



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK ÖĞRENCİLERİNİN PROTON POMPA**  
**İNİBİTÖRLERİ HAKKINDA BİLGİ, FARKINDALIK VE TUTUMLARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özlem CAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2023**





**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK ÖĞRENCİLERİNİN PROTON POMPA**  
**İNHİBİTÖRLERİ HAKKINDA BİLGİ, FARKINDALIK VE TUTUMLARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Özlem CAN**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Seçil ARICA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL, 2023**

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitiminin süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez hazırlık süresince desteğini esirgemeyen Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Seçil ARICA'ya,

Tez hazırlık sürecimde bana olan büyük desteği ve katkılarından dolayı sevgili uzmanımız Uzm. Dr. Feyzanur ÖZEL ERDEM'e

Desteğini esirgemeyen, her zaman samimiyet ve dostlukla yanımda olan sevgili eşim Necat CAN ile kız kardeşim Rabia BULUZ ve değerli asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük katkısı olan, koşulsuz sevgi, güven, sabır ve destekte bulunan sevgili babam Nusret BULUZ, biricik annem Gülüstan BULUZ ile her iki abim ve ablama ve tüm aile fertlerine,

En içten duygularıyla teşekkür ediyorum.

Dr. Özlem CAN

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iiv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	10
2. GENEL BİLGİLER .....	11
2.1.MİDE ASİT SALINIM FİZYOLOJİSİ .....	11
2.2.MİDE ASİT SALINIMI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	12
2.3.PPI FARMAKOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ ...	17
2.4.PPI-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ .....	19
2.5.PPI ETKEN MADDELER .....	21
2.6.PPI YAN ETKİLERİ .....	23
2.6.1.İnce Bağırsakta Bakteriyel Aşırı Çoğalma (SİBO).....	23
2.6.2.Enterik enfeksiyonlar .....	23
2.6.3.Pnömoni .....	23
2.6.4.Hipergastrinemi veya gastrik asit hipersekresyonu.....	24
2.6.5.Mide fundik bezi polipleri.....	24
2.6.6.Enterokromaffin hücre hiperplazisi.....	24
2.6.7.Gastrointestinal sistem tümörleri .....	25
2.6.8.Nöroendokrin tümörler.....	26
2.6.9.B12 vitamini eksikliği.....	26
2.6.10.Mineral eksikliği .....	27
2.6.11.Kırıklar .....	28
2.6.12.Spontan bakteriyel peritonit .....	28
2.6.13.Karaciğer hastalığı.....	28
2.6.14.Demans .....	29
2.6.15.Böbrek Hasarları .....	29
2.6.16.Kardiyovasküler olaylar .....	29
2.6.17.Neo-pediyatrik komplikasyonlar .....	29
2.7.PPI KONTRENDİKASYONLARI VE DOZ AŞIMI.....	32
2.8.GEREKSİZ PPI KULLANIMI.....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Tasarımı .....	33
3.2. İstatistiksel Yöntem .....	33
4.BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR.....	57



## KISALTMALAR

- ACG:** Amerikan Gastroenteroloji Koleji  
**AGA:** Amerikan Gastroenteroloji Derneği  
**AİN :** Akut interstisiyel nefrit  
**AHU :** Tam zamanlı Aile Hekimliği Uzmanlığı asistanı  
**CYP :** Sitokrom Enzimi  
**ECL :** Enterokromaffin- like hücreleri  
**CDE :** Clostridium difficcile enfeksiyonu  
**EE:** eroziv özofajit  
**EOE :** Eozinofilik özofajit  
**FD :** Fonksiyonel dispepsi  
**FDA :** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi  
**FGP:** Fundik Gland Polipleri  
**ĞİS :** Gastrointestinal Sistem  
**ĞÖRH :** Gastroözofageal Reflü Hastalığı  
**H+/K+ ATPaz :** Proton Pompası  
**H2RA :** Histamin-2 Reseptör Antagonisti  
**H. Pylori :** Helikobakter Pylori  
**KBH :** Kronik böbrek hastalığı  
**NSAİİ :** Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar  
**PPİ :** Proton Pompa İnhibitörü  
**PCAB :** Potasyum rekabetçi asit bloke edici  
**RKÇ:** Randomize kontrollü çalışmalar  
**SAHU:** Sözleşmeli aile hekimi asistanı  
**SBP:** Spontan bakteriyel peritonit  
**SİBO :** İnce Bağırsakta Bakteriyel Aşırı Çoğalma  
**TİTCK :** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu  
**ZES :** Zollinger-Ellison sendromuna

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Proton pompası inhibitörü kullanımına ilişkin kılavuz bilgileri .....	16
Tablo 2. PPI'lerin bazı farmakokinetik parametreleri.....	18
Tablo 3. Proton pompa inhibitörü ile ilişkili yan etkiler .....	30
Tablo 4. Katılımcıların yaş ve mesleki süreleri .....	34
Tablo 5. Katılımcıların cinsiyet ve medeni durumları.....	34
Tablo 6. Katılımcıların asistanlık durumu ve meslek durumlarının değerlendirilmesi.....	34
Tablo 7. Katılımcıların PPI reçeteleme sıklık durumlarının değerlendirilmesi	35
Tablo 8. Katılımcıların PPI reçeteleme durumlarının değerlendirilmesi.....	36
Tablo 9. Katılımcıların PPI reçetelerken yan etkiler ile ilgili tutumlarının değerlendirilmesi.....	37
Tablo 10. Katılımcıların PPI'ler ile ilgili doğru-yanlış soru ve yanıtlarının değerlendirilmesi.....	38
Tablo 11. Katılımcıların meslekteki aktif yıllarına PPI hakkında bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi.....	40
Tablo 12. Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre PPI hakkında bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi.....	42
Tablo 13. Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre PPI'ler ile ilgili doğru-yanlış soru ve yanıtlarının değerlendirilmesi .....	44
Tablo 14. Katılımcılardan bilgi kaynağı tıbbi kitap ve dergileri seçenlerin PPI'ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi .....	46
Tablo 15. Katılımcıların bilgi kaynağı olarak bilimsel makale ve klavuzlar seçenlerin PPI'ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi .....	47
Tablo 16. Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak klinik içi eğitim seçenlerin PPI'ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi .....	48
Tablo 17. Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak konferans/kongre seçenlerin PPI'ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi .....	49

## ÖZET

### AMAÇ

Proton pompa inhibitörleri mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi olan, dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Asit ilişkili hastalıkların tedavisinde güvenilir ve etkin olan proton pompa inhibitörlerinin yüksek oranda gereksiz ve uzun süre kullanımı yaygın olup clostridium difficile enfeksiyonu, pnömoni, kemik kırıkları, B12 eksikliği, anemi, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Ayrıca proton pompa inhibitörlerinin aşırı kullanımı sağlık sistemine ekonomik yük getirmektedir. Bu çalışmada Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencilerinin proton pompa inhibitörü hakkında bilgi, farkındalık ve tutumları ile ilişkili özelliklerini araştırmak amaçlanmaktadır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel, tanımlayıcı ve analitik niteliktedir. Örnekleminizde İstanbul'daki 4 ayrı hastanede çalışıyor olan, 142 aile hekimliği asistanına çalışmayı kabul ettiklerine dair bilgi onam formu alındıktan sonra 33 sorudan oluşan, araştırmacılar tarafından oluşturulmuş online anket yöntemi uygulanarak toplandı. Kategorik değişkenlere ilişkin verilerin analizinde "ki-kare testi", sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Mevcut verilerin analizleri SPSS istatistik programı ile yapıldı. Tüm istatistiksel testlerde önemlilik düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Araştırmaya katılan aile hekimliği hekimlerinin sadece %10'u nadiren PPI reçetelediğini belirtmiştir. Hekimler %87 ile GÖRH endikasyonunda en fazla PPI reçetelediklerini bildirmiştir. Hekimler arasında en çok tercih edilen etken maddeler %83 ile pantaprazol iken ikinci sırada %53 ile lansaprazol olmuştur. Omeprazol de %10 ile en düşük orandadır.

Çalışmamızda hekimlerin yarısından fazlası, başta vitamin B12 ve demir emiliminde azalma olmak üzere yan etkiler için hastaya eğitim verdiklerini belirtmiştir. PPI'lerinin en ideal olarak kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınması ilgili soruyu ise hekimlerin tamama yakını doğru yanıtlamıştır. Ayrıca yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hekimlerin % 93'ü hastalara çeşitli önerilerde bulunmuştur. İlaç-ilaç etkileşimleri ve dikkatli kullanım ile ilgili soruları hekimlerin yaklaşık üçte ikisi doğru yanıtlamıştır. Gebelikte PPI kullanımı ile ilgili soru ise en yüksek oranda, hekimlerin yarıya yakınının hatalı yanıtladıkları soru olmuştur.

## **SONUÇ**

PPI'lerin çoklu yan etkilerle ilişkisini gösteren gözlemsel çalışmaların her geçen gün artmasıyla birlikte hayat kurtarıcı potansiyel faydalarını gözden kaçırmamak ve kötüye kullanımın önüne geçmek için konunun bütüncül, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir.

## **ANAHTAR SÖZCÜKLER**

Aile Hekimliği, Proton pompa inhibitörleri, Bilgi, Farkındalık

## **ABSTRACT**

### **OBJECTIVE**

Proton pump inhibitors are benzimidazole derivatives that most potently block gastric acid secretion and are one of the most commonly used drug groups in the world. Unnecessary and long-term use of proton pump inhibitors, which are safe and effective in the treatment of acid-related diseases, is common and can lead to complications such as *Clostridium difficile* infection, pneumonia, bone fractures, B12 deficiency, anemia, and kidney failure. In addition, excessive use of proton pump inhibitors imposes an economic burden on the health system. In this study, it is aimed to investigate the characteristics of family medicine residents related to their knowledge, awareness and attitudes about proton pump inhibitors.

### **MATERIALS AND METHODS**

The study was cross-sectional, descriptive and analytical. Our sample consisted of 142 family medicine residents working in 4 different hospitals in Istanbul, and after obtaining the informed consent form, an online questionnaire consisting of 33 questions was collected by applying the online questionnaire method created by the researchers. Chi-square test, number and percentage values were used to analyze the data related to categorical variables. The analysis of the available data was performed with the SPSS statistical program. The significance level was accepted as  $p < 0.05$  in all statistical tests

### **RESULTS**

In the study, only 10% of the family medicine physicians stated that they rarely prescribed PPIs. With 87%, it was determined that physicians prescribed PPIs most frequently for GERD indication. The most preferred active substance among physicians was pantaprazole with 83%, followed by lansaprazole with 53%. Omeprazole was the lowest with 10%.

In our study, more than half of the physicians stated that they educated the patient about side effects, especially decreased absorption of vitamin B12 and iron.

Almost all of the physicians answered the question about ideally taking PPIs 30-60 minutes before breakfast correctly. In addition, 93% of physicians made various recommendations to patients regarding lifestyle changes. Approximately two thirds of the physicians answered the questions about drug-drug interactions and careful use correctly. The question about PPI use in pregnancy was the question with the highest number of incorrect answers by almost half of the physicians.

## **CONCLUSION**

With the ever-increasing number of observational studies showing the association of PPIs with multiple side effects, it is necessary to address the issue with a holistic, comprehensive and multifaceted approach and to investigate the underlying causes in order not to overlook the potential life-saving benefits of PPIs and to prevent misuse.

## **KEYWORDS**

Family Medicine, Proton pump inhibitors, Knowledge, Awareness

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Proton pompa inhibitörleri (PPI), mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi olan, dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. 1989'da, bu sınıftaki ilk klinik kullanım ilacı olan omeprazol, ardından lansoprazol ve pantoprazol veya rabeprazol ve daha yakın zamanda omeprazolün S-enantiyomeri sentezlenmiştir[1]. Bilinen tüm PPI alt kategoriler arasında, bir ajanın diğerinden daha iyi çalıştığına dair belirgin bir kanıt yoktur[2].

PPI kullanımı, dispeptik semptomları kontrol altına almak, eroziv hastalıkların tekrarını azaltmak ve mide yapılarını korumak için etkilidir. Bununla birlikte, uzun vadeli yan etkiler, solunum, iskelet, gastrointestinal, nörolojik, kardiyovasküler ve/veya renal dahil olmak üzere birçok sistemi etkileyebilmektedir.

Dünya çapında PPI kullanan insanların %20 ile %80'inin bunu onaylanmış bir endikasyon olmadan kullandığı tahmin edilmektedir. PPI'lerin aşırı kullanımının finansal açıdan çok büyük bir maliyeti beraberinde getirdiği bilinmektedir[3].

Ülkemizde 2006-2011 arasında beş yıllık bir periyodu kapsayan, PPI maliyet hesabının incelendiği bir çalışmada; %110 oranında maliyet artışı hesaplanmıştır[4].

Hekimlerin PPI'lere yönelik farkındalığı ve bilgisi, bu ilaçların kullanımının düzenlenmesinde ve herhangi bir yan etki, ilaç-ilaç etkileşimi ve uygunsuz PPI kullanımının önlenmesinde çok önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamız tüm bunlar göz önünde bulundurularak, Aile Hekimliği uzmanlık öğrencilerinin PPI'ler hakkındaki bilgi, tutum ve farkındalığını saptamak amaçlı planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yaklaşık olarak 2 asır önce yapılan çalışmalarda midede asidin varlığı bulunmuştur. Bunu takiben mide asidi ve bunun yaptığı peptik aktivite ile ilgili peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi hastalıkların oluşması için asit varlığının gerekli olduğu anlaşılmış ve sonrasında lümendeki asitin nötralize edilmesi ile bu hastalıklar tedavi edilmeye çalışılmıştır. Asit-peptik hastalıkların tedavisinde 1972 yılında paryetal hücrede bulunan histamin-2 reseptörlerine karşı antagonist (H<sub>2</sub>RA) geliştirilmesi ile ilk büyük atılım gerçekleşmiştir. Sonrasında yine asit-peptik hastalıkların tedavisinde 1980'lerin başlarında proton pompa inhibitörlerinin bulunması ve takiben ilk PPI olan omeprazolün klinik kullanıma sunulması ile ikinci büyük atılım gerçekleşmiştir. Günümüzde kusursuz olmamakla birlikte PPI'ler başta GÖRH olmak üzere asit-peptik tüm hastalıklarda yaygın olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır[5].

### 2.1. MİDE ASİT SALINIMI FİZYOLOJİSİ

Mide, tüm yüzeyini kaplayan mukus salgılayan hücrelere ek olarak gövde ve fundusunda yer alan paryetal hücreler ve antrumda bulunan pilor hücrelerinden oluşmaktadır. Paryetal hücrelerden pH'ı yaklaşık 0,8 olan oldukça asidik hidroklorik asit salgılanır. Hidroklorik asit mide sıvısında kan ve dokudakinden 3 milyon kat daha fazla bir H<sup>+</sup> konsantrasyonu oluşturur. Bu asidik mide sıvısı tüm omurgalılarda bulunur ve ana işlevi mikroorganizmaları etkisiz hale getirmektir. (4'ün altındaki bir pH'ta mide sıvısı, mideye giren eksojen bakterilerin genellikle 15 dakika içinde yok edildiği hızlı bir bakterisidal etkiye sahiptir.) Asidik sıvı, mikroorganizmaların öldürülmesine ek olarak, proteinleri denatüre eder ve diyetle alınan kalsiyum ve demirin emilimini artırır. Paryetal hücrelerden asit salgısının oluşması için temel uyarıcılar histamin ve gastrindir. Histamin, midedeki paryetal hücrelerin yakınlarında bulunan enterokromafin (ECL) hücrelerinden salgılanır. Enterokromafin hücrelerinden histamin salgısının uyarılması ise gastrin hormonuna bağlıdır. Asit salınımında asetilkolin, gastrin ve histamin stimulan etkili iken, PGE<sub>2</sub> ve somatostatin inhibitör etkilidir. Mide asit salgısının oluşmasında görevli bir diğer faktör parietal hücrelerdeki proton pompaları olarak bilinen hidrojen-potasyum pompası (H<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> ATPaz)dır[5][6][7].

## 2.2. MİDE ASİT SALINIMI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

### Fonksiyonel dispepsi

Fonksiyonel dispepsi (FD), hiçbir organik neden bulunamayan sürekli veya sık tekrarlayan epigastrik ağrı veya rahatsızlık olarak tanımlanır. Fonksiyonel dispepsiyi tedavi etmek için çeşitli ilaçlar kullanılır; PPI'ler ve H2RA'lar mide asidini azaltır ve prokinetikler mide boşalmasını hızlandırır. Bir ilacın diğerinden daha etkili olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Genellikle güvenli ve iyi tolere edilebildiğinden PPI'leri içeren asit baskılayıcı tedavi, FD'de terapötik bir seçenek olarak önerilmiştir[8].

Fonksiyonel dispepsi hastalarına semptomatik iyileşme için iki ile sekiz haftalık bir PPI tedavisi önerilir. Ancak, hastalar 8 haftalık tedaviden sonra yanıt vermezse, PPI'ler kesilmelidir çünkü çalışmalarda dozu artırmanın bir faydası bulunamamıştır[9].

### Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) dünya çapında milyonlarca yetişkini etkilemektedir. Belirgin semptomları mide ekşimesi ve asit regürjitasyonudur. GÖRH endoskopik bulgulara göre sınıflandırılır: eroziv olmayan GÖRH, negatif endoskopi ile semptomatik GÖRH iken, endoskopide eroziv bulguları olan GÖRH, eroziv reflü hastalığı veya eroziv özofajit (EE) olarak adlandırılır. Bilinen EE hastalarında, günlük PPI'lerle medikal tedavi önerilir, ancak rekürrensi önlemek için idame için iyileşme dozunun yarısında verilir. Tek bir doza yanıt vermeyen GÖRH'li hastalarda potansiyel olarak çift doz PPI uygulanabilir[10]. Potansiyel yaşam tarzı değişiklikleri, yatak başının yükseltilmesi, yemek sonrası yürüyüşler dahil fiziksel egzersiz, sigara ve alkol alımının azaltılması, obez hastalarda kilo kaybı, özellikle gece semptomları olan hastalarda yatmadan en az iki saat önce önemli gıda alımından kaçınılmasını içerir. Ayrıca akşamları büyük öğünlerin aksine daha sık küçük öğünler yemek, protein açısından zengin öğünler ve vejeteryan diyeti uygulamak tavsiye edilen yaşam değişikliklerindedir[11].

