

Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği

Prof. Dr. Ali ÖZDEN

Proton pompa inhibitörlerinin ilk temsilcisi omeprazolün 1988'de kullanım için piyasaya çıkması ile gastroenterolojide yeni bir mucize yaşama damgasını vurdu. Asit-pepsin ile ilgili hastalıkların tedavisinde dev bir adım daha atıldı. Asit-pepsin ile ilişkili üst gastrointestinal sistem hastalıklarına yönelik cerrahi girişimler gündemden düşerek cerrahi kendine yeni alanlar yaratma çabasına girdi. 1980'li yılların son döneminde yaşanan bu bilimsel aydınlanma bilimin ve onun yaratıcısı insanın yüceliğini tüm insanlığa gösterdi. Anlayanlar çok şey anladı, anlamayanlar da hiçbir şey anlamadı, hala da anlamamakta ısrar ediyorlar.

İnsanların çoğu olup bitenin farkında olmasa da, proton pompa inhibitörleri (PPI), 25 yıldır tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörleri dünyada en çok kullanılan ilaçlar listesinde ilk üç arasındadır. PPI'leri dünya sağlık örgütü tarafından hazırlanan güvenilir ilaçlar listesinde de ön sırada yer alır. Dünyada her gün milyonlarca insan PPI'lerini kullanmaktadır. PPI'lar hekimler tarafından reçete edildiği gibi, gelişmiş bazı batı ülkelerinde marketlerden de temin edilebilmektedir. Piyasada bulunan PPI'ların %65'i jeneriktir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIM ALANLARI

- Fonksiyonel dispepsi
- Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)
- Peptik ülser (Mide-duodenum)

- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların, aspirinin yan etkilerini önlemek ya da oluşan yan etkileri tedavi etmek için
- *Helicobacter pylori* (Hp) eradikasyonu
- Eroziv gastroduodenitis
- Asit-pepsin ile ilişkili hastalıklara bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalarının tedavisi
- Stress ülseri profilaksisi ve tedavisi
- Zollinger-Ellison sendromu
- Larengofarengeal reflü hastalığı
- Hemokromatozisde demir absorpsiyonunu azaltmak için
- Tanı testinde kullanma (PPI'lara klinik yanıt veya gastrik pH üzerine PPI'ların etkisi vs)
- GÖRH'de darlık ve "Barrett's oesophagus", kanser gelişimini önlemek için

Proton Pompa İnhibitörlerinin Olası Yeni Kullanım Alanları

- 1) Kemoterapiye dirençli tümörlerde, ekstrasellüler çevre ile hücre sitoplazması arasındaki pH farklılığını değiştirerek tümör hücrelerini duyarlı hale getirmek için; PPI'lar kemoterapi öncesi kullanılarak "vakuolar H⁺-ATPaz" aktivitesi inhibe edilir. Böylece hem ekstrasellüler pH, hem de lizozomal organellerin ortam pH'ı yükselir. Oluşan bu koşullar sitotoksik ilaçların sitoplazmada retansiyona uğramasına yol açar. Böylece PPI'lar kemoterapi öncesi

kullanılarak tümör hücreleri Sisplatin, 5-Fluorourasil ve Vinblastine duyarlı hale getirilir.

Kanser hücrelerinde intrasellüler pH alkali, ekstrasellüler pH ise asidiktir. PPI'lerinin hem anti-tümör ilaçlara direnç gelişmesinin, hem de tümör metastazının gelişiminin önlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Yakın gelecekte PPI'ların antikanser ilaçların etkinliğinin artırılmasında yer alacağı öngörülmektedir.

- 2) Benzimidazole (2-pyridyl-methylsulfinyl benzimidazole) derivelerinin (Omeprazole, esomeprozole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole) in vitro olarak "*Plasmodium falciparum*"a etkisi olduğu gösterilmiştir. PPI'ların *Plasmodium falciparum*'un tedaviye dirençli alt gruplarında etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler PPI'ların yakın gelecek yeni endikasyon alanları bulacağını göstermektedir.
- 3) Gastrin'in beta-cell neogenesis'i üzerine etki ederek "beta-cell" kitlesinin artışına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca gastrinoma, pernisiyöz anemi, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda artan gastrinin pankreasta beta-hücrelerine etki ederek uyarılara karşı insülin yanıtının artmasını sağladığı görülmektedir.

Proton pompa inhibitörleri mide asit sekresyonunu inhibe ederek intragastrik pH'ı yükseltirler. Antral G hücreleri de, bu azalmış asit sekresyonuna gastrin sekresyonu ile yanıt verirler. Böylece PPI'lar dolaylı olarak (indirekt) hipergastrinemiye neden olurlar. Böylece PPI'leri alındığı sürece serum gastrin seviyesinde yükseklik görülür. PPI'ların metabolizması karaciğerde CYP2C19 enzim sistemi ağırlıklı gerçekleştiği için bu enzim aktivitesinin düşük olduğu "poor metabolizers" grupta PPI kullanımı hem güçlü asit inhibisyonuna hem de belirgin gastrin artımına neden olur. Oluşan hipergastrinemi de beta-hücreleri üzerine trofik etki yaparak insülin yanıtının artmasına yol açar. Bu nedenle bazı araştırmacılar PPI'lerinin Tip II Diabetes Mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ajanlara katkıda bulunabileceğini bildirmektedirler.

