



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA

HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANAN DİYABETES
MELLİTUS OLMAYAN HASTALARDA İNSÜLİN
SEVİYESİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüsniye Funda ARPACI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2022



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAŞTIRMA

HASTANESİ

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANAN DİYABETES
MELLİTUS OLMAYAN HASTALARDA İNSÜLİN
SEVİYESİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüsniye Funda ARPACI

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Hakan DEMİRCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
I. TEŞEKKÜR	iii
II. TABLO VE FİĞÜR LİSTESİ	iv
IV. ÖZET	vii
V. ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. YAŞLILIK	2
2.2 NÖROLOJİK SİSTEMDE YAŞLANMAYA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLER.....	2
2.3 DEMANS, DEMANS TİPLERİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI.....	3
2.4 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ.....	5
2.5 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ VE NÖROLOJİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ.....	6
2.6 İNSÜLİN VE NÖROLOJİK SİSTEM İLİŞKİSİ.....	8
2.7 İNSÜLİNİN, ALZHEİMER HASTALIĞI VE DEMANSTAKİ ROLÜ.....	9
2.8 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN İNSÜLİN ÜZERİNE ETKİLERİ.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	11
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	26
6. KISITLILIKLARIMIZ	33
7. SONUÇ	34

8. KAYNAKÇA	35
9 .EKLER.....	42
EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	42
EK-2 MORİSKY İLAÇ KULLANIMINA UYUM ÖLÇEĞİ.....	44
EK-3 STANDARTİZE MİNİ MENTAL TEST	45
EK-4 EĞİTİMSİZLER İÇİN MİNİ MENTAL TEST	46



I. TEŞEKKÜR

Aile hekimliği uzmanlık eğitimim süresince her koşulda yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Hakan DEMİRCİ ve eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını ve yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Bilgen Küçük, Dr. Yusuf Karayürek, Dr. Tuncay Çeltik, Dr. Nuh Esad Uyanık, Dr. Özkan Yusufoglu, Dr. Fahri Özaydın'a;

Küplümar Aile Sağlığı Merkezinde birlikte görev yapmaktan mutluluk duyduğum arkadaşım Dr. Zeynep Dağlı'ya;

Fedakârlılıklarıyla beni bu günlere getiren kıymetlilerim, babam merhum Osman Niyazi Arpacı, annem Nihal Arpacı ve ablalarıma;

Hayattaki en değerli varlığım kızım Berra Amasyalı'ya;

Sonsuz Teşekkürler.

Dr. Hüsniye Funda Arpacı

II. TABLO VE FİGÜR LİSTESİ

- Tablo 1: Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması
- Tablo 2: PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında kronik hastalık dağılımlarının karşılaştırılması
- Tablo 3: Sigara ve alkol kullanımına göre grupların karşılaştırılması
- Tablo 4: Biyokimyasal Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması
- Tablo 5: Biyokimyasal Parametrelerin SMMT Puanı ile ilişkisinin incelenmesi
- Tablo 6: SMMT ölçek puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması
- Tablo 7: Katılımcıların genel özellikleri ile SMMT Puanı arasındaki ilişki
- Tablo 8: Morisky puanı ve SMMT puanı arasındaki ilişki
- Tablo 9: Katılımcıların genel özellikleri ile Morisky Puanı karşılaştırılması
- Figür 1. PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında glukoz ortalamalarının karşılaştırılması
- Figür 2. İnsülin direnci dağılımına göre PPI(+) ve PPI(-) gruplarının karşılaştırılması
- Figür 3. BUN düzeyi ile SMMT toplam ölçek puanı arasındaki ilişki
- Figür 4. PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında SMMT yönelim puanlarının Karşılaştırılması

III. EK LİSTESİ

1. SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU
2. MORISKY 8 MADDELİ İLAÇ UYUM ANKETİ
3. STANDARTİZE MİNİ MENTAL TEST
4. EĞİTİMSİZLER İÇİN MİNİ MENTAL DURUM TESTİ



IV. KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid- β
AH	: Alzheimer Hastalığı
BMI	: Body Mass Index
BOS	: Boyun Omurilik Sıvısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GÖRH	: Gastro-özefagial Reflü Hastalığı
GSK-3	: Glikojen Sentaz Kinaz-3
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
IDE	: İnsülin Degrading Enzyme
IGF	: İnsülin-like Growth Factor
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MMAS-8	: Morisky 8 Maddelik İlaç Uyum Anketi
MMSE-E	: Eğitimsizler İçin Modifiye Edilmiş Mini Mental Test
NSAİİ	: Non-Steroidale Anti İnflamatuar İlaç
PI3K	: Fosfotidil İnositol 3 Kinaz
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
SMMT	: Standartize Mini Mental Test
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
ZES	: Zollinger-Ellison Sendromu

IV. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tanısı olmayan yaşlı hastalarda insülin düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Haziran 2020- Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Küplüpinar Aile Sağlığı Merkezine takip ve tedavi amacıyla başvuran T2DM tanısı olmayan 65 yaş üstü kişiler üzerinde yapıldı. Çalışmamız gözlemsel bir vaka-kontrol araştırması niteliğindedir. Katılımcılar PPI kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bilişsel fonksiyonları etkileyen herhangi bir tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda Morisky İlaç kullanımına Uyum Anketi, Sosyo-demografik Veri Formu soruları ve ülkemize uyarlanan Standardize Mini Mental Test ile Eğitimsizler için Mini Mental Test soruları gönüllü katılımcılarla yüz yüze anket tekniği kullanılarak soruldu. Ayrıca katılımcıların serum örneklerinden kan glukoz, insülin, HbA1C, üre ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda SMMT toplam puanı ile BUN değeri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir ($p=0.004$). PPI (+) grubunda yer alan hastaların ortalama glukoz düzeyinin PPI (-) grubundaki hastalara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,007$). Yaş ile SMMT puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($p<0,001$). BMI düzeyi ile de SMMT puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,001$). Glukoz, insülin, HbA1c, ve HOMA-IR düzeyleri ile SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Sonuç: T2DM tanısı olmayan yaşlı hastalarda insülin düzeyi, PPI kullanımı ve bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki yoktur. PPI kullanan hastalarda glukoz düzeyinin düşük olmasının, azalan mide asiditesinin sindirim enzimleri üzerine etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yükselen BUN değerleri ise bozulan bilişsel foksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Aile hekimleri renal fonksiyonları bozulan hastalarda bilişsel bir gerileme de olabileceğini akılda tutmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Demans, İnsülin, Proton pompa inhibitörleri, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Yaşlanma

V. ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the relationship between insulin level and cognitive functions in elderly patients without a diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) using proton pump inhibitors (PPI).

Materials and Methods: This study was conducted out on people over 65 years of age who were not diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus, who applied to Bursa Küplüınar Family Health Center for follow-up and treatment between June 2020 and December 2020. Our study is an observational case-control study. The participants were divided into two groups: those who used PPI and those who did not. Patients with any diagnosis affecting cognitive functions were excluded from the study. In our study, Morisky Pharmaceuticals Adherence Questionnaire, Socio-demographic Data Form questions and Standardized Mini Mental Test adapted to our country and Mini Mental Test for the Uneducated were asked using face-to-face survey technique with volunteer participants. In addition, blood glucose, insulin, HbA1C, urea and creatinine levels were measured from the serum samples of the participants.

Results: In our study, it was determined that there was a significant negative relationship between the total score of SMMT and the BUN value ($p=0.004$). It was found that the average glucose level of patients in the PPI (+) group was lower than that of patients in the PPI (-) group ($p=0,007$). It was also observed that there was a significant negative relationship between age and SMMT score ($p<0,001$). There was a significant negative relationship between BMI and SMMT score ($p<0,001$). There were no significant relationship between glucose, insulin, HbA1c, and HOMA-IR levels and the total score obtained from the SMMT scale.

Conclusion: There is no significant relationship between insulin level, PPI and cognitive functions in elderly patients without a diagnosis of T2DM. It is believed that the low level of glucose in patients taking PPI is due to the effect of reduced gastric acidity on digestive enzymes. On the other hand, high BUN values were associated with impaired cognitive functions. Family doctors should keep in mind that patients with impaired renal function may also have a cognitive decline.

Keywords: Alzheimer's Disease, Dementia, Insulin, Proton pump inhibitors, Type 2 Diabetes Mellitus, Aging

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşlılık fizyolojik, sosyo-kültürel ve psikolojik açıdan ele alınması gereken Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre çevreye uyma kabiliyetinin gün geçtikçe azaldığı bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Dünya nüfusu gitgide yaşlanmakta ve bununla birlikte yaşlılıkta gördüğümüz hastalıklar da önem kazanmaktadır. Yaşlanma sürecinde tüm vücut sistemleri gibi nörolojik sistem ve dolayısıyla da bilişsel fonksiyonlarda bir gerileme söz konusudur. Demans ve özellikle de Alzheimer hastalığı (AH) geri dönüşümsüz kayıplara yol açmaları nedeniyle önem verilmesi ve araştırılması gereken durumlardır.

Mide fizyolojisinin aydınlanması ve proton pompasının keşfinden sonra 1988' de Omeprazole birlikte PPI'lar hayatımıza girmiş ve çok kısa bir sürede yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Aside bağlı belli başlı hastalıkların tedavisinde güzel sonuçlar alınan, hastalar tarafından iyi tolere edilen PPI grubu ilaçların kronik kullanımlarına bağlı olarak yan etkileri son yıllarda en çok araştırılan konulardandır. Özellikle demans gelişimiyle uzun süreli PPI kullanımı arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Bu konuda çok sayıda araştırma yapılmış ama birbirleri ile çelişen sonuçlar bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda PPI ların T2DM olan ve olmayan kişilerde glisemik kontrol, insülin düzeyleri üzerine etkileri olduğu insülin düzeylerini arttırarak glisemik parametlerin düzelmesine yardımcı olduğuna dair sonuçlara varılmıştır.

Bu çalışmada, tüm bu bulgulardan yola çıkarak PPI kullanımının T2DM tanısı almamış yaşlı bireylerde insülin seviyelerine bağlı olarak bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YAŞLILIK

Yaşlılık, fizyolojik, morfolojik, patolojik olarak negatif değişikliklerin olduğu, fiziksel ve ruhsal kabiliyetlerin gerilediği, yaşamımızdaki çocukluk ergenlik gibi olağan fizyolojik süreçlerimizden biridir. Yaşlanmanın ne zaman başladığını kestirmek zordur. Her insan yaşlanma sürecini farklı geçirir. Kimi insan bu dönemde karşılaştığı hastalık, ölüm, sosyal statü kayıplarını hafıza ve algı ile ilgili problemleri kolaylıkla kabullenirken kimi insan kabullenmekte zorlanır. Bu durum, her yaşlının ayrı bir şekilde sosyo-kültürel, ekonomik, psikolojik açıdan değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koyar. DSÖ'ye göre 65 yaş ve üzeri kişiler kronolojik olarak yaşlı sayılmaktadır (1).

Dünyadaki birçok ülkede olduğu gibi bizim ülkemizde de yaşlı nüfusun oranı hızla artmaktadır. Bu durum önümüzdeki yıllarda yaşlılığa bağlı hastalıklarla daha fazla karşılaşacağımızın göstergesidir. DSÖ tahminlerine göre 2025 yılında yaklaşık 1,2 milyar insanın 60 yaş ve üzeri yaşta olacağı ve 2050 yılında yaşlı nüfusunun %80'inin de gelişmekte olan ülkelerde yaşayacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de yaşlı nüfus oranının hızla artarak 2030 yılında yüzde 12,9'a, 2040 yılında yüzde 16,3'e çıkacağı öngörülmektedir (2,3).

2.2 NÖROLOJİK SİSTEMDE YAŞLANMAYA BAĞLI ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLER

Beynin hacminin ve/veya ağırlığının yaş aldıkça azaldığı ve azalma hızının özellikle 70 yaşın üzerinde arttığı bulunmuştur. Kısaca beynimiz yaşlandıkça küçülür. Beyaz cevher yaşla birlikte azalır. Normal yaşlanmada bile 40 yaşından sonra miyelin kılıfı bozular. Yaşlılık sürecinde etkileri en sık konuşulan tartışılan nörotransmitterler, dopamin ve serotoninidir. Dopamin seviyelerinin erken yetişkinlik döneminden itibaren her on yılda yaklaşık %10 azaldığı tespit edilmiştir. Yaşlanan beyin, aynı zamanda serebrovasküler etkinlik düştükçe, bozulmuş glukoz metabolizmasından ve azalan glukoz veya oksijen miktarından da olumsuz etkilenir (4).

Yaşlanmayla birlikte en sık görülen bilişsel değişiklik, hafızadaki değişimlerdir. Bellek tiplerinden, olaysal bellek ve anlamsal bellek yaşlanma açısından en önemlileridir.

Yaşlanmada uzun süreli bellekte daha fazla ve ciddi olmak üzere kısa bellekte de bir düşüş olur. Anlamlı cümleler kurabilme yeteneği değişmezken, kelime bulma ve/veya adlandırma gibi dil becerilerinde kayıplar olur. Konsantrasyon yeteneği, bölünmüş ve seçici dikkat bu süreçten negatif etkilenir. Yaşlanmayla birlikte işlem hızı yavaşlar ve yeni bilgi öğrenme süreci uzar. Böylece yaşlıların yeni bilgi edinmek için daha fazla zaman harcaması ve gayret göstermesi gerekir. Muhakeme yeteneği gerektiren durumlarda yaşla beraber bir azalma sözkonusudur. Yaşın artmasıyla birlikte analitik işlemler, soyut ve somut kavramlar ile kısa süreli bellekte bozulmalar görülür (4,1).

