

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARDA UYGUN  
OLMAYAN ENDİKASYONLARDA ORAL PROTON POMPASI  
İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ TESPİT EDİLMESİ VE HASTA  
UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Eda OKUTAN

Klinik Eczacılık Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA  
2017



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARDA UYGUN  
OLMAYAN ENDİKASYONLARDA ORAL PROTON POMPASI  
İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ TESPİT EDİLMESİ VE HASTA  
UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. Eda OKUTAN

Klinik Eczacılık Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Ayçe ÇELİKER

ANKARA  
2017

**İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARDA UYGUN OLMAYAN  
ENDİKASYONLARDA ORAL PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ KULLANIMININ  
TESPİT EDİLMESİ VE HASTA UYUNCUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ecz. Eda OKUTAN**

Bu çalışma 22 Kasım 2017 tarihinde jürimiz tarafından Klinik Eczacılık Yüksek Lisans Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


**Jüri Başkanı:** Doç.Dr. S. Kutay Demirkan  
*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

**Tez Danışmanı:** Yrd.Doç.Dr. Ayçe Çeliker  
*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

**Üye:** Prof. Dr. Şule Rabuş  
*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*

**Üye:** Prof. Dr. Mine Durusu Tanrıöver  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Üye:** Yrd.Doç.Dr. Aygün Ekinciöğlü  
*Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*




**ONAY**

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

13 Aralık 2017

...../...../.....

  
Prof. Dr. Diclehan Orhan  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

**Tezimin 22 Kasım 2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.** (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

13 / 12 / 2017

*Ecz. Eda OKUTAN*

**ETİK BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Yrd. Doç. Dr. Aye ÇELİKER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergelerine göre yazıldığını beyan ederim.



**Ecz. Eda OKUTAN**

## TEŞEKKÜR

Yıllar sonra tekrardan Hacettepe'de öğrenci olmamı sağlayan *Prof. Dr. Bülent GÜMÜŞEL'e,*

Tez çalışmamda engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın danışman hocam *Yrd. Doç. Dr. Ayçe ÇELİKER'e,*

Yüksek lisans eğitimimdeki katkılarından dolayı Klinik Eczacılık Anabilim Dalı Başkanı *Doç. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na,*

Çalışmamın konusunun belirlenmesinde ve çalışmanın her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanını benden esirgemeyerek, bana her fırsatta yardımcı olan *Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER'e,*

Tezimin istatistiksel analizlerine katkılarından dolayı *Arş. Gör. Ebru ÖZTÜRK'e,*

Tez yazım sürecindeki desteklerinden dolayı değerli meslektaşlarım *Uzm. Ecz. Esra KÜÇÜK'e, Uzm. Ecz. Emre KAYA'ya* ve tüm bölüm arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim *Mehmet'e,*

Bana faydalı olabilmek için ellerinden gelenden fazlasını yapan canım çocuklarım *Cem ve Ceren'e* sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Okutan, E. İç Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastalarda Uygun Olmayan Endikasyonlarda Oral Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımının Tespit Edilmesi ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2017.** Dünyada ve ülkemizde proton pompası inhibitörü (PPI) gereksiz kullanımı çok yaygındır. Bu durum pek çok advers reaksiyonu ve ilaç etkileşimi riskini artırmaktadır. Bu nedenle, tedavinin optimize edilmesi için, endikasyonların geniş tutulması ve uygunsuz PPI kullanımının önüne geçilmesi kuralı benimsenmiştir. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm 75 Yatan Hasta Servisi'nde, klinik eczacının katkısı ile uygun endikasyonda olmayan PPI'lerin reçetelenmesinin önüne geçilmesi ve PPI kullanımına devam eden, taburcu olan hastaların ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Yatan Hasta Servisi'nde (Bölüm 75) bulunan 208 hastadan PPI reçetelenen, yaşları 20-95 arasında değişen 122 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 32 (%26,2)'sinde PPI kullanımı için uygun endikasyon bulunmamış, PPI'nin reçeteden çıkarılması hususunda hekime öneride bulunulmuş ve bu önerilerin %65,6'sı kabul görmüştür. PPI kullanarak taburcu olan 78 hastadan 40'ına danışmanlık hizmeti verilmiş, kontrol grubunu oluşturan 38 hastaya ise danışmanlık hizmeti verilmemiştir. Tüm hastaların takipleri 1 ay sonra telefonla aranarak yapılmış, eğitim verilen hastaların %100'ünde PPI kullanımının doğru olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitilmiş ve donanımlı olan klinik eczacının multidisipliner ekip içerisinde yer alması ile uygun olmayan endikasyonda kullanılan PPI'lerin tespit edilip, hekim tarafından reçeteden çıkartılması ve gereksiz PPI kullanımının engellenmesi hususunda katkı sağlamış olduğu; PPI kullanımına devam eden hastalarda da, eğitim verilen hastalarda uygun PPI kullanım oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Proton Pompası İnhibitörleri, Klinik Eczacı, Uygun Olmayan Endikasyon, Polifarmasi, İlaç Etkileşimi, Hasta Uyuncu

## ABSTRACT

**Okutan, E. Determination of Patients' Oral Proton Pump Inhibitor Usage with Inappropriate Indication in Internal Medicine Services and Evaluation of Patient Compliance, Hacettepe University Faculty of Pharmacy Department of Clinical Pharmacy Master Thesis, Ankara,2017.** The use of unnecessary proton pump inhibitors (PPIs) is very common in the world and in our country also. This situation increases the risk of many adverse reactions and drug interactions. For this reason, in order to optimize the treatment, it is important to avoid keeping the indications wide and use of inappropriate PPIs. The aims of this study are to prevent the prescribing of inappropriate indications of PPIs with the contribution of the clinical pharmacist and to ensure the discharged patients are well informed about the use of PPIs in Hacettepe University Hospital's Department of Internal Medicine Inpatient Settings. A total of 122 patients aged 20-95 years, who were prescribed PPIs in one of the Inpatient Services, were included in the study. Thirty-two (26,2%) of these patients were found not to have appropriate indications for the use of PPI, accordingly recommendations were given to physicians to deprescribe PPI, and 65,6% of these recommendations were accepted by them. Forty of 78 patients who were discharged using PPI were given counseling services for their medicines, while 38 patients who constituted the control group were not counseled. All patients' follow-ups were made by phone call after 1 month, and 100% of the educated patients were found to use PPI correctly ( $p<0,001$ ). The fact that, with the involvement of the clinical pharmacist in the multidisciplinary team and contributions to the detection of PPIs that are used in inappropriate indications, the removal of them from the prescriptions by the physicians, and prevention of unnecessary PPI use have been achieved. It has also been found that the appropriate use of PPIs is significantly higher in patients who were briefed by clinical pharmacists.

**Keywords:** Proton Pump Inhibitors, Clinical Pharmacist, Inappropriate Indication, Polypharmacy, Drug Interaction, Patient Compliance

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
2.1. Gastro-Özefajial Reflü Hastalığı	5
2.2. <i>Helicobacter pylori</i> Enfeksiyonu ve Eradikasyonu	6
2.3. <i>Helicobacter pylori</i> - Negatif Duodenal Ülser	8
2.4. Non-SteroidaI Antiinflatuvar İlaçlar	8
2.5. Patolojik Hipersekretuvar Durumlar	9
2.6. Uzun Süre Mekanik Ventilatorde Kalmış Kritik Hastalar	9
2.7. Fonksiyonel Dispepsi	9
2.8. Proton Pompası İnhibitörleri ve Etki Mekanizması	10
2.8.1. Omeprazol	12
2.8.2. Lansoprazol	13
2.8.3. Pantoprazol	13
2.8.4. Rabeprazol	14
2.8.5. Esomeprazol	14
2.8.6. Tenatoprazol	15
2.9. Proton Pompası İnhibitörlerinin Dozu ve Uygulaması	16
2.10. Proton Pompası İnhibitörlerinin UygunsuZ Kullanımının Temel Sebepleri	16

2.11. Uzun Süreli Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımı ve Advers Etkiler	17
2.11.1. Nutrisyonel Eksiklikler	18
2.11.2. Kırık Riski	18
2.11.3. Enterik Enfeksiyonlar	19
2.11.4. Toplum Kökenli Pnömoni	19
2.11.5. Asit Rebound	19
2.11.6. Akut ve Kronik Böbrek Hasarı	19
2.11.7. Gastrik Kanser	20
2.11.8. Kolon Kanseri	20
2.11.9. Diğer Advers Etkiler	20
2.12. Proton Pompası İnhibitörleri ve İlaç Etkileşimleri	21
2.13. Gereksiz PPI Kullanımının Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü	24
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>26</b>
3.1. Verilerin Değerlendirilmesi	28
3.2. İzinler ve Etik Kurullar	28
<b>4. BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>50</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>52</b>
<b>8. EKLER</b>	
<b>Ek-1:</b> Hasta Onam Formu	
<b>Ek-2:</b> Vasi Onam Formu	
<b>Ek-3:</b> Hasta Bilgilendirme Formu	
<b>Ek-4:</b> Veri Toplama Formu	
<b>Ek-5:</b> Etik Kurul İzin Belgesi	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ACG	American College of Gastroenterology (Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti)
AFAS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
$\alpha$	Alfa
AGA	American Gastroenterological Association (Amerikan Gastroenteroloji Birliği)
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloblastik Lösemi
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
ASA	Asetilsalisilik Asit
ATPaz	Adenozintrifosfataz
BE	Barrett Özefagus
$\beta$	Beta
BKİ	Beden Kitle İndeksi
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>C. jejuni</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
CYP450	Sitokrom P450
DM	Diabetes Mellitus
DVT	Derin Ven Trombozu
FD	Fonksiyonel Dispepsi
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FMF	Familial Mediterranean Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
GFR	Glomeruler Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
GİS	Gastrointestinal Sistem
GKS	Glasgow Koma Skoru
GÖRH	Gastro-Özefajial Reflü Hastalığı

GVHH	Graft-Versus-Host Hastalığı
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
H <sup>+</sup>	Hidrojen İyonu
H <sub>2</sub> RA	Histamin <sub>2</sub> Reseptör Antagonisti
HKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
INR	International Normalized Ratio (Uluslararası Standardize Oran)
İDKMP	İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati
İTP	İdiyopatik Trombositopenik Purpura
K <sup>+</sup>	Potasyum İyonu
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi)
KF	Kistik Fibrozis
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörleri
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KMML	Kronik Miyelomonositik Lösemi
KS	Kortikosteroid
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MS	Multipl Skleroz
MVR	Mitral Valf Replasmanı
NERH	Non-Erozif Reflü Hastalığı
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü)
NMO	Nöromiyelitis Optika
NSAİİ	Non-Steroidal Antiinflamatuar ilaç

OSAS	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PEG	Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PPI	Proton Pompası İnhibitörü
PTE	Pulmoner Tromboemboli
PÜ	Peptik Ülser
SCr	Serum Kreatinin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SUP	Stres Ülseri Profilaksisi
Tbc	Tüberküloz
TO	Tehlike Oranı
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
VYA	Vücut Yüzey Alanı
ZES	Zollinger-Ellison Sendromu

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Gastrik asit sekresyon fizyolojisi	11
2.2. PPI etki mekanizması	12
4.1. Majör etkileşimlerin dağılımı	38
4.2. Orta derecede etkileşimlerin dağılımı	39
4.3. Minör etkileşimlerin dağılımı	39
4.4. Yatış ve taburculukta PPI kullanan hastaların dağılımı	40
4.5. Çalışmanın temel bulguları	41



**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>1.1.</b> H <sub>2</sub> RA ve PPI farklılıkları	1
<b>2.1.</b> Diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında PPI'lerin etkilerinde oluşan değişim	23
<b>4.1.</b> Hastalara ait demografik bilgiler	29
<b>4.2.</b> Hastalara ait diğer demografik bilgiler	30
<b>4.3.</b> Hastalarda PPI kullanımı	30
<b>4.4.</b> Hastalarda PPI kullanımı endikasyonlarının dağılımı	31
<b>4.5.</b> PPI reçetelenen hastaların komorbiditelerinin dağılımı	33
<b>4.6.</b> Gereksiz PPI kullanımı görülen hasta gruplarının dağılımı	34
<b>4.7.</b> Hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ilaçların dağılımı	36
<b>4.8.</b> Hastalardaki SCr maksimum ve SCr yatiş farkının dağılımı	37
<b>4.9.</b> Hastalarda GFR yatiş, maksimum, taburculuk dağılımı	37
<b>4.10.</b> Lansoprazolün diğer ilaçlarla olan etkileşimleri	38
<b>4.11.</b> PPI taburculuk eğitimi verilen ve verilmeyen; ilaçları doğru ve yanlış kullanan hastaların dağılımı	40

## 1. GİRİŞ

Gastroenterolojik hastalıklarda rastlanan klinik belirti ve bulguların büyük bir kısmını mide şikayetleri oluşturmaktadır. Mide yanması, özefajit ve peptik ülser rahatsızlıklarının meydana gelmesinde asidin önemli bir yeri olduğu farkedilince, gastrik içeriğin pH'sının arttırılmasına yönelik ilaç araştırmalarına başlanmıştır (1). Böylece midenin pariyetal hücrelerinde üretilen asidin kontrolünü sağlayan birkaç asit supresanı ajan geliştirilmiştir (2). Asitle ilişkili hastalıklarda kullanılan tedavi ajanları iki ana sınıfta toplanabilir: Histamin<sub>2</sub> reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>RA) ve proton pompası inhibitörleri (PPI). Histamin<sub>2</sub> reseptör antagonistleri midenin pariyetal hücrelerindeki histamin reseptörünü bloke ederek hidrojen iyonu (H<sup>+</sup>) salımını azaltırken, PPI'ler membran reseptör stimülasyonundan bağımsız olarak direkt pariyetal hücrelerdeki H<sup>+</sup> pompasını inhibe ederler (3, 4).

Gastrik asit salgılanması üzerindeki etkinliğe bakıldığında, H<sub>2</sub>RA'lar ve PPI'ler arasındaki farklılıklar Tablo 1.1.'de özetlenmiştir (5-8).

**Tablo 1.1.** H<sub>2</sub>RA ve PPI farklılıkları

H <sub>2</sub> RA	PPI
Bazal asit sekresyonunda azalma sağlar. Ancak öğünlerde uyarılmış asit sekresyonu üzerine etkileri yoktur.	Hem bazal, hem de öğünlerde uyarılmış asit sekresyonunu kontrol eder.
Onbeş günden daha uzun süre kullanıldıklarında, hastalarda tolerans gelişimine sebep olur.	Tolerans gelişimi gözlenmez.
Etki süreleri daha kısadır (4-8 saat). Bu süreçte postprandial gastrik asit salgılanmasının inhibisyonu tamamlanmadığından iyi bir asit kontrolü sağlanması amacıyla günde en az 2 doz alınmaları gerekir.	Asit supresif etkisi 10-18 saattir. Tek doz yeterli olabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) (9) ve İngiltere'de, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü (NICE) (10) tarafından kabul edilmiş tedavi ve profilaksi amaçlı PPI kullanım endikasyonları;

- Gastro özefajial reflü hastalığı (GÖRH),
- Non-erozif reflü hastalığı (NERH),

- Aktif gastrik veya duodenal ülser,
- Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması,
- Peptik ülser (PÜ) tedavisi ve tekrarlamaması için profilaksi,
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradikasyonu,
- Patolojik asit hipersekresyonu (Zollinger-Ellison Sendromu (ZES)),
- Histopatolojik inceleme ile tanı konulmuş gastrit,
- İlaça bağlı ülser gelişimine karşı koruyucu tedavi (65 yaş üzeri non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanan hastalar, kortikosteroid (KS) ve NSAİİ kullanımı, NSAİİ ve varfarin kullanımı, NSAİİ kullanımı ve PÜ ve/veya GİS kanama öyküsü, asetilsalisilik asit (ASA) ve KS kullanımı),
- Yüksek riskli hastalarda (sepsis, koagülopati, şiddetli nörolojik bozulma) düşük doz ASA kullanımınıdır.

Tedavi amaçlı PPI kullanım endikasyonları (11, 12);

- GİS kanaması,
- Aktif duodenal veya gastrik ülser,
- Aktif erozif gastrit veya *H. pylori* gastritidir.

Profilaksi amaçlı kullanım endikasyonları (13-15) ise;

- Mekanik ventilatördeki hasta,
- Koagülopati (INR $\geq$ 1,5; trombosit $\leq$ 50000),
- Şunlardan ikisinin varlığı:
  - Karaciğer veya böbrek yetmezliği,
  - Çoklu travma,
  - GİS kanama hikayesi,
  - Yanık (vücut yüzey alanı (VYA)  $\geq$  %35),
  - Şok,
  - Kafa veya omurga travması
  - İlaçlar (250mg'dan fazla hidrokortizon, NSAİİ).

Yoğun bakımdaki kritik hastalar için PPI kullanım endikasyonları (14, 15);

- Solunum yetmezliği,
- Koagülopati,

- Sepsis,
- Ciddi hipotansiyon,
- Akut böbrek yetmezliği,
- Son 1 yılda GİS kanama veya ülser hikayesi,
- Karaciğer yetmezliği,
- Majör travma,
- Yanık,
- Spinal kord hasarı,
- Organ transplantasyonu,
- 10'dan düşük Glasgow Koma Skoru (GKS),
- Cerrahi,
- Yüksek doz KS tedavisi,
- Yoğun bakımda 6 gün veya daha fazla yatış.

Serviste yatan hastalar için PPI kullanım endikasyonları da (12);

- Ülser veya gastrit hikayesi ve NSAİİ veya antiplatelet tedavisi,
- Antiplatelet ve/veya antikoagülan ve steroid alımı.

1980'li yıllarda kullanılmaya başlanan PPI'ler, pek çok peptik asit hastalığının tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Hastalar tedavi edilmeye çalışılırken, bir yandan da endikasyonların geniş tutulmasının ve uygunsuz kullanımın önüne geçilmelidir.

Proton pompası inhibitörlerinin kronik kullanım süreleri arttıkça yüksek oranda sistemik advers etkiler ortaya çıkar. Bunlar, bağırsak enfeksiyonları (*Clostridium difficile* (*C. difficile*) ile ilişkili enfeksiyöz kolitler), toplum kökenli pnömoniler, osteoporoz ve kemik kırıkları, demir emiliminde bozulma, hipomagnezemi, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, mide fundusunda polipoid lezyonlar, karsinoid oluşumu, gastrik bakterilerde aşırı çoğalma, interstisyel nefrit ve kolon kanseri gelişimidir (16).

