

Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir?

Ahmet UYGUN

GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı Etlik, Ankara

Proton pompa inhibitörleri (PPI) dünyada ve ABD'de olduğu gibi, Türkiye'de de en çok reçetelenen ilaçların başında gelmektedir. Geçtiğimiz 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 (1). Bu kadar yoğun yazılan ilaç konusunda biz hekimler yeterince bilgi sahibi miyiz, nelere dikkat etmeliyiz?

Mide fizyolojisi ile ilgili çalışmalar yaklaşık olarak 2 asır önce başlamış ve midede asidin varlığı bulunmuştur. Bunu takiben mide asidi ve bunun yaptığı peptik aktivite ile ilgili olan asit-peptik hastalıklar dediğimiz, peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi hastalıkların oluşması için asit varlığının gerekli olduğu anlaşılmış ve takiben lümendeki asitin nötralize edilmesi ile bu hastalıklar tedavi edilmeye çalışılmıştır.

1972 yılında paryetal hücrede bulunan histamin-2 reseptörlerine karşı antagonist (H_2RA) geliştirilmesi asit-peptik hastalıkların tedavisinde 1. devrim olmuştur (2).

1980'lerin başlarında proton pompasının bulunması ve takiben 1988'de ilk PPI olan omeprazolün klinik kullanıma sunulması ile asit-peptik hastalıkların tedavisinde 2. devrim yaşanmıştır. Bunu takiben günümüze kadar lansoprazol, rabeprazol,

pantoprazol, esomeprazol ve dekslansoprazol geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur.

PPI'lerinin klinik kullanıma sunulması, gerçekten gastrik asit süpresyonundaki en büyük ilerlemedir. PPI'leri insan oğluna çok iyi hizmetler sunmanın yanında, kötü, çirkin, tehlikeli, istenmeyen ve korkutucu etkiler de yapabilmektedirler.

Kısa süreli kullanımda, pantoprazol ve rabeprazol'ün birkaç üstünlüğü dışında genelde hepsi aynı oranda, insan oğluna iyi hizmetler sunmaktadırlar ve bu kısa süreli kullanımda, pantoprazol ve rabeprazol'ün hızlı ve güçlü etkisi dışında, birbirlerine pek üstünlükleri de yoktur.

Ancak, PPI'lerinin uzun süreli kullanımlarında, biz hekimlerin, hastalarda meydana getirdikleri çirkin, tehlikeli, istenmeyen, korkutucu etki oluşturduklarının ve kötü hizmet sunduklarının ne kadar farkındayız? Bu yazıda literatür eşliğinde bunları tartışacağız.

PPI'leri günümüzde tüm dünyada, başta gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olmak üzere gastrik asitle ilişkili tüm hastalıklarda yaygın olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Kullanım alanları arasında GÖRH, peptik ülser, eroziv özofajit, *Helikobakter pilori* (*Hp*) eradikasyonu, non-steroid anti-

inflamatuvar ilaçlara bağıli gastrik ülser riskinin azaltılması, non-ülser dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu sayılabilir.

Gastrik asit sekresyonunun fizyolojisi ve PPI'lerinin farmakolojisi nasıldır?

Gastrik asit; hem istirahat hem de gıda alınması ile, paryetal hücrelerin bazolateral yüzeyindeki, asetilkolin, gastrin ve histaminlerin, kendi spesifik reseptörlerine bağlanması sonucu, nörokrin, parakrin ve endokrin uyarıyı takiben salınırlar. Asit salınımında asetilkolin, gastrin ve histamin stimulan etkili iken, PGE₂ ve somatostatin inhibitör etkilidir.

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 (3,4).

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 histaminin salınımının inhibe edilmesine aracılık eder.

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 hücreler üzerinde trofik etki yapar. Normalde gastrin salınımı mideye gelen gıdalarla oluşan antral distansiyon, vagal, hormonal ve nöral stimülasyon ile olur. Gastrin asit salınımına yol açarken midede asidite arttığı zaman (negatif feedback mekanizma ile) gastrin sekresyonu inhibe olur. Artan intragastrik asidite D hücrelerinden somatostatin salınımına yol açar. Somatostatin de parakrin etki ile G hücrelerini inhibe eder.

PPI'leri ile asit sekresyonu bloke edilince negatif feedback mekanizması yıkılır ve gastrin sekresyonu inhibe edilemez sonuçta hipergastrinemi meydana gelir.

Tüm PPI'leri genelde benzer özelliklere sahiptirler. PPI'leri paryetal hücredeki proton pompasında bulunan H⁺/K⁺-ATPaz'ı inhibe ederek mide asidini inhibe ederler. Dolayısıyla paryetal

hücredeki reseptörlerden (asetilkolin, gastrin ve histamin) hangisi uyarılırsa uyarılsın etkili olur ve bazal ya da gıda alımı ile salınan asiti inhibe etmektedirler. İlaç kısa ömürlü olmasına rağmen, H⁺/K⁺-ATPaz'ı dönüşümsüz olarak inaktive ettikleri için etkisi uzun süreli olmaktadır. Bu nedenle bir çok klinik hastalıkta günde tek doz yeterli olmaktadır. Ayrıca tekrarlanan çift dozlar asit inhibisyonunu daha fazla artırmaktadır. Bir hafta süre ile çift doz verilen PPI mide asidini %99 oranında azaltmaktadır. PPI'leri proton pompaları aktif oldukları zaman etkili olmaktadır. Açken midedeki proton pompalarının %5'i aktifken, yemek sonrası %70'i aktif hale gelmektedir. Bu nedenle PPI'leri yemekten 20 dakika önce alınmaları önerilir. Günde tek doz alınacaksa, sabah kahvaltı öncesi alınmaları uygundur (5-7).

Tüm PPI'lerinin etkileri genelde benzer olmalarına rağmen, eski kuşak PPI'lerinin (omeprazol, lansoprazol) sınırlayıcı özellikleri vardır. Hastalarda farklı derecede etki gösterip diğer ilaçlarla etkileşim gösterebilirler. Yeni kuşak PPI'leri (pantoprazol, esomeprazol ve rabeprazol, dekslansoprazol) birçok önemli farmakokinetik avantajı sahiptirler. Düşük oksidatif karaciğer metabolizma oranı, paryetal hücrelerde yaygın dağılım gibi özellikler, pantoprazol ve özellikle rabeprazolde belirgindir. Rabeprazol ve pantoprazol farmakokinetik etkileşimler açısından çok daha düşük riske sahiptirler. Rabeprazolün klirensi büyük oranda nonenzimatik olup, bu sınıftaki diğer ilaçlara göre CYP2C19 enzim sistemine daha az bağımlıdır. Ayrıca rabeprazol ve pantoprazol diğer PPI'lerine göre, daha hızlı mide asit süpresyonu yaparlar. En güçlü olanı rabeprazol'dür (8).