2.3 DEMANS, DEMANS TIPLERİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI

Demansa halk arasında “bunama” denmektedir. Demans, Latince’de zihin anlamına gelen “mens” kelimesinden türemiştir. Demans zihnin yitirilmesi anlamına gelmektedir. Demans, pek çok hastalığı kapsayan bilişsel işlevlerde bozulma ile giden klinik sendroma verilen isimdir. Demansda bilgi depolanmasının bozulmasıyla birlikte, diğer bilişsel işlevler de zamanla kayıba uğrar. Altmış beş yaş üzerindeki kişilerin %5’inde demans semptomları varken, oran 80’li yaşlarda %20’e ulaşır (5).

Demans etyolojik, klinik ve nöropatolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Etiyolojik yönden; dejeneratif(primer) ve dejeneratif olmayan(sekonder) demanslar olarak ikiye ayrılabilir. AH en sık görülen dejeneratif demans türüdür. 40 yaşından sonra görülen bilişsel bozuklukların %60’ını oluşturur. Herhangi bir hastalık sırasında ortaya çıkan demans tablolarına ise sekonder demans denir, en çok görülen vasküler demansdır ve tüm demanslar içinde %13-19 kadar pay tutar. Diğer demans tipleri arasında metabolik demanslar (hipotiroidizm), vitamin mineral ve beslenme bozuklukları (B12, folik asit eksiklikleri), enfeksiyonlar, alkolik demans sayılabilir ve hemen hemen hepsi tedavi edilebilen demanslardır (6,7).

AH’yi ilk kez 1906 yılında Alman psikiyatrist, nöropatolog Alois Alzheimer bellek kaybı ile gelen bir kadın hastada tanımlamıştır. Yaşlılıkta, fiziksel ve psikolojik açılardan en çok çöküş meydana getiren hastalık AH dir. Gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedenleri arasındadır (8).

Etkili tedavisi olmadığı durumda, AH tanısı almış kişilerin sayısının 2050 yılında tüm dünyada 115 milyondan fazla olacağı hesaplanmaktadır (9).

Alzheimer kliniğinde ilk olarak yakın bellek ve konuşma gibi işlevlerde kayıplar görülür ve zamanla giderek artar. Ayrıca depresyon, ajitasyon ve anksiyete de sık görülen semptomlardandır. Kişilik ve algılamada görülen bozukluklar hem hasta hem de hasta yakınları için stresli zamanlar geçirilmesine neden olur (10).

AH'nin tanısı diğer demans nedenlerini dışlayan nöropsikolojik testlere, genetik testlere, nörogörüntülemeye (PET-MRI ile patolojik amiloid birikimi, SPECT, BT) ve Beyin Omurilik Sıvısındaki (BOS) tau/amiloid beta kriterlerine, biyopsi veya otopside AH'ye özgü patolojik bulguların varlığına göre konmaktadır (11),

Görüntüleme tekniklerinde frontal ve temporal loblarda belirgin olmak üzere serebral atrofi vardır. En önemli nöropatolojik mikroskobik bulgu senil plaklardır ve en çok hipokampusta ve neokortekste görülürler. Mikroskobik incelemede ikinci önemli yapı, nörofibriler yumaklardır. Sıklıkla temporal lobta görülürler. Asıl bileşimi "tau" proteini birikimidir. AH' de görülen diğer patolojik bulgular granulo-vakuoler dejenerasyon, Hirano cisimcikleri ve serebral amiloid anjiopatilerdir (12).

Temporal, parietal ve entorhinal kortekste, hipokampus ve amigdalada büyük çaplı nöronal ve dendritik kayıplar görülür. Enzim aktivitelerinde, özellikle kolinasetiltransferaz enzim aktivitesinde belirgin bir azalma vardır (13).

AH' nin %70 i genetik kökenlidir. İleri yaş en etkili risk faktörü olsa da serebrovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, kafa travması, depresyon, aterosklerozis, düşük eğitim düzeyi, alüminyuma maruz kalma, sigara kullanımı AH riskini artırır (10).

Halen dünyada 47 milyon Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının 2030'da 76 milyon, 2050'de ise 135,5 milyon hasta olması tahmin ediliyor. AH için dünyada, 2030 yılında 2 trilyon dolar kadar harcama yapılacağı düşünülmektedir.

Ülkemizde AH prevalansı açısından yapılmış kısıtlı sayıda çalışma vardır. Hastane veri tabanlarındaki bilgiler kullanılarak yapılan çalışmalarda, bilişsel bozukluk nedeni ile hastaneye başvuranların %67,6 sını AH oluşturduğu tespit edilmiştir. Toplum temelli yapılan çalışmanın birinde İstanbul'da 70 yaş üstü bireyler taranmış, olası Alzheimer riski %11 olarak tespit edilirken, tüm demanslar içindeki toplam risk ise %20 olarak bulunmuştur. Bu rakam Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerdir.

Eskişehir’de yapılan başka bir çalışmada ise, 55 yaş üstü bireyler taranmış, tüm demanslara oranı %8,4 saptanmıştır. Vasküler demans oranı %51,1 bulunurken, AH ikinci sıklıktaki demans olarak bulunmuştur (14).

2.4 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Mide asidinin keşfi yüzyıllar öncesine dayanmaktadır ve fizyolojinin aydınlanmaya başlamasıyla da asit-peptik hastalıklar denen peptik ülser, gastroözofagealreflü hastalığı (GÖRH) gibi hastalıkların nedenleri anlaşılmış ve asit nötralizasyonu ile tedavi edilmeye çalışılmışlardır (15).

1972 de paryetal hücrede bulunan histamin-2 reseptörlerine karşı antagonist geliştirilmiş, 1980’lerin başlarında da proton pompası bulunmuştur (16). 1988’de ilk bulunan PPI olan omeprazolün ardından günümüze kadar lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (17).

PPI’ lar; özofajit, erozif olmayan reflü hastalığı, peptik ülser hastalığı, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) ilişkili ülserin önlenmesi, Zollinger-Ellison Sendromu (ZES) ve fonksiyonel dispepside ilk seçenek ilaç grubundadır. Aynı zamanda H.Pylori eradikasyonunda PPI’ lar antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılmaktadır (18).

PPI lar dünyada en sık reçete edilen ve kullanılan üçüncü sıradaki ilaçlardır (15).

Bu gruptaki ajanlar, genelde benzer özelliklere sahiptirler. PPI’lar mide korpus ve fundusunda yer alan paryetal hücrelerdeki proton pompasında bulunan H⁺/K⁺-ATPaz’ı bloke ederek mide asidini inhibe ederler. Piridin veya benzimidazol analoglarıdır ve zayıf baz özellikte ön-ilaç yapısındadırlar. Büyük ölçüde proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Kısa ömürlü olmalarına rağmen, H⁺/K⁺-ATPaz’ı dönüşümsüz olarak inaktive ettikleri için, uzun etkili ilaçlardır (17).

Bütün PPI’ lar hepatic P-450 CYP2C19, CYP3A4 etkisi ile karaciğerde metabolize olurlar. Düşük oksidatif karaciğer metabolizma oranı, paryetal hücrelerde yaygın dağılım gibi özellikler, farmakokinetik etkileşimler açısından rabeprazol ve pantoprazol çok daha düşük riske sahiptirler. Rabeprazol nonenzimatik mekanizmalarla kandan temizlenir, bu nedenle aynı sınıftaki diğer ilaçlara göre CYP2C19 enzim sistemine daha az ihtiyaç duyar.

Ayrıca rabeprazol ve pantoprazol diğer PPI'lara göre, mide asidini daha hızlı baskırlarlar. En güçlü olanı rabeprazoldür (19).

PPI'lar güvenilir olmaları ve etkinlikleri nedeniyle klinikte çok kullanılan ve dünyada sık reçete edilen ilaçlardır. Her ne kadar iyi tolere edilseler de özellikle uzun süreli kullanımlarda önemli yan etkilere neden olabilmektedirler. Bu etkiler enfeksiyon(toplum kaynaklı pnömoni, *C1.difficile* ile ilişkili diyareler),nutrisyonel bozukluklar(vitaminB12,demir,kalsiyum,magnezyum),demans,kemik kırıkları,böbrek hastalıkları şeklinde özetlenebilir (20,21).

2.5 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ VE NÖROLOJİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

PPI'ların yaygın reçete edilmeye başlanmasının ardından uzun süreli kullanımlarda nörolojik sistem üzerine olan etkileri tartışılmaya başlanmıştır. Kronik PPI kullanımının nörolojik olarak hem olumlu hem de olumsuz etkileri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle uzun süreli PPI kullanımının demans ve AH oluşturduğuna dair ortak bir karara varılamamıştır. Mekanizmalar tam anlaşılammış olsa da bu etkilerin nöronlardaki membran potansiyelini kontrol eden iyonik pompalar üzerine olan etkileri ile açıklanmaya çalışılmaktadır (20).

PPI'lar AH ilerlemesini ve bilişsel düşüşü arttırabilen tau ve amiloid- β ($A\beta$) kaynaklı nörotoksisiteyi kolaylaştırabilir. PPI'ların etkileri ile $A\beta$ plaklarının varlığı arasındaki ilişkiyi açıklayan az sayıda çalışma bulunmaktadır. AH'nin en önemli özelliklerinden biri, beyinde oksidatif ve inflamatuvar hasara yol açan $A\beta$ plaklarının hücre dışı birikimidir. Bu $A\beta$ türleri, amiloid öncü proteinin, β -sekretaz ve γ -sekretaz tarafından parçalanmasıyla üretilir. 2013 yılında Badiola ve ark. hücre ve hayvan modellerini kullanarak PPI'ların ters γ -sekretaz modülatörleri olarak hareket ettiğini ve böylece $A\beta$ 'yı arttırdığını öne sürdüler (22). PPI'ların, sitoplazmadan mikrogliya ve makrofajlardaki vakuollerin lümenine proton pompalayarak lizozomları asitleştiren vakuolar proton pompalarını engelleyebildiği de gösterilmiştir (23,24). Normal olarak, lizozomlardaki bu asit ortamı, fibriler $A\beta$ 'nın bozulmasına izin verir. PPI'lar V-ATPazlar üzerinde inhibitör bir şekilde etki ederek fibriler $A\beta$ 'nın daha az bozulmasına ve dolayısıyla klirensinde bir azalmaya neden olurlar (24).

Demansla ilgili bir diğerk faktör de B12 vitaminidir. Sindirim sırasında, B12 vitamini tükürük R proteinlerine ve daha sonra intrinsik faktörlere bağlanır ve terminal ileuma bozulmadan ulaşır. B12 vitamini proteinlere sıkıca bağlıdır ve emilimi için asitle aktive olan proteolitik sindirimi gereklidir. PPI'ların kullanımı hipoklorhidriye neden olur, bu durumda B12 midedeki proteinlere sıkı bir şekilde bağlı kaldığından B12 vitamini emilim bozukluğuna neden olur (25).

B12 vitamin eksikliği de beyin atrofisine ve beyaz cevher hasarına bağlı olarak bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. Köbe vd. düşük B12 vitamin düzeylerinin, kısmen hipokampüsün mikroyapısal bütünlüğünün bozulmasına sebep olarak, zayıf bellek performansı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Birkaç çalışma, uzun süreli PPI kullanımı ile B12 vitamini eksikliği arasında tartışmalı sonuçlar göstermiştir. Örneğin, bir vaka kontrol çalışmasında, 2 yıl veya daha uzun süre PPI ile tedavi edilen hastalar, artan B12 eksikliği riski ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir (26,27). Buna karşılık, kesitsel bir çalışmada, 3 yıl veya daha uzun süre PPI reçete edilen hastalarda, PPI kullanmayan kullanıcılarla benzer B12 düzeyleri tespit edilmiş. Bu sonuçların çoğunun nedensellik değil ilişki gösterdiğini belirtmek önemlidir. Muhtemelen, asit baskılayıcı tedaviye ek olarak başka faktörler de bu bulgulara katkıda bulunacaktır (28).

Vitamin B12 eksikliği ve PPI kullanımı ilişkisinde olduğu gibi, PPI' ların demans ile ilişkisine dair de birçok çalışma yapılmış ama tartışmalı sonuçlar elde edimştir. Bunlara birkaç örnek verecek olursak, Almanya'da yapılan yakın tarihli bir çalışmada PPI kullanımının demans riskini azalttığı gösterilmiştir. Aslında PPI' ların nöroprotektif etkileri yakın zamanda kanıtlanmaya çalışılmıştır (28).

2017'deki sistematik bir incelemeye dayanarak, dört Avrupa gözlemsel çalışması PPI kullanımı ile demans arasındaki ilişkiyi araştırdı. Üç çalışmada, PPI kullanan kohortlarda demans riskinin yaklaşık 1,4 kat artmasıyla pozitif bir ilişki bulmuştur (29).

2020 Şubat ayında yayınlanan bir çalışmada 6 kohort çalışmasının meta-analizi yapılmıştır. Çalışmaya toplamda 166,146 katılımcı dahil edilmiştir. Meta-analizin sonucu uzun süreli PPI kullanımının demans için bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır (30).

Yine PPI kullanımı ve demans riskini inceleyen ve 2020 Ocak ayında yayınlanan bir makalede Salman ve arkadaşlarının yapmış olduğu on iki çalışmanın (sekiz kohort ve

dört vaka-kontrol) meta-analiz sonucuna göre PPI kullanımı ile demans veya AH riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (31).