Bu çalışmanın birincil amacı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm 75 Yatan Hasta Servisi'nde, klinik eczacının katkısı ile uygun endikasyonda olmayan PPI'lerin istem verilme oranlarının saptanıp, reçetelenmesinin önüne geçilmesi; ikincil amacı da, PPI kullanımına devam eden iç

hastalıkları ünitesindeki yatan hastaların, taburcu olurken ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmesi ve gereksiz uzun süre PPI kullanımının takip edilip önlenmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gastro-Özefajial Reflü Hastalığı

Gastro-özefajial reflü hastalığında (GÖRH), antisekretuar ilaç seçiminde, PPI'ler H<sub>2</sub>RA'lardan daha etkilidir. Bunun nedeni, PPI'lerin özefagus erozyonunu iyileştirmenin yanısıra tipik reflü semptomlarını rahatlatmada da fayda sağlamalarıdır (17). Bu iki asit supresif ilaçtan etkili olanın tespit edilmesi için erozif özefajitli hastalarla mukozal lezyonların iyileşmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır (18). Gastro-özefajial reflü hastalığı olanlarda amaç, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedefleyen tedavi ve semptomların rahatlamasını sağlamaktır. Bu etkiyi de en iyi PPI'lerin yaptığı görülmüştür (19). Son yıllarda GÖRH'li hastaların çok az bir kısmını erozif hastalıkların oluşturduğu, %70'ini de endoskopi ile özefajial lezyonların görülmediği non-erozif reflü hastalığının (NERH) oluşturduğu tespit edilmiştir (20). Yirmi dört saat pH monitörizasyonu ile asit ve non-asit reflü ayırımı yapılabilir (21). Non-erozif reflü hastalığı ciddi bir heterojenik patofizyolojiye sahiptir. Üç alt grupta toplanabilir: 1- Özefagusta aşırı asit birikimi ile gerçek NERH; 2- Normal özefajial asit ile asit veya non-asit reflülere karşı hipersensitif özefagus; 3- Fonksiyonel mide yanması ki özefagusta fazla asit olmadığı için GÖRH grubuna dahil değildir (22). Bu sınıflandırma PPI tedavisinin başarısı açısından önem taşır çünkü PPI'ler sadece gerçek NERH'de ve aside karşı hipersensitif özefagusta işe yararken, asidin hiçbir patogenetik rolünün olmadığı non-aside karşı hipersensitif özefagus ve fonksiyonel mide yanmasında işe yaramazlar (23-26). Anlaşıyor ki, son iki durumda PPI tedavisi uygun olmayan kullanıma girmekte, bunun yerine cerrahi yöntemler tercih edilmektedir (27). Gastro-özefajial reflü hastalığı için PPI'ler tüm gerçek patofizyolojik mekanizmayı etkilemediğinden kesin tedavi sağlamaz, sadece mideden salgılanan asidi baskılamaktadır. Dolayısıyla PPI'ler relapsları, mukozal lezyon ve semptomların tekrar ortaya çıkmasını önlemede sık kullanılan bir tedavi haline gelmektedir. Proton pompası inhibitörlerinin kronik kullanımı Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGA) ve Gastroenteroloji Amerikan Cemiyeti (ACG) ve FDA

tarafından sadece GÖRH için değil, başka durumlar için de geçerli kılınmıştır. Bu durumlar;

- Eroziyon özefajitin iyileşmesini sağlamak,
- GÖRH semptomlarından veya reflü özefajitten bağımsız olarak Barrett özefagus (BE),
- Yüksek riskle NSAİİ kullanan hastalar,
- Yüksek riskle antiplatelet ajan kullanan hastalar,
- ZES gibi patolojik hipersekretuar durumlardır (28).

Proton pompası inhibitörleri tedavisi ya devamlı ya da ihtiyaç süresince kullanılabilir. Hangi yöntemin seçileceğine; eroziyon özefajitin şiddetine, ekstra özefajial semptomların PPI'ye verdiği cevaplara, BE'de relapslara, özefajial erozyonların varlığına göre karar verilir. Proton pompası inhibitörlerinin ihtiyaç süresince kullanımı, semptomların hafiflemesi ile ilacın sonlandırılması şeklinde olur. Gastro-özefajial reflü hastalığı olanların PPI kullanımının ihtiyaç üzerine olduğu, GERH hastalarının da uzun süreli kullanımı tercih ettikleri ispatlanmıştır (29). Bazı çalışmalar PPI'lerin, BE'nin uzunluğunu azaltmaktan ziyade özefagus adenokarsinomu gelişiminin azalmasında etkili olduğunu göstermiştir (30, 31). Barrett metaplazisi olan hastalarda iki retrospektif ve bir prospektif çalışma displazi gelişimini PPI kullanan ve kullanmayan gruplarda araştırmış, günde bir kez PPI kullanımının metaplazinin displazi ve neoplaziye dönüşümünü engellediği görülmüş ve kullanımı önerilmiştir (32-35).

## 2.2. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu ve Eradikasyonu

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dünyanın en yaygın bakteriyel enfeksiyonu olup, kronik aktif gastritin nedeni olarak düşünülür (36). Dünya popülasyonunun ortalama %60'ının bu bakteri ile enfekte olduğu hesaplanmaktadır. Bu oran, gelişmiş ülkelerde %35, gelişmekte olan ülkelerde ise %75'dir. Gelişmiş ülkelerde prevalans çocuklukta düşüktür, yaşla artar, 50 yaş civarında %50 olur (37). *Helicobacter pylori*'nin mide asidinden etkilenmeden geçebilmesi üreaz aktivitesi sonucudur. Bakteri üreyi hidrolize ederken amonyak ve karbondioksit oluşturur. Amonyak H<sub>2</sub>O

ile birleşip amonyuma dönüşürken, H<sup>+</sup> iyonlarını alarak çevresini alkalileştirir ve bakteriyi mide asidinin zararlı etkisinden korur (38). Bakteri oluşturduğu proteinlerden adezinler ile mide yüzey epiteline yapışır, proteaz ile koruyucu müküsü parçalayarak, lipaz ile fosfolipidden zengin epitel yüzeyinde hasar yaparak H iyonlarının geri diffüzyonunu ve zararlı etkisini artırır (39, 40). Bakteri müküs ile epitel hücrelerinin arasında kolonize olur, mide mukozasına invaze olmadan enflamasyon yapar. *Helicobacter pylori* platelet aktive edici faktör (PAF) salgılar, yüzey proteinleri ile mukozaya nötrofil ve monosit toplanmasını sağlar, monositleri aktive eder ve enflamasyonu başlatır (40). Bu kronik aktif gastrittir. *Helicobacter pylori* akut veya kronik gastrit ve duodenal ülserli vakaların çoğundan sorumlu tutulur (41, 42). *Helicobacter pylori* eradikasyonu duodenal ülser için kalıcı tedavi sağlarken rekürrensi ve komplikasyonları da yok eder (43).

Proton pompası inhibitörlerinin çeşitli antibiyotiklerle birlikte kullanımı *H. pylori* tedavisinde dayanak noktası olmaktadır. İn vitro çalışmalarda bakterinin pek çok antibiyotiğe hassas olmasına karşın in vivo sonuçlar farklı olmuştur. Bakterinin müküs tabakasının altında kolonize olması antibiyotiğin direkt etkisini azaltmaktadır. Bakteri mukozaya invaze olmadığı için de antibiyotiğin kan yolu ile bakteriye ulaşması güç olmaktadır. Mide asidinin antibiyotiğin etkisini azaltması, bakterinin kolayca antibiyotiklere direnç oluşturması tedavide başarısızlıkların nedenleri arasında sayılabilir. Tek antibiyotikle yapılan tedaviler başarısızdır, bu yüzden çok çeşitli kombinasyonlar denenmiştir. Terapötik rejim en az iki antibiyotik ve 7-14 gün boyunca günde iki doz PPI kullanımını önermektedir (44). Proton pompası inhibitörlerinin ve antibiyotiklerin sinerjik etkisi eradikasyon başarısını %80-90'lara çıkarmıştır (45). Başlangıçtan itibaren amoksisilin, son yıllarda da klaritromisin tüm kombinasyonlara eklenen tedavinin başarısını yükselten ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Üçlü ilaç tedavisi olarak, bir veya iki hafta süre ile sabah akşam uygulanan PPI + klaritromisin 2x500 mg + amoksisilin 2x1000 mg kombinasyonu önerilmektedir. Penisilin allerjisi varsa amoksisilin yerine metronidazol tercih edilir. Dörtlü ilaç tedavisi olarak da 10-14 gün PPI + bizmut + tetrasiklin + metronidazol

kombinasyonu kullanılır. Bu rejimler *H. pylori* enfeksiyonu eradikasyonu için etkilidirler (46).

### 2.3. *Helicobacter pylori* – Negatif Duodenal Ülser

*Helicobacter pylori* enfeksiyonu NSAİİ kaynaklı olmayan duodenal ülserde önemli bir etioloji olmasına rağmen asit sekresyonundaki artış, defektif mukozal koruma mekanizmaları gibi başka faktörler de önemsenmelidir (47). *Helicobacter pylori* eradikasyonuna rağmen asidin rol oynadığı duodenal ülser relapsı görülmüştür (48). *Helicobacter pylori* – negatif duodenal ülserli hastalar PPI tedavisine iyi yanıt vermişlerdir ve ülseri iyileştirmek amacıyla uzun dönemli tedavide bu ilaçlara devam edilmesi önerilmiştir (49-51).

### 2.4. Non-Steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Mide ve duodenum NSAİİ tarafından en çok etkilenen organlardır ve önemli klinik morbiditeye yol açarlar. En sık gözlenen lezyonlar mide ülseri, duodenal ülser, bunlara bağlı kanama, perforasyon ve daralma sayılabilir. Bir yıl süresince NSAİİ alan hastaların %2-4'ünde semptomatik gastrointestinal ülser gelişir. Endoskopik çalışmalarda ise NSAİİ'lerin üç aylık kullanımı sonrasında yeni gelişen gastrik ülser sıklığının %10-40, duodenal ülser sıklığının ise %4-15 arasında olduğu gösterilmiştir (52). Zayıf ve hasarlı mukoza, NSAİİ ile ilişkili ülser eğilimini açıklayabilir. Romatoid artritli hastaların bir aylık NSAİİ kullanımı ile, prostaglandin sentezinin inhibisyonu ve intragastrik asiditenin belirgin şekilde artması mekanizması gözlemlenmiştir (53). Gastrik ülserin medikal tedavisi hasar verici faktörlerin ortadan kaldırılması ve asit sekresyonunun azaltılmasını hedefler. Pek çok klinik araştırma göstermiştir ki 8-12 hafta kullanılan PPI'ler gastrik ülserin iyileşmesini sağlamıştır (54, 55). Ayrıca mukozal lezyon olmadan NSAİİ ile ilişkili dispepsi kısa süreli PPI tedavisinden fayda görebilir (56).

Non-steroidal antiinflatuvar ilaç ve antiplatelet ajanlarla tedavi gören hastalarda kısa ve uzun süreli PPI kullanımını destekleyen risk faktörleri şunlardır: Yetmiş yaş üzeri, önceden geçirilmiş ülser, ülser komplikasyonları hikayesi (kanama),

yüksek doz NSAİİ ve diğer ilaçlarla kombinasyonu (steroidler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), varfarin), yaşlı hastalarda düşük doz aspirin kullanımı veya diğer ilaçlarla kombinasyonu (NSAİİ, steroidler, antikoagülanlar, klopidogrel), yüksek riskli hastalarda tiklopidin veya klopidogrel kullanımı, herhangi bir antikoagülan ilacın kronik kullanımının söz konusu olduğu hastaların akut NSAİİ alımı (57, 58). Randomize kontrollü çalışmalar PPI ile birlikte NSAİİ kullanımının (düşük doz aspirin kullanımı ile beraber) endoskopik ülserleri ve rekürren ülser kanamalarını azalttığını göstermektedir (59-61).

## **2.5. Patolojik Hipersekretuar Durumlar**

Zollinger-Ellison sendromu, gastrin salgılayan tümörün (gastrinoma) neden olduğu gastrik asit hipersekresyonu ile açıklanır. Günümüzde asit antisekretuar tedavisinde PPI'lerin limitsiz olarak kullanımı önerilmektedir (62). Zollinger-Ellison sendromu, pankreatik endokrin tümörlü ve hiperparatiroidizmlili hastalarda yüksek doz ilaç alımına gerek duyuyor olsa bile, bu hastalarda PPI kullanımı asit sekresyonunu önlemekte ve komplikasyonları azaltmaktadır (63).

## **2.6. Uzun Süre Mekanik Ventilatörde Kalmış Kritik Hastalar**

Stres ülseri, genelde mide proksimaline yerleşir ve yoğun bakım hastalarında iskemik hasar ve değişen mukozal koruma mekanizmaları sonucu ortaya çıkabilir. Böylece asit sekonder faktör olarak etki eder. Alanında uzmanlaşmış bir komite tarafından, ACG kontrolünde gelişmiş kılavuzlar, 48 saatten fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, GİS kanama için yüksek risk taşıyan veya koagülopatisi olan yoğun bakımdaki hastalarda stres ülseri profilaksisi (SUP) için PPI kullanımını önermektedir (64, 65).

## **2.7. Fonksiyonel Dispepsi**

Dispeptik yakınmalarla başvuran olgularda yapılan üst gastrointestinal endoskopide yakınmalara neden olacak bir bulgu saptanmaz ise olgu fonksiyonel dispepsi (FD) olarak kabul edilir. Fonksiyonel dispepsi için Roma-III kriterlerine göre

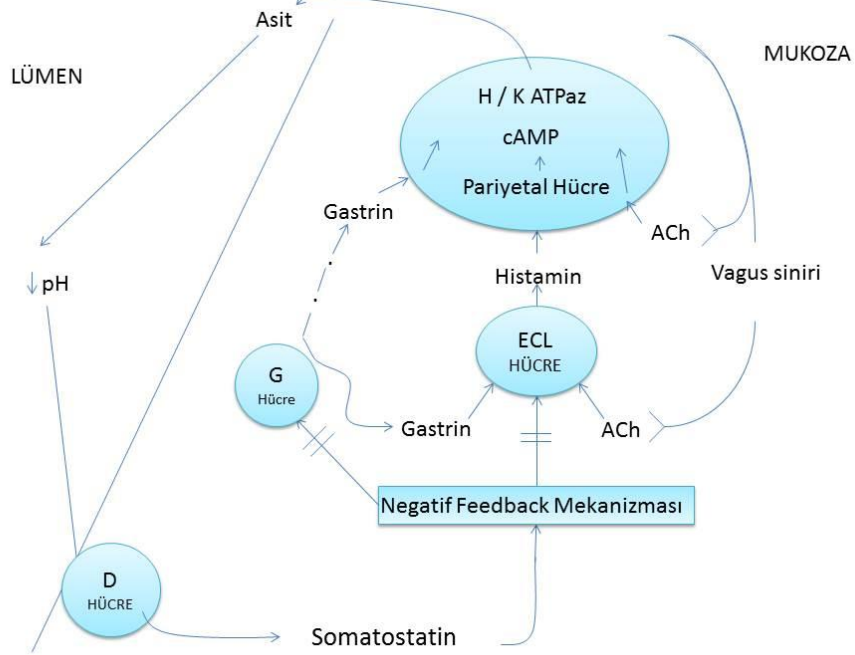
şu semptomlardan bir veya daha fazlası son 3 ayda yaşanmış olmalıdır, ayrıca semptomların tanıdan 6 ay önce başlamış olması da gereklidir: Epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık, erken doyma, epigastrik yanma, postprandial dolgunluk pozitif olmalı, üst gastrointestinal endoskopide semptomları açıklayıcı patoloji bulunmamalı, semptomları açıklayıcı sistemik-metabolik bir hastalık olmamalıdır. Fonksiyonel dispepsili hastalarda PPI tedavisinin etkisi tartışmalıdır (66). Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü kılavuzu, kısa süreli ve düşük doz PPI kullanımını önermekte, kronik tedaviden kaçınılmasını tavsiye etmektedir (67). Epigastrik ağrısı olan %10-15 hasta antisekretuar tedaviden yarar sağlamakta, ancak FD nedenli PPI'ler gereğinden fazla reçetelendirilmektedir (68).

## 2.8. Proton Pompası İnhibitörleri ve Etki Mekanizması

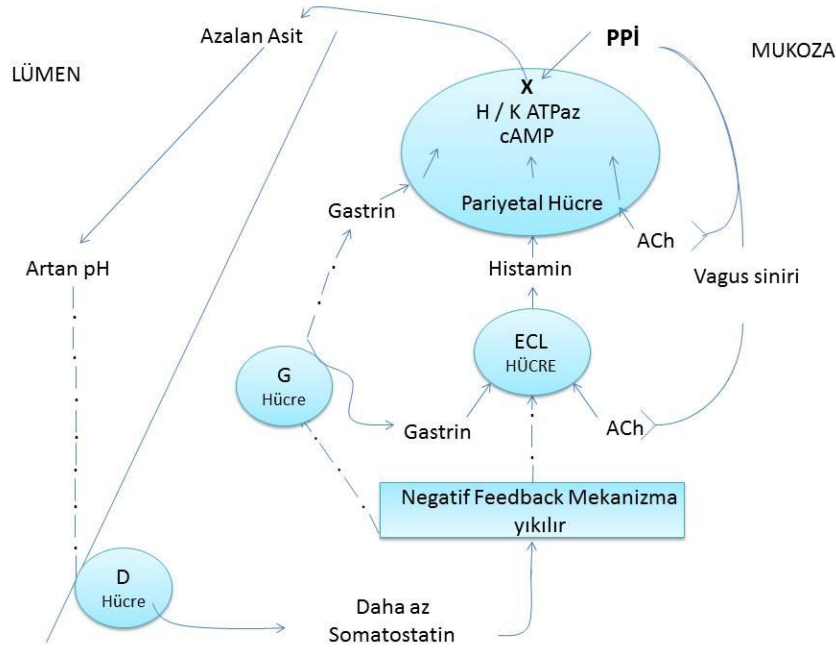
Proton pompası inhibitörleri ilk kez 1980'li yıllarda klinik kullanıma sunulan bir ilaç grubu olup, gastrik asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (69). Bu gruptaki ajanlar, asit sekresyonundaki son basamak olan  $H^+/K^+$ -adenozintrifosfataz (ATPaz) fonksiyonlarını bloke ederek gastrik asit sekresyonunun en potansiyel inhibitörleri olarak bilinir. Piridin veya benzamidazol analoglarıdır ve zayıf baz özellikte ön-ilaç yapısındadır. Asidik ortamda tiofilik sulfenamid veya sulfenik asit bileşiklerine dönüştürülür. Aktive edilen form proton pompasının sistein-sulfidril grupları ile kovalent bağ oluşturur ve sonuçta pompa molekülü geri dönüşümsüz olarak inhibe edilir (69).

$H^+/K^+$ -adenozintrifosfataz (proton pompası), membranda proton ve potasyum iyonunun yer değişimini katalize eden kolon, böbrek ve esas olarak da midede bulunan bir enzim sistemidir. Proton pompası gastrik mukozanın pariyetal hücrelerinin apikal yüzünde, aktif olmadığı durumdayken de pariyetal hücrelerin sitoplazmasında bir vezikül içinde bulunur. Besinlerin alınması ile histamin, gastrin ve asetilkolin serbest hale geçer ve böylece proton pompası uyarılmış olur (Şekil 1). Asit-labil ön-ilaç yapısında olan PPI'leri gastrik lümende hızlı yıkımdan korumak için aside dirençli enterik kaplı formülleri mevcuttur. Mideden alkali intestinal lümene geçtikten sonra, enterik kaplı ilaç çözünür ve ön-ilaç absorbe edilir. Bu ön-ilaçlar

zayıf lipofiliktir (pKa: 4-5). Bu yüzden kolaylıkla hücrenin lipid membranından asidik kompartmanlara (pariyetal hücre kanalikülleri gibi) diffüze olur ve pariyetal hücre kanaliküllerinde yüksek konsantrasyona ulaşır. Hücre içi asidiktir ve hızla aktif moleküler değişime uğrar. Bu asidik ortamda moleküle bir proton ( $H^+$ ) bağlanır ve molekül aktif hale dönüşür. Daha sonra aktif molekül proton pompalarının sistein rezidülerine kovalent bağla geri dönüşümsüz bağlanır ve pompalar fonksiyonlarını yitirir. Bu kovalent bağlanma PPI'lerin etki sürelerinin plazma yarılama ömürlerinden (bir iki saat arası) daha uzun olmasını sağlar. Yeni proton pompası sentez edilene kadar da asit salgısı durur (70). Gastrik asit sekresyon fizyolojisi Şekil 2.1'de, PPI etki mekanizması ise Şekil 2.2'de gösterilmiştir (58).