Bütün PPI'lerinin yarılanma ömürleri kısadır. Ortalama 1-1.5 saat'tir. Fakat asit sekresyonu için yeni pompa sentezinin gerekliliğinden dolayı, etkileri 24 saat sürebilir. Bütün PPI'leri hepatik P-450 CYP2C19, CYP3A4 etkisi ile karaciğerden elimine edilirler.

Asit inhibisyonu günümüzde, GÖRH, peptik ülser, eroziv özofajit, *Hp* eradikasyonu, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara bağıli gastrik ülser riskinin azaltılması, non-ülser dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde kullanılmaktadır.

Proton pompa inhibitörlerinin uzun dönem kullanılmaları ile ilgili tepkileri iyi, kötü, çirkin ve tehlikeli, korkutucu başlıkları altında tartışacağız.

A. Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanılmaları İYİ'dir: Çünkü;

1. 20 yüzyılda tıptaki en önemli ilerlemelerden birisidir.
2. Dünyada antibiyotik ve statinlerden sonra en sık reçete edilen ve kullanılan üçüncü sıradaki ilaçlardır.
3. Güçlü ve spesifik şekilde gastrik asit süpresyonu yaparlar.
4. Peptik ülserde semptomların ve yaranın iyileşmesini etkili bir şekilde sağlarlar.
5. Kanamalarda pıhtı oluşmasında, homeostazın sağlanmasında ve idamesinde etkili bir şekilde rol alırlar.
6. Gastrik asidin değdiği mukozal bölgelerde meydana gelen, GÖRH, peptik ülser, eroziv özofajit, *Hp* enfeksiyonunda, non-steroid antiinflatuvar ilaçlara bağlı gastrik ülser profilaksisinde, non-ülser dispepside, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılmasında ve Zollinger-Ellison sendromunda çok güçlü ve etkili şekilde asit süpresyonu yaparak semptom ve mukozal iyileşmede çok önemli iyi roller oynamaktadırlar.
7. Remisyonun idamesinde ve tekrarlayan semptomların ortaya çıkmasında etkilidirler.
8. PPI'lerinin uzun süreli kullanılmaları etkili ve güvenlidir.

PPI'leri H₂RA'nin aksine bazolateral yüzeylerindeki reseptörlerden ziyade, paryetal hücrelerin sekretuar kanallıklarındaki enzimlere direkt olarak bağlandıkları için, taşiflaksi meydana getirmezler. Fakat buna rağmen yıllardır uzamış PPI kullanılması takiben, rebound bir gastrik asit hipersekresyonu ile ilgili sürekli olarak kaygı duyulmuştur. Çalışmalar göstermiştir ki, PPI kesilmesinden sonra, asit sekresyonundaki artıştan dolayı %50-100 vakada semptomatik relaps gözlenmiştir. Beş çalışmada, kısa süreli PPI kullanılması herhangi bir asit hipersekresyonu gözlenmemiştir. Ancak 3 çalışmada, *Helikobakter pilori* negatif hastalarda 8 haftadan daha uzun süreli PPI kullanılması ile rebound asit artımı gözlenmiştir (3, 9-11).

Yapılan iki çalışmada, GÖRH gibi, günde 2 doz, uzun süre yüksek dozda PPI kullanılması gereken klinik durumlarda, günde tek doza düşülerek ya da semptom olmayacak en düşük doza düşülerek tedaviye devam etmek için uğraşmak ve eğer tedavi kesilecekse "step-down" şeklinde gün aşırı doz azaltılarak kesilmesi ile asit hipersekresyonunun önlenileceği tespit edilmiştir (12, 13).

Bu konuda yapılan son birkaç çalışmada, aşağıda bahsedilen benzer sonuçlar tespit edilmiştir. 8 ve 12 hafta boyunca normal şahıslara PPI ve plasebo verilmiş, ilaç kesildikten sonra, her iki grupta aynı süre kullanmalarına rağmen PPI kullanan grupta serum gastrin ve chromogranin A seviyeleri istatistiki olarak daha yüksek, dispepsi ve heartburn semptomları istatistiki olarak daha sık görülmüştür. İlaçların kesilmesinden birkaç hafta sonra, serum gastrin seviyesi normale dönmüştür (14-16).

PPI reçete eden hekimler, uygun endikasyonlarda, uzun süreli PPI kullanılacaksa, mümkün olan en düşük dozda, PPI reçete edilmelidir. Gereksiz yere uzun süreli kullanımdan kaçınmak için, hastalar periyodik kontrollerle takip edilerek, uygun klinik seviye oluşmuş ise "on-demand" yani talep tedavisi uygulanarak en uygun düşük süre ve dozda PPI kullanmak gerekmektedir (7,12,13).

Ayrıca H₂RA'da çok iyi bilinen tolerans gelişimi, PPI'de de oluşabileceği kaygısı vardır. Ancak bu güne kadar net olarak gösterilememiştir. Bazı tecrübeler şeklinde yapılan yayınlarda, uzun süre PPI kullanan hastalarda, heartburn, regürjitasyon ve dispepsi semptomlarının seviyesinde artış olduğu belirtilmektedir. Bu şikayetler PPI değiştirmekle ve dozun azaltılarak kesilmesi ile etkinin daha iyi olduğu, semptomların rahatladığı yönünde yayınlar vardır. Buradaki mekanizmanın, uzun süre devam eden hipergastrinemi olduğu ileri sürülmektedir. Uzun süre PPI kullanılması ile paryetal hücre hiperplazisi, ECL hücre hiperplazisi ve uzun süreli hipergastrinemi riski artmakta ve sonuçta semptomatik dispepsiye yol açtığı ileri sürülmektedir. Özellikle semptomatik şikayetlerin 3 aylık kullanımdan sonra görüldüğü ileri sürülmektedir. Hastaların %40'ında şikayetler görülebilmektedir. Bu şikayetlerin doz azaltılması ile aşılabileceği ileri sürülmektedir (17-21).

B. Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanılmaları KÖTÜ'dür: Çünkü;

PPI kullanmak kusursuz değildir. Primer olarak PPI kullananların %1-5'inde -başağrısı, ishal, kabızlık, mide bulantısı ve deri döküntüsü gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadırlar. Hangi PPI'ü, hangi primer yan etkiye neden olmaktadır, bu konuda yapılmış karşılaştırmalı bir araştırma yoktur.

Uzun süre PPI kullanılması ile bazı potansiyel sekonder yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

Bu yan etkilerin, uzun süre PPI kullanacak olan hekimler tarafından bilinmesi ve uzun süre PPI kullanan hastaların belli aralıklarla takip edilmesi ve gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Oluşabilecek Potansiyel Yan Etkiler Şunlardır:

1. Neoplaziler
2. İnfeksiyonlar
 - a. Clostridium difficile enfeksiyonu ile ilişkili diyare ve enterik enfeksiyonlar (kolera, shigella ve salmonella)
 - b. Mikroskobik kolit
 - c. Toplum kaynaklı pnömöniler
3. Besin maddelerinin sindirimini ve emiliminin bozulması
 - a. Vitamin-B12,
 - b. Demir
 - c. Kalsiyum
 - d. Hipofosfatemi ve hipomagnezemi
4. İlaç etkileşimi ve kullanılan esas ilacın etkisinin azalması
5. Kemik kırıkları
6. Akut interstiyel nefrit

1. Neoplaziler

PPI kullanılması asit sekresyonunun azalmasına yol açar. Bu da somatostatin salınımını azaltır. Böylece gastrinin G-hücrelerinden salınımı artar ve hipergastrinemi meydana gelir.