2.6 İNSÜLİN VE NÖROLOJİK SİSTEM İLİŞKİSİ

İnsülin 51 aminoasitten oluşmuş bir polipeptid hormondur. Pankreasın β hücrelerinde insülin öncülü, pre-proinsülin olarak sentezlenmektedir. Plazma glukoz seviyelerinin düzenlenmesi başta olmak üzere tüm metabolik dengeyi yakından ilgilendiren anabolik bir hormondur. Beyindeki reseptörlerinin keşfiyle, beyin fizyolojisinde de önemli olduğu görülmüş ve serebral insülin sinyalinde ve glukoz dengesinde meydana gelen bozuklukların beyin patolojilerinin oluşmasına katkıda bulunduğu belirtilmiştir. İnsülin salınımı birçok faktörden etkilenir. Besinler, hormonlar ve sinirsel uyarılar insülin salınımını düzenler. Glukoz, insülinin hem biyosentezini hem de salınımını uyarır (32).

Merkezi Sinir Sisteminde glukozun taşınması çoğunluğu insülinden bağımsız olsa da nöronlardaki transport insülin-duyarlı GLUT-4 ve GLUT-8 ile yapılmaktadır. Serebellum, hipotalamus ve hipokampusda insülin-duyarlı GLUT-4 reseptörleri bulunmaktadır. GLUT-8 ise hücre içi yerleşimli olup, endoplazmik retikulumda proteinlerin glikolizasyonuna katılır.

İnsülin-duyarsız glukoz taşıyıcıları GLUT-1 (astrozitlerde), GLUT-3 (nöronlarda) ve GLUT-5 (mikroglia), GLUT-2, hipotalamusta bazı hücrelerde gözlenmiştir (33).

Hem insülin mRNA'sı hem de insülin reseptörleri, beyin hafıza merkezi olarak bilinen hipokampüste yüksek miktarlarda bulunur. Bu durum kognitif fonksiyonlar ile insülin ilişkisini destekler niteliktedir. Bu etkinin mekanizması tam açıklanmamış olsa da, insülin tarafından uyarılan fosfotidilinozitol 3-kinaz(PI3K)ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yollarının öğrenme ve bellekte önemli faydaları olabileceği düşünülmektedir (34).

İnsülin beyin glukoz metabolizmasındaki düzenleyici fonksiyonundan başka, nöromodülatör ve nöroendokrin bir molekül gibi davranmakta, merkezi sinir sisteminde sinirsel gelişim ve öğrenme sürecinde yeni sinapsların oluşması ve gelişmesi üzerinde bir büyüme hormonu gibi rol almaktadır (35).

2.7 İNSÜLİNİN, ALZHEİMER HASTALIĞI VE DEMANSTAKİ ROLÜ

Kognitif bozuklukların patofizyolojisinde glukoz metabolizması, vasküler hastalıklar ve insülin direncinin etkili bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsülin ve glukoz dengesindeki değişikliklerin, β -amiloid birikimi ve tau hiperfosforilasyonunda etkili olabileceğinden söz edilmektedir(36).

Tau proteininin aşırı fosforilasyonun nörodejeneratif hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. Alzheimer hastalığının temel karakteristik özelliklerinden olan nörofibriler yumak yapılarının, Hiperfosforile tau' nun yapısının bozularak, oluştuğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (36). İnsülin ve insülin-like growth factor (IGF)'nin, hücre içi ve hücre dışında tau gen ekspresyonunu ve fosforilasyonunu düzenlediği bilgilerimiz dahilindedir. Alzheimer'da beyin insülin ve IGF rezistansı, PI3K-Akt sinyalinin azalması, glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) aktivasyonunun artması ile sonuçlanır (37).

Hong et al.'un araştırmasında GSK- 3'ün insan nöron hücre kültürlerinde protein tau'nun fosforilasyonu aşamalarında rol oynayabileceği gösterilmiştir (38).

Farelerde yapılan başka bir çalışmada ise insülin veya IGF-1 sinyalindeki aksamaların beyinde tau fosforilasyonunu indüklediği belirlenmiştir (39).

Bu çalışmalarla, nörofibril-yumak oluşumunun patolojisinde tau fosforilasyonu üzerinde insülin ve IGF-1'in direkt etkileriyle birlikte, A β üzerindeki yaptıkları vasıtasıyla indirekt etkilerinin de olabileceği belirtilmektedir.

Diğer taraftan insülin parçalayıcı enzim (IDE), aynı zamanda A β peptidi de parçalar. Hiperinsülinemi durumunda ise IDE amiloid betayı yeteri kadar küçültemez ve amiloid beta birikimi kolaylaşır. Amiloid beta birikiminin de AH patogenezinde varolduğu nörogörüntüleme(PET-MRI ile patolojik amiloid birikimi) yöntemleri ile ispatlanmıştır (40).

2.8 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN İNSÜLİN ÜZERİNE ETKİLERİ

Mide asidi, gastrin salgılanmasında önemlidir. Gastrinin asıl rolü mide asidini salgılatmak olsa da yapılan hayvan deneylerinde pankreas β hücre sayısını arttırabileceği yönünde sonuçlar bulunmuştur. Mide asidi baskılanınca gastrin düzeyleri yükselir. Proton pompa inhibitörleri mide Ph' sını düşürerek gastrin hormonunun yükselmesine dolayısıyla da gastrinin pankreas üzerindeki olası etkileriyle serum insülin düzeyinin artmasına neden olabilir (41).

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik çalışmaları Proton Pompa İnhibitörlerinin gelişmiş glisemik kontrol, azalmış HbA1C düzeyleri ve dolaşımda artan insülin seviyeleri ile ilintili olabileceğini kanıtlamıştır (42).

Sanchez-Garcia ve ark. T2DM hastalarında glukoz ve insülin metabolizmasının PPI kullanımına bağlı olarak nasıl etkilendiğini bir meta analiz çalışması yaparak araştırmışlar. PPI kullanımının T2DM olan hastalarda glukoz ve insülin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir 2020 (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Haziran 2020- Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Küplüpnar Aile Sağlığı Merkezine takip ve tedavi amacıyla başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus tanısı olmayan 65 yaş üstü kişiler üzerinde yapıldı.

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi 18.03.2020 tarihli 2011-KAEK-25 2020/03-08 sayılı karar numarası ile “Proton Pompa İnhibitörü kullanan Diyabetes Mellitus olmayan hastalarda insülin seviyesinin bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisinin değerlendirilmesi” adlı uzmanlık tezi çalışmasını onaylamıştır.

Çalışmaya 316 DM tanısı olmayan hasta katılmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1-Tip 2 DM tanısı olmamak
- 2-Küplüpnar Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı olmak
- 3-Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
- 4-Karar yetisini ve bilişsel fonksiyonları etkileyecek fiziksel veya ruhsal hastalığı olmamak

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1- Araştırmaya katılmayı kabul etmemek.
- 2- Yargı yeteneğini engelleyen bilişsel ya da ruhsal hastalığı olmak.
- 3- Kanser tanısı olmak.

Çalışmamız vaka-kontrol, gözlemsel çalışma niteliğindedir. Çalışmamıza katılanlara dilimize uyarlanan Morisky 8 Maddeli İlaç Uyum Anketi (MMAS-8), Sosyodemografik Bilgi Formu ve ülkemize uyarlanan Standardize Mini-Mental Test ve Eğitimsizler İçin Mini Mental Test soruları yüz yüze anket tekniği kullanılarak sorulmuştur. Anketten önce katılımcılara bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır. .

Araştırmada hastaların Sosyodemografik özelliklerinin sorulduğu bir anket formu, ilaç kullanımına uyumu ölçen Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış MMAS-8 ölçeği ve yine geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve ülkemize uyarlanmış en az beş yıl eğitim alanlar

için Standardize Mini-Mental Test (SMMT) ve beş yıldan az eğitim alanlar için ise Eğitimsizler için Mini Mental Test (MMSE-E) kullanılmıştır. Hastaların 8-10 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alınmıştır.

Anket formu (EK-1) Katılımcının yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, beden kitle indeksi, ailenin gelir durumu, medeni hal, eğitim durumu, meslek, kronik hastalıklar, sigara kullanımı, alkol kullanımı, PPI kullanıp kullanmadığı kullanıyorsa ne kadar zamandır kullandığına dair sorular sorulmuştur. Formun sonuna alınan örneklerden elde ettiğimiz biyokimya test sonuçları not edilmiştir.

Hastaların kendi bildirimleri ile ilaç kullanımına uyumunu değerlendiren MMAS-8 ölçeği (EK-2) 8 soru içermektedir. Bu ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması ve geçerliliği 2014 yılında Sayiner tarafından diyabet hastaları için gerçekleştirilmiştir.. Sorulara yanıtlar Evet/Hayır olarak cevaplandırılmıştır. İlk 4 soru ve 6. 7. sorularda Evet 0 puan, Hayır 1 puan; 5.soruda Evet 1 puan ve Hayır 0 puandır 8. soruda Hiç/nadiren seçeneği 1 puan diğer şıklar 0 puan olarak değerlendirilmiştir. Toplamda alınan puan <6 ise düşük uyum, 6-7 ise orta uyum, tam puan yani 8 ise yüksek uyum olarak nitelendirilmiştir.

Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla, Türkçeye çevrilen Standardize Mini Mental Test (SMMT) (EK-3) kullanılmıştır. 2002 yılında Güngen ve ark. tarafından ülkemize uyarlanmıştır. SMMT en az 5 yıl eğitim alanlara yapılmıştır. Daha düşük eğitim seviyesi olanlar için Babacan-Yıldız ve ark. tarafından geçerliliği ve güvenilirliği çalışması yapılmış Eğitimsizler için Modifiye Edilmiş Mini Mental Test (MMSE-E) (EK-4) kullanılmıştır. Burada katılımcılara beş başlık altında toplamı 30 puan edecek şekilde sorular sorulmaktadır. Yönelim toplam 10, kayıt hafızası toplam 3, dikkat ve hesap yapma toplam 5, hatırlama toplam 3 ve lisan toplam 9 puandan oluşmaktadır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın mevcut bulguları kullanılarak elde edilen gücü hesaplamak için sonsal güç analizi yapılmıştır. PPI(+) grubunda (n=172) ortalama glukoz düzeyi $97,19 \pm 9,76$ (mg/dL), PPI(-) (n=144) grubu için ise $100,24 \pm 10,24$ (mg/dL) olarak hesaplanmış ve ilgili etki büyüklüğü değeri ise $d= 1,22$ olarak belirlenmiştir. Hesaplanan etki büyüklüğü değeri, kullanılarak toplamda $n=316$ birim olacak şekilde, tip I hatanın %5 seviyesinde kabul edildiği çalışmamızdan elde edilen güç değeri $> \%95$ olarak belirlenmiştir. Ek olarak, çalışmamızda SMMT toplam ölçek puanı ve BUN düzeyi arasında raporladığımız

korelasyon katsayısı değeri kullanılarak ikinci bir deneysel güç analizi yapılmıştır. Analizde $r=-0,16$ değeri ve $n=316$ birim için çalışmamızın gücünün %87 seviyesinde olduğu belirlenmiş olup analizler G*Power (Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods, 39, 175-191.) programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenler, normal dağılıma uygunluk göstermeleri durumunda ortalama \pm standart sapma; normal dağılıma uygunluk göstermemeleri durumunda ise medyan (çeyreklikler arası fark) değerleriyle ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında normal dağılıma uygunluk gözlenmemesi durumunda Mann Whitney U testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ise bağımsız örneklem için t-testi kullanılmıştır. Çalışma grupları arasında ikiden fazla grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiş olup, gruplar arasında karşılaştırmalarında ise ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Ölçek puanları, yaş ve BMI ölçümleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Morisky ve SMMT ölçeklerinin iç tutarlılığı KR-20 katsayısı ile incelenmiş olup Morisky ölçeği için $\alpha=0,79$ ve SMMT ölçeği için ise $\alpha=0,74$ bulunmuştur. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo-1 de gruplar arasında sosyodemografik özelliklere ait yapılan karşılaştırmalar raporlanmıştır.

Tablo-1: Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	PPI(+) (n=172)	PPI(-) (n=144)	p-değeri
Yaş (yıl)	70(7)	69,5(8)	0,691 ^a
BMI	27,49(5,9)	28,39(6,38)	0,234 ^a
Cinsiyet (K/E)	108/64	81/63	0,238 ^b
Gelir Durumu			
<2500 TL	43(%25)	29(%20,10)	
2500 TL -7500 TL	114(%66,30)	108(%75)	0,188 ^b
>7500 TL	15(%8,70)	7(%4,90)	
Medeni Durum			
<i>Evli</i>	113(%65,70)	98(%68,10)	
<i>Bekar</i>	5(%2,90)	1(%0,70)	0,510 ^c
<i>Ayrılmış</i>	4(%2,30)	5(%3,50)	
<i>Dul</i>	50(%29,10)	40(%27,80)	
Eğitim Durumu			
<i>Lise altı</i>	164(%95,40)	130(%90,20)	
<i>Lise</i>	4(%2,30)	7(%4,90)	0,211 ^b
<i>Lise üstü</i>	4(%2,30)	7(%4,90)	
Meslek			
<i>Çalışıyor</i>	28(%16,30)	26(%18,10)	0,676 ^b
<i>Çalışmıyor</i>	144(%83,70)	118(%81,90)	

Veriler medyan(çeyreklikler arası fark) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi. b: Ki-Kare Testi, c: Fisher-Freeman-Halton Testi

Tablo-1 incelendiğinde yaş dağılımına göre PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir (p=0,691). BMI düzeyi de gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (p=0,234). Ek olarak gruplar arasında cinsiyet dağılımına göre de farklılık bulunmamakta idi (p=0,238). Gelir düzeyine göre de PPI ilaç kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında farklılık göstermezken (p=0,188), medeni duruma

göre de gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0,510$). Eğitim düzeyi ve çalışma durumuna göre de gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,211$ ve $p=0,676$).

