

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ AİLE SAĞLIĞI
MERKEZLERİNE BAŞVURAN PROTON POMPA
İNİHİTÖRÜ KULLANAN HASTALARIN İLAÇ KULLANMA
ÖZELLİKLERİNİN SAPTANMASI**

Dr. Azer AY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ AİLE SAĞLIĞI
MERKEZLERİNE BAŞVURAN PROTON POMPA
İNHİBİTÖRÜ KULLANAN HASTALARIN İLAÇ KULLANMA
ÖZELLİKLERİNİN SAPTANMASI**

Dr. Azer AY

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. VİLDAN MEVSİM
YARDIMCI TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. TOLGA GÜNVAR**

İÇİNDEKİLER TABLOSU

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	1
SUMMARY/ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1. Giriş.....	3
1.2. Amaç.....	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Mide Hastalıkları.....	5
2.1.1. Mide Hastalıklarına Genel Bakış	5
2.1.2. Mide Paryetal Hücrelerinde Gastrik Asit Salınımı.....	5
2.2 Proton Pompa İnhibitörleri.....	7
2.2.1 Proton Pompa İnhibitör Kullanım Epidemiyolojisi	7
2.2.2 Proton Pompa İnhibitörleri Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	8
2.2.3 Proton Pompa İnhibitörleri Jenerikleri.....	9
2.2.3.1 Omeprazol.....	9
2.2.3.2 Lansoprazol.....	10
2.2.3.3 Pantoprazol	10
2.2.3.4 Rabeprazol.....	11
2.2.3.5 Esomeprazol	11
2.2.4 Proton Pompa İnhibitörleri Kullanım Endikasyonları.....	12
2.2.4.1 Gastroözefajial Reflü Hastalığı.....	12
2.2.4.2 Peptik Ülser Hastalığı.....	13
2.2.4.3 Helicobacter Pylori Enfeksiyonu.....	14
2.2.4.4 Helicobacter Pylori Negatif Duodenal Ülser.....	14
2.2.4.5 Non-Steroidale Antiinflatuvar İlaçlar	15
2.2.4.6 Zollinger Ellison Sendromu.....	15
2.2.4.7 Fonksiyonel Dispepsi.....	16
2.2.5 Proton Pompa İnhibitörü Kullanımına Bağlı Oluşan Yan Etkiler	17
2.2.5.1 Neoplaziler	17
2.2.5.2 Pnömoni	18

2.2.5.3 Vitamin B12 ve Demir Emilim Bozukluğu	19
2.2.5.4 Enterik Enfeksiyonlar.....	20
2.2.5.5 Proton Pompa İnhibitörü ve Böbrek Hasarı	22
2.2.5.6 Kemik Kırığı Riski	22
2.2.5.7 Proton Pompa İnhibitörü ve Demans.....	23
2.2.6 Proton Pompa İnhibitörü İlaçların Diğer İlaçlarla Etkileşimi	23
2.2.7 Gebelikte Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı.....	25
2.3.1 Akılcı İlaç Kullanımı Tanımı	26
2.3.2 Türkiye ve Dünyada Akılcı İlaç Kullanımı Epidemiyoloji	26
2.3.3 Uygun Olmayan Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Etkili Faktörler	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Araştırmanın Modeli	31
3.2 Araştırmanın Evreni ve Örnekleme.....	31
3.3 Veri Toplama Araçları.....	31
3.4 Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	32
3.5 Çalışmanın Uygulanması	32
3.6 Veri Analizi	32
4. BULGULAR	33
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	33
4.1.1 Demografik Özellikler	33
4.1.2 Proton Pompa Kullanımı ile İlişkili Özellikler.....	35
4.2 Analitik Bulgular.....	40
4.2.1 Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması.....	40
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
6.1 Sonuç	58
6.2 Öneriler.....	58
7. KAYNAKÇA.....	59
8. EKLER	75

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Katılımcıların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı
- Tablo 2:** Katılımcıların kronik hastalık öykülerine göre dağılımı
- Tablo 3:** Katılımcıların kullandıkları proton pompa inhibitörlerinin hekim tarafından reçete edilme durumu ve hekim uzmanlık alanı açısından değerlendirilmesi
- Tablo 4:** Kullanılan proton pompa inhibitörlerinin etken maddesine göre dağılımları
- Tablo 5:** Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullanım düzeni
- Tablo 6:** Kullanılan proton pompa inhibitörlerinin dozları ve yan etkisi
- Tablo 7:** Katılımcıların proton pompa inhibitörleri tedavisine başlama nedeni olan semptomların dağılımı
- Tablo 8:** Katılımcıların proton pompa inhibitörleri tedavisine başlama nedeni olan semptomların dağılımı (diğer)
- Tablo 9:** Katılımcıların ilaç kullanım özellikleri
- Tablo 10:** Katılımcıların proton pompa inhibitörü ve ilaç kullanım birlikteliği
- Tablo 11:** Proton pompa inhibitörünün kullanım süresinin cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 12:** Proton pompa inhibitörüne başlama durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 13:** Proton pompa inhibitörünün kullanma şeklinin cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 14:** Proton pompa inhibitörünün haftalık kullanım düzeninin cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 15:** Katılımcıların düzenli ilaç kullanım durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 16:** Hekimin proton pompa inhibitörü ilacı günlük kullanım önerisinin cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 17:** Proton pompa inhibitörünü hekimin önerdiği saatte kullanım durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi
- Tablo 18:** Proton pompa inhibitörü ilacın kullanıldığı günlerde mide rahatsızlığı olma durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim açısından değerlendirilmesi
- Tablo 19:** Katılımcıların ilaç kullanım düzeni ve reçete edilme durumlarının yaş ortalamalarına göre dağılımı

Tablo 20: Katılımcıların düzenli ilaç kullanımı, doktor önerisi ve semptom varlığı durumlarının yaş ortalamalarına göre dağılımı

Tablo 21: Yaş ile proton pompa inhibitörleri kullanım süresi arasındaki korelasyon

Tablo 22: İlaç kullanım süresi, aynı saatte ilaç kullanımı ve günlük ilaç miktarı ile reçete edilme durumunun değerlendirilmesi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mide paryetal hücresinde gastrik asit salınımı ve PPI etki mekanizması

Şekil 2. Proton pompa inhibitörlerinin kimyasal yapıları

Şekil 3. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenilirliği



KISALTMALAR

ATP : Adenozin Trifosfat

CYP : Sitokrom Enzimi

DM : Diyabetes Mellitus

GİS : Gastrointestinal Sistem

GÖR : Gastroözofajial Reflü

GÖRH : Gastroözofajial Reflü Hastalığı

H+/K+ ATPaz : Hidrojen Potasyum Adenozin Trifosfataz

H2RA : Histamin-2 Reseptör Antagonisti

H2RB : Histamin 2 Reseptör Blokörü

H.pylori: Helicobacter pylori

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner Arter hastalığı

MEN : Multipl Endokrin Neoplazi

NSAİ : Non Steroidal Antienflamatuar İlaç

PGE2 : Prostaglandin E2

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

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

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen, uzmanlık eğitimi sürecimde beni tamamlayan ve kişisel gelişimimde desteğini esirgemeyen, enerjisiyle bizlere çalışma azmi veren, tecrübelerinden faydalandığım değerli ve sevgili hocam Prof. Dr. Vildan MEVSİM'e, bu tezde yanımda olan bilgisinden faydalandığım değerli ve sevgili yardımcı tez danışmanı hocam Doç Dr. Tolga GÜNVAR'a teşekkür ediyorum.

Aile hekimliğinin esaslarını bize aşıl原因an, bizleri yarınların ışığı olarak yetiştiren Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nilgün ÖZÇAKAR'a; uzmanlık eğitiminin mesleki beceri geliştirmekten ibaret olmadığını her konudaki bilgilerini paylaşarak bizlere yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek GÜLDAL'a, Prof. Dr. Mehtap Kartal'a, Uzm. Dr. M. Neslişah Tan'a, Uzm. Dr. Ediz Yıldırım'a ve Uzm. Dr. Gizem Limnili'ye teşekkür ederim. Bu zorlu yolda benimle aynı süreci paylaşan, tecrübelerini paylaşarak bana destek olan sevgili arkadaşlarım Asist. Dr. Özge ÖZOKCU GÜREL, Asist. Dr. Elifnur KARA ve Asist. Dr. Ayşe AYDEMİR'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bugüne kadar karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda yer alarak beni her daim destekleyen, sonsuz özveri ve fedakarlık gösteren, varlıklarıyla beni mutlu eden sevgili annem, babam ve ağabeyime teşekkür ediyorum.

Ayrıca tüm DEUTF Aile Hekimliği A.D mezunu arkadaşlarıma ve asistanlığı halen devam etmekte olan arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Proton pompa inhibitörleri (PPI), mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi olan, dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Proton pompa inhibitörleri son 30 yıldır tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır ve dünyada en çok kullanılan ilaçlar listesinde ilk üç arasındadır. Gereksiz ve uzun süre kullanımı yaygındır. Asit ilişkili hastalıkların tedavisinde güvenilir ve etkin olan proton pompa inhibitörlerinin çeşitli araştırmalarda %46 ile %61 oranında tedavi için kanıta dayalı olmayan endikasyonla reçete edildiği ortaya konmuştur. Biz bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'nde proton pompa inhibitörü kullanan katılımcıların kullanım özelliklerini saptamak istedik.

Gereç ve yöntem: 1 Aralık 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran ve proton pompa inhibitörü kullanan bireyler gönüllülük esasına göre bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastaların sosyodemografik ve klinik verileri hazırlanan anket formu aracılığıyla hastalarla birebir yüz yüze görüşmeyle toplanmıştır. Çalışmanın verileri IBM SPSS (statistical package for social sciences) 22.0 paket programı aracılığıyla analiz edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; tanımlayıcı analizler (ortalama, standart sapma ve yüzde), ki kare analizi, student t testi, ANOVA ve lojistik regresyon kullanılmıştır.

Bulgular: Proton pompa inhibitörü kullanan 197 kadın ve 120 erkek toplam 317 katılımcının verileri değerlendirildi. Katılımcıların %24,3'ü 58 yaş ve üzeriydi. Katılımcıların %65'i 0-60 ay arası proton pompa inhibitörü kullanmaktadır ve katılımcıların %33,4'üesomeprazol kullanmaktadır. Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullanım süresi cinsiyet ve yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katılımcıların %95,3'ü bir hekim tarafından reçete edilerek kullanmaktaydı. İlacın günlük aynı saatte alınması erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Hekimin proton pompa inhibitörünü günlük kullanım önerisi yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.013).

Sonuç: En sık kullanılan üç ilaç grubundan biri olan proton pompa inhibitörlerinin %95,3'ü hekim tarafından reçete edilmiş olup %24,9 u aile hekimliğinde reçete ettirilmiştir. Büyük çoğunluğun hekim tarafından reçete edilmesine rağmen uzun yıllar kullanım mevcuttur. Çalışmanın hastaların beyanına dayanması her ne kadar kısıtlılık olabileceksede veriler yapılacak diğer çalışmalar ile genişletilebilir.

Anahtar Kelimeler: proton pompa inhibitörleri, aile hekimliği, akılcı ilaç kullanımı

ABSTRACT

Aim: Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most commonly used drug classes worldwide, with benzimidazole derivatives that block gastric acid secretion most strongly. PPIs have been widely used all over the world for the past 30 years and are among the top three on the list of the most used drugs around the world. Its unnecessary and prolonged use common. It has been demonstrated that PPIs which are reliable and effective in the treatment of acid-related diseases have been prescribed for treatment with a non-evidence-based indication prevalence is 46-61% in various studies. In this study, we aimed to investigate the prevalence of inappropriate PPI usage and the conditions associated with inappropriate PPI use in the Dokuz Eylul University Family Medicine Centers (FMC)

Materials and Methods: Individuals who applied between 1 December 2018 and 31 December 2018 and who use proton pump inhibitors were included in this study on a voluntary basis. Sociodemographic and clinical data of all the patients participating in the study were collected face to face with the patients via the prepared questionnaire. The data of the study were analyzed by IBM SPSS (statistical package for social sciences) 22.0 package program. In the statistical evaluation of the data; Descriptive analyzes (mean, standard deviation and percentage), chi square analysis, student t test, ANOVA and logistic regression were used.

Results: 38% of the students that participated in the study were male and 62% of them were female. 24.3% of the participants were aged 58 and over. 65% of the participants use proton pump inhibitors for 60 months and below, 33.4% of the participants use esomeprazole. The duration of proton pump inhibitor use was statistically significant in terms of gender and age groups. %95,3 of the participants were prescribed by a doctor. Taking the drug at the same time daily was significantly higher in men than in women. The recommendation of the physician to use the proton pump inhibitors daily was statistically significant in terms of age groups ($p=0.013$).

Conclusion: 95.3% of proton pump inhibitors, one of the three most frequently used drug groups, were prescribed by the physician and 24.3% were prescribed in family medicine. Although the vast majority of drugs are prescribed by a physician, they are available for many years. Although the study may be limited based on the patient's statement, the data can be extended with other studies to be conducted.

Keywords: proton pump inhibitors, family medicine, rational drug use

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Giriş

Proton pompa inhibitörleri (PPI) mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzimidazol türevi olan bir ilaç grubudur[1]. Mide pariyetal hücreindeki H+/K+ ATPaz enzim sistemini geri dönüşümsüz olarak bloke ederler[2][3].

Proton pompa inhibitörünün uygunsuz kullanımı çeşitli çalışmalarda %40-70 arasında değişmektedir. Bu ilaçların doğru endikasyon olmadan başlatılması ve sürekli kullanılması hastaya mali yük oluşturmaktadır.

Proton pompa inhibitörleri (PPI) dünyada ve ABD' de olduğu gibi Türkiye'de de en çok reçete edilen ilaçların başında gelmektedir. 2012 yılı içerisinde Türkiye'de 1 yılda toplam 31.347.307 adet, 1 ayda 2.576.080 adet, 1 günde 85.869 adet PPI reçetesi yazılmıştır[4]. 2006 yılında toplam PPI için ödenen tutar 238.652.190 TL gerçekleşirken, 2011 yılında bu rakam 484.462.129 TL'ye ulaşmıştır. Artış yaklaşık %110 oranında gerçekleşmiştir. Son yıllarda ayrıca sağlık hizmeti tüketiminin artması ikincil komplikasyonları artırarak PPI'ların tüketiminde yüksek bir artışa neden olmuştur [5]. PPI'lar Amerika'da en fazla satılan ilaçların ilk sırasında yer alır. 2012 yılında Information Medical Statistics-Health (IMS-Sağlık) verilerine göre 6 milyon dolaresomeprazol grubu ilaçlara, toplamda ise 9,5 milyar dolar PPI'lara ödenmiştir[6]. Ayrıca hastalar mide koruyucularının reçete edilmesi gerekmiyorsa, bu ilacı kullandıklarını hekimlerine söyleme gereği bile duymamaktadır.

PPI, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), peptik ülser ve ilişkili komplikasyonlar, eroziv özofajit, Helikobakter pilori eradikasyon tedavisi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal sistem kanama riskinin azaltılması ve mide asidi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yaygın şekilde kullanılan en potent ilaç grubudur[7][8][9].

PPI grubu ilaçlar genel olarak güvenli ilaç grubunda sınıflandırılmış olsa bile yapılan bazı çalışmalarda önemli yan etkileri olduğu gösterilmiştir[10][11][12]. Kısa süreli PPI kullanımında (2-4 hafta) yan etkiler hem önemsiz hem de az görülmektedir. Uzun süreli kullanımda ise özellikle 65 yaş üstünde daha sık ve ciddi yan etkiler görülmektedir[13]. Bu yan etkilerin bir kısmı kalsiyum Emiliminde azalmaya bağlı kemik kırıklarında artış, B12 vitamin eksikliği, demir Emiliminde azalma, toplum kökenli pnömoni, Clostridium difficile'ye bağlı kolit, neoplaziler, demans ilaç etkileşimine bağlı ilaç biyoyararlanımında azalma ve fundik polip sıklığında artış olarak görülmüştür[14]. Uzun yıllar (12-15 yıl) PPI kullanan hastalarda hipergastrinemi ve buna bağlı gastrik kanser ECL hücre karsinoidi saptanmıştır[15][16]. Bu nedenle PPI kullanımı olan

hastalara ilaç kullanımı ayrıntılı sorulmalı ve ilaç endikasyon durumu mutlaka değerlendirilmelidir.

DSÖ, Akılcı İlaç Kullanımı'nı (AİK); "ilaçların klinik bulgulara uygun bir biçimde, hastaların gereksinimlerini karşılayacak doz ve sürede mümkün olan en düşük maliyetle temin edilebilmesi için uyulması gereken kurallar" olarak tanımlamıştır[17].

Akılcı olmayan ilaç kullanımı (AOİK), hem hekimler hem de hastalar açısından birçok istenmeyen sonuç doğurma tehlikesini barındırmaktadır. Bunlardan bazıları; ilaçların yan etkileri, ilaç toksisiteleri, tamamlanmamış tedaviler ve tabii ki antibiyotik direncidir[18][19]. Akılcı olmayan ilaç kullanımının finansal boyutu da bir diğer önemli husustur. 1999 ve 2000 yıllarında yürütülmüş olan Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları Araştırması'na göre, 2000 yılı için ülkemizin toplam ilaç ve dayanıksız tüketim malzemesi giderlerinin, toplam sağlık giderlerinin %33,5'ini oluşturduğu saptanmıştır[20].

Akılcı ilaç kullanımının temel ilkeleri; doğru ilacın doğru zamanda, doğru miktarda ve doğru biçimde kullanılmasını gerektirir. Akılcı ilaç 3 kullanımı doğrultusunda devletin, ilaç üreticilerinin, tüm sağlık çalışanlarının ve hastaların birlikte hareket etmesi gereklidir[21]. PPI kullanımında da akılcı ilaç kullanımı temel ilkeleri göz önüne alınmalı ve gereksiz kullanımın önüne geçilmelidir.

Proton pompa inhibitörleri Türkiye'de en çok kullanılan ilaç grubu olduğundan bu çalışma ile birinci basamakta kullanma özelliklerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

1.2 Amaç

Bu çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'ne başvuran hastaların proton pompa inhibitörlerini kullanma özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MİDE HASTALIKLARI

2.1.1 Mide hastalıklarına genel bakış

Mide ve barsak hastalıkları toplumlarda en sık görülen hastalıklardandır. Mide rahatsızlığı bu hastalıklar arasında en önemli yeri almaktadır. Dispepsi, midede yanma gibi semptomlar sık görülür. Genellikle hastane yatışı olmadan ayakta tedavi edilen bu hasta grubunda asit baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır. Bu ilaç grubu dünya genelinde 3. Sırada yer almaktadır.[22]

Mide asidik salgıları ile ph'sı 2 olan tek organdır. Bu gastrik salgı sadece protein, kalsiyum ve demir gibi çeşitli besin faktörlerinin sindirimi ve emilimi için değil, aynı zamanda alınan gıdalardaki bakterilerin sterilizasyonu içinde önemlidir. Bununla birlikte salgılanan asit gastrointestinal sisteme zarar verebileceği için, mide asit salgılanmasına bağlı gastroözefageal hasarı önlemek için bikarbonat salınımı ve sfinkteri kasılımı gibi çeşitli koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Bu koruyucu mekanizmalar asit salgılanması ile aşıldığında zarar görebilir ve rahatsız edici semptomlara hatta organik hastalıklara sebep olabilir[23].

Asitle ilişkili hastalıkların tedavisi için çeşitli mide asit salgı inhibitörleri ve nötralize edici ajanlar geliştirilmiştir. Başlangıçta alüminyum veya magnezyum içeren nötralize edici ilaçlar ve antikolinergik maddeler kullanılmıştır. Asit inhibisyonu için kullanılan bu ilaçların etkileri sınırlı olup kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde yan etkilere sebep olmaktadır. Ayrıca asit nötralize edici ilaçların gastrointestinal kanaldaki diğer ilaçlarla etkileşime girme ve biyoyararlanımını değiştirme eğilimi vardır[23]. Bu sebeplerden dolayı 1972 yılında paryetal hücrelerde bulunan histamin 2 reseptörlerine karşı antagonist geliştirilmesi asit peptik hastalıkların tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur[24]. Fakat H2RA'leri gastroduodenal ülserlerde etkili olmasına rağmen prandiyal reflü ile gastroözefageal reflüde yeteri kadar etkili değildir[25].

Gün içinde daha etkili olan proton pompa inhibitör grubu ilaçlar 1980'lerin başında kullanıma sunulmuştur. 1988'de ilk olarak omeprazol grubu ilaç klinik kullanıma sunulmuştur. Bunu takiben lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol grubu ilaçlar klinik kullanıma sunulmuştur[26][27].

2.1.2 Mide Paryetal Hücrelerinde Gastrik Asit salınımı

Mide anatomik (fundus, korpus, antrum) ve fonksiyonel (oksintik ve pilorik) olarak bölümlere ayrılır. Oksintik bölüm veya paryetal hücreler %80'ini oluşturur (fundus ve

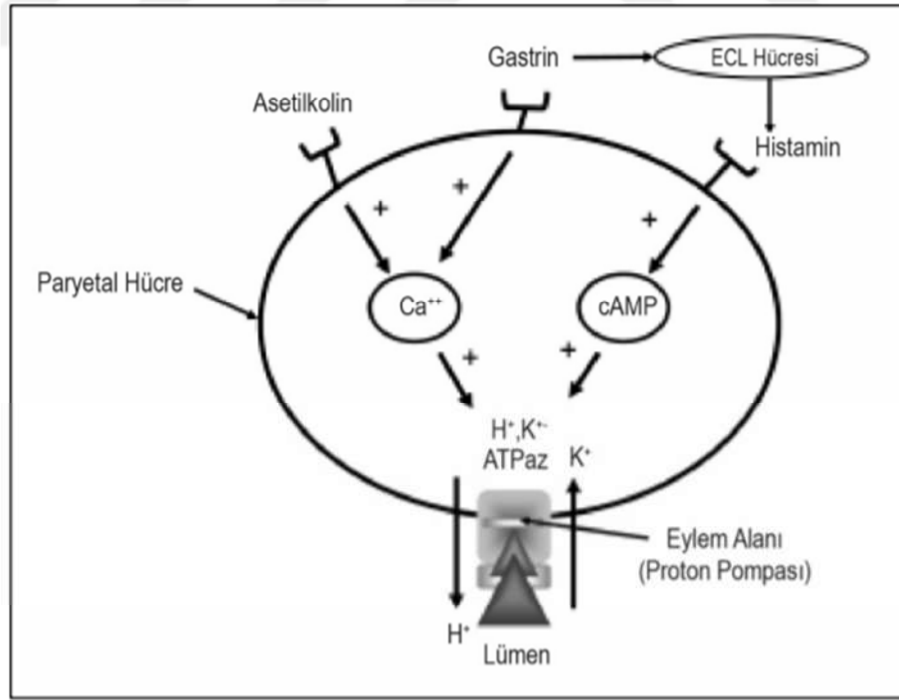
korpusa). Pilorik bezler ise antrumda daha çok G hücreleri veya gastrin sekrete eden hücrelerden oluşur[28].

Gastrin salgılayan gastrin hücreleri pilor bezinin muköz hücrelerinin arasında bulunur. Gastrin, gastrik bezlerin paryetal hücrelerinden asit salgılanmasını uyarır[29][30]. Gastrik asit; hem istirahatte hem de gıda alınması ile paryetal hücrelerin bazolateral yüzeyindeki asetilkolin, gastrin ve histaminlerin kendi spesifik reseptörlerine bağlanması sonucu nörokrin, endokrin ve parakrin uyarım sonucu salınırlar[26][27]. Asit salınımında asetilkolin, gastrin ve histamin stimulan etki gösterirken, PGE2 ve somatostatin inhibitör etki gösterir[4].