Bu fizyolojik olay, midede antrumda bulunan G hücreleri, besinler ya da gerilmeye karşı cevap olarak, gastrin hormonu salgılanır. Gastrin, mide proksimalinde bulunan pariyetal hücreleri uyarak asit salınımına neden olur. Salınan asit antrumdaki D hücrelerini uyarır ve bu da somatostatin salınımına neden olur. Somatostatin ise G hücrelerinde salınımı negatif yönde etkiler. Asidin yokluğunda G hücrelerinin inhibisyonu ortadan kalkar. Bu nedenle aklorhidride, pernisiöz anemide olduğu gibi, serum gastrini yükselir. PPI ve antikolinergikler ile asit inhibisyonu da asit salınımındaki negatif feedback mekanizmasını ortadan kaldırdığı için hipergastrinemi gelişmesine neden olabilir. PPI ile 2 haftalık tedavide serum gastrin seviyesi normalin 2-4 katına çıkabilir.

Yükselen gastrin seviyeleri tedavinin kesilmesini takip eden 4 haftada normale dönmektedir. Bu durum PPI tedavisine özgü değildir. H₂RA kullanımında da görülebilmekte ancak yükseleş daha az olmaktadır.

Normal şartlarda mide lümenindeki pH 1-1.5 olup yiyecek içeceklerle alınan bakterilerin, mide ve ince barsakta kolonize olmalarına imkan vermez. Mide asit bariyeri, gastrik atrofi veya PPI'leri ile yapılan tedavilerden sonra bozulur. Midede bakteri kolonizasyonu ve enterik enfeksiyon gelişimi kolaylaşır. Bakteriler nitratları nitritlere indirger, onlar da aminlerle birleşerek nitrozaminleri oluşturur. N-nitrozamin kanserojen olarak kabul edilmektedir.

Uzun süre PPI kullanımına bağlı olarak, gerek bakteriyel aşırı gelişim riski sonucu nitrozaminlerin artışı, gerekse de hipergastrineminin gastrointestinal mukozadaki trofik etkisinin kanser gelişimine neden olabileceği akla gelmektedir. Bu nedenle PPI'nin uzun süreli kullanımı sürekli endişelere neden olmaktadır.

Uzun süre PPI kullanan bazı hastalarda mide fundusunda glandüler ve hiperplastik poliplerin gelişebileceği bilinmektedir. Retrospektif bir çalışmada yaklaşık 3 yıl PPI kullanmış hastaların %7-10'da bu poliplerin varlığı gösterilmiştir. Bu polipler benignedir ve PPI kesilince gerilerler. Familial adenomatöz polipozisli hastalardaki fundik gland polipleri ise displastik formlara ilerleyebilirler (22, 34).

Uzun süre PPI kullanılmasının, ECL hücre hiperplazisine yol açarak, insanlarda karsinoid tümör gelişebileceğine dair şüpheler uzun zamandır vardır.

Gerçekte uzun süreli PPI kullanılması, ECL hücrelerinde hiperplazi ve hipergastrinemi ile sonuçlanabilir. Hipergastrinemi, uzun süreli PPI kullanılması ile oluşan nöroendokrin tümör gelişimi ile oluşan kaygıların artmasına sebep olmaktadır. Rodentlerde, uzun süre PPI kullanımı ile gastrik karsinoid tümör geliştiği görülmüştür (23). Uzun süre PPI kullanan hastaların toplumsal çalışmalarında bu nadir görülen tümörlerin insidansında bir artış olmasına rağmen, PPI'lerinin insanlarda böyle bir etkisinin olup olmadığını değerlendirecek bir araştırma yoktur. Gastrik karsinoidler son derece nadir tümörlerdir. Bu artışa paralel olarak bu tümörde artış olduğunu gösteren bir araştırmalar da vardır (24, 25).

Bu ilişkinin olup olmadığını ortaya koyacak çok geniş araştırmaya ihtiyaç vardır. Son yapılan araştırmalarda, GÖRH nede-

niyle 12-15 yıl boyunca PPI kullanan hastalarda, hipergastrineminin diğer nedenlerinde (atrofik gastritis, gastrinoma) olduğu gibi, PPI kullanımına bağlı oluşan hipergastrinemide de, insanlarda ve rodentlerde ECL hücre karsinoidlerinde ve gastrik kanserde artış olduğu tespit edilmiştir (26, 27).

Burada oluşan kanser riskinin, asit süpresyonu için gereken endikasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. PPI kullanılmasını gerektiren özofagustaki endikasyonlar, özofagus kanser riskini; peptik ülser endikasyonları ise, kardiyaya dışı gastrik kanser riskini artırmaktadırlar. Burada oluşan kanser ilişkisinde, bu ajanların harap edici ya da zarar verici etkisinden ziyade, alta yatan tedavi endikasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan, beş yıl süre ile GÖRH'nin idame tedavisinde, 10 ve 20 mg rabeprazol ve 20 mg omeprazol kullanan hastalar karşılaştırılmış, 5 yıl boyunca özellikle rabeprazol güvenli ve tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir.

Teorik olarak, PPI kullanımına sekonder gelişen hipergastrinemili hastalarda, bu tümörlerin artmış olacağı kabul edilmesine rağmen, yukarıdaki yayınların aksine, 5 yıl boyunca ECL hücrelerde, mide biyopsi kontrollerinde herhangi bir artış olmadığı gözlenmiştir (28).

Uzun süre PPI kullanılması ile kanser ilişkisinin tartışıldığı diğer bir konu *Hp*'dir. *Hp*'ye bağlı kronik gastritli hastaların yaklaşık %1'inde mide kanseri gelişir. *Hp* enfeksiyonu atrofik gastrit gelişimine neden olan başlıca faktördür.

Atrofik gastrit ise gastrik atrofi, intestinal metaplazi ve adenokansere neden olabilmektedir. Antisekretuar ilaç kullanmayan ve *Hp* enfeksiyonu olan vakalarda inflamasyon genellikle antrumdadır. Uzun süre PPI kullanılması, bu yerleşimin değişmesine ve gastritin korpus-fundusa göçmesine neden olmaktadır (29).

Bu göçüş asit sekresyonunun olduğu bölgedir. Bu bölgedeki inflamasyon atrofiye neden olabilir. Bir çalışmada PPI kullanan hastalarda *Hp* enfeksiyonu var ise bu hastalarda atrofi geliştiği gösterilmiştir (30).