PPI ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında kronik hastalık görülme oranlarına göre yapılan karşılaştırmalar tablo-2 de verilmiştir.

Tablo-2 incelendiğinde hipertansiyon görülme oranı bakımından çalışma grupları arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p=0,016$). PPI (+) grubundaki hastaların %67,40'ında hipertansiyon gözlenirken, PPI (-) grubunda ise bu oran %54,20 olarak belirlenmiş olup, PPI (+) grubunda hipertansiyon görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Astım/Koah görülme oranına göre ise çalışma grupları arasında fark bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0,572$).

Kronik Hastalık	PPI(+) (n=172)	PPI(-) (n=144)	p-değeri^b
Hipertansiyon	116(%67,40)	78(%54,20)	0,016
Astım/KOAH	19(%11,10)	19(%13,20)	0,572
Hiperlipidemi	26(%15,10)	8(%5,60)	0,006
SVH	8(%4,70)	5(%3,50)	0,599
Romatolojik	9(%5,20)	7(%4,90)	0,881
Kardiyak	26(%15,10)	18(%12,50)	0,503
Diğer	48(%27,90)	46(%31,90)	0,434

Tablo-2: PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında kronik hastalık dağılımlarının karşılaştırılması

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

b: Ki-Kare testi

Hiperlipidemi görülme oranına göre de gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p=0,006$). PPI (+) grubunda hiperlipidemi görülme oranı %15,10 ve PPI (-) grubunda ise %5,60 olup, PPI kullanan hastalarda hiperlipidemi görülme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. SVH, romatolojik hastalık, kardiyak ve diğer hastalıklara ait görülme

oranlarına göre ise PPI kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,599$, $p=0,881$, $p=0,503$ ve $p=0,434$).

Çalışmaya alınan hastaların alkol ve sigara kullanım alışkanlıklarına göre karşılaştırılması tablo-3 de verilmiştir.

	PPI(+) (n=172)	PPI(-) (n=144)	p değeri
Sigara			
<i>İçiyor</i>	9(%5,20)	6(%5,30)	
<i>Bırakmış</i>	36(%20,90)	25(%17,40)	0,629 ^b
<i>Kullanmıyor</i>	127(%73,80)	113(%78,50)	
Yılda kaç paket*	25(22,5)	30(29)	0,659 ^a
Alkol			
<i>Kullanıyor</i>	4(%2,30)	3(%2,10)	
<i>Kullanmıyor</i>	168(%97,70)	141(%97,90)	>0,99 ^d

Tablo-3: Sigara ve alkol kullanımına göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar

Veriler medyan(çeyreklikler arası fark) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

**: Sigara kullanan ve bırakmış n=76 hasta üzerinden hesaplanmıştır*

a: Mann-Whitney U Testi. b: Pearson Ki-Kare Testi. d: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Tablo-3 incelendiğinde sigara kullanım alışkanlığına göre çalışma grupları arasında farklılık olmadığı görülmektedir ($p=0,629$). Sigara kullanan ve bırakmış olan hastaların ($n=76$) yılda tükettikleri paket sayısına göre de gruplar arasında fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,659$). Benzer olarak alkol kullanımının da gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,642$).

PPI kullanan ve PPI kullanmayan hastalar arasında biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırılması ise tablo-4 de raporlanmıştır.

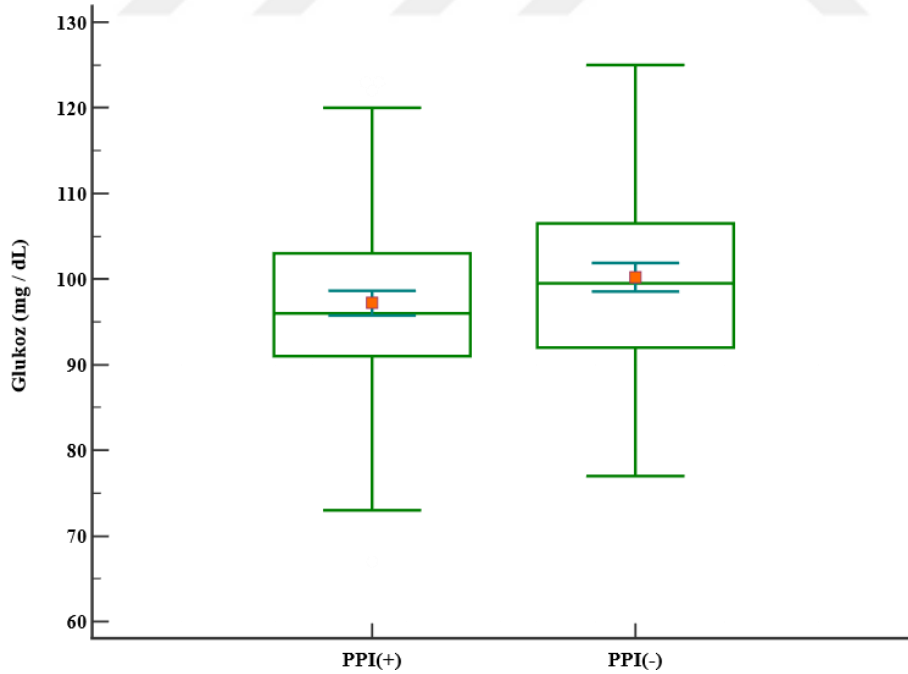
Tablo-4: Biyokimyasal Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması

	PPI(+) (n=172)	PPI(-) (n=144)	p değeri
Glukoz (mg/dL)	97,19±9,76	100,24±10,24	0,007^e
İnsülin (uU/mL)	10,9(7,10)	10,3(8,02)	0,740 ^a
HbA1c	5,84±0,33	5,84±0,37	0,959 ^e
BUN (mg/dL)	34(14)	34(13,75)	0,253 ^a
Kreatinin (mg/dL)	0,89(0,32)	0,85(0,29)	0,315 ^a
HOMA-IR (mg/dL)	2,53(1,86)	2,58(2,23)	0,349 ^a
İnsülin Direnci	87(%50,60)	78(%54,20)	0,525 ^b

Veriler ortalama ± standart sapma.medyan(çeyreklikler arası fark) olarak ifade edilmiştir.

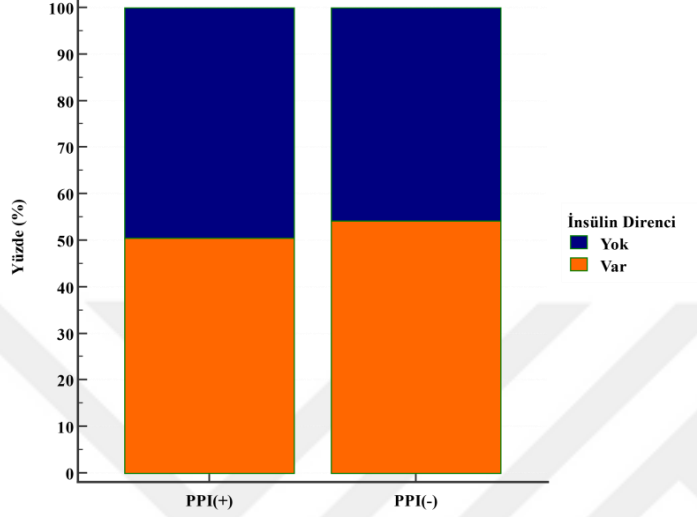
a: Mann-Whitney U Testi, b: Pearson Ki-Kare Testi, e: Bağımsız Örneklem t Testi

Tablo-4 incelendiğinde gruplar arasında glukoz düzeyine göre farklılık olduğu görülmektedir (p=0,007). PPI(+) grubunda ortalama glukoz düzeyi 97,19 mg/dL ve PPI (-) grubunda ise 100,24 mg/dL olarak belirlenmiş olup, PPI (+) grubunda yer alan hastaların ortalama glukoz düzeyinin daha düşük olduğu saptanmıştır (figür -1).



Figür-1: PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında glukoz ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,007)

İnsülin, HbA1c, BUN, kreatinin ve HOMA-IR düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir (sırasıyla p=0,740, p=0,959, p=0,253 ve p=0,315). Yine, insulin direnci görülme oranlarına göre de gruplar arasında farklılık bulunmamaktaydı (figür-2, p=0,525).



Figür-2: İnsülin direnci dağılımına göre PPI(+) ve PPI(-) gruplarının karşılaştırılması (p=0,525)

Biyokimyasal ölçümlerin SMMT ölçeği üzerinden hesaplanan toplam ölçek puanı ile arasındaki ilişkiler tablo-5 de raporlanmıştır

Tablo-5: Biyokimyasal Parametrelerin SMMT Puanı ile ilişkisinin incelenmesi

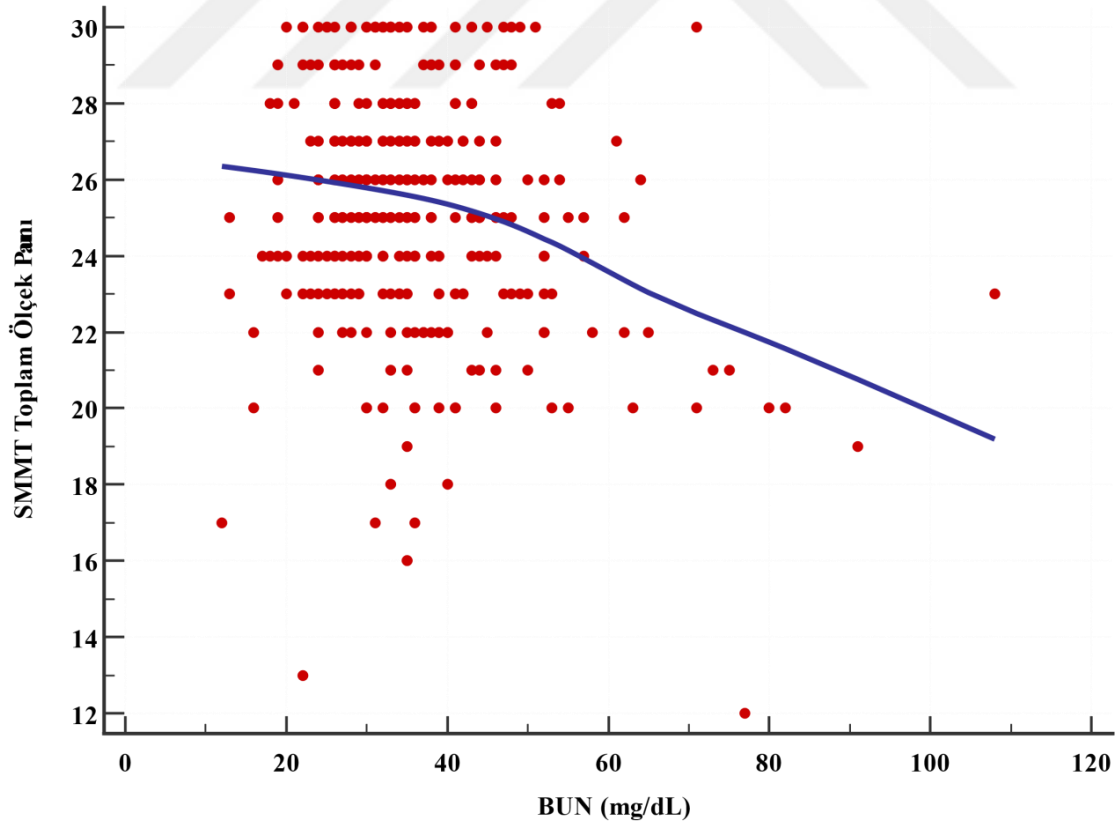
(n=316)	SMMT Puanı	
Glukoz (mg/dL)	r_s	0.066
	p	0.242
İnsülin (uU/mL)	r_s	-0.107
	p	0.057
HbA1c	r_s	0.025
	p	0.659
BUN (mg/dL)	r_s	-0.161
	p	0.004
Kreatinin (mg/dL)	r_s	0.077
	p	0.172
HOMA-IR (mg/dL)	r_s	-0,09
	p	0,132

r_s: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo-5 incelendiğinde, SMMT toplam puanı ile BUN değeri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir ($r_s=-0,14$; $p=0,004$). Analiz sonucuna göre BUN düzeyinde gözlenecek artış ile birlikte SMMT ölçeğinden elde edilecek toplam puanda azalma, buna karşın BUN düzeyinde gözlenecek olan azalmanın ise SMMT ölçeği üzerinden elde edilecek olan toplam ölçek puanında artma yönünde etki edeceği öngörülmektedir (figür-3).

Glukoz, insülin, HbA1c, kreatinin ve HOMA-IR düzeyleri ile SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İnsülin direnci gözlenen ($n=165$) ve gözlenmeyen ($n=151$) hastalar arasında SMMT puanına göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir ($p=0,241$). İnsülin direnci gözlenen hasta grubunda medyan SMMT puanı 25(4) ve insülin direnci gözlenmeyen hastalarda ise 26(5) olarak hesaplanmıştır.