Sırasıyla hücre içi ileti sistemi, asit üretimindeki paryetal hücrelerin sekretuar kanaliküler ile kaynaşan proton pompaların protein kinaz oluşum ve aktivasyonuna yol açarak aktive olur. Böylece intrasellüler hidrojen iyonlarına karşılık ekstrasellüler potasyum iyonları ile değişir[26][28].

Sonuçta önce asit salgılanır. Daha düşük lüminal ph asit sekresyonunu uygun bir dengede idame ettirmek için bir feedback mekanizmasını aktive eder. Bu primer olarak parakrin etki ile gastrik antral ve korpus D hücrelerinden somatostatin ve G hücrelerinden gastrin salınımını ve enterochromaffin-like (ECL) hücrelerinden histamin salınımının inhibe edilmesine aracılık eder[31][32][33].

Özet olarak antral G hücrelerinden sekrete edilen gastrin, mide asit sekresyonunu uyarır, gastrin bunu paryetal hücreleri direkt olarak etkileyerek ya da ECL hücrelerinden histamin açığa çıkmasına yol açarak gerçekleştirir. Gastrin ECL hücreleri ve paryetal hücreleri üzerinde trofik etki yapar. Normalde gastrin salınımı mideye gelen gıdalarla oluşan antral distansiyon, vagal, hormonal ve nöral stimulasyon ile olur. Gastrin asit salınımına yol açarken midede asidite arttığı zaman (negatif feedback mekanizma ile) gastrin salınımı inhibe olur. Artan intragastrik asidite D hücrelerinden somatostatin salınımına yol açar. Somatostatin de parakrin etki ile G hücrelerini inhibe eder[31][32][33].



Şekil 1. Mide Paryetal Hücresinde Gastrik Asit Salınımı ve PPI Etki Mekanizması

(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.02160.x>)

2.2 PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

2.2.1 Proton Pompa Kullanım Epidemiyolojisi

Proton pompa inhibitörleri, dünyadaki en sık reçete edilen ilaç sınıflarından biridir, çünkü yüksek düzeyde etkinliği düşük toksisite ile birleştirirler. Proton pompa inhibitörlerinin üst gastrointestinal hastalıkların semptomlarını kontrol etmede yüksek etkinliği nedeniyle, tedavi genellikle devam eder ve askıya alınması zorlaşır. Bu, PPI'ların reçeteli uygunluğunu belirlemeyi zorlaştırır[34]. 2006 yılında, bu ilaçlara yapılan harcamalar İngiltere'de 1 milyon 425 milyon sterlin idi ve bu ilaçları alan hastaların% 25 ila% 70'inin uygun bir göstergesi yoktur[35][36][37].

Tosetti ve ark.'nın birinci basamakta yaptığı çalışmada 6322 katılımcı ile yapılan çalışmada PPI kullanım prevalansı %14,9 olarak bulunmuştur ve katılımcıların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır[38]. 40.000'den fazla veri tabanının analizi sonucunda PPI kullanım prevalansı %15 olarak bulunmuştur[39].

İtalya'da yapılan bir çalışmada reçete edilen proton pompa inhibitörlerinin yarısının uzman doktorlar tarafından reçete edildiği görülmüştür[40].

İzlanda'da ayakta tedavi görenlerle yapılan çalışmada 2003 yılında proton pompa inhibitörü kullanım prevalansı %8,5 iken 2015'te %15,5'e yükseldiği ve katılımcıların

çoğunluğunu kadınların oluşturduğu tespit edilmiştir. Hastalar klinik kılavuzlarda önerilenden daha uzun süreler boyunca ve yüksek dozlarda tedavi görmektedir. Veri tabanını oluşturan 313.296 kişi arasında, toplam 101.909 (%33), 56.252 kadın (%55) ve 45.657 erkek (%45) dahil olmak üzere en az bir PPI reçetesi yazılmıştır. İlk reçete yazımında ortalama yaş 46 idi[41]. Bununla birlikte 2015 yılında İzlanda'daki yaygınlık, 2014 yılında Danimarka'da yetişkinler arasında gözlemlenenin iki katından fazlaydı(%7,4)[34].

Ayakta tedavi ortamında uygunsuz kullanımı, örneğin uygunsuz belirtiler ve hastaların semptomlarını yeniden değerlendirmeden reçetelerin otomatik olarak yenilenmesi şeklinde göze çarpan bir endişe kaynağıdır. Bu tür endişeler, Reimer ve Bytzer'in bulguları ile güçlendirildi; bu, uzun süreli tedavi gören kişilerin sadece %27'sinin uzun süreli tedavi ihtiyacını haklı gösteren doğrulanmış bir tanıya sahip olduğunu gösterdi[42]

2.2.2. Proton Pompa İnhibitörleri Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Günümüzde kullanılan proton pompa inhibitörleri benzimidazol türevleridir. (esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, omeprazol)

Proton pompa inhibitörleri (PPI), gastrik asit salınımını mide paryetal hücrelerindeki H⁺/K⁺-ATPaz pompasına irreversible bağlanarak inhibe ederler[43].

Proton pompa inhibitörlerinin, aside dirençli olması, bu ilaçların mide asidinde erken aktivasyon göstermesini engeller, böylece bu ilaçların alkali ortam olan duodenumda açılması ve ön ilaç olarak emilip paryetal hücreye aktarılması gerçekleşir[43][44].

Proton pompa inhibitörleri (PPI), mide paryetal hücrelerindeki H⁺/K⁺-ATPaz pompasında sistein kalıntılarına kovalent olarak bağlanarak gastrik asit salınımını bloke ederler[43][45]. Dolayısıyla paryetal hücrelerdeki reseptörlerden (asetilkolin, gastrin ve histamin) hangisi uyarılırsa uyarılsın etkili olur ve bazal ya da gıda alımı ile salınan asidi inhibe ederler[4]. Bu özellikleri sebebi ile etki süreleri uzundur ve birçok hasta grubunda tek doz kullanımları yeterlidir[46]. PPI'lerin çift doz kullanılması da mide asidini %99'a kadar düşürmektedir. PPI'lerinin sıklıkla yemeklerden önce alınma sebebi proton pompalarının açken %5'inin, yemek sonrası ise %70'inin aktif olmasından kaynaklanmaktadır[32][33]. Ayrıca bu ilaçların biyoyararlanımını yemekler %50 azalttığı

için aç karnına alınması daha uygundur. Bu nedenle PPI'ler yiyecekler absorbe edilmeden alınmalı ve proton pompası aktive edilmeden elimine edilmemelidir. Asit baskılayıcı etkisi ilaç dolaşımından elimine edilene kadar devam etmektedir[47].

Eski nesil PPI'lerinin (omeprazol, lansoprazol) sınırlayıcı özellikleri olmasına rağmen tüm PPI'lerin etkileri genel olarak benzerlik gösterir. Etkileri her hastada ve her ilaçla farklı derecede olur. Yeni nesil PPI'leri (rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol) birçok farmakokinetik avantaja sahiptirler. Pantoprazol ve özellikle rabeprazolun karaciğerde okside olma oranı düşük, paryetal hücrelerde dağılımı yüksek, mide asidini baskılama hızı daha yüksektir. Ayrıca bu ilaçlar diğer ilaçlarla farmakokinetik açıdan daha düşük etkileşim gösterirler. Diğer ilaçlara göre rabeprazolün klirensi büyük oranda nonenzimatik olup, CYP2C19 enzim sistemine daha az bağımlıdır[48].

Bütün PPI'ler karaciğerden hepatik P-450 CYP2C19, CYP3A4 etkisi elimine edilmekte olup yarılanma ömürleri kısadır. Ortalama 1-1.5 saattir. İnsanların bir kısmında CYP2C19 enzim mutasyonu olduğu için, CYP2C19 genotipine göre ilaçların metabolize edilme hızları değişkenlik gösterir. Fakat asit sekresyonu için yeni pompa sentezinin gerekliliğinden dolayı, etkileri 24 saat sürebilir. PPI'leri zayıf lipofilik yapıdadırlar[49].

2.2.3 Proton Pompa İnhibitörleri Jenerikleri

2.2.3.1 Omeprazol

Piyasaya ilk çıkan PPI omeprazoldür. Daha sonra sırası ile pantoprazol, lansoprazol ve rabeprazol çıkmıştır[25][26][43][45]. Omeprazol sülfoksit yapılı bir ön ilaçtır. Sekretuar kanaliküllerde pH değeri 3'ün altına düştüğünde aktifleşir[50][51]. Proton pompası molekülünün sistein rezidülerine bağlanır ve böylece irreversibl inhibisyon yapar. Asit salgılanması yeniden başlaması için yeni pompa molekülü sentezi gereklidir[52].

Hem bazal hem stimüle edilmiş asit salgısını doza bağımlı olarak tama yakın inhibe eder. Hidrojen iyonunun gastrin salgılanması üzerine yaptığı feedback inhibisyonu kaldırdığı için dolaylı olarak gastrin salınımını artırır ve böylece plazma gastrin düzeyi yükselir[52].

Gastrik asitin baskılanması omeprazolün alımıyla birlikte ilk bir saat içinde başlar ve iki saatte maksimum düzeye ulaşır. 24 saatin sonunda maksimum etkinin yaklaşık

yarısı hala mevcuttur. Asit sekresyonu ilacın kesilmesini takiben üç ile beş gün içinde kısmen geri döner. Tam anlamıyla geri dönüş haftalarca sürebilir[50][51].

Plazmada albümin ve α 1-asit glikoprotein ile taşınır. Esas olarak CYP2C19 enzimi ile karaciğerde metabolize edilip idrar ve safra yolu ile atılır[50].

Diyare, asteni, baş ağrısı ve bulantı omeprazolün başlıca yan etkilerini oluşturmaktadır.

2.2.3.2 Lansoprazol

Lansoprazol, yapı, farmakolojik etki ve terapötik etki bakımından omeprazole benzer fakat lansoprazolde omeprazoldeki benzol halkasına bir imidazol halkası eklenmiştir. Karaciğerde metabolize edilir. Yarı ömrü omeprazole kıyasla 2 saat daha uzundur. Asidik ortamda aktif metaboliti olan AG-2000'e dönüşür ve mide mukozasında birikir[53].

Lansoprazol, kolinerjik ve histaminerjik reseptörlere etki etmemektedir. Doza bağımlı olarak H^+/K^+ ATPaz pompasını inhibe eder, böylece gastrik asit salınımını son aşamada engeller. Sonuçta hem bazal hem de stimüle edilmiş asit sekresyonu inhibe olur[54]. Helikobakter pylorinin mide mukozasında çoğalmasını ve üreden amonyak oluşturarak ülserojenik etki ortaya çıkarmasını engeller[55].

Lansoprazol maksimum plazma seviyesine 1,7 saatte ulaşır. Biyoyararlanımı %80'in üzerindedir ve plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır. Lansoprazol CYP450 enzim sistemi ile karaciğerde spesifik olarak CYP3A ve CYP2C19 izoenzimleri ile metabolize edilir[54].

Yan etki olarak omeprazol ile benzer olup ilaç etkileşimi daha düşüktür. Yan etkileri; kandidiyazis, ödem, diyare, asteni, ateş vb olarak bildirilmiştir[52][54].

2.2.3.3 Pantoprazol

Omeprazol ile benzer özellikte olup yarılanma ömrü 0.9-1.9 saattir ve hızlı absorbe edilir. Plazma proteinlerini %98 oranında bağlanmaktadır[56].

Karaciğerde sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilir. Ana metabolizma yolu CYP2C19 ile demetilasyon ve konjugasyondur. Diğer metabolize yolları ise CYP3A4ve oksidasyondur[54].

Böbreklerde elimine edilmekte ve idrar, dışkı, safra yolu ile atılmaktadır[56]. İlaç etkileşimi omeprazol ve lansoprazole nazaran çok daha azdır, fakat ketakonazol ve itrakonazolün absorpsiyonunu azaltıp etkilerini düşürmektedir[56].

Pantoprazol, mide mukozasındaki mukus salgısını, prostaglandin sülfür bileşiklerinin sentezini artırarak diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak midede

sitoprotektif etki yapar. Karaciğerde sitokrom P450 sistemine bağlı metabolizasyonu diğer ilaçlara göre daha azdır. Bu yüzden ilaç etkileşimi bildirilmemiştir[57].

2.2.3.4 Rabeprazol

Rabeprazol H^+/K^+ ATPaz enziminin salınımını inhibe ederek mide asit salgısını baskılar. Rabeprazol pariyetal hücrelerde birikir ve aktif sülfonamide dönüştürülür[53].

Rabeprazol alınımından sonra hızla emilerek %95-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve ilaç konsantrasyonunu linear olarak artırır[58].

Rabeprazolün metabolizması diğer proton pompa inhibitörlerinden farklı olarak non-enzimatik yolla olmaktadır. Az da olsa CYP2C19 metabolizasyonu ile demetil rabeprazole CYP3A4 ile rabeprazol sülfona dönüşmektedir. Rabeprazolün de direkt olarak Helikobakter pyloriyi etkileyerek midede kolonize olmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bezimidazol derivesi olan rabeprazolün in vitro olarak 'plasmodium falciparum'a etkisi olduğu gösterilmiştir[59].

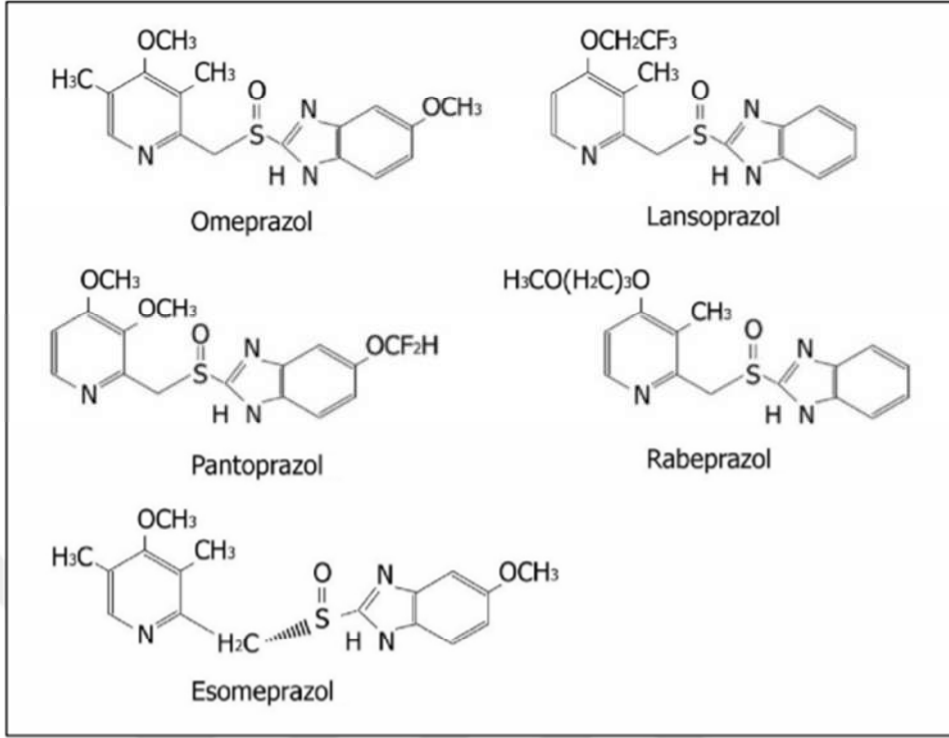
Alınan ilacın %90 kadar büyük bir kısmı idrarla, geri kalanı dışkı ile atılmaktadır. Doz ayarlanmasına böbrek yetmezliği olanlarda gerek yoktur fakat karaciğer yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda gerek vardır. Gebelerde ve emzirenlerde kontrendikedir[58].

2.2.3.5 Esomeprazol

Omeprazolün S-izomeridir. Esomeprazol pariyetal hücrelerdeki asit pompasını inhibe eder[60]. Paryetal hücre sekreatuar kanaliküllerinin asit ortamında aktif formuna çevrilir ve H^+/K^+ ATPaz enzimini inhibe ederek asit sekresyonunu inhibe eder. Buna bağlı olarak serum gastrin düzeyi yükselir[54].

Esomeprazol aside dayanıksız olduğu için enterik kaplı granüller şeklinde alınır. %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Metabolizasyonu sitokrom p450 sistemi ile olur ve metabolizmasının büyük bir kısmı polimorfik CYP2C19' bağılıdır. Doz ayarlaması hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği ile böbrek yetmezliğinde gerekmez. Esomeprazolün metabolitleri %80 idrarla geri kalan kısmı ise dışkı ile atılır. Emzirmede kontrendikedir[52][61].

Esomeprazolün ilaç etkileşimi yok denecek kadar azdır, mide asit salgılanmasının azalmasına bağlı olarak mide pH'sını biyoyararlanımı için önemli olan ilaçların absorpsiyonlarını etkilemektedir[52] [61] [62].



Şekil 2. Proton Pompa İnhibitörlerinin Kimyasal Yapıları

(<https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v13/i42/WJG-13-5618-g001.htm>)

2.2.4. Proton Pompa İnhibitörleri Kullanım Endikasyonları

2.2.4.1 Gastroözofajial Reflü Hastalığı

Gastroözofajial reflü (GÖR) mide içeriğinin özefagusa geri kaçmasıdır. Aslında GÖR özellikle yemek sonrasındaki dönemlerde ve uykunun REM fazında olmak üzere gün içinde 10-50 kez kadar olabilen fizyolojik bir olaydır. Fizyolojik GÖR kısa sürdüğünden dolayı farkına varılmaz veya çok hafif semptomlar oluşturabilir. Ancak GÖR gün içinde sık aralıklarla tekrarladığında, uzun sürdüğünde ve özellikle uyku sırasında oluştuğunda artık patolojik GÖR söz konusudur ki bu tablo genellikle özefagus mukozasında değişik derecelerde olabilen hasarlanma ve çeşitli semptomlarla birlikte. Bu durumda gastroözofajial reflü hastalığından (GÖRH) bahsedilir. Özefagusda endoskopik ve/veya histopatolojik yöntemlerle saptanabilen bir hasarlanmanın varlığı ise reflü özofajiti olarak adlandırılır[63][64][65].

Son zamanlarda GÖRH, erozif olmayan reflü hastalığı, erozif özofajit ve Barrett özofagus olarak üç gruba sınıflandırılmıştır[66][67]. Erosif olmayan reflü hastalığı; endoskopik değerlendirmede özofagusta hasarın olmadığı reflü hastalığıdır. Erosif özofajit; endoskopik değerlendirmede özofagusta hasarın olduğu reflü hastalığıdır.

Barret özofagus; Barret özofagusu gastroözofajial reflü hastalığının en önemli komplikasyonudur. Özofagusun distal bölgesinde gelişen metaplaziye Barret özofagusu denir. Reflü nedeniyle endoskopi yaptıran hastaların %6-12'sinde Barret özofagus tespit edilmiştir. Özofagus adenokarsinomları %80'nin üzerinde Barret özofagus ile ilişkilidir[68][69][70].

2.2.4.1.1 Gastroözofagiyal Reflü Tedavisi

Dünya Gastroenteroloji Derneği'nin 2017 Yılında Yayınladığı Kılavuza Göre Gastroözofagiyal Reflünün Tedavisi mide ekşimesi şikayeti, haftada 2 kezden daha az olursa antiasit veya aljinat-antiasit ile tedavi edilebilir. Bu tedavinin zararlı etkisi beklenmez. Aljinat-antiasit kombinasyonu antiasit tedavisine göre daha yararlıdır. Özellikle bu hastalar, reflü semptomlarını tetikleyecek yiyeceklerden ve gece geç saatte büyük porsiyon yemek tüketmekten kaçınmalıdır. Kilo vermek, fazla kilolu hastalarda semptom sıklığını azaltabilir. Sık semptomlu hastalar uzun dönem tedavi almalıdır. Reflü tanısı, haftada 2 veya daha fazla semptom görülmesi olarak tanımlanabilir. Bu durumda PPI ile ampirik tedavi veya PPI tedavisi alınamıyorsa H2RA ile tedavi uygundur. PPI veya H2RA alınamıyorsa Aljinat-Antiasit kombinasyonu kullanılabilir. Reflüde tedavi yaklaşımı; öncelikle semptomların tedavisi ile birlikte iyi klinik deneyimlere odaklanmalıdır.

Reçeteli ilaçların etkili en düşük dozunu seçmek akılcı olur.

Hafif semptomlu ve erosif olmayan reflü hastaları için aralıklı PPI tedavisi birçok durumda daha yararlıdır.

Birinci basamak sağlık merkezinde hekimin PPI veya aljinat-antiasit ve asit baskılayıcı tedavi kombinasyonu tercih etmesi yalnızca asit baskılayıcı tedavi tercih etmesine göre daha faydalıdır.

Adjuvan terapi ile birlikte veya değil, tam doz PPI tedavisi başarısız olduğunda günde 2 kez PPI tedavisine geçilebilir.

Semptomlar reflü asitine bağlı değilse günde 2 kez PPI tedavisi başarısız olur. Bu durumda hastalar 2.basamak sağlık merkezine yönlendirilmelidir. PPI dirençli hasta 2.basamak sağlık merkezinde incelenmelidir[66].

2.2.4.2 Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ülser (PÜ) asit ve pepsinin zararlı etkisi ile mide ve duodenum mukozasında oluşan, muskularis mukozayı geçen, sınırları belirli doku kaybıdır. Helicobacter pylori'nin kültüre edildiği 1983 yılından beri PÜ ile ilgili bilgilerde ve tedavisinde büyük değişiklikler olmuştur. PÜ nedenleri arasında H. pylori infeksiyonu,

aspirin ve NSAİİ kullanımını birinci sırada gelmektedir. Yanık, ağır operasyonlar gibi büyük travmalar (stres ülserleri), Zollinger Ellison sendromu, mastositozis, antral G hücre hiperplazisi diğer PÜ nedenleridir[71][72]. Peptik ülser hastalığının kesin tanısı, ayırıcı tanısında ve ülser komplikasyonlarının belirlenmesinde endoskopi gereklidir. Peptik ülser tedavisinin semptom kontrolünde antiasitler, H2RA, PPI ve mukozal koruyucu ajanlar kullanılabilir[73].

Peptik ülser en sık duodenumda gözlenir. Bu ülserlerin %95'i bulbustadır ve %90'ı proksimal 3 cm içerisinde bulunur[71].

Peptik ülserin en sık görülen komplikasyonu kanamadır. Hastaların üçte birinde görülür ve hayatı tehdit eden şiddette olabilir. Perforasyon, çok daha az sayıda hastada meydana gelir fakat ABD'de yılda bu hastalık sonucu ölen 3000 hasta da başta gelen ölüm nedenidir. Duodenal ülserlerin malign transformasyonu bilinmemektedir. Gastrik ülserlerde ise malign transformasyon çok ender görülür[74].

2.2.4.3 Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

H. pylorinin midede kolonize olarak mukozada inflamasyona yol açtığı ortaya konması ile başlayan araştırmalar gastroenterolojide yeni bir çağın başlangıcı olmuştur. Kısa zamanda yapılan çalışmalarda; Hp'nin midede yol açtığı akut gastritin zamanla kronik aktif gastritin gelişimiyle sonuçlandığı, Hp ile enfekte olanların %10-15'inde zaman içinde peptik ülser gelişme riski olduğu ve MALToma riskinin ise %0,01 olduğu bildirilmiştir[59][75][76].

Proton pompa inhibitörleri; Helicobacter pylori'yi hem direkt hem de indirekt olarak etkilemektedirler.

Hp eradikasyonunda kullanılan antibiyotiklerin etkisi mide asiti azaldıkça, intragastrik pH arttıkça artmaktadır. PPI'ların (Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ile yapılmış çalışmalarda) direkt olarak Hp üzerine bakteriyostatik etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi en iyi lansoprazolün gösterdiği saptanmıştır. PPI'ların bu bakteriyostatik etkilerinin doğrudan bakterinin sahip olduğu P-Tip ATPaz'ın inhibisyonundan ileri geldiği gösterilmiştir. Rabeprazolün de direkt olarak Hp'yi etkileyerek midede kolonize olmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Proton pompa inhibitörleri Hp'nin üreaz aktivitesini de inhibe etmektedirler. Bu etki lansoprazolde oldukça belirgindir. Bu etki PPI'ların Hp'ye direkt etkisiyle oluşmaktadır[59].