Bu çalışma ile *Hp* enfeksiyonu olanlarda uzun süre asid inhibisyonun sakıncalı olabileceği, bu nedenle uzun süre PPI tedavisi öncesi *Hp* varlığının ortadan kaldırılması gerektiği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Ancak daha sonra yapılan iki çalışmada bu durum doğrulanmamış, uzun süreli PPI kullanımının *Hp* pozitif vakalarda atrofiyi hızlandırmadığı görülmüştür (31, 32).

Bu konu halen tartışılmaktadır ve bu konuda fikir birliği olmamakla birlikte uzun süre PPI tedavisi almak zorunda olanlarda *Hp* eradikasyonu yapılması akılcı bir yaklaşım olarak önerilmektedir (33).

Bazı hayvan çalışmalarında, gastrinin kolon mukozasında trofik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Buna dayanılarak, uzun süreli PPI kullanımının insanda kolon kanseri gelişimine neden olabileceği düşünülmüştür. Hiper gastrinemi-kolon kanser ilişkisi konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Ancak uzun süre PPI kullananlarda kolon Ca riskinin arttığını gösteren yayın yoktur. Uzun süre PPI kullananlarda proksimal kolonda adenom ve Ca riski artmakta mı sorusu gündemdedir (35).

2. İnfeksiyonlar

- Enterik enfeksiyonlar (kolera, shigella ve salmonella) ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu ile ilişkili diyare
- Toplum kaynaklı pnömöniler
- Mikroskobik kolit

***Clostridium difficile* enfeksiyonu ile ilişkili diyare ve enterik enfeksiyon riskindeki artış**

Ağız yoluyla alınan bakterilere karşı ilk engel mide asididir. Bu nedenle mide asidinin, PPI kullanılması ile pH'nın 4'ün üstüne yükselmesi ile ortadan kalkan asit koruyucu engel, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve enterik enfeksiyonların oluşmasına neden olabilir. Aklorhidri vibrio kolera, shigella, campylobacter, listeria ve salmonella gibi enfeksiyonlara karşı risk oluşturabilir (17, 36, 37).

Mide asidi mikroorganizmaların vejetatif formunu öldürür, sporları öldüremez, ama enfeksiyon yapma şanslarını azaltır. pH 4'ün üzerine çıkınca vejetatif form ölmez. PPI ayrıca gastrointestinal (GI) florada değişiklikler yaparak *Clostridium difficile* ve diğer enterik enfeksiyon ajanlarının kolonizasyonunu kolaylaştırır.

Normalde gastrik asit ve intestinal peristaltizm, üst gastrointestinal traktı bakteriyel kolonizasyondan koruyan esas faktördür. Bakteriler aslında aside çok duyarlıdır. pH 4'ün altında ise bakteriler 10 dakikadan daha uzun süre yaşayamazlar. Normalde ml'de 10.000'den daha az koloni ünitesi vardır. Hem H₂RA hem de PPI ile gastrik asit süprese olunca, sağlıklılarda ve peptik ülser nedeniyle tedavi gören hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma oluşmaktadır. Mide ve ince barsak ya oral kavite ve farenks yoluyla desenden kolonizasyonla ya

da assenden kolonizasyon ile fekal tip bakteri kolonizasyonu-na maruz kalabilirler. Kolonizasyonun sıklığı ve tipi gastrik asit süpresyonun süre ve derecesine bağlıdır. Derin ve uzun süre gastrik asit süprese edilirse üst gastrointestinal traktta fekal tip bakteri aşırı çoğalması olacaktır.

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 değeri altında kalarak malabsorpsiyona yol açabilirler. Bu konuda omeprazol ile yapılmış araştırmada ince barsakta bakteri aşırı çoğalması tespit edilmiştir (51).

Clostridium difficile ile ilişkili diyarenin hastanede yatan hastalarda oluşması halinde, beraberinde PPI kullanılıyorsa kesilmesi ya da doz azaltılması yönünde telkinler mevcuttur. Ancak *Clostridium difficile* ile ilişkili diyarenin hastane dışındaki ayaktan tedavi gören hastalarda görülmesi üzerine, uygun endikasyonunda en düşük dozda PPI kullanılması önerilmektedir. Şayet acil endikasyon yok ise kesilmesi önerilmektedir (38,39).

Maalesef bu konuda, hastanede yatan hastalarda oluşan *Clostridium difficile* ile ilişkili diyarenin tedavisinde, PPI'nün azaltılması ya da kesilmesi noktasında karar vermek için yeterli veri yoktur. Bu konuda iyi tasarlanmış ve takip edilmiş araştırma yoktur.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 170 hastaneyi kapsayan bir çalışmada, hastanede yatan hastalarda PPI kullanımının, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyareyi 2.5 kat artırdığı, beraberinde şayet değişik antibiyotikler kullanılıyorsa o zaman *Clostridium difficile* ile ilişkili diyarenin 5.5 kat arttığı tespit edilmiştir (40).

Altı Kanada hastanesinde 15 ay süren prospektif bir çalışmada, 8 hafta süre ile hastanede yatan ve beraberinde antibiyotik ve PPI alan hastalarda, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyarenin 5.25 kat arttığı gözlenmiştir. Ancak H₂RA alan hastalarda kolonizasyon artmış, fakat böyle enfeksiyon görülmemiştir (41).

Son zamanlarda yapılan başka bir araştırmada, gastrik asidin sindirim sistemi patojenlerine karşı major bir savunma meka-

nizması olduğu ve azalmış mide asidinin yani artmış mide asit pH'nın normalde steril olan üst gastrointestinal sistem (GIS)'de 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 virulan seyrettiği tespit edilmiştir. Özellikle 65 yaş üstü hastalarda, antisekretuar tedavi ve beraberinde antibiyotik kullanılıyorsa ve bu hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı ve renal yetmezlik varsa *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare oluşma riskinin 2.9-3.7 oranında arttığı tespit edilmiştir (42).

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 (43).

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 (44).

Bütün yukarıda bahsedilen yayınlarda vurgulanan, uzun süre PPI kullanımı ile *Clostridium difficile*'nin yol açtığı diyare arasındaki ilişkinin aksine, batı Avusturalya'da yapılan ve 2012'de yayınlanan bir araştırmada; hastanede yatan hastalarda, anılan diyarenin başlangıcından önce 3 aylık sürede antibiyotiğe maruz kalınması ile diyare oluşması arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğu, aynı zamanda tüm yukarıda bahsedilen bilgilere aykırı olarak, hem PPI'nün uzun süre kullanılması, hem de kısa sürede yüksek doza maruz kalınmasıyla, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı vurgulanmaktadır (45).

Bu bulguyu destekleyen yayınlar da az değildir. Hastanede yatan hastalarda, antibiyotik alınması ve beraberinde PPI kullanılması, gerek *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare gerekse akut viral gastroenterit ve campylobacter enteriti dahil, enterik enfeksiyonlarda artış görüldüğü vurgulanmaktadır (46-48).