## **Barrett özofagusu**

Barrett özofagusu, normal özofagus epitel hücrelerinin özelleşmiş bağırsak glandüler epitel hücrelerine dönüşmesinden geliştiğine inanılan GÖRH ve özofajitin bir başka uzun vadeli sekelidir. Endoskopi ile tespit edilebilen bu metaplazi displaziye ve son olarak adenokarsinomaya ilerleyebilir[10]. Barrett özofagusu olan hastalara tipik olarak GÖRH semptomları nedeniyle ve neoplastik değişiklik riskini azaltmak için PPI reçete edilir. Birkaç çalışma, idame PPI tedavisinin, H2RA tedavisine veya anti-asit reflü ilaçlarının kullanılmamasına kıyasla neoplastik değişiklik riskini azalttığını göstermiştir. AGA ve ACG kılavuzlarına göre, Barrett özofagusu olan hastalar için günde bir kez PPI tedavisi önerilmektedir. Semptomatik kontrolün yetersiz olduğu Barrett özofagusu hastalarında veya özofajiti olan hastalarda günde iki kez dozlama düşünülebilir[9].

## **Eozinofilik özofajit**

Eozinofilik özofajit(EoE), özofagus disfonksiyonu ve özofageal inceleme örneklerinde eozinofilik inflamasyon tespiti ile konulan bir tanıdır. Birleşik Avrupa Gastroenteroloji (UEG) yönergeleri, semptomatik iyileşme ve histolojik remisyon gösterdiği kanıtlanmış EoE için 2017 de önerilen tedavi olarak PPI'leri önerdi. Meta-analizli yakın tarihli bir sistematik inceleme, PPI tedavisi ile klinik iyileşme ve histolojik remisyon gösterdi. Bununla birlikte, tedavi için süre ve dozaj halen araştırılmaktadır; günde iki kez uygulama ve uzun süreli PPI tedavisi önerilir, ancak düşük kanıtla sahiptir[9].

## **Helicobacter Pylori Eradikasyonu (H. Pylori)**

H. Pylori Dünya Sağlık Örgütü tarafından Tip 1 kanserojen olarak ilan edilmiş bir bakteridir. H. Pylori infeksiyonu gastrit, peptik ülser hastalığı, mide kanseri, mide lenfoması (maltoma) ve mikrobelerin öğelerinin eksikliğine yol açabilmektedir[12].

H. pylori eradikasyonu olmayan, peptik ülser öyküsü olan hastalar üre nefes testi, fekal antijen testi veya gastrik mukozal biyopsi ile test edilmelidir. H. pylori pozitif ise tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Eradikasyon tedavileri, 10-14 gün boyunca birinci basamak bizmut dördü tedavisini (PPI, bizmut, tetrasiklin ve nitroimidazol) veya klaritromisin üçlü tedavisini (PPI, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol) içerir. Eradikasyon tedavisi için birinci basamak tedavi başarısız olursa, kurtarma tedavisi olarak levofloksasin üçlü rejiminin kullanılması önerilir. Rejim PPI, amoksisilin ve levofloksasinden oluşur[9].

## **Peptik ülser hastalığı**

Peptik ülser hastalığı, üst sindirim sisteminin mukozasına, mukozanın ötesine ve submukozal tabakalara uzanan ülserasyonla sonuçlanan bir hasar olarak tanımlanır. Peptik ülserlerin çoğu başlangıçta asemptomatik iken, klinik belirtiler hafif dispepsiden gastrointestinal kanama(en sık), perforasyon ve gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi komplikasyonlara kadar değişir[13]. Peptik ülseri olan tüm hastalar ülser iyileşmesini kolaylaştırmak için bir PPI ile salgı önleyici tedavi almalıdır. PPI tedavisinin süresi, ülser özelliklerine, altta yatan etiyojolojiye ( H. pylori, NSAİİ kullanımı) ve ülser komplikasyonlarının varlığına göre değişir. Ayrıca nüksü önlemek için peptik ülser hastalığı öyküsü olan hastalarda aspirin ve NSAİİ'lere olan ihtiyaç dikkatle değerlendirilmeli ve H. pylori enfeksiyonunun var olduğu biliniyorsa eradike edilmelidir. Özellikle peptik ülser hastalarında idame PPI tedavi de verilmelidir[14]. Bunlar;

- Dev (>2 cm) peptik ülser ve >50 yaş veya çoklu komorbiditeler
- H. pylori -negatif, NSAİİ-negatif ülser hastalığı
- H. pylori'nin yok edilememesi (kurtarma tedavisi dahil)
- Sık tekrarlayan peptik ülserler (yılda >2 belgelenmiş nüks)
- Sürekli NSAİİ kullanımı

## **Zollinger-Ellison Sendromu**

Midenin asit salgılayan hücrelerini uyaran ektojik bir nöroendokrin gastrin salgılayan tümör, Zollinger-Ellison sendromuna (ZES) neden olur. Gastrin, gastrointestinal mukozal ülserasyona neden olur. ZES'in en yaygın semptomu karın ağrısıdır, bunu ishal ve mide ekşimesi izler. Günde iki kez ağızdan 80 miligram pantoprazol tipik dozdur. Hastalar bunu aç karnına almalıdır. PPI'leri tolere edemeyen nadir hastalar için bir H2RA bir seçenektir. ZES'li hastalarda kür oranı çok düşük ve karaciğere, lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapma eğiliminin yüksek olması nedeniyle, sporadik gastrinomlu hastalarda cerrahi eksplorasyon bir seçenektir[15].

## **Steroid olmayan antienflamatuar ilaca bağlı ülserlerin önlenmesi**

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), antienflamatuar, analjezik ve antipiretik tedavilerde yaygın olarak kullanılan geniş bir glukokortikoid olmayan ilaç sınıfıdır. NSAİİ'lerin dispeptik semptomlara neden olduğu ve peptik ülser riskini artırdığı bilinmektedir. Birçok çalışma, PPI'lerin birlikte uygulanması durumunda NSAİİ tedavisi sırasında üst Gastrointestinal Sistem (GİS) ülser ve kanama prevalansının azaldığını bildirmiştir[9]. Özellikle risk faktörlerinin varlığında, peptik ülserlerin birincil veya ikincil profilaksisi olarak gastroprotektif ajanların (PPI'ler, misoprostol veya H2RA'lar) eş zamanlı kullanımına yönelik destek vardır[10].

## **Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI kullanımı**

PPI tedavisi ile uygun profilaksi ihtiyacını gösteren risk faktörleri şunlardır; Yüksek doz NSAİİ kullananlar, 65 yaşından büyükler, Önceden ülser öyküsü ve/veya aynı anda antiplatelet, antikoagülan veya kortikosteroid kullananlar da dahil olmak üzere GİS kanama riski taşıyan NSAİİ kullanıcıları. Ayrıca hemostatik tedavi ile endoskopik olarak tedavi edilen kanamalı GİS ülseri olan hastalarda, daha fazla gastroproteksiyon için takip eden 3 gün boyunca yüksek doz PPI tedavisi sürekli veya aralıklı olarak verilmelidir[9].

Diğer faktörlerden tek başına kortikosteroid alan hastalarda ülser gelişimini önlemek için PPI'lerin profilaktik kullanımını destekleyen herhangi bir kanıt henüz yoktur[16].

Eroziv özofajit, Barret özefagus, özofagus adenokarsinomu öyküsü, mide ülserleri, EoE gibi bazı durumlar, PPI tedavisi ile uzun süreli asit baskılamayı gerektirirken, H2 blokerleri, yaşam tarzı değişiklikleri ile alternatif bir tedavi için diğer birçok durum düşünülebilir[9].

Cerrahi seçeneklerin, uzun süreli PPI uygulamak istemeyen hastalarla tartışılması gerekir. Anti-reflü Cerrahi (LARS), özellikle büyük hiatal hernileri veya Barrett özofagusu olan hastalarda uzun süreli farmakolojik tedaviye alternatif bir tedavidir, ancak özellikle obez hastalarda semptomların tekrarlama riskinin daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. LARS ile ilk başarıya rağmen, çalışmalar LARS uygulanan hastaların %48 kadarının 5. yılda PPI tedavisine yeniden başladığını bildirilmiştir[9].

**Tablo 1: Proton pompası inhibitörü kullanımına ilişkin kılavuz bilgileri[9]**

ACG/ACG/CAG/SAGES /Avrupa yönergeleri	Öneri
Dispepsi	60 yaşın altındaki hastalar, test edilen <i>H. pylori</i> negatif veya eradikasyon tedavisinden sonra semptomlar devam ediyorsa ampirik PPI tedavisine başlamalıdır <i>Test edilen H. pylori</i> negatif veya enfeksiyon tedavisinden sonra semptomatik olan fonksiyonel dispepsi hastaları PPI kullanmalıdır.
GÖRH	Reflü semptomları olmayan mide ekşimesi ve regürjitasyonu olan hastalarda 8 hafta günde bir kez PPI deneyin Günde bir kez dozlamada PPI'leri yemekten 30 dakika ile 1 saat önce uygulayın; günde iki kez dozlamada PPI'leri kahvaltı ve akşam yemeğinden 30 dakika ile 1 saat önce uygulayın Direnci GÖRH yaşayan hastalar için, PPI tedavisini hasta uyumu, dozajı ve zamanlaması ile optimize ederek daha fazla araştırmadan önce semptom kontrolü sağlayın Eroziv özofajit idame iyileşmesi için H2RA'lar yerine sürekli günlük PPI'ler reçete edin LA Grade C veya D eroziv özofajiti olan hastalarda ömür boyu PPI'lere devam edin Normal özofagus mukozası veya LA Grade A özofajiti olan hastalarda PPI tedavisinin 2-4 hafta kesilmesinden sonra normal ambulatuvar reflü izleme sonuçları varsa, PPI kullanımının kesilmesi şiddetle önerilir (düşük kanıt düzeyi)
<i>H.pylori</i> enfeksiyonu	Aktif veya Peptik ülser öyküsü varsa ve test edilmiş <i>H. pylori</i> pozitifse, PPI'ler ve antibiyotiklerle eradikasyon tedavisine (10-14 gün) başlayın Mide biyopsisinde <i>H. pylori</i> pozitif saptanan dispepsi hastalarına 10-14 gün PPI ve antibiyotiklerden oluşan eradikasyon tedavisi verilir. <i>H. pylori</i> pozitif bulunan GÖRH hastalarına 10-14 günlük eradikasyon tedavisi önerilmelidir. Birinci basamak eradikasyon tedavisi başarısız olursa kurtarma tedavisi olarak PPI, amoksisilin ve levofloksasinden oluşan levofloksasin üçlü rejimi kullanın
Barrett Özefagus	Öncelikle semptomatik rahatlama için endike olan PPI'lerin günde bir kez dozlanmasını önerin Özofajiti olan veya semptomatik iyileşmesi zayıf olan hastalarda günde iki kez dozlama düşünülebilir.
Eozinofilik özofajit	EoE'nin klinik ve histolojik remisyonu için PPI tedavisini önerin
NSAİİ'ler	PPI'ler gastroproteksiyon için GİS kanama riski taşıyan hastalarda endikedir (yaş > 65, yüksek doz NSAİİ kullanımı, önceki ülser öyküsü, kortikosteroidler, antikoagülanlar ve antitrombotiklerle birlikte tedavi) GİS ülser kanaması endoskopik olarak durdurulduktan sonraki 3 gün içinde sürekli veya aralıklı yüksek doz PPI reçete edin

ACG: Amerikan Gastroenteroloji Koleji; AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneği; SAGES: Amerikan Gastrointestinal ve Endoskopik Cerrahlar Derneği; CAG: Kanada Gastroenteroloji Derneği; PPI: Proton pompası inhibitörü; *H. pylori* : *Helicobacter pylori* ; H2RA: Histamin 2 reseptör antagonisti; GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı; PUD: Peptik ülser hastalığı; LA: Los Angeles; EoE: Eozinofilik

## 2.3. PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ (PPI) FARMAKOLOJİK VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

1975 yılında Timoprazol'ün etken maddesi olan benzimidazol pirimetilsülfinil sentezlendi. 1989'da, bu sınıftaki ilk klinik kullanım ilacı olan omeprazol, ardından lansoprazol ve pantoprazol veya rabeprazol ve daha yakın zamanda omeprazolün S-enantiyomeri sentezlendi. Bu ilaçların tümü benzimidazol türevleridir. PPI'lerin formülasyonları, genellikle gastrik asit tarafından erken aktivasyonu önlemek için enterik kaplı tabletler/jelatin kapsüller/ süspansiyon olarak kaplanmış granüller/ luminal mide asidini geçici olarak nötralize etmek için bikarbonat ile kombinasyon halinde özel olarak tasarlanır. Ayrıca acil asit baskılaması için lansoprazol, pantoprazol ve esomeprazol için intravenöz formülasyonlar vardır[1].

PPI'ler gastrik asit üretiminin son fazında, hücre dışı potasyumu alıp H<sup>+</sup> salan gastrik pariyetal hücrelerin apikal zarında bulunan proton pompaları (H, K, ATPaz) üzerinde etki eder. Böylece ilaç pompayı inhibe ederek ve lümen H<sup>+</sup> salınımını engelleyerek etki eder, bu sayede mide asidi salgılanmaz[1].

PPI'ler, yalnızca pariyetal hücrelerin asidik ortamına maruz kaldıklarında aktive olan ön ilaçlardır. Metabolize edildikten sonra böbrekler yoluyla atılırlar, lansoprazol ve dekslasoprazol bağırsaklar tarafından da atılır. Tüm hastalar PPI'leri aynı oranda metabolize etmez ve bu da biyoyararlanımda çeşitliliğe neden olur. Hepatik P450 sistemi bu varyasyondan kısmen sorumludur. Mevcut PPI çeşitleri arasında esomeprazol ve lansoprazol en yüksek biyoyararlanıma sahiptir. En düşük biyoyararlanım rabeprazolde görülmektedir(Tablo2)[9].

Bu ilaçların tümü, kovalent bağlanma yoluyla gastrik H,K-ATPaz'ı inhibe eder, bu nedenle etkilerinin süresi, kandaki seviyelerinden beklenenden daha uzundur. Pompaların yaklaşık %20'si 24 saatlik bir süre içinde yeniden sentezlenir ve geceleri gündüze göre daha fazla pompa sentezi olabilir. Ek olarak, PPI'lerin yatmadan önce uygulanması gece asit atılımının inhibisyonuna katkıda bulunmayacaktır, çünkü gece asit sekresyonu belirgin hale geldiğinde ilaç kaybolmuş olacaktır. PPI'lerin mide pH'ını kontrol etmesi genellikle 30-60 dakika sürdüğü ve pompaların yaklaşık %70'inin kahvaltı ile çalıştırıldığı varsayıldığında bazılarının yemeklerden önce mide boş iken kullanılması önerilir[17].

Günde bir kez dozlamada kararlı durum inhibisyonunun maksimum asit çıkışının yaklaşık % 66'sı olduğu hesaplanabilir. Optimal doza ulaşıldıktan sonra dozu artırmanın neredeyse hiçbir etkisi yoktur. Doz sıklığını artırmanın bazı etkileri vardır; yemeklerden önce bir sabah dozu ve bir akşam dozu, maksimal asit çıkışının yaklaşık %80 inhibisyonu ile sonuçlanır[17].

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda PPI'ler uzamış bir yarı ömür gösterir. Esomeprazol, diğer PPI'lerin aksine, hepatik bozukluk spektrumunda iyi tolere edilmiştir[17].

**Tablo 2: PPI'lerin bazı farmakokinetik parametreleri[9]**

PPI	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Deksiansoprazol
Yarı ömür (T1/2) (saat)	0.6-1.0	1.1	0,9-1,6	0.9-1.9	1	1-2
Hepatik metabolizma	Ana:CYP2C19; minör: CYP3A4	Ana:CYP2C19; minör: CYP3A4	Ana: CYP2C19; minör: CYP3A4	Minör: CYP3A4 CYP2C19	Enzimatik olmayan indirgeme minörü: CYP2C19 ve CYP3A4	Ana: CYP2C19; minör: CYP3A4
Eleminasyon	böbrek	böbrek	böbrek/dışı	böbrek	böbrek	böbrek/dışı
Oral biyoyararlanım (%)	40-50	89	80-90	77	52	50-60
Gıda etkisi	Kahvaltıdan 30 dk önce	Kahvaltıdan 60 dakika önce	Kahvaltıdan 30 dk önce	Yemeklerden etkilenmeyen farmakokinetik (oral süspansiyon hariç: yemekten 30 dakika önce)	Yemeklerden etkilenmeyen farmakokinetik (kapsül serpmeye hariç: yemekten 30 dakika önce)	Yemeklerden etkilenmeyen farmakokinetik

## 2.4. PPI-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

PPI'nin indüklemesi ile gastrik pH'ın artması, diğer ilaçlarla etkileşimlerine neden olan başlıca mekanizmalardan biridir. İtrakonazol ve ketokonazol gibi antifungal ilaçlar, dipiridamol, nifedipin, digoksin, alendronat, HIV proteaz inhibitörü olan indinavir gibi pek çok farklı ilaç grubu bazı PPI'leri ile birlikte kullanıldığında absorpsiyonu değişebilen ilaçlara örnek olarak verilebilir[19]. Oran olarak ketokonazol ve atazanavirin biyoyararlanımı, kimi PPI'nin birlikte uygulanmasıyla %50 veya daha fazla azalabilir[9].