2.2.4.4 Helicobacter Pylori Negatif Duodenal Ülser

Helicobacter pylori enfeksiyonu NSAİİ kaynaklı olmayan duodenal ülserde önemli bir etiyoloji olmasına rağmen asit sekresyonundaki artış, defektif mukozal koruma

mekanizmaları gibi başka faktörler de önemsenmelidir[77]. Helicobacter pylori eradikasyonuna rağmen asidin rol oynadığı duodenal ülser relapsı görülmüştür[78]. Helicobacter pylori – negatif duodenal ülserli hastalar PPI tedavisine iyi yanıt vermişlerdir ve ülseri iyileştirmek amacıyla uzun dönemli tedavide bu ilaçlara devam edilmesi önerilmiştir[79][80].

2.2.4.5 Non-Steroid Antiinflatuvar İlaçlar

Helikobakter pylori enfeksiyonu olmayan hastalardaki gastrik ülserasyonun ana nedeni NSAİİ'lardır. NSAİİ'nin kullanımına bağlı peptik ülserasyon tipik olarak genelde semptomsuzdur. Kronik olarak NSAİİ tüketen bireylerin yaklaşık yarısında peteşi ve erozyon gibi süperfisiyal gastrik lezyonlar bulunur ve bunların %15-45'inde endoskopik olarak gösterilebilen asemptomatik ülserasyonlar saptanır. Bununla birlikte bir yıl boyunca NSAİİ kullanan hastaların %1-4'ünde ciddi gastrointestinal komplikasyonlar gelişmektedir[81][82][83][84].

Non-steroidal antiinflatuvar ilaç ve antiplatelet ajanlarla tedavi gören hastalarda kısa ve uzun süreli PPI kullanımını destekleyen risk faktörleri şunlardır: Yetmiş yaş üzeri, önceden geçirilmiş ülser, ülser komplikasyonları hikayesi, yüksek doz NSAİİ ve diğer ilaçlarla kombinasyonu (steroidler, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, varfarin), yaşlı hastalarda düşük doz aspirin kullanımı veya diğer ilaçlarla kombinasyonu (NSAİİ, steroidler, antikoagülanlar, klopidogrel), yüksek riskli hastalarda tiklopidin veya klopidogrel kullanımı, herhangi bir antikoagülan ilacın kronik kullanımının söz konusu olduğu hastaların akut NSAİİ alımı[85][33]. Randomize kontrollü çalışmalar PPI ile birlikte NSAİİ kullanımının (düşük doz aspirin kullanımı ile beraber) endoskopik ülserleri ve rekürren ülser kanamalarını azalttığını göstermektedir[86][87].

2.2.4.6 Zollinger Ellison Sendromu

Pankreas veya on iki parmak bağırsağındaki tümör nedeniyle ortaya çıkan inatçı mide ülseridir. Bu tümörlerden salgılanan gastrin hormonu nedeniyle mide asiditesi artar ve ülserler gelişir. Gastrin hormonu mideden asit salgısını arttıran bir hormondur. Gastrinoma tek veya birden fazla tümör şeklinde ortaya çıkabilir ve %65 kötü huylu tümörlerdir. Zollinger Ellison hastalarının neredeyse dörtte birinde genetik olarak multipl endokrin neoplazi hastalıkları (MEN Tip 1) görülür. Bu hastalarda Zollinger Ellison sendromuna ilave olarak beyin ve tiroid bezinde de neoplaziler görülür[88][89]. Günümüzde asit antisekretuvar tedavisinde PPI'lerin limitsiz olarak kullanımı önerilmektedir[90]. Zollinger-Ellison sendromu, pankreatik endokrin tümörlü ve hiperparatiroidizmlili hastalarda yüksek doz ilaç alımına gerek duyuyor olsa bile, bu

hastalarda PPI kullanımı asit sekresyonunu önlemekte ve komplikasyonları azaltmaktadır[91].

2.2.4.7 Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi, tıp ile ilgili önemli bir sorundur. Hastanın günlük olağan aktivitelerini anlamlı şekilde etkiler. Aşağıdaki semptomlardan biri ya da daha fazlasıyla karakterizedir. Postprandial dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı, epigastrik yanma, rutin klinik değerlendirme ile bu semptomlar açıklanamamaktadır. Semptomlar tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son üç aydır da tanı kriterleri mevcut olmalı. Semptomların tanımlanmasındaki belirsizliklerin anlaşılmasında da sıkıntılar vardır. Hasta algılamakta ve anlatmakta, hekim de anlamakta zorluk yaşamaktadır. Sanki dispepsi tanımlanmasına meydan okumaktadır. Fakat geniş anlamda fonksiyonel dispepsi tanımı, tanı kriterleri göz önüne alınırsa daha kolay anlaşılacaktır. Postprandial distress sendromu; yemekle uyarılan semptomlarla (dolgunluk, erken doyma sıkıntısı) karakterize, epigastrik ağrı sendromu ise epigastrik ağrı veya yanma ile karakterizedir. Epigastrik ağrı sendromunda semptomlar genellikle aç iken, nadiren de postprandial görülür. Bazen ağrı ve yanma yemekle iyileşebilir. Unutmamak gerekir postprandial distress sendromu ve epigastrik ağrı sendromu örtüşebilir. Yemekle uyarılan semptomlar epigastrik ağrı ya da yanma (pyrozis) ile birlikte görülebilir.

Dünya genelinde fonksiyonel dispepsi prevalansı %10-30 olarak bildirilmiştir. Dispepsi prevalansı toplumlar arası büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni ortaya koyulan araştırmaların konu uzmanlarınca yapılmamasındandır. Tanı kriterlerinin, çevresel faktörlerin, bölgesel organik hastalık prevalanslarının (peptik ülser, mide ca vs.) farklı yöntemlerle değerlendirilmesi farklı sonuçların elde edilmesine yol açmıştır. Dispeptik yakınması olan hastaların semptomlar nedeniyle yaşam kalitesi bozulmuştur. Bu hastalar, ruhsal sıkıntıları, ekonomik durumlarının bozulması, ilaç giderleri gibi faktörlerin etkisiyle çalışma güçlerini de kaybederler[92][93][94].

Fonksiyonel dispepsili hastalarda PPI tedavisinin etkisi tartışmalıdır[95]. Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü kılavuzu, kısa süreli ve düşük doz PPI kullanımını önermekte, kronik tedaviden kaçınılmasını tavsiye etmektedir[96]. Epigastrik ağrısı olan %10-15 hasta antisekretuar tedaviden yarar sağlamakta, ancak FD nedenli PPI'ler gereğinden fazla reçetelendirilmektedir[92].

2.2.5 Proton Pompa İnhibitörü Kullanımına Bağlı Oluşan Yan Etkiler

2.2.5.1 Neoplaziler

PPI kullanımı asit sekresyonunu azaltmaktadır. Dolayısıyla somatostatin salınımı da azalmaktadır. Somatostatin gastrin üzerindeki negatif feed back etkisi ortadan kalkınca gastrin etkisi artar. 2 hafta süreyle ppi kullanımı serum gastrin düzeyini normalin 2-4 katına çıkarabilir. Tedavinin sonlanması ile normale ancak 4 haftada döner. Uzun süreli ppi kullanımı hiperplastik ve glandüler polipler oluşturabilir. Yapılan bir retrospektif çalışmada yaklaşık üç yıl ppi kullananların %7 – 10 kadarında polipe rastlanmıştır[97][98].

Ratlarda omeprazolün uzun süre kullanımı ile gastrin yüksekliğine bağlı karsinoid tümör geliştiği görülmüştür. İnsanlarda neoplastik değişim görülmemiş fakat enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisi gelişmiştir[99]. Klinisyenlerin büyük çoğunluğu ise ppi'ların insanlarda kansere neden olmadığını, bu konuda güçlü deliller olmadığını ifade etmektedirler. PPI'ların semptomları geçici olarak gidermesi sebebi ile kanserlerin erken evrede yakalanmasını engellediğini düşünmektedirler[100].

PPI kullanılması ile kanser riskinde artış olduğu tartışılan diğer konu ise Helikobakter pylori tedavisidir. Hp'ye bağlı kronik gastritli hastaların yaklaşık %1' inde mide kanseri gelişir. Bu enfeksiyon Atrofik gastrit gelişimine neden olan başlıca faktörlerden biridir[101].

Atrofik gastrit riski Helikobakter pylori enfeksiyonu olanlarda ppi kullanımı ile birlikte arttığı görülmüştür[102]. Helikobakter pylori gastriti genellikle mide antrumunu tutar fakat uzun süre ppi kullanımı gastritin mide antrumundan korpus ve fundusuna doğru yer değiştirmesine sebep olur[102][103]. Bu değişiklik asit sekresyonunun olduğu bölgedir. Bu bölgedeki inflamasyon atrofiye neden olur[104]. Bazı çalışmalarda ppi kullanan hastalarda Hp var ise atrofi geliştiği gösterilmişken diğer çalışmalarda bu durumun bağımsız olduğu atrofiyi hızlandırmadığı görülmüştür[104][102][105].

Yapılan çalışmalarda ppi'ların Barrett özefagus oluşumunu engellemediği, ancak Barrett özefagusun adenokansere dönüşümünü engelleyebileceği gösterilmiştir[106][107]. Aynı zamanda PPI kullanımı metaplazinin displaziye dönüşümünü engellemektedir[108][109].

Diğer yandan, GÖRH tedavisinde 5 yıl kullanılan 20 mg omeprazol, 10 veya 20 mg rabeprazol karşılaştırıldığında sonuçlarda rabeprazol güvenli ve tolere edilebilir olarak gösterilmiştir[110].

2.2.5.2. Pnömoni

Temelinde gastrik sıvı, gastrik mukoza ve duodenumdaki non-H.pylori bakterilerdeki aşırı büyümenin pulmoner mikroaspirasyon ve akciğerlerde kolonizasyona yol açması düşüncesi vardır[111]. PPI' lar dolaylı ya da direkt olarak normal gastrointestinal ve orofarengeal floradaki dengeyi bozarak fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadırlar. Ppi'lar kandan diffüze olarak tükürüğe geçip bu şekilde oral flora için direkt etki edebilirler. Solunum sistemindeki larengeal seromüsinöz ve akciğer mukus glandları sekresyonlarının pH'sı da ppi kullanımından etkilenmektedir. PPI'lar H⁺/K⁺ ATPaz aktivitesini baskıladıkları için pH yükselmesi ile ortam bakteriler için üremeye uygun hale gelmektedir. Gram negatif bakteri kolonizasyonu ile pnömoni gelişimine zemin hazırlanmış olur. Buna ek olarak mide ortamında da pH 4'ün üzerine çıktığında Lactobacillus ve Streptococcus üreyebildikleri için aspire edilmiş içerikte görülebilirler. Mide pH'sı 5'in üzerine geçtiği zaman ise diğer tür bakterilerin kolonizasyonunda görülür. Bunun sebebi ise bir çok bakteri türü yüksek pH'da canlılığını sürdürür. PPI'lar da ortamdaki pH'nın yükselmesine sebep olduğundan üst gastrointestinal sistem ve orofarenkste bakterilerin kolonize olup üremesine sebep olur[13][9].

Laheij ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada asit supresif tedavi alanlarda toplumdan kazanılmış pnömoni 2,34 kat, doktora başvuru oranı 3,72 kat ve antibiyotik tedavisi alma oranı 4,19 kat yüksek görülmüştür[112]. Bir başka çalışmada asit supresif tedavi alanlarda toplumdan kazanılmış pnömoni 1,89 kat daha fazla ve bu ilişki doza bağımlı olarak saptanmıştır[113]. Danimarka'da yapılan bir çalışmada pnömoni tanısı ile taburcu edilen hastalarda yeni asit supresif tedavi alma oranı 1,5 kat daha yüksek bulunurken, geçmişte PPI kullanımı ve H₂ reseptör antagonisti kullanımı ile bir ilişki saptanmadı[114]. Sarkar ve ark'larının çalışmasında ppi tedavisi başladıktan sonra ilk 2 günde pnömoni riski 7 kat fazla iken uzun süreli kullanımda bir fark görülmemiştir[115]. Yapılan bir başka çalışmada ise son 6 aydır ppi kullanmayan ve halen ppi kullanan hastalar karşılaştırılmış ve pnömoni riski açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Esomeprazol kullanan 28.000 hasta ile yapılan 31 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta analize bakıldığında ise herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu açısından bir risk bulunmamıştır[116]

ACG (American College of Gastroenterology) guidelines kısa süreli ppi kullanımının toplumdan kazanılmış pnömoni riskini artırdığı görülmüşken, uzun süreli kullanımda herhangi bir risk gösterilmemiştir[117]. Kısa süreli ppi kullanımı ile

toplumdan kazanılmış pnömoni riski arasında ilişki görülürken uzun süreli kullanımda ilişki olmaması ileri sürülen mekanizma ile uyumsuz görülmektedir. Çünkü ppi'ların maksimum etkisine ulaşması için geçmesi gereken süre 7 gündür. Bu mekanizma ile düşünüldüğünde uzun süreli ppi kullanımında toplumdan kazanılmış pnömonide risk artışı olması veya devam etmesi gerekmektedir. Özetle tüm çalışma sonuçlarına bakıldığında ppi kullanımı ile pnömoni riskinde anlamlı bir artış olduğunu desteklememektedir. Fakat ppi kullanımı ile risk artışı da tamamen dışlanamamaktadır. Bu konuda uzun süreli prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır[118].

2.2.5.3. Vitamin B12 ve Demir Emilim Bozukluğu

Proteine bağlı B12 vitaminin serbestleşerek emilimi için gastrik asidite ve pepsin gereklidir. Bundan dolayı asit süpresyonu emilim bozukluğu ve malabsorbsiyona sebep olmaktadır. Bu asit süpresyonu proteine bağlı B12 emilimini azaltırken proteine bağlı olmayan B12 emilimini etkilemez. Bu nedenle B12 absorpsiyonu tam olarak engellenemez. PPI kullanımına bağlı B12 eksikliği ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında tutarsızlıklar görülmektedir. Ortalama 4,5 yıl omeprazol kullanan Zollinger-Ellison Sendromlu hastalarda yapılan prospektif çalışmada serum B12 düzeyinde bazale göre anlamlı düşme görülmüştür[119]. Geriatrik hastalarda yapılan iki retrospektif çalışmada ppi kullanımı ile B12 eksikliği arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür[120][121]. Elzen ve ark.'larının 65 yaş ve üstü hastalarda yaptığı çalışmada ise bir ilişki görülmemiştir[122]. Hirschowitz ve ark.'larının uzun süreli ppi alan hastalarda yaptığı çalışmada ise B12 seviyesine ek olarak metilmalonik asit ve homosistein düzeylerine de bakılmıştır. Sadece B12 düzeyi bakıldığında hastaların %10'unda düşük seviyeler görülürken her üç değere birden bakıldığında B12 seviyesi normal olan hastaların %31'inde sublinik B12 eksikliği görülmüştür. Tek başına B12 değerine bakmak, özellikle sublinik B12 eksikliğini göstermekte yeterli olmayabilir ve uyumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir[123].

Sonuç olarak, özellikle yaşlılarda ppi kullanımı ile B12 eksikliği arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır. Bu sonuçlar genellikle retrospektif, küçük non-randomize çalışmalar ve olgu bildirimlerinden elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda B12 ölçümü için standart bir metot kullanılmamıştır. Bu yüzden daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır[123].

Demir emilimine baktığımız zaman ise gastrik asit demiri ferrik formdan çözünür form olan ferröz demire indirgeyerek demir absorpsiyonunu sağlar. Atrofik gastrit,

aklorhidrik hastalar ve gastrik rezeksiyon durumlarında demir emilimi azalmaktadır. Uzun süreli ppi kullanımının sebep olduğu kronik hipoasidite durumunda da demir emiliminin olumsuz etkilendiği gösterilmektedir[124]. PPI tedavisi alırken oral demir replasmanına cevap vermeyen iki olguda ppi tedavisi kesildikten sonra cevap verdiği görülmüştür[125].

Zollinger-Ellison Sendromlu hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında on yıl süreli ppi kullanımında demir eksikliği geliştiği görülmemiştir[126].

PPI kullanımında zaman zaman ciddi boyutlara ulaşan magnezyum eksikliği de görülmüştür. Seyrek de olsa hipomagnezeminin yaşamı tehdit edici boyutlara geldiği görülmüştür. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi özellikle bir yılı aşan ppi kullanan hastalarda magnezyum seviyelerine bakılması gerektiğini söylemiştir[127].

2.2.5.4 Enterik Enfeksiyonlar

PPI kullanımı sonrası mide ph'sı 4'ün üzerine çıkması sebebi ile enterik enfeksiyon riskinde artış olduğu görülmüştür[128]. Mide asidi mikroorganizmaların spor formlarını öldürmez fakat enfeksiyon yapma oranını azaltmakta iken vejetatif formunu öldürmektedir. Ph 4'ün üzerine çıktığında ise vejetatif formları da öldürememektedir. Aynı zamanda PPI'lar gastrointestinal florada da değişiklik yapar ve bu sayede Clostridium difficile ve diğer enterik enfeksiyon ajanlarının kolonizasyonunu artırır. Normalde üst gastrointestinal traktı bakteriyel kolonizasyondan koruyan gastrik asit ve intestinal peristaltizimdir. Bakteriler yapıları sebebi ile aside duyarlı olup ph 4'ün altında iken bakteriler uzun süre yaşayamaz. Normal şartlarda ml'de 10.000'den daha az koloni ünitesi vardır. Hem H2RA hem de PPI kullanımı sonucu gastrik asit süprese olduğu zaman, sağlıklı kişilerde ve peptik ülser nedeniyle tedavi gören hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma görülmektedir[9].

İnce barsakta fekal tip aşırı bakteri çoğalması, farklı mekanizmalarla, vitamin, mineral ve makrobesin maddelerinin absorpsiyonunu bozmaktadır. Bakteriler direkt olarak ince barsak mukozasını harap ederek absorpsiyonu bozabilirler. Ayrıca bakteriler safra tuzlarını dekonjuge ederek barsak mukozası ile emilim için geçen süreyi hızlandırarak lipidlerin emilimini bozabilirler ve emilim için gereken eşik değerinin altında kalarak malabsorpsiyona yol açabilirler. Bu konuda omeprazol ile yapılmış çalışmada ince barsakta bakteri aşırı çoğalması tespit edilmiştir[129].

Clostridium difficile ile ilişkili diyarenin hastanede yatan hastalarda oluşması halinde, beraberinde ppi kullanılıyorsa kesilmesi ya da doz azaltılması önerilmektedir. Ancak Clostridium difficile ile ilişkili diyarenin hastane dışında ayakta tedavi gören

hastalarda da görülmesi üzerine, uygun endikasyonda en düşük dozda PPI kullanılması önerilmektedir. Hatta acil endikasyon yoksa tedavinin kesilmesi önerilmektedir[130] [131].

İngiltere’de yapılan bir 170 hastaneyi kapsayan bir çalışmada, hastanede yatan hastalarda PPI kullanılmasının, Clostridium difficile ile ilişkili diyareyi 2,5 kat artırdığı, ayrıca beraberinde antibiyotik kullanımı da varsa diyareyi 5,5 kat artırdığı tespit edilmiştir[132].

Altı Kanada hastanesinde 15 ay süren prospektif bir çalışmada 8 hafta süre ile hastanede yatan ve beraberinde antibiyotik ve PPI tedavisi alan hastalarda, Clostridium difficile ilişkili diyarenin 5,25 kat arttığı görülmüştür. Ancak H2RA alan hastalarda kolonizasyon artışına rağmen enfeksiyon oranı artmamıştır[133].

Son zamanlarda yapılan başka bir araştırmada, gastrik asidin sindirim sistemi patojenlerine karşı majör bir savunma mekanizması olduğu ve azalmış mide asidinin yani artmış mide asit pH’nın normalde steril olan üst gastrointestinal sistemde kolonizasyona yol açabileceği ve bu bariyerin bozulacağı savunulmuştur. Burada PPI ve H2RA gibi antisekretuar tedavi sonucunda gastrik pH’nın artması ile lökosit fonksiyonlarının etkilendiği ileri sürülmektedir. Bunun sonucunda gerek enterik enfeksiyonlarda gerek Clostridium difficile ile ilişkili diyarede, gerekse solunum sistemi enfeksiyonlarında artış olduğu ve bu enfeksiyonların daha virülan seyrettiği tespit edilmiştir. Özellikle 65 yaş üstü hastalarda antisekretuar tedavi ve beraberinde antibiyotik kullanırsa ve bu hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı ve renal yetmezlik varsa Clostridium difficile ilişkili diyare görülme riskinin 2,9-3,7 oranında arttığı görülmüştür[134].

Birleşik Devletler’de bir şehir hastanesindeki araştırmada, 5 yıldan fazla PPI kullanan hastalarda aynı sürede, %60’dan daha fazla oranda Clostridium difficile ile ilişkili diyare gözlenmiştir. Bu araştırmada doz, süre ve cevap ilişkisi yoktur[135].

Bir başka araştırmada, PPI kullanan hastalarda, Clostridium difficile ile ilişkili diyare oluşma oranı 3 kat, H2RA kullanan hastalar ile Clostridium difficile ile ilişkili diyare oluşma olasılığı 2 kat, renal yetmezlikli hastalarda PPI kullanımı ile Clostridium difficile ile ilişkili diyare oluşma olasılığı 6 kat fazla bulunmuştur[136].

İngiltere’de yapılan bir vaka kontrol çalışmasında asit süpresyonu ile (PPI ya da H2RA kullanarak) toplum kökenli Clostridium difficile ilişkili kolitler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Salmonella, Campylobacter gibi diğer enterik enfeksiyonlarda da artış saptanmıştır[137].

Sonuç olarak PPI ilişkili intestinal bakteriyel aşırı çoğalma sık oluşur. PPI özellikle uzun dönem kullanım sonrasında hastanede yatan, inflamatuvar barsak hastalığı ve renal yetmezliği olan hastalarda büyük ihtimalle dozla ilişkili olarak ishal ile giden hastalıklara sebep olmaktadır. Bundan dolayı PPI tedavisinin endikasyonu olmadan yapılmaması gerektiği, gereken en az dozun uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

2.2.5.5. Proton Pompa İnhibitörü ve Böbrek Hasarı

İlk defa PPI kullanan 173,321 hasta ile ilk defa H2 reseptör antagonisti kullanan 20,270 hastayı 5 yıl takip edilmiş ve H2 reseptör blokeri kullananlara göre PPI kullananlarda KBY gelişme riski %28 oranında artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada PPI kullanım süresi ile fonksiyonların kötüleşmesi arasında da ilişki saptanmıştır. 65 yaş üstü 290,592 hasta incelenmiş ve uzun süre PPI kullanımının akut böbrek hastalığı gelişme riskini 2.5 kat ve akut interstisyel nefrit gelişme riskini de 3 kat kadar arttırabildiği öne sürülmüştür[138].

Akut interstisyel nefrit ise, ilaca bağlı olarak geliştiği düşünülen bir hastalık olup; PPI'lara veya metabolitlerinden birine karşı gelişen hipersensitif immün reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastada yorgunluk, ateş, bulantı, halsizlik, kilo kaybı, piyüri, eozinofilüri veya proteinüri gibi non-spesifik semptomlar vardır. Hastalık bazen PPI'lar kullanıldıktan birkaç ay sonra da ortaya çıkabilir. 2007'de yapılan bir çalışmada o tarihe kadar sadece 64 olgunun bildirildiği saptanmıştır[139].