Figür-3: BUN düzeyi ile SMMT toplam ölçek puanı arasındaki ilişki ($r_s=-0,14$; $p=0,004$).

Tablo-6, çalışma grupları arasında SMMT ölçeği toplam puanının ve alt ölçek puanlarının karşılaştırılmasını içermektedir.

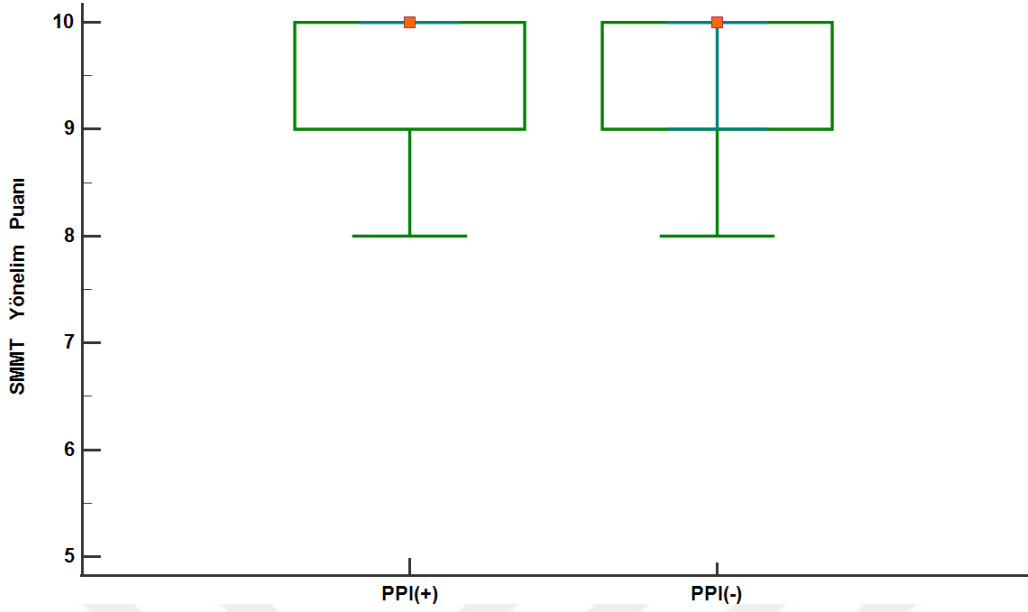
Tablo-6: SMMT ölçek puanlarının gruplar arasında karşılaştırılması

SMMT	PPI(+) (n=172)	PPI(-) (n=144)	p değeri ^a
<i>Toplam</i>	25(5)	25(5)	0,830
<i>Yönelim</i>	10(1) 9,48(±0,89)	10(1) 9,31(±0,91)	0,025
<i>Kayıt Hafızası</i>	3(0)	3(0)	0,232
<i>Dikkat & Hesap Yapma</i>	3(3)	3(3)	0,692
<i>Hatırlama</i>	2(1)	2(1)	0,879
<i>Lisan</i>	8(2)	8(2)	0,800

Veriler medyan(çeyreklikler arası fark) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

Tablo-6 incelendiğinde SMMT ölçeği toplam puanı bakımından gruplar arasında farklılık bulunmadığı görülmektedir ($p=0,830$). Yönelim alt boyutundan elde edilen ölçek puanının ise PPI (+) grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,025$). SMMT ölçeğinin diğer alt boyutları olan kayıt hafızası, dikkat & hesap yapma, hatırlama ve lisan alt boyutlarından elde edilen ölçek puanları ise PPI kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Figür-4: PPI(+) ve PPI(-) grupları arasında SMMT yönelim puanlarının karşılaştırılması (p=0,07)

Tablo-7, çalışmaya katılanların sosyodemografik özellikleri arasında SMMT toplam ölçek puanı bakımından yapılan karşılaştırmaları içermektedir.

Tablo-7 incelendiğinde, yaş ile SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r_s=-0.23$; $p<0,001$). Benzer şekilde BMI düzeyi ile de SMMT toplam ölçek puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r_s=-0.24$; $p<0,001$). Yaş ve BMI düzeylerinde gözlenecek artış ile birlikte SMMT ölçeğinden elde edilecek olan toplam puanda azalma gözlenmesi; ek olarak ilgili değişkenlerin düzeylerinde gözlenecek olan azalmanın ise SMMT ölçeğinden hesaplanacak toplam puana artış yönünde etki etmesi öngörülmektedir.

Tablo-7: Katılımcıların genel özellikleri ile SMMT Puanı arasındaki ilişki

(n=316)	SMMT Puanı	p değeri
Yaş (n=316)	$r_s = -0,231$	<0,001
BMI (n=316)	$r_s = -0,238$	<0,001
Cinsiyet		
<i>Erkek (n=127)</i>	26(5)	0,830 ^a
<i>Kadın (n=189)</i>	25(4)	
Gelir Durumu		
<i><2500 TL (n=72)</i>	24(4,75)	<0,001^f
<i>2500 TL -7500 TL (n=222)</i>	26(4)	
<i>>7500 TL (n=22)</i>	27,5(6)	
Medeni Durum		
<i>Evli (n=211)</i>	26(4)	0,001^f
<i>Bekar (n=6)</i>	25,5(8)	
<i>Ayrılmış (n=9)</i>	28(4,50)	
<i>Dul (n=90)</i>	24(5)	
Eğitim Durumu		
<i>Lise altı (n=294)</i>	25(4)	<0,001^f
<i>Lise (n=11)</i>	28(3)	
<i>Lise üstü (n=11)</i>	30(2)	
Meslek		
<i>Çalışıyor (n=54)</i>	26(5)	0,978 ^a
<i>Çalışmıyor (n=262)</i>	25(5)	

Veriler medyan(çeyreklikler arası fark) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, f: Kruskal Wallis Testi, r_s : Spearman Korelasyon Katsayısı

SMMT ölçeğinden elde edilen toplam ölçek puanının cinsiyete göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,830$). Buna karşın, SMMT toplam ölçek puanı gelir durumuna göre farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Gelir düzeyi 2500 TL altı olan hastalarda medyan ölçek puanı 24, 2500 TL -7500 TL arası gelire sahip olduğunu belirten hastalarda 26 ve 7500 TL üzeri gelir düzeyine sahip olduğu belirlenene hasta grubunda ise SMMT ölçeği üzerinden hesaplanan toplam ölçek puanının medyan değeri 27,5 olarak belirlenmiştir.

Farklılığı meydana getiren gelir düzeyini ya da düzeylerini belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerde 2500 TL-7500 TL arası ve 7500 TL üzeri gelire sahip olan katılımcıların medyan SMMT puanlarının, 2500 TL altı gelire sahip katılımcılara göre daha yüksek (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$), Gelir düzeyi 2500 TL-7500 TL arası olan katılımcılar ve 7500 TL üzeri geliri olduğunu bildiren katılımcılar arasında toplam ölçek puanına göre farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0,134$).

Çalışmaya katılanların medeni durumlarına göre SMMT ölçeği üzerinden hesaplanan toplam ölçek puanları farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Evli olan katılımcıların medyan SMMT puanı 26, bekar katılımcıların 25,50, eşinden ayrı yaşayan katılımcıların 28 ve dul katılımcıların ise 24 olarak hesaplanmıştır. Farklılığı meydana getiren katılımcı grubunu belirlemeye yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde evli ve eşinden ayrı olarak yaşayan katılımcıların medyan ölçek puanlarının dul olan katılımcılara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,034$). Yapılan diğer alt grup karşılaştırmalarında ise ölçek puanlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların eğitim düzeyine göre de SMMT ölçeği üzerinden hesaplanan toplam ölçek puanının farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,001$). Lise altı eğitim seviyesine sahip katılımcıların medyan ölçek puanı 25, lise mezunu katılımcıların 28 ve lise üzeri eğitim seviyesine sahip katılımcıların ise 30 olarak hesaplanmıştır. Yürütülen alt grup analizlerinde lise mezunu katılımcılar ile eğitim seviyesi lise üzeri olarak belirlenen katılımcıların medyan SMMT puanlarının, eğitim seviyesi lise altı olan katılımcılardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,047$ ve $p<0,001$). Ek olarak lise üzeri eğitim seviyesine sahip katılımcı grubunun da medyan ölçek puanının, lise düzeyinde eğitim aldığı belirten katılımcılara göre de daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma durumlarına göre de SMMT ölçeği üzerinden hesaplanan toplam ölçek puanının farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,978$).

PPI kullanan kullanan hastalarda morisky ve SMMT ölçeği üzerinden hesaplanan toplam ölçek puanları arasındaki ilişki tablo-8 de verilmiştir.

Tablo-8: Morisky puanı ve SMMT puanı arasındaki ilişki

n=172	Morisky Puan	
	r_s	p
SMMT Puanı	0,022	0,770

r_s: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo-8 incelendiğinde, PPI (+) tanısı olan hastalar için Morisky toplam ölçek puanı ile SMMT toplam ölçek puanı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p=0,770).

Tablo-9, PPI (+) tanısı olan hastaların sosyodemografik özelliklerine göre Morisky toplam ölçek puanına ait karşılaştırmaları içermektedir.

Tablo-9: Katılımcıların genel özellikleri ile Morisky Puanı karşılaştırılması

	Morisky Puanı	p değeri
Yaş (n=172)	$r_s = 0,02$	0,818
BMI (n=172)	$r_s = -0,05$	0,549
Cinsiyet		
<i>Erkek (n=64)</i>	4(4)	0,155 ^a
<i>Kadın (n=108)</i>	5(4)	
Gelir Durumu		
<2500 TL (n=43)	4(3)	0,422 ^f
2500 TL -7500 TL (n=114)	5(4,25)	
>7500 TL (n=15)	4(3)	
Medeni Durum		
<i>Evli (n=113)</i>	4(4)	0,439 ^f
<i>Bekar (n=5)</i>	5(7,5)	
<i>Ayrılmış (n=4)</i>	6,5(2,5)	
<i>Dul (n=50)</i>	5(3,25)	
Eğitim Durumu		
<i>Lise altı (n=164)</i>	4(4)	0,167 ^f
<i>Lise (n=4)</i>	6(3,5)	
<i>Lise üstü (n=41)</i>	6(2,75)	
Meslek		
<i>Çalışıyor (n=28)</i>	5(4)	0,348 ^a
<i>Çalışmıyor (n=144)</i>	4(4)	

Veriler medyan(çeyreklikler arası fark) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U testi, f: Kruskal Wallis testi, r_s: Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo-9 incelendiğinde PPI kullanan hasta grubu içerisinde yapılan analizler sonucunda Morisky ölçeğinden elde edilen toplam puan ile yaş ve BMI düzeyi arasında ilişki gözlenmezken; ölçek puanının cinsiyet, gelir durumu, medeni durum, eğitim seviyesi ve hastanın çalışma durumuna göre de farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SMMT toplam puanı ile BUN değeri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. PPI (+) grubunda yer alan hastaların ortalama glukoz düzeyinin PPI (-) grubundaki hastalara oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde PPI kullanan grupta hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme oranı daha fazla idi. SMMT ölçeği toplam puanı bakımından PPI grupları arasında farklılık bulunmadığı tespit edildi. Yaş ile SMMT puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. BMI düzeyi ile de SMMT puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. 2500 TL-7500 TL arası ve 7500 TL üzeri gelire sahip olan katılımcıların medyan SMMT puanlarının, 2500 TL altı gelire sahip katılımcılara göre daha yüksekti. Eğitim seviyesi lise üzeri olarak belirlenen katılımcıların medyan SMMT puanlarının, eğitim seviyesi lise altı olan katılımcılardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Evli ve eşinden ayrı olarak yaşayan katılımcıların medyan ölçek puanlarının dul olan katılımcılara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. PPI (+) tanısı olan hastalar için Morisky toplam ölçek puanı ile SMMT toplam ölçek puanı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Glukoz, insülin, HbA1c, ve HOMA-IR düzeyleri ile SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Çalışmamızda SMMT toplam puanı ile BUN değeri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Mısırdaki yapılan bir araştırmada bizim çalışmamızla aynı yönlü sonuçlar elde edilmiştir. Serum kreatinin ve BUN değerleri yüksek olan hastalar normal olan hastalara göre bilişsel yönden zayıf bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kronik böbrek hastaları, böbrek rahatsızlığı olmayanlara göre bilişsel yönden güçsüz bulunmuştur (44). 2018 yılında böbrek yetmezliği sebebiyle hastanede yatan hastalarda yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliği olan hastaların kontrol grubuna göre SMMT puanları anlamlı düzeyde düşük bulunmuş. Hastaların böbrek yetmezliği nedeniyle kreatinin ve BUN değerleri de kontrol grubuna göre yüksek olarak tespit edilmiştir (45). 2017 de Çin’de yayınlanan bir araştırmada ise vasküler demansı olan ve olmayan iki grup hastanın bazı biyokimyasal testleri ile SMMT puanları karşılaştırılmış. Bizim çalışmamızın aksine, hem her iki grup arasında hem de demanslı hastalar arasında SMMT puanı ile BUN değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (46). 2020 yılında çift merkezde 180 hemodiyaliz hastası ile yapılmış bir araştırmada çalışmamızla benzer olmayan şekilde SMMT puanları ile BUN

değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (47). Literatürdeki örneklerden de anlaşılacağı üzere demans ve böbrek fonksiyonları ilişkisi üzerinden bir konsensus yoktur.