- 4) Proton pompa inhibitörlerini uzun süre kullananlarda; özellikle de karaciğer CYP2C19 enzim sistemi "Poor metabolizers" olanlarda gelişen hipergastrinemi tiroid C-hücrelerini uyarak, serum kalsitonin seviyesinin artışı-na neden olmaktadır. PPI'lerinin dolaylı etkilerinin ortaya

konması için yapılacak testlerde PPI'lar kullanım alanı bulacaktır.

- 5) PPI'lerinin indirekt etkileri ile gastrik motilite üzerine yaptığı etkiyle yakın gelecekte kullanım alanı bulacağı ön görülmektedir.
- 6) Yediğimiz yiyeceklerdeki allerjenler midede asit-pepsin etkisi ile parçalanır. PPI'lar ile mide asit sekresyonu inhibe edilecek olursa yiyecekteki allerjenlerin antijenik yapısı bozulmaz. Ayrıca PPI'lar doz bağımlı olarak mukozal permeabiliteyi küçük moleküllere karşı artırırlar. Böylece peptid yapıdaki antijenler de kolaylıkla mukozal bariyeri geçer. Uzun süre (3 ay-bir yıl) PPI kullananlarda Ig-E serum seviyesinin ve "food specific Ig-E" antikorlarının arttığı gösterilmiştir. PPI'ların kullanım periyodu ile eozinofilik özofajitisin görülme sıklığının örtüşmesi nedeniyle, bazı araştırmacılar, PPI'ların eozinofilik özofajitisin nedeni olabileceğini öne sürmüşlerdir. Aksine bazı araştırmacılar da; eozinofilik özofajitin PPI'lar ile tedavisinde olguların üçte birinde hem klinik hem histopatolojik iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

Kullanmakta olduğumuz proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) benzimidazol türevleridir. Mide asidine dayanıksız olmaları nedeniyle ince barsakta açılacak şekilde hazırlanan formda üretilmektedirler. İnce barsaklardan absorbe olan PPI'lerinin metabolizması karaciğerde gerçekleşir. İlk geçişte metabolize olmadan sistemik dolaşma geçebilen PPI'leri paryetal hücrenin kanaliküler lümenine sekrete edilir ve orada konsantre olurlar. Oradaki asit ortamdan H⁺ iyonu alan PPI'lar sulfonamid formuna dönüşerek aktif hale gelirler.

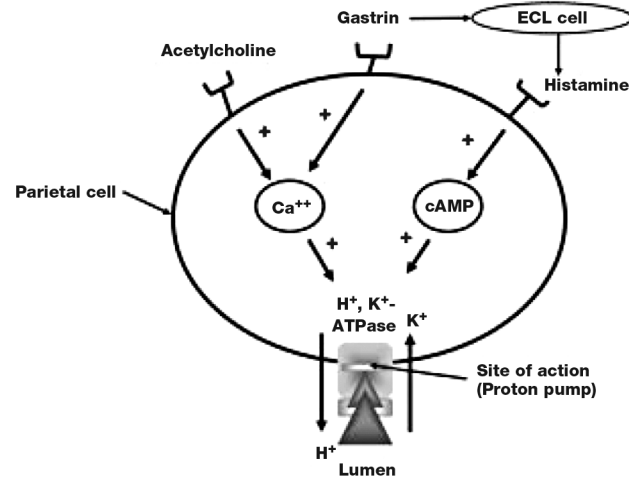
Aktif hale gelen PPI'lar; H⁺/K⁺-ATPaz (proton pompası)'nın alt ünitelerindeki sistein moleküllerine bağlanarak pompayı inhibe ederler. Pompa inhibe edildiği için de asit sekresyonu bloke olur. PPI'lar H⁺/K⁺-ATPaz'ı irreversibl olarak inhibe ederler. Bu nedenle PPI'ların etkisi uzun sürer (24-48 saat). Asit salınımının uyarılması için yeni H⁺/K⁺-ATPaz'ın sentez edilmesi ya da inhibe edilmemiş pompaların (ATPaz) devreye girmesi gerekir. PPI'lar; yalnız aktif olarak asit sekrete ettirmekte olan pompaları inhibe etmektedir. PPI'lar doz bağımlı olarak mide asit sekresyonunu bloke ederler. PPI'lar

hem bazal hem de uyarılmış mide asit sekresyonunu bloke etmektedirler.

Mide asit sekresyonu oldukça kompleks bir işlemdir. Midede asit ve intrinsik faktör salgılayan parietal hücrede en azından üç tip reseptör vardır (Histamin, gastrin, asetilkolin). Midede asit sekresyonu bu üç reseptör ve proton pompası tarafından regüle edilmektedir. Söz konusu reseptörlerin aktive edilmesi gastrik asit (proton) pompasını [(H^+/K^+) -Adenosine Triphosphatase-ATPaz] uyarır böylece lümene asit sekrete edilir. Reseptörlerden biri veya daha çoğu uyarılınca pompaların aktive olmasına giden süreç devreye girer. Histamin, gastrin, asetilkolin ile uyarılmış asit sekresyonunu H_2 -reseptör antagonistleri (H_2RA) veya antikolinergik ajanlar kısmen inhibe ederler. Proton pompa inhibitörleri ise tüm asit uyarılarının geliştirdiği asit salınımını bloke etmektedir.