**Şekil 2.1.** Gastrik asit sekresyon fizyolojisi



**Şekil 2.2.** PPI etki mekanizması

Ülkemizde klinik kullanımı olan PPI'ler, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, ve rabeprazoldür. Bu beş PPI çeşidinin hepsi benzimidazol türevi olup, yapısal olarak birbirlerine benzemekle beraber aktivasyon mekanizmaları birbirlerinden oldukça farklıdır.

### 2.8.1. Omeprazol

Proton pompası inhibitörleri içerisinde ilk bulunan (1989 yılında), mide asit salgısını  $K^+/H^+$ -ATPaz enziminin sülfidril gruplarına geri dönüşümsüz bağlanarak bloke eden bir ilaçtır. Omeprazol bir saatte gastrik asit supresyonuna başlar, etkisi iki saatte maksimuma ulaşır ve inhibisyon üç güne kadar uzayabilir. Yüzde 95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Standart bir tedavi rejimi günde iki kez 20 mg şeklindedir. Karaciğerde CYP2C19 enzimi tarafından metabolize edilir, inaktif metabolitleri de safra ve idrar yoluyla da atılır (70, 71). İlaç etkileşim riski yüksektir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlamasına gerek yoktur. Diyare, bulantı, baş ağrısı, asteni, artralji, eklemlerde şişme, midede bakteri kolonizasyonu, karsinoid tümör advers etkileri arasında sayılabilir.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte piyasada bulunan müstahzarlar şunlardır: Erbinna 40 mg flakon, Eselan 40 mg flakon, Losec 40 mg flakon, Loseprol 40 mg flakon, Omeprazol 40 mg flakon, Omeref 40 mg flakon, Demeprozol 20 mg kapsül, Gastromax 20 mg kapsül, Losec 20 mg kapsül, Omefix 20 mg kapsül, Omegast 20 mg kapsül, Omeprazol 20 mg kapsül, Omeprazol 20 mg kapsül, Omesek 20 mg kapsül, Prosek 20 mg kapsül (72).

### **2.8.2. Lansoprazol**

Lansoprazol de omeprazol gibi karaciğerde CYP450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Yarılanma ömrü omeprazolden daha uzundur. Mutlak biyoyararlanımı %80'in üzerindedir ve plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır (70, 73). Lansoprazolün patoloji şiddetine bağlı olarak günde 15, 30 ve 60 mg alınması tavsiye edilir. Bulantı, mide ağrısı, diyare, konstipasyon, baş ağrısı, kaşıntı olası advers etkileri arasındadır.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte piyasada bulunan müstahzarlar şunlardır: Aprazol 30 mg kapsül, Degastrol 15 mg, 30 mg kapsül, Gastrodex 15 mg, 30 mg kapsül, Helicol 15 mg, 30 mg kapsül, Lansara 30 mg kapsül, Lansazol 15 mg, 30 mg kapsül, Lansoprol 15 mg, 30 mg kapsül, Lansor 15 mg, 30 mg kapsül, Lansoter 30 mg kapsül, Lanzedin 30 mg kapsül, Lapilori 15 mg, 30 mg kapsül, Lasotab 15 mg, 30 mg kapsül, Lukazol 30 mg kapsül, Ogastro 15 mg, 30 mg kapsül, Opagis 30 mg kapsül, Pepticer 15 mg, 30 mg kapsül, Vogast 30 mg kapsül, Zoprol 30 mg kapsül, Duolans SR 15 mg, 30 mg kapsül, Lacombi 15 mg, 30 mg kapsül, Helipak Tedavi Paketi 30 mg, Napro-Pac Tedavi Paketi 15 mg, Trilevo Tedavi Paketi 30 mg, Trio Tedavi Paketi 30 mg (72).

### **2.8.3. Pantoprazol**

Pantoprazol iki heterosiklik piridin ve benzimidazol halkasından oluşur. Karaciğerde CYP450 enzim sistemi aracılığı ile metabolize olur ve metabolitleri renal ve fekal yolla atılır (70). Etkileşim riski diğer PPI'lerden daha düşüktür. Advers

etkileri arasında; baş ağrısı, ateş, grip semptomları (boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, hapşırma), mide ağrısı, gaz, bulantı, kusma, hafif diyare, eklem ağrısı sayılabilir.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte piyasada bulunan müstahzarlar şunlardır: Gastrazol-L 40 mg flakon, Pandev 40 mg flakon, Panto 40 mg flakon, Pantonix 40 mg flakon, Pantpas 40 mg flakon, Progas 40 mg flakon, Protaz 40 mg flakon, Ulsepan 40 mg flakon, Abpax 40 mg Tb., Arinna 20 mg, 40 mg Tb., Gastblok 40 mg Tb., Pandev 20 mg, 40 mg Tb., Panocer 40 mg Tb., Panref 20 mg, 40 mg Tb., Pantactive 20 mg, 40 mg Tb., Panthec 20 mg, 40 mg Tb., Panto 20 mg, 40 mg Tb., Pantpas 40 mg Tb., Penzol 40 mg Tb., Protech 20 mg, 40 mg Tb., Protinum 20 mg, 40 mg Tb., Protonex 20 mg, 40 mg Tb., Pulcet 20 mg, 40 mg Tb.,Stamic 40 mg Tb., Ulcoreks 40 mg Tb., Ulsepan 40 mg Tb. (72).

#### **2.8.4. Rabeprazol**

Rabeprazol de omeprazol, lansoprazol, pantoprazol gibi CYP450 enzim sistemi ile yüksek oranda metabolize olur. Metabolitleri idrarla atılır. Rabeprazolün asit supresif etkisinin diğer PPI'lere göre fazla olmasının nedeni, daha geniş bir pH aralığında aktive olması ve aynı zamanda proton pompalarına kısmi dönüşümlü bir şekilde bağlanmasıdır (69).

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte piyasada bulunan müstahzarlar şunlardır: Rabiza 20 mg Tb., Ragi 20 mg Tb., Raneks 20 mg Tb., Razogen 20 mg Tb., Rabelis DDR 50 mg kapsül, Rabedic MR 10 mg, 20 mg kapsül, Pariet 10 mg, 20 mg Tb., Peptyra 20 mg Tb., Prabex 10 mg, 20 mg Tb., Rabelis 20 mg Tb. (72).

#### **2.8.5. Esomeprazol**

Esomeprazol zayıf bir baz olarak omeprazolün S-izomeridir. İlk geçiş etkisinin daha az ve plazma klerensinin daha yavaş olması sonucu biyoyararlanımı omeprazole göre çok daha fazladır (69). CYP450 sistemi ile tamamen metabolize olur ve metabolitlerinin çoğu idrarla, geri kalanı fekal yolla atılır.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte piyasada bulunan müstahzarlar şunlardır: Esoblok 40 mg flakon, Esomen-L 40 mg flakon, Nexium 40 mg flakon, Refastil 40 mg flakon, Esom 20 mg, 40 mg kapsül, Esopro DR 20 mg, 40 mg kapsül, Mesperin DR 20 mg, 40 mg kapsül, Esmara 20 mg, 40 mg Tb., Esopral 40 mg Tb., Nexium 20 mg, 40 mg Tb., Nexomep 20 mg, 40 mg Tb., Nexstep 20 mg, 40 mg Tb., Nexium 10 mg saşe (72).

### **2.8.6. Tenatoprazol**

Ülkemizde olmayan, en son tanımlanan bir PPI türevidir. Ancak diğer PPI'lerde bulunan benzimidazol yerine imidazopiridin halkası taşımaktadır. Daha yavaş aktive olur ancak geri dönüşüme daha dayanıklı bir inhibisyon etkisine sahiptir. Buna ek olarak da diğerlerine kıyasla plazma yarılanma ömrü çok uzundur. Bu uzun yarılanma ömrü sayesinde de antisekretuar etkisi esomeprazole göre daha fazladır. Tenatoprazolün bu kimyasal ve farmakolojik karakterleri ona benzimidazol bazlı PPI'ler üzerinde avantaj sağlar. Aynı zamanda asit kontrolünü akşam saatlerinde daha iyi sağladığı bilinmektedir (70, 74).

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ve rabeprazol kendi aralarında kıyaslandıklarında, en az potent PPI pantoprazol olmuş, intragastrik pH'nın dördün üzerine çıkmasında en hızlı etkiyi esomeprazol gösterirken, bunu lansoprazol ve rabeprazol takip etmiştir (75).

Bir başka çalışmada da esomeprazol en hızlı antisekretuar aktiviteyi göstererek en çabuk semptom rahatlatıcı olarak karşımıza çıkmaktadır (76). Endoskopi ile kanıtlanan özefajit reflülü hastalardaki mide yanması semptomlarında günlük kullanılan esomeprazol 40mg; omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg ve lansoprazol 30 mg'dan daha hızlı rahatlama sağlamıştır. Semptom rahatlamasında birkaç gün sonra, özefajit reflüde de iyileşme oranı sekiz hafta sonra tüm PPI'lerde aynı olmuş, etki bakımından karşılaştırıldıklarında hiçbir farklılık bulunmamıştır (77).

## 2.9. Proton Pompası İnhibitörlerinin Dozu ve Uygulaması

Proton pompası inhibitörleri gastrik sıvıda inaktif oldukları için enterik kaplı granülleri içeren geç salımlı kapsüller veya enterik kaplı tabletler şeklinde bulunur. Esomeprazol dışındaki PPI'ler (sadece aktif halde asit salgılayan pompaları inhibe ettikleri için) yemeklerden otuz dakika önce alınmalıdır. Kapsüller açılmamalı, çiğnenmemeli, ezilmemeli, kırılmamalı, bütün olarak yutulmalıdır. Kapsül yutamayan hastalar için de, kapsül içerisindeki granüller bir çorba kaşığı elma suyu, puding, yoğurt veya keçi peyniri ile karıştırılarak, yiyecek çiğnenmeden direkt yutulmalıdır. Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) veya nazogastrik sondalı hastalar için de kapsül içerisindeki granüller 40 ml elma suyu ile tüp vasıtasıyla enjekte edilir. Yaşlılarda, renal yetmezliği olanlarda veya orta derecede hepatik bozukluğu olan hastalarda PPI'ler için doz ayarlaması gerekmez. Ancak şiddetli hepatik bozukluğu olanlarda dikkatli kullanımı önerilir. Hastanede GÖRH'ü oral PPI alamayan yatan hastalara 40 mg kısa süreli (7-10 gün) intravenöz olarak yavaş bir şekilde 2-15 dakikada uygulanır. Esomeprazol yemeklerden en az bir saat önce alınmalıdır. Şiddetli hepatik bozukluğu olanlarda günlük kullanımı 20 mg'ı geçmemelidir. Esomeprazol tedavisi kısa süreli (4-8 hafta) olmalı, zorunlu durumlarda altı ayı geçmemelidir.

Gebelik GIS semptomlarını beraberlerinde getirir. İkinci ve üçüncü trimestirda PPI'ler kullanılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi gebelikte omeprazol kullanımını C Kategorisi, diğer PPI'leri ise B Kategorisi olarak sınıflandırmıştır. Perinatal dönemde ve kronik kullanımlarda PPI'lerin olası risklerini değerlendirmek gerekir. Emziren annelere PPI kullanımı önerilmez (69, 78).

Advers etkilerin en aza indirilmesi, PPI'leri sadece endikasyonun kesin olduğu hastalara ve etkili olduğu en düşük dozla vermekle mümkündür.

## 2.10. Proton Pompası İnhibitörlerinin Uygunsuz Kullanımının Temel Sebepleri

İngiltere'de doğru endikasyonu olmadan PPI kullanımı %20-25 hastada görülmekte ve bu gereksiz PPI kullanımı her yıl 2 milyar pound'a malolmaktadır (79).

Bu çok endişe verici bir durumdur çünkü PPI'lerin yarısından fazlası önerilen endikasyonların dışında gereksiz ve aşırı reçetelenmektedir.

Proton pompası inhibitörlerinin uygunsuz kullanımının temel sebepleri şu şekilde sıralanabilir: Düşük riskli hasta grubunda ülser profilaksisi, yoğun bakımda olmayan hastalarda SUP, tek başına steroid tedavisi, GİS hasarı riski olmayanlarda tek başına antikoagülan tedavisi, FD'nin gereksiz tedavisi, asitle ilişkili hastalıkların yanlış tanısı ve literatürde yazan uygun endikasyonlara uyulmaması (9, 80, 81). Hekimler PPI'leri sıklıkla, herhangi bir sindirim probleminin tedavisi için veya ilaçla ilişkili olası gastrik problemlere karşı esansiyel koruma amaçlı zararsız ve nispeten ucuz bir ilaç grubu olarak değerlendirmektedir.

Bu nedenlerle kronik PPI tedavisi alan hastalar sürekli takip edilmeli, ilaca devam edilmeli mi, yoksa ilaç kesilmeli mi ya da daha az etkili bir antisekretuar ilaca mı geçilmeli şeklinde değerlendirilmelidir (10).

### **2.11. Uzun Süreli Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımı ve Advers Etkiler**

Proton pompası inhibitörlerinin kısa süreli kullanımları güvenli görülmekle beraber uzun süreli kullanımları konusunda tartışmalar sürmektedir. Kısa süreli kullanımları; geri dönüşümlü rahatsızlıklardan, mide bulantısı, baş ağrısı, diyare, abdominal ağrı, konstipasyon, gaz, döküntü, baş dönmesi ve nadiren anafilaktik reaksiyonlara sebep olabilir. Uzun süreli, uygun olmayan endikasyon dahilinde kullanılmış PPI'ler, advers etkiye maruz kalmış hasta sayısında artışa sebep olur. Bu advers etkilerden; demir, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, hipomagnezemi, osteoporoz, osteopeni ve kemik metabolizması bozuklukları, toplum kökenli pnömoni, *C. difficile* enfeksiyonu ile ilişkili diyare ve enterik enfeksiyonlar (kolera, *Shigella*, *Salmonella*), iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı (KBH), demans, gastrik kanser ve fundik gland polipleri sık görülenlerdendir (82).

Yaşlı, malnutrisyonu, immün yetmezliği, kronik hastalığı ve osteoporozu olan hastalarda advers etkileri en aza indirmek için, PPI'leri etkili en düşük dozla, uygun endikasyonda kullanmak gereklidir.

### 2.11.1. Nutrisyonel Eksiklikler

PPİ tedavisi gören hastalarda demir ve B<sub>12</sub> vitamini absorpsiyonunda azalma görülebilmektedir. B<sub>12</sub> vitamini absorpsiyonundaki azalma, PPİ'lerin pariyetal hücrelerdeki intrinsek faktörün sentezini inhibe etmesi ile ilişkili olabilir. B<sub>12</sub> vitamininin ileumda absorbe olabilmesi için intrinsek faktörüne bağlanması gerekmektedir. Demir absorpsiyonunun meydana gelmesi için de asidik bir ortama ihtiyaç vardır. Bu durum, gastrik asidin ferrik demiri daha çözünür ferrus formuna indirilmesi ile gerçekleşir (64).

Altta yatan biyolojik mekanizması bilinmemekle beraber, uzun süreli PPİ kullanımında şiddetli hipomagnezemi rapor edilmiştir (83). Kronik PPİ kullanımı olan hastalarda, serum magnezyum düzeyinin düşük olmasından kaynaklanan kardiyak aritmi hikayesine rastmak mümkündür (12).

### 2.11.2. Kırık Riski

Kırık riski ile PPİ arasındaki bağlantı birçok çalışmada incelenmiş ve farklı sonuçlara varılmıştır. Önerilen teorilerden biri, azalmış kalsiyum absorpsiyonu ile osteoklast aktivitesinin bozulmasının birbirleriyle bağlantılı olduğudur. In vitro ortamda kalsiyum karbonatın çözünmesi pH'ya bağlıdır; pH'nın artması ile çözünme yavaşlar ve absorbe olabilir formda olan kalsiyum azalır (84). Proton pompası inhibitörü tedavisi ile asit supresyonunun yaşlı kadınlarda kalsiyum absorpsiyonunu azalttığı görülmüştür (85). Buna ek olarak, PPİ'lerin pariyetal hücrelerdeki proton pompaları ile benzerlik gösteren H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaza bağlı olan osteoklast aktivitesini bozduğu ileri sürülmüştür (86). Teorik olarak bu iki mekanizmadan, PPİ tedavisinin kemik sertliğinde bozulmaya, osteoporoz ve kemik kırılmalarına yol açtığı anlaşılır. Birkaç retrospektif çalışmada da PPİ kullanımının osteoporozla ilgili potansiyel kırılmalarda hafif bir artış sağladığı gösterilmiştir (87-89).

### 2.11.3. Enterik Enfeksiyonlar

Midedeki aside hassas bakterilerin hızlıca ölmesi, gastrik pH'nın 4'ten küçük olması ve bunun da güçlü bakterisid etkisindedir. Gastrik pH'nın 4'ten fazla olması, bu patojenlerin hassasiyetini azaltır ve midedeki bakterilerin en az %50'sinin gastrik asit bariyerinden kaçmasını sağlar (90). Pek çok retrospektif kohort ve vaka kontrol çalışmasında PPI kullanımı ile *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) ve *C. difficile*'in dahil olduğu enfeksiyonlar arasındaki ilişki gözlemlenmiştir. İlk kez 2007'de bir meta analiz asit supresif tedavi ile enterik enfeksiyon arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (91). İleri yaş, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve PPI tedavisi enfeksiyon riskini artırır (92).

### 2.11.4. Toplum Kökenli Pnömoni

Gastrik asit üretiminin azalmasına bağlı olarak, gastrik içeriğin pulmoner mikroaspirasyonu, araştırmacıların asit supresif tedavi ile toplum kökenli pnömoni gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemesini sağlamıştır (12). Yüksek dozda veya otuz günden fazla PPI kullanımı olan hastalarda toplum kökenli pnömoni gözlenmiştir (93).

### 2.11.5. Asit Rebound

Fizyolojik çalışmalar göstermiştir ki, 8 haftadan uzun süren PPI tedavileri, tedavi sonlandırıldığında asit sekresyonunda geçici artışa sebebiyet vermektedir (94). Gastrik pH'nın yükselmesiyle meydana gelen gastrin salınımı, PPI tedavisinin bırakılmasıyla patlak veren gastrik asit sekresyonunun yükselme kapasitesini etkileyen enterokromafin benzeri hücrelerin hipertrofisini indükler (95).

### 2.11.6. Akut ve Kronik Böbrek Hasarı

Proton pompası inhibitörlerinin önemli advers reaksiyonlarından biri olan akut böbrek hasarı (ABH) tanısı için, Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes) kriterlerine göre, hastanın hastaneye ilk yattığı değer temel alınarak, bazal serum kreatinin (SCr)

düzeyinde 0,3 mg/dl artış gerekmektedir (96). PPI kullanımı, kronik böbrek hastalığı (KBH) için de bir risk faktörü oluşturur (97).

#### **2.11.7. Gastrik Kanser**

Proton pompası inhibitörü tedavisi ve *H. pylori* enfeksiyonunun korpus predominant atrofik gastrit ve beraberinde gelen intestinal metaplazi ve gastrik kanser riskine karşı muhtemel sinerjistik etkisini dikkate almak gerekir. Kuipers ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, PPI tedavisi alan reflü özefajit ve *H. pylori* enfeksiyonlu hastalarda atrofik gastrit riskinin *H. pylori* negatif hastalara nazaran daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (98). Hollanda'da yapılan bir araştırmaya göre PPI kullanan 25000 hastada 8 yıllık süreç sonunda 45 hastada (%0,16) gastrik kanser görülürken, PPI kullanmamış 350000 hastada 22 (%0,01) gastrik kanser tespit edilmiştir (99). Proton pompası inhibitörü kaynaklı C vitamini eksikliği, PPI'lerin gastrik kanser gelişimi üzerine etkili olan faktörlerden biri sayılabilir (100).

