olmak üzere [Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin Onaylanmasına Dair Kanun \(2003\)](#) Madde 16-17, [Türk Ceza Kanunu \(2005\) Madde 90, Hasta Hakları Yönetmeliği \(1998\)](#) Madde 32-33, [İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu \(2015\)](#) Madde 10 gibi ulusal mevzuat ve düzenlemelerle de garanti altına alınmıştır.

Aşağıda bilgi ve onam formlarının çoğunda gerekli olan genel özellikler ve bazı özel bilgiler listelenmiştir.

GENEL ÖZELLİKLER:

1. Aşağıdakilerden her biri için ayrı bilgilendirme formu hazırlanmalıdır:
 - a. Her bir katılımcı (okuma bilen çocuklar dâhil)
 - b. Gerekiyorsa vekil/ebeveyn
 - c. Eğer katılımcılar bir kuruluşun gözetimi altındaysa (yatılı okul, çocuk bakımevi, darülaceze, okul, hastane, bölüm...) kuruluş yetkilisi/vasi
2. Form açık, anlaşılır, ilkokul düzeyinde makul bir insanın anlayabileceği ifadelerle, kısa cümleler kullanılarak, resmi olmayan bir dille yazılmalıdır.
3. Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan bilgilendirme formları İnsan Araştırmaları Etik Kurulu (İAEK) tarafından onaylandıktan sonra karar numarası yazılarak çoğaltılmalıdır.

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU:

1. Çalışmanın adı:

“İç hastalıkları servislerinde yatan hastalarda proton pompa inhibitörü ne sıklıkla kullanılmakta ? ”

Bu çalışmada hastanemizde iç hastalıkları servislerinde yatarak tedavi alan hastalarda bu ilacı nasıl temin ettiğini, neden kullandığını ve kullanım gerekliliğini sorgulamak, oransal değerlerini bulmak amaçlanmıştır.

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Prof. Dr. Altay ÇELEBİ : KOUTF Gastroenteroloji Bilim Dalı, 05324256651

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Mide koruyucu ilaçlar toplumda kullanım sıklığı giderek artan ilaçlardır. Hastaların şikayetlerini gidermedeki başarısı nedeni ile mide yanması, mide ağrısı, reflü gibi durumlarında bireyler tarafından tercih edilmekte. Yanı sıra midede ve on iki parmak bağırsağında ülser(yara) varlığı, geçirilmiş mide kanamaları sonrası, birlikte kullanılan bazı ilaçların midedeki yan etkilerini önlemek amaçlı (örneğin; ağrı kesici, kas gevşetici, kan sulandırıcı, pıhtı engelleyici ilaçlar) hekimler tarafından da sıkça reçete edilen ilaçlardır. Reçetesiz satışı da olan bu ilaçları temin etmek oldukça kolaydır.

Sizler bu çalışmaya katılarak bu ilacın nasıl elde edildiği, gerekli durumlarda mı verildiğini saptamamız konusunda yardımcı olarak elde edeceğimiz sonuçlar ile farkındalık oluşturmamıza yardımcı olmuş olacaksınız.

4. Neden ben seçildim?

İç hastalıkları servisinde yatarak tedavi aldığınız için bu çalışmaya seçildiniz.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Bu çalışmaya katılmakta gönüllülük esastır. Katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine yol açmayacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacaktır?

Bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz size 22 soruluk bir anket çalışması uygulanacak ve bunlara cevap vermeniz istenecek. Yaklaşık 10 dakika sürecek. Hastane bilgi sisteminden sağlık bakanlığı e-Nabız sistemine girilip gösterdiğiniz ilaçlar ile reçeteleriniz karşılaştırılacak. İlaçlarınız anket formuna yazılacak. Anket formunda sizin kişisel bilgileriniz (ad soy ad, T.C. kimlik numarası, telefon numarası, adres vs.) sorgulanmayacak ya da kayıt altına alınmayacaktır.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Bu çalışmaya katılmadığınızda fiziksel, psikolojik, sosyal, duygusal, ekonomik anlamda herhangi bir risk ya da zarar görmeyeceksiniz. Size olası bir dezavantajı yoktur.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Araştırmaya katılarak mide koruyucu ilacınızı gerekli bir durum için mi kullanıyor olduğunuzu öğreneceksiniz. Soruları yanıtlarken aklınıza takılan soruları sorabilme imkanınız olacaktır.