PPI'lar yemekle uyarılmış asit sekresyonunu ve uykuda salgılanan asit dahil tüm gün salgılanan asit sekresyonunu inhibe ederler. Yani hem bazal hem de uyarılmış asit sekresyonunu inhibe etmektedirler. PPI'lar gece (nocturnal) asit sekresyonunu inhibe etmekle birlikte bazı koşullarda, standart PPI dozlarında "nocturnal acid breakthrough" görülebilmektedir. Gece asit sekresyonunun kontrol altında tutulması; hem peptik ülser hem de GÖRH tedavisinde önemlidir. Standart dozlar ile PPI'lar gastrik pH'ı 3-4 üzerinde tutabilmektedirler. CYP2C19 enzim sistemi hızlı metabolize edecek güçte ise yeterli asit inhibisyonu yapılamaz. Bu nedenle de pH 3-4'ün üstünde tutulamaz. PPI'leri belli aralıklarla yüksek doz verilirse (gece dozu gibi) nokturnal asit sekresyonu da kontrol altında tutulabilmektedir. Yavaş metabolize edenler (Poor Metabolizers) de ise standart doz PPI; gastrik asit salınımını daha güçlü bloke etmekte ve pH'yı da istenilen düzeye çıkarmaktadır.

Yüksek doz PPI kullanımı gerektiği zaman dozun bölünerek; sabah, akşam (kahvaltıdan ve akşam yemeğinden 20-30 dakika önce) verilmesi çift dozun bir defada alınmasından daha iyi intragastrik pH kontrolü sağlamaktadır. PPI'lar günde iki kez verilse bile pH'ın 4'ün altına düştüğü de olmaktadır. Bu durum özellikle gece saat 24 ile sabah 6 arasında olmaktadır. Günde iki kez PPI alanların yaklaşık %70'inde, gece 60 dakika veya daha fazla süre gastrik pH 4'ün altındadır. Buna "Nocturnal acid breakthrough" denir. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda yüksek doz PPI'lı bir seçenek kullanılacaksa; PPI'lar sabah, öğle, akşam, gece yatarken (4x1) ve amoksisilin 500 mg (4x1) iki hafta verilmektedir.



Resim. Parietal hücre.

Proton pompa inhibitörleri doz bağımlı olarak asit sekresyonunu inhibe ederken gastrin sekresyonunu da benzer şekilde artırırlar. Standart dozlarda da açlık gastrin salınımını hafifçe artırırlar. Bu artış "poor metabolizers" larda belirgindir. Proton pompa inhibitörleri kesildikten bir hafta sonra gastrin değeri normale döner.

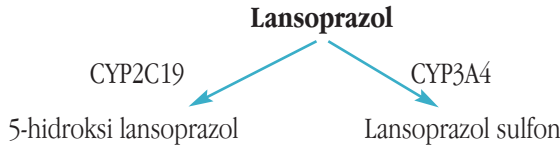
Proton pompa inhibitörleri karaciğerde metabolize olurlar. Metabolitleri idrar ve feçesle atılır. Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) ağırlıklı olarak CYP450 enzim sistemi ile metabolize olurlar. Bu sistemde yoğun olarak CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilirler.

Diğer proton pompa inhibitörleri gibi benzimidazol sulfid derivativesi olan rabeprazol sodyumun metabolizması biraz farklılık göstermektedir. Rabeprazol ağırlıklı olarak non-enzimatik yolu kullanarak rabeprazol thioether indirgenmektedir. Azda olsa rabeprazol de CYP2C19 ile metabolize olarak demetil rabeprazole, CYP3A4 ile metabolize olarak da rabeprazol sulfona dönüşmektedir.

Omeprazolün majör metabolik yolu CYP2C19 enzim aktivitesi ile 5-hidroksi omeprazole dönüşümüdür. Omeprazol kısmen de CYP3A4 enzim sistemiyle omeprazol sulfona dönüşür. Omeprazolün CYP3A4'e affinitesi CYP2C19'a olan affinitesinden 10 kat daha azdır. Bu nedenle; yani yüksek affinite nedeniyle omeprazol CYP2C19 enzim sistemini kullanan diğer ilaçların metabolizmasını bozmaktadır. Omeprazol CYP3A4'ün substratlarından ziyade CYP2C19'un substratlarının metabolizmasını etkileyerek ilaç geçimsizliğine yol açmaktadır. Omeprazol karaciğerde CYP2C19, CYP3A4 enzim-

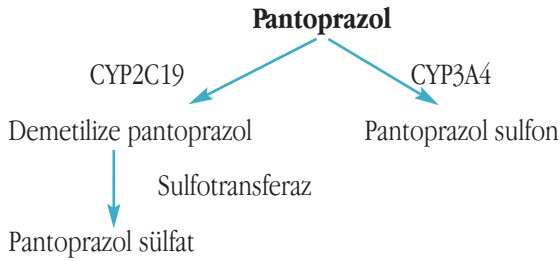
lerinin “izoform”ları ile de metabolize olabilmektedir. CYP2C19 izoform ile 5-O-desmetil omeprazol, CYP3A4 izoformu ile de 5-hidroksi omeprazol oluşur.

Lansoprazol primer olarak CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur.



Plazmada her iki metabolit te saptanmakla birlikte, “Lansoprazol sulfon” plazmadaki majör metabolittir.

Pantoprazol; CYP2C19 ile O-demetilasyona uğrar sonrada sülfat konjugasyonu gerçekleşerek pantoprazol sülfat teşekkül eder.