#### **2.11.8. Kolon Kanseri**

In vitro ortamda yüksek gastrin seviyesinin kolon kanseri hücreleri üzerinde trofik etkisi gösterilmiştir. Teorik olarak hipergastrinemi, kolon adenomu ve kolorektal kanser gelişimine öncülük eder (101).

#### **2.11.9. Diğer Advers Etkiler**

Son araştırmalar kronik PPI kullanımının Alzheimer, kalp ve böbrek sorunlarıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Mide asidindeki azalma B<sub>12</sub> vitamininin yetersiz emilimine ve böylece beynin hasara karşı daha savunmasız kalmasına bağlı olarak Alzheimer ve demans riskinin artışına sebep olmaktadır. Son bulgular, kronik PPI kullanan hastalarda Alzheimer'ın belirtisi olan beta-amiloid proteinlerinin üretiminin ve demans riskinin %44 arttığını göstermektedir. (102). Aynı şekilde, PPI kullanan kişilerde böbrek hastalığı, genel popülasyona göre iki kat fazla görülmektedir. Doz arttıkça riskin arttığı da bilinmektedir (97). Proton pompası inhibitörlerinin midedeki hücrelerin yanısıra bazı kan damarları hücrelerinin de asit

içeriğini etkilediği gösterilmiştir. Kan damarı duvarlarındaki hücreler anormal veya hasar görmüş proteinleri hücre dışına atmak için asit üretirler. Eğer hücrenin asit seviyesi düşük olursa bu mikroskobik hasarlı parçacıklar hücre içinde birikmeye başlar ve hücre düzgün çalışamaz. Protein kalıntılarının birikimi oksidatif stresin, endotelial disfonksiyonun ve yaşlanmanın hızlanmasına yol açar. Bu nedenle kronik kullanımlı PPI'lerin beyinde ve böbreklerde olduğu gibi, kan damarı bulunan her yerde sorun oluşturabileceği ileri sürülmüştür. Bu da PPI'lerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite, böbrek yetmezliği ve demans riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir (103, 104).

### **2.12. Proton Pompası İnhibitörleri ve İlaç Etkileşimleri**

Proton pompası inhibitörleri grubu ilaçların mükemmel denebilecek güvenlik profillerine rağmen, uygun endikasyonda kullanılmamaları ve gereksiz uzun süreli tedavi amacıyla kullanımları sonucunda meydana gelebilen polifarmasi nedeniyle hastaların tedaviye cevaplarının sık sık monitörize edilmesi ve dikkatli olunması gerekir. Bu şekilde uzun süre gereksiz PPI kullanımının getirdiği güvenlilik sorunlarından en önemlisi ilaç etkileşimleridir. Kişiler arasında PPI metabolizmasındaki değişkenlik, genetik faktörlere, P450 polimorfizmlerine, biyoyararlanıma ve bileşiklere özel farklılıklara bağlıdır. Gastrik asit supresyonu, indinavir, didanozin, ketokonazol, midazolam ve metadon gibi çeşitli ilaçların emiliminin yetersiz olmasına yol açar. Hepatik sitokrom P450 sistemi PPI metabolizmasından sorumludur. Bazı PPI'ler bu enzim sisteminin bileşenlerini (özellikle CYP2C19, CYP3A4, CYP11A2) inhibe ettikleri için diğer ilaçların metabolizmasını etkileyebilirler. Potansiyel advers ilaç etkileşimi rabeprazol ile daha düşüktür çünkü metabolizması CYP450 enzimlerine en az bağımlı olandır (78).

En çok rapor edilen etkileşim PPI'ler ile K vitamini antagonistleri arasında olmuştur (kanama olayları ve anormal koagülasyon aktivitesi) (105). Klopidogrel, zaman zaman aspirin ile kombinasyonu ile aterosklerotik kalp hastalıklarında veya serebrovasküler hastalıklarda en potent antiplatelet ajan olmuştur. Gastrointestinal sistem kanamalarını önlemek için 2008'de çok toplumlu görev gücü (*Multisociety*

*Task Force* (Amerikan majör gastroenteroloji ve hepatoloji derneklerinin 9 üyeli görev gücünden meydana gelmiştir)) antiplatelet tedavisi için klopidogrel ve aspirin kombinasyonlarında PPI reçetelendirilmesini önermiştir. Ancak çalışmalar, PPI ile bu kombinasyonun klopidogrelin etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etkileşimin kaynağı, her iki ilacın da aynı metabolik yolu paylaşmasıdır. Klopidogrel aktif hale dönüşmek için CYP450 enzimlerine ihtiyaç duyan bir ön ilaçtır. Proton pompası inhibitörleri ise aktif formlarından inaktif formlarına CYP enzimleri ile metabolize olabilirler. Proton pompası inhibitörleri klopidogrel aktivasyonu için en önemli enzim olan CYP2C19'u inhibe ederler. Sonuç olarak farmakodinamik çalışmalar, klopidogrelle PPI eklemenin platelet inhibisyonunda azalmaya sebep olduğunu göstermiştir (106). Bazı çalışmalarda pantoprazol kullanan hastalarda bu etkileşim gözlenmemiştir (78, 107). Bu etkileşimden kaçınmak için, PPI'lerin sabahları, klopidogrelin ise akşamları alınması önerilmektedir (106, 108).

Proton pompası inhibitörleri gastrik pH'yı belirgin şekilde yükselterek zayıf asit ve bazların absorpsiyonunu değiştirirler. Griseofulvin, ketokonazol, itrakonazol, demir tuzları, B<sub>12</sub> vitamini, sefodoksim, enoksazin gibi pek çok zayıf bazın absorpsiyonu için asidik ortam gereklidir ve PPI'ler bu ilaçların absorpsiyonunu inhibe edebilirler. Klinik tedaviyi optimize edebilmek için bu ajanların beraber kullanımında dikkatli olunması gerekir. Proton pompası inhibitörleri CYP450 enzim sistemi tarafından değişik derecelerde metabolize edilir ve CYP enzimlerini indükleyerek veya inhibe ederek diğer ilaçların metabolizasyonunda değişikliklere yol açabilir. Bu durum diazepam, fenitoin, varfarin gibi dar terapötik aralıklı ilaçların kullanımında özellikle önem taşır. Omeprazol CYP aktivitesinin değişiminde en yüksek potansiyele sahiptir. Dolayısıyla diğer PPI'lere göre daha fazla etkileşim riski taşır (69). Bazı ilaçlarla beraber kullanıldığında dört PPI'nin etkisi Tablo 2.1'de verilmiştir (109).

**Tablo 2.1.** Diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında PPI'lerin etkilerinde oluşan değişim

İlaç	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Karbamazepin	↓Metabolizma	Bilinmiyor	Değişim yok	Bilinmiyor
Klaritromisin	*	Değişim yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Diazepam	↓Metabolizma	Değişim yok	Değişim yok	Değişim yok
Digoksin	↑Absorpsiyon	Bilinmiyor	↑Absorpsiyon	↑Absorpsiyon
Ketokonazol	↓Absorpsiyon	↓Absorpsiyon	Bilinmiyor	↓Absorpsiyon
Metotreksat	↓Renal atılım	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Nifedipin	↑Absorpsiyon	Bilinmiyor	↑Absorpsiyon	Bilinmiyor
Oral kontraseptif	Değişim yok	Değişim yok	Değişim yok	Bilinmiyor
Fenitoin	↓Metabolizma	Değişim yok	Değişim yok	Değişim yok
Varfarin	↓Metabolizma	Değişim yok	Değişim yok	Değişim yok
Teofilin	Değişim yok	↑Metabolizma	Değişim yok	Değişim yok
İtrakonazol	↓Absorpsiyon	↓Absorpsiyon	↓Absorpsiyon	↓Absorpsiyon

\* Omeprazol klaritromisinin gastrik mukoza konsantrasyonunu artırır ve klaritromisin omeprazolün CYP450 metabolizmasını inhibe eder.

↑ artar, ↓ azalır

Micromedex Solutions®, Eylül 2017'de yapılan taramalara göre her PPI'nin etkileşim profili şöyle özetlenebilir (110):

Omeprazol ile 65 ilaç etkileşime girmektedir. Majör etkileşim gösteren ilaçlar: Silostazol, klopidogrel, erlotinib, dasatinib, pazopanib, metotreksat, atazanavir, nelfinavir, emtrisitabin, tenofovir, sofosbuvir, velpatasvir, kobisistat, sitalopram, rilpivirin. Omeprazolün iki hastalık ile etkileşimi vardır. Bunlar: Kemik kırığı ve hipomagnezemi.

Lansoprazol ile 43 ilaç etkileşime girmektedir. Majör etkileşim gösteren ilaçlar: Metotreksat, nelfinavir, tenofovir, atazanavir, sofosbuvir, velpatasvir, emtrisitabin, kobisistat, sitalopram, dasatinib, erlotinib, pazopanib, rilpivirin. Lansoprazolün üç hastalık ile etkileşimi vardır. Bunlar: Karaciğer hastalığı, kemik kırığı, hipomagnezemi.

Pantoprazol ile 34 ilaç etkileşime girmektedir. Majör etkileşim gösteren ilaçlar: Emtrisitabin, nelfinavir, tenofovir, atazanavir, sofosbuvir, velpatasvir, kobisistat, dasatinib, erlotinib, pazopanib, rilpivirin, metotreksat. Pantoprazol üç hastalık ile etkileşime girer. Bunlar: Karaciğer hastalığı, kemik kırığı, hipomagnezemi.

Esomeprazol ile 42 ilaç etkileşime girmektedir. Majör etkileşim gösteren ilaçlar: Emtrisitabin, nelfinavir, tenofovir, atazanavir, kobisistat, sitalopram, klopidogrel, dasatinib, rilpivirin, sofosbuvir, velpatasvir, erlotinib, metotreksat, pazopanib. Esomeprazol üç hastalık ile etkileşime girer. Bunlar: Karaciğer hastalığı, kemik kırığı ve hipomagnezemi.

Rabeprazol ile 36 ilaç etkileşime girmektedir. Majör etkileşim gösteren ilaçlar: Emtrisitabin, nelfinavir, tenofovir, atazanavir, kobisistat, klopidogrel, dasatinib, rilpivirin, sofosbuvir, velpatasvir, erlotinib, metotreksat, pazopanib. Rabeprazol de üç hastalık ile etkileşime girer. Bunlar: Karaciğer hastalığı, kemik kırığı ve hipomagnezemi.

Medscape®'den yapılan taramalara göre her PPI'nin diğer ilaçlarla olan etkileşim sayısı ise şöyledir (111):

Omeprazol ile 24 ilaç majör, 77 ilaç orta derecede, 52 ilaç minör etkileşim gösterir.

Pantoprazol ile 21 ilaç majör, 57 ilaç orta derecede, 27 ilaç minör etkileşim gösterir.

Lansoprazol ile 18 ilaç majör, 50 ilaç orta derecede, 54 ilaç minör derecede etkileşim gösterir.

Esomeprazol ile 23 ilaç majör, 64 ilaç orta derecede, 37 ilaç minör derecede etkileşim gösterir.

Rabeprazol ile 19 ilaç majör, 51 ilaç orta derecede, 59 ilaç minör derecede etkileşim gösterir.

### **2.13. Gereksiz PPI Kullanımının Önlenmesinde Klinik Eczacının Rolü**

Hastanın yaşam ve tedavi kalitesini artırmak klinik eczacının başlıca amacı olmuştur. Hastanın tedavi izlemi ile sorunların önlenmesi farmasötik bakım kavramını doğurmuştur. Klinik eczacının multidisipliner ekip içerisinde bulunarak hastanın ilaç tedavisinin takibini sağlaması, farmasötik bakım planı geliştirmesi ve sağlık profesyonelleri ile sürekli iletişim içerisinde olması tedavinin optimize

edilmesi açısından önemlidir. Bu süreçte ilaçlar ile ilgili problemlerin belirlenmesi, önlenmesi ve çözümlenmesi klinik eczacının odaklandığı unsur olmuştur (112).

İç hastalıkları servislerinde polifarmasi ile doğabilecek bir çok sorun, klinik eczacının tedavi ekibi içinde yer alarak ilaç izlemi, advers ilaç reaksiyonlarını yönetmesi, ilaç etkileşimlerini tespit etmesi, bu etkileşimlerin tiplerini ve mekanizmalarını değerlendirerek hekimlere ve diğer sağlık personeline gerekli önerilerde bulunması, hasta taburcu olurken hastalara ve hasta yakınlarına reçetelenen ilaçları ile ilgili eğitim vermesi ile çözümlenebilir.

İç Hastalıkları Servisi'nde yatan hastalarda PPI'lerin kronik kullanımı ile ilgili olarak klinik eczacıların hastanın ilaç öyküsünü alarak ekibe doğru bilgileri iletmek, kullanılan PPI'nin uygun endikasyonda kullanılıp kullanılmadığını değerlendirmek, doğru dozda ve zamanda tedavi planının uygulanıp uygulanmadığını kontrol etmek, PPI'nin diğer ilaçlarla etkileşimini incelemek, hastanın kullanılan PPI'ye verdiği cevapları değerlendirmeye katıp, advers etkileri bertaraf etmeye çalışmak, böylece gereksiz PPI kullanımını engellemek suretiyle polifarmasinin önlenmesinde ve ilaç maliyetinin düşürülmesinde önemli katkılar sağlamaları beklenir (113, 114).

Uzun süreli uygun olmayan endikasyonda kullanılan PPI'lerin klinik eczacının detaylı ve başarılı değerlendirmesi ile reçeteden çıkarılması, hasta uyuncunun kendilerine verilen danışmanlık hizmeti ile en yüksek seviyeye ulaştırılması gözardı edilemeyecek değerdedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm 75 Yatan Hasta Servisi'nde Ekim 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışma süresi boyunca yatan hastalardan PPI istemi verilen hastalar ile çalışılmış, PPI kullanımı devam eden, taburcu olan hastaların bir kısmına danışmanlık hizmeti verilmiş, kontrol grubunu oluşturan diğer bir hasta grubuna da danışmanlık hizmeti verilmeyip, tüm bu hastaların takibi 1 ay sonra telefonla aranarak yapılmış ve hasta uyuncu değerlendirilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 75 Servisi'nde PPI istemi verilen hastalar,
- 18 yaş ve üzeri olanlar,
- Çalışma esnasında herhangi bir klinik çalışmaya dahil olmayanlar

Hastaların çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Hastaların çalışmadan çıkma talebi
- Hastaların klinik ilaç araştırmasına dahil olması

Mental veya fiziksel olarak verilen talimatları yerine getiremeyecek düzeyde olan hastaların vasileri ile iletişime geçilmiştir. Hastalara ve hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara veya yakınlarına Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu (Ek-1 / Ek-2) imzalatılarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmaya dahil olan hastalara herhangi bir durumda klinik eczacıyı bilgilendirerek çalışmadan çıkma hakkına sahip oldukları bilgisi bu onam formunda verilmektedir. Ayrıca çalışmaya dahil olan hastalardan bu çalışmaya özel herhangi bir kan veya doku örneği alınmamıştır. Çalışma süresince, doktorun bilgisi dışında hastaya öneride bulunulmamış, tüm tedavi izlemi boyunca, klinik eczacı tarafından belirlenmiş ilaçla ilgili problemler ve çözüm önerileri ilgili hekimlere bildirilmiştir.

Çalışmada İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm 75 Yatan Hasta Servis’inde yatan hastaların tedavileri prospektif olarak izlenmiştir. Serviste hafta içi 5 gün, saat 9.00 ve 17.00 arasında bulunulmuştur. Hasta bilgileri günlük olarak hasta dosyalarından temin edilmiş, eksik verilerin toplanmasında da Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri’nde kullanılmakta olan Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Nucleus® yazılımından yararlanılmıştır. Hastanın demografik verileri, kullandığı PPI adı ve dozu, diğer ilaçları, komorbiditeleri, laboratuvar sonuçları Ek-4’de gösterilen veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Çalışma, klinik eczacının uygun olmayan endikasyonlarda reçetelenen PPI’lerin (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) “polifarmasiyi önlemek amacıyla hekimlere reçeteden çıkarılması konusunda öneride bulunması” ve “PPI ile taburcu olan hastalara klinik eczacının vereceği ilaç danışmanlığı ile sonrasında da takibi” şeklinde iki basamaklı olarak yürütülmüştür.

Klinik eczacı çalışmanın başlangıç tarihinden itibaren yatan hastaların tedavilerini hekimler ile hasta vizitlerine katılarak izlemiş ve PPI ile ilişkili sorunları değerlendirmiştir. Uygun endikasyonda reçetelenmeyen PPI’lerin (güncel kılavuzlar ve yayınlar referans alınarak) tespiti ile bu durum hekime bildirilmiştir. Hekim de uygun bulduğunda kullanılan PPI reçeteden çıkarılmış, bu da veri toplama formuna not edilmiştir. Ayrıca PPI kullanım amacı tedaviden profilaksiye geçtiğinde veya endikasyona göre yüksek doz PPI kullanımı tespit edildiğinde, klinik eczacı tarafından dozun günde iki defadan bire düşürülmesi önerilmiştir. Gerekli durumlarda PPI ile beraberinde kullanılan diğer ilaçların uygulanma saatlerinde düzenleme yapılmış, etkileşimler her zaman göz önünde bulundurularak çalışma sürdürülmüştür. Hasta taburcu olurken de evde kullanacağı ilaç reçetesi klinik eczacı tarafından kontrol edilmiş, gerekli durumlarda (profilaksi amaçlı kullanıma gerek kalmadığında) PPI kullanımının sonlandırılması hekim ile paylaşılmış, sonuçlar veri formuna not alınmıştır. İlaçla ilgili problemlerin saptanması ve yönetilmesi amacıyla [drugs.com](http://drugs.com), UpToDate®, Micromedex Solutions®, Medscape® gibi bilgi kaynakları ve veri tabanlarından, Türkiye ilaç piyasasına ait müstahzar bilgisi için de Rx-Media Pharma® 2017 programından yararlanılmıştır.

Randomizasyonu sağlamak amacıyla; çalışmanın ikinci basamağını oluşturan taburculuk esnasında, 75 numaralı serviste 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 numaralı odalardaki hastalardan PPI reçetelenenlere ilacın uygulama saati, kullanılış şekli ve ilaçla ilgili birtakım uyarıları içeren danışmanlık hizmeti sözlü ve yazılı (Ek-3) olarak sunulmuştur. Kontrol grubunu oluşturan, PPI ile taburcu olan 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 numaralı odalardaki hastalara ise sözlü veya yazılı ilaç danışmanlığı yapılmamıştır. Bir ay sonra her iki grup da telefonla aranarak PPI kullanımına ilişkin bilgileri sorgulanmış, yanlışlıklar varsa düzeltilmiş ve veri toplama formlarına kayıt edilmiştir. Böylece bu iki grubun PPI'leri doğru kullanım yüzdeleri karşılaştırılarak, klinik eczacının hasta uyuncu üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yürütülmüştür. Tüm öneri ve eğitimler üniversitemiz tarafından erişim sağlanmış olan online veri tabanları kullanılarak yapılmıştır.

### **3.1. Verilerin Değerlendirilmesi**

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortanca, çeyrekler arası dağılım, ortalama, standart sapma, sayı, yüzde) hesaplanmıştır. Eğitim verilmeyenlerde PPI doğru kullanımı için Binomial testi uygulanmıştır. Sonuçların anlamlılığı  $p < 0.05$  olarak değerlendirilmiştir.

### **3.2. İzinler ve Etik Kurullar**

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.10.2016 tarihli, GO 16/637-08 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur.

#### 4. BULGULAR

Uygun olmayan endikasyonda PPI kullanımının tespit edilmesine yönelik olarak yapılan bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm 75 Yatan Hasta Servisi'nde Ekim 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında yatan toplam 208 hastadan PPI reçetelendirilen 122 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşamını kaybeden 13 hasta telefonla arandıktan ve çalışma süresi sonlandıktan sonra kaybedildikleri için çalışmadan çıkarılmamışlardır.

Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1. ve 4.2.'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $61,6 \pm 17,1$  ve ortancası 66'dır. Hastaların minimum yaşı 20, maksimum yaşı da 95 olarak kaydedilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastalara ait demografik bilgiler (n=122)

	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	48 (39,3)
Kadın	74 (60,7)
<b>Eğitim düzeyi</b>	
İlkokul	30 (24,6)
Ortaokul	46 (37,7)
Lise	31 (25,4)
Üniversite	15 (12,3)
<b>Sigara</b>	
Kullanmayan	96 (78,7)
İçen	19 (15,6)
Bırakan	7 (5,7)
<b>Beden Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
18,5 altında olanlar	2 (1,6)
18,5-24,9	50 (41,0)
25-29,9	35 (28,7)
30-39,9	27 (22,1)
40 üzeri olanlar	8 (6,6)

**Tablo 4.2.** Hastalara ait diğer demografik bilgiler (n=122)

	Ortalama	Ortanca
Hastanede yatış günü	17,7	16,0
Komorbidite	3,5	3,0
İlaç sayısı	7,3	7,0
Boy (cm)	164,4	165,0
Kilo (kg)	73,0	70,0

Çalışma süresince en çok reçetelenen PPI, 96 (%78,7) hasta ile lansoprazol olurken, pantoprazol 24 (%19,7) hasta ile ikinci sırada yer almıştır. Esomeprazol 2 (%1,6) hasta ile çok az reçetelenirken, omeprazol ve rabeprazol hastane eczanesinde bulunmadığından ve hekimler tarafından tercih edilmediğinden çalışma döneminde hiç kullanılmamıştır. Hastalarda PPI kullanımı Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Hastalarda PPI kullanımı (n=122)

	n (%)
PPI çeşidi	
Lansoprazol	96 (78,7)
Pantoprazol	24 (19,7)
Esomeprazol	2 (1,6)
PPI kullanım sıklığı	
Günde bir kez	104 (85,2)
Günde iki kez	18 (14,8)

Çalışma süresince, 90 (%73,8) hastada uygun endikasyonda PPI kullanılmış, 32 (%26,2) hastada da PPI kullanımı için uygun endikasyon bulunmamış ve bu hastalar için PPI'nin reçeteden çıkarılması hususunda hekime öneride bulunulmuştur. Bu önerilerin 21 (%65,6)'i kabul görürken, 11 (%34,4)'i reddedilmiştir. Reddedilen 11 öneri ilk başta kabul görmüş ancak PPI'nin çıkarılması ile hastanın mide ağrısının artması ve ilacı geri istemesi, hekimin PPI'yi tekrar reçetelemesine sebep olmuştur. PPI kullanım endikasyonlarının başında 59 (%48,4) hasta ile ilaca bağlı (ASA, KS, NSAİİ, varfarin) problemlere karşı profilaksi gelmiştir.

Diğer kullanımlar ise tedavi amaçlı olmuştur. Tablo 4.4.'te hastalarda PPI kullanımı endikasyonlarının dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastalarda PPI kullanımı endikasyonlarının dağılımı (n=90)

	n (%)
Endikasyon	
Profilaktik	59 (65,7)
Tedavi - gastrit	10 (11,1)
Tedavi - GIS kanama	10 (11,1)
Tedavi - dispepsi	4 (4,4)
Tedavi - <i>Helicobacter pylori</i>	4 (4,4)
Tedavi - ülseratif kolit	2 (2,2)
Tedavi - Barrett özefagusu	1 (1,1)

Yatış esnasında iki hastada ilaç duplikasyonu görülmüştür. Hastalardan biri famotidin ve lansoprazolü eş zamanlı kullanırken, diğer hastanın da pantoprazol ve lansoprazolü eş zamanlı kullandığı tespit edilmiştir. *Helicobacter pylori* tedavisi gören bir başka hastanın da, taburculuk esnasında klinik eczacı tarafından kontrol edilen reçetesinde hem lansoprazol hem de Helipak® tedavi paketi (amoksisilin trihidrat 1 g, klaritromisin 500 mg, lansoprazol 30 mg) yazılı olduğu görülmüştür. Her üç hastada da belirlenen, duplikasyona sebebiyet veren lansoprazolün reçeteden çıkarılması önerisi hekime iletilmiş ve duplikasyon kısa sürede önlenmiştir.

Yatan hastaların 5'inde (%4,1) PPI tedavi dozu olan 2x1, klinik eczacının hekime önerisi ile profilaktik doz için uygun olan 1x1'e indirilmiştir. İki hastada kullanılan lansoprazol 2x30 mg kapsül, 1x30 mg kapsüle indirilirken; 3 hastada kullanılan pantoprazol 2x40 mg tablet, lansoprazol 1x30 mg kapsüle değiştirilmiştir.

Levotiroksini lansoprazol ile eş zamanlı kullanan üç hastada hekime sunulan öneri sonucu saat değişikliği yapılmış ve levotiroksinin lansoprazolden 1 saat önce alınması sağlanmıştır.

PPİ kullanan hastalarda en sık gözlenen 3 komorbidite; 64 (%17,1) hastada hipertansiyon (HT), 41 (%11,0) hastada diabetes mellitus (DM), 28 (%7,5) hastada koroner arter hastalığı (KAH) olarak bulunmuştur. PPİ reçetelenen hastaların komorbiditelerinin dağılımı Tablo 4.5.'te verilmiştir.

Tabloda (4.5.) 'diğer' olarak ifade edilen komorbiditeler (n=122); derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE), parkinson, gut, mitral valf replasmanı (MVR), miyelodisplastik sendrom (MDS), hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), depresyon, bipolar bozukluk, idiyopatik dilate kardiyomiyopati (İDKMP), miyokard infarktüsü (MI), preeklampsi, membranöz glomerülonefrit, Cushing sendromu, hipofiz adenomu, Alzheimer hastalığı, artralji, üveit, vertigo, sarkoidoz, kronik karaciğer hastalığı, splenik arter embolizasyonu, glokom, splenomegali, siroz, tüberküloz (Tbc), pansitopeni, polinöropati, umbilikal herni, lumbal herni, ülseratif kolit, Graft-versus-Host hastalığı (GVHH), infektif endokardit, kistik fibrozis (KF), hemofili A, allerjik bronkopulmoner aspergilloz, kolelitiazis, idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), diabetik ayak, multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika (NMO), obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), insidentaloma, osteomyelit, ayak ülseri, skleroderma, hemolitik üremik sendrom (HÜS), ürtiker, dermatomyozit, anksiyete bozukluğu, Crohn hastalığı, talasemi, sedef hastalığı, panik atak, ailevi akdeniz ateşi (FMF), perikardiyal effüzyon, çölyak, sistemik lupus eritematozus (SLE), Wilson hastalığı, özefagus varisi, Behçet hastalığı, trigeminal nevralji, polimiyozit, antisentetaz sendromu, karotis arter stenozu şeklindedir. Tabloda bulunan enfeksiyon hastalıkları; idrar yolu enfeksiyonları, hepatit B, hepatit C ve pnömonidir (toplumdan kazanılmış pnömoni, Löffler pnömonisi). Tabloda bulunan kanser türleri ise; kronik lenfositik lösemi (KLL), meme, akciğer, beyin, kronik miyelomonositik lösemi (KMML), adrenal adenom, hipofiz adenomu, akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloblastik lösemi (AML) kapsamaktadır. Tablodaki romatizmal hastalıklar da; Wegener granülomatozis, ankilozan spondilit, romatoid artrit, Churg-Strauss hastalığı şeklinde hastalarda görülmüştür.

**Tablo 4.5.** PPI reçetelenen hastaların komorbiditelerinin dağılımı (n=122)

Komorbiditeler	n (%)
Hipertansiyon	64 (52,5)
Diabetes Mellitus	41 (33,6)
Koroner Arter Hastalığı	28 (23,0)
Kanser	27 (22,1)
Konjestif Kalp Yetmezliği	26 (21,3)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı - Astım	26 (21,3)
Kronik Böbrek Hastalığı	22 (18,0)
Enfeksiyon Hastalıkları	16 (13,1)
Tiroid Hastalıkları	12 (9,8)
Atriyal Fibrilasyon	12 (9,8)
Benign Prostat Hiperplazisi	9 (7,4)
Serebrovasküler Olay	7 (5,7)
Romatizmal Hastalıklar	7 (5,7)
Osteoporoz	7 (5,7)
Dislipidemi	7 (5,7)
Diğer	63 (51,6)

Yapılan çalışmada en çok hipertansiyonlu hasta grubunda (n=64) gereksiz PPI kullanımı görülmüştür. Gereksiz PPI kullanımı görülen hasta gruplarının (n=32) dağılımı Tablo 4.6.'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Gereksiz PPI kullanımı görülen hasta gruplarının dağılımı (n=32)

Hastalıklar	n (%)
Hipertansiyon	20 (62,5)
Diabetes Mellitus	11 (34,4)
Konjestif Kalp Yetmezliği	9 (28,1)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı - Astım	7 (21,9)
Koroner Arter Hastalığı	6 (18,8)
Enfeksiyon Hastalıkları	6 (18,8)
Kanser	4 (12,5)
Tiroid Hastalıkları	4 (12,5)
Benign Prostat Hiperplazisi	4 (12,5)
Kronik Böbrek Hastalığı	3 (9,4)
Atriyal Fibrilasyon	3 (9,4)
Osteoporoz	2 (6,3)
Dislipidemi	1 (3,1)
Romatizmal Hastalıklar	1 (3,1)
Serebrovasküler Olay	1 (3,1)
Diğer	15 (46,9)

PPI kullanan hastaların komorbiditeleri için en sık olarak antihipertansif ilaçlar (n=117), antibiyotikler (n=64) ve inhalerler (n=63) kullandığı görülmüştür. Hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ilaçların dağılımı detaylı olarak Tablo 4.7.'de verilmiştir.

Tabloda (4.7.) 'diğer' olarak ifade edilen ilaçlar; tropikamid damla, trazodon, mikofenolat mofetil, takrolimus, pankreatin, fentanil, levosimendan, sukralfat, rivastigmin, ivabradin, siklosporin, fenofibrat, azatioprin, asetilsistein, sennosid a + b kalsiyum, pramipeksol, tramadol, laktuloz, trimetazidin, diosmin + hesperidin, rasajilin, allopurinol, parasetamol, levodopa + benserazid, dutasterid, kolşisin, sevelamer hidroklorür, domperidon, mupirosin, feniramin, granülosit stimule edici faktör, roflumilast, brinzolamid damla, gliklazid, hidroksikolorokin sülfat, haloperidol, isosorbid - 5 - mononitrat, isosorbid - 5 – dinitrat, alfuzosin, simetikon +

alverin, desloratadin, mesalazin, metronidazol, sodyum aljinat + kalsiyum karbonat + sodyum bikarbonat, ursodeoksikolik asit, trimebutin maleat, anti hemofilik faktör 8, traneksamik asit, mirtazapin, amisülpirid, betahistin dihidroklorid, bisakodil + sennosid B, silostazol, lorazepam, duloksetin, diazepam, azatiyoprin, oksitetrasiklin hidroklorür, polimiksin b, sitagliptin, trazodon, okserutin, kalsiyum diasetat, sildenafil sitrat, kolistimetat sodyum, pentoksifilin, metoklopramid, klobetazol propiyonat, ondansetron, akarboz, hidrosizin, dornaz alfa, potasyum bikarbonat + potasyum sitrat, tretinoin, ornitin aspartat, ketiapin fumarat, L – triiodotironin sodyum, metimazol, aprepitant, danazol, sodyum fosfat, hiyalüronik asit, venlafaksin, baklofen, aledronat sodyum, immünglobülinidir.

Tabloda (4.7.) bulunan ilaç gruplarından anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB): Kandesartan, olmesartan medoksomil, irbesartan, valsartan, losartan, telmisartan; beta blokörler ( $\beta$  Blokör): Metoprolol, karvedilol, nebivolol, bisiprolol fumarat; alfa blokörler ( $\alpha$  Blokör): Doksazosin mezilat, tamsulosin, silodosin; kalsiyum kanal blokörleri (KKB): Amlodipin, nifedipin, diltiazem, benidipin hidroklorid, lerkanidipin, verapamil; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ): Ramipril, perindopril, zofenopril; antiepileptikler: Levetirasetam, pregabalin, gabapentin, lamotrijin, karbamazepin, fenitoin; antiaritmikler: Lidokain, amiodaron, propafenon; destek tedavi: Vitamin B<sub>12</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, folik asit, ferro glisin sülfat, kalsiyum folinat, ferri hidroksit sakkaroz, kalsitriol, kalsiyum karbonat, kalsiyum kombinasyonları, deferipron, vitamin K, çinko sülfat;  $\beta_2$  agonist inhaler: Salbutamol, salmeterol, formoterol; antikolinerjik inhaler: İpratropium, tiotropium; kortikosteroid inhaler: Budesonid, flutikason, beklometazon, siklesonid; diüretik: hidroklorotiazid, indapamid, furosemid, spironolakton, triamteren; karbapenem: Meropenem; penisilin: Ampisilin + sulbaktam, amoksisilin, piperasilin – tazobaktam; kinolonlar: Levofloksasin, siprofloksasin, moksifloksasin; makrolid: Klaritromisin, klindamisin; sülfonamid: sülfametoksazol, gümüş sülfadiazin; polipeptid: Vankomisin, teikoplanin; sefalosporin: Sefepim hidroklorür, sefazolin, sefuroksim; antiviral: Valaksiklovir, entekavir, tenofovir disoproksil, lamivudin; antifungal: Itrakonazol, flukonazol, nistatin, izokonazol, amfoterisin B, terbinafin, posakonazol;

selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Essitalopram, sertralin, paroksetin; insülinler: İnsülin aspart, insülin lispro, insülin detemir, insülin glarjin; antitrombotikler: Tikagrelor, apiksaban, rivaroksaban, iloprost, dabigatran, fondaparinux sodyum; NSAİi: İbuprofen, asemetasin şeklindedir.

**Tablo 4.7.** Hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ilaçların dağılımı (n=122)

İlaçlar	n (%)
Destek tedavi	48 (39,3)
Beta blokörler	45 (36,9)
Kortikosteroid	36 (29,5)
Asetilsalisilik asit	33 (27,0)
Diüretik	32 (26,2)
Kalsiyum Kanal Blokörleri	31 (25,4)
Enoksaparin	30 (24,6)
İnsülin	27 (22,1)
Beta-2 Agonist İnhaler	25 (20,5)
Atorvastatin	23 (18,9)
Antikolinerjik inhaler	20 (16,4)
Anjiyotensin Reseptör Blokörleri	19 (15,6)
Penisilin	19 (15,6)
Kortikosteroid inhaler	18 (14,8)
Antiviral	15 (12,3)
Antiepileptik	14 (11,5)
Alfa Blokörler	12 (9,8)
Antifungal	12 (9,8)
Levotiroksin	11 (9,0)
Klopidogrel	10 (8,2)
Metformin	10 (8,2)
Digoksin	10 (8,2)
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	10 (8,2)
Kinolon	10 (8,2)
Antitrombotikler	10 (8,2)
Varfarin	9 (7,4)
Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	9 (7,4)
Sülfonamid	9 (7,4)
Antiaritmik	7 (5,7)
Makrolid	6 (4,9)
Sefalosporin	5 (4,1)
Heparin	5 (4,1)
Karbapenem	4 (3,3)
Polipeptid	3 (2,5)
Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar	3 (2,5)
Diğer	101 (82,8)

Çalışmada hastaların hastaneye yatış SCr ile maksimum SCr değerleri arasındaki fark Tablo 4.8.'de gösterilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi 49 (%40,2) hastada bulunan fark 0,3 ve üzeri çıkmıştır.

**Tablo 4.8.** Hastalardaki SCr maksimum ve SCr yatış farkının dağılımı (n=122)

Serum Kreatinin Fark (mg/dl)	n (%)
<0	2 (1,6)
0	18 (14,8)
0,01 - 0,29	53 (43,4)
≥0,3	49 (40,2)

Kronik böbrek hasarı için hastaların hastaneye yatış, taburculuk ve yatış süresince maksimum glomerüler filtrasyon hızları (GFR) incelenmiş ve Tablo 4.9.'da sıklık tablosunda detaylandırılmıştır.

**Tablo 4.9.** Hastalarda GFR yatış, maksimum, taburculuk dağılımı (n=122)

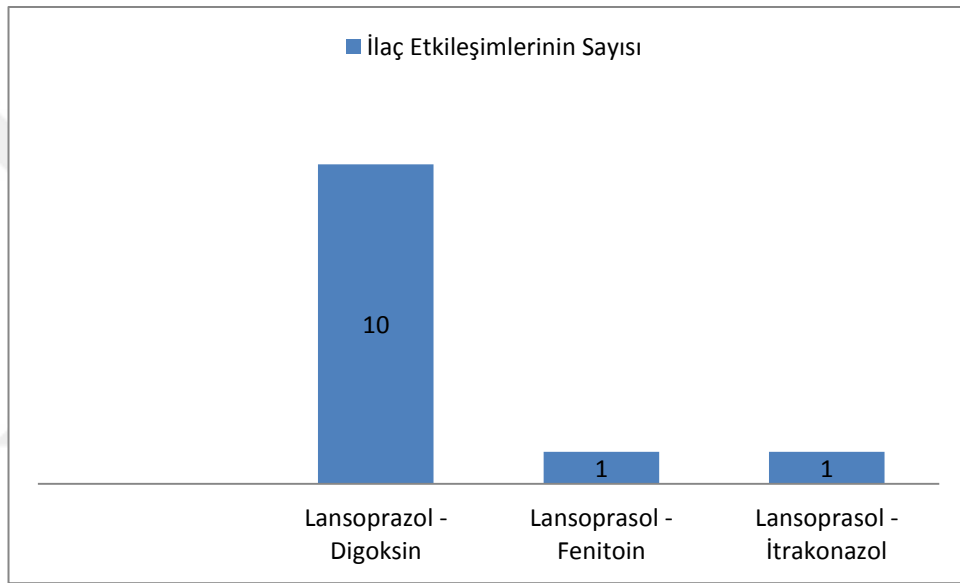
Glomerüler Filtrasyon Hızı Yatış	n (%)
<60	62 (50,8)
≥60	60 (49,2)
Glomerüler Filtrasyon Hızı Maksimum	
<60	59 (48,4)
≥60	63 (51,6)
Glomerüler Filtrasyon Hızı Taburculuk	
<60	61 (50,0)
≥60	61 (50,0)

Çalışma süresince, lansoprazol kullanan 96 hastada 101 ilaç-ilaç etkileşimi saptanmıştır. Etkileşimler Micromedex Solutions®'a göre değerlendirilmiştir. Klinik eczacının etkileşimlere müdahalesi, hekimlere PPI yerine H<sub>2</sub>RA kullanımını önermek şeklinde olmuştur. Ancak bu öneri kabul edilmemiştir. Serviste en sıklıkla kullanılmış olan lansoprazolün diğer ilaçlarla olan etkileşimlerine ait sayı ve yüzdeler Tablo 4.10.'da verilmiştir.