Ayrıca PPI'ler, karaciğerde ağırlıklı olarak CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize olur. CYP3A4 enzime PPI'den afinitesi daha fazla olan ilaçlar PPI'lerin metabolizmasını inhibe edebilir ve plazma konsantrasyonlarını artırabilirler. Diğer yandan hem omeprazol hem lansoprazol, CYP1A2 enziminin aktivitesini indükleyebilir ve bu enzimle metabolize olan ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Ancak bu tip etkileşimlerin varlığını desteklemek için gerekli klinik veriler henüz yeterli değildir[19].

GİS kanamaları riskinden dolayı antiplatelet tedavi ile beraber PPI'ler profilaktik amaçlı kullanılırlar. Klopidogrel kullanan hastalarda beraberinde aspirin kullanımı da varsa ve/veya daha önce GİS kanama öyküsü, kortikosteroid kullanımı, 60 yaşından büyük, birlikte antikoagülan kullanımı, dispepsi ya da reflü semptomlarından en az biri varsa PPI ile gastrointestinal sistemin korunması önerilmektedir[20]. Klopidogrel idame tedavisi alan hastalarda PPI tedavisi konusunda değerlendirme çok dikkatli yapılmalıdır. Klopidogrelin vücutta aktif formuna dönüşmesinde CYP2C19 önemli enzimlerden biridir. Rabeprazol CYP2C19 enzim sistemini çok düşük oranda inhibe eder. Kimi çalışmalara göre PPI olarak pantoprazol ve rabeprazol tercih edilmelidir[21]. Bazı çalışmalarda da PPI'lerin klopidogrel etkinliğini azaltma potansiyelinin, dekslansoprazol veya lansoprazol kullanımı ile en aza indirebileceği belirtilmektedir[19]. Klopidogrelin etkisini azaltmaması için klopidogrelin gece, PPI'lerinin sabah verilmesi önerilmektedir[21].

Ayrıca, risk faktörü olmayan hastalarda tek başına verilen tiklopidin veya klopidogrel, PPI kullanımını gerektirmez; bu yalnızca ikincisi, kardiyak iskemik atakların ikincil önlenmesinde aspirin ile ilişkili olduğunda zorunludur, çünkü iki anti-trombosit ilacın kombinasyonu gastrointestinal kanama riski ile ilişkilidir[16].

Diğer bir önemli etkileşim örneği, PPI ile varfarin kullanımınıdır; Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), PPI'lerin varfarin ile birlikte kullanıldıklarında, her iki ilaç da CYP2C19 enzimini kullandığından, antikoagülanların etkinlik ölçüsü olan uluslararası normalleştirilmiş oran [international normalized ratio (INR)]ı artırdığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, PPI ve varfarinin birlikte kullanıldığında kanamanın kolaylaşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bir başka çalışmada, gastrointestinal kanama ile bu iki ilacın kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda aspirin ve PPI'nin birlikte kullanımının, aspirin ile sağlanan kardiyovasküler korumada azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir[19].

Asenokumarol pıhtılaşmayı önleyici olarak kullanıldığında, PPI'ler (özellikle omeprazol, esomeprazol ve lansoprazol) reçete edilirken, büyük olasılıkla varfarinin kolaylaştırılmış gastrik emilimine bağlı potansiyel aşırı pıhtılaşma riski nedeniyle biraz dikkatli olunmalıdır, PPI'ler ve yeni oral antikoagülanlar arasında kanıtlanmış bir etkileşim yoktur[16].

Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin PPI'lerle birlikte uygulanması, gastrointestinal kanama için başka risk faktörleri olmayan hastalarda da endike değildir, çünkü bu ilaçlar doğrudan gastro-toksik değildir[3].

PPI'lerin mide pH'ını artırarak tiroksinin emilimini etkileyebileceği öngörülmektedir. Zira levotiroksin tabletin çözünmesi için sodyum iyonunu uzaklaştıran ve lipofilik bir moleküle dönüştüren fizyolojik bir gastrik pH (1.0-3.0) gereklidir. Ancak bu teoriyi doğrulamak için kesin kanıtların yetersiz olduğu düşünülmektedir[19].

## 2.5. PPI ETKEN MADDELERİ

### Omeprazol

Omeprazol, 1979'da keşfedilen ilk PPI idi ve çok sayıda gastrointestinal hastalığın tedavisinde devrim yarattı. Omeprazolün inhibitör etkileri, uygulamadan sonraki 1 saat içinde hızla başlar ve maksimum etki 2 saat içinde ortaya çıkar. İnhibitör etkiler, pompaya geri dönüşümsüz bağlandığından uygulamadan sonra yaklaşık 72 saat sürer ve bunu 3 ila 5 gün içinde başlangıç aktivitesine dönüş izler. Omeprazolün sağlıklı deneklerde yarım saatten bir saate kadar kısa bir yarı ömrü ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık üç saatlik bir yarı ömrü vardır. Gebelik güvenlik kategorisi C'dir. Yemeklerden önce alınmalıdır. Antasitler ile uygulanabilir[22]. İlaç etkileşim riski yüksektir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz ayarlamasına gerek yoktur[23].

### Lansoprazol

Lansoprazol, yapısı, terapötik etki mekanizması ve farmakolojik etki profili bakımından omeprazole benzer. 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[23]. Yan etkileri arasında asteni, kandidiyazis, diyare, ateş, ödem vb. bildirilmiştir[22].

### Pantoprazol

Pantoprazol benzimidazol türevi ilaçlardan biri olup iki heterosiklik piridin ve benzimidazol halkasından oluşur. Diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak pantoprazol midede sitoprotektif etki de yapar. Bu etkiyi muhtemelen mide mukozasında mukus, prostaglandin ve sülfidril bileşiklerinin sentezini arttırarak yapar[24]. Pantoprazol ayrıca karaciğerde, ağırlıklı olarak CYP2C19 demetilasyonu ve sülfasyonu ile metabolize edilir. Dolayısıyla etkileşim riski diğer PPI'lerden daha düşüktür[25]. Metabolitleri başlıca renal yolla ve kalanı fekal yolla atılır[23]. Oral alımından sonra hızla absorbe olur ve maksimum etki, ilaç uygulamasından 2 ila 6 saat sonra ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 0,9-1,9 saattir. Ağızdan alındığında biyoyararlanımı %77'dir[25]. Plazma proteinlerine yüzde 98 gibi yüksek bir oranda bağlanmaktadır. Omeprazol ve lansoprazol için belirtilen ilaç etkileşmelerini göstermemekte ama bütün proton pompa inhibitörleri gibi gastrik asit azalması sonucu ketokonazol ve itrakonazol absorpsiyonunu azaltmaktadır[24]. Yan etkileri arasında; baş ağrısı,

ateş, grip semptomları (boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, hapşırma), mide ağrısı, gaz, bulantı, kusma, hafif diyare, eklem ağrısı sayılabilir[22].

### **Rabeprazol**

Rabeprazol oral alınımı sonrası hızla emilip %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile yüksek oranda metabolize olur. Uygulamadan sonra ilacın %90'ı idrarla kalanı dışkıyla atılmaktadır. Böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek yok iken, karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlanmasına gerek vardır. Sitokrom p450 sistemi ile metabolize edilen ilacın önemli ilaç etkileşimi olmamasına rağmen mide pH'sını azaltması nedeniyle ketokonazolun absorpsiyonunu azaltmaktadır[26].

### **Esomeprazol**

Esomeprazol, omeprazolun S-izomeri olup zayıf baz özelliktedir. Mide asit sekresyonunu özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır[27]. Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. Oral yoldan alınan esomeprazol alımından sonra hızla emilmekte olup plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır. Esomeprazol sitokrom P450 sistemi ile tamamen metabolize olur ve metabolitleri %80 idrarla, geri kalanı feçesle atılır. Esomeprazol diğer PPI'lerde olduğu gibi mide pH'ının biyoyararlanımı için önemli olan ilaçların absorpsiyonlarını etkilemektedir. Böbrek yetmezliği, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur[28].

### **Dekslansoprazol**

Dekslansoprazol lansoprazolün sağa döndürücü bir optik izomeri olup yeni bir preparat olup önemli bir avantajı, dozajın tüketilen öğünlere bağlı olmamasıdır. Dekslansoprazolün midede gece hidroklorik asit salgılanması üzerindeki etkisinin diğer PPI'lere göre daha güçlü olması, gece mide ekşimesi ve buna eşlik eden uyku bozukluklarının etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlar. Bazı randomize çalışmalar, deklansoprazolün reflü eroziv özofajitin tedavisinde ve semptomların giderilmesinde yüksek etkinliğini doğrulamıştır. En yaygın yan etkisi, hastaların yaklaşık %10'unda kaydedilen üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır[29][30][31].

## 2.6. PPI YAN ETKİLERİ

### 2.6.1. İnce Bağırsakta Bakteriyel Aşırı Çoğalma (SİBO)

Midenin asitliği, bağırsakta çoğu mikroorganizmanın varlığını engelleyen bir bariyer oluşturur. PPI kullanımı ile gastrik asit baskılanması SİBO'ya (Small Intestine Bacteria Overgrowth) zemin hazırlayabilir (kanıt düzeyi 2). Bazı araştırmalardaki çelişkilere rağmen uzun süreli PPI kullanımı ile SİBO arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir [1].

### 2.6.2. Enterik enfeksiyonlar

Uzun süreli PPI kullanımı bağırsak florasını değiştirir ve patojenik bakteriler tarafından kolonizasyona izin verebilir. PPI kullanımı bağırsak mikroflorasını değiştirmenin yanı sıra mide suyunun bakterisidal etkisinin azalmasıyla ilişkilidir ve ortamı Campylobakter ve Salmonella'nın neden olduğu bağırsak enfeksiyonlarına elverişli hale getirir. Uzun süre kullanılan proton pompa inhibitörleri ayrıca, Clostridium difficile enfeksiyonu (CDE) için bir risk faktörü oluşturabilen bakteroidleri azaltır ve intestinal firmicutesleri yükseltir (kanıt düzeyi 3a) ve PPI ile tedavi uygun şekilde endike olduğunda kesilmemelidir (kanıt düzeyi 5) [1].

Birkaç meta-analiz, CDE için daha yüksek bir risk tanımlamıştır, bu nedenle PPI kullanımı ile CDE arasındaki nedensel ilişki hafif ila orta olarak kabul edilebilir. FDA, PPI kullanan inatçı ishali olan hastalar için CDE ile ilişkili ishal teşhisinin yanı sıra bunların daha düşük dozlarda ve sürede reçete edilmesini önerir [1].

### 2.6.3. Pnömoni

PPI'lerin gastrik asit sekresyonunu azaltması, potansiyel mikroaspirasyon yoluyla solunum yolu enfeksiyonlarına karşı daha yüksek duyarlılığa yol açabilecek aşırı bakteri çoğalmasına izin verir. Bazı çalışmalarda PPI kullanıcılarında Toplumdan Edinilmiş Pnömoni için daha yüksek bir risk ortaya konmaktadır (kanıt düzeyi 3a). Ayrıca Hastane Kaynaklı Pnömoni ile de bir ilişki olduğunu eklenmektedir. Çalışmalarda asit baskılayıcı ilaçlar seçilirken pnömoni riskinin göz önünde bulundurulması gerektiği (kanıt düzeyi 5) ancak net sonuçlar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. [1].

#### **2.6.4. Hipergastrinemi veya gastrik asit hipersekresyonu**

PPİ tedavisinin midede hipoklorhidriyi indükleyebildiği, bunun da gastrin negatif geri beslemeyi önleyerek mide asidi hipersekresyonuna, gastrik mukozal hiperplaziye ve enterokromaffin hücrelerin çoğalmasına yol açtığı bilinmektedir[33]. Bu değişiklikler, bağırsak florasındaki değişikliklere ve neoplazmaların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir[1].

Hipergastrinemi, PPİ kullanımının aniden kesilmesiyle indüklenebilir ve gastrointestinal semptomlara neden olabilir hatta bazı durumlarda, PPİ'lerin başlamasından öncekinden daha yüksek asit seviyelerine yol açabilir[33]. Bu etkinin nedeni olarak sadece aniden kesme değil, aynı zamanda dozaj, başka bir ilaca geçiş ve tedavi süresi de gösterilmektedir. PPİ kullanımının fizyolojik bir etkisi olarak kabul edilmesine rağmen, bazı çalışmalar bunu bir yan etki olarak göstermektedir, bu nedenle, uzun süreli PPİ kullanımının bir yan etkisi olarak gastrik asit hipersekresyonunu dahil edilmiştir[1].

#### **2.6.5. Mide fundik bezi polipleri**

Mide fundik gland polipleri (FGP), midenin alt kısmındaki mukozanın düzensiz genişlemiş kistik bezlerin oluşturduğu lezyonlardır. FGP'nin varlığı, uzun süreli PPİ kullanan hastalar tarafından sıklıkla bildirilmektedir. Bu, mide mukozasının kistik tepkisine yol açan ve FGP ile sonuçlanan hipergastrineminin bir sonucudur. Displaziye çevirme son derece nadir bir olay ve klinik önemi hala belirsiz olduğu için endoskopik takibe gerek yoktur[1].

#### **2.6.6. Enterokromaffin hücre hiperplazisi**

Midede asidin baskılanması gastrin düzeylerini yükselterek hipergastrinemiye neden olur. Gastrin seviyelerindeki bu artışın enterokromaffin hücreleri ve olası preneoplastik veya karsinoid lezyonları geliştirme olasılığı üzerinde bir etkisi vardır. Literatürdeki çalışmalar tekrarlanabilir ve tutarlı veriler sunarak uzun süreli PPİ kullanımı ile enterokromaffin hücre hiperplazisi gelişimi arasında bir ilişki göstermiştir[1].

## 2.6.7. Gastrointestinal sistem tümörleri

### **Mide kanseri**

PPİ kullanımı ile mide kanseri arasındaki ilişki iyi tanımlanmamakla birlikte PPİ kullanımının hipergastrinemiye neden olup ve gastrointestinal kanalda malignite riskini artıran faktör olan *H. pylori* kolonizasyonunu kolaylaştırıp riski artırabileceği belirtilmektedir. Başka bir hipotez, kronik atrofik gastrit veya uzun süreli PPİ kullanımına sekonder hipergastrinemide artan gastrinin enterokromaffin hücreler üzerindeki trofik etkisidir. PPİ kullanırken *H. pylori* ile enfekte olan hastalar, enfeksiyon ve ilacın etkisi ile hipoklorhidri içindedir, bu da mevcut gastriti kötüleştiren aşırı bakteri üremesi riskini artırır. Dolayısıyla, hipoklorhidri ve atrofik gastrit, helikobakter olmayan mikrobiyotanın aşırı büyümesi nedeniyle de mide kanseri gelişme riskini arttırmaktadır[1].

### **Özofagus kanseri**

Çalışmalarda konu ile ilgili mevcut epidemiyolojik çalışma olmadığı ve PPİ'lere uzun süre maruz kalma ile özofagus kanseri arasında net bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır[1].

### **Pankreas kanseri**

Gastrin, pankreas hücrelerinin büyümesini düzenleyen trofik bir hormondur. Bazı çalışmalarda *H. pylori*'nin neden olduğu gastrik mukozanın kronik inflamasyonuna benzer olarak kronik pankreatite de neden olabileceği ve bunun da pankreas kanserine yol açabileceği bildirilmiştir. Bazı araştırmalarda da bu ilişkinin net bir ilişki olmadığı ortaya konmaktadır[1].

### **Karaciğer kanseri**

PPİ kullanımı, sirozla ilişkili: hepatik ensefalopati, akut bakteriyel peritonit ve sirozun progrese olması ve karaciğer kanseri riski gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yazarlara göre, bu yan etki için iyi belgelenmiş bir olgu mevcut olmasına rağmen bu ilişkiyi kanıtlamak için yeterli güce sahip değildir[1].

### **Kolorektal kanser**

Gastrinin gastrointestinal sistemdeki karsinojenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve yüksek gastrin düzeylerinin in vitro olarak kolon kanseri hücreleri üzerinde trofik bir etkisi vardır. Böylece, hipergastrinemi kolonik adenom ve kolorektal kanser gelişimine yol açabilir. Ancak mevcut çalışmalar uzun süreli PPİ kullanımı ile kolorektal kanser arasında, ne malign ne de premalign lezyonlar arasında net bir ilişki kuramadı[1].

### **2.6.8. Nöroendokrin tümörler**

Uzun süreli PPI kullanımının, nöroendokrin kanserler de dahil olmak üzere daha yüksek mide kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Bu hipotez, hipoklorhidri durumuna yol açan proton pompalarının inhibisyonunun neden olduğu refleks hipergastrinemiye dayanmaktadır. Hipoasidite, enterokromaffin hücreler üzerinde hareket etmekten sorumlu olacak ve hiperproliferasyonlarına yol açacaktır. Bazı çalışmalar PPI kullanımının bu hücre tiplerinin karsinoidlerinin gelişimini sağladığı, ancak ilaç tedavisinin kesilmesi durumunda bu tümörlerin gerileyebileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar tarafından sunulan çalışmalarda yeterli kanıt olmadığı ancak bu ilişkinin henüz reddedilemeyeceği sonucuna varılmıştır[1].

### **2.6.9. B12 vitamini eksikliği**

PPI kullanımının neden olduğu hipoklorhidri, B12 vitamini emilimini azaltabilir (emilim asidik bir ortam gerektirir), vitamin eksikliğine yol açabilir. PPI'lerin iki yıldan uzun süre kullanılmasının bu vitaminin eksikliği açısından daha yüksek bir risk oluşturduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, böyle bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Literatürde bu ilişki olası değil(kanıt düzeyi 1b) olarak değerlendirmektedir ve PPI kullanan hastalarda rutin izlem önerilmemektedir(kanıt düzeyi 5). Ancak bazı çalışmalarda da risk altındaki hastalarda serum vitaminin düzeylerinin kontrolü için bir endikasyon olduğu dillendirilmektedir[1].