Çalışmamızda PPI kullanan gruptaki hastaların ortalama glukoz düzeyleri kullanan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. İnsülin, HbA1c, BUN, kreatinin ve HOMA-IR düzeylerinin gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir. Hove ve arkadaşlarının 2013 yılında 41 Tip 2 DM'li hastada yaptığı randomize, çift kör, plasebo prospektif bir çalışmada 12 hafta boyunca tedavilerineesomeprazol eklenen grupta eklenmeyen grup arasında insülin sekresyonu ve glukoz seviyeleri açısından iyileşme gösterilememiştir (48). Güney Korede (2015) yapılan bir çalışmada hastanede tedavi gören DM hastalarında tedavilerine ek olarak 6 ay PPI tedavisi yapılmış. Tedaviden önce ve sonra ölçülen HBA1C seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (49). Sanchez-Garcia ve ark. T2DM hastalarında glukoz ve insülin metabolizmasının PPI kullanımına bağlı olarak nasıl etkilendiğini bir meta analiz çalışması yaparak araştırmışlar. PPI kullanımının T2DM olan hastalarda glukoz ve insülin düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (43).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada aside bağlı rahatsızlıkları nedeniyle Pantoprazol kullanan T2DM tanısı olan ve olmayan iki hasta grubu 12 hafta boyunca takip edilmiş. Takipler sonucunda her iki grupta da açlık kan glukozu ve HBA1C düzeylerinde anlamlı düşüş tespit edilmiş (50). 2015 yılındaki başka bir çalışmada pantoprazolün T2DM li hastalarda insülin üzerine etkileri araştırılmış. Toplam insülin düzeyleri ve HBA1C seviyesinde düşüş tespit edilmiş (51). Kuzey Hindistan' da 2018 yılında 3. Basamak hastanede yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada yine pantoprazolün glisemik kontrol üzerine etkileri araştırılmış. Tedavilerine 24 hafta boyunca 40 mg pantoprazol eklenen DM hastalarının hem açlık hem de post prandial glukoz düzeylerinde ve HBA1C seviyelerinde önemli düşüşler olduğu görülmüştür (52).

Randomize girişimsel klinik bir çalışmada omeprazolün metforminle birlikte glisemik kontrol üzerine etkisi araştırılmış. Başka komorbiditesi bulunmayan 80 T2DM hastası 40 ar kişilik iki gruba ayrılmış. Bir grup sadece metformin alırken diğer grup metformin ve omeprazol kullanmış. Üç ay sonunda Omeprazol kullanan grupta açlık kan glukozu ve HBA1C değerleri anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur (53). 2013 te hastane kayıtları kullanılarak yapılan kesitsel bir çalışmada diyabet tedavisine ek olarak PPI kullanmış ve kullanmamış hastaların HBA1C değerleri karşılaştırılmış ve kullanmış olan

grubun HBA1C değerlerinin % 0.6 kadar daha düşük olduğu tespit edilmiştir (54). Diğer çalışmalardan farklı olarak 2020 deki bir yayında düzenli PPI kullanımının T2DM için artmış bir risk oluşturduğu ve kullanım süresi arttıkça da riskin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmanın yine diğer çalışmalardan ayrılan bir yönü ise T2DM tanılı olmayan kişilerde yapılmış ileriye dönük bir analiz olmasıdır (55). PPI ların glukoz ve insülin metabolizmasına etkilerinin araştırılmasında genellikle T2DM hastaları üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamız gibi T2DM tanısı olmayan hastalar üzerinde yapılmış çalışmalar oldukça azdır. Bu konuda daha net sonuçlar için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PPI kullanan hasta grubunda hipertansiyon görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde PPI kullanan hastalarda kullanmayanlara göre hiperlipidemi görülme oranı da yüksek olarak bulunmuştur. 2017 yılında yapılan bir araştırmada bizim çalışmamıza benzer olarak PPI kullanan hastalarda kullanmayanlara oranla total Kolesterol, LDL ve Apo B düzeyleri yüksek bulunmuştur (56). 2016 da İsviçre de yapılan bir araştırmada uzun süreli PPI kullanımının kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da PPI kullanan grupta her ne kadar diğer kardiyak hastalıklar açısından fark bulunmamış olsa da hipertansiyon görülme sıklığı yüksek bulunmuştur (57). Yine 2013 yılına ait başka bir çalışmada PPI ların çeşitli mekanizmalarla endotel hasarını arttırdığına ve dolayısıyla kardiyak hastalıklar, ateroskleroz açısından kullanımlarının riskli olduğuna değinilmiştir (58). PPI kullanımının kardiyak hastalıklar ve lipid metabolizması üzerine yapılan çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir.

PPI kullanımının son yıllarda çok artmasıyla birlikte, demansla ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Literatür tarandığında bu çalışmaların sonuçlarının birbirleri ile tutarlı olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda PPI kullanan ve kullanmayan gruplar arasında SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan bakımından farklılık bulunmadığı görülmektedir. 2020 yılında Amerikan Gastroenteroloji Dergisinde yayınlanan bir araştırmada 2019 yılına kadar yapılmış olan PPI kullanımı ve demans ilişkisini araştıran 11 gözlemsel çalışma ele alınarak incelenmiş ve sonuç olarak bu ilişkiyi destekleyen kanıt bulunamamıştır (59). Galler bölgesinde yapılan Eylül 2020 de yayınlanan kohort çalışmasında geçmişteki elektronik sağlık verileri kullanılarak PPI reçete edilmiş ve edilmemiş iki çalışma grubu karşılaştırılmış. Önceden demans, bilişsel bozukluk, deliryum

tanıları olanlar dışlanmış. Sonuç olarak büyük ölçekli, çok merkezli sağlık verilerini kullanan bu çalışma, PPI kullanımı ile artan demans riski arasındaki ilişkiyi doğrulayamamıştır (60). 2020 yılında Avraham ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada yılda 11 den fazla omeprazol reçete edilmiş 65 yaş üstü kişiler kronik kullanıcı olarak değerlendirilmiş. Çalışmaya 48632 kişi dahil edilmiş. PPI kullanımının ve ayrıca kronik olarak PPI kullanımının demans ve bilişsel bozukluk gelişmesi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (61).

Kasım 2020 yılında yayınlanan Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veritabanından (NHIRD) önceden demans öyküsü olmayan 1 Ocak 2000 ve 31 Aralık 2005 tarihleri arasında PPI reçete edilen ve edilmeyen 65 yaş üstü 13168 hasta tespit edilip 2013 yılına kadar takipleri yapılmıştır. Sonuç olarak PPI kullanıcıları, kullanmayanlara kıyasla önemli ölçüde yüksek demans riskine sahip olduğu gösterilmiş (62). Torres-Bondia ve ark. İspanya sağlık verilerini kullanarak 2020 de yayınladığı retrospektif kohort çalışmasından elde edilen neticeye göre PPI kullananlarda AH görülme oranı kullanmayanlara göre yüksek değildi; ancak AH dışı demans insidansında hafif bir artış olduğu görülmüş (63). Bu konuda yayınlanmış en yeni çalışmadan çıkan sonuç ise PPI başlanmış olmasının ve zamanla değişen PPI kullanımının genel demans riskini arttırabileceği yönündedir. Şubat 2022 de Avrupa Nöroloji Dergisinde çıkan bu çalışmada Almanya'da yaşayan 40 yaş üstü PPI kullanan ve kullanmayan 56576 kişinin sağlık kayıtları 10 yıl boyunca incelenmiştir (64). PPI kullanımı ile genellikle demans arasındaki ilişki araştırılmış, akut bilişsel bozukluk gelişimi konusunda çok sayıda araştırma yapılmamıştır. PPI kullanımının bilişsel bozukluk gelişimi ilişkisi üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda yaş ile SMMT toplam puanı arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptandı. SMMT ölçeğinden elde edilen toplam ölçek puanının cinsiyete göre farklılık göstermediği belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza paralel olarak yapılan birçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2013 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü 174 kişi çalışmaya dahil edilmiş. Yaştaki birimlik artışın SMMT puanlarında 0.734 lük bir azalma yaptığı görülmüş ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (65). Yine ülkemizden bir çalışmada Kars'ta 60 yaş üstü popülasyonda bilişsel işlev taraması için 1206 kişi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, bizle benzer şekilde yaş ilerledikçe SMMT puanının anlamlı olarak düştüğü, bulunmuş. Bizim

sonucumuzdan farklı olarak bu çalışmada kadınların puanlarının erkeklere oranla daha düşük olduğu saptanmış (66). Yine 2017 de Tokyo’da 65 yaş üstü kişilerde yapılan bir çalışmada yaş ile SMMT puanları arasında negatif yönlü bir ilişki bulunurken, eğitim düzeyi arttıkça SMMT puanlarının arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir (67).

Çalışmamızda BMI ile SMMT puanları arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. 2016 yılında yayınlanan bir meta-analiz, bizim çalışmamızın aksine orta yaştaki obezite ile ileri yaştaki demans arasında pozitif bir ilişki olduğunu, ancak 65 yaş üzerinde bunun tam tersi olduğunu göstermektedir (68). Lancet dergisinde yayınlanmış 2015 yılına ait retrospektif kohort çalışmasında orta yaş ve yaşlılıkta zayıf olmanın demans riskini arttırdığı gösterilmiştir (69). Şubat 2016 tarihli Güney Kore kökenli bir çalışmada obezitenin orta ve yaşlı nüfus arasında daha düşük bilişsel gerileme riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (70). Eskişehir’de yapılan 2017 tarihli Yanardağ ve ark. yaptığı araştırmaya huzurevinde kalan 60 yaş üstü 111 kişi dahil edilmiş. BMI nin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi bulunamamış (71). BMI düzeyleri normal olanlar genel olarak iyi ve dengeli beslenebilen, beslenme konusunda bilinçli, fiziksel yönden aktif olan kişilerdir. Bu kriterler açısından bakıldığında BMI normal olanların demanstan korunuyor olabileceği düşünülebilir. Ayrıca BMI, toplumlar arasındaki antropometrik farklılıklar, ek hastalıkların varlığı ve dolayısıyla kullanılan bazı ilaçlar gibi birçok durumdan etkilenmektedir. BMI nin bunama üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılammıştır. BMI ve bilişsel işlev bağlantılarının tam olarak anlaşılabilmesi yaşam boyu süren geniş bir bakış açısı gerektirir.

Çalışmamızda eğitim seviyesi arttıkça SMMT puanlarının da arttığı ayrıca evli ve eşinden ayrılmış olanların SMMT skorlarının dul olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Yapılan birçok araştırmada bulunan sonuçlar bizim sonuçlarımız ile paraleldir. Ülkemizde Afyonkarahisar’da Yaman ve ark. tarafından hastanede yatan 50 yaş üstü 106 hastada yapılan bir araştırmada eğitim düzeyi, SMMT puanı ve demans riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (72). Yine ülkemizden bir çalışmada Kars’ta 60 yaş üstü popülasyonda bilişsel işlev taraması için 1206 kişi değerlendirilmiştir. Eğitim düzeyi arttıkça SMMT puanlarının anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada bizimki ile benzer olarak eşini kaybetmiş olanlarda SMMT puanlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (66). 2001 yılında acil servise başvurusu bulunan 65 yaş üstü 300 hasta ile yapılan çalışmada eğitim düzeyi arttıkça SMMT puanlarının arttığı görülmüş.

Aynı çalışmada evli olanların SMMT toplam puanlarının dul olanlardan daha iyi olduğu tespit edilmiş. Her iki bulgu da bizim sonuçlarımız ile bağdaşmaktadır (73). Dış merkezli çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Feng ve ark. 2012 yaptığı bir çalışmada SMMT puanları artan yaşla azalmakta, alınan eğitim düzeyi ile artmaktaydı (74).

Çalışmamızda gelir düzeyi arttıkça SMMT ölçeğinden alınan puanların da arttığı gösterilmiştir. Literatürde çalışmamızda aynı sonuçları bulmuş yayınlar mevcuttur. Diker ve ark. Kocaeli'nde 1.Basamakta 65 yaş üstü kişilerde yaptığı bir araştırmada SMMT puanları beyaz yakalılarda, gelirini "iyi" olarak bildirenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (75). Yine 2012 de ülkemizde yapılan bir çalışmada düşük sosyo-ekonomik durum ve aile gelirinin demans riskini arttırdığı tespit edilmiştir (76). 2012 yılında hastanede yatan 65 yaş üstü 243 hastada yapılan bir çalışmaya göre bilişsel işlev bozukluğu görülme sıklığı ile düşük sosyo-ekonomik düzey arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (77). İzmir'de 2013 yılında yapılmış bir çalışmada geçmişte düzenli bir işi ve geliri olmayan kişilerde kognitif bozulmanın daha fazla olduğu gösterilmiştir (78). Tüm bu sonuçlardan elde edilen bilgilere göre, gelir düzeyleri arttıkça kişilerin daha sağlıklı, dengeli ve bilinçli beslenme imkânlarına ulaşmalarının kolay olduğu, ayrıca gelir düzeyi yüksek kişilerin genel olarak eğitim düzeylerinin ve dolayısıyla da sağlık okuryazarlıklarının yüksek olması nedeniyle hastalık durumunda hemen sağlık kurumlarına ulaştıkları ve erken dönemde sağlık hizmeti aldıkları sonucuna varılabilir. Gelir düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki pozitif ilişki bu nedenlere bağlanabilir.