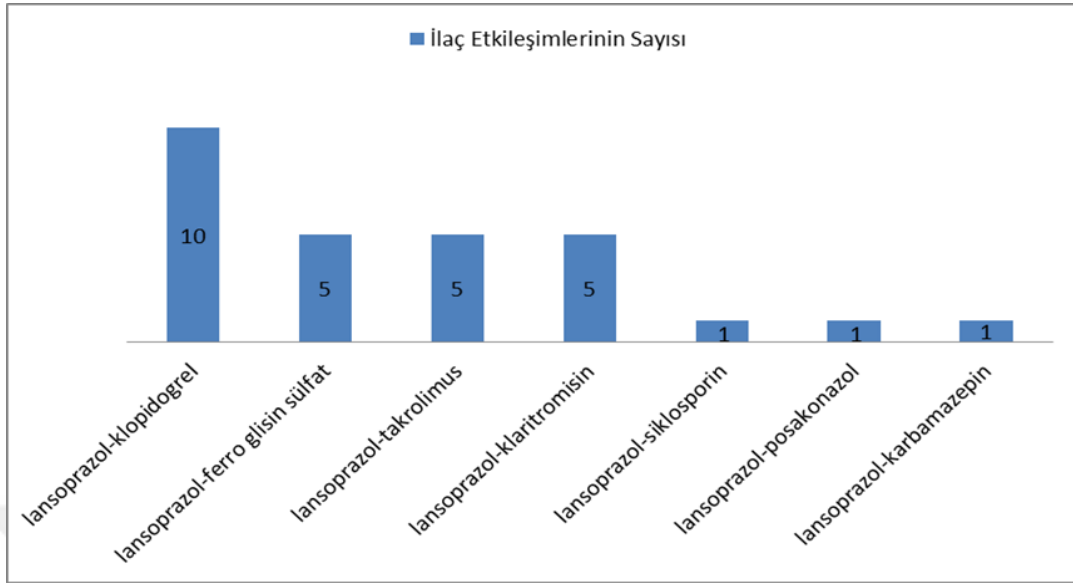
**Tablo 4.10.** Lansoprazolün diğler ilaçlarla olan etkileşimleri (n=96)

	n (%)
Majör Etkileşim	12 (12,5)
Orta Derecede Etkileşim	28 (29,2)
Minör Etkileşim	61 (63,5)

Hastalarda lansoprazol ile saptanan majör etkileşimlere ait veriler Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.

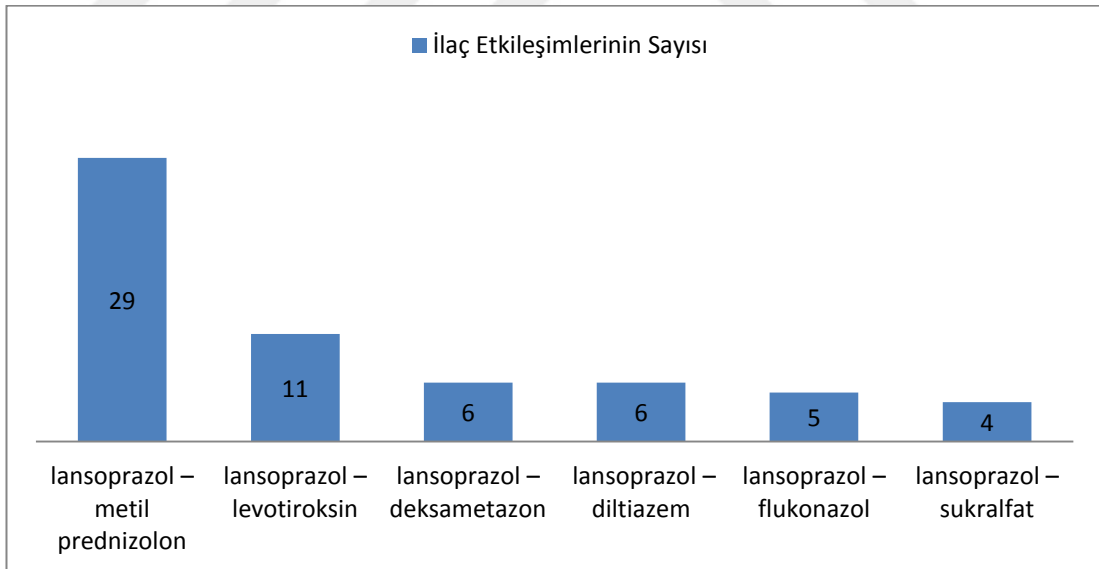
**Şekil 4.1.** Majör etkileşimlerin dağılımı (n=12)

Hastalarda saptanan orta derecede etkileşimlere ait veriler Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



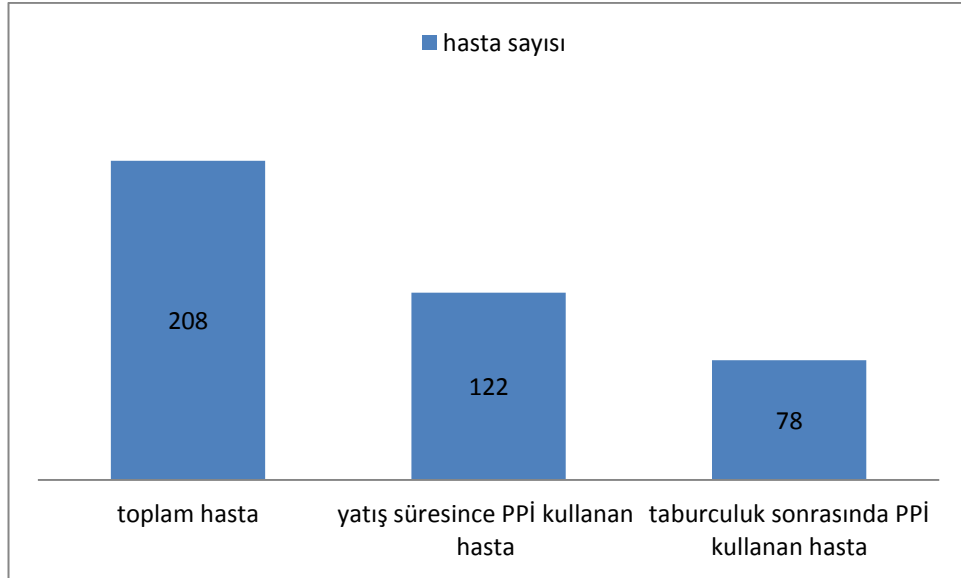
**Şekil 4.2.** Orta derecede etkileşimlerin dağılımı (n=28)

Hastalarda saptanan minör etkileşimlere ait veriler Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.3.** Minör etkileşimlerin dağılımı

Yatış süresince ve taburculuk sonrasında PPI kullanımı dağılımı Şekil 4.4.'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.4.** Yatış ve taburculukta PPI kullanan hastaların dağılımı

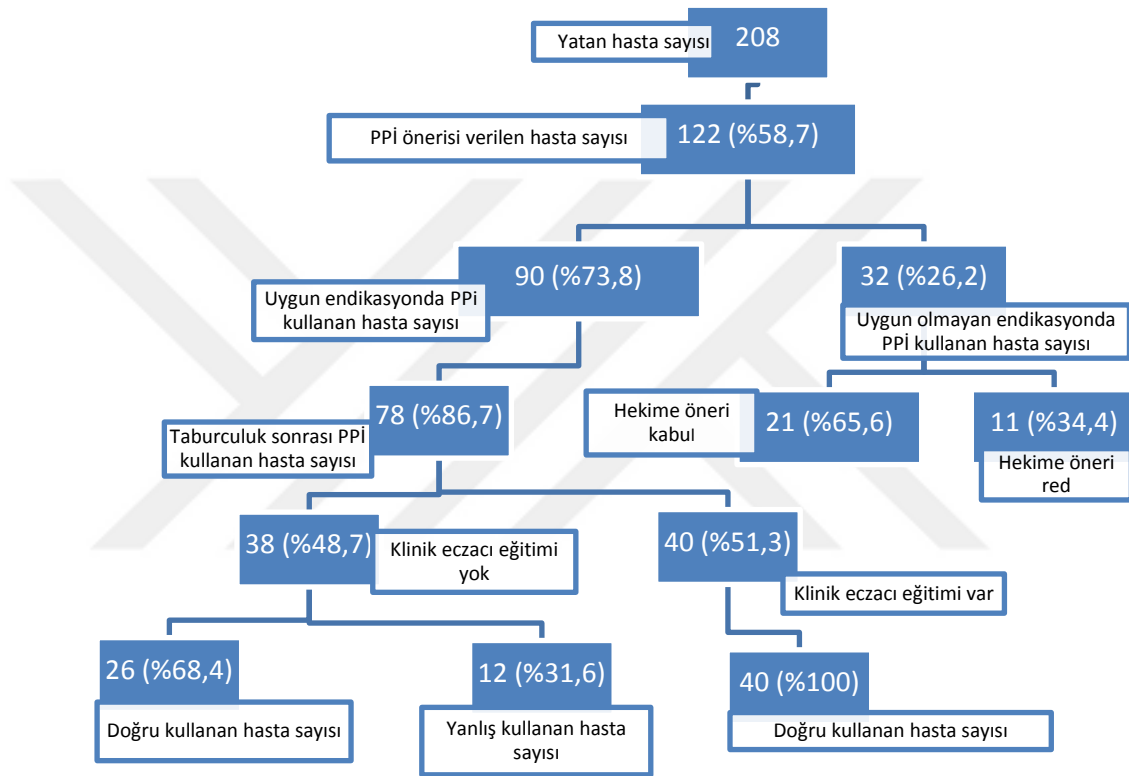
Taburculuk esnasında PPI reçetelenen toplam 78 hastadan taburculuk eğitimi verilen 40 (%51,3) hastanın hiçbirinde yanlış kullanım (PPI'nin tok karnına kullanılması / taburculukta hekimin reçetelediği doza uyulmaması / kapsüllerin çiğnenmesi) kaydedilmemişken; eğitim verilmeyen 38 (%48,7) hastanın 12'sinde (%31,6) yanlış kullanım belirlenmiştir. Taburculuk esnasında klinik eczacının hastaya verdiği eğitim, hastanın ilacı doğru kullanımı (PPI'nin kahvaltıdan en az yarım saat önce alınması / dozun taburculukta hekimin reçetelediği şekilde alınması / kapsüllerin bir bardak su ile yutulması, çiğnenmemesi, ezilmemesi, yutmakta zorluk çekiliyorsa kapsül içeriğinin bir kaşıқта bulunan yoğurt veya puding üzerine serpilerek yutulabilmesi) açısından fayda sağlamıştır. Taburculuk eğitimine ait veriler Tablo 4.11.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** PPI taburculuk eğitimi verilen ve verilmeyen; ilaçları doğru ve yanlış kullanan hastaların dağılımı

PPI Kullanımı	Taburculuk Eğitimi		Toplam
	Yok	Var	
<b>Yanlış</b> PPI kullanım Sayısı, n (%)	12 (31,6)	0 (0)	12 (15,4)
<b>Doğru</b> PPI kullanım Sayısı, n (%)	26 (68,4)	40 (100)	66 (84,6)
Toplam Sayı, n (%)	38 (48,7)	40 (51,3)	78 (100)

Eğitim verilmeyenlerde PPI doğru kullanım oranının eğitim verilenlerde olduğu gibi %100'e eğit olup olmadığı Binomial test ile incelenmiştir. Binomial test sonucuna gore eğitim verilmeyenlerin doğru PPI kullanım oranı istatistiksel olarak %100'e eğit değildir ( $p < 0.001$ ).

şekil 4.5.'te çalışmanın temel bulguları şematik olarak özetlenmiştir.



şekil 4.5. Çalışmanın temel bulguları

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm 75 Yatan Hasta Servisi'nde Ekim 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında toplam 208 hastadan (11'inde H<sub>2</sub>RA istemi yapılmıştır) PPI istemi verilen 122 (%58,7) hasta çalışmaya dahil edilerek, ilk bölümde klinik eczacı tarafından uygun olmayan endikasyonda PPI kullanımına ilişkin veriler toplanmış ve polifarmasiden ve buna bağlı advers reaksiyon ve etkileşimlerden kaçınmak için hekimlere uygun endikasyonda olmayan PPI'lerin (n=32; %26,2) istemden çıkarılması hususunda önerilerde bulunulmuş ve bu önerilerin %65,6'sı (n=21) kabul görmüştür. İkinci bölümde ise PPI ile taburcu olan hastaların (n=78; %86,7) bir kısmına kullanacakları PPI hakkında bilgi verilirken (n=40; %51,3), bir diğer hasta grubuna PPI kullanımı hususunda eğitim verilmemiştir (n=38; %48,7). Bu hastalar bir ay sonra klinik eczacı tarafından telefonla aranarak PPI kullanımı hakkındaki bilgilerinin doğru olup olmadığı kontrol edilmiştir. Bu kontrol sonucunda görülmüştür ki, bilgilendirilmiş hastaların tamamının (40/40) PPI kullanımı doğru iken, bilgilendirilmemiş hastaların sadece %68,4'ünün (n=26) PPI kullanımı doğru olmuştur.

Bu çalışmanın her iki ayağında da klinik eczacının, hekimin iş yükünü azaltmak suretiyle, hastaların gereksiz PPI kullanımının önüne geçilmesi, olası advers olayların önlenmesi, tedavilerin optimize edilerek, hastaların klinik eczacı tarafından gerek yüzyüze gerekse telefonla bilgilendirilmesi suretiyle uyuncun sağlanması açısından ne kadar önemli rolü olduğunu gösterilmesi amaçlanmıştır.

Haroon ve arkadaşlarının (115) yaptığı bir çalışmada, kılavuzlara bağlı kalınarak İrlanda'da yerel bir hastanede yatan hastalara reçetelenen PPI'lerin uygunluğu değerlendirilmiştir. Bu inceleme sürecinde 205 yatan hastadan 162'sinin (%79) uzun süredir (%31'i [n=51] iki yıl; %25'i [n=20] bir yıl) PPI kullandığı ve bu hastaların %45'inin (n=73) uygun endikasyonda PPI kullanmadığı tespit edilmiştir.

Bu tez çalışması, literatürdeki çalışma ile kıyaslandığında, istemi verilen ve uygun olmayan endikasyonda kullanılan PPI oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür. İrlanda'da yapılan çalışmada, hastaların yatış öncesi PPI kullanımları da

göz önünde bulundurularak hastanedeki PPI kullanımları hekimler tarafından tekrar değerlendirilmiş ve ona göre reçeteden çıkarılmıştır. Çalışmada ise hastanede yatış esnasında istemi verilen PPI'ler üzerinde bir değerlendirme yapılmış, tüm gün klinik eczacının detaylı incelemesi sonucu uygun endikasyonda kullanılmadığı belirlenen PPI'lere hekim tarafından son verilmiştir. Klinik eczacının katkısı bu oranın düşürülmesine yardımcı olmuştur. Ancak her iki çalışmada da görülmüştür ki, hastane pratiğinde uygun olmayan PPI kullanımı çok yaygındır.

Çalışmada klinik eczacının olmadığı bir kontrol grubu yoktur. Çalışma sadece klinik eczacı tarafından yürütülmüştür.

Hughes ve arkadaşlarının (114) yaptıkları bir çalışmada ise, klinik eczacının gerekli önerilerde bulunmak için haftalık disiplinlerarası ekip içerisinde vizitlere katılması ile, klinik eczacısı olmayan bir başka kontrol grubunun karşılaştırılması ve bu vasıta ile klinik eczacının gereksiz ilaç kullanımı üzerine etkisinin ölçülmeye çalışılması hedeflenmiştir. Çalışmanın sonunda, klinik eczacının olduğu grupta uygun olmayan endikasyonda kullanılan ve tedaviden çıkarılması gereken asit supresif tedavinin %46,2 (54/117); buna karşılık klinik eczacının olmadığı kontrol grubunda ise oranın %23,9 (28/117) olduğu görülmüştür.

Çalışmada uygun olmayan endikasyonda kullanılan PPI oranının %26,2 olması, Hughes ve arkadaşlarının çalışması (114) ile benzerlik göstermektedir.

Çalışma prospektif bir çalışma olup, sadece uygun olmayan edikasyonda kullanılan PPI'lerin belirlenmesi ile kalmayıp aynı zamanda klinik eczacının katkısı ile hekimlere önerilerde (n=32; %65,6'sı kabul, %11'i red) bulunularak, istemden veya reçeteden çıkarılması suretiyle gereksiz PPI kullanımının önüne geçilmesinde hem hasta hem de hastane açısından fayda sağlamıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $61,57 \pm 17,10$  ve ortancası 66 olup, en çok kullanılan PPI (hekimlerin tercihi olan ve hastane eczanesinde bulunan) lansoprazol (%78,8) olmuştur. Çalışmada PPI kullanan hastaların komorbiditeleri için kullandıkları ilaçlar çok detaylı ve geniş bir ilaç grubu şeklinde hasta takip formlarına kaydedilmiş, en sıklıkla kullanılan ilaç grubunun antihipertansifler (%95,9) olduğu belirlenmiştir.

Emaratpardaz (116) tarafından, 2010 yılında, Hacettepe Hastanesi'nde yapılmış olan retrospektif bir çalışmada, iç hastalıkları servislerinde uygun endikasyonda kullanılmayan PPI ve H<sub>2</sub>RA'ların belirlenmesi amaçlanmıştır. Dosyaları değerlendirilen 556 hastadan 423'ünün (%76) yatış esnasında PPI kullandığı, taburcu edildikten sonra da PPI kullanım oranının %79'a yükseldiği gözlemlenmiştir. En çok kullanılan PPI'nin omeprazol (%43), omeprazolü takiben lansoprazol (%12), esomeprazol (%12) ve pantoprazol (%11) olduğu belirlenmiştir. Yaş ortalaması 57 ± 16,7; ortancası 59 olan hastaların en çok kullandıkları ilaç steroid (n=218; %39) olmuştur. Çalışma hekimler tarafından yürütülmüş olup, klinik eczacı katkısı söz konusu olmamıştır. Bu çalışmada, taburcu edilen hastaların izlemi ile en doğru sonuçlara ve hastaya yararlı bilgilere ulaşılacağı belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan hasta sayısı (n=122) ve PPI reçetelenme oranı (%58,65) Emaratpardaz'ın çalışmasından (116) daha azdır. Çalışmadaki oranın diğer çalışmadan daha az olmasının nedeni, tüm gün klinik eczacının iç hastalıkları servisinde bulunup, her uygun olmayan endikasyonda istemi verilen PPI için hekimi uygun endikasyonlar hakkında bilgilendirip, gerektiğinde önerilerde bulunmasıdır. Böylece her yeni hastada PPI istemi daha dikkatli verilmiştir. Çalışmadaki yaş ortalaması Emaratpardaz'ın çalışması (116) ile benzerdir. Çalışmada, diğer çalışmadan farklı olarak omeprazol hiç tercih edilmemiştir. Söz konusu çalışmadan bu yana omeprazolün diğer ilaçlarla etkileşim olasılığının yüksek olduğunun ortaya koyulmuş olması, hekimler tarafından artık tercih edilmeme nedenidir. Öyle ki artık Hacettepe Hastanesi eczanesinde bile bulunmamaktadır.

Mat Saad ve arkadaşlarının (117) çalışmasında uygun olmayan endikasyonda PPI kullanım oranı %33,3; Kelly ve arkadaşlarının (118) çalışmasında da bu oran %26,8 olmuştur. Bu tez çalışmasındaki oran da (%26,8) diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Literatürdeki diğer çalışmalarda ise uygun olmayan endikasyonda PPI kullanım oranının daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmada PPI kullanımı olan 122 hastadan 21'i (%17,2) klinik eczacının katkısı ile PPI kullanımını sonlandırmış; klinik eczacının sürekli kontrolü ile yatan

hastaların 5'inde (%4,1) PPI tedavi dozu olan 2x1, profilaktik doz için uygun olan 1x1'e indirilmiştir.