PPI'LARIN BAŞKA İLAÇLARLA BİRLİKTE KULLANIMINDA ORTAYA ÇIKAN İLAÇ-İLAÇ GEÇİMSİZLİĞİ

Proton pompa inhibitörleri absorbe olduktan sonra vücuda hızla yayılırlar ve hızla da karaciğerde CYP450 enzim sistemi ile metabolize olurlar. PPI'ların metabolizmasında temel görev gören enzim CYP2C19 olmakla birlikte daha az oranda CYP3A4 enzimi de katkıda bulunur. PPI'lardan rabeprazol ağırlıklı olarak non-enzimatik yolla metabolize olur. Proton pompa inhibitörleri, karaciğerde CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize olan başka ilaçlarla birlikte kullanılırlarsa her iki ilaç ta aynı enzim sistemine gereksinim duyduğundan kullanım için yarışa gireceklerdir. İlaçların enzimlere afinitesi de önemlidir. Afinitesi yüksek ilaç enzimi kullanırken afinitesi düşük olan enzimi kullanamaz.

Özellikle bu enzim sistemlerini kullanan diazepam, takrolimus, siklosporin ve teofilin PPI'lar ile birlikte kullanıldığında bu sorun gündeme gelirse de rutin olarak doz ayarlamasına gerek duyulmaz. Fenitoin ve warfarin gibi tedavi doz aralığı dar olan ilaçlarla birlikte PPI kullanımı bu ilaçların plazma seviyele-

rinin artmasına yol açabilir. İlaç-ilaç geçimsizliği sık rastlanan bir durum değildir (Milyon reçetede bir rastlanmaktadır).

Absorbsiyon ve biyoyararlılıklarının maksimum olması için mide asidine gereksinimi olan ilaçlar ile birlikte PPI kullanılırsa; midede asit sekresyonu inhibe olacağından bu ilaçların absorbsiyonu azalacağından biyoyararlılıkları da azalır. PPI'lerinin kullanımına bağlı olarak gelişen gastrik asit salınımının inhibisyonu sonucu bazı ilaçların absorbsiyonu etkilenmiş olabilir. PPI'larla birlikte antiviral bir ajan olan “atazanavir” kullanılırsa, atazanavirin absorbsiyonu azalması ve kan seviyesinin düşmesi nedeniyle de HIV (Human immun deficiency virus) enfeksiyonu tedavisinde başarısız kalınabilir.

Aksine PPI'leri ile birlikte digoxin kullanılırsa digoxin'in biyoyararlılığı %10 civarında artmaktadır. Bu artışın klinik önemi olmadığı kabul edilmektedir. PPI'lar ile mide pH'ı yükselince digoxin'in asit ile olan yıkımı azalmaktadır.

PPI'leri midede pH'yı önemli derecede yükselterek zayıf asit ve baz yapısına sahip ilaçların absorbsiyonunu etkilemektedirler. PPI'lar asidik ve alkalen ortamda yıkıma uğrayan ilaçların absorbsiyonu üzerine de etkili olurlar. PPI'lar aside dayanıksız olan kimyasalların yıkımını azaltarak absorbe olmalarını arttırmırlar.

PPI'lar zayıf asidik kimyasalların dağılımını, çözümünü arttırarak, zayıf bazların da iyonizasyonunu azaltarak absorbe olmalarına yol açarlar. PPI'lar digoxin'in yanısıra aspirin, midazolam, didanosin, methadon'un da absorbsiyonunu arttırmırlar.

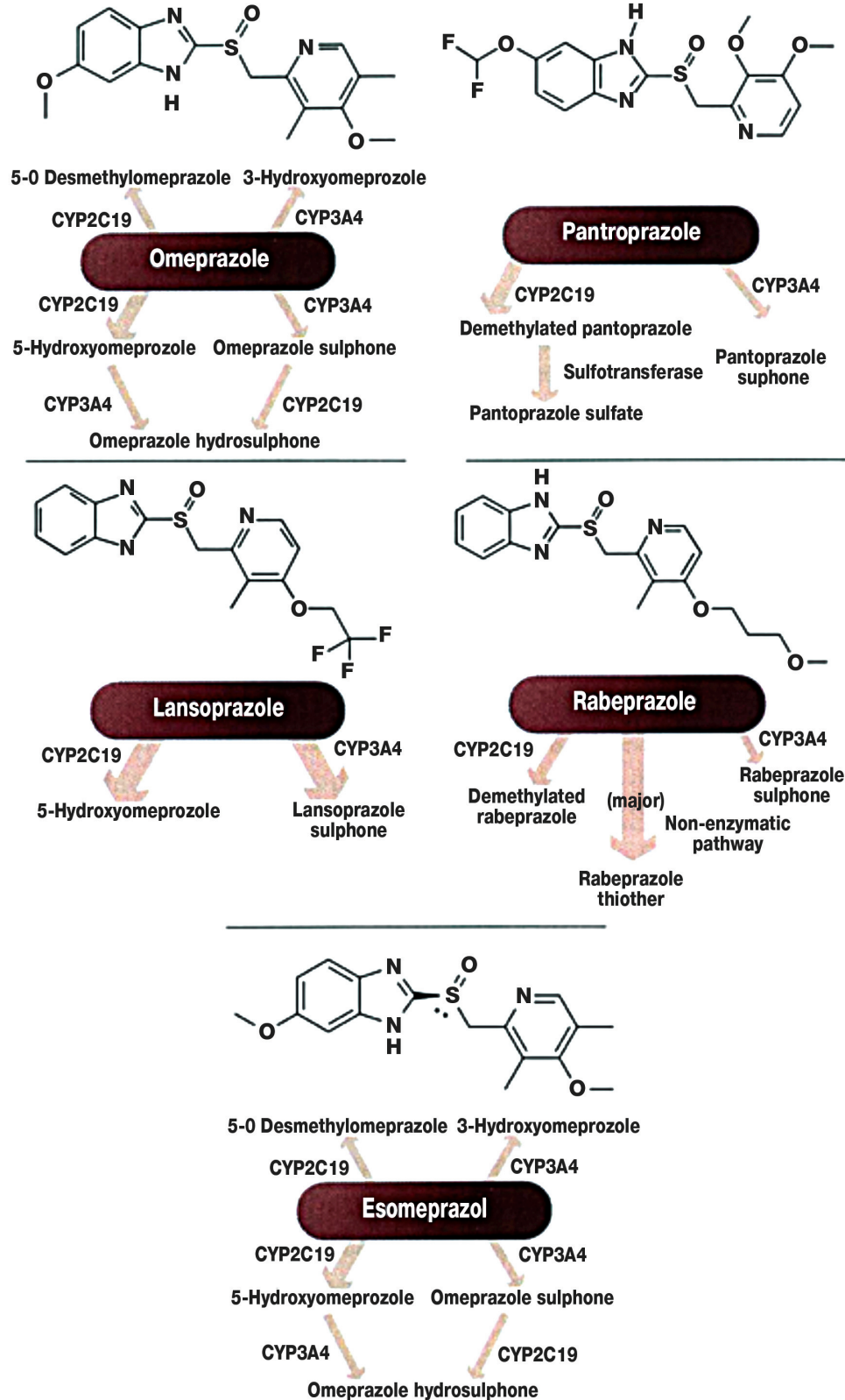
Pankreas enzimleri aside dayanıklı olmadıklarından, pankreas enzim preparatı kullananların (özellikle kronik pankreatit için) birlikte PPI da kullanması önerilebilir.