### **2.6.10. Mineral eksikliği**

#### **Kalsiyum**

Hipomagnezemi ile ilişkili hipokalsemi vaka raporları olmasına rağmen mevcut kanıtlarda uzun vadede, PPI'lerin suda çözünür kalsiyum tuzlarının ve kalsiyumun diyetten emilimini azaltmadığını ve bu mineralde eksiklik olmadığını(kanıt düzeyi 1b) göstermektedir. Uzun süreli kullanımda hastaların izlenmesine ilişkin ileri çalışmalara ihtiyaç vardır(kanıt düzeyi 5)denilmektedir[1].

## **Demir**

Mide asidi, ferrik iyonu emilebilir demir formuna dönüştürmek için önemlidir, bu nedenle teorik olarak PPI'lerin demir eksikliğine ve uzun süreli demir eksikliği anemisine neden olması mümkündür. Büyük bir vaka kontrol çalışması, PPI'lerin artan demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini eksikliği riski ile ilişkili olduğunu doğrulamasına karşılık, küçük bir gözlemsel çalışma, kronik PPI tedavisi alan ZES'li hastaları değerlendirdi ve demir malabsorpsiyonu ile herhangi bir ilişki bulamadı[9].

## **Magnezyum**

Hipomagnezemi, hastayı tetani, nöbet, kas güçsüzlüğü, deliryum ve kardiyak aritmilere yatkın hale getiren ciddi bir komplikasyondur[33]. Uzun süreli PPI kullanımı ve hipomagnezemi ilişkisi konusunda çalışmalar çelişkilidir, ancak bu ilacı kronik böbrek hastalarına(KBH) ve diüretik kullanan veya bağırsaktan magnezyum kaybı (müshil kullanımı, kronik ishal, malabsorpsiyon) görülenlere reçete ederken dikkatli olunmalıdır. Zira KBH olan veya diüretik kullanan yaşlı yetişkinler hipomagnezemi için daha yüksek risk altındadır (kanıt düzeyi 3b). Ayrıca çoğu çalışma uzun süreli PPI kullanımı ile magnezyum eksikliği arasında bir ilişki olduğundan yanadır[1]. FDA, PPI tedavisine başlanmadan önce magnezyum düzeylerinin elde edilmesini önermektedir[9].

## **Çinko**

Omeprazol ile yapılan yarı deneysel çalışmalarda çinko düzeylerinin daha düşük olabileceği gözlemlendi(kanıt düzeyi 4). Sadece bir çalışma böyle bir etkiyi analiz etmesine rağmen, kanıt düzeyi yeterince güçlü kabul edilmemektedir. Uzun süreli PPI kullanımı ile çinko eksikliği arasında bir ilişki olmadığı kabul edilmektedir[1].

### **2.6.11. Kırıklar**

Bazı çalışmalar PPI'lerin omurga, kalça ve genel kırık riskini artırdığını iddia etmektedir. Kalsiyum metabolizması üzerindeki etkiler, daha yüksek kemik kırığı insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin arkasındaki mekanizmalar karmaşık ve çok faktörlüdür. Bazı çalışmalarda PPI kullanımı ile kırık insidansı veya kemik mineral yoğunluğundaki azalma

arasında bir ilişki gösterilemez iken bazı çalışmalarda kalça, omurga ve herhangi bir bölgede kırık riski gösterilmektedir(kanıt düzeyi 3a)[9]. Postmenopozal kadınlarda kırık riski ve PPI kullanımı, genel kırıkta %25 ve omurga kırıklarında %47 artışla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkilerin çoğu, yüksek dozlarda ve uzun süre PPI kullanan hastalardadır. PPI kullanımı ile yaşlı kadınlarda tekrarlayan düşmeler için daha yüksek risk arasında bir ilişki de bulundu. FDA, PPI'ların yüksek riskli hastalarda minimum dozlarda ve daha kısa sürede kullanılmasını önermiştir[1].

### **2.6.12. Spontan bakteriyel peritonit (SBP)**

PPI'lerin kullanımı SİBO'ya zemin hazırlayabilir. Bu ilaçlar sirozlu hastalarda da mikrobiyotanın genel bileşiminde önemli bir değişikliğe yol açmaktadır. SİBO, asitli sirotik hastalarda devam eden klinik tabloyu %30'a kadar karmaşıklaştırabilen bir durum olan SBP için predispozan bir faktör olarak kabul edilir. Tartışmalı da olsa bazı çalışmalar PPI kullanıcılarında SBP için iki ile üç kat daha yüksek bir risk olduğunu belirtmektedir[1].

### **2.6.13. Karaciğer hastalığı**

PPI kullanımının; florasını değiştirmekten sorumlu olduğunu, sirotik hastalarda enfeksiyon riskini artırabileceğini ve muhtemelen daha yüksek bağırsak geçirgenliği ve daha fazla bakteri üremesi nedeniyle SBP'ye yatkınlık oluşturabileceğini öne süren çalışmalar vardır. Ayrıca sirozlu hastalarda PPI kullanımı ile hepatik ensefalopati gelişimi arasında daha yüksek bir risk olduğu ve hastalığın alevlendiği bazı çalışmalarda belirtilmektedir. Dolayısıyla PPI'ler, ilerlemiş karaciğer hastalığı olan karmaşık hastalarda dikkatli kullanılmalıdır[1].

### **2.6.14. Demans**

PPI'ler, deneylerde fare beyinlerinde  $\beta$ -amiloid üretimini artırır ve mikroglia'daki lizozomlar tarafından bozulmasını modüle eder. Demans ile PPI kullanımı arasındaki ilişkinin nedensel olabileceği makul görünüyor, ancak klinik kanıtlar eksiktir. [1]. Sistematik bir inceleme, PPI kullanımıyla demans riskinin 1,4 kat arttığını ortaya koymasına karşın bir metanaliz, PPI kullanımı ile demans arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır[9].

### **2.6.15. Böbrek Hasarları**

#### **Akut interstisyel nefrit (AİN)**

PPİ'lerinin metabolitlerinin böbrek tübüllerinde birikmesi ve böbrek hasarına yol açan bir bağışıklık tepkisine aracılık edebilir. Bu ilaç sınıfındaki tüm ilaçlarla ilişkili AİN raporları olduğundan, aşırı duyarlılık reaksiyonu, görünüşe göre PPİ'lerin yaygın bir etkisidir[1].

#### **Kronik böbrek hastalığı**

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilgili olarak, AİN'nin neden olduğu akut böbrek yetmezliğinden kaynaklanacağını gösteren veriler vardır. Bazı çalışmalar PPİ kullanımının neden olduğu hipomagnezeminin(<0,7 mmol/L), KBH'ye zemin hazırlayan bir faktör olabileceğini bulmuşlardır. PPİ'lerin günde iki kez uygulandığı durumlardaki hastalar ile günde sadece bir kez ilaç verilen hastalar karşılaştırıldığında daha da fazla risk saptanmıştır[1].

Henüz net bir kılavuz olmamasına rağmen, klinisyenler böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek için PPİ tedavisi alan yüksek riskli hastalarda kreatinin düzeylerini rutin olarak izlemeyi ve/veya idrar tahlili testi yaptırmayı seçebilirler[9].

### **2.6.16. Kardiyovasküler olaylar**

PPİ kullanımı ile bazı çalışmalarda ciddi kardiyovasküler advers olaylarda belirgin bir artış gösterilirken, diğerlerinde yeniden yatış riskinde ya hafif bir artış ya da hiç artış bulanamamaktadır[1].

### **2.6.17. Neo-pediyatrik komplikasyonlar**

Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, herhangi bir ülser önleyici ilaç kullanan annelerin çocuklarında çocukluk çağı astım riskinin daha yüksek olduğunu göstermiş olsa da, çok sayıda araştırma PPİ kullanımının, özellikle omeprazolün güvenli olduğunu ve konjenital malformasyonların gelişimiyle ilgisi olmadığını öne sürüyor[1].

**Tablo 3: Proton pompa inhibitörü ile ilişkili yan etkiler[9]**

<b>PPİ ile ilişkili olumsuz riskler</b>	<b>İleri sürülen mekanizma</b>	<b>Kanıt tipi</b>	<b>Riski azaltmak için koşullu öneriler</b>
Elektrolit anormallikleri: Hipomagnezemi, B12 vitamini ve Demir malabsorpsiyonu	Azalan asit sekresyonu, minerallerin/vitaminlerin bağırsak emilimini azaltır	Gözlemsel çalışmalar, çelişkili kanıtlar	Diğer risk faktörleri mevcut olmadıkça, vitamin/mineral alımını artırma veya seviyelerin rutin olarak taranması önerisi yok
Kırık riski/hipokalsemi	Azalan asit sekresyonu kalsiyum karbonat emilimini azaltır	Gözlemsel çalışmalar, çelişkili kanıtlar	Kemik hastalığı için başka risk faktörleri olmadan, kalsiyum/D vitamini alımını artırmak veya rutin kemik mineral yoğunluğu muayenesi yaptırmak için herhangi bir öneri yok
AIN/KBH/ SDBH	Böbreklerde hücre aracılı immün yanıtı başlatır	Gözlemsel çalışmalar, çelişkili kanıtlar	Diğer risk faktörleri olmadan, PPI kullanan hastalarda rutin olarak böbrek fonksiyonunun taranması için bir öneri yok
Demans	$\beta$ -amiloid plak üretimini ve tau proteinlerinin afinitesini artırır	Gözlemsel çalışmalar, çelişkili kanıtlar	PPİ alan hastalarda demansın önlenmesine ilişkin herhangi bir öneri yok

Gastrointestinal enfeksiyonlar: C. diff, SIBO, SBP	Asidik ortamın azalması nedeniyle bağırsak mikrobiyotasını değiştirir	Gözlemsel çalışmalar, çelişkili kanıtlar	PPİ kullanırken C.diff enfeksiyonu gelişen hastalar için H2 blokerlere geçmeyi düşünebilir
Toplum kökenli Pnömoni	Midede hipoklorhidriye yol açan bakteri kolonizasyonunu artırarak akciğerde mikro aspirasyon olaylarına yol açar  Solunum florasını değiştirir	Gözlemsel çalışmalar, RKÇ'ler, çelişkili kanıtlar	Güçlü bir öneride bulunulamaz
Gastrointestinal maligniteler	Asit üretiminin azalmasından kaynaklanan hipergastrinemi, ECL hücre hiperplazisini artırır	Gözlemsel çalışmalar, RKÇ'ler, çelişkili kanıtlar	Çelişkili veriler göz önüne alındığında, önleme konusunda herhangi bir tavsiyede bulunulamaz
Olumsuz Kardiyovasküler etkiler- aritmiler, azalmış klopidogrel biyoyararlanımı, artmış digoksin toksisitesi	Hipomagnezemi  CYP450 inhibitörü - ilaç biyoyararlanımını azaltır  ATP-bağımlı P-glikoprotein ile etkileşim  Endotel fonksiyonunu ve trombosit indüksiyonunu bozar	Gözlemsel çalışmalar, RKÇ'ler, çelişkili kanıtlar	Belirgin özofajit (derece C veya D) veya kötü kontrol edilen GÖRH'si olan hastalar için PPI tedavisi tartışmalı kardiyovasküler risklere ağır basar

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı; PPİ: Proton pompası inhibitörü; AIN: Akut intestinal nefrit; KBH: Kronik böbrek hastalığı; SDBH: Son dönem böbrek hastalığı; C. diff : Clostridium difficile ; SIBO: İnce bağırsakta aşırı bakteri üremesi; SBP: Spontan bakteriyel peritonit; ECL: Enterokromaffin benzeri; RKÇ'ler: Randomize kontrollü çalışmalar.

## 2.7. PPI KONTRENDİKASYONLARI VE DOZ AŞIMI

PPI kontrendikasyonları, bu ilaç sınıfına karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastaları içerir ve bunların kullanımı, ciddi karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olmayı gerektirir. Yukarıda bahsedildiği gibi, PPI 'ler karaciğerin sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir; bu nedenle, bu metabolizasyondaki herhangi bir ciddi işlev bozukluğu, göreceli bir kontrendikasyon görevi görür. Bununla birlikte, klinik olarak, klinisyen Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre PPI yan etkileri hakkında bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi enler sıklıkla şiddetli karaciğer hastalığı olan hastalarda artmış izlem ile PPI kullanırlar[33].

PPI'ler doz aşımı olduğunda baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüsü, karın ağrısı, ishal, sırt ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi olumsuz reaksiyonlara neden olabilir. Şu anda, aşırı doz için FDA onaylı bir panzehir yoktur[33].

## 2.8. GEREKSİZ PPI KULLANIMI

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) verilerine göre birinci basamakta yazılmış olan tüm reçetelerin üçte birinin NSAİİ olduğu, ayrıca en sık reçete edilen ilacın diklofenak olduğu, ikinci sırayı asetil salisilik asitin (ASA) aldığı görülmektedir. Üçüncü ve dördüncü sırada PPI'ler yer alıyor. Yaşlılarda polifarmasi ile birlikte birçok hastanın yeterli endikasyon olmaksızın PPI tedavisi aldığı görülmektedir[34].

Belirsiz endikasyonlar veya PPI kullanımı için çok az endikasyonun olduğu semptomlar nedeniyle PPI tedavisi alan hastalar için, bu ilaçların kesilmesi denenmelidir. Bununla birlikte, PPI'lerin aniden kesilmesi, gastrik asit çıkışında belirgin bir artışa neden olabilir; bu, rebound gastrik asit hipersekresyonu olarak bilinen bir olgudur. Bu nedenle, özellikle kronik kullanıcılarda PPI'lerin aniden kesilmesinden kaçınmak ve rebound asit hipersekresyonu fenomenini azaltmayı amaçlayan bir strateji benimsemek önemli görünmektedir[16].

Altı aydan daha fazla uzun süren tedavi rejimlerinde PPI ilaçları kademeli olarak bırakılmalıdır. Yüksek ya da standart doz PPI alan hastalarda ilacın dozu her hafta %50 azaltılmalıdır. Günde 2 kez ilacı alan hastalar en düşük dozu alana kadar doz (sabah 1 defaya) düşürülebilir. 1 hafta boyunca en düşük dozu kullanan hastaya ilacı bırakması talimatı verilebilir. Buna rağmen PPI'yi azaltmak için kanıtlanmış bilimsel ve spesifik bir yöntem yoktur[35].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Anket çalışmasının 1 Ocak 2023 – 1 Şubat 2023 tarihleri arasındaki 1 aylık zaman diliminde yapılması planlanmış olup, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniklerinin Uzmanlık Öğrencilerine klinik şeflerinden e-mail adresleri temin edilerek Google Formlar üzerinden online olarak uygulanmıştır.

Uzmanlık Öğrencilerine yaş, cinsiyet, medeni hal, meslekte çalışma süresi, asistanlıkta çalışma süresi, kronik hastalık öyküsü, proton pompa inhibitörü kullanım öyküsü gibi sosyodemografik özelliklerini de içeren 8 soru, proton pompa inhibitörlerini reçeteleme sıklığı, en sık tercih edilen etken madde, hastalara yapılan öneriler ya da yan etkiler hakkında bilgilendirme gibi tutum ve davranışlarını içeren 9 soru, proton pompa inhibitörlerinin uygun endikasyon ve uygun süreli kullanımı, ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgi düzeylerini ölçen 16 soru olmak üzere 33 soruluk anketimiz amaçsal örneklem yöntemiyle seçilerek uygulanacaktır. Katılımcıların bilgi düzeyi ölçülecek ve meslekte/asistanlıkta geçirilen yıl, kendisinin proton pompa inhibitörü kullanım öyküsünün olması, başvurduğu bilgi kaynakları ile proton pompa inhibitörü hakkındaki bilgi, farkındalık ve tutumları arasındaki ilişki değerlendirilecektir. Anketimiz kesitsel-tanımlayıcı tipte bir anket çalışmasıdır.

Örneklem Büyüklüğü, çalışmanın yapılacağı Aile Hekimliği ABD Uzmanlık öğrencileri sayısı yaklaşık olarak 238 olup, %95 güven aralığında ve  $\pm\%5$  sapma ile örnekleme alınması gereken kişi sayısı minimum 142 kişidir. (Formül:  $n_1 = Z^2 * p * (1-p)/ME^2$ )

#### 3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. İstatistiksel analiz için Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişken için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

Çalışmamız Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/09/2022 tarihli ve E-48670771-514.99 sayılı onayından sonra yapılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız, Aile Hekimliği Kliniklerinin Uzmanlık Öğrencilerinden oluşan 142 kişilik katılımcı ile yapıldı. Katılımcıların yaş ortalaması  $30,06 \pm 4,733$  yıl, mesleki süreleri ortalaması ise  $4,85 \pm 4,44$  yıl olarak saptandı. Ayrıca katılımcıların %69,0'ı (n=98) kadın, %45,07'si (n=64) evlidir.

**Tablo 4. Katılımcıların yaş ve mesleki süreleri**

	N	Min.	Maks.	Ort.	Std. Sapma
Yaş	142	24,0	52,0	30,06	4,733
Meslekteki yılı	142	1,0	25,0	4,85	4,44

**Tablo 5. Katılımcıların cinsiyet ve medeni durumları**

		N	%
Cinsiyet	Kadın	98	69,0%
	Erkek	44	31,0%
Medeni durum	Evli	64	45,1%
	Bekar	78	54,9%

Katılımcıların %12,0(n=17) SAHU (Sözleşmeli aile hekimi asistanı) ve %88,0(n=125) AHU (Tam zamanlı Aile Hekimliği Uzmanlığı asistanı) olup %37,3'ü(n=53) meslekte 5 ve üzeri aktif çalışma yılındaydı.