Thompson ve arkadaşlarının (119) Ottawa, Kanada'da yaptıkları bir çalışmada; 21 aylık bir süreçte, PPI kullanan hastaların kılavuza göre PPI'lerin dozlarını azaltma, kullanımına son verme veya ihtiyaç olduğunda almalarını sağlayarak PPI kullanımını en aza indirmek amaçlanmıştır. Bu çalışma PPI kullanımını azaltsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (-8,7 reçetelenme, %95 güvenilirlik). Eczacıların müdahalesinden önceki 9 ay, 205 uygun hastanın 57'si (%27,8) PPI kullanımını azaltırken / bırakırken / ihtiyaç dahilinde alırken; eczacıların müdahalesinden sonraki 12 ay, 268 uygun hastadan 134'ü (%50,0) PPI kullanımını azaltmış / bırakmış / ihtiyaç dahilinde almıştır (Aradaki fark %95 güvenilirlikle %22,2). Kılavuzun uygulanmasıyla PPI kullanımı ilk 6 ay azalmış ancak daha sonra tekrar eski haline dönmüştür. Bu da tüm bu çabaların uzun vadeli olmadığına göstergesidir. Kılavuzlara bağlı kalınarak PPI kullanımının azaltılması ve bu durumun korunması için yeni yollar bulunması zorunlu görülmüştür.

Farrell ve arkadaşlarının (120) yayınladıkları kılavuz ne zaman ve nasıl PPI dozlarını azaltmaları veya sonlandırmaları hususunda hekimlere pratik tavsiyeler sağlamaktadır. Bu kılavuz minimum 4 haftalık PPI tedavilerini tamamlayan, semptomları azalan hastalarda PPI dozunun azaltılması, sonlandırılması veya ihtiyaç oldukça kullanımı konusunda yol göstericidir. Kılavuzda daha zayıf bir tavsiye olarak da PPI alternatifi olarak H<sub>2</sub>RA kullanımı verilmiştir.

Bundeff ve arkadaşının (113) Duke Üniversitesi Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada; klinik terapinin belirtilmediği durumlarda, hastalarda PPI kullanımının azaltılarak kesilmesinde klinik eczacıların hekimlere önerilerinin etkisi ilaç maliyeti olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, hastaların %36,8'inin (43/117) gereksiz yüksek doz PPI tedavisi almış oldukları görülmüştür. On aylık bir çalışma sürecinde hasta başına ortalama aylık tablet sayısı 25,6'dan 16,9'a inmiştir. Çalışmaya katılan 117 hastanın yıllık PPI masrafı 18,151\$ azalmıştır. Klinik eczacının katkısı da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmadaki oranlar Bundeffer ve arkadaşının (113) çalışmasına kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni, klinik eczacının sürekli bölümde bulunup doktor vizitlerine katılımı ile PPI istemi ve reçetelenmesinin daha kontrollü olmasıdır. İki aşamalı çalışmamızda zaman darlığından dolayı maliyet hesaplaması yapılamamıştır.

Çalışmada PPI istem verilme oranı %58,7 olup, PPI kullanım amacının da %48,4 (n=59) ilaç kaynaklı profilaktik amaçlı olduğu göze çarpmaktadır. Uygun olmayan endikasyonda PPI kullanımı %26,2'dir (n=32). Taburcu olan hastaların %63,9'una PPI verilmiştir. Bu hastaların 1 ay sonra aranması ile ilaca devam ettikleri onaylanmış ve eğitimi önceden verilmiş ve verilmemiş olan hasta gruplarının PPI'yi uygun şekilde kullanıp kullanmadıkları kontrol edilmiştir.

Meli ve arkadaşlarının (121) yaptıkları çalışmada; Palermo, İtalya'daki bir üniversite hastanesinde ve hastaneden taburcu olunduktan sonraki süreçte PPI kullanımının uygunluğunun ve prevalansının ölçülmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya uygun 343 hastanın %62,9'u hastanede kaldıkları dönemde PPI kullanmıştır. Bu hastaların %29,1'i uygun endikasyonda tedavi almaktadır. Uygun olmayan tedavinin en sık gözlenen nedenleri düşük riskli hastalarda SUP ve kullanılmakta olan diğer ilaçlara karşı yersiz gastrik korunmadır. PPI kullanan hastaların %30,9'u kesin olmayan endikasyona sahiptir. Antikanser ilaç tedavisi gören hastaların %88,2'si profilaktik amaçlı PPI kullanmıştır. Taburcu olan hastaların %48,6'sına PPI reçetelenmiştir ve takibi telefonla yapılan 83 hastanın %75,9'unun taburculuktan 3 ay sonrasına kadar hala PPI kullanımının devam ettiği tespit edilmiştir.

Çalışmayı bu makale ile kıyasladığımızda, yatan hastalarda PPI istem oranlarının birbirlerine yakın olduğu görülmektedir. Ayrıca PPI kullanım amacının benzer olduğu göze çarpmaktadır. Buna karşılık, çalışmada uygun olmayan endikasyonda PPI kullanımı daha düşüktür. Çalışmada taburculuk sonrası PPI kullanımının Meli ve arkadaşlarının (121) çalışmasındakinden daha fazla olduğu görülmüştür.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin yaklaşık %13,6'sını etkileyen, kardiyovasküler olayları ve ölümü beraberinde getiren KBH için, PPI kullanımının bir risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (122). PPI kullanımı ile serum magnezyum

düzeyinde düşüş, akut interstisyel nefrit ve akut böbrek hastalığı arasında ilişki mevcuttur (123). Lazarus ve arkadaşlarının (97) yaptıkları çalışmada PPI ve H<sub>2</sub>RA kullanımı ve kronik böbrek hastalığı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve sonuçta PPI kullanımı kronik böbrek hastalığı ve akut böbrek hasarı için risk faktörü oluştururken, H<sub>2</sub>RA'ların böyle bir etkisi olmamıştır. Bu 3 yıl süren çalışmaya GFR'si an az 60 mL/dk/1,73m<sup>3</sup>, yaş ortalaması 63, %43,9'u erkek olan 10482 katılımcı dahil edilmiştir. PPI kullanıcıları çoğunlukla beyaz ırktan, obez ve antihipertansif ilaç almaktadır. Yapılan analizlerde, PPI kullanımı ile beraberinde gelen kronik böbrek hastalığı riski, üç değişkenin varlığında (PPI kullanıcıları, H<sub>2</sub>RA kullanıcıları, kullanıcı olmayanlar) tehlike oranı (TO) olarak ifade edilmiştir. Bazal PPI kullanıcılarının, kullanıcı olmayanlara karşı TO: 1,50; bazal PPI kullanıcılarının, bazal H<sub>2</sub>RA kullanıcılarına karşı TO: 1,39 olmuştur. Günde iki doz (TO=1,46) kullanılan PPI'nin bir kez dozlamaya (TO=1,15) nazaran daha yüksek risk taşıdığı ortaya çıkmıştır.

Çalışmaya bu makaleye benzer şekilde aynı yaş grubu (ortalama 61,57 ±17,10) ve %39,3'ü erkek olan hasta grubu dahil edilmiştir. Makaleden farklı olarak da hasta grubu normal BKİ'ye sahiptir. PPI kullanan hasta grubunda, Lazarus ve arkadaşlarının (97) yaptıkları çalışmada olduğu gibi en çok antihipertansif ilaç kullanılmaktadır (%16,8). Çalışmada hastaların GFR'sine bakıldığında yatış ve taburculuk değerlerinde bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Ancak ABH tanısı için önem taşıyan SCr değerlerine bakıldığında; hastaların hastaneye yatış SCr ile maksimum SCr değerleri arasındaki fark 49 (%40,16) hastada 0,3 ve üzeri çıkmıştır. Bu da PPI kullanımının ABH üzerine etkisi olabileceğini göstermektedir.

Çalışmada en çok kullanımı olan lansoprazolün klopidogrel ile olan etkileşiminin dağılımına bakılmış ve bu orta dereceli etkileşimin 10 (%9,01) hastanın dosyasında yer aldığı gözlemlenmiştir. Hekime PPI yerine H<sub>2</sub>RA kullanımı önerisinde bulunulmuş ancak öneri kabul edilmemiş, PPI'ye devam edilmiştir.

Juurlink ve arkadaşlarının (124) yaptıkları beş yıl süren bir çalışmada pek çok PPI'nin, klopidogrelin aktif metabolitine biyoaktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Miyokard infarktüsü (MI) sonrası, 13636 hastaya klopidogrel reçetelenmiş ve bu hastalardan 734'ü tekrar MI ile hastaneye yatırılmış ve eş zamanlı PPI kullanımı ile

tekrarlayan Mİ riskinde artış olduğu tespit edilmiştir. CYP450 2C19 inhibisyonu yapmayan pantoprazol dışındaki PPI'lerin klopidogrel'in faydalı etkisini azalttığı ve tekrarlayan Mİ riskini artırdığı sonucuna varılmıştır. Aynı şekilde Norgard ve arkadaşlarının (125) yaptığı bir çalışmada; PPI'ler içerisinde omeprazolün klopidogrel ile en belirgin etkileşimi gerçekleştirdiği, pantoprazolün ise en az etkileşime yol açtığı gösterilmiştir. Sonuç olarak literatürdeki çalışmalarda klinik verilere göre; PPI kullanımı klopidogrel'in antiplatelet etkinliğini azaltarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırır.

Sağlık bakım hizmetlerinin sunumu aşamasında, hata oluşmasını engelleyecek, hatalar nedeniyle hastayı olası zararlardan koruyacak ve hata olasılığının ortadan kaldırılmasını sağlayacak bir sistemin mevcudiyeti hasta güvenliği açısından önem arz eder. Hasta güvenliğini olumsuz etkileyen faktörler, ilaçların yanlış zamanda, yanlış dozda uygulanması, hastanın taburcu olması sırasında yeterli bilgilendirilmemesi ve çalışanların tekrar kontrol alışkanlığı edinmemeleri olarak sıralanabilir.

Çalışmamızda üç hastada PPI ile levotiroksinin eş zamanlı kullanımı, klinik eczacı tarafından hekime sunulan öneri ile düzeltilmiş ve levotiroksinin lansoprazolden bir saat önce alınması sağlanmıştır.

Irving ve arkadaşlarının (126) yaptıkları bir çalışmada, PPI ile eşzamanlı alınan levotiroksinin, levotiroksin absorpsiyonunun azalması ile tiroid stimule edici hormonun (TSH) konsantrasyonunun yükselmesine sebep olduğu görülmüştür.

Pabla ve arkadaşlarının (127) yaptıkları çalışmada da, PPI'lerin levotiroksin ile beraber kullanımı sonucu gastrik pH'nın artışı ile levotiroksinin çözünmesinin azalması ve buna bağlı olarak absorpsiyonunun ve biyoyararlanımının olumsuz etkilenmesi gözlemlenmiştir.

Literatürde yer alan bu çalışmaların, yapılmış olan tez çalışmasından farkı sadece levotiroksin ve PPI'nin eş zamanlı alımı ile oluşan etkileşimin tespiti olmuştur. Çalışmada olduğu gibi klinik eczacı katkısı ile verilmiş zamanlarının değiştirilmesi üzerine bir başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastaların taburculuk esnasında bilgilendirilmeleri ile doğru kullanımları (40/40) tedavilerinin optimize edilmesi açısından fayda sağlamıştır.

Yapılan literatür taramasında, çalışmada olduğu gibi hastaya taburculuk esnasında PPI eğitimi verilmesi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmanın temel kısıtı, çalışma süresinin kısalığıdır. İlerideki bir çalışmada, ilk altı ayda klinik eczacı olmadan uygun olmayan endikasyonda PPI reçetelenme oranı ile sonraki altı ayda klinik eczacı varlığında uygun olmayan endikasyonda PPI reçetelenme oranının gözlemlenerek, klinik eczacının gereksiz PPI kullanımı konusundaki katkısının değerlendirilmesi planlanmaktadır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak; çalışmada, iyi tolere edildikleri ve etkili oldukları için, dünyada olduğu gibi, ülkemizde de en sık reçetelenen ilaç gruplarından olan PPI'lerin %58,7 (n=122) oranında istemi yapıldığı ve bu hastalardan %26,2'sinin (n=32) uygun olmayan endikasyonda PPI kullandığı, klinik eczacının hekime önerisi doğrultusunda da hastaların %65,6'sında (n=21) PPI'lerin reçeteden çıkarıldığı gözlemlenmiştir. Çalışmanın ikinci basamağının sonunda da görülmüştür ki, klinik eczacının eğitim vermediği hasta grubunda PPI yanlış kullanım oranı %31,6 (n=12) olmuştur.

Tedavi veya profilaksi amaçlı kullanılan PPI'lerin %25 - %70'inin uygun endikasyon olmaksızın reçetelendiği gözlenmiştir. Uzun süreli gereksiz PPI kullanımının da polifarmasiye yol açtığı ve osteoporoz, hipomagnezemi, B<sub>12</sub> ve demir eksikliği, enterik enfeksiyonlar, pnömoni, gastrik polipler, demans gibi pek çok advers olayı beraberinde getirdiği tespit edilmiştir. Uzun süreli PPI tedavisi aynı zamanda hipergastrinemi, enterokromafin benzeri hücrelerde hiperplazi, pariyetal hücre hipertrofisi ve rebound asit hipersekresyonu ile sonuçlanır. Tüm bu riskler düşünüldüğünde, uygun dozda ve uygun endikasyonda PPI kullanımı çok büyük önem taşımaktadır.

Uygunsuz ve gereksiz PPI kullanımının engellenmesi için aşağıdaki öneriler sunulmaktadır:

-PPI tedavisinin yararlanım ve riskleri özellikle yaşlı, zayıf, malnutrisyonlu, kronik hospitalize edilen hastalar açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Bunun yanısıra uygun endikasyonda PPI kullanımı olan hastalarda her zaman en düşük etkili doz reçetelenmelidir. Uzun süre devam eden PPI tedavisi, sürekli kullanım yerine sadece endikasyon ortaya çıktıkça ara ara uygulanmalıdır. Renal fonksiyonlarda azalma gözlemlendiği durumlarda PPI kullanımı sonlandırılmalıdır. PPI kullanımının üst gastrointestinal sistemde kanama riski yüksek olan vakalar (ileri yaş, kronik renal yetmezlik veya SCr yüksekliği, geçirilmiş GİS kanama veya peptik ülser öyküsü, daha önce ASA, NSAİİ kullanımı) ile sınırlı tutulması önemlidir.

-Tedavi amaçlı kullanılan PPI'lerin günde iki defa olmak üzere yüksek dozlarının tedavinin tamamlanmasına rağmen devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu gibi durumlarda klinik eczacının devreye girerek, hekime dozun bire düşürülmesi ve daha sonra taburculuk esnasında reçeteden çıkartılması konusunda öneride bulunması, gözden kaçan bir duruma katkı açısından çok önemlidir.

-Taburculuk esnasında reçetede ki ilaçların tekrar kontrolü ve ilaçların kullanım şekli, süreleri ve dozları hakkında eğitilmiş ve donanımlı klinik eczacının hastaya yüzyüze verdiği bilgiler, hizmet kalitesini artıracak, hastanın tedavisi optimize edilebilecektir.

Bu çalışma sonunda, İç Hastalıkları Servisi'nde klinik eczacının multidisipliner ekip içerisinde tam gün yer alması, vizitlere katılması, tedavi endikasyonlarının üzerinden geçmesi, polifarmasinin önlenmesi, olası advers etkilerin önüne geçilmesi, hekimlerin yükünün azaltılması, hasta ve yakınlarının eğitilmesi suretiyle tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi açısından önemli olduğu kanısına varılmıştır.

Bu çalışmanın literatüre katkısı; ülkemizde yüksek oranda olan gereksiz PPI kullanımı dikkate alınarak, klinik eczacı varlığının bu gereksiz kullanımın önüne geçilebilmesindeki öneminin gösterilmesi, ayrıca klinik eczacının hastaları ilaç kullanımı konusunda bilgilendirmesi ve takibi ile PPI'nin doğru kullanımı sağlanarak hastaların uyuncunun artırılmasıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1997;17(1):22-37.
2. Aihara T, Nakamura E, Amagase K, Tomita K, Fujishita T, Furutani K, et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacology & Therapeutics*. 2003;98(1):109-27.
3. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008;134(7):1842-60.
4. Jones D, Howden C, Burget D, Kerr G, Hunt R. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut*. 1987;28(9):1120-7.
5. Forte JG, Zhu L. Apical recycling of the gastric parietal cell H<sub>2</sub>K-ATPase. *Annual Review of Physiology*. 2010;72:273-96.
6. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*. 2008;10(6):528-34.
7. Wilder-Smith C, Merki H. Tolerance during dosing with H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1992;27(sup193):14-9.
8. Colin-Jones D. The role and limitations of H<sub>2</sub>-receptor antagonist in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1995;9(s1):9-14.
9. Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, Mar N, Graham R. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):446-51.
10. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(975):66-8.
11. Pharmacists ASoH-S. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1999;56(4):347-79.
12. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012;5(4):219-32.
13. Grube RRA, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(13).
14. Guillamondegui OD, Gunter O, Bonadies JA, Coates JE, Kurek SJ, De Moya MA, et al. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis. Chicago, IL: Eastern Association for the Surgery of Trauma. 2008:1-24.
15. Yachimski PS, Farrell EA, Hunt DP, Reid AE. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding: effect of standardized guidelines on prescribing practice. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(9):779-83.

16. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010;24(2):193-201.
17. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research*. 2009;59(3):135-53.
18. Pace F, Sonnenberg A, Porro GB. The lessons learned from randomized clinical trials of GERD. *Digestive and Liver Disease*. 2007;39(11):993-1000.
19. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, Vigneri S, Scarlata P, Savarino V. Management strategy for patients with gastroesophageal reflux disease: a comparison between empirical treatment with esomeprazole and endoscopy-oriented treatment. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(2):267-75.
20. Zagari RM, Fuccio L, Wallander M-A, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano–Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354-9.
21. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux: literature review. *Digestive and Liver Disease*. 2004;36(9):565-9.
22. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(6):371-80.
23. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(11):2685-93.
24. Martinucci I, Bortoli N, Savarino E, Piaggi P, Bellini M, Antonelli A, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(4):546-55.
25. De Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Tutuian R, Frazzoni M, Piaggi P, et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(6):1082-8. e1.
26. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *Journal of Gastroenterology*. 2012;47(2):159-68.
27. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy*. 2014;28(6):1753-73.
28. Laine L, Nagar A. Long-term PPI use: balancing potential harms and documented benefits. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016.
29. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, Van Zanten SJV, Bytzer P. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(3):642-53.

30. Malesci A, Savarino V, Zentilin P, Belicchi M, Mela GS, Lapertosa G, et al. Partial regression of Barrett's esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1996;44(6):700-5.
31. Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett's Esophagus. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015;44(2):415-24.
32. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(10):1877-83.
33. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Medical Journal of Australia*. 2004;180(8):387-91.
34. Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, Biermann K, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(4):382-8.
35. Richter JE, Penagini R, Pohl D, Dvorak K, Goldman A, Savarino E, et al. Barrett's esophagus: proton pump inhibitors and chemoprevention II. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1232(1):114-39.
36. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Medicine*. 1996;100:42S-51S.
37. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. *Gut*. 1998;43(Suppl 1):S6.
38. Dunn BE, Campbell GP, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Purification and characterization of urease from *Helicobacter pylori*. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(16):9464-9.
39. Smoot D, Resau J, Naab T, Desbordes B, Gilliam T, Bull-Henry K, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to cultured human gastric epithelial cells. *Infection and Immunity*. 1993;61(1):350-5.
40. Smoot DT. How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? Direct Mechanisms. *Gastroenterology*. 1997;113(6):S31-S4.
41. Mégraud F, Lamouliatte H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. *Digestive Diseases and Sciences*. 1992;37(5):769-72.
42. Graham DY, Lew GM, Klein PD, Evans DG, Evans DJ, Saeed ZA, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcers randomized, controlled study. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(9):705-8.
43. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: the III Working Group Consensus Report 2015. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(11):903-12.
44. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, Savarino V, Oderda G, Fallone CA, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *The Cochrane Library*. 2016.
45. Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *The Cochrane Library*. 2006.

46. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. e14.
47. Gisbert J, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;30(8):791-815.
48. Harris A, Gummert P, Phull P, Jacyna M, Misiewicz J, Baron J. Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1997;11(2):331-4.
49. Bytzer P, Teglbjærg PS. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis—results from a randomized trial with 2-year follow-up. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(5):1409-16.
50. Howden CW, Leontiadis GI. Current indications for acid suppressants in *Helicobacter pylori*-negative ulcer disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001;15(3):401-12.
51. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
52. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(4):257-63.
53. Savarino V, Sandro G, Zentilin MP, Cimmino MA, Parisi M, Mele MR, et al. Effect of one-month treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) on gastric pH of rheumatoid arthritis patients. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998;43(3):459-63.
54. Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. *Drugs*. 1998;56(3):307-35.
55. Salas M, Ward A, Caro J. Are proton pump inhibitors the first choice for acute treatment of gastric ulcers? A meta analysis of randomized clinical trials. *BMC gastroenterology*. 2002;2(1):17.
56. Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Reviews in Gastroenterological Disorders*. 2002;3:S30-9.
57. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(10):787-96.
58. Heidelbaugh J, Metz D, Yang YX. Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? *International Journal of Clinical Practice*. 2012;66(6):582-91.
59. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Library*. 2002.
60. Chan FK, Chung SS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are

- taking low-dose aspirin or naproxen. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(13):967-73.
61. Tran-Duy A, Vanmolkot F, Joore M, Hoes A, Stehouwer C. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2015;69(10):1088-111.
  62. Meko M, JB, Norton M, JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annual Review of Medicine*. 1995;46(1):395-411.
  63. Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Jensen RT. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World Journal of Surgery*. 1993;17(4):468-80.
  64. Durand C, Willett KC, Desilets AR. proton pump Inhibitor use in Hospitalized patients: Is Overutilization Becoming a problem? *Clinical Medicine Insights Gastroenterology*. 2012;5:65.
  65. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk in PPI. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104:S27-S32.
  66. Xiao Y-L, Peng S, Tao J, Wang A-J, Lin J-K, Hu P-J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2626-31.
  67. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care: NICE; 2004.
  68. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
  69. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician*. 2002;66(2):273-80.
  70. Sachs G, Shin JM, Howden C. The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;23(s2):2-8.
  71. Simon N, Finzi J, Cayla G, Montalescot G, Collet J-P, Hulot J-S. Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(9):1059-66.
  72. Üstünes L. Rx-Media Pharma® GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik Sanayi ve Ticaret A.Ş.; 2017.
  73. Ko J-W, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metabolism and Disposition*. 1997;25(7):853-62.
  74. Galmiche J, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, Taccoen A, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;19(6):655-62.
  75. Çelebi A, Aydın D, Kocaman O, Konduk BT, Şentürk Ö, Hülagü S. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and

- pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27:408-14.
76. Kahrilas P, Falk G, Johnson D, Schmitt C, Collins D, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2000;14(10):1249-58.
  77. Zheng R-N. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2009;15(8):990.
  78. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive Diseases and Sciences.* 2011;56(4):931-50.
  79. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ (CR)-print.* 2008;28(7634):2.
  80. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2003;17(12):1503-6.
  81. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen M, Chenot JF. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *International Journal of Clinical Practice.* 2012;66(8):767-73.
  82. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Digestive and Liver Disease.* 2016;48(8):851-9.
  83. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2013;27(3):443-54.
  84. Carr CJ, Shangraw R. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. *American Pharmacy.* 1987;27(2):49-56.
  85. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *The American Journal of Medicine.* 2005;118(7):778-81.
  86. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcified Tissue International.* 1993;53(1):21-5.
  87. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcified Tissue International.* 2006;79(2):76-83.
  88. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296(24):2947-53.
  89. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2008;28(8):951-9.
  90. Tennant SM, Hartland EL, Phumoonna T, Lyras D, Rood JI, Robins-Browne RM, et al. Influence of gastric acid on susceptibility to infection with ingested bacterial pathogens. *Infection and Immunity.* 2008;76(2):639-45.

91. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(9):2047-56.
92. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *Journal of Hospital Infection*. 2003;54(3):243-5.
93. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2012;5(3):337-44.
94. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999;116(2):239-47.
95. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh J. suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:651-68.
96. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
97. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA internal medicine*. 2016;176(2):238-46.
98. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(16):1018-22.
99. Kuipers E. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 2006;55(9):1217-21.
100. Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KE. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology*. 1999;116(4):813-22.
101. Van Soest EM, Van Rossum LG, Dieleman JP, Van Oijen MG, Siersema PD, Sturkenboom MC, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(4):966-73.
102. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA neurology*. 2016;73(4):410-6.
103. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. An unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor ADMA. *Circulation*. 2013;Circulationaha. 113.003602.
104. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence. *Circulation research*. 2016;Circresaha. 116.308807.
105. Labenz J, Petersen K, Rösch W, Koelz H. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;17(8):1015-9.

106. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: much ado about nothing. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(1):39-49.
107. Ried LD. Patient-centered adherence service, adherence and health literacy, and concomitant clopidogrel–PPI use. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2013;53(2):224.
108. Tantry US, Kereiakes DJ, Gurbel PA. Clopidogrel and proton pump inhibitors: influence of pharmacological interactions on clinical outcomes and mechanistic explanations. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(4):365-80.
109. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Journal of the American Pharmaceutical Association (1996)*. 2000;40(1):52-62.
110. Micromedex Solutions. Truven Health Analytics, Inc. Ann Arbor, MI. Ağ Sitesi: <http://www.micromedexsolutions.com>. Erişim Tarihi: 01 Haziran 2017. [Internet].
111. Medscape Drug Interaction Checker. Medscape Web MD. Ağ Sitesi: <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. Erişim Tarihi: 15 Haziran 2017 [Internet].
112. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *AM J hosp pharm*. 1990;47(3):533-43.
113. Bundeff AW, Zaiken K. Impact of clinical pharmacists' recommendations on a proton pump inhibitor taper protocol in an ambulatory care practice. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2013;19(4):325-33.
114. Hughes G, Belgeri M, Perry H. The impact of pharmacist interventions on the inappropriate use of acid-suppression therapy. *The Consultant Pharmacist®*. 2011;26(7):485-90.
115. Haroon M, Yasin F, Gardezi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM short reports*. 2013;4(8):1-6.
116. Emaratpardaz Z. 2010 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye servislerinde yatan hastalarda proton pompa inhibitörü ve H<sub>2</sub> reseptör antagonisti ilaçların endikasyon dışı kullanımı ve diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı [Uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi. 2011.
117. Mat Saad A, Collins N, Lobo M, O'connor H. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *International Journal of Clinical Practice*. 2005;59(1):31-4.
118. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(8):2280-6.
119. Thompson W, Hogel M, Li Y, Thavorn K, O'Donnell D, McCarthy L, et al. Effect of a proton pump inhibitor deprescribing guideline on drug usage and costs in long-term care. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(7):673. e1-. e4.
120. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. *Canadian Family Physician*. 2017;63(5):354-64.

121. Meli M, Raffa MP, Malta R, Morreale I, Aprea L, D'Alessandro N. The use of proton pump inhibitors in an Italian hospital: focus on oncologic and critical non-ICU patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2015;37(6):1152-61.
122. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney International Supplements*. 2015;5(1):2.
123. Tin A, Grams ME, Maruthur NM, Astor BC, Couper D, Mosley TH, et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney International*. 2015;87(4):820.
124. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(7):713-8.
125. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug–drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(7-8):1266-74.
126. A Irving S, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*. 2015;82(1):136-41.
127. Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;72(1):105-10.

## 8. EKLER

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU

(Müdahale Grubu)

**Değerli Katılımcı,**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda size verilen sağlık bakım hizmetini daha iyi hale getirmek amacıyla "İç Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastalarda Uygun Olmayan Endikasyonlarda Oral Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımının Tespit Edilmesi ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi" isimli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dallarının ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız.

Bu çalışmaya katılım tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kararınızdan önce çalışma hakkında bilgi almak isterseniz yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Eda OKUTAN'a sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz formu imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; sizin de kullanmakta olduğunuz "proton pompası inhibitörleri sınıfı" olarak bilinen mide ilaçları ile tedavi edilen hastalarda, ilaç tedavisinin bir klinik eczacı tarafından da izlenmesi ile, hastanın tedaviden daha iyi sonuçlar almasını sağlamaya çalışmaktır.

Bu çalışmada, siz taburcu olurken, Ecz. Eda OKUTAN size mide ilacınızı nasıl kullanacağınızla ilgili bilgiler verecektir. Bu bilgilendirme 10 dakika sürecektir. 1 ay sonra sizi telefonla arayacak ve ilacı vermiş olduğu bilgiler doğrultusunda doğru kullanıp kullanmadığınızı kontrol edecektir. Sizden çalışma için herhangi bir kan, idrar ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir laboratuvar testi istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size bir ödeme yapılmayacak, bir masraf çıkarılmayacaktır. Size ait olan bilgiler hiçbir şekilde başka birisi ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Eczacının ilaçlarınız hakkında yapacağı bu izlem ile tedavinizde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Katılımınız çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa, istediğiniz bir saatte Dr. Ecz. Ayçe ÇELİKER ile irtibata geçebilirsiniz. Tel: 0312 305 21 33

**Katılımcının Beyanı**

Bilgilendirilmiş Onam Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen eczacı tarafından yapıldı. Çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Katılımcı**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Görüşme Tanığı**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Katılımcı İle Görüşen Eczacı**

Adı Soyadı, Ünvanı: Eda OKUTAN, Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 05322121643

İmza:

**Sorumlu Araştırmacı**

Adı Soyadı Ünvanı: Ayçe ÇELİKER, Dr. Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 0312 305 21 33 İmza:

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU

(Kontrol Grubu)

### **Değerli Katılımcı,**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda size verilen sağlık bakım hizmetini daha iyi hale getirmek amacıyla "**İç Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastalarda Uygun Olmayan Endikasyonlarda Oral Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımının Tespit Edilmesi ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi**" isimli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dallarının ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız.

Bu çalışmaya katılım tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kararınızdan önce çalışma hakkında bilgi almak isterseniz yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Eda OKUTAN'a sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz formu imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; sizin de kullanmakta olduğunuz "proton pompası inhibitörleri sınıfı" olarak bilinen mide ilaçları ile tedavi edilen hastalarda, ilaç tedavisinin bir klinik eczacı tarafından da izlenmesi ile, hastanın tedaviden daha iyi sonuçlar almasını sağlamaya çalışmaktır.

Bu çalışmada, siz taburcu olduktan 1 ay sonra Ecz. Eda OKUTAN sizi telefonla arayacak ve ilacı vermiş olduğu bilgiler doğrultusunda doğru kullanıp kullanmadığınızı kontrol edecektir. Sizden çalışma için herhangi bir kan, idrar ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir laboratuvar testi istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size bir ödeme yapılmayacak, masraf çıkarılmayacaktır. Size ait olan bilgiler hiçbir şekilde başka birisi ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Eczacının ilaçlarınız hakkında yapacağı bu izlem ile tedavinizde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Katılımınız çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa, istediğiniz bir saatte Dr. Ecz. Ayçe ÇELİKER ile irtibata geçebilirsiniz. Tel: 0312 305 21 33

### **Katılımcının Beyanı**

Bilgilendirilmiş Onam Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen eczacı tarafından yapıldı. Çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak çalışmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

### **Katılımcı**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

### **Görüşme Tanığı**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

### **Katılımcı İle Görüşen Eczacı**

Adı Soyadı, Ünvanı: Eda OKUTAN, Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 05322121643

İmza:

### **Sorumlu Araştırmacı**

Adı Soyadı Ünvanı: Ayçe ÇELİKER, Dr. Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 0312 305 21 33

İmza:

## Ek-2: Vasi Onam Formu

**ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ VASİ ONAM FORMU**

(Kontrol Grubu)

**Değerli Hasta Yakını,**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hastanıza verilen sağlık bakım hizmetini daha iyi hale getirmek amacıyla "**İç Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastalarda Uygun Olmayan Endikasyonlarda Oral Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımının Tespit Edilmesi ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi**" isimli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dallarının ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız.

Bu çalışmaya hastanızın katılımı tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kararınızdan önce çalışma hakkında bilgi almak isterseniz yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Eda OKUTAN'a sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra hastanızın çalışmaya katılmasını isterseniz formu imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; hastanızın da kullanmakta olduğu "proton pompası inhibitörleri sınıfı" olarak bilinen mide ilaçları ile tedavi edilen hastalarda, ilaç tedavisinin bir klinik eczacı tarafından da izlenmesi ile, hastanın tedaviden daha iyi sonuçlar almasını sağlamaya çalışmaktır.

Bu çalışmada, hastanız taburcu olduktan 1 ay sonra Ecz. Eda OKUTAN sizi telefonla arayacak ve hastanızın ilacı vermiş olduğu bilgiler doğrultusunda doğru kullanıp kullanmadığını kontrol edecektir. Hastanızdan çalışma için herhangi bir kan, idrar ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir laboratuvar testi istenmeyecektir. Hastanız çalışmaya katıldığı için bir ödeme yapılmayacak, masraf çıkarılmayacaktır. Hastanıza ait olan bilgiler hiçbir şekilde başka birisi ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Eczacının hastanızın ilaçları hakkında yapacağı bu izlem ile tedavisinde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Hastanızın katılımı çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa, istediğiniz bir saatte Dr. Ecz. Ayçe ÇELİKER ile irtibata geçebilirsiniz. Tel: 03123052133

**Katılımcının Beyanı**

Bilgilendirilmiş Onam Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen eczacı tarafından yapıldı. Çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak hastamın çalışmadan ayrılabilceğini biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla hastamın katılımını kabul ediyorum.

**Katılımcı**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Hasta:**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Katılımcı İle Görüşen Eczacı**

Adı Soyadı, Ünvanı: Eda OKUTAN, Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 05322121643

İmza:

**Sorumlu Araştırmacı**

Adı Soyadı Ünvanı: Ayçe ÇELİKER, Dr. Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 0312 305 21 33

İmza:

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ VASİ ONAM FORMU

(Kontrol Grubu)

### Değerli Hasta Yakını,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda hastanıza verilen sağlık bakım hizmetini daha iyi hale getirmek amacıyla "**İç Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastalarda Uygun Olmayan Endikasyonlarda Oral Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımının Tespit Edilmesi ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi**" isimli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile bir çalışma yapmaktayız.

Bu çalışmaya hastanızın katılımı tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Kararınızdan önce çalışma hakkında bilgi almak isterseniz yardımcı araştırmacı olarak görev alan Ecz. Eda OKUTAN'a sorularınızı iletebilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra hastanızın çalışmaya katılmasını isterseniz formu imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; hastanızın da kullanmakta olduğu "proton pompası inhibitörleri sınıfı" olarak bilinen mide ilaçları ile tedavi edilen hastalarda, ilaç tedavisinin bir klinik eczacı tarafından da izlenmesi ile, hastanın tedaviden daha iyi sonuçlar almasını sağlamaya çalışmaktır.

Bu çalışmada, hastanız taburcu olduktan 1 ay sonra Ecz. Eda OKUTAN sizi telefonla arayacak ve hastanızın ilacı vermiş olduğu bilgiler doğrultusunda doğru kullanıp kullanmadığını kontrol edecektir. Hastanızdan çalışma için herhangi bir kan, idrar ve doku örneği alınmayacak, herhangi bir laboratuvar testi istenmeyecektir. Hastanız çalışmaya katıldığı için bir ödeme yapılmayacak, masraf çıkarılmayacaktır. Hastanıza ait olan bilgiler hiçbir şekilde başka birisi ile paylaşılmayacak, sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Eczacının hastanızın ilaçları hakkında yapacağı bu izlem ile tedavisinde doktorunuzun bilgisi dışında herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Hastanızın katılımı çalışmanın başarısı için önemlidir ancak istediğiniz zaman çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Çalışma süresince, çalışma ile ilgili bir sorunuz olursa, istediğiniz bir saatte Dr. Ecz. Ayçe ÇELİKER ile irtibata geçebilirsiniz. Tel: 03123052133

### **Katılımcının Beyanı**

Bilgilendirilmiş Onam Formu'ndaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen çalışma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen eczacı tarafından yapıldı. Çalışmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak hastamın çalışmadan ayrılabilceğini biliyorum.

Söz konusu çalışmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla hastamın katılımını kabul ediyorum.

### **Katılımcı**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

### **Hasta:**

Adı, Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

### **Katılımcı İle Görüşen Eczacı**

Adı Soyadı, Ünvanı: Eda OKUTAN, Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 05322121643

İmza:

### **Sorumlu Araştırmacı**

Adı Soyadı Ünvanı: Ayçe ÇELİKER, Dr. Eczacı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Tel: 0312 305 21 33

İmza:

## Ek-3: Hasta Bilgilendirme Formu

Etken Madde	
Doz ve Uygulama Sıklığı	
Uygulama Yolu	Tam dolu bir bardak (250 ml) su ile bütün olarak 1 kapsül yutunuz.
Bu ilacı niçin Kullanıyorum?	Mide ülseri tedavisi için kullanıyorsunuz.
Bir dozu almayı unutursam ne yapmalıyım?	Hatırlar hatırlamaz hemen almalısınız. Bir sonraki dozu alma zamanı yaklaştıysa, sadece o dozu almalı, ek bir doz almamalısınız.
Uyarılar	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Kapsüller ezilmemeli, kırılmamalı, çiğnenmemeli.</li> <li>2- Kapsülleri yutmakta zorluk çekerseniz, kapsül içeriğini bir kaşıқта bulunan yoğurt veya puding üzerine serpererek yutabilirsiniz.</li> <li>3- Bulantı veya kusma gibi beklenmeyen etkiler görürseniz hekiminize başvurunuz.</li> </ol>
Etkileşimler	Başka herhangi bir ilaç, bitkisel ürün kullanımından önce mutlaka hekiminize danışınız.

Hasta adı Yatış Tel	Dosya No	Yaş/ Cinsiyet	BKİ	Cr/GFR	S	PPI/Doz	Endikasyon Profilaktik/ Tedavi	Komorbidite	Diğer İlaçlar

## Ek-5: Etik Kurul İzin Belgesi



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557

- 1034

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 25 EKİM 2016 SALI  
**Toplantı No** : 2016/21  
**Proje No** : GO 16/637 (Değerlendirme Tarihi: 11.10.2016)  
**Karar No** : GO 16/637-08

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim elemanlarından Öğr. Gör. Dr. Ecz. Ayçe ÇELİKER' in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Mine Durusu TANRIÖVER ile birlikte çalışacakları ve Ecz. Eda OKUTAN' ın yüksek lisans tezi olan, GO 16/637 kayıt numaralı ve **"İç Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastalarda Uygun Olmayan Endikasyonlarda Oral Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımının Tespit Edilmesi Ve Hasta Uyuncunun Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |  |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye)         | 11 Yrd. Doç. Dr. Özey GÖKÖZ (Üye)          |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)      | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye)         | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| İZİNLİ                                   |  |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)  | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)      |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)       | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)       | İZİNLİ                                     |
|  | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)     | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)   | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### 1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Eda OKUTAN

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA, 01.01.1974

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

İletişim Adresi: Taşpınar Mah., Kümeevleri Cad., Çiçekkent Sitesi, Nergis 15  
İncek/ANKARA

Tel: 0090 (532) 212 16 43

### 2. Eğitim

Yüksek Lisans  
09.2015 - Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara

Lisans  
09.1990 – 06.1994 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Ankara

Lise  
09.1987 – 06.1990 TED Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi, Ankara

### 3. Mesleki Deneyim

Topraklık Eczanesi – Ankara – 07.1994 – 03.2008 – Eczacı