2.2.5.6. Kemik Kırığı Riski

Uzun süre PPI kullanan olgularda, kullanmayanlara göre kalça kemiği kırığı görülme sıklığının daha fazla saptanması üzerine araştırma ve tartışmalar yoğunlaşmıştır. PPI tedavisinde insanda insolubl kalsiyum absorpsiyonu ve kemik dansitesi azalır. Bu konudaki çalışmalarda çelişkili sonuçların da olduğu unutulmamalıdır.

PPI'lar osteoklastik vakuolar H⁺/K⁺-Adenosine triphosphatase enzimini inhibe eder ve kemik yıkımını azaltırlar. PPI'lar üriner kalsiyum ve hidroksiproline seviyesini düşürmektedir. Bu durum osteoklast aktivitesinin ve kemik rezorpsiyonunun azaldığının bir göstergesidir.

Omeprazol, kemikteki osteoklastta bulunan H⁺/K⁺-ATPaz'ı ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik dansitesini artırır, dolayısıyla osteoporozu önler[139].

PPI kullanımının kalsiyum emilimini ve kemik mineral dansitesini azaltıp, osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik kırığı riskini arttırdığı, yaşlı postmenopozal kadınlarda 2 haftalık omeprazole tedavisiyle bile kalsiyum karbonat emilimini azalttığı saptanmıştır.

18 çalışmayı içeren bir metanalizde, sadece hafif derecede artmış kırık riski (özellikle kalça ve omurga) (RR:1.26) saptanmıştır.

Uzun süreli PPI kullanımı sırasında rutin BMD ölçümünü ve kalsiyum replasmanı tedavisini önermemektedir[140].

2.2.5.7. Proton Pompa İnhibitörü ve Demans

Alzheimer hastalığı neurodegeneratif bir hastalıktır. Son birkaç yüzyılda dünya genelindeki artış sebebiyle konuyla ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Alzheimer hastalığında birçok moleküler hasar tespit edilmiştir. Beyinde biriken amyloid- β (A β) maddesinin ekstrasellüler olarak depolanması bu hasardan başlıca sorumlu maddedir[139].

PPI kullanımının beyinde amiloid sentezini arttırdığı ve yıkımını azalttığı düşünülmektedir. Azalmış B12 vitamini düzeyi de meydana gelen nörolojik bozukluklardan sorumlu olabilir.

Prospektif bir çalışmada 13,864 orta ve ileri yaş kadınları içeren çalışmada PPI kullanım süresi ile zihinsel fonksiyonlarda değişme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Finlandiya'da yapılmış bir ulusal çalışmada yeni Alzheimer hastalığı tanısı konulan 70,718 hastada PPI kullanımının hastalık riskini arttırmadığı gösterilmiştir[141].

2.2.6. Proton Pompa İnhibitörü İlaçların Diğer İlaçlarla Etkileşimi

Proton pompa inhibitörleri emildikten sonra vücuda hızla yayılırlar ve hızla da karaciğerde CYP450 enzim sistemi ile metabolize edilmektedirler. Metabolizmada temel görevli enzim CYP2C19 olmakla birlikte daha az oranda CYP3A4 enzimi de görev almaktadır. Karaciğerde CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize olan başka ilaçlarla birlikte PPI kullanılması her iki ilacın da aynı enzim sistemine gereksinim duymasından ötürü yarışa girmelerine sebep olur. Burada ilaçların enzime olan afinitesi önem kazanmaktadır. Afinitesi yüksek ilaç enzimi kullanırken afinitesi düşük olan enzimi kullanamaz.

Diazepam, takrolimus, siklosporin ve teofilin gibi ilaçlar özellikle bu enzim sistemini kullansa da PPI'lar ile bu ilaçların kullanımında doz ayarlamasına gerek

duyulmamaktadır. PPI'ların, fenitoin ve warfarin gibi tedavi doz aralığı dar olan ilaçlarla birlikte kullanımı bu ilaçların plazma seviyelerinin arttırabilir.

Absorbsiyon ve biyoyararlılıklarının maksimum olması için mide asitine gereksinimi olan ilaçlar ile birlikte PPI kullanılırsa; midede asit sekresyonu inhibe olacağından bu ilaçların absorpsiyonu azalacağından biyoyararlılıkları da azalır. HIV tedavisinde kullanılan bir ajan olan atazanavir birlikte PPI kullanımı, atazanavirin absorpsiyonunun azalmasında ve kandaki seviyesinin düşmesine neden olup HIV tedavisinde başarısızlığa neden olabilir.

Digoksinin biyoyararlanımı ise PPI'lar ile birlikte %10 artmaktadır. Ancak bu artış klinik olarak anlamlı olarak görülmemektedir.

Mide pH'ını büyük ölçüde yükselten PPI'lar, zayıf asidik ve zayıf bazik ilaçların emilimini etkilemekte ve aside dayanıksız olan kimyasalların yıkımını azaltıp emilmelerini arttırmaktadırlar.

PPI'lar; digoxin'in yanında midozolam, aspirin, methadon ve didanosinin de absorpsiyonunu arttırırlar

Pankreas enzimleri asit ortama dirençli olmadıklarından, özellikle kronik pankreatit tedavisi için pankreas enzim preparatı kullananların birlikte PPI da kullanması önerilebilir.

Ketokonazol, sefpodoxin proxetil, itrakonazole, enoxocin gibi ilaçlarla birlikte proton pompa inhibitörü kullanırsa; midede pH'ın yükselmesi nedeniyle bu ilaçların emilimi azalmaktadır. PPI'lar lokal etkili olan Sukralfat'ın etkinliğini de azaltmaktadır.

Karaciğer CYP2C19 enzim sistemiyle metabolize olan ya da aktif hale gelen ilaçlar aynı enzim sistemini ağırlıklı olarak kullanan PPI'lar ile birlikte kullanılmamalıdır ya da 4-6 saatlik bir aradan sonra kullanılmalıdır (iki ilacın kullanımı arasında en az 4-6 saat olmalıdır). Olası böyle bir durumda CYP2C19 sistemini az kullanan esomeprazol veya non-enzimatik yolu ağırlıklı kullanan rabeprazol tercih edilebilir[139].

PPİ'ler ile birlikte kullanıldığı zaman ilaç-ilaç etkileşimi görülen bazı ilaçlar

İlaç Grubu	İlaç	PPİ	İlaç Plazma Seviyesi	PPİ Plazma seviyesi
Antikoagülan	Kumadin	Omeprazol	Plazma seviyesi artar	
		Esomeprazol		
		Pantoprazol		
Antiepileptik	Fenitoin	Omeprazol	Plazma seviyesi artar	Plazma seviyesi artar
		Esomeprazol		
Antibakteriyel	Klaritromisin	Omeprazol	Plazma seviyesi artar	
Antifungal	Ketakonazol	PPİ'lar	Absorbsiyon azalır	
	Itrakonazol	PPİ'lar		
Antiviral	Atazanavir	PPİ'lar	Plazma seviyesi azalır.	
	Nelfinavir	PPİ'lar	Plazma seviyesi artar	
	Raltegravir	Omeprazol		
	Sakuinavir	Esomeprazol		
	Tipranavir	Esomeprazol		Plazma seviyesi azalır.
Antidepresan	Essitalopram	Omeprazol	Plazma seviyesi artar	
Vazodilatör	Silostazol	Omeprazol	Plazma seviyesi artar	
Antiplatelet	Klopidogrel	Omeprazol	Aktivasyonda azalma	

(*Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği, Prof. Dr. Ali ÖZDEN, Güncel Gastroenteroloji 17/3, Eylül 2013, 182-184*)

2.2.7. Gebelikte Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı

Gebelikte retrosternal yanma ve asit regürjitasyonu sık görülür (%40-85). Gastroözofageal reflünün yanı sıra bir kısım hastalarda ayrıca peptik ülser, H. pylori enfeksiyonu, fonksiyonel dispepsi gibi sorunlar da olabilir. Bazen hastanın yakınmaları çok ciddi bir hal alabilir ve komplikasyonlar gelişebilir. Bu rahatsızlıkların tedavisinde PPI kullanımı gündeme geldiği zaman ilk soru “acaba yan etkisi olur mu!” olmaktadır. Proton pompa inhibitörleri 1988-89’dan beri piyasadadır. Çoğu zaman gebelikte görülen bulantı kusma (%80) ve gastroözofageal reflü tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, diyet, antiasit vb başarısız kalır. PPI’ların kullanılması zorunlu hale gelir. PPI’lar ile tedavi oldukça başarılıdır. PPI’ların gebelikte kullanımı ile erken doğum, spontan düşük, fetal

marformasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Yalnız gebelik döneminde PPI kullanan annelerin çocuklarında astım olma riskinin yüksek olabileceği bildirilmiştir.

PPI'lar plasentadan geçtiği gibi anne sütüne de geçmektedir (omeprazol). Gebeliğin ilk trimesterinde PPI kullananlarda bile istenmeyen bir sorun, doğumsal defekt saptanmamıştır. Hatta konsepsiyondan önce PPI kullanan kadınlarda bile istenmeyen bir durum yaşanmamış olsa da gebelik öncesi periyod dahil ilk trimesterde PPI kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Kullanmak zorunda kalındığında ise düşük dozlar tercih edilmelidir[142].

2.3.1 Akılcı İlaç Kullanımı Tanımı

AİK'ya (akılcı ilaç kullanımı) yönelik olarak 1985 yılında Nairobi'de DSÖ'nün yapmış olduğu toplantı ilk öncü toplantı olarak kabul edilmektedir. DSÖ Akılcı ilacı, kişilerin hastalık hali ve her bir hastanın özelliklerine göre uygun dozda, yeterli sürede, en uygun maliyette temin edebilecek şekilde hastanın ilacına erişebilmesi olarak tanımlanmaktadır[143].

AİK, hastaların hastalandığında probleminin belirlenmesi, tedavi amaçlarını, tedavi seçenekleri oluşturulması, etkin ve güvenilir tedavi seçimi, uygun tedavi protokolü için ilaç önerilmesi, tedaviye başlama ve izleme, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini içeren geniş kapsamlı bir yaklaşımdır[144].

İlaçların kullanımlarına uygun bir şekilde kullanılması AİK olarak tarif edilmektedir. Başka bir ifade ile AİK; hastalıkların önlenmesi, kontrol edilmesi ya da tedavi edilmesine yönelik olarak, doğru ilaç seçimi, gerektiği zamanda, uygun miktarda ve daha uygun fiyatlı olanın kullanılmasıdır. İlaçların hem kullanıcı açısından hem de ulusal ekonomi açısından en faydalı biçimde kullanılmasıdır. AİK, ilaçların ucuz veya indirimli olarak kullanılması anlamına gelmemektedir[145].

2.3.2 Türkiye ve Dünyada Akılcı İlaç Kullanımı Epidemiyolojisi

DSÖ başta olmak üzere sağlıkla ilgili birçok uluslararası kurum ve kuruluş AİK'in yaygınlaştırılması için uzun yıllardan beri mücadele etmektedir. Bu çabaların özellikle 1990'lı yıllardan itibaren giderek arttığı yadsınamaz bir gerçektir. Bu bağlamda hekimlerin, eczacıların ve diğer sağlık çalışanlarının eğitimlerinde bu konuya özel önem verilmeye başlanmış ve bu doğrultuda özel eğitim programları hazırlanmıştır. Hastaların tedavisinde yazılan reçetelerin takipleri, değerlendirmeleri ve geri bildirimleri yapılarak, ilaç kullanımının daha akılcı olmasına uzun yıllardır çalışılmaktadır. AİK ilkelerinin gereğini yerine getirme konusunda anahtar rol oynayan bir diğer muhatap ise

hastalardır. Halkın bu konuda bilgilendirilmeye çalışılması, AİK'in yaygınlaştırılmasına yönelik önemli etkinliklerden birisi olmaya devam etmektedir.

AİK ile ilgili çalışmalar ülkemizde 1992 yılında başlatılmıştır. İlk kez 1992-1994 yılları arasında Eskişehir ve Bilecik'te hekimlerin ve halkın AİK konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmek üzere araştırmalar yapılmıştır. DSÖ ve Sağlık Bakanlığı arasında AİK kapsamında 1998/1999 Orta Vadeli İşbirliği Programı adı verilen bir çalışma başlatılmıştır. Bu çalışmadan sonra Eylül 1999'da "Türkiye'de AİK İlkelerinin Yerleştirilmesinde Farmakoterapi Eğitimi ve Klinik Farmakolojinin Yeri Çalışma Toplantısı" yapılmış ve bu toplantıda AİK konusundaki ulusal eylem planı ve AİK eğitimlerinin yaygınlaştırılması konularında önemli kararlar alınmıştır[146].

'AİK Eğitici Eğitimi' ile 89'u akademisyen, 104'ü Sağlık Bakanlığı il ve merkez teşkilatlarında çalışan doktorlardan oluşan 193 kişilik bir gruba AİK konusunda kapsamlı bir eğitim verilmiştir. Bu eğitimler 2001 ve 2006 yıllarında yapılmıştır[147]. Bu eğitimlerin yanı sıra proje illerde çalışan 1048 hekime AİK uygulamaları hakkında eğitimler verilmiştir. Yapılan eğitimlerin sonucunda AİK eğitimleri 18 tıp fakültesinin müfredatına eklenmiş olup halen devam etmektedir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı ve DSÖ işbirliği kapsamında 2002 ve 2006 yıllarında birer kez olmak üzere farmakodinami eğitimleri düzenlenmiştir [148].

Ülkemizde AİK ile ilgili kurumsal yapılanmalar 2010 yılında başlatılmıştır. Bu yapılanmaların ilki SB Müsteşar Yardımcısı Başkanlığı'nda kurulan "Ulusal AİK Koordinasyon Kurulu" olmuştur. Yine aynı yıl "Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi" SB Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde kurulmuştur. İl Sağlık Müdürlükleri'ne bağlı Akılcı İlaç Kullanımı İl Koordinatörlükleri'nin amacı ise illerdeki koordinasyonu sağlamaktır. Hastanelerde planlama yapmak ve uygulamalarda bulunmak amacıyla da Hastane Hizmet Kalite Standartları gereğince AİK Ekipleri mevcuttur[148].

2.3.3 Uygun Olmayan Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Etkili Faktörler

PPI grubu ilaçlar ülkemizde ve dünyada en çok reçete edilen ilaç gruplarından biridir[9]. Tıp alanında gelişmeler, ekonomik iyileşmeler gibi nedenlerle hastaneye, hekime ve ilaca ulaşım kolaylaşmıştır. Bu kolaylık hastaların yaşam tarzında düzenlemeler yapmak yerine, bazen kolaya kaçıp ilaç kullanmayla sonuçlanabilmektedir.

Hastalar genelde midesine dokunduğunu bildiği yiyecek ve içecekleri yeme-içmeyi bırakmayıp, proton pompa inhibitörlerine başvurabilmektedir. Sevdiği yiyeceklerin, çay,

kahve veya alkolün kendilerinde gastrik şikayetleri arttırdığını tecrübeleriyle bilmelerine; reflü yapan gıdalardan uzak durmaları gerektiği hekimlerince söylenmesine rağmen; dolaptan bir tane proton pompa inhibitörleri grubu ilaç içmek daha kolaylarına gelmektedir.

DSÖ tarafından yapılan çalışmalarda, hastalara reçete edilen ilaçların yarısından fazlasının gereksiz yere yazıldığı ve dağıtıldığı görülmektedir. Bu olumsuz durumu ülkemizde yapılan akılcı ilaç kullanımı çalışmaları da doğrulamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü istisnai durumlar haricinde hemen her hastalığın tedavisinde ilaç dışı tedaviyi önermektedir. Hayat tarzı değişiklikleri, eğitim programları, kilo kontrolü, beslenmenin düzenlenmesi, eklem koruma, enerji tüketimi, sigara, alkol tüketiminin kısıtlanıp en aza çekilmesi gibi tedbirler olabilir. Hem hekimlerin hem de hastaların tedavi sürecinde genellikle sadece ilaç odaklı yaklaşımı AOİK'in (akılcı olmayan ilaç kullanımının) en önemli nedenleri arasında sayılabilir. Bu durum aşırı ve gereksiz ilaç kullanımını artırarak, tedavide ilacın istenilen etkinliğinin ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir. Hastalıkların bazılarında ilaçsız tedavi tek başına yeterli olabilmektedir. Bununla birlikte ilaçsız tedavinin maliyeti düşürücü özelliğini de göz önünde bulundurulduğunda, AOİK'in etkin ve güvenli olmayan tedavi problemlerine neden olduğu gibi önemli ekonomik zararlara da yol açtığı açıktır[149].

Günümüzde aynı endikasyon için geliştirilmiş birçok ilaç bulunmaktadır. Ancak bunların kendi aralarında biyoyararlanım, toksisite, yan etki ve maliyet açısından farklılıklar gösterdiği unutulmamalıdır. Hekim, reçete yazarken tüm bunları, hastanın bireysel özelliklerini ve ayrıca ülkenin sağlık ve ilaç politikalarını, Sağlık Bakanlığı'nın ilaç mevzuatını ve Türk Tabipleri Birliği (TTB)'nin görüşlerini de bilmeli ve göz önünde bulundurmalıdır. Tüm bunların ışığında kanıta dayalı seçim yapmalı, reçete ettiği ilaçlar hakkında hastaya gerekli tüm bilgileri vermeli, varsa hastanın sorularını cevaplamalıdır[150].

Ülkemizde "Hasta Hakları Yönetmeliği" madde 11 gereğince; "Hasta, modern tıbbi bilgi ve teknolojinin gereklerine uygun olarak teşhisinin konulmasını, tedavisinin yapılmasını ve bakımını istemek hakkına sahiptir." hükmü yer almaktadır[151]. Ancak bu hak aynı zamanda hastaya bazı sorumluluklar yüklemektedir[151]. Bu sorumluluk hastanın ilacı kullanma alışkanlığı ve tedaviye uyumudur; reçete edilen ilaçlar önerilen doz ve zamanda, uyarılara uygun şekilde kullanılmalıdır. Bu etmenler yerine getirilmediği takdirde tedaviye yönelik yapılan uğraşların verimliliği azalmaktadır[146].

Hastaların proton pompa inhibitörleri reçete edilmesi gerekmiyorsa, bu ilacı kullandıklarını hekimlerine söyleme gereği bile duymamaktadır. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde asıl problem, ilaç endüstrisinin pahalı bir sektör olması nedeniyle; ülke bütçesine ciddi yük oluşturulmaktadır[21]. 2001-2011 yılları arasında Danimarka'da proton pompa inhibitörleri kullanımının %243 oranında artış gösterdiği gözlenmiştir[152].

Gerçek ilaç olarak görülmediklerinden proton pompa inhibitörleri endikasyon dışı veya gereğinden uzun süre kullanılabilir. PPI'leri genellikle araştırılmamış dispepsi hastaları gibi endoskopik olarak doğrulanmış endikasyonları olmayan hastalara ampirik tedavi olarak reçete edilmektedir. Danimarka'da yapılan çalışmada hastane kayıtlarına bakıldığında PPI kullanımında 2001 yılından 2011 yılına %60,5 oranında artış görülmüştür. ASA ile eş zamanlı PPI kullanımı ise %12'den %13,4'e yükseldiği görülmüştür. NSAİ ile birlikteliğe bakıldığında ise %10,9'dan %19,4'e yükseldiği görülmüştür[152]. Avustralya'da Hollingworth ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 2005-2006 yıllarında en çok reçete edilen ilaçlara bakıldığında omeprazol ve esomeprazol dördüncü ve beşinci sırada yer almakta olup devlete mali yükü oldukça yüksek bulunmuştur[153]. Lanas'ın yaptığı bir çalışmada gittikçe artan yaşlı ülke nüfusları göz önüne alındığında özellikle NSAİ ve ASA ile PPI kullanım birlikteliğinin büyük oranda arttığı görülmüştür. Uygunsuz endikasyon ile başlanan PPI kullanımında değerlendirildiğinde uzun süreli bir kullanım olduğu görülmüştür. Ayaktan ve hastaneye yatırılarak tedavi alan kişilerin kullandığı ilaçlara bakıldığında gereksiz PPI kullanım oranları %30 ile %50 arasında görülmüştür. PPI tedavisi kullanım endikasyonlarına bakıldığında ise en yaygın görülen uygunsuz endikasyon ilaç kullanımına bağlı kanıtlanmamış mide mukozası hasarı olduğu görülmüştür. Özellikle hastanede yatarak tedavi alan kişilerin mutlaka taburculuk öncesi ilaç kullanımının değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir[154]. Yapılan çalışmalar ışığında, hastanede yatan hastalarda proton pompa inhibitörlerinin gereksiz kullanım oranı %27 ile %80 arasında değişen oranlarda olup; ortalaması %57'dir. İlk basamakta ise proton pompa inhibitörlerinin gereksiz kullanım oranı %36 ile %63 arasında olup; ortalaması %50 olarak hesaplanmıştır[155].

İngiltere'de yapılan çalışmada 2006 yılında PPI kullanımına yönelik harcamalar 872 milyon dolar olarak hesaplanmıştır. Bu yüksek kullanım ise PPI grubu ilaçların yüksek düzeyde etkinlik ve düşük toksisitesi sebebi ile çok sık reçete edildiğini göstermektedir[156].

Rüzgar ve ark.'nın yaptığı çalışmada katılımcıların, proton pompa inhibitörünü hekimi tekrar reçete etmemesi durumunda %3,1'i ısrarcı olduğunu veya olabileceğini söyledi. %43,4'ü ise reçete edilmemesi durumunda kendileri temin ettiğini veya edeceğini ifade etti. Katılımcıların bu durumda "Kullanmam gerekiyorsa tabii ki de alırım" cümlesini sıkça kurduğu görülmüştür. Hekimin ilacı reçete etmemesinin sebebinin, ilacın kendileri için gerekli olmaması nedeniyle olabileceğini akıllarına bile getirmediikleri izlendi[157].

Yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü kullanım durumunda cinsiyete göre incelendiğinde kadınların kullanım oranının daha sık olduğu görülmüştür. İtalya'da 42.548 kişi ile yapılan bir çalışmada kullanıcıların %53,9'unu kadınlar oluşturmaktadır. Bu çalışma popülasyonu %28'i 65 yaş üzerinden oluşan 750.000 kişi ile yapılan Bologna veri analizinden farklı değildir. Bu çalışmada da katılımcıların %56'sını kadınlar oluşturmaktadır[38].

Oskar ve ark.'nın yaptığı çalışmada proton pompa inhibitörü kullanım prevalansı hasta yaşı ile artmakta olup aynı zamanda kadınlarda kullanım oranı daha yüksek bulunmuştur[41].

Ayanoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %72'sini kadınlar oluşturmakta idi[158]. Pirinçci ve ark.'nın Elazığ Tıp Fakültesi'nde çalışan hemşirelere uyguladığı anket sonuçlarına göre, kadınların hekime danışmadan ilaç kullanma oranları erkeklere göre daha fazla bulunmuştur[159].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Uzmanlık tez çalışması olarak yürütülen bu araştırma için, İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.09.2018 tarih ve 13.09.2018 tarihinde 2018/22-22 karar numarası ile onay alınmıştır (Ek-1). Dokuz Eylül Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalından 79371373-634 karar numarası ile araştırmanın aile sağlığı merkezlerinde yapılması için izin alınmıştır (Ek-2).

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu araştırma kesitsel analitik çalışma modelinde olup, Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'nde gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evreni; 2018 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'nde kayıtlı olan 18 yaş üstü bireylerdir. Bu bireyler ile görüşülerek gönüllülük durumunda araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile anket uygulanmıştır.

Örneklem, evreni bilinen sıklığı bilinmeyen örneklem formülü kullanılarak %95 güven düzeyi %5 hata payı ile hesaplanarak 317 olarak bulunmuştur.