**Tablo 6. Katılımcıların asistanlık durumu ve meslek durumlarının değerlendirilmesi**

	N	%	
Asistanlık durumu	AHU	125	88,0
	SAHU	17	12,0
Asistanlıkta aktif kaçınıcı yıl	1 (1-2)	48	33,8
	2 (3-4)	37	26,1
	3 (5-6)	57	40,1
Meslekte aktif kaçınıcı yıl	0-4 yıl	89	62,7
	5 ve üzeri	53	37,3

Katılımcıların %71,1'i (n=101) bilinen herhangi bir hastalık öyküsü mevcut olmadığını belirtmekle birlikte %7,7'si (n=11) Gastrit/GÖR hastalığına sahip olduğunu belirtmişlerdir. PPI'lerin hekimin kendisi için kullanımı ile ilgili "Hayatınızda herhangi bir endikasyon dahilinde hiç PPI kullandınız mı?" önermesini katılımcıların %43,7'si (n=62) "evet" şeklinde yanıtlamışlardır. Bu yanıtı veren katılımcıların %86,9'u (n=54) "semptomlar oldukça" PPI kullanmaktadır.

**Tablo 7. Katılımcıların PPI reçeteleme sıklığı durumlarının değerlendirilmesi**

		N	%
<b>Bilinen herhangi bir hastalık öykünüz var mı?</b>	Hayır	101	71,1
	Gastrit/Gastro-Özefagial Reflü	11	7,7
	Diğer kronik hastalıklar	30	21,1
<b>Kendiniz için herhangi bir endikasyon dahilinde PPI kullandınız mı?</b>	Hayır	80	56,3
	Evet	62	43,7
<b>PPI kullandıysanız ne sıklıkta kullandınız?</b>	Semptomlar oldukça	54	86,9
	Düzenli	8	13,1

Katılımcılar "Günlük rutin polikliniğinizde ortalama hangi sıklıkta PPI reçete edersiniz?" önermesini %50,00'si "çoğu zaman", %40,1'i "bazen" ve %9,9'u "nadiren" olarak yanıtlamış olup en çok tercih ettikleri etken madde %83,1(118) pantaprazol olmuştur. Katılımcıların %86,6' sını "Gastroözofageal reflü hastalığı", %59,9 u "Akut/Kronik gastrit", %46,5 "Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı durumlarda" PPI reçete ettiğini belirtmiştir. Katılımcıların gastroprotektif amaçlı en çok PPI reçete ettikleri ilaç grupları arasında %92,3 "NSAİİ", %53,5 "Steroidler" ve %40,1 "Aspirin" yer almaktadır. Katılımcılardan %7,0'si(10) "Hastalarınıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?" önermesine "Öneride bulunmam" yanıtı vermiştir.

**Tablo 8. Katılımcıların PPI reçeteleme durumlarının değerlendirilmesi**

		N	%
<b>Günlük rutin poliklinikte ortalama hangi sıklıkta PPI reçete edersiniz?</b>	Çoğu zaman	71	50,0
	Bazen	57	40,1
	Nadiren	14	9,9
<b>PPI'lerinden en sık hangi etken maddeyi/maddeleri içeren preparatları reçete edersiniz?</b>	Esomeprozol	30	21,1
	Lansoprazol	78	54,9
	Omeprazol	14	9,9
	Pantoprazol	118	83,1
	Rabeprazol	29	20,4
<b>En sık hangi durumlarda PPI reçete edersiniz?</b>	Gastroözofageal reflü hastalığı	123	86,6
	Fonksiyonel dispepsi	53	37,3
	Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde	41	28,9
	Peptik ülser hastalığı	45	31,7
	Akut/Kronik gastrit	85	59,9
	Gastrektomi sonrası gastrit	6	4,2
	Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı	66	46,5
Hasta talebi nedeniyle	58	40,8	
<b>En sık hangi ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçete edersiniz?</b>	NSAİİ	131	92,3
	Aspirin	57	40,1
	Steroidler	76	53,5
	Klopidogrel	25	17,6
<b>Hastalarınıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?</b>	Öneride bulunmam	10	7,0
	Diyet tavsiyesi	95	66,9
	Kilo kaybetmek	48	33,8
	Ağır yemeklerden/yağlı yiyeceklerden kaçınma	122	85,9
	Alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durmak	96	67,6
	Kahveden uzak durmak	106	74,6
	Sigarayı bırakma	93	65,5
	Yatak başı yüksekliği	74	52,1

Katılımcılar “PPI’ler ile ilgili en çok tercih ettiğiniz bilgi kaynakları hangileridir?” önermesinde en yüksek oranda %69,9 ile “Klinik içi eğitim” yanıtını seçerken sırasıyla bunu %40,8 “Tibbi kitap ve dergiler”, %35,2 “Bilimsel makale ve klavuzlar” ve %29,6 “Konferans/Kongre” takip etmiştir. Ayrıca %39,4’ü “İlaç firması tanıtım metaryelleri” şikkını seçenekleri arasında belirtmiştir. Katılımcılar “Günlük pratiğinizde endikasyonu olmayan hasta talebi gibi durumlarda PPI reçetelenmediğimizde şikayet, sözlü yada fiziki şiddet yada GİS

kanama gibi herhangi bir komplikasyon nedeniyle yasal sorun yaşama korkusuna sahip misiniz?” önermesini %42,3 oranında “nadiren” olarak yanıtlamıştır.

**Tablo 9. Katılımcıların PPI reçetelerken yan etkiler ile ilgili tutumlarının değerlendirilmesi**

		N	%
<b>PPI reçetelerken yan etkiler konusunda hastalarınızı hangi sıklıkta uyarırsınız</b>	Çoğu zaman	25	17,6
	Bazen	61	43,0
	Nadiren	56	39,4
<b>Hastalarınızı PPI kullanımı ile ilgili hangi yan etkiler hakkında bilgilendirirsiniz?</b>	Vitamin B12 emiliminde azalma	96	67,6
	Demir emiliminde azalma	81	57,0
	Hipomagnezemi	16	11,3
	Akut interstisyel nefrit/kronik böbrek hastalığı	12	8,5
	Kemik kaybı/ kırığı	51	35,9
	Fundus polipleri	16	11,3
	Clostridium difficile enfeksiyonu	5	3,5
	Pnömoni	3	2,1
	Demans	1	0,7
	<b>PPI’ler ile ilgili en çok tercih ettiğiniz bilgi kaynakları hangileridir?</b>	Tibbi kitap ve dergiler	58
Bilimsel makale ve klavuzlar		50	35,2
Klinik içi eğitim		99	69,7
Konferans/Kongre		42	29,6
İlaç firması tanıtım metaryelleri		56	39,4
<b>Günlük pratiğinizde endikasyonu olmayan hasta talebi gibi durumlarda PPI reçetelenmediğimizde şikayet, sözlü yada fiziki şiddet yada GIS kanama gibi herhangi bir komplikasyon nedeniyle yasal sorun yaşama korkusuna sahip misiniz?</b>	Çoğu zaman	35	24,6
	Bazen	47	33,1
	Nadiren	60	42,3

Katılımcıların PPI’ler ile ilgili doğru-yanlış sorularına verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde 16 sorudan 12 ve üzerindeki soruya %40,8’i(58) doğru yanıt vermiş olup %59,2’si(84) toplam sorulardan 11 ve daha azını doğru yanıtlamıştır. Başarı durumu ile diğer değişkenler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanamamıştır. Sorulardan en çok doğru yanıtlanan sorular %97,2 (138) “Ampirik tedaviye yanıtızlık, alarm semptomlar olması ve 50

yaşından büyük hastada yeni başlayan semptomların varlığında endoskopi vb ileri araştırmalar için ilgili uzmana sevk edilmelidir. ” ve %97,2 (138) “PPI’ler en ideal olarak kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınmalıdır.” önermeleri olmuştur. Katılımcılar “Yemekle birlikte alındığında PPI’lerinin çoğunun emilimi ortalama %50 azalır. Ancak Rabeprazol ve Pantaprazol yemekten sonra da alınabilir.” önermesini %43,0(61) ve “Omeprazol gebelerde risk kategorisi C olmakla birlikte, bu ilaç güvenilirlik konusunda en fazla çalışmaya sahip olan ilaçtır.” önermesini %59,2(84) oranında “bilmiyorum” olarak yanıtlamışlardır. Ayrıca %47,9(68) oranında “yanlış”şikkı işaretlenen “Gebelikte GÖRH tedavisinde adım adım yaklaşımı desteklenir. Başlangıçta diyet ve yaşam tarzı değiştirilerek tedavi edilebilir. Gerekirse aljinik asit olmak üzere antiasitler önerilir. Yanıt alınmazsa PPI verilemez.” önermesi en çok hatalı yanıtlanan soru olmuştur.

**Tablo 10. Katılımcıların PPI’ler ile ilgili doğru-yanlış soru ve yanıtlarının değerlendirilmesi**

		N	%
1. PPI’lar gastrik parietal hücrelerde H+/K+ ATPaz’ın geri dönüşümsüz inhibisyonu yoluyla gastrik asit sekresyonunu baskılayan midenin asit ortamında aktive olan ön ilaçlardır.(Doğru)	Doğru	118	83,1
	Yanlış	22	15,5
	Bilmiyorum	2	1,4
2. PPI’ların komplike olmayan peptik ülser veya erozif peptik özofajit tedavisinde tam terapötik dozda 8-12 haftadan uzun süreli kullanımı uygun olmayıp doz azaltımı veya daha kısa sürede kesme endikasyonu vardır. (Doğru)	Doğru	89	62,7
	Yanlış	29	20,4
	Bilmiyorum	24	16,9
3. Helikobakter Piloni eradikasyon tedavisinde güçlükler yaşanmakla beraber tedavi rejimlerinin hepsinin bir bileşeni olarak PPI’ler (ortalama 10-14 gün süreyle, günde 2 kez) kullanılmaktadır. (Doğru)	Doğru	99	69,7
	Yanlış	26	18,3
	Bilmiyorum	17	12,0
4. Aspirin, Klopidoğrel, NSAİİ veya Steroidlerin; ülser öyküsü veya Dispepsi-GÖR semptomları olan hastalarda PPI verilmeden kullanımı uygundur.(Yanlış)	Doğru	13	9,2
	Yanlış	127	89,4
	Bilmiyorum	2	1,4
5. NSAİİ’lerin yaşlılarda kronik kullanımlarında, ülser öyküsü veya dispepsi-GÖR semptomları gibi eşlik eden risk faktörleri olmasa dahi, PPI/misoprostol verilmelidir.(Doğru).	Doğru	108	76,1
	Yanlış	23	16,2
	Bilmiyorum	11	7,7
6. Ampirik tedaviye yanlızsızlık, alarm semptomlar olması ve 50 yaşından büyük hastada yeni başlayan semptomların varlığında endoskopi vb ileri araştırmalar için ilgili uzmana sevk edilmelidir. (Doğru)	Doğru	138	97,2
	Yanlış	2	1,4
	Bilmiyorum	2	1,4
7. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PPI dikkatli kullanılmalıdır.(Doğru)	Doğru	98	69,0
	Yanlış	20	14,1

	Bilmiyorum	24	16,9
8. PPI'ler en ideal olarak kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınmalıdır. (Doğru)	Doğru	138	97,2
	Yanlış	3	2,1
	Bilmiyorum	1	0,7
9. Yemekle birlikte alındığında PPI'lerinin çoğunun emilimi ortalama %50 azalır. Ancak Rabeprazol ve Pantaprazol yemekten sonra da alınabilir. (Doğru)	Doğru	67	47,2
	Yanlış	14	9,9
	Bilmiyorum	61	43,0
10. NSAİİ'nin neden olduğu gastropatinin profilaksisi, Barret Özofagus ve Zollinger-Ellison Sendromu gibi durumlarda kronik PPI tedavisine duyulan ihtiyacı değerlendirip genelde tedaviyi durdurmamız. (Doğru)	Doğru	94	66,2
	Yanlış	23	16,2
	Bilmiyorum	25	17,6
11. PPI'ler ketokonazol, levotiroksin ve klopidogrel'in etkinliğini değiştirmez.(Yanlış)	Doğru	12	8,5
	Yanlış	97	68,3
	Bilmiyorum	33	23,2
12. Omeprazol, diazepam, varfarin ve fenitoinin konsantrasyonunu artırabilir. Varfarin kullanan hastalarda PPI kullanım endikasyonu varsa omeprazol dışındaki bir PPI tercih edilmelidir. (Doğru)	Doğru	92	64,8
	Yanlış	4	2,8
	Bilmiyorum	46	32,4
13. Pantoprazol ilaç-ilaç etkileşim olasılığı en düşük olan proton pompa inhibitörüdür. (Doğru)	Doğru	103	72,5
	Yanlış	16	11,3
	Bilmiyorum	23	16,2
14. Gebelikte GÖRH tedavisinde adım adım yaklaşımı desteklenir. Başlangıçta diyet ve yaşam tarzı değiştirilerek tedavi edilebilir. Gerekirse aljinik asit olmak üzere antiasitler önerilir. Yanıt alınmazsa PPI verilemez.(Yanlış)	Doğru	68	47,9
	Yanlış	55	38,7
	Bilmiyorum	19	13,4
15. Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelerde güvenilirliği konusunda yeterli çalışma yoktur.(Doğru)	Doğru	97	68,3
	Yanlış	12	8,5
	Bilmiyorum	33	23,2
16. Omeprazol gebelerde risk kategorisi C olmakla birlikte, bu ilaç güvenilirlik konusunda en fazla çalışmaya sahip olan ilaçtır.(Doğru)	Doğru	45	31,7
	Yanlış	13	9,2
	Bilmiyorum	84	59,2

Katılımcıların asistanlık durumlarına göre etken madde tercihlerinde Pantaprozol AHU'lar %84,8 SAHU'larda %70,1 ile en yüksek orandadır. NSAİİ/Steroid kullanan hastalarda gastroprotektif amaçlı PPI reçeteleme oranı AHU'larda %94,4/%49,6 iken SAHU'larda %76,5/%82,4 oranında idi. Hastalara yaşam tarzı değişikliği konusunda diyet yapma/kilo verme/Alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durma tavsiyeleri SAHU'larda anlamlı derecede yüksekti.

Katılımcıların meslekteki aktif çalışma yıllarına göre etken madde tercihlerinde esomeprazol ve rabeprazol; 5 yıl ve üzeri deneyime sahip olanlarda 0-4 yıl arası deneyime sahip olanlara göre anlamlı derecede daha çok tercih edilmektedir. Pantaprazol ise tüm etken maddeler içinde tercih edilme durumuna göre her iki grupta da en yüksek orandadır. Ayrıca hekimlerin meslekteki aktif çalışma yıllarına göre hastalara olası PPI yan etkilerinden kemik kaybı/ kırığı hakkında, 0-4 yıl arası deneyim sahip olanlara kıyasla 5 yıl ve üzeri deneyime sahip olanlar tarafından anlamlı derecede daha çok bilgi verilmektedir.

**Tablo 11. Katılımcıların meslekteki aktif yıllarına PPI hakkında bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi**

		Meslekte aktif yıl				
		0-4 yıl		5 ve üzeri		p
		n	%	n	%	
Günlük rutin poliklinikte ortalama hangi sıklıkta PPI reçete edersiniz?	Çoğu zaman	43	48,3	28	52,8	0,741
	Bazen	36	40,4	21	39,6	
	Nadiren	10	11,2	4	7,5	
PPI'lerinden en sık hangi etken maddeyi/maddeleri içeren preparatları reçete edersiniz?	Esomeprozol	14	15,7	16	30,2	0,041
	Lansoprazol	47	52,8	31	58,5	0,510
	Omeprazol	6	6,7	8	15,1	0,106
	Pantoprazol	77	86,5	41	77,4	0,159
	Rabeprazol	10	11,2	19	35,8	<0,001
En sık hangi durumlarda PPI reçete edersiniz?	Gastroözofageal reflü hastalığı	76	85,4	47	88,7	0,578
	Fonksiyonel dispepsi	32	36,0	21	39,6	0,662
	Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde	24	27,0	17	32,1	0,516
	Peptik ülser hastalığı	25	28,1	20	37,7	0,232
	Akut/Kronik gastrit	52	58,4	33	62,3	0,652
	Gastrektomi sonrası gastrit	2	2,2	4	7,5	0,196
	Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı	41	46,1	25	47,2	0,899
	Hasta talebi nedeniyle	39	43,8	19	35,8	0,350
En sık hangi ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçete edersiniz?	NSAİİ	85	95,5	46	86,8	0,101
	Aspirin	35	39,3	22	41,5	0,797
	Steroidler	42	47,2	34	64,2	0,050
	Klopidogrel	12	13,5	13	24,5	0,095
Hastalarınıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?	Öneride bulunmam	8	9,0	2	3,8	0,321
	Diyet tavsiyesi	55	61,8	40	75,5	0,094
	Kilo kaybetmek	29	32,6	19	35,8	0,717

	Ağır yemeklerden/yağlı yiyeceklerden kaçınma	77	86,5	45	84,9	0,790
	Alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durmak	58	65,2	38	71,7	0,421
	Kahveden uzak durmak	69	77,5	37	69,8	0,307
	Sigarayı bırakma	59	66,3	34	64,2	0,795
	Yatak başı yüksekliği	44	49,4	30	56,6	0,408
PPI reçetelerken yan etkiler konusunda hastalarınızı hangi sıklıkta uyarırsınız	Çoğu zaman	13	14,6	12	22,6	0,473
	Bazen	40	44,9	21	39,6	
	Nadiren	36	40,4	20	37,7	
Hastalarınızı PPI kullanımı ile ilgili hangi yan etkiler hakkında bilgilendirirsiniz?	Vitamin B12 emiliminde azalma	55	61,8	41	77,4	0,055
	Demir emiliminde azalma	47	52,8	34	64,2	0,187
	Hipomagnezemi	7	7,9	9	17,0	0,097
	Akut interstisyel nefrit/kronik böbrek hastalığı	8	9,0	4	7,5	1,000
	Kemik kaybı/ kırığı	24	27,0	27	50,9	0,004
	Fundus polipleri	12	13,5	4	7,5	0,279
	Clostridium difficile enfeksiyonu	3	3,4	2	3,8	1,000
	Pnömoni	1	1,1	2	3,8	0,556
	Demans	1	1,1	0	0,0	1,000
PPI'ler ile ilgili en çok tercih ettiğiniz bilgi kaynakları hangileridir?	Tıbbi kitap ve dergiler	34	38,2	24	45,3	0,406
	Bilimsel makale ve klavuzlar	33	37,1	17	32,1	0,546
	Klinik içi eğitim	66	74,2	33	62,3	0,136
	Konferans/Kongre	23	25,8	19	35,8	0,255
	İlaç firması tanıtım materyelleri	31	34,8	25	47,2	0,146
Günlük pratiğinizde endikasyonu olmayan hasta talebi gibi durumlarda PPI reçetelenmediğimizde şikayet, sözlü yada fiziki şiddet yada GİS kanama gibi herhangi bir komplikasyon nedeniyle yasal sorun yaşama korkusuna sahip misiniz?	Çoğu zaman	20	22,5	15	28,3	0,304
	Bazen	27	30,3	20	37,7	
	Nadiren	42	47,2	18	34,0	

Katılımcılardan meslekteki aktif çalışma deneyimi 0-4 yıl arasında olanlara kıyasla “Helikobakter Piloni eradikasyon tedavisinde güçlükler yaşanmakla beraber tedavi rejimlerinin hepsinin bir bileşeni olarak PPI’ler (ortalama 10-14 gün süreyle, günde 2 kez) kullanılmaktadır.” “Yemekle birlikte alındığında PPI’lerinin çoğunun emilimi ortalama %50 azalır. Ancak Rabeprazol ve Pantaprazol yemekten sonra da alınabilir.” “Pantoprazol ilaç-ilaç

etkileşim olasılığı en düşük olan proton pompa inhibitörüdür.” önermelerine 5 yıl ve üzeri deneyime sahip olanlar anlamlı bir fark ile daha yüksek oranda doğru yanıt verdiler.