2012'de yayınlanan 101.796 hastayı kapsayan, hastanede yatış süresinde 665 *Clostridium difficile* ile ilişkili diyarenin

meydana geldiği araştırmada; asit süpresyonu ile doz cevap ilişkisi aşağıdaki gibidir;

H₂RA kullananlarda %53, günde 1 doz PPI kullananlarda %74, günde 2 doz PPI kullananlarda %40 oranında *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare görülmüştür. Bu hastalarda antibiyotik kullanılması ve sürenin uzatılması riski sırasıyla %0.2 ve %1.1 artırmıştır (49, 50).

Sonuç olarak, PPI ilişkili intestinal bakteriyel aşırı çoğalma sık oluşur. PPI, özellikle uzun dönem kullanım sonrasında, hastanede yatan, inflamatuvar barsak hastalığı, renal yetmezliği olan hastalarda, büyük ihtimalle dozla ilişkili olarak klinik önemi olan ishal ile giden hastalıklara neden olur. Sırf bu şüphe bile PPI tedavisinin, endikasyonu olmadan yapılması gerektiğini, gereken en az dozun uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Eğer ishal gelişmiş ise ve acil kullanım zorunluluğu yoksa PPI kesilmeli ya da mümkün olan etki en düşük dozda kullanılmalıdır.

Toplum kaynaklı pnömöniler

PPI kullanılması ile intragastrik pH artar, bu bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olarak, pulmoner mikroaspirasyon ve akciğerlerde kolonizasyona neden olarak, toplum kökenli pnömöni (TKP) riskini arttırabilir.

Hollanda'da yapılan bir araştırmada; son 6 ayda PPI kullanan hastalarla, halen PPI kullanmakta olan hastalar karşılaştırılmış, TKP gelişim riski açısından anlamlı fark bulunmuştur. PPI almayanlarda insidans %0,6, PPI alanlarda ise %2,45 olarak bildirilmiştir. Bir başka araştırmada PPI kullanıyor olmak genel olarak pnömöni riskini arttırmazken; son 30 gün içinde PPI'ünün yeni başlanmış olmasının, pnömöni riskini arttırdığı tespit edilmiştir (51).

Başka bir metaanalizde, 6 vaka – kontrol çalışması değerlendirilmiş. Bu analizde PPI kullanımı ile TKP riskinin arttığı saptanmış; alt grup analizinde ise kısa süreli PPI kullanımının TKP riskini daha çok arttırdığı, kronik PPI kullanımında ise riskin daha düşük olduğu saptanmıştır (52).

Bunun aksine sonuç bildiren yayınlar da vardır. Esomeprazol kullanan 28000 hastayı içeren 31 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir metaanalizde ise esomeprazol kullanımı ile pnömöni dahil herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu gelişim riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (53).

Dublin ve ark.'nın çalışmalarında; 2000-2003 yılları arasında TKP tanısı almış 65-94 yaş arası, 1125 vaka 2235 kontrol vakası ile karşılaştırılmış. PPI kullanımı pnömöni grubunda %21, kontrol grubunda %16 olarak bulunmuştur (54).

Benzer şekilde Sultan ve ark.'nın yaptıkları 70 randomize kontrollü çalışmadan oluşan metaanalizde ise PPI'lerinin pnömöni riskini arttırdığına dair bir veri bulunmamıştır (55).

Sonuçta PPI kullanımı ile TKP arasında çok belirgin ilişki bulunmamakla birlikte, hastanede yatan hastalarda PPI kullanılması ile pnömöni riski artmaktadır.

PPI yakın zamanlı, 1 aydan daha az sürede özellikle pnömöni tanısından 2-14 gün önce PPI kullanılması ile pnömöni ilişkisini göstermektedir. Hekimler özellikle hastanede yatan hastalarda ve/veya pnömöni nedeniyle tedavi gören hastalarda, PPI başlamayı planlıyorlarsa, başlamadan önce kâr-zarar durumu iyi düşünülmelidir.

Mikroskobik kolit

Mikroskobik kolit; kronik sulu diyare, kramp tarzı karın ağrısı, endoskopik olarak normal kolon mukozal görünümü ve biyopside kronik inflamatuvar süreç olması ile karakterlidir (56). İki histopatolojik varyantı vardır. Birincisi kollajenöz kolit, ikincisi lenfositik kolittir (57).

Kolitin etyolojisi ve fizyopatolojisi açık değildir, önceleri immünolojik anormalliklerle ilişkilendirilmesine rağmen, daha sonra yersinia gibi enfeksiyonlar ve non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)'ler, antibiyotikler, tiklopidin, simetidin ve ranitidin gibi çeşitli ilaçlarla ilişkisi tespit edilmiştir (58).

Son zamanlarda, omeprazol, esomeprazol ve yoğunlukla lansoprazol kullananlarda kollajenöz kolit ve lenfositik kolit olguları vaka ve vakalar şeklinde çok sayıda bildirilmiştir (59-66).

3. Besin maddelerinin sindiriminin ve emiliminin bozulması

- Vitamin-B12
- Demir
- Kalsiyum
- Çinko eksikliği, hipofosfatemi ve hipomagnezemi

Yoğun ve uzun süre PPI veya H₂RA'leri ile gastrik asit süprese edilirse, üst gastrointestinal traktta fekal tipte bakteri aşırı çoğalması olacaktır. 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 gereken temas süresini hızlandırarak, lipidlerin emilimini bozabilirler ve emilim için gereken eşik sürenin altında kalarak malabsorpsiyona yol açabilirler.

PPI'leri, yağ malabsorpsiyonuna yukarıda anılan şekilde sebep olurlar. Ayrıca vitamin B12, demir, kalsiyum, fosfor, magnezyum, çinko absorpsiyonunda da bozukluğa neden olabilirler.

Asit süpresyonu ile kalsiyum emiliminin azalması arasında ilişki tespit edilmiş ve bunun kemik kırıklarına da sebep olduğu düşünülmüştür (88, 89).

Uzun süre PPI kullanımı sonucundaki diğer kaygı hipomagnezemiştir. 2011'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) kurumu, uzun süre PPI kullanımı sonucunda 30 ciddi hipomagnezemi tespit edilmesi nedeniyle, hekimlerin bu konuda dikkatini çekmiştir. Bu Mg'un ya intestinal duvarı geçerek ya da intestinal lümen içine kayıp şeklinde gerçekleşmektedir. Özellikle diüretik ve digoksin kullanan hastalarda özellikle dikkat edilmesi gerekir. PPI kesilince hipomagnezemi süratle düzelmektedir.