Ketokonazol, Sefpodoxin proxetil, İtrakonazole, Enoxocin gibi ilaçlarla birlikte proton pompa inhibitörü kullanırsa; midede pH'ın yükselmesi nedeniyle bu ilaçların absorbsiyonu 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. Es-izomerler karaciğer metabolizmasından daha az etkilenirler, bu nedenle

de plazma S-izomer seviyesi yüksektir. PPI'lar bazı ilaçların "intestinal first pass" metabolizmasını veya hepatik "Clearance"ını etkilemektedir.

Yüksek doz Metotreksat (oral, iv, im) ile birlikte PPI kullanılırsa Metotreksat seviyesinin toksik değerlere çıktığı bildirilmektedir.



PPI'larla birlikte kullanıldığı zaman ilaç-ilaç etkileşimi görülen bazı ilaçlar

İlaç Grubu	İlaç	PPI	PPI'ların İlaçların Absorbsiyonu Üzerine Etkisi	PPI Üzerine Etkisi
Antikoagulan	Coumarin	Omeprazole Esomeprazole Pantoprazole	ARTAR	
Antiepileptik	Phenytoin	Omeprazole Esomeprazole	ARTAR	Plazma seviyesi artar
Antibakteriyel	Clarithromycine	Omeprazole	ARTAR	
Antifungal	Ketoconazole Itraconazole	PPI'lar	Absorbsiyon azalır	
Antiviral	Atazanavir		Plazma seviyesi azalır	
	Nelfinavir	PPI'lar	Plazma seviyesi artar	
	Raltegravir	Omeprazole		
	Saquinavir	Esomeprazole		
	Tipranavir			Plazma seviyesi düşer
Antidepressant	Escitalopram	Omeprazole	Plazma seviyesi yükselir	
Vazodilatatör	Citostazole	Omeprazole	Plazma seviyesi yükselir	
Antiplatelet	Clopidogrel	Omeprazole	Aktivasyonda azalma	

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN İNSAN MİKROBİYOTASINA ETKİSİ

Proton pompa inhibitörleri paryetal hücredeki H^+/K^+ -ATPazı (Proton pompası) inhibe eden ajanlardır. Bazı bakterilerin de asit ürettiklerini ve ATPaz enzimine sahip olduklarını biliyoruz. Bu bakteriler ağız boşluğunda, üst gastrointestinal sistemde bulunurlar. İnsan bünyesinde mantar (fungi) ların da bulunduğu bilinmektedir. Bu mantar hücrelerinin bir kısmında H^+ -ATPaz olduğu da bilinmektedir. Bu enzim sistemine sahip bakteri ve mantarların asit ürettikleri de bir gerçektir. PPI'ların bakteriler ve mantarlar üzerine etkisi iki farklı yoldan olmaktadır.

- 1) PPI'lar bakteri ve fungiye direkt olarak yani doğrudan etki ederler.
- 2) PPI'lar indirekt yani dolaylı olarak ortamdaki pH'ı değiştirerek floranın değişimine yol açarlar.

Piyasada bulunan PPI'lar paryetal hücredeki H^+/K^+ -ATPaz pompasının inhibe etmek üzere dizayn edilmiştir. İnsan vücudunda ve florasında H^+/K^+ -ATPaz enzimine sahip hücreler de vardır.

Normal oral, gastrik ve üst aero-dijestif bölgedeki florada asit üreten bakteriler bulunmaktadır. Aynı şekilde insanda florada bulunan bazı fungi [mantar, maya (yeast)]'ler de sahip oldukları H^+ -ATPaz aktivitesi ile hem intrasellüler pH regülas-

yonunu, hem de besin maddesi alımını temin eder. Floramızda bulunan birçok bakteri ve fungi asit üreterek ortamın pH'sının regülasyonunda rol oynar. PPI'ların bakteri ve mantarlara etkisi sonuçta çevresel ortamın pH'sını değiştirmektedir. Biz çevresel pH'nın değişimi sonucunda gelişen biyolojik olayları anlamaya çalışıyoruz.