Çalışmamızda glukoz, insülin, HbA1c, ve HOMA-IR düzeyleri ile SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Miura ve ark. 2007' de hastanede yatan 70 yaşlı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada HbA1C düzeylerinin artması ile SMMT puanları düşmekteydi (79). Shuba ve ark. DM' de bilişsel durumun değerlendirilmesi çalışmasında (2012) 60 hasta değerlendirilmiş. Çalışmada HbA1C ile kognitif bozukluklar arasında bir ilişki bulunamamıştır (80). Doroodgar ve ark. 512 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada (2019) SMMT puanları ile HbA1C arasında bir ilişki bulunamamıştır (81). Wang ve ark. 2017 de yayınladığı yaşlılarda Hafif Bilişsel Bozukluk(HBB) için bağımsız risk faktörleri olarak uzun süreli subklinik hiperglisemi ve hipoglisemi isimli çalışmasında HBB' nin tespitinde SMMT kullanılmış. Açlık kan şekeri, HbA1c ve ürik asitle SMMT puanları arasında bir korelasyon görülmemiştir (82). Tekin ve ark. 75 T2DM hastası ve 49 kontrol vakasından oluşan

çalışmasında kontrol grubundakilerin SMMT puanları diğer gruba göre daha yüksek bulunurken, T2DM li grup içerisinde de HbA1C değerleri yüksek olanların bilişsel fonksiyonlarının olumsuz şekilde etkilendiği tespit edilmiştir (83). Literatür tarandığında çalışmaların daha çok T2DM li hastalar ve demans üzerine yoğunlaşmış olduğu görülmektedir. T2DM tanısı olmayan hasta populasyonunda glukoz, HbA1C ve insülin gibi biyokimyasal belirteçlerin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri çok sayıda araştırmaya konu olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızla yapılan çalışmalar arasında HbA1C sonuçları arasındaki tutarsızlık bu nedenle olabilir.



6. KISITLILIKLARIMIZ

Bu çalışmaya 65 yaş üzeri DM tanısı olmayan Bursa Osmangazi Küplüınar Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı 316 hasta dahil edildi. Çalışmamızın tek merkezli olması kısıtlayıcı olabilir. COVID-19 salgını nedeniyle hasta sayımız sınırlı kalmıştır bu konuda araştırmamızı sınırlamaktadır.

Bilişsel fonksiyonları etkileyen fizyolojik, patolojik, psikolojik birçok etken bulunmaktadır. Ayrıca bu yaş grubunda birden fazla komorbit durum bulunabilir. Daha güvenilir sonuçlar için daha büyük örnekleme, tüm komorbit durumlar gözetilerek ileriye dönük çalışmalar yapılabilir.

Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla SMMT ve MMSE-E ölçeklerini kullandık. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için sadece ölçek kullanılmasını da kısıtlılıklarımız arasında değerlendirebiliriz. Çalışmamızda bilişsel fonksiyon bozukluklarının tanısını koymada, uzman klinisyen değerlendirmesine yer vermemiş olmamız kısıtlılıklarımız arasında sayılabilir.

Hastaları PPI kullanan ve PPI kullanmayan olarak iki grupta değerlendirdik. PPI kullanımı bilgilerine ise hasta beyanını baz alarak ve sistem üzerinde hasta reçetelerini kontrol ederek ulaştık. Bu durumda çalışmamızı sınırlamaktadır.

7. SONUÇ

Çalışmamızda SMMT toplam puanı ile BUN değeri arasında negatif yönlü anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Literatürde de demans ve böbrek fonksiyonları ilişkisi üzerinden bir konsensus yoktur.

Çalışmamızda PPI kullanan gruptaki hastaların ortalama glukoz düzeyleri kullanan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Literatürde T2DM hastalarında PPI kullanımının kan şekeri regülasyonuna olumlu etkileri araştırılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak T2DM tanısı olmayan hastalarda PPI kullanımının düşük glukoz seviyeleri ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Çalışmamızda PPI kullanan hasta grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme oranı yüksek olarak bulunmuştur. Literatürde, PPI'ların çeşitli mekanizmalarla endotel hasarını arttırdığına ve dolayısıyla kardiyak hastalıklar, ateroskleroz açısından kullanımlarının riskli olduğuna değinilmiştir. PPI kullanımının kardiyak hastalıklar ve lipid metabolizması üzerine yapılan çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir.

Bizim çalışmamızda PPI kullanan ve kullananmayan gruplar arasında SMMT ölçeğinden elde edilen toplam puan bakımından farklılık bulunmadığı görülmektedir. Literatürde çok merkezli geniş hasta katımlı araştırmalarda ve metaanalizlerde demans ile PPI kullanımı arasındaki araştırma sonuçları çelişkilidir. Bu konuda karıştırıcı faktörlerin ön plana çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda BMI ile SMMT puanları arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. Yüksek ve düşük BMI'nin beslenme problemleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Beslenme bozukluklarının bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemesi beklendiğinden hem obezite hem de malnutrisyon demans ile ilişkilidir. Çalışmamızda malnütrisyon katılımcı olmadığından artan BMI değerlerinin bozulan bilişsel fonksiyonlarla ilişkili bulunması doğaldır.

Sonuç olarak, T2DM tanısı olmayan yaşlı hastalarda insülin düzeyi, PPI kullanımı ve bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki yoktur. PPI kullanan hastalarda glukoz düzeyinin düşük olmasının, azalan mide asiditesinin sindirim enzimleri üzerine etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yükselen BUN değerleri ise bozulan bilişsel fonksiyonlarla ilişkili bulunmuştur. Aile hekimleri renal fonksiyonları bozulan hastalarda bilişsel bir gerileme de olabileceğini akılda tutmalıdırlar.

8. KAYNAKÇA

- 1- Diktaş Yerli, Gülbaşak/ Yaşlılık Dönemi Özellikleri Ve Yaşlılara Yönelik Sosyal Hizmetler/10.17719jistr.2017.1979/ Journal of International Social Research)
- 2- WHO. Active Ageing: A Policy Frame Work 2002.
- 3- TÜİK (2020a), Haber Bülteni: İstatistiklerle Yaşlılar 2019, Sayı: 33712.9
- 4-R. Peters, Ageing and the brain, Postgrad Med. J. 2006 Feb; 82(964): 84-88.)
- 5-Dr. Pervin K. İşeri, Dr. Hüsnü Efendi STED 2003.cilt 12.sayı.12)
- 6- Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment Expert Rev Neurother 2007; 7(4): 407–22.9)
- 7-Gürvit İH: Demans sendromu, Alzheimer hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. Nöroloji. Ed by Öge AE. İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti. 2004; 367-415.)
- 8-Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer Hastalığı. Geriatri 1998; 1(2): 63-67.)
- 9-Nilüfer Ertekin Taner, Alzheimer Hastalığının Genetiği: Son 20 Yılda Öğrenilen Dersler, Türk Nöroloji Dergisi 2010; 16: 1-11)
- 10- Marcos Vinicius Ferreira Silva et al., Alzheimer' s disease: risk factors and potentially protective measures, J Biomed Sci. 2019; 26: 33.)
- 11-Demir Özkay Ü. , Öztürk Y. , Can Ö. YAŞLANAN DÜNYANIN HASTALIĞI: ALZHEİMER HASTALIĞI. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2011; 18(1): 35-42
- 12-Serdar KESKEN,Alzheimer hastalığı, SSK TEPECİK HAST DERG1995 Vol. 5 No. 1).
- 13-M. Baki Yokeş, A. Nazlı Başak, Alzheimer Hastalığının Moleküler Biyolojisi, Türk Nöroloji Dergisi 2005; cilt 11 Sayı 3 Sayfa 201-222).
- 14- Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK, Prof. Dr. Shereen HUSSEIN, T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı; Demans Bakım Modeli Raporu, Kasım 2017).
- 15- Ahmet UYGUN, Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir, Güncel Gastroenteroloji 17/1
- 16- Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of Histamin H2 receptors. Nature 1972;236:385-90)
- 17- Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. Am Fam Physician. 2002;66(2):273-80).
- 18- Daniel S Strand et al. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review, Gut Liver. 2017)
- 19- De Korwin JD, Ducrotte P, Vallot T. New generation proton pump inhibitors: progress in the treatment of peptic acid diseases? Presse Med 2004;19:746-54.)

20. Marcel Yibirin, Diana De Oliveira, Roberto Valera, Andrea E. Plitt and Sophia Lutgen, Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use, *Cureus* 2021 Jan; 13(1): e12759
21. Leonardo Henry Eusebi, Stefano Rabitti, Maria Laura Artesiani, Dania Gelli, Marco Montagnani, Rocco Maurizio Zagari, et al., proton pump inhibitors: risk of long-term use, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16 January 2017, Volume 32, Issue 7, p.1295-1302).
- 22-N. Badiola, V. Alcalde, A. Pujol et al., “The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production,” *PLoS One*, vol. 8, no. 3, article e58837, 2013)
- 23- M. K. Fallahzadeh, A. Borhani Haghghi, and M. R. Namazi, “Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease?” *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 35, no. 2, pp. 125-126, 2010
- 24-M. R. Namazi and F. Jowkar, “A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors,” *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 33, no. 3, pp. 215–217, 2008].
- 25- V. Savarino, P. Dulbecco, and E. Savarino, “Are proton pump inhibitors really so dangerous?” *Digestive and Liver Disease*, vol. 48, no. 8, pp. 851–859, 2016.]
- 26- J. R. Lam, J. L. Schneider, W. Zhao, and D. A. Corley, “Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin seviyeleri vardı.
- 27- L. Lombardo, M. Foti, O. Ruggia, and A. Chiecchio, “Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 8, no. 6, pp. 504–508, 2010.]. Bu B₁₂ deficiency,” *JAMA*, vol. 310, no. 22, pp. 2435–2442, 2013.].
- 28- Gloria Ortiz-Guerrero, Diana Amador-Munoz, Carlos Alberto Calderon-Ospine, Daniel Lopez-Fuentes, and Mauricio Orlando Nava Mesa, proton pump inhibitors and dementia: physiopathological mechanisms and clinical consequences, *Neural Plast.* 2018; 2018: 5257285.).
- 29- R. Batchelor, J. F. Gilmartin, W. Kemp, I. Hopper, and D. Liew, “Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: a systematic review,” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 32, no. 8, pp. 1426–1435, 2017].
- 30- Yun Zhang, Mingming Liang, Chenyu Sun, Evelyn J. Song, Ce Cheng, Tingting Shi et al., proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies, *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Feb; 76(2): 139-147.
- 31-Salman Hussain, Ambrish Singh, Saima Zameer, Mohammad Chand Jamali, Harveen Baxi, Syed Obaidur Rahman et al., no association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: evidence from a meta-analysis, *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;35(1): 19-28.)
- 32-Peter FH, Karam JH, Saler PR. *Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus in “Basic and Clinical Endocrinology”*. 3 rd ed. Toronto: Prentice Hall International Inc; 1992).

- 33- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther* 2012; 136(1): 82-93.).
- 34-Correia SC, Santos RX, Perry G, et al. Insulinresistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev* 2011; 10(2): 264-73.).
- 35- Nelson TJ, Sun MK, Hongpaisan J, Alkon DL. Insulin, PKC signaling pathways and synaptic remodeling during memory storage and neuronal repair. *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 76-87.).
- 36- Gasparini L, Xu H. Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003; 26(8): 404-6. -)
- 37- De Ferrari GV, Inestrosa NC. Wnt signaling function in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 33(1): 1-12.)
- 38- Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997; 272: 19547-19553.)
- 39- Schubert M, Gautam D, Surjo D et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 3100-3105.)
- 40-Subbiah Pugazhenthii, Limei Qin, P. Hemachandra Reddy, common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes and Alzheimer's Disease, *Biochim Biophys Acta*. 2017 May.; 1863(5): 1037-1045).
- 41- Muhammad Ali Rajput, Fizzah Ali, Tabassum Zehra, Shahid Zafar, Gunesh Kumar, the effect of proton pump inhibitors on glycaemic control in diabetic patients, *J Taibah Univ Med Sci*. 2020 Jun; 15(3): 218-223.)
- 42- Ameena Benchamana, Hiroyuki Mori, Ormond A. MacDougald, Sunhapas Soodvilai, regulation of adipocyte differentiation and metabolism by lansoprazole, *Life Sci*. 2019 Dec 15; 239: 116897.).
- 43- Adriana Sanchez-Garcia, Mario Simental-Mendia, Luis E Simental-Mendia, effect of proton-pump inhibitors on glucose and insulin metabolism on patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Curr Pharm Desç* 2020; 26(32): 4007-4013.).
- 44- MS Amer, HA Refaat, MM Adel, SM Mousa Cognitive Function in Egyptian Elderly with Chronic Kidney Diseases *MIDDLE EAST JOURNAL OF PSYCHIATRY AND ALZHEIMERS*,VOL 1 ISSUE 1).
- 45- Yin, Y., Li, M., Li, C., Ma, X., Yan, J., Wang, T., ... & Jiang, G. (2018). Reduced white matter integrity with cognitive impairments in end stage renal disease. *Frontiers in psychiatry*, 9, 143.
- 46-Xu, Y., Wang, Q., Cui, R., Lu, K., Liu, Y., & Zhao, Y. (2017). Uric acid is associated with vascular dementia in Chinese population. *Brain and behavior*, 7(2), e00617).