Uzun süre PPI ile tedavi sonucunda, vitamin B12 absorpsiyonunun bozulduğunu gösteren çok çalışma vardır. Yiyeceklerle alınan B12 vitamini proteine bağlıdır. B12'nin serbest hale gelmesi için mideki asit-pepsine ihtiyaç vardır. Vitamin B12 midedeki asidik ortamda, besin maddelerinden ayrıldıktan sonra, özellikle tükürük orijinli R-proteinlerine, duodenuma geçmeden midede bağlanır. Duodenumda R proteini ile B12 kompleksi pankreatik enzimlerle çözülür, sonra B12-intrinsik faktör (IF) kompleksi oluşur. Bu kompleks te terminal ileumda absorbe olur.

Midede asit sekresyonunu yapan paryetal hücrelerden, aynı zamanda intrinsik faktör de salgılanmaktadır. PPI'lerinin uzun süre kullanılması ile benzer şekilde intrinsik faktör salınımı da bozulacaktır.

PPI'leri uzun süre yüksek dozda kullanıldığında, B12 malabsorpsiyonunun geliştiğini gösteren araştırmaların karşısında, serum B12 seviyesini normal bulan çalışmalar da mevcuttur. Genel kanı uzun süre PPI kullananlarda serum B12 seviyesinin takibinin gerektiği yönündedir (7, 67-69).

PPI kullanımı ile ortaya çıkan hipomagnezemi oldukça nadirdir. Fakat hayatı tehdit eden bir yan etkidir. Derhal PPI kesilmelidir (70-73).

Tüm dünyada en sık kullanılan ilaçlardan birisi olan PPI'lerinin kullanılması ile üst GI traktın bariyer fonksiyonunun etkilendiği düşünülmektedir. PPI'lerinin transmukozal olarak, endojen peptid ve proteinlerin potansiyel olarak kaçak olmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Bu günlerde bu fenomenin klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Fakat muhtemelen potansiyel olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla esomeprazolun üst GIS'de bariyer fonksiyonunu etkileyip etkilemediğini anlamak için bir araştırma yapılmıştır. Esomeprazolun etkisini değerlendirmek için, sükröz permeabilite testi kullanılmış, esomeprazolun ilk alındığı günler içinde hızlı bir şekilde, transmukozal kaçağa neden olduğu tespit edilmiş, ilaç bırakıldıktan sonra, günler içinde kaçak düzelmiştir (74).

4. İlaç etkileşimi ve kullanılan esas ilacın etkisinin azalması

PPI'leri hipokloridiye neden olarak ilaç absorpsiyonunu etkileyebilirler. Bazen doz ayarlaması gerekebilir. PPI'leri sitokrom P450 (CYP) sistemini inhibe ederek ilaçların etkisini bozabilirler.

Örneğin, ketokonazol ve demir preparatlarının emilimini azaltırlar, fenitoin, diazepam, varfarin ve digoksin emilimini artırırılar.

Klopidogrel (Plavix) kuvvetli bir antiplatelet ajandır. Aterosklerotik olaylarda, aspirinle beraber kullanılırlar. GIS kanamalarından dolayı antiplatelet tedavi ile beraber profilaktik amaçlı kullanılırlar. Klopidogrel; karaciğerde sitokrom P450 2C19 (CYP 2C19 ve CYP 3A4) enzim sistemiyle aktif tiyol metabolitine dönüşen bir öncü ilaçtır ve aktif metabolite dönüşükten sonra trombosit yüzeyindeki P2Y12 ADP reseptörü ile inaktif disülfid bağı oluşturarak antiplatelet etkinlik gösterir.

Akut koroner sendrom ya da perkütan müdahale sonrası uzun dönem tedavide klopidogrel ve aspirin kombinasyon tedavisinin kullanımı tek başına aspirin kullanımından daha üstün antiplatelet üstünlüğe sahiptir (75).

Bu ikili tedavinin en büyük yan etkisi gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Tionopridinler sindirim sisteminde erozyon veya ülserlere sebep olmazlar, Hp, NSAİİ'lar ve aspirine bağlı oluşan lezyonların kanamasını kolaylaştırırılar. Klopidogrel

kullanan hastalarda beraberinde aspirin kullanımı da varsa ve/veya daha önce GİS kanama öyküsü, kortikosteroid kullanımı, 60 yaşından büyük, birlikte antikoagülan kullanımı, dispepsi ya da reflü semptomlarından en az biri varsa PPI ile gastrointestinal sistemin korunması önerilmektedir (76).

PPI'leri sitokrom CYP2C19 enzimi üzerinden klopidogrel aktif metabolitine dönüşümünü etkiler. PPI'leri klopidogrel gibi karaciğerde aynı izoenzimler ile metabolize olmaları nedeniyle, bu ilaçların muhtemelen CYP2C19 düzeyindeki yarışmacı metabolik etkileri sonucu klopidogrel etkinliğini azaltır. Böylelikle kardiyovasküler olay riskini artırırlar.

Başta omeprazol olmak üzere PPI'lerinin, klopidogrel etkinliğini azaltıklarının saptanmasına karşın birkaç karşılaştırmalı çalışmada da herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Pantoprazol ve klopidogrel etkinlik azalması arasında ilişki görülmemiştir. Aynı şekilde rabeprazol ve pantoprazol bu konuda seçilecek PPI olabilir. Bir başka hipotez de PPI'leri ile mide asidinin basılanması sonucu klopidogrel emiliminin azalmasıdır (77).

Karaciğerde sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitelerini değiştirebilen ilaç etkileşimleri klopidogrel etkinliğini azaltabilmektedir. Bu konuda özellikle lipofilik statinler, kalsiyum antagonistleri ve PPI'leri suçlanmaktadır. İn vitro çalışmalarda sırasıyla çoktan aza doğru omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve pantoprazolle CYP 2C19 enzim inhibisyonu gözlenmiştir. Klopidogrelle etkileşen en önemli PPI omeprazol olarak bulunmuştur; lansoprazol en güçlü CYP 2C19 enzim inhibitörüdür. Fakat bu konudaki çalışmalar net değildir. FDA klopidogrelle birlikte omeprazol ve esomeprazol kullanımını önermemektedir.

Klopidogrel idame tedavisi alan hastalarda PPI tedavisi konusunda değerlendirme çok dikkatli yapılmalıdır. Pantoprazol ve rabeprazol tercih edilmelidir. Rabeprazol CYP 2C19 enzim sistemini çok düşük oranda inhibe eder. PPI kullanımında bu bir avantaj olabilir. Klopidogrel etkisini azaltmaması için, PPI'lerinin sabah, klopidogrel gece verilmesi önerilmektedir. Klopidogrel ile etkileşen tek H₂RA simetidindir (7, 78-81).

5. Kemik kırıkları

Son zamanlarda, uzun süre PPI'lerinin kullanılmasının kalsiyum metabolizmasını etkileyerek, kemik mineral metabolizmasını değiştirdiği ve osteoporozu neden olup sonuçta vertebral ve kalça kırıklarına sebep olduğu kaygıları artmıştır.