(<http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>)

$$n = [DEFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p*(1-p))]$$

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'ne kayıtlı hasta olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Hariç bırakma kriterleri

- İletişim güçlüğü olan bireyler
- Psikiyatrik hastalığı(psikoz) olanlar

3.3 Veri Toplama Yöntemleri ve Araçları

Hastalara sosyodemografik bilgiler anketi ve literatür taranarak oluşturulan proton pompa inhibitörü kullanım durumunu gösteren anket uygulanmıştır. Ankette toplam 25 soru mevcut olup ilk 8 soru sosyodemografik veriler ile ilgilidir. 4 soru proton pompa inhibitör tedavisine başlanması ile ilgili sorular, 13 soru ise proton pompa inhibitörü kullanım durumu ile ilgili genel sorulardır.

Anket katılımcılara yüz yüze görüşme ile uygulanmıştır.

3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bağımlı değişkenler, bireylerin proton pompa inhibitörü kullanım durumudur.

Bağımsız değişkenler ise, bağımlı değişkeni etkilediği düşünülen sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, ekonomik durum, meslek, mevcut hastalıklar, kullandığı ilaçlar) ve ilaç kullanım durumunu değerlendiren anket sonuçlarıdır.

3.5 Çalışmanın Uygulanması

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'ne başvuran hastalara 2018 yılı aralık ayında yüz yüze görüşme yöntemi ile sözlü ve yazılı onam alınarak uygulanmıştır. Katılımcıların orantılı olması için 4 farklı bölgedeki Eğitim Aile sağlığı Merkezleri'nde ve toplam 6 birimde veriler toplandı.

3.6 Veri Analizi

Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde ve analizinde IBM SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

- Araştırmada tanımlayıcı istatistikler için ortalama ve standart sapma, sayı ve yüzdeler kullanılmıştır.
- Hipotez testleri olarak kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, kategorik ve sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise t-testi ile ANOVA testleri yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise korelasyon analizleri yapılmıştır. p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1 Demografik Özellikler

PPI kullanıma durumunu değerlendirmeye yönelik olarak yapılan bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'ne kayıtlı 317 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların %62,1'i (197) kadın, %37,9'u (120) erkektir. Çalışmaya katılan katılımcıların yaş ortalaması 44,79±15,86'dır.

Katılımcıların bazı demografik özelliklerine göre dağılımları incelendiğinde; katılımcıların %75,1'i (238) evli, %18,3'ü (58) bekar ve %6,6'sı (21) ise dul veya boşanmış kişilerdir. Katılımcıların %7,9'u (25) okur yazar değildir. Katılımcıların %92,1'i (292) okur yazar olup, %37,5'i (119) ilkokul, %7,9'u (25) ortaokul, %14,8'i (47) lise, %27,4'ü (87) üniversite ve %4,4'ü (14) lisans üstü mezundur. Katılımcıların %40,4'ü (128) çalışmıyor (bunların %33,1'i ev hanımı), %16,7'si (53) memur, %16,4'ü (52) emekli, %10,4'ü (33) serbest meslek, %8,2'si (26) işçi, %7,9'u (25) öğrencilerdir. Katılımcıların gelir durumuna göre değerlendirildiğinde %53,9'u (171) geliri giderine eşit olduğunu beyan etmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş Grupları		
18-27 yaş	51	16,1
28-37 yaş	66	20,8
38-47 yaş	63	19,9
48-57 yaş	60	18,9
58 yaş ve üstü	77	24,3
Cinsiyet		
Kadın	197	62,1
Erkek	120	37,9
Medeni Durum		
Evli	238	75,1
Bekar	58	18,3
Dul	15	4,7
Boşanmış	6	1,9
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	25	7,9
İlkokul	119	37,5
Ortaokul	25	7,9
Lise	47	14,8

Üniversite/Yükseköğretim	87	27,4
Lisansüstü	14	4,4
Meslek		
Çalışmıyor	23	7,3
Memur	53	16,7
İşçi	26	8,2
Emekli	52	16,4
Öğrenci	25	7,9
Serbest meslek	33	10,4
Ev hanımı	105	33,1
Gelir Durumu		
Gelir giderden az	129	40,7
Gelir gidere eşit	171	53,9
Gelir giderden fazla	17	5,4
TOPLAM	317	100,0

Çalışmaya katılan kişilerin kronik hastalık öyküsü sorgulandığında %84,9'unun (269) bir veya birden çok hastalığı olduğu görülmüştür. Katılımcıların %17,4'ünde (55) diyabetes mellitus, %26,8'inde (85) hipertansiyon, %5'inde (16) tiroid hastalığı, %2,8'inde (9) ülser, %11,4'ünde (36) gastroözefajiyal reflü, %16,7'sinde (53) gastrit, %4,4'ünde (14) psikiyatrik hastalık, %7,6'sında (24) hiperlipidemi, %8,8'inde (28) kalp damar hastalığı, %11,4'ünde (36)göğüs hastalıkları, %7,3'ünde (23) allerjik hastalıklar, %10,1'inde (32) kas iskelet hastalıkları, %2,5'inde (8) beyin ve sinir cerrahisi hastalıkları,%1,9'unda (6) demir eksikliği anemisi, %1,6'sında (5) b12 vitamin eksikliği ve %2,8'inde (9) kanser hastalığı bulunmaktadır. (Tablo 3).

Tablo 2. Katılımcıların Kronik Hastalık Öykülerine Göre Dağılımları

		Sayı(n)	Yüzde(%)
Herhangi Bir Kronik Hastalık	Var	269	84,9
	Yok	48	15,1
Diyabetes Mellitus	Var	55	17,4
	Yok	262	82,6
Hipertansiyon	Var	85	26,8
	Yok	232	73,2
Tiroid hastalığı	Var	16	5,0
	Yok	301	95,0
Ülser	Var	9	2,8
	Yok	308	97,2

Gastroözefagiyal Reflü	Var	36	11,4
	Yok	281	88,6
Gastrit	Var	53	16,7
	Yok	264	83,3
Psikiyatrik hastalık	Var	14	4,4
	Yok	303	95,6
Hiperlipidemi	Var	24	7,6
	Yok	293	92,4
Kalp Damar Hastalığı	Var	28	8,8
	Yok	289	91,2
Göğüs Hastalıkları	Var	36	11,4
	Yok	281	88,6
Alerjik hastalıklar	Var	23	7,3
	Yok	294	92,7
Kas ve İskelet Hastalıkları	Var	32	10,1
	Yok	285	89,9
Beyin ve Sinir cerrahisi hastalıkları	Var	8	2,5
	Yok	309	97,5
Demir eksikliği anemisi	Var	6	1,9
	Yok	311	98,1
Vitamin B12 Eksikliği	Var	5	1,6
	Yok	312	98,4
Kanserler	Var	9	2,8
	Yok	308	97,2
TOPLAM		317	100,0

4.1.2 Proton Pompası İnhibitörleri Kullanımı ile İlişkili Özellikler

Çalışmaya alınan bireylerin %95,3'ü hekim kontrolünde PPI kullanmaya başlamıştır. Doktor tarafından reçete edilme durumlarına bakıldığında sırasıyla %24,9'u (79) aile hekimi, %23,7'si (75) genel dahiliye, %19,2'si (61) gastroenteroloji ve %7,6'sı (24) kardiyoloji tarafından reçete edildiği görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Katılımcıların Kullandıkları Proton Pompa İnhibitörlerinin Hekim Tarafından Reçete Edilme Durumu ve Hekim Uzmanlık Alanı Açısından Dağılımı

		Sayı(n)	Yüzde(%)
Hekim Tarafından Reçete Edilme Durumu	Evet	302	95,3
	Hayır	15	4,7
Hekimin Uzmanlık Alanı	Aile Hekimi	79	24,9
	Dahiliye	75	23,7
	Gastroenteroloji	61	19,2
	Kardiyoloji	24	7,6
	Genel Cerrahi	17	5,4
	Hatırlamıyor	14	4,4
	Diğer	32	10,1

Çalışmaya alınan katılımcıların %33,4'ü (106) esomeprazol kullanmaktadır. Esomeprazolden sonra en sık kullanılan etken maddeler sırasıyla lansoprazol %30,9 (98), pantoprazol %24,6 (78), rabeprazol %2,2 (7) iken en az kullanılan madde %1,6 (5) ile omeprazoldür. Bireylerin %7,3'ü (23) ise kullandığı ilacın adını hatırlamamaktadır (Tablo 5).

Tablo 4. Kullanılan Proton Pompa İnhibitörü Grubu İlaçların Etken Maddesine Göre Dağılımları

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Esomeprazol	106	33,4
Lansoprazol	98	30,9
Pantoprazol	78	24,6
Rabeprazol	7	2,2
Omeprazol	5	1,6
Hatırlamıyor	23	7,3
TOPLAM	317	100,0

Çalışmaya alınan katılımcıların PPI kullanım süresi değerlendirildiğinde %65'i 0-60 ay arası olarak görülmüştür. Bu grup içinde 8 haftadan uzun kullananlar ise %59,9'dur. %21,1'i (67) 61-120 ay, %10,7'si (34) 121-180 ay arası, %28'i (9) 181-240 ay arası ve %0,3'ü (1) 241 aydan daha uzun süreli kullandığı görülmüştür (Tablo 5).

Katılımcıların haftalık ilaç kullanımları incelendiğinde %57,7'si (183) her gün, %4,4'ü (14) haftada 4 ile 6 gün arası, %25,9'u (82) haftada 2 ya da 3 gün %4,4'ü (14) haftada bir, %7,6'sı (24) haftada birden az kullanmaktadır (Tablo 5).

Günlük kullanım adedi ise %93,1'i (295) günde bir adet, %6,9'u (22) günde iki adet kullanılmaktadır (Tablo 5).

İlaç kullanım düzeni incelendiğinde %62,8 (199) düzenli olarak şikayetleri başlamadan önce kullandığını belirtirken, %34,4'ü (109) ise şikayetler başladıktan sonra kullanıma başladığını belirtmiştir. %2,8'i (9) ise şikayetlerden bağımsız kullandığını belirtmiştir.

Düzenli ilaç kullanımı sorulduğunda ise %70'i (222) düzenli kullandığını belirtirken %30'u (95) düzenli kullanmadığını söylemiştir (Tablo 5).

Katılımcıların gün içinde ilaç kullanım zamanları değerlendirildiğinde ise %92,7'si (294) PPI grubu ilacını sabah kullandığını belirtmiştir. %3,5'i (11) öğle, %6'sı (19) akşam yemekten önce, %8,1'i (26) akşam yemekten sonra kullandığını belirtmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların Proton Pompa İnhibitörü Grubu İlaç Kullanım Düzeni

Proton Pompa İnhibitörleri Kullanımı İle İlgili Bazı Özellikler		Sayı(n)	Yüzde(%)
Proton pompa inhibitörü ilacı kullanım süresi	0-60 ay	206	65,0
	61-120 ay	67	21,1
	120-180 ay	34	10,7
	180-240 ay	9	2,8
	241 ay ve üzeri	1	0,3
Proton pompa inhibitörü kullanım düzeni	Her gün	183	57,7
	Haftada 4 ile 6 gün arası	14	4,4
	Haftada 2 ya da 3 gün	82	25,9
	Haftada 1 gün	14	4,4
	Haftada birden az	24	7,6
Proton pompa inhibitörünün günlük kullanım adedi	Günde 1	295	93,1
	Günde 2	22	6,9
Proton pompa inhibitörünün kullanım şekli	Şikayetlerden önce	199	62,8
	Şikayetlerden sonra	109	34,4
	Şikayetlerden bağımsız	9	2,8
Proton pompa inhibitörünün günlük kullanım zamanı	Sabah	294	92,7
	Öğle	11	3,5
	Akşam yemekten önce	19	6,0
	Akşam yemekten sonra	26	8,1
Proton pompa inhibitörünün düzenli kullanımı	Evet	222	70,0
	Hayır	95	30,0
TOPLAM		317	100,0

Kullanılan ilaç dozları incelendiğinde %57,1'i (181) 40 mg olarak yüksek dozda kullandığı görülmüştür. %21,8'i (69) 30 mg ve %6,3'ü (20) 20 mg kullandığı görülmüştür (Tablo 6).

Katılımcıların ilaç kullanımına bağlı yan etkiler incelendiğinde %96,8'i (307) yan etki olmadığını söylerken %2,2'si (7) yan etki (bulantı, kusma ve diyare) geliştiğini belirtmiştir. Katılımcıların %0,9'u (3) ise bu konuda bir bilgisi olmadığını beyan etmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Kullanılan proton pompa inhibitörlerinin dozları ve yan etkisi

		Sayı(n)	Yüzde(%)
Proton pompa inhibitörünün dozu	20 mg	20	6,3
	30 mg	69	21,8
	40mg	181	57,1
	Hatırlamıyor	47	14,8
Proton pompa inhibitörünün yan etki oluşturma durumu	Yan etki yok	307	96,8
	Bulantı kusma	4	1,3
	Diyare	3	0,9
	Bilmiyor	3	0,9
TOPLAM		317	100,0

Katılımcıların Proton pompa inhibitörü kullanımı incelendiğinde %40,4'ü (128) göğüste yanma hissi, %25,2'si (80) boğazda yanma hissi, %49,5'i (157) reflü, %28,1'i (89) asit atılımı, %45,7'si (145) mide ağrısı, %16,4'ü (52) karın ağrısı/kramp, %11,7'si (37)ülser, %1,6'sı (5) hiatal herni ve %20,8'i (66) ise diğer semptomlar sebebi ile ilaca başladıklarını belirtilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Katılımcıların Proton Pompa İnhibitörleri Tedavisine Başlama Nedeni Olan Semptomlarının Dağılımı

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Göğüste Yanma Hissi	128	40,4
Boğazda Yanma Hissi	80	25,2
Reflü	157	49,5
Asit Atılımı/Midede Asit	89	28,1
Mide Ağrısı	145	45,7
Karın/Barsak Ağrıları/Kramp	52	16,4
Ülser	37	11,7

Hiatal Herni	5	1,6
Diğer	66	20,8

Tablo 8. Katılımcıların Proton Pompa İnhibitörleri Tedavisine Başlama Nedeni Olan Semptomlarının Dağılımı (diğer)

PPI Kullanım Semptomları (Diğer)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Çoklu İlaç Kullanımı	31	9,8
Şişkinlik Hissi	12	3,8
H. pylori Enfeksiyonu	10	3,2
İlaç Kullanımı	8	2,5
Bulantı-Kusma	3	0,9
Cerrahi İşlem Sonrası	2	0,6

Katılımcıların kullandığı PPI grubu ilaçların doktor tarafından reçete edilme durumu incelendiğinde %85,8'i (272) günde bir %2,2'si (7) günde iki, %7,3 (23) ise ihtiyaç duyduğunda kullanmasını önerdiğini söylemiştir. Katılımcılara önerilen saatte kullanım sorulduğunda ise %70,7'si (224) evet olarak cevaplamıştır. İlaç alımına rağmen kişilerin %30,6'sının (97) şikayetleri devam ettiği görülmüştür. Bu şikayetlerin geçmemesi sebebi ile doktorların %18,3'ü (58) ek ilaç önerisinde bulunmuştur. Katılımcıların şikayetlerinin devam etme durumunda ek ilaç kullanım oranının ise %18,9 (60) olduğu görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Katılımcıların İlaç Kullanım Özellikleri

İlaç Kullanım Özellikleri	Sayı(n)	Yüzde(%)
Doktorun İlaç Kullanım Talimatı		
Günde bir defa	272	85,8
Günde iki defa	7	2,2
İhtiyaç duyduğumda	23	7,3
Diğer	15	4,7
Önerilen Saatte İlaç Kullanımı		
Evet	224	70,7
Hayır	93	29,3
İlaç Alımına Rağmen Şikayetin Devamlılığı		
Evet	97	30,6
Hayır	220	69,4
Semptom Varlığında Ek İlaç Önerisi		
Evet	58	18,3

Hayır	259	81,7
Ek İlaç Kullanım Durumu		
Evet	60	18,9
Hayır	257	81,1
TOPLAM	317	100,0

Katılımcıların PPI ve diğer ilaç kullanım birlikteliğine bakıldığında sadece PPI kullananlar %36, PPI ve NSAİ kullanım birlikteliği %9,5, PPI ve antiagregan veya antikoagülan ilaç kullanım birlikteliği %7,9 ve PPI, NSAİ ve antiagregan ile antikoagülan ilaç kullanım birlikteliği ise %0,63 olarak bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Katılımcıların PPI ve ilaç kullanım birlikteliği

PPI ve İlaç Kullanım Birlikteliği	Sayı(n)	Yüzde(%)
Sadece PPI Kullananlar	114	%36
PPI ve NSAİ İlaç Kullananlar	30	%9,5
PPI ve Antiagregan-Antikoagülan Kullananlar	25	%7,9
PPI, NSAİ ve Antiagren-Antikoagülan Kullananlar	2	%0,63

4.2 Analitik Bulgular

4.2.1 Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Sosyodemografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullanma süreleri cinsiyetler açısından incelendiğinde en yüksek oranda kadınların %70,6'sı (139) 0-60 ay arası proton pompa inhibitörü ilaç kullanırken erkeklerin de %55,8'i (67) 0-60 ay arası proton pompa inhibitörü kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.005$) (Tablo11).

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullanma süreleri yaş grupları açısından incelendiğinde, en yüksek oranda 18-27 yaş arası kişilerin %96,1'i 0-60 ay arası, 28-37 yaş arası kişilerin %77,3'ü 0-60 ay arası, 38-47 yaş arası kişilerin %76,2'si 0-60 ay arası 48-57 yaş arası kişilerin %65,0'i 0-60 ay ve 58 yaş ve üzeri kişilerin ise %41,6'sı 61-120 ay arası proton pompa inhibitörü kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.000$) (Tablo11)..

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullanma süreleri eğitim durumları açısından incelendiğinde okuryazar olmayan grubun %64,0'ü 0-60 ay arası, ilkokul mezunu kişilerin %59,7'si 0-60 ay arası, ortaokul mezunu kişilerin %80,0'i 0-60 ay arası, lise mezunu kişilerin %70,2'si 0-60 ay arası, üniversite mezunu kişilerin %69,0'u 0-60 ay

arası ve lisansüstü kişilerin %50'si 61-120 ay arası proton pompa inhibitörü kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.093) (Tablo 11).

Tablo 11. Proton pompa inhibitörünün kullanım süresinin cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörünün kullanım süresi					Toplam	p
	0-60 ay %(n)	61-120 ay %(n)	121-180 ay %(n)	181- 240 ay %(n)	241 ay ve üzeri %(n)		
Cinsiyet							
Kadın	70,6(139)	20,8(41)	7,6(15)	1,0(2)	0,0(0)	197	0.005
Erkek	55,8(67)	21,7(26)	15,8(19)	5,8(7)	0,8(1)	120	
Yaş grupları							
18-27 yaş	96,1(49)	2,0(1)	2,0(1)	0,0(0)	0,0(0)	51	0.000
28-37 yaş	77,3(51)	21,2(14)	0,0(0)	1,5(1)	0,0(0)	66	
38-47 yaş	76,2(48)	14,3(9)	4,8(3)	3,2(2)	1,6(1)	63	
48-57 yaş	65,0(39)	18,3(11)	10,0(6)	6,7(4)	0,0(0)	60	
58 ve üzeri yaş	24,7(19)	41,6(32)	31,2(24)	2,6(2)	0,0(0)	77	
Eğitim durumları							
Okuryazar değil	64,0(16)	12,0(3)	24,0(6)	0,0(0)	0,0(0)	25	0.093
İlkokul	59,7(71)	25,2(30)	13,4(16)	1,7(2)	0,0(0)	119	
Ortaokul	80,0(20)	20,0(5)	0,0(0)	0,0(0)	0,0(0)	25	
Lise	70,2(33)	19,1(9)	6,4(3)	4,3(2)	0,0(0)	47	
Üniversite	69,0(60)	14,9(13)	9,2(8)	5,7(5)	1,1(1)	87	
Lisansüstü	42,9(6)	50,5(7)	7,1(1)	0,0(0)	0,0(0)	14	

Katılımcıların proton pompa inhibitörüne başlama durumu cinsiyetler açısından incelendiğinde kadınların %95,9'u erkeklerin ise %94,2'si bir hekim tarafından reçete edilerek kullandığını belirtmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0.05) (Tablo 12).

Katılımcıların proton pompa inhibitörüne başlama durumu yaş grupları açısından incelendiğinde 18-27 yaş arası %90,2'si, 28-37 yaş arası %93,9'u, 38-47 yaş arası %96,8'i, 48-57 yaş arası %95,0'i ve 58 ve üzeri yaş grubu ise %98,7'si bir hekim tarafından reçete edilerek kullandığını belirtmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur(p>0.05) (Tablo 12).

Katılımcıların proton pompa inhibitörüne başlama durumu eğitim durumları açısından incelendiğinde okur yazar olmayan grubun%92,0'si, ilkokul mezunlarının %97,5'i, ortaokul mezunlarının %92,0'si, lise mezunlarının 95,7'si ve lisansüstü kişilerin %93'i bir hekim tarafından reçete edilerek kullandığını belirtmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur(p>0.05) (Tablo 12).

Tablo 12. Proton pompa inhibitörüne başlama durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörüne başlama durumu		Toplam n	p
	Hekim tarafından reçete edilerek kullanım %(n)	Reçetesiz kişinin kendi kullanımı %(n)		
Cinsiyet				
Kadın	95,9(189)	4,1(8)	197	0.471
Erkek	94,2(113)	5,8(7)	120	
Yaş grupları				
18-27 yaş	90,2(46)	9,8(5)	51	0.237
28-37 yaş	93,9(62)	6,1(4)	66	
38-47 yaş	96,8(61)	3,2(2)	63	
48-57 yaş	95,0(57)	5,0(3)	60	
58 ve üzeri yaş	98,7(76)	1,3(1)	77	
Eğitim durumları				
Okuryazar değil	92,0(23)	8,0(2)	25	0.535
İlkokul	97,5(116)	2,5(3)	119	
Ortaokul	92,0(23)	2,5(2)	25	
Lise	95,7(45)	4,3(2)	47	
Üniversite	93,1(81)	6,9(6)	87	
Lisansüstü	100,0(14)	0,0(0)	14	

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün kullanma şekli cinsiyetler açısından incelendiğinde en yüksek oranda kadınların %58,4'ü (115) şikayetlerden önce kullanırken erkeklerinde %70,0'i şikayetlerden önce kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün kullanma şekli yaş grupları açısından incelendiğinde en yüksek oranda 18-27 yaş grubunun %74,5'i şikayetlerden önce, 28-37 yaş grubunun %54,5'i şikayetlerden sonra, 38-47 yaş grubunun %63,5'i şikayetlerden önce, 48-57 yaş grubunun %50,0'si şikayetlerden önce diğer %50,0'si şikayetlerden sonra ve 58 yaş ve üzeri %87,0'si şikayetlerden önce kullanıyordu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) (Tablo 13).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün kullanma şekli eğitim durumları açısından incelendiğinde okuryazar olmayanların %68,0'i şikayetlerden önce, ilkokul mezunlarının %63,9'u şikayetlerden önce, ortaokul mezunlarının %60,0'i şikayetlerden önce, lise mezunlarının %55,3'ü şikayetlerden sonra, üniversite mezunlarının %72,4'ü şikayetlerden önce ve lisansüstü kişilerin %50,0'si şikayetlerden önce %50,0'si şikayetlerden sonra kullanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.022$) (Tablo 13).