H^+/K^+ -ATPaz; P-Tip (ion-motive phosphorylating): P-Tip ATPaz insanda yalnız gastrik proton pompasında bulunmaz. İnsanda non-gastrik H^+/K^+ -ATPaz, Na^+/K^+ -ATPaz, Ca^{2+} -ATPaz'larda P-Tip familyasındandır. P-Tip dışında iki tip daha ATPaz mevcuttur:

- 1) Vakuolated (V-Tip) ATPaz
- 2) F_1F_0 (F Tip) ATPaz

İon motive ATPazlara hem bakteride hem de fungide rastlanır. Genellikle bakterilerin çoğu F-tip ATPaza sahiptir. P-Tip ATPaz enzimi de birçok bakteride mevcuttur; *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pneumonia* gibi. Birçok mantar (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis carinii* ve *Asperigillus niger*) plazma membranında P-Tip ATPaz (H^+ -ATPaz) enzimine sahiptir.

Helicobacter pylori'nin H^+ -ATPazı paryetal hücredeki H^+/K^+ ATPazına benzediği için otoimmün gastritise yol açtığı düşünülmektedir.

Helicobacter pylori'nin H⁺-ATPaz'ına karşı gelişen antikorların paryetal hücredeki H⁺/K⁺-ATPaz ile reaksiyona girdiği bildirilmektedir. H⁺/K⁺-ATPaz (proton pompası); midede, paryetal hücrede, membrana bağımlı bir enzimdir. Lümen H⁺ salınımında ana rol oynayarak HCl oluşumunu sağlar. H⁺/K⁺-ATPaz pompası yalnız mide paryetal hücrelerinde bulunmaz. Mide dışında da;

- 1) Laringeal submukozal glandlarda seromüsinöz hücre ve kanalcıklarda (ductus) bulunur.
- 2) Akciğerlerde mukus hücrelerinde ve ductuslarda bulunur.
- 3) Submandibuler glandlarda ve larenkste mideden daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. Larengofarengeal bölge submukozası glandlarında asit salımının kronik larenjitis, larengofarengeal reflü hastalığı ile ilişkisi olduğu konusunda ciddi bildirimler vardır.
- 4) Kolonda fırçası kenar membranında (Brush border membranes) bulunur.
- 5) Böbrekte medullada toplayıcı kanalların epitelinde bulunur. Böbreklerde sekresyon ve absorpsiyon faaliyetinde etkinlik gösterir.
- 6) Adale liflerinin relaksasyonundaki etkinliği yanı sıra sinir iletiminin ilerlemesinde de rolü olduğu bildirilmektedir.
- 7) H⁺/K⁺-ATP-az enzimine sahip asit üreten bakteriler; ağız boşluğunda, özofagusta gelişip, çoğalarak asit üretebilirler. Proton pompa inhibitörleriyle o bölgelerde oluşan asit üretimini bloke etmek mümkündür. Gastrik ve non-gastrik H⁺/K⁺-ATPaz benzerlik gösterir. Her ikisinde de α ve β sub-uniteleri vardır.

Gastroözofageal reflü hastalığı ve larengofarengeal reflü hastalığının fizyopatolojisinde, yalnız asit mide içeriğinin regürjasyonunu sorumlu tutarak, her şeyi açıklamak mümkün değildir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve *HELICOBACTER PYLORI*

Hp'nin midede kolonize olarak mukozada inflamasyona yol açtığına ortaya konması ile başlayan araştırmalar gastroenterolojide yeni bir çağın başlangıcı olmuştur. Kısa zamanda yapılan çalışmalarda; *Hp*'nin midede yol açtığı akut gastritisin zamanla kronik aktif gastritis gelişimiyle sonuçlandığı, *Hp* ile enfekte olanların %10-15'inde zaman içinde peptik ülser ge-

leşme riski olduğu ve MALToma riskinin ise %0,01 olduğu bildirilmiştir.

Kronik aktif gastritisin, zamanla kronik atrofik gastritise doğru ilerlerken bazı olgularda metaplazi ve displazi gelişme riskinin olduğu gösterilmiştir. *Hp* pozitif olgularda mide Ca gelişme riskinin ise %0,1-1 olduğu bildirilmiştir. Kronik inflamasyonun midede kanser riskini arttırdığının ortaya konması gerçekten bir devrim olmuştur. Peptik ülser hastalığının etyolojik ajanının bir mikroorganizma olduğunun ortaya konması tıp insanlarına büyük mutluluk vermiştir.

Hp'ye bağlı kronik gastritis, sonunda gastrik atrofi evresine geçer. O dönemde midede asit salgılayan paryetal hücreler de kalmayacağından aklorhidrik midede kolaylıkla fekaloid bakterilerin çoğaldığı görülür. Oluşan koşullar mide kanserinin gelişimi için oldukça uygun ortam yaratır.

Bazıları son yıllarda toplumda *Hp* prevalansının düşmesiyle GÖRH prevalansında bir artışın görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Bunlar *Hp* enfeksiyonunun insanları GÖRH hastalığından koruduğunu iddia etmişlerdir. Elbetteki *Hp*'ye bağlı kronik gastritis zaman içinde atrofik gastritis, gastrik atrofi evrelerine geçerek aklorhidri oluşacaktır. Asit ortadan kalkınca da asit reflüsü görülmeyecektir. Bu döneme ileri yaşlarda geçileceği unutulmamalıdır. *Hp* ile GÖRH arasındaki gerçek şudur;

- 1) *Hp* eradikasyonundan önce GÖRH olanların eradikasyondan sonra da reflüleri devam edebilir.
- 2) *Hp* eradikasyonundan önce reflüsü olmayanlarda eradikasyondan sonra reflü görülmez.
- 3) *Hp* eradikasyonunun GÖRH üzerine olumsuz bir etkisi yoktur.