Uzun dönem PPI kullanımının kırık riskini artırması konusunda çok sayıda çalışma dikkati çekmektedir. Gastrointestinal sistemdeki asidik ortam iyonize kalsiyumun, kalsiyum tuzlarından ayrılmasını sağlar. İn vitro ortamda kalsiyumun çözünmesi pH'a bağlıdır. Ortamdaki pH arttıkça çözünmesi azalır. Özellikle yaşlı hastalarda hipoklorhidri kalsiyum malabsorbsiyonuna yol açabilir.

Uzun süreli PPI kullanımı vitamin B12 düzeyinin azalmasına yol açabilmektedir. Vitamin B12, folik asit, riboflavin absorpsiyonu azalınca homosistein düzeyinde azalma görülmektedir. Bu durumun da kırık riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Gastrik parietal hücrelerin, östrojen sekresyonunda potansiyel endokrin rolü mevcuttur, gastrik atrofide sekresyon da azalmaktadır. Gastrik östrojenler ghrelin üretimi ve ekspresyonunda potansiyel role sahiptirler. Ghrelin de kemik formasyonunda önemlidir.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada 13556 kalça kırığı vakası, 135386 kontrolle karşılaştırılmış, lojistik regresyon analizinde 1 yıldan uzun süre (maksimum 15 yıl) PPI kullanımının kalça kırığı riskini 1.44 kat artırdığı ve PPI dozu 1,75 kat arttıkça kırık riskinin 2,65'e çıktığı bulunmuştur (82).

Bunun yanı sıra kalça kırığı riski ile PPI kullanımı arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren geniş çaplı çalışmalar da mevcuttur (83-85).

Sonuçta toplumda en sık kullanılan ilaç grubu olan PPI kullanımını sadece gerekli endikasyonlarda kullanılmalıdır. Özellikle osteoporotik hastaların uzun süreli PPI kullanması gerekiyorsa; Ca, Mg ve D vitaminine dikkat etmeleri ve gerektiğinde yerine koymaları konusunda uyarılmaları gerekir. Bu gruplarda aralıklı PPI tedavisi düşünülmelidir. Osteoporozu olmayanlarda profilaktik tedavi gereği yoktur (84, 86).

6. Akut interstiyel nefrit

Akut interstisyel nefrit (AİN) nadirdir fakat, fakat bütün PPI'leri ile oluşabilmektedir. Son zamanlarda PPI ile ilişkili 6 vaka yayımlanmıştır. Bu ya geçici böbrek injürisi ile ilişkilidir ya da PPI tedavisinin kesilmesine cevap olarak ortaya çıkmaktadır. Bu konuda PPI kullanımı sırasında renal fonksiyonlarda bir azalma görülürse derhal PPI tedavisinin kesilmesi önerilmektedir (87).

PPI'leri çok sayıda üst GİS bozukluğunda kullanılmaktadır. PPI tedavisinin yan etkisi yoktur denilemez. Uzun süre PPI tedavisi endikasyonu çok iyi konulmalıdır. PPI ile yan etkileri ara-

sındaki etki ve yan etkileri için geniş, randomize, prospektif bir araştırmaya ihtiyaç vardır.

C. Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanılmaları ÇİRKİN'dir: Çünkü;

PPI'leri bazı hastalarda etkisizdir. Bazılarında ise uygun değildir. PPI'leri asit süpresyonunun endike olduğu bütün hastalarda semptomlarda yeterli rahatlığı sağlayamamaktadırlar. Reçete edilen PPI'lerinin yarısında fazlasında uygun değildir.

Örneğin GÖRH'da %20-44'de tam rahatlama olmamaktadır. Çünkü, reflünün tipik semptomları olan regürjitasyon ve retrosternal yanma (heartburn) %45'i non asit reflüsü ile, %10'u asit reflüsü ile, % 45'i non- asit reflüsü ile ilişkilidir.

Eğer PPI etkisiz ise, uyum sorgulanmalıdır. Bunların %30'dan fazlasında hastalar uygun şekilde PPI almıyorlardır. Bu durum kontrol edilmeli ve ilacın uygun şekilde alınması sağlanmalıdır. Bu durumda düzelme olmaz ise ya doz azaltılmalıdır ya da PPI cinsi değiştirilmelidir. Bu durum doz artırımı kadar etkili olabilir. Ayrıca bazı hastalarda antiasit ve aljinat ilavesi uygun olabilir. Gerçekten bir çok hastada tam uyum ve rahatlama yani tam asit inhibisyonu, ancak PPI'lerine, antiasit ve aljinat ilavesi mümkün olabilir.

Gerçekten bütün bunlar ile rahatlama olmuyorsa, en uzun süre PPI kullanımını gerektiren reflü hastalığında tanı, endoskopi, manometri, pH-impedans ile tekrar kontrol edilmelidir. Reflü hastalığının bütün fenotiplerinde PPI'lerine cevap aynı değildir.

Uzun süre kullanıma ile ilgili diğer çirkinlik, PPI alan hastaların %25-70'inde uygun endikasyon yoktur. Gerek reflü ve dispepsi, gerekse düşük riskli hastalarda profilaksi amaçlı kullanım yanlışlığı çok yaygındır.

PPI'leri, hastanede yatan hastaların %20'sinde yatış anında yazılmakta, %40'ında hastanede yatış esnasında bu ilaçlar ya-

zılmakta, %50'inde ise taburcu olurken yazılmaktadır. Ancak bu hastaların %90'unda endikasyon açık ve doğru değildir. Nadiren taburcu olurken epikrizde endikasyon ve reçete edilme nedeni yazılmaktadır. En çirkin olan kısımlardan birisi burasıdır.

Araştırmacılar tarafından yapılan prensip ve yol gösterici notlar ile yatan hastalarda PPI'lerinin daha doğru ve az yazılması sağlanabilir. Taburcu olanlarda ise çıkış notu kontrol edilerek, bilimsel prensip ve yol gösterici notlar doğrultusunda azaltılabilir (91-93).

PPI dozunun azaltılması ve kesilmesi ile ilgili olarak, İsveç, Avusturya ve Almanyada yapılan reflü semptomlu (%90'nı reflü özofajiti, %70'inde *Hp* negatif) 589 hastada yapılan bir araştırmada, 8 hafta yüksek doz PPI verilmesi ile semptomlar % 90 oranında rahatlamış. Asit reboundunu önlemek için antiasit + aljinat benzeri tedavi verilerek PPI kesilmiş, bu hastalar 32 hafta boyunca, her 2 haftada bir görülmüş; sonuçta %45'inde relaps olmamıştır (25, 94, 95).