Katılımcılardan Gastrit/GÖR öyküsü olanlar, %81,8 oranı ile başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçete etme ve %90,9 oranı ile hastaları alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durması için bilgilendirme durumları için bilinen herhangi bir hastalık öyküsü olmayanlara kıyasla anlamlı bir fark ile daha yüksek orana sahiptirler.

**Tablo 12. Katılımcıların kronik hastalık durumlarında PPI hakkında bilgi, farkındalık ve tutumları**

		Bilinen herhangi bir hastalık öykü						
		Hayır		Gastrit/ GÖR		Diğer		p
		n	%	n	%	n	%	
Günlük rutin poliklinikte ortalama hangi sıklıkta PPI reçete edersiniz?	Çoğu zaman	55	54,5	6	54,5	10	33,3	0,057
	Bazen	34	33,7	4	36,4	19	63,3	
	Nadiren	12	11,9	1	9,1	1	3,3	
PPP'lerinden en sık hangi etken maddeyi/maddele ri İçeren preparatları reçete edersiniz?	Esomeprozol	20	19,8	3	27,3	7	23,3	0,801
	Lansoprazol	54	53,5	8	72,7	16	53,3	0,466
	Omeprazol	10	9,9	1	9,1	3	10,0	1,000
	Pantoprazol	82	81,2	8	72,7	28	93,3	0,186
	Rabeprazol	19	18,8	4	36,4	6	20,0	0,390
En sık hangi durumlarda PPI reçete edersiniz?	Gastroözofageal reflü hastalığı	88	87,1	9	81,8	26	86,7	0,767
	Fonksiyonel dispepsi	38	37,6	4	36,4	11	36,7	1,000
	Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde	24	23,8	4	36,4	13	43,3	0,098
	Peptik ülser hastalığı	33	32,7	3	27,3	9	30,0	0,912
	Akut/Kronik gastrit	58	57,4	7	63,6	20	66,7	0,640
	Gastrektomi sonrası gastrit	4	4,0	1	9,1	1	3,3	0,596
	Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı	45	44,6	9	81,8	12	40,0	0,046
En sık hangi ilaçlara ek olarak gastroprotektif	Hasta talebi nedeniyle	41	40,6	5	45,5	12	40,0	0,947
	NSAİİ	93	92,1	10	90,9	28	93,3	1,000
	Aspirin	41	40,6	7	63,6	9	30,0	0,148
	Steroidler	55	54,5	7	63,6	14	46,7	0,590
	Klopidogrel	20	19,8	1	9,1	4	13,3	0,532

amaçlı PPI reçete edersiniz?								
Hastaların ıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?	Öneride bulunmam	6	5,9	1	9,1	3	10,0	0,441
	Diyet tavsiyesi	63	62,4	9	81,8	23	76,7	0,189
	Kilo kaybetmek	31	30,7	4	36,4	13	43,3	0,430
	Ağır yemeklerden/yağlı yiyeceklerden kaçınma	85	84,2	11	100,0	26	86,7	0,544
	Alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durmak	61	60,4	10	90,9	25	83,3	0,014
	Kahveden uzak durmak	71	70,3	10	90,9	25	83,3	0,154
	Sigarayı bırakma	60	59,4	9	81,8	24	80,0	0,057
	Yatak başı yüksekliği	50	49,5	6	54,5	18	60,0	0,592
	PPI reçetelerken yan etkiler konusunda hastalarınızı hangi sıklıkta uyarırsınız	Çoğu zaman	16	15,8	2	18,2	7	23,3
	Bazen	48	47,5	1	9,1	12	40,0	
	Nadiren	37	36,6	8	72,7	11	36,7	

Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre “NSAİİ’lerin yaşlılarda kronik kullanımlarında, ülser öyküsü veya dispepsi-GÖR semptomları gibi eşlik eden risk faktörleri olmasa dahi, PPI/misoprostol verilmelidir.” önermesine Gastrit/GÖR öyküsü olanlar anlamlı bir fark ile daha yüksek oranda doğru yanıt verdiler.

**Tablo 13. Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre PPI'ler ile ilgili doğru-yanlış soru ve yanıtlarının değerlendirilmesi**

		Bilinen herhangi bir hastalık öykü						p
		Hayır		Gastrit/GÖR		Diğer		
		n	%	n	%			
1. PPI'lar gastrik parietal hücrelerde H+/K+ ATPaz'ın geri dönüşümsüz inhibisyonu yoluyla gastrik asit sekresyonunu baskılayan midenin asit ortamında aktive olan ön ilaçlardır.	Doğru	86	85,1	9	81,8	23	76,7	0,213
	Yanlış	14	13,9	1	9,1	7	23,3	
	Bilmiyorum	1	1,0	1	9,1	0	0,0	
2. PPI'ların komplike olmayan peptik ülser veya erozif peptik özofajit tedavisinde tam terapötik dozda 8-12 haftadan uzun süreli kullanımı uygun olmayıp doz azaltımı veya daha kısa sürede kesme endikasyonu vardır.	Doğru	61	60,4	6	54,5	22	73,3	0,618
	Yanlış	23	22,8	2	18,2	4	13,3	
	Bilmiyorum	17	16,8	3	27,3	4	13,3	
3. Helikobakter Piloni eradikasyon tedavisinde güçlükler yaşanmakla beraber tedavi rejimlerinin hepsinin bir bileşeni olarak PPI'ler (ortalama 10-14 gün süreyle, günde 2 kez) kullanılmaktadır.	Doğru	71	70,3	7	63,6	21	70,0	0,921
	Yanlış	19	18,8	2	18,2	5	16,7	
	Bilmiyorum	11	10,9	2	18,2	4	13,3	
4. Aspirin, Klopidoğrel, NSAİİ veya Steroidlerin; ülser öyküsü veya Dispepsi-GÖR semptomları olan hastalarda PPI verilmeden kullanımı uygundur.	Doğru	8	7,9	0	0,0	5	16,7	0,419
	Yanlış	91	90,1	11	100,0	25	83,3	
	Bilmiyorum	2	2,0	0	0,0	0	0,0	
5. NSAİİ'lerin yaşlılarda kronik kullanımlarında, ülser öyküsü veya dispepsi-GÖR semptomları gibi eşlik eden risk faktörleri olmasa dahi, PPI/misoprostol verilmelidir.	Doğru	82	81,2	10	90,9	16	53,3	0,010
	Yanlış	14	13,9	0	0,0	9	30,0	
	Bilmiyorum	5	5,0	1	9,1	5	16,7	
6. Ampirik tedaviye yanıtızlık, alarm semptomlar olması ve 50 yaşından büyük hastada yeni başlayan semptomların varlığında endoskopi vb ileri araştırmalar için ilgili uzmana sevk edilmelidir.	Doğru	98	97,0	11	100,0	29	96,7	0,737
	Yanlış	2	2,0	0	0,0	0	0,0	
	Bilmiyorum	1	1,0	0	0,0	1	3,3	
7. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PPI dikkatli kullanılmalıdır.	Doğru	71	70,3	7	63,6	20	66,7	0,726
	Yanlış	13	12,9	3	27,3	4	13,3	
	Bilmiyorum	17	16,8	1	9,1	6	20,0	
8. PPI'ler en ideal olarak kahvaltıdan 30-	Doğru	98	97,0	10	90,9	30	100,0	0,166
	Yanlış	3	3,0	0	0,0	0	0,0	
	Bilmiyorum	0	0,0	1	9,1	0	0,0	

60 dakika önce alınmalıdır.								
9. Yemekle birlikte alındığında PPI'lerinin çoğunun emilimi ortalama %50 azalır. Ancak Rabeprazol ve Pantaprazol yemekten sonra da alınabilir.	Doğru	49	48,5	5	45,5	13	43,3	0,829
	Yanlış	10	9,9	0	0,0	4	13,3	
	Bilmiyorum	42	41,6	6	54,5	13	43,3	
10. NSAİİ'nin neden olduğu gastropatinin profilaksisi, Barret Özofagus ve Zollinger-Ellison Sendromu gibi durumlarda kronik PPI tedavisine duyulan ihtiyacı değerlendirip genelde tedaviyi durdurmaz.	Doğru	67	66,3	7	63,6	20	66,7	0,769
	Yanlış	18	17,8	2	18,2	3	10,0	
	Bilmiyorum	16	15,8	2	18,2	7	23,3	
11. PPI'ler ketokonazol, levotiroksin ve klopidogrel'in etkinliğini değiştirmez	Doğru	10	9,9	0	0,0	2	6,7	0,518
	Yanlış	71	70,3	8	72,7	18	60,0	
	Bilmiyorum	20	19,8	3	27,3	10	33,3	
12. Omeprazol, diazepam, varfarin ve fenitoinin konsantrasyonunu artırabilir. Varfarin kullanan hastalarda PPI kullanım endikasyonu varsa omeprazol dışındaki bir PPI tercih edilmelidir.	Doğru	67	66,3	7	63,6	18	60,0	0,731
	Yanlış	4	4,0	0	0,0	0	0,0	
	Bilmiyorum	30	29,7	4	36,4	12	40,0	
13. Pantoprazol ilaç-ilaç etkileşim olasılığı en düşük olan proton pompa inhibitörüdür.	Doğru	75	74,3	9	81,8	19	63,3	0,512
	Yanlış	9	8,9	1	9,1	6	20,0	
	Bilmiyorum	17	16,8	1	9,1	5	16,7	
14. Gebelikte GÖRH tedavisinde adım adım yaklaşımı desteklenir. Başlangıçta diyet ve yaşam tarzı değiştirilerek tedavi edilebilir. Gerekirse aljinik asit olmak üzere antiasitler önerilir. Yanıt alınmazsa PPI verilemez	Doğru	53	52,5	6	54,5	9	30,0	0,160
	Yanlış	35	34,7	3	27,3	17	56,7	
	Bilmiyorum	13	12,9	2	18,2	4	13,3	
15. Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelerde güvenirliliği konusunda yeterli çalışma yoktur.	Doğru	66	65,3	9	81,8	22	73,3	0,642
	Yanlış	10	9,9	1	9,1	1	3,3	
	Bilmiyorum	25	24,8	1	9,1	7	23,3	
16. Omeprazol gebelerde risk kategorisi C olmakla birlikte, bu ilaç güvenirlilik konusunda en fazla çalışmaya sahip olan ilaçtır.	Doğru	29	28,7	3	27,3	13	43,3	0,568
	Yanlış	9	8,9	1	9,1	3	10,0	
	Bilmiyorum	63	62,4	7	63,6	14	46,7	

Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak tıbbi kitap ve dergileri seçenlerde seçmeyenlere kıyaslaesomeprazol ve Rabepazol etken maddeleri anlamlı derecede daha yüksek seviyede tercih edilmektedir. Ayrıca bu bilgi kaynağını seçenler PPI reçetelerken yan etkiler konusunda hastalarını daha yüksek oranda uyarmakta olup olası yan etkilerden “Akut interstisyel nefrit/kronik böbrek hastalığı ” hakkında bilgilendirmede de % 15,5 (9) ile anlamlı seviyede daha yüksek oranda olumlu yanıt vermiştir.

**Tablo 14. Katılımcılardan bilgi kaynağı tıbbi kitap ve dergileri seçenlerin PPI’ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının incelenmesi**

		Bilgi Kaynağı				p
		Tıbbi Kitap Ve Dergiler				
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
PPI’lerinden en sık hangi etken maddeyi/maddeleri içeren preparatları reçete edersiniz?	Esomeprozol	13	22,4	17	20,2	0,755
	Lansoprazol	31	53,4	47	56,0	0,768
	Omeprazol	11	19,0	3	3,6	0,002
	Pantoprazol	50	86,2	68	81,0	0,411
	Rabepazol	18	31,0	11	13,1	0,009
PPI reçetelerken yan etkiler konusunda hastalarınızı hangi sıklıkta uyarırsınız	Çoğu zaman	11	19,0%	14	16,7%	0,047
	Bazen	31	53,4%	30	35,7%	
	Nadiren	16	27,6%	40	47,6%	
Hastalarınızı PPI kullanımı ile ilgili hangi yan etkiler hakkında bilgilendirirsiniz ?	Vitamin B12 emiliminde azalma	44	75,9%	52	61,9%	0,081
	Demir emiliminde azalma	34	58,6%	47	56,0%	0,752
	Hipomagnezemi	9	15,5%	7	8,3%	0,183
	Akut interstisyel nefrit/kronik böbrek hastalığı	9	15,5%	3	3,6%	0,015
	Kemik kaybı/ kırığı	23	39,7%	28	33,3%	0,440
	Fundus polipleri	8	13,8%	8	9,5%	0,429
	Clostridium difficile enfeksiyonu	3	5,2%	2	2,4%	0,399
	Pnömoni	2	3,4%	1	1,2%	0,567
	Demans	0	0,0%	1	1,2%	1,000

Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak bilimsel makale ve klavuzları seçenlerde seçmeyenlere kıyasla yaşam tarzı değişikliklerinden “Yatak başı yüksekliği” konusunda hastalarına anlamlı oranda daha yüksek seviyede öneride bulduklarını belirtmiştir. Yine bu bilgi kaynağını seçenler “Omeprazol, diazepam, varfarin ve fenitoinin konsantrasyonunu artırabilir. Varfarin kullanan hastalarda PPI kullanım endikasyonu varsa omeprazol dışındaki bir ppi tercih edilmelidir.” önermesini doğru yanıtlamaları anlamlı oranda daha yüksekti.

**Tablo 15. Katılımcıların bilgi kaynağı olarak bilimsel makale ve klavuzlar seçenlerin PPI’ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi**

		Bilgi Kaynağı Bilimsel Makale Ve Klavuzlar					
		Evet		Hayır		p	
		n	%	n	%		
Hastalarınıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?	Öneride bulunmam	2	4,0	8	8,7	0,494	
	Diyet tavsiyesi	37	74,0	58	63,0	0,185	
	Kilo kaybetmek	21	42,0	27	29,3	0,128	
	Ağır yemeklerden/yağlı yiyeceklerden kaçınma	46	92,0	76	82,6	0,124	
	Alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durmak	39	78,0	57	62,0	0,051	
	Kahveden uzak durmak	40	80,0	66	71,7	0,280	
	Sigarayı bırakma	38	76,0	55	59,8	0,052	
	Yatak başı yüksekliği	32	64,0	42	45,7	0,037	
	Omeprazol, diazepam, varfarin ve fenitoinin konsantrasyonunu artırabilir. Varfarin kullanan hastalarda PPI kullanım endikasyonu varsa omeprazol dışındaki bir PPI tercih edilmelidir.	Doğru	39	78,0	53	57,6	0,042
		Yanlış	1	2,0	3	3,3	
Bilmiyorum		10	20,0	36	39,1		

Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak Klinik içi eğitimi seçenler seçmeyenlere kıyasla olası yan etkilerden “Demir emiliminde azalma” ve “Hipomagnezemi” hakkında hastalarını anlamlı oranda daha yüksek seviyede bilgilendirdiklerini belirtmiştir.