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

- *Hp* eradikasyonunda kullanılan antibiyotiklerin etkisi mide asiti azaldıkça, intragastrik pH arttıkça ARTMAKTADIR.
- 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 (gerbillerde).

- Proton pompa inhibitörleri *Hp*'nin üreaz aktivitesini de inhibe etmektedirler. Bu etki lansoprozolde oldukça belirgindir. Bu etki PPI'ların *Hp*'ye direkt etkisiyle oluşmaktadır.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve AŞIRI BAKTERİ ÇOĞALMASI

Gastrik asiditenin bakteri üzerine etkisi 1904'den bu yana bilinmektedir. Hewetson 1904 yılında *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* kültürünü kendi midesine vererek cocci (*S. aureus*) lerin 30-45 dakikada, bacilli (*P. aeruginosa*) lerin de 60-90 dakikada öldüğünü göstermiştir. 1934 yılında A. F. Hurst, amipli ve basilli dizanterinin en sık aklorhidrik insanlarda görüldüğünü bildirir. Uzun yıllardır mide asit sekresyonunu bloke eden ilaç kullananlarda enterik enfeksiyonlara yatkınlık husule geldiği bildirilmektedir. Mide asitinin insanı bakteriyel enfeksiyonlardan koruduğu kabul görmüştür.

Bakteriler asit etkisinden kurtulmak için geçirdikleri evrimle bazı mikroorganizmalar aside dayanıklılık kazanarak asit ortamdan geçişi kolaylaşmıştır. Böylece aside duyarlı bakteriler asit ortamda ölürlerken, dirençli olanlar mideyi rahatça terk ederek barsaklara geçebilmektedir. Aside dayanıklılık intrinsik özelliklerden ya da asit ortama adaptif yanıtın oluşmasındandır. Benzer metabolik özelliklere sahip *Escherichia coli* ve *Shigella flexneri* pH 2-2,5'de yaşamlarını devam ettirebilirken, *Salmonella typhimurium* pH 3'de bile yaşamını devam ettiremez. Düşük pH'larda varlığını devam ettirebilen bakterilerin enfekte edici miktarı çok azdır (E. coli 0157 ve Shigella için 10 canlı bakteri yeterlidir). Salmonellai spp. için ise enfeksiyon husule getirici miktar 10^5 mikroorganizmadır.

Yersinia enterocolitica ve *Hp* üreaz enzimine sahip iki bakteridir. Her ikisi de üreyi hidroliz ederek CO_2 ve amonyum husule getirirler. Ortaya çıkan ammonia bulutu bakteriyi asitin etkisinden koruyarak bu bakterilerin yaşamlarını devam ettirebilmelerini sağlar.

İster proton pompa inhibitörlerinin kullanımına bağlı olsun, isterse başka nedenlere bağlı olsun; aklorhidrik mide anormal bir ortamdır. Bu ortamda aşırı bakteri çoğalması, bakteri kolonizasyonu veya enfeksiyon gelişmesi oluşacak koşullara bağlıdır. Yalnız başına asit sekresyonunun inhibe edilmesi aşırı bakteri çoğalması için belirleyici değildir. Bakterinin kolonize olabilmesi için önce bakteriye karşı spesifik bir yanıtın

ve enfeksiyonun gelişmemesi gerekir.

Aşırı bakteri çoğalması (Bacterial Overgrowth) bakteri sayısının artması anlamına gelir. Mide asitinin olmadığı veya inhibe edildiği durumlarda midede, oro-farenks orijinli bakterilerin saptandığı ve sayıca arttığı görülür. Çünkü asit olmadığından bakteriler ölmemekte, bu nedenle de sayıca fazlaştığı görülmektedir. Yani artış bakterilerin üreyip, çoğalmasından kaynaklanmamaktadır. Bu nedenle gerçek aşırı çoğalma olarak ele alınması doğru değildir.

Normal koşullarda mide suyu aspiratından ve gastrik mukosa biyopsi örneklerinden yapılan kültürlerde; *Hp* dışında az miktarda oral floraya ait bakterilere rastlanabilir. Mide pH'ı yükseldikçe üretilen bakteri artmaktadır. pH 4'ün üstünde *Lactobacillus* spp. ve *Streptococcus* spp. üretilirken pH 5'in üstünde ise başka bakteriler de üretilir. pH 4'ün altına inince birkaç saatte bakterilerin çoğalmasının durduğu görülür.

Normalde barsak floarasında görülen koliform bakterilerin pernisiyöz anemili olgularda midedeki aklorhidrik ortamda da görüldüğünü bakteriyolojik araştırmalar ortaya koymaktadır. Standart dozlarda PPI kullanıldığında pernisiyöz anemide olduğu gibi asitin mutlak yokluğu söz konusu değildir. Asit-pepsinle ilişkili mide hastalıklarının tedavisinde PPI kullanımındaki amaç mide pH'ını 4'ün üstüne çıkarmaktır. Yüksek doz PPI kullanılmasını zorunlu kılan durumlarda (*Hp* eradikasyonu yüksek doz PPI 4x1 + Amoxicilline 500 mg 4x1 /2 Hafta, GÖRH vs) ve "Poor metabolizers"larda gastrik pH nötral değerlere kadar ulaşabilir. Genellikle standart tedavilerde (PPI 1x1 veya 2x1 kullanımında) gastrik içerikte oro-farengeal flora örneklerine rastlanabilir. Uzun süre PPI kullananlarda da benzer bakterilerin varlığı görülür.