Tablo 13. Proton pompa inhibitörünün kullanma şeklinin cinsiyet, yaş ve eğitim gruplarına göre değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörünü kullanma şekli			Toplam n	p
	Şikayetlerden önce %(n)	Şikayetlerden sonra %(n)	Şikayetlerden bağımsız %(n)		
Cinsiyet					
Kadın	58,4(115)	38,1(75)	3,6(7)	197	0.100
Erkek	70,0(84)	28,3(34)	1,2(2)	120	
Yaş grupları					
18-27 yaş	74,5(38)	21,6(11)	3,9(2)	51	0.000
28-37 yaş	36,4(24)	54,5(36)	9,1(6)	66	
38-47 yaş	63,5(40)	34,9(22)	1,6(1)	63	
48-57 yaş	50,0(30)	50,0(30)	0,0(0)	60	
58 yaş ve üzeri	87,0(67)	13,0(10)	0,0(0)	77	
Eğitim durumları					
Okuryazar değil	68,0(17)	32,0(8)	0,0(0)	25	0.022
İlkokul	63,9(76)	30,3(36)	5,9(7)	119	
Ortaokul	%60,0(15)	36,0(9)	5,9(7)	25	
Lise	44,7(21)	55,3(26)	0,0(0)	47	
Üniversite	72,4(63)	26,4(23)	1,1(1)	87	
Lisansüstü	50,0(7)	50,0(7)	0,0(0)	14	

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün haftalık kullanım düzeni cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde en yüksek oranda erkeklerinde %59,2'si her gün kullanırken kadınların %56,9'u her gün kullanmakta olup aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 14).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün haftalık kullanımı yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 18-27 yaş arasının %56,7'si, 27-38 yaş arasının %40,9'u, 38-47 yaş arasının %61,9'u, 48-57 yaş arasının %41,7'si, ve 58 yaş ve üzerinin 81,8'i her gün kullanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) (Tablo 14).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün haftalık kullanım düzeni eğitim grupları açısından değerlendirildiğinde okur yazar olmayanlarının %80,0'i, ilkokul mezunlarının %57,1'i ortaokul mezunlarının %48,0'ı, lise mezunlarının %57,4'ü, üniversite mezunlarının %56,3'ü ve lisansüstü kişilerin %56,3'ü her gün kullandığını belirtirken bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) (Tablo 14).

Tablo 14. Proton pompa inhibitörünün haftalık kullanım düzeninin cinsiyet, yaş ve eğitim gruplarına göre değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörünün haftalık kullanım düzeni					Toplam n	p
	Her gün %(n)	Haftada 4-6 gün %(n)	Haftada 2-3 gün %(n)	Haftada 1 gün %(n)	Haftada birden az %(n)		
Cinsiyet							
Kadın	56,9(112)	5,6(11)	22,8(45)	6,1(12)	8,6(17)	197	0.108
Erkek	59,2(71)	2,5(3)	30,8(37)	1,7(2)	5,8(7)	120	
Yaş grupları							
18-27 yaş	56,7(29)	5,9(3)	23,5(12)	7,8(4)	5,9(3)	51	0.000
28-37 yaş	40,9(27)	1,5(1)	34,8(23)	7,6(5)	15,2(10)	66	
38-47 yaş	61,9(39)	1,6(1)	31,7(20)	0,0(0)	4,8(3)	63	
48-57 yaş	41,7(25)	8,3(5)	30,0(18)	8,3(5)	11,7(7)	60	
58 ve üzeri yaş	81,8(63)	5,2(4)	11,7(9)	0,0(0)	1,3(1)	77	
Eğitim durumları							
Okuryazar değil	80,0(20)	0,0(0)	16,0(4)	0,0(0)	4,0(1)	25	0.000
İlkokul	57,1(68)	8,4(10)	23,5(28)	2,5(3)	8,4(10)	119	
Ortaokul	48,0(12)	0,0(0)	20,0(5)	28,0(7)	4,0(1)	25	
Lise	57,4(27)	4,3(2)	19,1(9)	4,3(2)	14,9(7)	47	
Üniversite	56,3(49)	2,3(2)	34,5(30)	2,3(2)	4,6(4)	87	
Lisansüstü	56,3(49)	0,0(0)	42,9(6)	0,0(0)	7,1(1)	14	

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün düzenli kullanımı cinsiyet açısından incelendiğinde kadınları %66,0'sı(130) ve erkeklerin %76,7'si(92) düzenli kullandığını belirtirken bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.044$) (Tablo 15).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün düzenli kullanımı yaş grupları açısından incelendiğinde 18-27 yaş arasının %70,6'sı (36), 28-37 yaş arasının %71,2'si (47), 38-47 yaş arasının %63,5'i (40), 48-57 yaş arasının %66,7'si (40) ve 58 yaş ve üzerinin %76,7'si (59) proton pompa inhibitörünü düzenli aldığını belirtirken bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünün düzenli kullanımı eğitim grupları açısından değerlendirildiğinde okuryazar olmayanların %56,0'sı (14), ilkokul mezunlarının %70,6'sı (84), ortaokul mezunlarının %60,0'ı(15), lise mezunlarının %72,3'ü(34), üniversite mezunlarının %78,'si(68) proton pompa inhibitörünü düzenli kullandığını belirtirken lisansüstü mezunlarının %50,0'si (7) düzenli kalan %50,0'si (7) ise düzensiz kullandığını belirterek bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Katılımcıların düzenli ilaç kullanım durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim gruplarına göre değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörünün günlük aynı saatte alınma durumu		Toplam n	p
	Evet %(n)	Hayır %(n)		
Cinsiyet				
Kadın	66,0(130)	34,0(67)	197	0.044
Erkek	76,7(92)	23,3(28)	120	
Yaş grupları				
18-27 yaş	70,6(36)	29,4(15)	51	0.516
28-37 yaş	71,2(47)	28,8(19)	66	
38-47 yaş	63,5(40)	36,5(23)	63	
48-57 yaş	66,7(40)	33,3(20)	60	
58 ve üzeri yaş	76,6(59)	23,4(18)	77	
Eğitim durumları				
Okuryazar değil	56,0(14)	44,0(11)	25	0.105
İlkokul	70,6(84)	29,4(35)	119	
Ortaokul	60,0(15)	40,0(10)	25	
Lise	72,3(34)	27,7(13)	47	
Üniversite	78,2(68)	21,8(19)	87	
Lisansüstü	50,0(7)	50,0(7)	14	

Hekimin proton pompa inhibitörünü günlük kullanım önerisi cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınların %86,3'ü (170) hekimin günde bir adet ilaç önerdiğini belirtirken erkeklerin %85,0'i (102) de hekimin günde bir adet ilaç önerdiğini belirtirken bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16).

Hekimin proton pompa inhibitörünü günlük kullanım önerisi yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 18-27 yaş arasının %66,7'si (34), 28-37 yaş arasının %84,8'i(56), 38-47 yaş arasının %88,9'u(56), 48-57 yaş arasının %88,3'ü (53) ve 58 yaş ve üzerinin %98,7'si (73) hekimin günde bir adet ilaç önerdiğini belirtirken durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.013$) (Tablo 16).

Hekimin proton pompa inhibitörünü günlük kullanım önerisi eğitim grupları açısından değerlendirildiğinde okuryazar olmayanların %72,0'si (18), ilkokul mezunlarının %94,1'i (112), ortaokul mezunlarının %72,0'si (18), lise mezunlarının %89,4'ü (42), üniversite mezunlarının %87,4'ü (76) hekimin günde bir adet ilaç önerdiğini ve lisansüstü mezunlarının %42,9'u(6) günde bir adet %42,9'u (6) da ihtiyaç halinde önerdiğini belirtirken bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hekimin proton pompa inhibitörü ilacın günlük kullanım önerisinin cinsiyet, yaş ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi

	Hekimin proton pompa inhibitörlerini günlük kullanım önerisi				Toplam	p
	Günde 1 adet %(n)	Günde 2 adet %(n)	İhtiyaç halinde %(n)	Diğer %(n)		
Cinsiyet						
Kadın	86,3(170)	1,5(3)	8,1(16)	4,1(8)	197	0.541
Erkek	85,0(102)	3,3(4)	5,8(7)	5,8(7)	120	
Yaş grupları						
18-27 yaş	66,7(34)	3,9(2)	19,6(10)	9,8(5)	51	0.013
28-37 yaş	84,8(56)	3,0(2)	6,1(4)	6,1(4)	66	
38-47 yaş	88,9(56)	3,0(2)	6,3(4)	3,2(2)	63	
48-57 yaş	88,3(53)	0,0(0)	6,7(4)	5,0(3)	60	
58 ve üzeri yaş	94,8(73)	2,6(2)	1,3(1)	1,3(1)	77	
Eğitim durumları						
Okuryazar değil	72,0(18)	0,0(0)	20,0(5)	8,0(2)	25	0.000
İlkokul	94,1(112)	0,8(1)	2,5(3)	2,5(3)	119	
Ortaokul	72,0(18)	8,0(2)	12,0(3)	8,0(2)	25	
Lise	89,4(42)	2,1(1)	4,3(2)	4,3(2)	47	
Üniversite	87,4(76)	1,1(1)	4,6(4)	6,9(6)	87	
Lisansüstü	42,9(6)	14,3(2)	42,9(6)	0,0(0)	14	

Katılımcıların proton pompa inhibitörünü hekimin önerdiği saatte kullanım durumu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınların %70,6'sı (139), erkeklerin ise %70,8'i (85) doktorun önerdiği saatte kullandığını belirtmiştir ve durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünü hekimin önerdiği saatte kullanım durumu yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 18-27 yaş arasının %78,4'ü, 28-37 yaş arasının %63,6'sı, 38-47 yaş arasının %66,7'si, 48-57 yaş arasının %66,7'si ve 58 yaş ve üzerinin %77,9'u hekimin önerdiği saatte kullandığını belirtmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

Katılımcıların proton pompa inhibitörünü hekimin önerdiği saatte kullanım durumu eğitim grupları açısından değerlendirildiğinde okuryazar olmayanların %60,0'ı, ilkokul mezunlarının %69,7'si ortaokul mezunlarının %60,0'ı, lise mezunlarının %68,1'i, üniversite mezunlarının %80,5'i ve lisansüstü mezunlarının %64,3'ü hekimin önerdiği saatte kullandığını belirtmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Proton pompa inhibitörünü hekimin önerdiği saatte kullanım durumunun cinsiyet, yaş ve eğiti durumuna göre değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörünü hekimin önerdiği saatte kullanım durumu		Toplam	p
	Evet %(n)	Hayır %(n)		
Cinsiyet				
Kadın	70,6(139)	29,4(58)	197	0.958
Erkek	70,8(85)	29,2(35)	120	
Yaş grupları				
18-27 yaş	78,4(40)	21,6(11)	51	0.202
28-37 yaş	63,6(42)	36,4(24)	66	
38-47 yaş	66,7(42)	33,3(21)	63	
48-57 yaş	66,7(40)	33,3(20)	60	
58 ve üzeri yaş	77,9(60)	22,1(17)	77	
Eğitim durumları				
Okuryazar değil	60,0(15)	40,0(10)	25	0.203
İlkokul	69,7(83)	30,3(36)	119	
Ortaokul	60,0(15)	40,0(10)	25	
Lise	68,1(32)	31,9(15)	47	
Üniversite	80,5(70)	19,5(17)	87	
Lisansüstü	64,3(9)	35,7(5)	14	

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullandığı günlerde mide rahatsızlığı yaşama durumu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınların %70,6'sı (139), erkeklerin ise %67,5'i (81) herhangi bir mide rahatsızlığı yaşamadığını belirtmiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18).

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullandığı günlerde mide rahatsızlığı yaşama durumu yaş grupları açısından değerlendirildiğinde 18-27 yaş arasının %68,6'sı (35), 28-37 yaş arasının %57,6'sı (38), 38-47 yaş arasının %74,6'sı (47), 48-57 yaş arasının %75,0'i (45) ve 58 yaş ve üzerinin %71,4'ü (55) herhangi bir mide rahatsızlığı yaşamadığını belirtmiş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 18).

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullandığı günlerde mide rahatsızlığı yaşama durumu eğitim grupları açısından değerlendirildiğinde okuryazar olmayanların %80,0'i (20), ilkokul mezunlarının %74,8'i (89), lise mezunlarının %80,9'u(38) üniversite mezunlarının %67,8'i (59) herhangi bir mide problemi yaşamadığını, ortaokul mezunlarının %52,0'si (13) ve lisansüstü mezunlarının %85,0'i (12) mide problemi yaşadığını belirtmiştir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.000$) (Tablo 18).

Tablo 18. Proton pompa inhibitörü ilacın kullanıldığı günlerde mide rahatsızlığı olma durumunun cinsiyet, yaş ve eğitim açısından değerlendirilmesi

	Proton pompa inhibitörü kullanılan günlerde mide rahatsızlığı olma durumu		Toplam	p
	Evet % (n)	Hayır % (n)		
Cinsiyet				
Kadın	29,4(58)	70,6(139)	197	0.567
Erkek	32,5(39)	67,5(81)	120	
Yaş grupları				
18-27 yaş	31,4(16)	68,6(35)	51	0.185
28-37 yaş	42,4(28)	57,6(38)	66	
38-47 yaş	25,4(16)	74,6(47)	63	
48-57 yaş	25,0(15)	75,0(45)	60	
58 ve üzeri yaş	28,6(22)	71,4(55)	77	
Eğitim durumları				
Okuryazar değil	20,0(5)	80,0(20)	25	0.000
İlkokul	25,2(30)	74,8(89)	119	
Ortaokul	52,0(13)	48,0(12)	25	
Lise	19,1(9)	80,9(38)	47	
Üniversite	32,2(28)	67,8(59)	87	
Lisansüstü	85,7(12)	14,3(2)	14	

PPI kullanma süresinin yaş ile olan ilişkisine bakıldığında 60 ay ve altında bir süredir PPI kullananların yaş ortalamalarının 61 ay ve üzerinde süre ile kullananlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p:0.00) (Tablo 19).

Proton pompa inhibitörünü kendisi temin ederek reçetesiz kullananların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.004) (Tablo 19).

Proton pompa inhibitörünün şikayet durumuna göre kullanım düzenine bakıldığında şikayetler başlamadan ilacı kullananların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek düzeyde bulunmuştur p (0.001) (Tablo 19).

Haftalık ilaç kullanım düzeninde her gün ilaç kullananlar haftalık daha az sayıda ilaç kullananlara göre yaş ortalaması anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0.006) (Tablo 19).

Tablo 19. Katılımcıların ilaç kullanım düzeni ve reçete edilme durumlarının yaş ortalamalarına göre dağılımı

		Yaş Ort±ss	p
Proton pompa inhibitörü kullanım süresi	0-60 ay	38,75±13,18	0.000*
	61-120 ay	52,97±14,86	
	121-180 ay	62,41±11,91	
	181-240 ay	55,22±11,50	
	241 ve üstü	47	
Proton pompa inhibitörü kimin isteği ile başlandı	Doktor	36,73±13,77	0.004*
	Kendi	45,19±15,87	
Proton pompa inhibitörü kullanma şekli	Şikayetlerden önce	47,10±17,46	0.001*
	Şikayetlerden sonra	41,62±11,89	
	Şikayetlerden bağımsız	31,89±5,03	
Proton pompa inhibitörü kullanım düzeni	Her gün	47,33±17,25	0.006*
	Haftada 4-6 gün	46,57±17,95	
	Haftada 2-3 gün	41,77±12,55	
	Haftada 1 gün	36,86±11,83	
	Haftada birden az	39,29±11,37	

İlacın günlük aynı saatte alınma durumu, doktorun önerdiği saatte kullanım durumu ve doktorun ek ilaç önerisi durumuna bakıldığında yaş ortalamasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 20).

Doktorun günlük ilaç kullanım önerisine bakıldığında günde bir adet ilaç kullananların yaş ortalaması günde iki adet, ihtiyaç hali ve diğer kullanım şekline göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.01$) (Tablo 20).

Mide rahatsızlığında ek ilaç kullanımına bakıldığında ilaç kullanmayanların yaş ortalaması anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0.008$) (Tablo 20).

Tablo 20. Katılımcıların düzenli ilaç kullanımı, doktor önerisi ve semptom varlığı durumlarının yaş ortalamalarına göre dağılımı

Değişkenler		Yaş Ort±ss	p
İlacın günlük aynı saatte alınma durumu	Evet	45,20±16,78	0.436
	Hayır	43,81±13,48	
Doktorun günlük ilaç kullanım önerisi	Günde 1	46,25±15,77	0.001*
	Günde 2	39,29±15,81	
	İhtiyaç halinde	34,35±12,87	
	Diğer	36,73±13,77	
İlacın doktorun önerdiği saatte kullanım durumu	Evet	45,19±16,75	0.440
	Hayır	43,81±13,50	
İlaç kullanılan günlerde mide rahatsızlığının olma durumu	Evet	43,53±16,42	0.349
	Hayır	45,34±15,61	
Mide rahatsızlığı durumunda doktorun ek ilaç önerisi	Evet	43,10±15,21	0.372
	Hayır	45,16±16,0	
Mide rahatsızlığı durumunda ek ilaç kullanımı	Evet	40,37±13,44	0.008*
	Hayır	45,82±16,22	

Yaş ile proton pompa inhibitörü kullanım süresi arasında orta derecede ilişki olup istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır (p=0.000) (Tablo 21).

Tablo 21. Yaş ile proton pompa inhibitörü kullanım süresi arasındaki korelasyon

		Yaş	Proton pompa inhibitörü kullanım süresi
Yaş	r	1	0.495**
	p		0.000
Proton pompa inhibitörü kullanım süresi	r	0.495**	1
	p	0.000	

** : Orta Derecede Korelasyon

İlacın günlük aynı saatte alınma durumuna bakıldığında doktor tarafından reçete edilenlerin %71,5'i aynı saatte aldığını, doktor tarafından reçete edilmeyen kendi ilaç

temin eden kişilerin %40'ı aynı saatte aldığını belirtmiş olup aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.009) (Tablo 22).

İlacın günlük alınma miktarına bakıldığında doktor tarafında reçete edilenlerin %94,4'ü günde bir adet, %5,6'sı günde iki adet, doktor tarafından reçete edilmeyen ve kendi ilaç temin eden kişilerin %66,7'si günde bir adet, %33,3'ü günde iki adet kullandığını belirtmiş olup aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.000) (Tablo 22).

Proton pompa inhibitörünün kullanım süresine bakıldığında, doktor tarafından reçete edilen ve doktor tarafından reçete edilmeyen kendi ilaç temin eden kişilerin arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 22).

Tablo 22. İlaç kullanım süresi, aynı saatte ilaç kullanımı ve günlük ilaç miktarı ile reçete edilme durumunun değerlendirilmesi

		Doktor	Kendi	Toplam	p
		%(n)	%(n)		
Proton pompa inhibitörü kullanma süresi	0-60 ay	63,2(191)	100,0(15)	291	0.075
	61-120 ay	22,2(67)	0,0(0)	67	
	121-180 ay	11,3(34)	0,0(0)	34	
	181-240 ay	3,0(9)	0,0(0)	9	
	241 ve üstü	0,3(1)	0,0(0)	1	
İlacın günlük aynı saatte alınma durumu	Evet	71,5(216)	40,0(6)	222	0.009*
	Hayır	28,5(86)	60,0(9)	95	
İlacın günlük alınma miktarı	Günde 1 adet	94,4(285)	66,7(10)	295	0.000*
	Günde 2 adet	5,6(17)	33,3(5)	22	

		İlaç kullanım süresi ort±SS	p
Proton pompa inhibitörü kimin isteği ile başlandı	Doktor	64,32±60,66	0.000*
	Kendi	16,6±13,44	

5.TARTIŞMA

Mide asit inhibisyonu günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu amaçla PPI grubu ilaçlar GÖRH, peptik ülser, eroziv özofajit, HP eradikasyonu, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması, non-ülser dispepsi, gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde kullanılmaktadır[9].

Asit ilişkili hastalıkların tedavisinde faydalı olan PPI'leri çeşitli araştırmalarda %46 ile %61 oranında tedavi için kanıta dayalı olmayan endikasyonla reçete edildiği ortaya konmuştur. PPI son 30 yıldır tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır. PPI'leri dünyada en çok kullanılan ilaçlar listesinde ilk üç arasındadır[4]. Amerika'da yapılan bir araştırmada PPI kullanım prevalansının %26,99 olduğu ve uygunsuz PPI kullanım oranının %48,59 olduğu tespit edilmiştir[160]. 2012 yılı içerisinde, Türkiye'de 1 yılda toplam 31.342.307 adet, 1 ayda 2.576.080 adet, 1 günde 85.869 adet, PPI reçetesi yazılmıştır. Tıp alanında gelişmeler, ekonomik iyileşmeler gibi nedenlerle hastaneye, hekime ve ilaca ulaşım kolaylaşmıştır. Bu kolaylık hastaların yaşam tarzında düzenlemeler yapmak yerine, bazen kolaya kaçıp ilaç kullanmayla sonuçlanabilmektedir[9]. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde asıl problem, ilaç endüstrisinin pahalı bir sektör olması nedeniyle; ülke bütçesine ciddi yük oluşturulmaktadır[133][21]. 2001-2011 yılları arasında Danimarka'da PPI kullanımının %243 oranında artış gösterdiği gözlenmiştir[152]. Almanya'da ise 1997-2007 yılları arasında PPI kullanımı altı kat artmıştır[161] Khara SH ve arkadaşlarının son dönemde yaptıkları bir çalışmada 500 hasta dosyası incelenmiş, bu hastaların 143 (%29)'ünün PPI kullandığı görülmüştür[162].

Olgularımızın yaş ortalaması $44,79 \pm 15,86$ 'dır. %75,1'i de evlidir. Shafi ve ark.'nın PPI'lerin aşırı kullanımı ile ilgili yaptığı 100 kişiden oluşan çalışmada yaş ortalaması 42,0 olarak görülmüştür[163]. Kapıcı ve ark.'nın Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimi Kliniği'nde 1000 hasta ile yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 59,27 olarak saptanmıştır. %69,4'ü evlidir[164]. Bu çalışmada katılımcılar kadın ve erkek sayısı rastgele alınmamış olup eşit sayıda alındığı için yaş ortalamasında farklılık olmuş olabilir. Hızaler ve ark.'nın yaptığı proton pompa inhibitörleri kullanımının Blastocystis hominis'in görülme sıklığına etkisini inceleyen çalışmada PPI kullananların yaş ortalaması 44,6 standart sapması ise 14,5 olarak belirtilmiştir[165]. Tosetti ve ark.'nın birinci basamakta proton pompa inhibitörlerinin genel kullanımı ile ilgili 19632 (% 46.1) erkek ve 22916 (% 53.9) kadın ile yaptığı çalışmada ortalama yaş 53 bulunmuştur[38]. Oskar ve ark.'nın erişkinler

arasında ülke çapında proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili 56.252 (%55) kadın ve 45657 (%45) erkek ile yaptığı çalışmada ortalama yaş 46 bulunmuştur[41].

Çalışma grubunun %7,9'u okuryazar değildir. Kişilerin %92,1'i okuryazar olup %45,4'ü ortaöğretim, %14,8'i lise ve %31,8'i üniversite ve daha yüksek öğretim kurumu mezunudur. Kapıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %1,8 okuryazar değildir. Kişilerin %98,2'si okuryazar olup bunların %49,8'i üniversite ve daha yüksek öğretim kurumu mezunudur[164]. 2016 yılı Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) istatistiklerine göre ülkemizde okur yazar olmama oranı %5,4'dür. Bizim çalışma grubumuzda okuryazarlık oranının ülke ortalamasından düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmaya katılan kişilerin kronik hastalık öyküsü sorgulandığında %84,9'unun bir veya birden çok hastalığı olduğu görülmüştür. Katılımcıların %26,8'inde hipertansiyon, %17,4'ünde diyabetes mellitus, %11,4'ünde GÖRH ve göğüs hastalıkları mevcuttur. Kapıcı ve ark.'nın yaptığı çalışma grubunda ise %79,1'inde ek hastalık olup bu bireylerin %23,3'ünde diyabet, %46,9'unda hipertansiyon, %22,9'unda kalp hastalığı mevcuttur[164]. kaynak ekle. Antalya'da tip 2 diyabet ve hipertansiyon prevalansının araştırıldığı bir çalışmada katılımcıların %8,0'inde tip 2 diyabet, %14,9'unda hipertansiyon, %5'inde hiperlipidemi, %0,3'ünde kronik böbrek yetmezliği, %1,8'inde miyokard infarktüsü, %0,5'inde inme öyküsü bulunmuştur[166]. Türkiye'de bölgesel düzeyde yapılmış çalışmalar incelendiğinde araştırmada saptanan diyabet sıklığının Kayseri (%6,9), İzmir (%9,3), Trabzon (%6,0), Adana (%11,6), Konya (%8,4), Sivas (%6,4), Bursa (%6,1) illerinde saptanmış olan prevalanslara benzer olduğu görülmektedir[167][168][169].