- 47-Zhang, J., Tang, L., Hu, J., Wang, Y., & Xu, Y. (2020). Uric acid is associated with cognitive impairment in the elderly patients receiving maintenance hemodialysis—A two-center study. *Brain and behavior*, 10(3), e01542.).
- 48- Hove, K. D., et al. "Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind prospective placebo-controlled study." *Diabetologia* 56.1 (2013): 22-30).
- 49-Han N, Oh M, Park SM, Kim YJ, Lee EJ, Kim TK, Kim TN, Kwon MJ, Kim MK, Lee SH, Rhee BD, Park JH. The effect of proton pump inhibitors on glycated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2015 Feb;39(1):24-8).
- 50- Inci, F., Atmaca, M., Ozturk, M., Yildiz, S., Koceroglu, R., Sekeroglu, R., Ipekci, S. H., & Kebapcilar, L. (2014). Pantoprazole may improve beta cell function and diabetes mellitus. *Journal of endocrinological investigation*, 37(5), 449–454.
- 51- González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Mercado-Sesma, A. R., & Álvarez-Carrillo, R. (2015). Effect of pantoprazole on insulin secretion in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 108(1), e11-e13).
- 52- Agrawal PK, Chandra S, Jaiswal AK, Gautam A, Maheshwari PK. Study of the effect of pantoprazole on glycemic control of type-2 diabetes mellitus in tertiary care center and hospital in North India. *J Med Trop* 2018;20:1-5).
- 53- Ali, F., Khan, M., Aamir, K., & Mughal, M. A. (2017). Synergistic Effects of Omeprazole and Metformin on Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients. A Randomized Clinical Study. *Journal of the Dow University of Health Sciences (JDUHS)*, 11(1), 24–28).
- 54- Boj-Carceller, D., Bocos-Terraz, P., Moreno-Vernis, M., Sanz-Paris, A., Trincado-Aznar, P., & Albero-Gamboa, R. (2011). Are proton pump inhibitors a new antidiabetic drug? A cross sectional study. *World journal of diabetes*, 2(12), 217–220).
- 55- Yuan J, He Q, Nguyen LH, et al Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies *Gut* 2021;70:1070-1077).
- 56- Austin, G. L., Weiskopf, J. R., & Czwarnog, J. L. (2018). Association of proton pump inhibitor use with serum biomarkers of inflammation, insulin resistance, cardiovascular risk, and renal function. *Journal of clinical gastroenterology*, 52(8), 691-695.
- 57- Sukhovshin, R. A., & Cooke, J. P. (2016). How may proton pump inhibitors impair cardiovascular health?. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16(3), 153-161.
- 58- Ghebremariam, Y. T., LePendou, P., Lee, J. C., Erlanson, D. A., Slaviero, A., Shah, N. H., ... & Cooke, J. P. (2013). Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*, 128(8), 845-853.

- 59- Khan, M. A., Yuan, Y., Iqbal, U., Kamal, S., Khan, M., Khan, Z., ... & Howden, C. W. (2020). No association linking short-term proton pump inhibitor use to dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(5), 671-678).
- 60- Cooksey, R., Kennedy, J., Dennis, M. S., Escott-Price, V., Lyons, R. A., Seaborne, M., & Brophy, S. (2020). Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *Plos one*, 15(9), e0237676).
- 61- Weiss, A., Gingold-Belfer, R., Boltin, D., Beloosesky, Y., Koren-Morag, N., Meyerovitch, J., ... & Schmilovitz-Weiss, H. (2021). Chronic Omeprazole use in the elderly is associated with decreased risk of dementia and cognitive decline. *Digestive and Liver Disease*.
- 62- Chen, L. Y., Lin, H. J., Wu, W. T., Chen, Y. C., Chen, C. L., Kao, J., ... & Sun, C. A. (2020). Clinical use of acid suppressants and risk of dementia in the elderly: a pharmaco-epidemiological cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 8271.
- 63- Torres-Bondia, Francisco, et al. "Proton pump inhibitors and the risk of Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias." *Scientific reports* 10.1 (2020): 1-9).
- 64- Ahn N, Nolde M, Günter A, et al. Simulating target trial of proton pump inhibitors and dementia risk using demand data. *Eur J Neurol*. 2022;00:1–9.doi:10.1111/en.15284).
- 65-Onat, Ş. S. (2013). Yaşlıda sosyodemografik özellikler ve kognitif yaşam kalitesine etkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi* , 19 , 69-73)
- 66-KARATAY, G., AKTAŞ, B., & ERDAĞI ORAL, S. E. M. R. A. (2010). Kars' ta 60 yaş üstü popülasyonda bilişsel işlevlerin taranması: alan çalışması. *Türk Geriatri Dergisi*, 13(4), 261-269)
- 67-Sakuma, N., Ura, C., Miyamae, F., Inagaki, H., Ito, K., Niikawa, H., ... & Awata, S. (2017). Distribution of Mini-Mental State Examination scores among urban community-dwelling older adults in Japan. *International journal of geriatric psychiatry*, 32(7), 718-725).
- 68- Emilio Pedditizi, Ruth Peters, Nigel Beckett, The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies, *Age and Ageing*, Volume 45, Issue 1, January 2016, Pages 14–21
- 69- Qizilbash, N., Gregson, J., Johnson, M. E., Pearce, N., Douglas, I., Wing, K., ... & Pocock, S. J. (2015). BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 3(6), 431-436)
- 70- Kim, S., Kim, Y., & Park, S. M. (2016). Body mass index and decline of cognitive function. *PLOS one*, 11(2), e0148908.
- 71- Yanardağ, M., Şimşek, T. T., & Çamursoy, İ. (2018). Huzurevinde Yaşayan Bireylerde Yaş ve Diğer Sosyo-Demografik Özellikler ile Kognitif Fonksiyonlar Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (4), 449-454.

- 72- Yaman, M., Demirbaş, H., Arslan, D., Coşkuner, T., & Oruç, S. (2012). Yatarak tedavi gören hastalarda bilişsel profil. *Balkan Medical Journal*, 2012(1), 73-76)
- 73- Keleş, A. (2001). Acil servise başvuran 65 yaş üstü hastaların mental durum değerlendirmesinde standardize mini mental test ve brife mental state examinationın karşılaştırılması)
- 74- Ichii S, Nakamura T, Kawarabayashi T, Takatama M, Ohgami T, Ihara K, Shoji M. CogEvo, a cognitive function balancer, is a sensitive and easy psychiatric test battery for age-related cognitive decline. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Mar;20(3):248-255).
- 75- Diker, J., Etiler, N., Yıldız, M., & Şeref, B. (2001). Altmış beş yaş uygulanabilen yaşam koşullarıyla, yaşam ve yaşam koşullarıyla ilgili olarak: Bir alan çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* , 2 (2), 79-86)
- 76- Şentürk, İ. A. (2012). Sivas il merkezinde demans prevalansı
- 77- Akça, A. S. D., Saraçlı, Ö., Emre, U., Atasoy, N., Güdül, S., Barut, B. Ö., ... & Atasoy, H. T. (2014). Hastanede Yatan Yaşlılarda Bilissel İşlevlerin Günlük Yaşam Aktiviteleri, Depresyon, Anksiyete ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi/Relationship of Cognitive Functions with Daily Living Activities, Depression, Anxiety and Clinical Variables in Hospitalized Elderly Patients. *Noro-Psikiyatri Arsivi*, 51(3), 267
- 78- KARAKUŞ, F. (2013). Altmışbeş yaş ve üstü bireylerin fiziksel, sosyal, mental aktiviteleri ile kognitif fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi)
- 79- Miura M, Kakei M, Iwasawa S, Morii T, Miura T, Sasaki H, Satoh T, Fujita H, Narita T, Shirakawa H, Yamada Y, Suzuki T. [Assessment of compliance for oral medicines with MMSE, Mini-Mental State Examination, in hospitalized elderly patients]. *Yakugaku Zasshi*. 2007 Oct;127(10):1731-8. Japanese).
- 80- N S, Karan. Assessment of the cognitive status in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2012 Dec;6(10):1658-62
- 81- Doroodgar M, Doroodgar M, Tofangchiha S. Evaluation of Relation between HbA1c Level with Cognitive Disorders and Depression in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Aug 13;7(15):2462-2466
- 82- Wang F, Zhao M, Han Z, Li D, Zhang S, Zhang Y, Kong X, Zhang Q, Lei P. Long-Term Subclinical Hyperglycemia and Hypoglycemia as Independent Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in Elderly People. *Tohoku J Exp Med*. 2017 Jun;242(2):121-128
- 83- Tekin, O., Çukur, S., KARADAĞ, R., Tunca, A., Göktaş, O., Özkara, A., ... & Yiğitoğlu, R. (2009). Cognitive impairment among type-2 diabetic subjects and its relationship with long-term complications. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 39(5), 661-669.

10 .EKLER

EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1) İsmi baş harfleri :

2) Yaş :

3) Cinsiyet :

4) Boy : Kilo : BMİ :

5. Ailenin Gelir Durumu:

Kötü (2500 TL altı) () Orta (2500-7500 arası) () İyi (7500 üzeri) ()

6. Medeni hali:

Evli () Bekar () Ayrılmış () Dul ()

7) Eğitim Durumu:

Okur Yazar Değil () Okuryazar ()

İlkokul () Ortaokul () Lise () Ön Lisans () Lisans ()

8) Mesleği:

Memur () İşçi () Ev Hanımı () Emekli() Diğer ()

9) Kronik hastalıkları:

Hipertansiyon ()

Astım-KOAH ()

Hiperlipidemi ()

Serebrovasküler Hastalık()

Romatolojik Hastalık ()

Kardiyak Hastalıklar ()

Diğer ()

10) Sigara Kullanım Öyküsü: Yok ()

Bırakmış () Kaç sene kullandınız?..... Günde kaç paket?.....

Hala içiyor () Kaç senedir içiyorsunuz?..... Günde kaç paket?.....

11)Alkol Kullanım Öyküsü:

Yok ()

Ara sıra ()

Sürekli ()

12) Dispeptik şikayetleriniz için hangi ilacı kullanıyorsunuz?

İlacın adı:

13) Yaklaşık ne kadar zamandır kullanıyorsunuz?

1-3 ay() 3-6 ay() 6-12 ay() 1 yıldan fazladır()

14) Dispeptik şikayetleriniz için kullandığımız ilaçları son 15 gündür düzenli kullanıyor musunuz ?

Evet ()

Hayır ()

15) Açlık Kan Glukozu:

16)Açlık insülini:

17) HBA1C:

18) BUN:

19) Kreatinin:

EK-2 MORİSKY İLAÇ KULLANIMINA UYUM ÖLÇEĞİ

İnsanların ilaçlarını kullanmasını zorlaştıran bazı durumlar vardır ve biz bu durumlarla ilgili sizin tecrübelerinizi bilmek istiyoruz. Doğru veya yanlış cevap yok. Lütfen, her bir soru için mide ilaçlarınızı alma durumunuzu işaretleyiniz.

1. Mide hastalığı ilacınızı almayı bazen unutur musunuz?

Evet Hayır

2. Geçen 2 hafta içinde Mide hastalığı ilacınızı kullanmadığınız herhangi bir gün oldu mu? Evet Hayır

3. Kullandığınızda daha kötü hissettiğiniz için doktorunuza söylemeden Mide hastalığı ilacınızı kullanmayı kestiğiniz oldu mu?

Evet Hayır

4. Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman Mide hastalığı ilacınızı yanınızda taşımayı bazen unutur musunuz?

Evet Hayır

5. Mide hastalığı ilacınızı dün aldınız mı? Evet Hayır

6. Midenizi rahat hissettiğinizde, mide hastalığı ilacınızı bazen kullanmayı bırakır mısınız?

Evet Hayır

7. Her gün ilaç almak bazı kişiler için gerçek bir zahmettir. Son iki hafta içinde mide hastalığı tedavi planınıza bağlı kalmak konusunda sıkıntı çektiğiniz herhangi bir gün oldu mu?

Evet Hayır

8. Bütün mide hastalığı ilaçlarınızı kullanmayı hatırlamakta ne sıklıkla zorluk yaşarsınız?

Hiç/nadiren Arada bir Bazen Genellikle Her zaman

EK-3 STANDARTİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaçı ()
Hangi gündeysiz ()

- Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

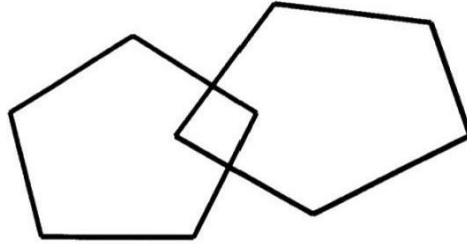
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



EK-4 EĞİTİMSİZLER İÇİN MİNİ MENTAL TEST

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)			
A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdeyiz?	-----	7. Hangi kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaçı?	-----	8. Bulduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçınıcı kattayız?	-----
KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)			
Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)			
Masa	Bayrak	Elbise	-----
DİKKAT VE HESAP (toplam 5 puan)			
Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin. (Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.) (Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)			

HATIRLAMA (toplam 3 puan)			
Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun. Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın)			

LİSAN (toplam 9 puan)			
A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)			
Kol saati ve	Kalem		-----
B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum." (Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlırsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan			

C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen." (30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)			

D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin. (Doğru işlem için 1 puan verin)			

E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin. (30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)			

F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin. (1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)			

Ertan T, Eker E, Gungen C et al (1999) Int. Symp. on Neurophy. & Neurophysio. Ass. of Mental and Behavioral Disorders



ftronline
www.ftronline.com

Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24) -----

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016