**Tablo 16. Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak klinik içi eğitim seçenlerin PPI’ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi**

		Bilgi Kaynağı Klinik içi eğitim				
		Evet		Hayır		p
		n	%	n	%	
En sık hangi durumlarda PPI reçete edersiniz?	Gastroözofageal reflü hastalığı	82	82,8	41	95,3	0,044
	Fonksiyonel dispepsi	41	41,4	12	27,9	0,126
	Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde	29	29,3	12	27,9	0,867
	Peptik ülser hastalığı	35	35,4	10	23,3	0,155
	Akut/Kronik gastrit	64	64,6	21	48,8	0,077
	Gastrektomi sonrası gastrit	6	6,1	0	0,0	0,178
	Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı	44	44,4	22	51,2	0,461
	Hasta talebi nedeniyle	41	41,4	17	39,5	0,834
Hastalarınızı PPI kullanımı ile ilgili hangi yan etkiler hakkında bilgilendirirsiniz?	Vitamin B12 emiliminde azalma	34	68,0	62	67,4	0,419
	Demir emiliminde azalma	30	60,0	51	55,4	0,016
	Hipomagnezemi	5	10,0	11	12,0	0,039
	Akut interstisyel nefrit/ kronik böbrek hastalığı	5	10,0	7	7,6	0,754
	Kemik kaybı/ kırığı	23	46,0	28	30,4	0,832
	Fundus polipleri	6	12,0	10	10,9	1,000
	Clostridium difficile enfeksiyonu	3	6,0	2	2,2	0,639
	Pnömoni	2	4,0	1	1,1	1,000
NSAİİ’lerin yaşlılarda kronik kullanımlarında, ülser öyküsü veya dispepsi-GÖR semptomları gibi eşlik eden risk faktörleri olmasa dahi, PPI/misoprostol verilmelidir.	Demans	1	2,0	0	0,0	0,303
	Doğru	35	70,0	73	79,3	0,017
	Yanlış	9	18,0	14	15,2	
	Bilmiyorum	6	12,0	5	5,4	

Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak Konferans/Kongre seçenlerde seçmeyenlere kıyasla lansoprazol amlamlı oranda daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca bu bilgi kaynağını seçenlerde seçmeyenlere kıyasla Aspirin ve Steroide ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçeteleme sıklığı, yaşam tarzı değişikliklerinden “Sigarayı bırakma” ve “Yatak başı yüksekliği” konusunda hastalarına öneride bulunma ve “Yemekle birlikte alındığında PPI’lerinin çoğunun emilimi ortalama %50 azalır. Ancak rabeprazol ve pantaprazol yemekten sonra da alınabilir.” önermesine verilen doğru yanıt anlamlı seviyede daha yüksekti.

**Tablo 17. Katılımcılardan bilgi kaynağı olarak konferans/kongre seçenlerin PPI’ler ile ilgili bilgi, farkındalık ve tutumlarının değerlendirilmesi**

		Bilgi Kaynağı				p
		Konferans/Kongre				
		Evet		Hayır		
		n	%	n	%	
PPI’lerinden en sık hangi etken maddeyi/maddeleri içeren preparatları reçete edersiniz?	Esomeprozol	10	23,8	20	20,0	0,612
	Lansoprazol	29	69,0	49	49,0	0,028
	Omeprazol	3	7,1	11	11,0	0,758
	Pantoprazol	34	81,0	84	84,0	0,658
	Rabeprazol	10	23,8	19	19,0	0,516
En sık hangi durumlarda PPI reçete edersiniz?	Gastroözofageal reflü hastalığı	38	90,5	85	85,0	0,382
	Fonksiyonel dispepsi	21	50,0	32	32,0	0,043
	Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde	17	40,5	24	24,0	0,048
	Peptik ülser hastalığı	18	42,9	27	27,0	0,077
	Akut/Kronik gastrit	32	76,2	53	53,0	0,010
	Gastrektomi sonrası gastrit	2	4,8	4	4,0	1,000
	Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı	17	40,5	49	49,0	0,353
Hasta talebi nedeniyle	21	50,0	37	37,0	0,150	
En sık hangi ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçete edersiniz?	NSAİİ	39	92,9	92	92,0	1,000
	Aspirin	25	59,5	32	32,0	0,002
	Steroidler	29	69,0	47	47,0	0,016
	Klopidogrel	11	26,2	14	14,0	0,082
Hastalarınıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?	Öneride bulunmam	3	7,1	7	7,0	1,000
	Diyet tavsiyesi	33	78,6	62	62,0	0,055
	Kilo kaybetmek	19	45,2	29	29,0	0,062
	Ağır yemeklerden/yağlı yiyeceklerden kaçınma	39	92,9	83	83,0	0,123
	Alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durmak	31	73,8	65	65,0	0,306
	Kahveden uzak durmak	34	81,0	72	72,0	0,263
	Sigarayı bırakma	34	81,0	59	59,0	0,012
	Yatak başı yüksekliği	30	71,4	44	44,0	0,003
Yemekle birlikte alındığında PPI’lerinin çoğunun emilimi ortalama %50 azalır. Ancak Rabeprazol ve Pantaprazol yemekten sonra da alınabilir.	Doğru	42	100,0	96	96,0	0,027
	Yanlış	0	0,0	3	3,0	
	Bilmiyorum	0	0,0	1	1,0	

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız, Aile Hekimliği Kliniklerinin Uzmanlık Öğrencilerinden seçilen 142 kişilik bir örnekleme 33 sorudan oluşan bir anket ile hekimlerin proton pompa inhibitörlerini reçeteleme sıklığı, en sık tercih edilen etken madde tespiti, hastalara yaşam tarzı değişikliği ile ilgili öneriler ya da yan etkiler hakkında bilgilendirme yapılması gibi tutum ve davranışları, proton pompa inhibitörlerinin uygun endikasyon ve uygun süreli kullanımı ve ilaç etkileşimleri ile ilgili bilgi ve farkındalıklarını incelemiştir.

Çalışmamızda hekimler “Günlük rutin polikliniğinizde ortalama hangi sıklıkta PPI reçete edersiniz?” önermesini %50 çoğu zaman, %40 bazen ve %10 nadiren olarak yanıtlamıştır. Sırbistan’daki bir çalışmada da yakın oranlarda Aile hekimleri PPI içeren reçete yazma sıklığını sırasıyla %29 çok sık, %58 genellikle ve %12 nadiren olarak belirtmişlerdir[36]. Yine Suudi Arabistan’da yapılan bir çalışmada da hekimler günlük pratiğindeki hastaların yarısından fazlasına PPI reçete etmiştir[38]. Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise acil serviste hekimlerin %36’sı hastalarının çoğuna PPI reçetelerken, %12’sinin başvuran hemen hemen tüm hastalara bunları reçetelediği saptanmıştır[37].

Ülkemizde İstanbul’da eczacılar tarafından yapılan bir çalışmada en fazla PPI ilacını reçete eden tıbbi branşın %81 ile Aile hekimliği olduğu tespit edilmiştir, ancak çalışmanın yürütüldüğü eczanenin yerleşiminin Aile Sağlığı Merkezi karşısında olması nedeniyle, PPI ilaçlarını içeren reçetelerin en fazla Aile Hekimleri tarafından yazılmış olarak tespit edilmiş olabileceğinin kanaatine varılmıştır[35].

Danimarkada yapılan bir çalışmada da ilk kez PPI kullananların %72.9’nun reçetesinin genel pratisyenlikte yazıldığı saptanmıştır[39]. Almanya’nın Kuzeydoğu eyaleti Mecklenburg-Batı Pomeranya’daki 36 birinci basamak sağlık merkezinde 2006 ve 2007 yılları arasında geliştirilen başka bir çalışma ise, hastaneye yatıştan sonra taburculukta önerilen PPI reçetelerini ve birinci basamakta devam edilmesini analiz etmiştir. Taburculukta PPI reçete edilen vakaların %52’sinde uygun bir endikasyon olmadığı sonucuna varılmış olup bunlardan bir ay sonra %58’i ve altı ay sonra %42’ sinin birinci basamakta da PPI kullanmayı sürdürmesine karşılık %33’ünde PPI tedavisi kesilmiştir[40].

Danimarka’da birinci basamakta uzun dönem PPI kullanımını araştıran bir çalışmada PPI’lerinin %73 ile en fazla reflü semptomları veya doğrulanmış bir gastroözofajiyal reflü hastalığı için reçete edildiği bildirilmiştir. Ayrıca NSAİİ’ler ile birlikte %24 oranında PPI reçetelendiği saptanmıştır[41]. Hindistan’daki bir çalışmada ise acildeki hekimlerin yarısı akut gastriti asit baskılayıcı ilaçlar reçete etmenin en yaygın endikasyonu olarak belirtmiş ve %22’si bunları stres ülserlerinin profilaksisi için ve %20’si de NSAİİ’ler ile birlikte profilaktik olarak PPI reçetelediğini bildirmiştir[37]. Sırbistan’daki bir çalışmada ise Aile hekimleri tarafından reçete edilen PPI’lerin en yaygın endikasyonu dispepsi iken, diğer uzmanlar tarafından reçete edilen PPI’lerin en yaygın endikasyonları peptik ülser, dispepsi ve diğer ilaçların kullanımına bağlı peptik ülser hastalığı profilaksisi olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada profilaksi amaçlı PPI’lerle birlikte en sık reçete edilen ilaçlar antiplatelet ilaçlar olup bunu sırasıyla NSAİİ, üçlü tedavinin bir parçası olarak antibiyotikler, antibiyotikler ve steroidler takip etmiştir. Ayrıca Aile hekimlerinin yaklaşık yarısının, başta makrolidler ve tetrasiklinler olmak üzere antibiyotiklerle (Helikobakter pilori eradikasyonu için reçete edilen PPI’ler hariç) PPI reçete ettiği saptanmıştır[36]. Başka bir çalışmada PPI yazılan reçetelerdeki endikasyonlar ICD tanı kodlarına göre gruplandırıldığında reçetelerin %50’sinde GÖRH endikasyonu olduğu gözlenmiştir[35].

Ülkemizde Sakarya’da yapılan benzer bir çalışmada da %83 oranı ile GÖRH endikasyonu en fazla PPI reçetelenme sebebi olarak tespit edilmiştir[42]. TİTCK verilerine göre birinci basamakta yazılmış olan tüm reçetelerin üçte birinin NSAİİ olduğu, ayrıca en sık reçete edilen ilacın diklofenak olduğu, ikinci sırayı asetil salisilik asitin (ASA) aldığı görölmektedir. Üçüncü ve dördüncü sırada ise PPI’ler yer alıyor[34].

Bizim alışmamızda da yine hekimler %87 ile en yüksek oranda “Gastroözofageal reflü hastalığı”, devamında %60 ile “Akut/Kronik gastrit” ve %47 ile “Başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı” durumlarda PPI reçete ettiğini belirtmiştir. Gastroprotektif amaçlı en çok yanında PPI reçete edilen ilaç grupları arasında en yüksek oranda “NSAİİ”, “Steroidler” ve “Aspirin” sırasıyla %92, %54 ve %40 oranlarıyla yer almaktadır.

Çalışmamızdaki verilerle mevcut veriler karşılaştırıldığında endikasyonlar açısından çoğunlukla benzerlikler mevcut olup başta NSAİİ olmak üzere başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçeteleme oranı belirgin yüksektir.

Sakarya’da yapılan bir çalışmada aile hekimleri tarafından en fazla esomeprazolun (%35) reçete edildiği saptanmıştır[42]. Eczacılar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da hekimler tarafından en fazla reçetelenen PPI etken maddeleri pantoprazol (%40) ve esomeprazol (%29) olarak tespit edilmiştir[35]. Sırbistan’da yapılan bir çalışmada omeprazol 2012 yılına kadar en çok kullanılan PPI iken daha sonra kullanımı giderek azalmıştır. Aynı dönemde pantoprazol kullanımı önemli ölçüde artmış ve 2020 yılında en önde gelen PPI olmuştur[36].

Bizim çalışmamızda “PPI’lerinden en sık hangi etken maddeyi/maddeleri İçeren preparatları reçete edersiniz?” önermesine verilen yanıtlarda en çok tercih edilen etken maddeler %83 ile pantoprazol ve ikinci sırada %53 ile lansaprazol olmuştur. Omeprazol %10 ile en düşük orandadır. Ayrıca meslekteki aktif çalışma yıllarına göre etken madde tercihlerinde esomeprazol ve rabeprazol; 5 yıl ve üzeri deneyime sahip olanlarda 0-4 yıl arası deneyime sahip olanlara göre anlamlı derecede daha çok tercih edilmektedir. Etken madde tercihlerinde hekimlerin tecrübelerinin bireysel tercihlerinin, ilaç maliyeti ve firma tanıtımlarının ve özellikle PPI-ilaç etkileşimlerinin etkili olduğu düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 2011 yılında yayımlanan bir çalışma, Colorado’daki farklı üniversite hastanelerinden taburcu edilen hastalarda PPI reçetelerinin uygunluğunun retrospektif bir analizini geliştirdi. Çalışma, yaklaşık bir milyon hastanın %73’ünün hastanede yatışları sırasında yeterli endikasyon olmaksızın PPI aldığı sonucuna varmıştır[43]. Bu çalışma da dahil hazırlanan bir derlemede başarılı bir strateji için; özellikle semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda izlenecek önlemler konusunda hastalara verilen tedavi azaltma protokollerinin netliği ve basitliği ile reçetelemeden sorumlu hekimlerin eğitimi hususları vurgulanmıştır[3]. Başka bir çalışmada yine uzun süreli PPI’lerin dozajının, en düşük etkili dozun reçete edilebilmesi için periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir[8]. Kanada’da bir Aile Hekimliği Kliniğinde yine hekimlerin kanıta dayalı eğitiminin, uygunsuz PPI’leri reçete etme üzerindeki etkisini anlamayı araştıran bir çalışma yapılmıştır. 6 aylık çalışma boyunca uygunsuz PPI reçete edilen hasta sayısında, ortalama 17.0’den (başlangıç) 9.1’e (bitiş) önemli bir düşüş olmuştur[44].

Bizim çalışmamızda ise hekimlerden bilgi kaynağı olarak tıbbi kitap ve dergileri/ bilimsel makale ve klavuzları/ Klinik içi eğitimi seçenlerin seçmeyenlere kıyasla bazı yaşam tarzı değişiklikleri hakkında hastalarına daha fazla öneride buldukları ve PPI reçetelerken bazı olası yan etkiler konusunda hastalarına daha yüksek oranda bilgilendirme yaptıkları saptanmıştır. Ayrıca yine bu kaynakları seçen hekimlerin bazı bilgi sorularını doğru yanıtlama oranları daha yüksek olup hekim eğitiminin reçete edilen uygunsuz PPI'lerin sayısını azaltmada etkili bir yol olduğunu göstermektedir.

Ayrıca sağlık ve maliyet yönünden hastaların akılcı ilaç kullanımını sağlamak için PPI'lerinin yeniden değerlendirilmesi ve azaltma stratejileri için reçete yazma kılavuzları geliştirilmesi önem arz etmektedir.

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada hekimlerin üçte ikisi hastalarına PPI'leri yemekten önce kullanmalarını doğru bir şekilde söylerken, %21 civarında uygulama için en uygun zamanı bilmediğini söylemiştir. Ayrıca hekimlerin %64'ü hastalarını durumlarını yönetmenin bir yolu olarak yaşam tarzı değişikliği konusunda eğittiklerini belirtmiştir[38].

Bizim çalışmamızda ise %97 ile hekimlerin tamama yakını PPI'lerinin en ideal olarak kahvaltıdan 30-60 dakika önce alınması ilgili soruyu doğru yanıtlamıştır. Ayrıca “Hastalarınıza PPI reçete ederken yaşam tarzı değişikliği konusunda öneride bulunur musunuz?” önermesine hekimlerin yalnızca %7'si “Öneride bulunmam” yanıtını vermiş olup %93'ü başta ağır yemeklerden/yağlı yiyeceklerden kaçınmak, alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durmak, sigarayı bırakmak ve diyet dahil hasta için tercih ettikleri çeşitli öneri seçeneklerini belirtmişlerdir.

Ayrıca katılımcılardan Gastrit/GÖR öyküsü olanlar, başka ilaçlara ek olarak gastroprotektif amaçlı PPI reçete etmede, hastaları alkollü ve asitli/gazlı içeceklerden uzak durması için bilgilendirmede ve “NSAİİ'lerin yaşlılarda kronik kullanımlarında, ülser öyküsü veya dispepsi-GÖR semptomları gibi eşlik eden risk faktörleri olmasa dahi, PPI/misoprostol verilmelidir.” önermesine doğru yanıtlamada; bilinen herhangi bir hastalık öyküsü olmayanlara kıyasla anlamlı bir fark ile daha yüksek orana sahiptirler.

Sırbistan'da yapılan bir çalışmada hekimler tarafından PPI ilaçlarına bağı olarak en çok tanınan yan etki; vitamin B12 eksikliği (%43,3) olmuştur, bunu hipokalsemi (%26,8), hipomagnezemi (%4,4) ve Clostridium difficile'nin neden olduğu ishal (%17,9) izlemiştir. Hekimlerin hiçbiri pnömoni veya akut tübülointerstisyel nefrit ile ilgili yan etkileri tanımlamamıştır[36]. Farklı bir çalışmada oranlar da belirtilerek hastalarını olası yan etkiler konusunda hekimlerin %20'si her zaman ve %16'sı genellikle uyardığını belirtirken %33'ü sık değil ve %31'i hiçbir zaman olarak uyarma durumunu belirtmiştir. Ancak hekimlerin çoğu, PPI tedavisinin olası yan etkilerinden bazılarını tanımlayamamıştır. Sadece %15'i mikroskobik kolit, %18'i pnömoni, %25'i C. difficile enfeksiyonu ve %24'ü osteoporoz riskinin arttığının farkında olarak saptanmıştır[38]. Suudi Arabistan'ın Cidde şehrinde yerel olarak yürütülen bir çalışma, yine hekimlerin PPI yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda düşük düzeyde bilgi sahibi olduğunu ve yalnızca %20'sinin hastalara olası yan etkiler hakkında güvenilir bir şekilde tavsiyede bulunduğunu bildirmiştir[38]. Hindistan'da yapılan bir çalışmada da, acil bakım asistanları arasında PPI kullanımı ve yan etkileri ilgili düşük farkındalık düzeyi tespit etmiştir[37]. Suudi Arabistan'daki başka bir çalışmada yine tıp personelinin PPI ile ilgili farkındalık puanının düşük olduğu saptanmıştır[2].