Kronik hastalıkların görülme oranındaki bu varyasyonlar genetik ve çevre etkilerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır[170]. Bu bireylerin çoğu, ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Bu ülkelerde kronik hastalıkların bu denli sık olması ve giderek artması, “epidemiolojik geçiş” sürecine bağlanmaktadır[171].

Hipertansiyon ülkemizde de oldukça yaygın olan bir sorundur. Yüksek kan basıncı sıklığı 1990'da yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında kadınlarda %38,0 iken, erkeklerde %28,4 bulunmuştur (112). 2007 yılında yapılan başka bir çalışmada ise kadınlarda %59,0, erkeklerde %49,0 olarak bulunmuştur (113). 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) II çalışmasında hipertansiyon prevalansı kadınlarda %32,3, erkeklerde %30,9 bulunmuştur. TURDEP I çalışmasının sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7'dir (114). TEK HARF çalışmasının 2009'da yayınlanan verilerine göre ise,

Türkiye’de 35 yaş üstü nüfusta diyabet prevalansı %11 olarak tahmin edilmiştir (112). TURDEP II çalışmasında diyabet prevalansı %16,5 saptanmıştır. Çalışmamızda diyabet prevalansı yüksek bulunurken hipertansiyon prevalansı düşük bulunmuştur. Bu farklılık çalışmamızın ortalama yaş grubunun Türkiye ort. yaş grubundan düşük olması sebebi ile olabilir.

Çalışmamızda en sık kullanılan etken madde esomeprazol olup %33,4 olarak bulunmuştur. 2. Sıklıkta ise lansoprazol (%30,9) bulunmuştur. En az kullanılan etken madde ise %1,6 ile omeprazoldür. Türkiye’de pantoprazol grubu ilacın fiyatı diğerlerine göre daha ekonomiktir. Ayrıca pantoprazol, diğer PPI’lerine göre daha az ilaç-ilaç etkileşim problemine neden olmaktadır. Çalışmamızda pantoprazol grubu PPI en sık kullanılanlar arasında olmadığından bu sonuç farmakoekonomik açıdan olumsuzdur. Ayanoğlu ve ark.’nın 100 katılımcı ile yaptığı çalışmada kullanılan etken madde sıklığına bakıldığında en sık pantoprazol, sonra lansoprazol ve en az sıklıkta rabeprazol kullanıldığı görülmüştür. İtalya’da 2011 yılında yapılan bir araştırmada en sık kullanılan 3 etken maddenin sırası ile lansoprazol, omeprazol ve esomeprazol olduğu saptanmış olup çalışmamızla benzer sonuç içermemektedir[172]. Hastanede yapılan bir araştırmada hastaların tüm ilaçların içinde en sık kullanılan etken maddenin lansoprazol olduğu ve en sık kullanılan üç etken maddenin lansoprazol, esomeprazol ve pantoprazol olduğu 46 görülmüştür[173]. Emaratpardaz tarafından, 2010 yılında, Hacettepe Hastanesi’nde yapılmış olan retrospektif bir çalışmada, iç hastalıkları servislerinde uygun endikasyonda kullanılmayan PPI ve H2RA’ların belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada en sık kullanılan ilaç grubu %43 oranında omeprazol olduğu görülmüştür[174]. Kapıcı ve ark.’nın yaptığı çalışmada en sık kullanılan etken madde lansoprazol olarak saptanmıştır, en az kullanılan etken madde omeprazol olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız ile en sık kullanılan ilaç grubu olarak benzerlik göstermemektedir[164]. Bu farklılığın sebebi esomeprazolün ilaç etkileşimi yok denecek kadar az olmasından ve yeni ilaç grupları olduğundan, hekimlerin pazara yeni giren ilaçlara bu oranda ilgi göstermelerinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca yıllar içerisinde omeprazol içeren ilaçların jenerik sayısı artmamasına rağmen omeprazole göre maliyeti daha yüksek olan diğer PPI’lerin jenerik sayısı artmıştır. Bu durum da esomeprazolün kullanım alanının artmasına sebep olmuş olabilir.

PPI kullananlarda en sık bildirilen yan etki diyaredir. Kısa süre kullanımlarda (4-6 hafta) %3,7-4,1 sıklığında diyare bildirilirken, uzun süre (12 ay) kullanımlarda diyare görülme sıklığı %9,3-%14’e kadar çıkmaktadır[175]. Bireylerin ilaç kullanımına bağlı yan etkileri sorulduğunda %96,8’i yan etki olmadığını söylerken %2,2’si yan etki (bulantı,

kusma ve diyare) geliştiğini belirtmiştir. Bireylerin %0,9'u ise bu konuda bir bilgisi olmadığını beyan etmiştir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada kişilerin %32,5'inin doktordan reçete edilen ilaç hakkında bilgi istediği, bilgi isteyenlerin %59,7'si ilacın yan etkisi hakkında bilgi istediği saptanmıştır[19]. Başka bir araştırmada bireylerin %78,9'unun ilacın yan etkileri hakkında bilgi almak istedikleri belirlenmiştir[176].

Kapıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yan etkilerin sıklığı %6,2 olarak saptanmıştır. En sık görülen yan etki gaz ve şişkinlik, kabızlık ve karın ağrısı olarak saptanmıştır. %86,3'ü kullandıkları ilacın yan etkileri hakkında bilgi sahibi olmadığını bildirmişlerdir. Rüzgar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sadece %21,6'sı proton pompa inhibitörlerinin yan etkisi olabileceğini, %70,1'i herhangi bir yan etkisi olmadığını, %8,3'ü ise bu konuda bilgisi olmadığını, %95,5'i ise herhangi bir yan etkiyle karşılaşmadığını söyledi. İtalya'da yapılan bir çalışmada yaşlılarda %9,1 sıklığında diyare saptanmıştır[172]. Maton ve ark.'nın 807 hasta ile yaptığı çalışmada diyare sıklığı %9,3 olarak bildirilmiştir[177]. Leufkens ve ark.'nın yaptığı çalışmada yan etki oranı %4,1 olarak bildirilmiştir[178]. Yapılan çalışmaların çoğunda diyarenin etyopatogenezi belirsizdir[175]. Bizim çalışmamızda yan etki görülme oranı %2,3 oranında yan etki belirtilmiştir. Anket beyana dayalı uygulanmış olup ve hafıza faktöründen etkilendiğinden bu oran düşük bulunmuş olabilir. Ayrıca yan etkileri tespit edecek objektif bir ölçeğimiz olmadığından dolayı da bu oran düşük bulunmuş olabilir. PPI'lar halk arasında mide koruyucu olarak bilindiğinden, koruyucu olan bir ilacın herhangi bir yan etkisi olabileceğine olgularımızın inanmakta güçlük çekmiş olabilirler.

Uzun dönem yan etkilerinden biri olan vitamin B12 eksikliği sıklığı çalışmamızda %1,6 olarak bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği genel toplumda %3 ile %40 arasında görülmeyle birlikte, 60 yaş üstü bireylerde %10-15 arasında görülmektedir. Eksikliğin nedenleri nutrisyonel (alkolizm, yaşlılık, vejetaryen beslenme), malabsorbsiyon (atrofik gastrit, uzun süre proton pompa inhibitörü kullanımı vb.) ve diğer nedenler (enterit, aşırı bakteriyel çoğalma, vb.) olabilir[179]. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 44,79 olup B12 vitamin eksikliği literatüre oranla çok daha düşük bulunmuştur.

Çalışmaya alınan bireylerin %95,3'ü hekim kontrolünde PPI kullanmaya başlamıştır. Doktor tarafından reçete edilen bireylerde ilacın sıklık sırasına göre en sık aile hekimin (%24,9), genel dahiliye(%23,7), gastroenteroloji(%19,2) ve kardiyoloji(%7,6) tarafından reçete edildiği görülmektedir. Bireylerin %4,7'si kendi kendine PPI grubu ilaç kullanmaya başlamıştır. Doktora danışmadan ilaç kullanım alışkanlıkları geç tanı konulmasına, hastalık sürecinin uzamasına, komplikasyonların daha sık görülmesine, dolayısıyla iş gücü kaybına

yol açmaktadır ve sağlık harcamalarının genel sağlık harcamalarındaki payını artırmaktadır.

Rüzgar ve ark.'nın yaptığı çalışmada %29,2'si proton pompa inhibitörünü hastanede, %35,4'ü aile hekiminde, %32,9'u ise hem hastanede hem de aile hekiminde reçete ettirdiği göz önüne alınırsa; mide koruyucu kullanan hastaların birinci basamak başvurularının sık olduğu söylenebilir[157]. Kapıcı ve ark.'nın yaptığı çalışmada bireylerin %95,4'ü bir hekim tarafından reçetelendirilen PPI kullanmaktadır[164]. Reçeteli olarak PPI kullanan bireylerin %41'ine bir gastroenterolog tarafından, %24'üne dahiliye hekimi tarafından, %10,6'sına da aile hekimi tarafından reçete edilmiştir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada reçete edilen mide koruyucuların %94,4'ü birinci basamakta, %2,6'sı hastanede reçete edilmiş olup; %3'ü ise reçetesiz olarak temin edilmiştir[152]. Ankara'da yapılmış bir çalışmada araştırmaya katılan bireylerin %6,9'unun herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştıklarında hiçbir yere başvurmadan evdeki ilaçlar ile kendilerini tedavi ettiği saptanmıştır[180]. Ülkemizde yapılan bir araştırmada da doktora danışılmadan genel ilaç kullanım oranının %5,3 olduğu görülmüştür[181]. Yurtdışında sevk sistemi olduğu için ikinci ve üçüncü basamağa başvuru düşük olup hastalar genelde birinci basamağa yönelmektedir. Yurtdışı ile ülkemizdeki fark bundan kaynaklanmış olabilir. Ancak branş bazında bakıldığında gerek ülkemizde gerekse yurtdışında ilk temas noktası aile hekimlikleri olduğu için reçete edilme oranları aile hekimliğinde yüksek saptanmıştır. Proton pompa inhibitörlerini kendi temin edenlerin kadınların %4,1'i erkeklerin %5,8'i, okuryazar olmayanların %8, ilkokul mezunlarının %2,5'i, ortaokul mezunlarının %8'i, lise mezunlarının %4,3'ü, üniversite mezunlarının %6,9'u ve lisansüstü mezunlarının %0'ı reçetesiz ilacı kullanmaya başlamıştır. Rüzgar ve ark.'nın yaptığı çalışmada kadınların %2,9'u, erkeklerin %9,8'i, kendi isteği ile proton pompa inhibitörlerini kullanmaya başlamış olup erkeklerde daha sık kullanımı yönünden bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada da doktora danışılmadan ilaç kullanım oranının %5,3 olduğu görülmüştür[181]. Eğitim durumlarına göre ise lisans ve üstü mezunlarının %9,9'u, ortaöğretim mezunlarının %6,4'ü ilköğretim mezunlarının ise %2,73'ü kendi isteği ile proton pompa inhibitörlerini kullanmaya başlamaktadır. İlköğretim mezunlarının %24,55'i, ortaöğretim mezunlarının %29'u, lisans ve üstü mezunlarının %46,5'i proton pompa inhibitörlerini reçetesiz alıp kullanabilmektedir. Okuryazarlığın artması ilaç kullanımı konusunda bireylerin hekimlerden ziyade kendilerinin araştırıp ilaç kullanmasına sebep olmuş ve reçetesiz ilaç kullanımını artırmış olabilir. Ayrıca doktora danışmadan ilaç kullanım alışkanlıkları geç tanı konulmasına, hastalık sürecinin

uzamasına, komplikasyonların daha sık görülmesine, dolayısıyla iş gücü kaybına yol açmaktadır ve sağlık harcamalarının genel sağlık harcamalarındaki payını artırmaktadır.

Çalışmamızda erkek olmak ile uzun süreli PPI kullanım arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Danimarka'da da bir araştırmada erkek olmak ile uzun süre PPI kullanım arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir[152]. Çalışmamızda erkek bireylerin okuryazarlık oranı yüksek olup daha öncede değindiğimiz gibi okuryazarlığın artması ilaç kullanımı konusunda bireylerin hekimlerden ziyade kendilerinin araştırıp ilaç kullanmasına sebep olmuş ve PPI kullanım süresi artmış olabilir.

Çalışmamızda proton pompa inhibitörlerinin kullanım süresi, eğitim durumu arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Danimarka'da yapılan çalışmada ise eğitim durumu arttıkça uzun süre PPI kullanımının azaldığını ve bekar olmayan bireylerde daha yüksek oranda uzun süre PPI kullanım oranının olduğu gözlenmiştir[152]. İlacın günlük aynı saatte alınma durumuna bakıldığında doktor tarafından reçete edilenlerin %71,5'i, doktor tarafından reçete edilmeyen kendi ilaç temin eden kişilerin %40'ı aynı saatte aldığını belirtmiş olup aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur.

Proton pompa inhibitörlerine kendi isteği ile başlayanların %33,3'ü her gün düzenli, doktor tarafından reçete edilenlerin ise %58,9'u her gün düzenli aldığını belirtmiştir. Rüzgar ve ark.'nın yaptığı çalışmada Proton pompa inhibitörlerine kendi isteği ile başlayanların %20'si her gün düzenli proton pompa inhibitörleri kullanmakta; proton pompa inhibitörlerine doktor önerisi ile başlayanların %52,8'i her gün düzenli mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. Hastaların, kendisine hekimi tarafından PPI başlananların daha ciddi şikayetleri veya gerçek endikasyonları olduğunu düşünebiliriz.

Çalışmamızda mide koruyucu ilacına kendi isteği ile başlayanların %80'i şikayetler başladıktan sonra ilaç kullanımına başlamakta iken doktor tarafından reçete edilen grupta ise %32,1'i şikayetlerden sonra kullandığını belirtmiştir. Rüzgar ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kendi başlayanların %45'i, doktor tarafından reçete edilenlerin ise %31'i şikayetler başladıktan sonra kullandığını belirtmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1 SONUÇ

Çalışmamızda; Aralık 2018'de Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezleri'ne başvuran 317 katılımcının proton pompa inhibitörü kullanımı ile ilişkili özellikleri değerlendirilmiştir.

Katılımcıların çoğunluğunu kadınlar oluşturmakta iken yaş ortalaması 44,79 olarak bulunmuştur.

Kadınların proton pompa inhibitörü kullanım süresi erkeklere oranla daha uzun süreli olup yaş arttıkça kullanım süresinin de arttığı görülmüştür.

Erkeklerin proton pompa inhibitörünü gün içinde aynı saatte düzenli kullanımı kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Katılımcıların büyük çoğunluğu her gün düzenli ilaç kullanmakta iken yan etki bildirimini düşük bulunmuştur.

Katılımcıların çoğunluğu proton pompa inhibitörlerinin aile hekimliğinde reçete ettirmiştir ve reçete edilerek ilaç kullananların yaş ortalaması reçetesiz kullanıma göre daha yüksek bulunmuştur. Reçetesiz ilaç kullanımı ise düşük oranda iken erkeklerde reçetesiz kullanım daha sık görülmüştür.

6.2 ÖNERİLER

Birinci basamakta ilaçların hangi endikasyon ile ne kadar zamandır kullanıldığı sorgulanmalı gereksiz ilaç kullanımının önüne geçilmelidir.

Hastalar da uzun süreli uygun olmayan endikasyonlar sebebi ile ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

Sonuçların ülkemize genellenmesi için daha geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

- [1] "Kasapoğlu B, Türkey C. Uzun Dönem proton pompa inhibitörü Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler. Güncel Gastroenteroloji Derg 2010;14(1)."
- [2] "Demirçeken FG. Çocuklarda gastroözofageal reflü hastalığı. Güncel Gastroenterol Derg 2011;15 :214-8."
- [3] "Özkale Y, Canan O. Çocuklarda Proton Pompa İnhibitör Kullanımına Güncel Bakış. Güncel Gastroenterol Derg 2014;18:212-8."
- [4] "Uygun A. Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir? Güncel Gastroenteroloji 2013; 17(1):46-58."
- [5] "Bilgener E. Türkiye'de 2006-2011 yıllarında Proton Pompası İnhibitörleri Tüketiminin Bütçeye Etkisi. Ankara Ecz. Fak. Derg./J Fac. Pharm. Ankara 42(X): 1-10, 2018."
- [6] "Proton Pump Inhibitors (PPI) Medicines Review - Consumer Reports". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.consumerreports.org/cro/2013/07/best-drugs-to-treat-heartburn-andgerd/index.htm>. [Erişim: 15-Ara-2018]."
- [7] "No Barron JJ, Tan H, Spalding J, et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45:421-7."
- [8] "Romano C, Chiaro A, Comito D, et al. Proton pump inhibitors in pediatrics: evaluation of efficacy in GERD therapy. Curr Clin Pharmacol 2011; 6:41-7."
- [9] "Uygun A. Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir? Güncel Gastroenteroloji Derg 2013;17(1)."
- [10] "No Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. Dig Dis Sci 2008;53:385-93."
- [11] "Gibbons TE, Gold BD. The Use of Proton Pump Inhibitors in Children. Paediatr Drugs 2003;5:25-40."
- [12] "Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde Helicobacter pylori sıklığı. Akad Gastroenterol Derg 2016;15:1-4."
- [13] "Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenirliliği konusundaki yeni bilimsel veriler. Güncel gastroenteroloji. 2016;20:2."
- [14] "Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med 2009;122(10):896-903."
- [15] "Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørđal O, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:644-649."
- [16] "Jianu CS, Lange OS, Viset T, Qvigstad G, Martinsen TC, Fougner R, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. Scand J Gastroenterol. 2012;47:64-67."
- [17] "Le Grand A, Van Hogerzeil H, Haaijer-Ruskamp F. Intervention Research In

- Rational Use of Drugs: a Review. Health Policy Plan. 1999;14(2):89-102.”
- [18] “Sağır M, Parlakpınar H. Akılcı İlaç Kullanımı. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014; 3(2):32-5.ISSN: 2146-6696.”
- [19] “Pınar N. Adana İlindeki insanların ilaç kullanım alışkanlıkları. [Adana]: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı; 2010.”
- [20] “Mollahaliloğlu S, Özbay H, Özgen H, ve ark. Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları Hane Halkı Sağlık Harcamaları 2002-2003. Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü; 2006. ISBN: 975-590-173-6.”
- [21] “N. Pınar.Ülkemizde ilaç harcamaları. J. Inonu Univ. Med. Fac 2012;19(1):59-65.”
- [22] “Ho S, Chang C, Wu C, Chen G. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 2002;47:652-656.”
- [23] “Komazawa Y, Adachi K, Mihara T, et al. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without Helicobacter pylori infection. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:678–682. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.0304.”
- [24] “Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of Histamin H2 receptors. Nature 1972;236:385-90.”
- [25] “Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015. J Gastroenterol. 2016;51:751–767. doi: 10.1007/s00535-016-1227-8.”
- [26] “Metz DC, Yang YX. Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology 2010;139:1115-27.”
- [27] “Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 2008;134:1842-60.”
- [28] “Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology. 2008;134(7):1842-1860.”
- [29] “Junquiera L-C, Corneiro J. , Keley R. O, Basic Histology (7th ed.) Ed. Aytekin Y. , Barış Kitabevi İstanbul 1993, s: 346-356.”
- [30] “Çetin H, Sıçan Sindirim kanalının Onkogenezi ve Gastrin Hücreleri, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 1997.”
- [31] “Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress related erosive syndrome. Gastroenterology 2000;118:9-31.”
- [32] “Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, et al. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. Gut 1984;25:957- 64.”
- [33] “Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang YX. Proton Pump Inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? Int J Clin Pract 2012;66:582-91.”

- [34] “Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:219–232.”
- [35] “Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci* 2006;28:189-93.”
- [36] “Pham CQD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006;40:1261-6.”
- [37] “Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long term therapy: a double blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:945-54.”
- [38] “Tosetti C, Nanni I, Use of Proton Pump Inhibitors in General Practice, *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Aug 6; 8(3): 180–185.”
- [39] “Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2015. L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014.”
- [40] “Ubaldi E, Tosetti C, Benedetto E, Disclafani G, De Bastiani. Dinamiche prescrittive degli inibitori di pompa protonica. *Rivista SIMG*. 2009;2:6–8.”
- [41] “Óskar Ö. Hálfánarson, Anton Pottegård, Einar S. Björnsson, Sigrún H. Lund, Margret H. Ogmundsdottir, Eiríkur Steingrímsson, Helga M. Ogmundsdottir, and Helga Zoega Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study, *Therap Adv Gastr*.”
- [42] “Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients – a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 725–732.”
- [43] “Harvey RA, Champe PC. Lippincott’s Illustrated Reviews. Farmakoloji, p.327. 3.baskı, Çeviren: Onat F, Gören Z, Karaalp A, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., İstanbul, 2006.”
- [44] “Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*. 1994;48:404-430.”
- [45] “Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Sachs G1, Shin JM, Howden CW. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun;23 Suppl 2:2-8.”
- [46] “Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013 Jan;19(1):25-35.”
- [47] “Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15:119-31.”
- [48] “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.”
- [49] “Zhang W, Kukulka M, Witt G, Sutkowski-Markmann D, North J, Atkinson S. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants. *Paediatr Drugs*. 2008;10(4):265-74.”

- [50] "Yalçın O, Köse H, Köksoy F et al. Deneysel stres ülserasyonu profilaksisinde omeprazol ve antiasitlerin etkisi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992;6:235-237."
- [51] "Hamamoğlu E. Peptik ülser tedavisinde yeni bir ilaç: Omeprazol. *Türk İlaç ve Tedavi Dergisi* 1990;3:517-519."
- [52] "Kayaalp O. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji Cilt-2* 2000;1604-1610."
- [53] "DeVault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):190-200."
- [54] "DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Arch Intern Med* 1995;155(20):2165-73."
- [55] "Kayaalp S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 2002. (s.1529-35)."
- [56] "Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996;51(3):460-82."
- [57] "Jungnickel PW. Pantoprazole: a new proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000;22(11):1268-93."
- [58] "Stedman CAM, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-78."
- [59] "Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği, Prof. Dr. Ali ÖZDEN, güncel gastroenteroloji 17/3."
- [60] "Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(6):411-26."
- [61] "Spencer CM, Faulds D. Esomeprazole. *Drugs* 2000;60(2):321-9; discussion 330-331."
- [62] "Katsung B. Basic&Clinical Pharmacology. New York: Lange Medical Books; 2004. (s.1039- 40)."
- [63] "Long JD,Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): Gastrointestinal and liver disease. Saunders,New York,2002,s:551-671."
- [64] "Orlando RC,Dobrucali A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M, Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine,Philadelphia,2002,S: 91-116."
- [65] "Kulig M, Leodolter A, Vieth M, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the proGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:767-776."
- [66] "World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2017;51(6):467-478."