9. Araştırma masrafları: Bu araştırmanın size herhangi bir maliyeti yoktur. Çalışmanın masrafları tarafımızca karşılanacaktır.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa?

Bu çalışmada herhangi bir olumsuzluk durumunda zarar göreceğiniz bir husus yoktur.

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Bu çalışmada size ait herhangi bir kimlik bilgisi sorgulanmayacaktır. Anket formları çalışma sorumlusu Altay Çelebi tarafından kilitli bir dolapta saklanacaktır.

Elde edilen veriler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırma sonunda derseniz araştırma sonucunun kopyasını elden alabilirsiniz.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırma sonuçları uzmanlık tezi olarak kimlik bilgileriniz kesinlikle yer almaksızın yayınlanacaktır. Ardından bilimsel platformlarda bildiri ve yayın olarak paylaşılacaktır. Eğer araştırma sonuçları hakkında bilgi almak isterseniz aşağıdaki telefonlardan araştırmacılara ulaşabilirsiniz.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,

Prof. Dr. Altay ÇELEBİ

Arş.Grv.Dr. Ayşegül KURTAR ÇIRPINIR 0535 517 21 67

15. Teşekkür:

Araştırmanıza katıldığınız ve zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

16. İAEK onayı:

17. Şikâyet için başvuru adresi;

Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulu: 02623037164.

Her tür şikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: “İç hastalıkları servislerinde yatan hastalarda proton pompa inhibitörü ne sıklıkla kullanılmakta ? ”

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Araştırmada elde edilen biyolojik örneklerin madde 6’da belirtilen şartlarda gelecekte de kullanılmasına onay veriyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

KAYNAKÇA

1. - McPHEE S.J., Papadakis M.A. Current medical diagnosis and treatment. Gastrointestinal disorders, 2010, 530-557.
2. ERDEN, Medine ÇETİN. Bir Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran ve Herhangi Bir Nedenle Proton Pompa İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi Farkındalık Düzey. *Forbes tıp dergisi*. 2021, Cilt 2, 3.
3. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002 ve 273-80, 66:.
4. Kasapoğlu B., Türkay C. Uzun dönem proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı gelişen yan etkiler. *Güncel Gastroenteroloji dergisi*, Mart 2010,19-23.
5. H.Ashar, Bimal, G.Miller , Redonda ve D.Sisson, Stephen. *Johns Hopkins İç Hastalıkları Board Sınavına Hazırlık*. İstanbul : Nobel Tıp Kıtapevleri, 2019. s. 205.
6. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, 2009, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. ve doi:10.1038/ajg.2009.115, 104(3):728-738.
7. E.Hall, John. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. [dü.] Elsevier. 13. 2017. s. 802.
8. E.Hall, john. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. 13. 2017. s. 802. Tablo 63-1.
9. Kayaalp, Oğuz. *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara : yazarı bilinmiyor, 2021. s. 1409. Cilt 2.
10. H.Ashar, Bimal, G.Miller, Redonda ve D.Sisson, Stephen. *Johns Hopkins İç Hastalıkları Board Sınavına Hazırlık*. s. 212. Kutu 26-1.
11. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1 ve 100(2):573–602.
12. -Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract*. 2005, 59(3):346-55.
13. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1851.
14. Pisegna J, Holtmann G, Howden CW, et al. Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 ve doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02240., 20 Suppl 9(Suppl 9):47-56.
15. Stawinski PM, Dziadkowiec KN, Kuo LA, Echavarria J, Saligram S. *Barrett's Esophagus: An Updated Review. Diagnostics (Basel)*. 2023 ve doi:10.3390/diagnostics13020321, 13(2):321. Published 2023 Jan 16.
16. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1852.
17. Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, et al. *Barrett's esophagus: What do we need to know?. Dis Mon*. 2020 ve doi:10.1016/j.disamonth.2019.02.003, 66(1):100850.

18. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. basım yeri bilinmiyor : Elsevier, 2013. s. 1852.
19. Esophagitis. Mayo Clinic Staff, mayoclinic.org, 23 Ekim 2019. [Çevrimiçi]
20. Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract*. 2005, 59(3):346-55.
21. Antunes C, Sharma A. Özofajit. [7 Ağustos 2023'te güncellendi]. İçinde: StatPearls [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ve Ocak, 2023.
22. Pregun I, Hritz I, Tulassay Z, Herszényi L. Peptic esophageal stricture: medical treatment. *Dig Dis*. 2009 ve doi:10.1159/000210101, 27(1):31-37.
23. E.Hall, John. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. [dü.] Elsevier. 13. 2017. s. 843.
24. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2013, s. 1855.
25. —. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2013, 17, s. 1856.
26. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1857.
27. 2005, 38- Dolar E. Gasritler ve gastropatiler. İç Hastalıkları. Ed. Enver Dolar. ve 341–4., 3:.
28. Megha R, Farooq U, Lopez PP. Stress-Induced Gastritis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ve April 16, 2023.
29. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Clarridge JE, Abudayyeh S, Osato MS, Graham DY. Enterococcus gastritis. *Hum Pathol*. 2003 ve doi:10.1016/s0046-8177(03)00287-9, 34(9):944-945.
30. Xiong X, Liu F, Zhao W, et al. Cytomegalovirus infective gastritis in an immunocompetent host misdiagnosed as malignancy on upper gastrointestinal endoscopy: a case report and review of literature. *Hum Pathol*. 2019 ve doi:10.1016/j.humpath.2018.1, 92:107-112.
31. El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of *Helicobacter pylori* negative gastritis. *Virchows Arch*. 2018 ve doi:10.1007/s00428-018-2454-6, 473(5):533-550.
32. Mégraud F, Lehours P, Vale FF. The history of *Helicobacter pylori*: from phylogeography to paleomicrobiology. *Clin Microbiol Infect*. 2016 ve doi:10.1016/j.cmi.2016.07.013, 22(11):922-927.
33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
34. Yang H, Hu B. Immunological Perspective: *Helicobacter pylori* Infection and Gastritis. *Mediators Inflamm*. 2022 ve doi:10.1155/2022/2944156, 2022:2944156. Published 2022 Mar 8.
35. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017 ve doi:10.1111/hel.12403, 22 Suppl 1:10.1111/hel.12403.
36. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 ve doi:10.1136/gutjnl-2015-309252, 64(9):1353-1367.
37. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022 ve doi:10.1007/s42770-021-00675-0, 53(1):33-50.

38. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017 ve doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7, 390(10094):613-624.
39. Tuerk E, Doss S, Polsley K. Peptic Ulcer Disease. *Prim Care*. 2023 ve doi:10.1016/j.pop.2023.03.003, 50(3):351-362.
40. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1860.
41. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1861.
42. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1858.
43. Liu Y, Xiao Z, Ye K, Xu L, Zhang Y. Smoking, alcohol consumption, diabetes, body mass index, and peptic ulcer risk: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2023 ve doi:10.3389/fgene.2022.992080, 13:992080. Published 2023 Jan 6.
44. Yuan S, Chen J, Ruan X, et al. Smoking, alcohol consumption, and 24 gastrointestinal diseases: Mendelian randomization analysis. *Elife*. 2023 ve doi:10.7554/eLife.84051, 12:e84051. Published 2023 Feb 2.
45. Milosavljevic T, Kostić-Milosavljević M, Jovanović I, Krstić M. Complications of peptic ulcer disease. *Dig Dis*. 2011 ve doi:10.1159/000331517, 29(5):491-493.
46. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1866.
47. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012 ve doi:10.2174/187152312803476255, 11(1):52-64.
48. Tsutsumi S, Gotoh T, Tomisato W, et al. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2004 ve doi:10.1038/sj.cdd.4401436, 11(9):1009-1016.
49. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019 ve doi:10.1016/j.vph.2018.10.008, 113:1-8.
50. 2007, Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. ve doi:10.1007/1-4020-5688-5_1, 42:3-27.
51. Kayaalp, Oğuz. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Ankara : Pelikan Yayıncılık, 2021. s. 869. Cilt 2.
52. Dhalla IA, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Opioids versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in noncancer pain. *Can Fam Physician*. 2012 ve 58(1):30.
53. Piazzuelo E, Lanas A. NSAIDS and gastrointestinal cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015 ve doi:10.1016/j.prostaglandins.2015.06.001, 120:91-96.
54. 1996, Sandler RS. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory agents in the prevention of colorectal cancer. *Important Adv Oncol*. ve 123-137.

55. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 ve doi:10.1016/j.bcp.2020.114147, 180:114147.
56. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993 ve doi:10.1146/annurev.pa.33.040193.002251, 33:435-465.
57. Jones RD, Liao J, Tong X, et al. Epoxy-Oxylipins and Soluble Epoxide Hydrolase Metabolic Pathway as Targets for NSAID-Induced Gastroenteropathy and Inflammation-Associated Carcinogenesis. *Front Pharmacol*. 2019 ve doi:10.3389/fp, 10:731. Published 2019 Jun 25.
58. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol*. 2013 ve doi:10.3748/wjg.v19.i11.1673, 19(11):1673-1682.
59. Oh DJ, Yoon H, Kim HS, et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022 ve doi:10.3904/kjim.2021.216, 37(6):1153-1166.
60. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1859.
61. Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, Mateos-Pérez G, et al. In search of the grail: A race for acid suppression. *La búsqueda del Grial: una carrera por la supresión ácida*. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019 ve doi:10.1016/j.rgmx.2019.04., 84(3):344-356.
62. Turner JP, Thompson W, Reeve E, Bell JS. Deprescribing proton pump inhibitors. *Aust J Gen Pract*. 2022 ve doi:10.31128/AJGP-07-22-6497, 51(11):845-848.
63. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019 ve doi:10.3390/ijms20215469, 20(21):5469. Published 2019 Nov 2.
64. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1863.
65. Pottegård A, Broe A, Hallas J, de Muckadell OBS, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016 ve doi:10.1177/1756283X16650156, 9(5):671-678.
66. Daniels B, Pearson S-A, Buckley NA, Bruno C, Zoega H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013–2016. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020 ve doi:10.1177/1756284820913743, 13.
67. Bustillos H, Leer K, Kitten A, Reveles KR. A cross-sectional study of national outpatient gastric acid suppressant prescribing in the United States between 2009 and 2015. *PLoS One*. 2018 ve doi:10.1371/journal.pone.0208, 13(11):e0208461. Published 2018 Nov 30.
68. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study*.
69. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022 ve doi:10.1053/j.gastro.2021.12.247, 162(4):1334-1342.

70. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 ve doi:10.1016/j.cgh.2016, 14(12):1706-1719.e5.
71. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 ve doi:10.1111/apt.12012, 36(7):644-649.
72. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol*. 2012 ve doi:10.3109/00365521.2011.627444, 47(1):64-67.
73. Cavallcoli F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S. Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence?. *Scand J Gastroenterol*. 2015 ve doi:10.3109/00365521.2015.1054426, 50(11):1397-1403.
74. Choudhury A, Jena A, Jearth V, et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 ve doi:10.1080/17474124.2023.2204229, 17(5):479-487.
75. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS. *Arq Gastroenterol*. 2022 ve doi:10.1590/S0004-2803.202202000-40, 59(2):219-225.
76. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004 ve doi:10.1001/jama.292.16.1955, 292(16):1955-1960.
77. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med*. 1992 ve doi:10.1016/0002-9343(92)90181-a, 93(4):472-473.
78. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 2016 ve doi:10.1001/jamainternmed.2015.7193, 176(2):238-246.
79. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors--where do we stand in 2012?. *World J Gastroenterol*. 2012 ve doi:10.3748/wjg.v18.i18.2161, 18(18):2161-2171.
80. Diseases, Antihistamines. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney ve January 16, 2017.
81. Anthony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD,. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. 2013. s. 1862.
82. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*. 2011 ve doi:10.1016/j.ejim.2010.11.009, 22(2):205-210.
83. Dincer D, Duman A, Dikici H, Arici C, Suleymanlar I, Isitan F. NSAID-related upper gastrointestinal bleeding: are risk factors considered during prophylaxis?. *Int J Clin Pract*. 2006 ve doi:10.1111/j.1742-1241.2006.00794.x, 60(5):546-548.
84. Dinçer D, Ulukal Karancı E, Akın M, Adanır H. NSAID, antiaggregant, and/or anticoagulant-related upper gastrointestinal bleeding: Is there any change in prophylaxis rate after a 10-year period?. *Turk J Gastroenterol*. 2019 ve 30(6):505-510. doi:10.5152/tjg.2019.19057.

85. van Vliet EP, Otten HJ, Rudolphus A, et al. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 ve doi:10.1097/MEG.0b013e3282f52f95, 20(7):608-612.
86. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drug related upper gastrointestinal bleeding: types of drug use and patient profiles in real clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2017 ve 33(10):1815-1820. doi:10.1080/03007995.2017.1338178.
87. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020 ve 69(4):617-629.
88. 2011, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescrire Int*. ve 20(119):216-219.
89. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med*. 2006 ve doi:10.1080/07853890600925843, 38(6):415-428.
90. Gamelas V, Salvado V, Dias L. Prescription Pattern of Proton Pump Inhibitors at Hospital Admission and Discharge. *GE Port J Gastroenterol*. 2019 ve doi:10.1159/000488506, 26(2):114-120.
91. Laine L, Connors L, Griffin MR, Curtis SP, Kaur A, Cannon CP. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 ve 30(7):767-774. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04090.x.
92. Kim M, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Risk factors for peptic ulcer disease in patients with end-stage renal disease receiving dialysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 ve doi:10.23876/j.krcp.18.0060, 38(1):81-89.
93. Sotoudehmanesh R, Ali Asgari A, Ansari R, Nouraie M. Endoscopic findings in end-stage renal disease. *Endoscopy*. 2003 ve doi:10.1055/s-2003-39672, 35(6):502-505.
94. Usta M, Ersoy A, Ayar Y, et al. Comparison of endoscopic and pathological findings of the upper gastrointestinal tract in transplant candidate patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis treatment: a review of literature. *BMC Nephrol*. 2020 ve 21(.
95. Wei F, Lin X. Diabetes increases morbidity and mortality rates in peptic ulcer bleeding: An updated systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2016 ve doi:10.5152/tjg.2016.15448, 27(4):304-311.
96. Thomsen RW, Riis A, Christensen S, Nørgaard M, Sørensen HT. Diabetes and 30-day mortality from peptic ulcer bleeding and perforation: a Danish population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2006 ve doi:10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1748, 29(4):805-810.
97. Cheng TJ, Guo HR, Chang CY, et al. The Association Between Peptic Ulcer Disease and Ischemic Stroke: A Population-Based Longitudinal Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ve doi:10.1097/MD.0000000000003797, 95(22):e3797.
98. Grebenev AL, Sheptulin AA, Saltykov BB. Analysis of association of peptic ulcer and essential hypertension from the standpoint of the problem of concomitant pathology. A possible role of vascular factor in the genesis of ulcer formation. *Mater Med Pol*. 19.