Sonuç olarak, bu ilaçlarla ilgili 20 yıllık kullanım tecrübesine rağmen bu konuda dikkat edilmesi gereken çok uyarı vardır. Bunlar;

1. PPI etkili ise en düşük doza çevirmeli ve antiasit ve/veya aljinat ile tedaviye devam edilmelidir.
2. Sürekli ilacı almak isteyen hastalarda belli aralarla görüşerek, etkili en düşük dozu tespit etmek gerekir.
3. PPI'leri düşük doz aspirin, aralarla NSAİİ kullanan, dispeptik semptomlu hastalarda etkisiz ise, eroziv ve non eroziv özofajit ve GÖRH'da uzun süre kullanımda yeterli semptom rahatlaması olmuyorsa, *Hp* test edilmeli ve varsa tedavi edilmeli ve gerek yoğun bakımda, gerekse kritik olmayan düşük riskli hastalarda PPI kullanılmasından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. IMS Dataview MAT/6/2012 verisi.
2. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of Histamin H2 receptors. Nature 1972;236:385-90.
3. Metz DC, Yang YX. Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology 2010;139;1115-27.
4. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 2008;134;1842-60.
5. 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.

6. 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.
7. Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang YX. Proton Pump Inhibitors: are they overutilized in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract* 2012;66:582-91.
8. 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.
9. Klikenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-Term Study Group. Long-Term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
10. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JB, Lamers CB, et al. Temporary cessation of long term maintenance treatment with omeprazole in patients with H2-receptor-antagonist-resistant reflux oesophagitis. Effects on symptoms, endoscopy, serum gastrin, and gastric acid output. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1144-50.
11. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review; rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 39-46.
12. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1095-100.
13. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, et al. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1940-4.
14. Reimer C, Sendergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
15. Niklasson A, Lidsström L, Simren M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-7.
16. Metz DC, Pimmler BL, Han C, et al. Lack of acid and symptom rebound after withdrawal of 4 to 8 weeks of dexlansoprazole MR or lansoprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 2009;29:742-54.
17. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: What the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5:219-32.
18. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, et al. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology* 1991;100:873-7.
19. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, et al. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39:649-53.
20. Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL, et al. The pharmacological inhibition of gastric acid secretion- tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1013-8.
21. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, et al. Rebound hypersecretion of acid from a physiological, pathophysiological and clinical point of view. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:389-94.
22. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:180-5.
23. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
24. Hodgson N, Koniaris LG, Livingstone AS, et al. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump inhibitor introduction. *Surg Endosc* 2005;19:1610-2.
25. Chubineh S, Birk J. Proton Pump inhibitors: The good, the bad and the unwanted. *South Med J* 2012;105:613-8.
26. Jianu CS, Lange OS, Viset T, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:64-7.
27. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:644-9.
28. 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* 2003;17:343-51.
29. 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.
30. Kupier 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.
31. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or funduplications. *N Eng J Med* 1996;334:1018-22.
32. 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.
33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
34. Choudry U, Boyce HW, 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;110:6115-21.
35. Creutzfeldt W, Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;180:179-91.
36. Wingate DL. Acid reduction and recurrent enteritis. *Lancet* 1990;335:222.
37. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56.
38. Thachil J. Overprescribing PPIs: time for a hospital antacid policy on *Clostridium difficile*. *BMJ* 2008;336:109.
39. Metz DC. *Clostridium difficile* colitis: wash your hands before stopping the proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2314-6.
40. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243-5.
41. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Eng J Med* 2011;365:1693-703.
42. 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.
43. Jayatilaka S, Shakov R, Eddi R, et al. *Clostridium difficile* infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37:241-7.
44. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2308-13.

45. Leonard AD, Ho KM, Flexman J. Proton pump inhibitors and diarrhoea related to *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients: a case-control study. *Intern Med J* 2012;591-4.
46. Ament PW, Daniel BD, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician* 2012;86:66-70.
47. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-90.
48. Linksy A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8.
49. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9.
50. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, et al. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:422-7.
51. Sarkar M, Hennesy S, Yang YX, et al. Proton pump inhibitor use and the risk for community acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391-8.
52. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M, et al. Meta analysis: proton pump use and the risk for community acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165-77.
53. Estborn L, Joelsen S. Occurrence of community acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf* 2008;31:627-36.
54. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine 2 receptor blockers and risk of pneumonia in older adults: a population based case control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:792-802.
55. Sultan N, Nazreno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol* 2008;22:761-6.
56. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995;36:880-6.
57. Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhea: a new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87-9.
58. Cappell MS. Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1175-90.
59. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:551-3.
60. Ghilain JM, Schapira M, Maissn JM, et al. Lymphocytic colitis associated with lansoprazole treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:960-2. In French.
61. Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazole. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:164-6.
62. Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, et al. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2908-13.
63. Mukherjee S. Diarrhea associated with lansoprazole. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:602-3.
64. Rammer M, Kirchgatterer A, Hobling W, et al. Lansoprazole-associated collagenous colitis: a case report. *Z Gastroenterol* 2005;43:657-60.
65. Hilmer SN, Heap TR, Eckstein RP, et al. Microscopic colitis associated with exposure to lansoprazole. *Med J Aust.* 2006;184:185-186
66. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:530-3.
67. Suter P, Golner B, Goldin B, et al. Reversal of protein-bound vitamin B12 malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 1991;101:1039-45.
68. Andres E, Loukili N, Neol E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-9.
69. Valuck RJ, Ruscini 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;57:422-8.
70. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.
71. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009;151:755-6.
72. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, et al. Severe hypomagnesemia during long term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010;56:168-74.
73. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180-5.
74. Mullin MJ, Valenzano MC, Whitby M, et al. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1317-25.
75. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Clarity-TIMI 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Eng J Med* 2005;352:1179-89.
76. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
77. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the platelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double blind OCLA study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
78. Abraham NS, Hlatky MA, Antham EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2533-49.
79. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:65-74.
80. Hsu PI, Lai KH, Liu CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis (published correction appears in *Gastroenterology* 2011;141:778). *Gastroenterology* 2011;140:791-8.
81. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Eng J Med* 2010;363:1909-17.
82. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
83. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-59.
84. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
85. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton inhibitors and risk of osteoporotic fractures. *CMAJ* 2008;179:319-326.

86. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. Arch Intern Med 2010;170:765-71.
87. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. BMJ 2010;341:668-70.
88. Recjer RR. Calcium absorption and achlorhydria. N Eng J Med 1985;313:70-73.
89. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. Am J Med 2005;118:778-81.
90. Food and Drug Administration. Drug safety communication: low magnesium levels can be associated with long-term use of proton pump inhibitor drugs (RRIs). Published March 2011.
91. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:180-5.
92. Kirby et al. Aust Fam Practitioner 2008.
93. Yachimski PS, Farrell EA, Hunt DP, Reid AE. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding: effect of standardized guidelines on prescribing practice. Arch Intern Med 2010;170:779-83.
94. Schwizer W, Borovicka J, Kunz P, et al. Role of cholecystokinin in the regulation of liquid gastric emptying and gastric motility in humans: studies with the CCK antagonist loxiglumide. Gut 1997;41:500-4.
95. Pouchain D, Bigard MA, Liard F, et al. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. BMC Gastroenterol 2012;12:18.



ATATÜRK VE KÖYLÜ HEYKELİ
2000 (Ankara)

Prof. Dr. Tankut ÖKTEM