- [67] “Bozbaş A, Avşar E. Gastroözofajial reflü hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2004;2(3):190-193.”
- [68] “Calvet X, Villoria A. Esophageal diseases: gastroesophageal reflux disease and Barrett’s esophagus. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:26-34.”
- [69] “Falk GW. Barrett’s esophagus. *Gastroenterology*. 2002;122:1569-1591.”
- [70] “Brown LM, Devessa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:235-256.”
- [71] “Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Slesenger MH. Eds . *SlesengerFordtran’s Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 620-78.”
- [72] “Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis.. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. eds. *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine*. 21st Ed. Philad.”
- [73] “Peker GC, Peptik ülser hastalığı.*Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2011;2(3):9-1887.”
- [74] “Schwartz K. Uber penetrierende magenud jejunalgeschwure. *Beitr Klin Chirurgie* 1910:96.”
- [75] “Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for *Helicobacter pylori* eradication). *Expert Opin Pharmacother*. 2013 May;14:843-61. Epub 2013 Mar 29.”
- [76] “Ali AM. *Helicobacter pylori* and infantile colic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:648-50.”
- [77] “Gisbert J, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori* negative duodenal ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;30(8):791-815.”
- [78] “Harris A, Gummett P, Phull P, Jacyna M, Misiewicz J, Baron J. Recurrence of duodenal ulcer after *Helicobacter pylori* eradication is related to high acid output. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1997;11(2):331-4.”
- [79] “Bytzer P, Teglbjærg PS. *Helicobacter pylori*–negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis—results from a randomized trial with 2-year follow-up. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(5):1409-16.”
- [80] “Malfertheiner P, Megraud F, O’morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.”
- [81] “Sokic-Milutinovic A, Krstic M, Popovic D, Mijalkovic N, Djuranovic S, Culafic Dj. Role of *Helicobacter pylori* infection and use of NSAIDs in the etiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chir Iugosl* 2007;54(1):51-62.”
- [82] “Whittle BJ. Gastrointestinal effect of nonsteroidal anti inflammtory drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:301.”

- [83] “Darling RL, Romero JJ, Dial EJ, et al. The effect of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice. *Gastroenterology* 2004;127:94.”
- [84] “Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother* 2002;36:163.”
- [85] “Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 1991;115(10):787-96.”
- [86] “Tran Duy A, Vanmolkot F, Joore M, Hoes A, Stehouwer C. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2015;69(10):1088-111.”
- [87] “Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Library*. 2002.”
- [88] “Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature, evaluation o.”
- [89] “Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* . 1999;341:635-644.”
- [90] “Meko M, JB, Norton M, JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annual Review of Medicine*. 1995;46(1):395-411.”
- [91] “Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Jensen RT. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World Journal of Surgery*. 1993;17(4):468-80.”
- [92] “Stanghellini V, Chan LKF, Hasler LW et al. *Gastroduodenal Disorders*. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.”
- [93] “Özden A. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda yaşanan sorunlar ve yeni arayışlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:383-91.”
- [94] “Özden A. *Helicobacter pylori* ve Türkiye. TGV Yayınları, 2013, Ankara.”
- [95] “Xiao Y-L, Peng S, Tao J, Wang A-J, Lin J-K, Hu P-J, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):262.”
- [96] “National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Dyspepsia: management of dyspepsia in adults in primary care: NICE; 2004.*”
- [97] “Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6 (2):180-5.”
- [98] “Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(5):615-21.”

- [99] “Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Jun;14(6):651-68. Review.”
- [100] “Wayman J, Hayes N, Griffin SM. The response of early gastric cancer to proton-pump inhibitors. *N Engl J Med.* 1998 Jun 25;338(26):1924-5.”
- [101] “Solcia E, Villani L, Fiocca R, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;201:28-34.”
- [102] “Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996; 334(16):1018-22.”
- [103] “Fiocca R, Solcia E, Santoro B. Duodenal ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1991;337(8757):1614.”
- [104] “Kuiper EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1401-6.”
- [105] “Lundell L, Matinen P, Myrvold HE, et al. Nordic GERD Study Group: Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-26.”
- [106] “Malesci A, Savarino V, Zentilin P, Belicchi M, Mela GS, Lapertosa G, et al. Partial regression of Barrett’s esophagus by long-term therapy with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(6):700-5.”
- [107] “Dunbar KB, Souza RF, Spechler SJ. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Barrett’s Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(2):415-24.”
- [108] “El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett’s esophagus, *Am J Gastroenterol.* 2004;99(10):1877-83.”
- [109] “Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett’s oesophagus. *Med J Aust.* 2004; 180(8):387-91.”
- [110] “Thjodleifsson B, Rindi G, Fiocca R, et al. A randomized, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 and 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment Pharmacol Ther.* .”
- [111] “Heisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg.* 2000;4.”
- [112] “Laheij RJ, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJ, Jansen JB. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:847–851.”

- [113] “Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, StrickerBH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955–60.”
- [114] “Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007;167:950–955.”
- [115] “Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149:391–398.”
- [116] “Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf* 2008;31(7):627-36.”
- [117] “Katz P, Gerson L, Vela, M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-328.”
- [118] “Hartmann M, Theiss U, Huber R, Lühmann R, Bliesath H, Wurst W, et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole.”
- [119] “Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. 1998;104:422–430.”
- [120] “Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*. 2008;9:162–167.”
- [121] “Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:422–428.”
- [122] “Elzen WP1, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JH, le Cessie S, Assendelft WJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:491–497.”
- [123] “Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1110–1121.”
- [124] “Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med*. 1978;92:108–116.”
- [125] “Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J*. 2004;97:887–889.”
- [126] “Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(1):83-98.”
- [127] “Dönderici Ö. Proton Pompa İnhibitörleri: Ne Zaman? Ne Kadar? Nereye Kadar?”

- Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2013;20(2):53-61.”
- [128] “Çelilbilek M, Doğan S, Yücesoy M. proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri. Bozok Tıp Derg 2013;1:49-52.”
- [129] “Sarkar M, Hennesy S, Yang YX, et al. Proton pump inhibitor use and the risk for community aquired pneumonia. Ann Intern Med 2008;149:391-8.”
- [130] “Thachil, J. Overprescribing PPIs: time for a hospital antacid policy on Clostridium difficile. BMJ 2008;336:109.”
- [131] “Metzi DC. Clostridium difficile colitis: wash your hands before stopping the proton pump inhibitor. Am J Gastroenterol 2008;103:2314-6.”
- [132] “Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. J Hosp Infect 2003;54(3):243-5.”
- [133] “Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile in fection and colonization. N Eng J Med 2011;365:1693-703.”
- [134] “Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile- associated disease. JAMA 2005;294:2989-95.”
- [135] “Jayatilaka S, Shakov R, Eddi R, et al. Colstridium difficile infection in an urman medical center: five-year analysis of infection rates amog adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. Ann Clin Lab Sci 2007;37:241-7.”
- [136] “Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid supression by proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium-difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. Am J Gastroenterol 2008;103: 2308-13.”
- [137] “Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.”
- [138] “CMAJ Open. 2015;3(2):E166-E171.”
- [139] “Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği,Prof. Dr. Ali ÖZDEN,Güncel Gastroenteroloji 17/3,Eylül 2013,182-184.”
- [140] “Am J Med. 2005;118(7):778-781,Mayo Clin Proc. 2018;93(2):240-246, Osteoporos Int (2016) 27:339–347.”
- [141] “Gastroenterology 2017;153:971–979 Am J Gastroenterol 2017; 112:1802–1808.”
- [142] “Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği,Prof. Dr. Ali ÖZDEN,Güncel Gastroenteroloji 17/3,Eylül 2013, 193-194.”
- [143] “WHO, “Conference Of Experts On The Rational Use Of Drugs, World Health Organization, Nairobi, Kenya, 1985.”
- [144] “Akıcı A, Uğurlu Ü, Gönüllü N, Oktay Ş, Kalaça S, ‘Pratisyen Hekimlerin Akılcı İlaç Kullanımı Konusunda Bilgi Ve Tutumlarının Değerlendirilmesi’, STED, 2002; 11(7):253-257.”
- [145] “Doğukan MN, Ankara İli Keçiören Sağlık Grup Başkanlığına Bağlı Birinci

Basamak Sağlık Kuruluşlarında Çalışan Hekimlerin Akılcı İlaç Kullanımı Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Te.”

- [146] “Vançelik S, Çalıkoğlu O, Güraksın A, ve ark. Pratisyen Hekimlerin Reçete Yazımını Şekillendiren Faktörler ve Akılcı İlaç Kullanım Kriterlerini Önemseme Durumları. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2006;26(2):65- 75.”
- [147] “S.B. Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Akılcı İlaç Kullanımı Çalıştay Raporu. Ankara: 2006.”
- [148] “S.B. Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Ankara İli Sağlık Ocaklarında Reçete Yazımına Yönelik Müdahale Etkileri, Yayınlanmamış Araştırma Raporu. S.B. Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Arşivi. Ankara: 2005.”
- [149] “World Health Organization (WHO). ‘Effective Public Education’ in promoting rational drug use. WHO Programme on Essential Drugs and International Network for the Rational Use of Drugs, Eğitim Programı, Nairobi, (1987).”
- [150] “Kalyoncu Nİ, Yarış E. Akılcı İlaç Kullanımında Hekim Sorumluluđu. Toplum ve Hekim. 2004;19(5):359-63.”
- [151] “T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Mevzuatı, Hasta Hakları Yönetmeliği. [İnternet]. Resmi Gazete Tarihi: 01.08.1998 Resmi Gazete Sayısı: 23420.”
- [152] “Haastrup PF, Paulsen MS, Christensen RD, Søndergaard J, Hansen JM, Jarbøl DE. Medical and non-medical predictors of initiating long-term use of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study of first-time users during a 10-year period. Aliment Pharmacol Ther. 2010;24(10):2199-2207.”
- [153] “Samantha Hollingworth 1, Emma L Duncan, Jennifer H Martin Marked Increase in Proton Pump Inhibitors Use in Australia Pharmacoepidemiol Drug Saf . 2010 Oct;19(10):1019-24.”
- [154] “Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective Am J Gastroenterol . 2016 Aug;111(8):1085-6.”
- [155] “Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. Eur J Intern Med. 2017;37:19-24.”
- [156] “Forgacs A, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors BMJ. 2008 Jan 5; 336(7634): 2–3.”
- [157] “Rüzgar Z. ve ark. Proton Pompası İnhibitörlerinin Poliklinik Hastalarında Kullanım Durumuyla İle İlgili Özelliklerin Belirlenmesi, Sağlık Bilimleri üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul:2018.”
- [158] “Ayanoğlu ve ark. İstanbul Kartal Bölgesindeki Bir Eczaneye Müracaat Eden Hastaların Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Değerlendirilmesi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul: 2019.”
- [159] “Pirinçci E, Bozan T. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanım Durumları. Fırat Tıp Dergisi. 2016;21(3):129-136.”
- [160] “McDonald EG, Jones J, Green L, Jayaraman D, Lee TC. Reduction of

- inappropriate exit prescriptions for proton pump inhibitors: A before-after study using education paired with a web-based quality-improvement tool. *J Hosp Med.* 2015;10(5):281-6.”
- [161] “Frieling T. “GERD: Langzeitnebenwirkungen einer lebenslangen Einnahme von Protonenpumpenhemmern. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2011; 9 (4) 1:7-13.”
- [162] “Khara HS, Pitchumoni CS. Proton Pump Inhibitors: A Better Prescription is Needed. *Journal of Clinical Gastroenterology*: July 2009;6:597-8.”
- [163] “Shafi S, Soomro R, Abbas SZ. Proton pump inhibitors – over-prescribed in a rural community? *Pak J Med Sci.* 2011;27(2):300-302.”
- [164] “Kapıcı N. ve ark. Aile Hekimliği Pratiğinde Proton Pompası İnhibitörleri Tedavisi Farkındalık Çalışması, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara:2018.”
- [165] “Hızaler E. ve ark. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Blastocystis sp.’ in Görülme Sıklığı Üzerine Etkisi,” *Konuralp Tıp Derg.*, vol. 1, no. 10, pp. 88–93, 2018.
- [166] “Sülemiş ve ark. Antalya İli Merkez Konyaaltı İlçesi’nde Tip 2 Diyabet Ve Hipertansiyon Prevalansının Araştırılması Ve Erken Tanı Ve Tarama Programlarının Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Antalya.”
- [167] “Aslan B. Güzelbahçe Sağlık Ocağı Bölgesi’nde 30 yaş üzeri populasyonda koroner kalp hastalığı sıklığı ve kalp-damar hastalığı risk faktörleri ile ilişkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, uzmanlık tezi, 1998.”
- [168] “Özdemir L, Topçu S, Nadir I, Nur N, Arslan S, Sümer H. The Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Sivas, Central Anatolia, Turkey. *Diabetes Care* 2005; 28:795-798.”
- [169] “Aksu H, Pala K, Aksu H. Prevalence and associated risk factors of type 2 diabetes mellitus in Nilufer District, Bursa, Turkey. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2006; 14:98-102.”
- [170] “Altun B. et al. *J Hypertens* 2005;23:1817-23.”
- [171] “HE FJ and MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *Journal of Human Hypertension* 2008:1-22.”
- [172] “Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med* 2011;22(2):205-10.”
- [173] “Cankara FN, Aşçı H, Sönmez Y. Bir üniversite hastanesinde yatan hastalarda hekimlerin ilaç tercihleri ve polifarmasi varlığı. *SDÜ Sağlık Bilim Derg* 2015;6(1).”
- [174] “Emaratpardaz Z. 2010 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye servislerinde yatan hastalarda proton pompa inhibitörü ve H2 reseptör antagonisti ilaçların endikasyon dışı kullanımı ve diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı

Ankara: Hacet.”

- [175] “Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği, Prof. Dr. Ali ÖZDEN, Güncel Gastroenteroloji 17/3, Eylül 2013, 187-189.”
- [176] “Mete S, Ünal Z. Kapadokya Bölgesi İl Merkezlerinde Yaşayanların İlaç Kullanım Alışkanlıklarının Belirlenmesi. Nevşehir Bilim Ve Teknoloji Derg 2017;6(2):661-80.”
- [177] “Maton PN, Wakil NB, Levine JG et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole therapy in patients with healed erosive oesophagitis. Drug Saf 2001;24:625-35.”
- [178] “Leufkens H, Claessens A, Heerdink E et al. A prospective follow-up study of 5669 users of lansoprazole in daily practice. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:887-97.”
- [179] “Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med 1999;159(12):1289-98.”
- [180] “Altıntaş H, Beyhun E, Tezcan M.E, Çelebi S, Ünal M, Turan O, Yücel O. Batıkent-2 Nolu Sağlık Ocağı Bölgesindeki Basın-İs 19 Sitesinde Yaşayan 15 Yaş ve Üstü Bireylerin Akılcı İlaç Kullanımlarının Saptanması 8. Halk Sağlığı Günleri Halk Sağlığı ve Sosyal B.”
- [181] “Karataş Y, Dinler B, Erdoğan T, Ertuğ P, Seydaoğlu G. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'ne Başvuran Hasta ve Hasta Yakınlarının İlaç Kullanım Alışkanlıklarının Belirlenmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2012;37.”

EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu proton pompa inhibitörü kullanım durumu ve etkili faktörlerin saptanması amacıyla yapılan tez çalışması için geliştirilmiştir.

Çalışmaya katılımınız gönüllülük esasına dayanmakta olup, verdiğiniz yanıtlar kişisel bilgilerinizi ya da kimlik bilgileriniz belli etmeyecek biçimde yalnızca araştırmamızda kullanılacaktır. Lütfen her madde için size uygun seçeneğin sonundaki seçeneği işaretleyiniz. Seçenek verilmeyen sorularda cevabınızı boşluğa yazınız. Katılımınız ve katkınız için şimdiden teşekkür ederiz

Konu hakkında bana sözlü açıklamalar yapıldı. Belirtilen koşullar dahilinde söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Adı:

Tarih:

Soyadı:

İmza:

Olur Alma İşlemine Baştan Sona Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin:

Adı:

Tarih:

Soyadı:

İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının:

Adı:Azer

Soyadı:AY

Tel: 05060692394

Adresi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı İnciraltı Yerleşkesi Balçova/İZMİR

"Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum."

Tarih:

İmza:

Ek 2. Anket Veri Formu

ANKET

Bu çalışmanın amacı dispepsi (epigastrik ağrı) şikayeti olan hastaların proton pompa inhibitörü (mide ilacı) kullanım özelliklerini belirlemektir.

Vereceğiniz cevaplar toplumumuzu temsil etmesi nedeniyle çok değerlidir.

Verdiğiniz yanıtlar sadece bu araştırma için kullanılacak olup hiç bir şekilde kimliğiniz belli olmayacaktır.

Anketimizi yanıtladığınız için teşekkür ederiz.

Araş. Gör. Dr. Azer AY

Doç. Dr. Tolga GÜNVAR

Prof. Dr. Vildan MEVSİM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

1	Yaşınız	
2	Cinsiyetiniz	<input type="radio"/> Kadın <input type="radio"/> Erkek
3	Medeni durumunuz	<input type="radio"/> evli <input type="radio"/> bekar
4	Eğitim durumunuz	<input type="radio"/> 1. Okuryazar değilim <input type="radio"/> 2. İlkokul <input type="radio"/> 3. Ortaokul <input type="radio"/> 4. Lise <input type="radio"/> 5. Üniversite
5	Mesleğiniz	<input type="radio"/> 1. Çalışmıyor <input type="radio"/> 2. Memur <input type="radio"/> 3. İşçi <input type="radio"/> 4. Emekli <input type="radio"/> 5. Öğrenci <input type="radio"/> 6. Serbest meslek
6	Geliriniz	<input type="radio"/> Gelir giderden az <input type="radio"/> Gelir gidere eşit <input type="radio"/> Gelir giderden fazla
7	Mevcut kronik hastalıklar	
8	Kullandığınız ilaçlar	

9	İlacınız hangi bölümdeki doktor tarafından reçete edildi?
10	İlacınız ilk olarak ne zaman reçete edildi?
11	İlacınızı siz ilk olarak ne zaman kullanmaya başladınız?
12	İlacınızın dozu ne kadar?

.....

13	İlacınızı mide probleminiz için haftada kaç gün alıyorsunuz? <input type="radio"/> 1. Her gün <input type="radio"/> 2. Haftada 4 ile 6 gün arası <input type="radio"/> 3. Haftada 2 yada 3 gün <input type="radio"/> 4. Haftada bir <input type="radio"/> 5. Haftada birden az
14	İlacınızı kullandığınızda günde kaç tane alıyorsunuz? <input type="radio"/> 1. Günde bir tane <input type="radio"/> 2. Günde iki tane <input type="radio"/> 3. Günde üç ya da daha fazla
15	İlacınızı genellikle ne zaman kullanırsınız? <input type="radio"/> 1. Şikayetler başlamadan önce <input type="radio"/> 2. Şikayetler başladıktan sonra <input type="radio"/> 3. Bazen şikayetlerden önce, bazen de şikayetlerden sonra
16	İlacınızı düzenli olarak günün aynı saatinde alıyor musunuz? <input type="radio"/> evet <input type="radio"/> hayır
17	İlacınızı gün içinde ne zaman alıyorsunuz? <input type="radio"/> 1. Sabah <input type="radio"/> 2. Öğle <input type="radio"/> 3. Öğleden sonra <input type="radio"/> 4. Akşam <input type="radio"/> 5. Akşam yemekten sonra <input type="radio"/> 6. Yatmadan önce <input type="radio"/> 7. Yattıktan sonra (gece)
18	İlaç kullanımına bağlı olarak bir yan etki ortaya çıktı mı? <input type="radio"/> hayır <input type="radio"/> evet (belirtiniz)

19	Doktorunuz mide koruyucu ilacınızı hangi durumlar için reçete etti? <input type="radio"/> göğüste yanma hissi <input type="radio"/> reflü <input type="radio"/> asit atılımı/midede asit <input type="radio"/> mide ağrısı <input type="radio"/> karın/barsak ağrıları/kramp <input type="radio"/> hiatal herni <input type="radio"/> ülser <input type="radio"/> GÖR <input type="radio"/> boğazda yanma hissi <input type="radio"/> diğer mide rahatsızlıkları
20	Doktorunuz mide rahatsızlığınız için antibiyotik içerikli tedavi verdi mi? <input type="radio"/> evet <input type="radio"/> hayır
21	Doktorunuz ilacınızı ne kadar sıklıkla almanızı söyledi? <input type="radio"/> 1. Günde bir <input type="radio"/> 2. Günde iki <input type="radio"/> 3. Üç yada daha fazla <input type="radio"/> 4. İhtiyaç duyduğumda

	<input type="radio"/> 5. Diğer
22	İlacınızı doktorunuzun önerdiği saatlerde mi kullanıyorsunuz <input type="radio"/> evet <input type="radio"/> hayır
23	İlacınızı aldığınız günlerde asit problemi, göğüste yanma veya başka bir mide problemi yaşadınız mı? <input type="radio"/> evet <input type="radio"/> hayır
24	Doktorunuz asit problemi, göğüste yanma veya başka mide problemi yaşadığınızda reçetesiz ilaç/ farklı bir mide koruyucu almanızı önerdi mi? <input type="radio"/> evet <input type="radio"/> hayır
25	İlacınızı kullandığınızda ast problemi, göğüste yanma veya başka bir mide problemi yaşadığınızda reçetesiz ilaç/ farklı bir mide koruyucu aldınız mı? <input type="radio"/> evet <input type="radio"/> hayır

Ek 3: Etik Kurul İzni-1

KARAR BİLGİLERİ		Karar No:2018/22-22	Tarih:13.09.2018		
Prof.Dr.Vildan MEVSİM'in sorumlusu olduğu "Dokuz Eylül Üniversitesi Aile Sağlığı Merkezlerine Başvuran Hastalarda Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Durumu ve Etkili Faktörlerin Saptanması:Kesitsel Çalışma" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, İl Sağlık Müdürlüğünden izin alınması koşuluyla, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Kurum izinleri alındıktan sonra, Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>A.Şişman</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Gül Ergör</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatric	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Müge Kiray</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>S.Özkardeşler</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Bilge Kara</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediatric Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Ayhan Abacı</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Murat Bektaş</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Yasemin Soysal</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Ahmet Can Bilgin</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Mehmet Erhan Özkul</i>

Ek 4: Etik Kurul İzni-2

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2020/27-38	Tarih:09.11.2019				
	Prof.Dr.Vildan MEVSİM'in sorumlusu olduğu "Dokuz Eylül Üniversitesi Aile Sağlığı Merkezlerine Başvuran Hastalarda Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Durumu ve Etkili Faktörlerin Saptanması:Kesitsel Çalışma" isimli klinik araştırmaya ait sorumlu araştırmacı dilekçesine ilişki ; - Çalışma başlığının "Dokuz Eylül Üniversitesi Aile Sağlığı Merkezlerine Başvuran Proton Pompa İnhibitörü Kullanan Hastaların İlaç Kullanma Özelliklerinin Saptanması" olarak değiştirilmesi ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Ek 5: Aile Hekimliği Anabilim Dalı E-ASM İzin Formu



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı



BİRİM / BÖLÜM : Aile Hekimliği Anabilim Dalı
SAYI : 79371373/108
KONU : Çalışma Uygunluk hk.

19/03/2019
İZMİR

Sayın Prof. Dr. Vildan MEVSİM,
DEÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD. Öğr. Üyesi.

İlgi: 17.10.2018 tarih ve 634 sayılı yazı

Danışmanlığınızda Dr. Azer AY tarafından yürütülecek olan çalışmanız için ilgi yazımız ile onay verilmiş idi. Ancak çalışmanın başlığında hata olması nedeniyle çalışmanızın isminin "**Dokuz Eylül Üniversitesi Aile Sağlığı Merkezlerine Başvuran Hastalarda Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Durumu ve Etkili Faktörlerin Saptanması: Kesitsel Çalışma**" olarak belirlendiği anlaşılmıştır. Söz konusu çalışmanız için Eğitim Aile Sağlığı merkezlerimize başvuran hastalara anket yapılması uygundur.

Bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Azize Dilek GÜLDAL
Aile Hekimliği AD. Bşk.

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi / Inciraltı 35340 - İZMİR Tel: 0 232 412 49 51 Fax: 0 232 412 49 59 Eposta: dilek.guldal@deu.edu.tr
Birim sorumlusu: Prof. Dr. A. Dilek GÜLDAL (412 49 51)
Düzenleyen: Züleyha DİNÇER