99. 2003, Smirnova LE. *K probleme komorbidnosti iazvenno-érozivnykh porazhenii gastroduodenal'noi zony i arterial'noi gipertonii [Comorbidity of ulcerative erosive lesions of the gastroduodenal area and arterial hypertension]. Klin Med (Mosk). ve 81(3):9-15.*
100. Shen Z, Qiu B, Chen L, Zhang Y. *Common gastrointestinal diseases and chronic obstructive pulmonary disease risk: a bidirectional Mendelian randomization analysis. Front Genet. 2023 ve doi:10.3389/fgene.2023.1256833, 14:1256833. Published 2023 Nov 16.*
101. Huang KW, Kuan YC, Chi NF, Huang YH, Luo JC, Chien LN. *Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. Eur J Intern Med. 2017 ve doi:10.1016/j.ejim.2016.09.020, 37:75-82.*
102. Huang KW, Luo JC, Leu HB, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: an independent risk factor for peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2012 ve doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05028.x, 35(7):796-802.*
103. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. [Çevrimiçi]
104. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.tuik.gov.tr/media/announcements/toplumsal_cinsiyet_istatistikleri_2021.pdf. [Çevrimiçi]
105. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 ve doi:10.1007/s10654-013-9771-5, 28(2):169-180.*
106. Onat A, Cakır H, Karadeniz Y, et al. *TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış [Turkish Adult Risk Factor survey 2013: rapid rise in the prevalence of diabetes]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2014 ve doi:10.5543/tkda.2014.27543, 42(6):511-516.*
107. Iijima K, Kanno T, Koike T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. World J Gastroenterol. 2014 ve doi:10.3748/wjg.v20.i3.706, 20(3):706-713.*
108. Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, et al. *Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori nor aspirin/NSAID intake. Aliment Pharmacol Ther. 2013 ve doi:10.1111/apt.12465, 38(8):946-954.*
109. Meucci G, Di Battista R, Abbiati C, et al. *Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori-negative peptic ulcer: a multicenter study. J Clin Gastroenterol. 2000 ve doi:10.1097/00004836-200007000-00010, 31(1):42-47.*
110. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM, et al. *H. pylori-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. Dig Dis Sci. 1999 ve doi:10.1023/a:1026669123593, 44(11):2295-2302.*
111. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. *Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified?. Am J Gastroenterol. 1998 ve doi:10.1111/j.1572-0241.1998.93(4):574-578.*
112. Dore MP, Soro S, Niolu C, et al. *Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study. Scand J Gastroenterol. 2019 ve doi:10.1080/00365521.2019.1679247, 54(11):1315-1321.*

113. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 ve doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04563.x, 33(5):585-591.
114. Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä N, Koskenpato J, Färkkilä MA. Incidence and complications of peptic ulcer disease requiring hospitalisation have markedly decreased in Finland. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 ve doi:10.1111/apt.12620, 39(5):496-506.
115. Meran JG, Wagner S, Manns M. Komplikationen des peptischen Ulkus [Complications of peptic ulcer]. *Wien Med Wochenschr.* 1992 ve 142(8-9):183-187.
116. <https://file.tkd.org.tr/PDFs/TEKHARF-2017.pdf>. [Çevrimiçi]
117. Aderinto N, Olatunji D, Abdulbasit M, Edun M. The essential role of neuroimaging in diagnosing and managing cerebrovascular disease in Africa: a review. *Ann Med.* 2023 ve doi:10.1080/07853890.2023.2251490, 55(2):2251490.
118. Zhu Q, Luo D, Zhou X, et al. A Model for Risk Prediction of Cerebrovascular Disease Prevalence-Based on Community Residents Aged 40 and above in a City in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 ve doi:10.3390/ijerph1, 18(12):6584. Published 2021 Jun 18.
119. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J.* 2019 ve doi:10.26719/emhj., 25(1):47-57. Published 2019 Mar 19.
120. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023 ve doi:10.1183/13993003.00239-2023, 61(4):2300239. Published 2023 Apr 1.
121. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. Türk Toraks Derneği/Rehberler. [Çevrimiçi]
122. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 ve doi:10.1093/ndt/gfq656, 26(6):1862-1871.
123. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 ve doi:10.1001/jama.298.17.2038, 298(17):2038-2047.
124. 2001, Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology.* ve doi:10.1053/gast.2001.21907, 120(3):594-606.
125. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 ve doi:10.1016/j.gtc.2010.08.010, 39(3):433-464.
126. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Knopf H. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2015 Oct 1, 26428626, 16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7. PMID: ve PM.
127. Zhao H, Huang S, Huang S, et al. Prevalence of NSAID use among people with COVID-19 and the association with COVID-19-related outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 ve doi:10.1111/bcp.15512, 88(12):5113-5127.