Bizim çalışmamızda hekimlerin yarısından fazlası, başta vitamin B12 ve demir emiliminde azalma olmak üzere yan etkiler için hastaya eğitim verdiklerini belirtmiştir. Ayrıca daha az oranlarda olmakla birlikte sırasıyla kemik kaybı/kırığı, hipomagnezemi, fundus polipleri, akut interstisyel nefrit/kronik böbrek hastalığı, clostridium difficile enfeksiyonu, pnömoni ve demans yan etkileri de belirtilmiştir. Veriler kıyaslandığında PPI'lerin yan etkileri hakkında çalışmamızdaki hekimlerin bilgi düzeyleri ve hastalarını bilgilendirme oranları belirgin olarak daha yüksektir.

Suudi Arabistan'daki bir çalışmada hekimlerin yaklaşık yarısı omeprazolün diazepam, varfarin ve fenitoinin konsantrasyonunu etkilemesi ve PPI'lerin ketokonazol, digoksin, klopidogrel ve karaciğer enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar ile olası PPI ilaç etkileşimlerini doğru bir şekilde tanımlamıştır. Yine aynı çalışmada PPI'lerin böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği ile ilgili soruyu hekimlerin %53 doğru şekilde yanıtlamıştır[38].

Bizim çalışmamızda ise pantoprazolün ilaç-ilaç etkileşim olasılığı en düşük olan proton pompa inhibitörü olması, PPI'lerin ketokonazol, levotiroksin ve klopidogrel'in etkinliğini değiştirmesi ve omeprazolün diazepam, varfarin ve fenitoinin konsantrasyonunu etkilemesi ile ilgili önermeleri sırasıyla %72, %68 ve %65 olarak hekimler daha yüksek oranda doğru yanıtlamışlardır. Çalışmamızda yine daha yüksek oranda % 69 ile böbrek yetmezliği olan hastalarda PPI'lerin dikkatli kullanılması gerektiği ile ilgili hekimlerin doğru bilgi sahibi olduğu saptanmıştır. Gebelikte PPI kullanımı ile ilgili soru ise hekimlerin yarıya yakınında en yüksek hatalı yanıtladıkları soru olmuştur.

Suudi Arabistan'ın Abha kentindeki birinci basamak sağlık merkezlerindeki hekimler ve eczacılar arasında PPI ile ilgili bir farkındalık çalışmasında katılımcıların yaşları 20-40 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $25,4 \pm 9,7$  olarak tespit edilmiştir[2]. Başka bir çalışmada ise yaş ortalaması ortalama yaşları  $27,3 \pm 2,3$  idi[37]. Bizim çalışmamızda ise katılımcıların yaşları 24-52 arasında geniş bir aralıkta değişmekte olup yaş ortalaması  $30,1 \pm 4,7$  olarak saptanmış olup verilerde yaşla ilgili anlamlı oranda bir ilişki gözlenmemiştir.

Sırbistan'daki benzer konu içerikli bir çalışmada hekimlerin çoğunun 10 yıldan fazla deneyime sahip aile hekimleri olduğu ve bu kişilerin daha yüksek oranda bilgi düzeyinde olduğu saptanmıştır[36]. Bizim çalışmamızda ise meslekte aktif çalışma yılı olarak hekimlerin %'37'sinin 5 yıl ve üzerinde saptanmıştır. Bazı sorularda 5 yıl ve üzeri deneyime sahip olanlar anlamlı bir fark ile daha yüksek oranda doğru yanıt verdiler. Ayrıca hekimlerin meslekteki aktif çalışma yıllarına göre, olası PPI yan etkilerinden kemik kaybı/ kırığı hakkında 5 yıl ve üzeri deneyime sahip olanlar tarafından hastalara anlamlı oranda daha çok bilgi verilmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamıza katılan aile hekimliği hekimlerinin yarısı çoğu zaman PPI reçetelerken sadece %10'u nadiren PPI reçetelediğini belirtmiştir. Hekimler arasında en çok tercih edilen etken maddeler %83 ile pantaprazol iken ikinci sırada %53 ile lansaprazol olmuştur. Ayrıca yaşam tarzı değişikliği konusunda %93 hastalara çeşitli önerilerde bulunulmuştur.

Mevcut çalışmalar incelendiğinde ülkemizde daha çok hastalara yönelik çalışmalar görülmüş olup sadece birkaç çalışmada hekimlerin PPI ile ilgili farkındalığına odaklanılmıştır. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarla hem hastaların hem hekimlerin ve diğer sağlık personelinin eğitilmesi ile bilinç ve farkındalığının artması ile uygunsuz PPI kullanımının ve olası olumsuz ilaç etkileşimlerin önüne geçilmesine önemli bir katkı sağlanabilir.

Ayrıca, akılcı ilaç kullanımını sağlamak için PPI'lerinin yeniden değerlendirilmesi ve idame tedavisinde azaltma stratejileri için reçete yazma kılavuzları geliştirilmelidir.

Hekimlerin gerekli güncel eğitimlerle bilgilerini tazelemesi önemlidir. Ek olarak, hastanın beklentilerini yönetmek, bildirilen yan etkiler hakkında eğitim vermek ile empati zemininde sabırla ve yeterli zaman ayırarak hastayı dinlemek oluşturulacak iyi bir hasta-hekim ilişkisi ve etkin bir tedavi süreci açısından çok değerlidir.

Hekimlerin de bilgi, tutum ve farkındalıklarını geliştirmelerini amaçlayan hizmet içi eğitimin düzenli sürdürülmesi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda hekimlerin PPI'ler ile ilgili bilgi, tutum ve farkındalık düzeyleri ve ilişkili faktörler ile mesleki eğitimlerinin önemine atıfta bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- [1] T. Bando, di P. LS, T. L, L. M, and C. EZ1, “(PDF) Proton pompası inhibitörü: Güvenli mi?”  
[https://www.researchgate.net/publication/359439767\\_Proton\\_pump\\_inhibitor\\_Are\\_the\\_y\\_safe](https://www.researchgate.net/publication/359439767_Proton_pump_inhibitor_Are_the_y_safe) (accessed Jul. 31, 2022).
- [2] I. H. Alasmari, M. M. AL Saleh, M. A. Alahmari, S. M. Asiri, and A. Y. Asiri, “Proton Pump Inhibitors Awareness among Physicians and Pharmacists in Primary Healthcare Centres in Abha, Saudi Arabia,” *World Fam. Med. J. /Middle East J. Fam. Med.*, vol. 19, no. 12, 2021, doi: 10.5742/mewfm.2021.94184.
- [3] M. Del-Pino and E. J. Sanz, “Analysis of deprescription strategies of proton pump inhibitors in primary care: a narrative review,” *Prim. Health Care Res. Dev.*, vol. 24, p. e14, Feb. 2023, doi: 10.1017/S1463423623000026.
- [4] E. Bilgener *et al.*, “TÜRKİYE’DE 2006-2011 YILLARINDA PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ TÜKETİMİNİN BÜTÇEYE ETKİSİ,” *Ankara Üniversitesi Eczac. Fakültesi Derg.*, vol. 42, no. 2, pp. 23–31, May 2018, doi: 10.1501/Eczfak\_0000000604.
- [5] A. UYGUN GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı Etlik, “Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir?”
- [6] S. Akutay and Ö. Ceyhan, “Proton Pompa İnhibitörlerinin Kırık Oluşumuna Etkisi ve Bakıma Yansıması\*,” vol. 14, no. 1, pp. 62–66, doi: 10.1159/000088368.
- [7] T. C. Martinsen, R. Fossmark, and H. L. Waldum, “The Phylogeny and Biological Function of Gastric Juice—Microbiological Consequences of Removing Gastric Acid,” *Int. J. Mol. Sci. 2019, Vol. 20, Page 6031*, vol. 20, no. 23, p. 6031, Nov. 2019, doi: 10.3390/IJMS20236031.
- [8] M. I. Pinto-Sanchez, Y. Yuan, A. Hassan, P. Bercik, and P. Moayyedi, “Proton pump inhibitors for functional dyspepsia,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011194.PUB3/MEDIA/CDSR/CD011194/IMAGE\_N/NCD011194-CMP-005-03.PNG.
- [9] A. Turshudzhyan, S. Samuel, A. Tawfik, and M. Tadros, “Rebuilding trust in proton pump inhibitor therapy,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 28, no. 24, p. 2667, Jun. 2022, doi: 10.3748/WJG.V28.I24.2667.

- [10] T. A. Boghossian *et al.*, “Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2017, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD011969.PUB2.
- [11] J. C. Meyer *et al.*, “Key Considerations From a Health Authority Perspective When Proton Pump Inhibitors Are Used to Treat Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Their Implications,” *Cureus*, vol. 14, no. 11, Nov. 2022, doi: 10.7759/CUREUS.31918.
- [12] R. Yaşa, M. Kürşad Türkdöğän İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, F. Bilimleri Enstitüsü, and B. ve Diyetetik Bölümü, “Gastrit ve *Helicobacter pylori*’de Sağlıklı Beslenmenin Tedavide Yeri ve Önemi,” *Istanbul Sabahattin Zaim Univ. J. Inst. Sci. Technol.*, vol. 1, no. 3, pp. 1–8, Dec. 2019, Accessed: May 05, 2023. [Online]. Available: <https://dergipark.org.tr/en/pub/izufbed/issue/50128/490701>.
- [13] E. Stern, K. Sugumar, and J. D. Journey, “Peptic Ulcer Perforated,” *StatPearls*, Jun. 2022, Accessed: May 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538326/>.
- [14] F. Nimish B Vakil, MD, AGAF, FACP, FACG, “Peptic ulcer disease: Treatment and secondary prevention - UpToDate.” [https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-treatment-and-secondary-prevention?search=PEPTIC ÜLCER&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H3581850050](https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-treatment-and-secondary-prevention?search=PEPTIC%20ULCER&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3581850050) (accessed May 08, 2023).
- [15] M. S. Cho and A. Kasi, “Zollinger Ellison Syndrome,” *StatPearls*, Nov. 2022, Accessed: May 08, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>.
- [16] V. Savarino *et al.*, “Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting,” *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 11, no. 11, pp. 1123–1134, 2018, doi: 10.1080/17512433.2018.1531703.
- [17] J. M. Shin and G. Sachs, “Pharmacology of Proton Pump Inhibitors,” *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 10, no. 6, p. 528, 2008, doi: 10.1007/S11894-008-0098-4.
- [18] N. Nallapeta, J. L. Reynolds, and S. Bakhai, “Deprescribing Proton Pump Inhibitors in an academic, primary care clinic: quality improvement project,” *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 54, no. 10, p. 864, Nov. 2020, doi: 10.1097/MCG.0000000000001317.
- [19] F. B. İSPİR, Ş. S. PALABIYIK YÜCELİK, and T. BAYDAR, “The Effect of Proton

- Pump Inhibitors on Possible Drug Interactions and Microbiota,” *J. Lit. Pharm. Sci.*, vol. 9, no. 2, pp. 197–207, 2020, doi: 10.5336/pharmsci.2019-73153.
- [20] C. ZM *et al.*, “Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial,” *Lancet (London, England)*, vol. 366, no. 9497, pp. 1607–1621, Nov. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- [21] J. J. Heidelbaugh, D. C. Metz, and Y.-X. Yang, “Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk?,” doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02921.x.
- [22] Neal Shah ; William Gosman, “Omeprazole - Abstract - Europe PMC.” <https://europepmc.org/article/NBK/nbk539786#free-full-text> (accessed Mar. 02, 2023).
- [23] G. Sachs, J. M. Shin, and C. W. Howden, “Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 23, no. SUPPL. 2, pp. 2–8, Jun. 2006, doi: 10.1111/J.1365-2036.2006.02943.X.
- [24] A. Fitton and L. Wiseman, “Pantoprazole: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Acid-Related Disorders,” *Drugs*, vol. 51, no. 3, pp. 460–482, Oct. 1996, doi: 10.2165/00003495-199651030-00012/METRICS.
- [25] M. A. Bernshteyn and U. Masood, “Pantoprazole,” *xPharm Compr. Pharmacol. Ref.*, pp. 1–5, Jul. 2022, doi: 10.1016/B978-008055232-3.62361-X.
- [26] C. A. M. Stedman and M. L. Barclay, “Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, no. 8, pp. 963–978, 2000, doi: 10.1046/J.1365-2036.2000.00788.X.
- [27] T. Andersson, M. Hassan-Alin, G. Hasselgren, and K. Röhss, “Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 40, no. 7, pp. 523–537, 2001, doi: 10.2165/00003088-200140070-00004.
- [28] C. M. Spencer and D. Faulds, “Esomeprazole,” *Drugs*, vol. 60, no. 2, pp. 321–329, Sep. 2000, doi: 10.2165/00003495-200060020-00006/METRICS.
- [29] med Tomasz Wocial Klinika Gastroenterologii and T. Wocial, “Dekslansoprazol — inhibitor pompy protonowej nowej generacji,” *Gastroenterol. Klin. Postępy i Stand.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–7, 2016, Accessed: May 18, 2023. [Online]. Available: [https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia\\_kliniczna/article/view/48926](https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna/article/view/48926).
- [30] A. Koyyada, “Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various

- adverse manifestations,” *Therapie*, vol. 76, no. 1, pp. 13–21, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.THERAP.2020.06.019.
- [31] P. Eder, “Dexlansoprazole – a new drug in general practice,” *Lek. POZ*, vol. 3, no. 3, pp. 179–182, 2017.
- [32] D. M. Simadibrata, A. F. Syam, and Y. Y. Lee, “A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: A systematic review and meta-analysis,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 37, no. 12, pp. 2217–2228, Dec. 2022, doi: 10.1111/JGH.16017.
- [33] A. Ahmed and J. O. Clarke, “Proton Pump Inhibitors (PPI),” *StatPearls*, Jul. 2022, Accessed: Mar. 23, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>.
- [34] E. Tolga Reşat AYDOS Yeşim GÖKÇE KUTSAL, “AKILCI İLAÇ KULLANIMI.”
- [35] B. N. Bayuk, “Proton pompası inhibitörü ilaçlarının ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve eczacıların bu ilaçların kullanımı ile ilgili bilgi düzeyi ve tutumlarının değerlendirilmesi.” 2022, Accessed: May 11, 2023. [Online]. Available: <https://katalog.marmara.edu.tr/veriler/cokluortam/cokluortam/B/E/C/E/B/6321b7a9e4071İMZAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA.pdf>.
- [36] N. Stojaković, A. Golić Jelić, S. Stoisavljević Šatara, N. Bednarčuk, M. P. Stojiljković, and R. Škrbić, “Characteristics and Patterns of Proton Pump Inhibitors Prescribing at the Primary Health Care,” *Medicina (Kaunas)*, vol. 58, no. 11, Nov. 2022, doi: 10.3390/MEDICINA58111622.
- [37] B. M. Padhy, H. S. Bhadauria, and Y. K. Gupta, “Attitude and Knowledge of Indian Emergency Care Residents towards Use of Proton Pump Inhibitors,” *Int. Sch. Res. Not.*, vol. 2014, pp. 1–6, Nov. 2014, doi: 10.1155/2014/968430.
- [38] R. K. Alnabulsi *et al.*, “Physicians’ Practice Toward and Knowledge about Proton Pump Inhibitor Prescription in Jeddah, Saudi Arabia,” *Int. Ann. Med.*, vol. 2, no. 6, May 2018, doi: 10.24087/IAM.2018.2.6.517.
- [39] P. F. Haastrup, S. Rasmussen, J. M. Hansen, R. D. Christensen, J. Søndergaard, and D. E. Jarbøl, “General practice variation when initiating long-term prescribing of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study,” *BMC Fam. Pract.*, vol. 17, no. 1, 2016, doi: 10.1186/S12875-016-0460-9.
- [40] D. Ahrens, G. Behrens, W. Himmel, M. M. Kochen, and J. F. Chenot, “Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and

- continuation in primary care,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 66, no. 8, pp. 767–773, Aug. 2012, doi: 10.1111/J.1742-1241.2012.02973.X.
- [41] C. Reimer and P. Bytzer, “Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients – a cross sectional analysis of 901 patients,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 30, no. 7, pp. 725–732, Oct. 2009, doi: 10.1111/J.1365-2036.2009.04092.X.
- [42] H. Arı *et al.*, “Sakarya’deki Aile Hekimliği Uygulamalarından Elde Edilen Proton Pompa İnhibitörleri Reçete Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi,” *J. Hum. Rhythm*, vol. 6, no. 3, pp. 138–146, Sep. 2020, Accessed: Jul. 15, 2023. [Online]. Available: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/johr/issue/57694/783280>.
- [43] M. Reid, A. Keniston, J. C. Heller, M. Miller, S. Medvedev, and R. K. Albert, “Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in hospitalized patients,” *J. Hosp. Med.*, vol. 7, no. 5, pp. 421–425, May 2012, doi: 10.1002/JHM.1901.
- [44] A. Lai, A. Odom, S. E. Roskos, and J. P. Phillips, “Deprescribing Inappropriate Proton Pump Inhibitors in a Family Medicine Residency Practice Office,” *Prim. Peer-Review Reports Med. Educ. Res.*, vol. 5, p. 43, Nov. 2021, doi: 10.22454/PRIMER.2021.290175.
- [45] M. I. Jones, S. M. Greenfield, S. Jowett, C. P. Bradley, and R. Seal, “Proton pump inhibitors: a study of GPs’ prescribing,” *Fam. Pract.*, vol. 18, no. 3, pp. 333–338, 2001, doi: 10.1093/FAMPRA/18.3.333.