128. Davis JS, Lee HY, Kim J, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart*. 2017 ve doi:10.1136/openhrt-2016-000550, 4(1):e000550. Published 2017 Apr 28.
129. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar ve 32034322., 16(3):133-144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y. Epub 2020 Feb 7. PMID:.
130. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM*. 2000 Feb ve 10700481., 93(2):105-11. doi: 10.1093/qjmed/93.2.105. PMID:.
131. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Feb ve 22807233., 65(2):294-8. doi: 10.1002/acr.21796. PMID:.
132. 2019, Iacobucci G. NHS prescribed record number of antidepressants last year. *BMJ*. ve doi:10.1136/bmj.l1508, 364:l1508. Published 2019 Mar 29.
133. —.
134. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan, 28780072, 154(2):267-276. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045. Epub 2017 Aug 3. PMID: ve PMC5797499., PMCID:.
135. Galindo G, Vassalle J, Marcus SN, Triadafilopoulos G. Multimodality evaluation of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms who have failed empiric proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus*. 2013 Jul ve 10.1111/j.1442-2050., 26(5):443-50. doi:.
136. Lau JY, Leung WK, Wu JC, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2007 ve doi:10.1056/NEJMoa065703, 356(16):1631-1640.
137. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 ve doi:10.1080/17512433.2018.1531703, 11(11):1123-1134.
138. Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci*. 2005 ve doi:10.1007/s10620-005-3052-4, 50(12):2307-2311.
139. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 ve doi:10.1093/rheumatology/keg495, 42 Suppl 3:iii23-iii31.
140. Ruiz B, Aguirre U, Estany-Gestal A, et al. Only full adherence to proton pump inhibitors protects against drug-induced upper gastrointestinal bleeding. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 ve doi:10.1007/s00228-018-2523-4, 74(11):1503-1511.
141. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 ve doi:10.1016/S24, 3(4):231-241.
142. Hunt R, B Lazebnik L, C Marakhouski Y, et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced

Gastropathy-ICON-G. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2018 ve 8(2):148-160. doi:10.5005/jp-journals-10018-1281.

143. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med. 2005 ve doi:10.1016/j.amjmed.2005.04.031, 118(11):1271-1278.

144. 2011, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. Prescrire Int. ve 20(119):216-219.

145. Laine L, Connors L, Griffin MR, Curtis SP, Kaur A, Cannon CP. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines. Aliment Pharmacol Ther. 2009 ve 30(7):767-774.

146. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 2010 ve doi:10.1056/NEJMoa1007964, 363(20):1909-1917.

147. Southworth MR, Temple R. Interaction of clopidogrel and omeprazole. N Engl J Med. 2010 ve doi:10.1056/NEJMc1012022, 363(20):1977.

148. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2016 ve doi:10.18553/jmcp.2016.22.8.9, 22(8):939-947.

149. Simon N, Finzi J, Cayla G, Montalescot G, Collet JP, Hulot JS. Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. Eur J Clin Pharmacol. 2015 ve 71(9):1059-106.