Mide Kanseri Patogenezinde Bakteriyel Aşırı Çoğalmanın Rolü Var Mıdır?

Correa'nın mide kanseri patogenezi konusundaki hipotezine göre; aklorhidrik mide koşullarında diyetdeki nitrat nitrite dönüşür, bu da diyetdeki aminlerle birleşerek karsinojenik N-nitrozaminlere dönüşmektedir. Oluşan nitrozaminler de kanser oluşumuna yol açmaktadır. Bu sürecin tamamlanabilmesi için midede nitratları nitritlere dönüştürecek bakteri türlerinin yanı sıra N-nitrozasyon yapacak bakteri türlerinin de bulunması gerekir. Bu bakterilerin de metabolik aktivite göstermeleri gerekir.

Nitratların Bakteriyel Metabolizma ile Nitritlere Dönüşümü

Son yıllarda diyetteki nitratların oranı hızla artmaktadır. Normal günlük bir diyetin İngiltere’de 54-95 mg nitrat ve 1,4-4,2 mg nitrit içerdiği görülmektedir. Yapılan epidemiyolojik araştırmalar; midede yüksek nitrit konsantrasyonu ile mide kanseri, displazi, metaplazi arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Genellikle yiyeceklerle çok az miktarda nitrit alınır. Bazı saklanmış et ve sebzelerde az miktarda nitrit bulunur. Üst gastrointestinal kanaldaki nitritin kaynağını; oral floradaki bakteriler aracılığı ile nitratların nitritlere indirgenmesi fenomeni oluşturur.

Yiyeceklerle alınan nitratlar ince barsaklarda absorbe olur. Sonra; ince barsaklarda absorbe olan nitratların %25’i tükürük bezleri aracılığı ile ağız boşluğuna salgılanır. Ağız boşluğuna salgılanan nitratların %20’si (diyetteki nitrat’ın %5’i) bakteriyel metabolizma ile nitrite çevrilir. Bu nitritler de tükürükle mideye geçer. Midenin asidik ortamına geçen nitritler; “Nitrous Acid (nitroz asit)” sonra da N_2O_3 , NO^+ ve NOS CN^- ’e dönüşür. Bunlar da diyetteki amin ve amidlerle N-nitroza (NOC) bileşmelerine dönüşür. Normal koşullarda sağlıklı midede askorbik asit mevcuttur. Askorbik asit bu nitroza türevlerini nitrik okside (NO) çevirir. Böylece oluşacak “nitrozasyon” reaksiyonlarını önler.

pH 4’ün üzerinde yukarıdaki reaksiyonların hiçbiri gelişmez. Tükürükle yutulan nitritler midede birikir. Nitritler midedeki kronik inflamasyon alanında NO olarak da oluşabilir. Bakteriler doğrudan NO da üretebilir. Aklorhidrik midede nitritin kaynağı birden çok olabilir.

- 1) Bakteriyel metabolizma ürünü
- 2) Tükürükle mideye geçen nitrit
- 3) Midede NO teşekkülü

Nitrozamin teşekkülü kimyasal olarak optimum pH 2’de, bakteriyel olarak ise optimum pH 7’de gerçekleşir. Gastrik karsinogenezde “volatile” uçucu N-nitrosaminler daha önemlidir. Üst sindirim sistemi endoskopisinde aspire edilen mide suyunda farklılıklar gösteren miktarlarda volatil N-Nitrozamin bulunduğu gösterilmiştir.

Bakteriler bir yüzeye tutunurlarsa biyolojik aktiviteleri yüksek olur. Lümen içinde olurlarsa metabolik aktiviteleri de düşüktür. Son zamanlarda yapılan araştırmalar; PPI kullanımı ile

Nitrozamin Üreten Bakteriler

1976	<i>Pseudomonas stutzeri</i> <i>Xanthomonas compestris</i>
1984	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i>
1985	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Neisseria supp.</i>
1988	<i>Escheria coli</i> <i>Proteus morganii</i>
1990	<i>Neisseria mucosae</i>
1997	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Neisseria cinerera</i> <i>Helicobacter pylori</i>

gastrik nitrozamin artışı arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Konuyla ilgili yeni araştırmalara gereksinim vardır.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ’NİN KULLANIMI VE ENTERİK ENFEKSİYONLAR

Dış dünyadan yiyecek ve içeceklerle alınan mikroorganizmaların zararsız hale getirilip, dışkı ile yine geldikleri dış dünyaya atılması gerekir. Bu işlevin sorunsuz yerine getirilmesi için bünyemizde devamlı aktif halde çalışan savunma sistemi mevcuttur. Gastrointestinal kanalın mukozası histolojik yapısı nedeniyle güçlü bir bariyerdir. Mukoza; bakterilerin bariyeri aşmasına engel olmak için çeşitli antimikrobiyal faktör de salgılamaktadır. Bu antimikrobiyal faktörler; laktoferin, lizozim, sekretuar IgA gibi makromoleküler proteinler ve asit, bazlar, safra tuzlarıdır.

Patojen mikroorganizmalara karşı en önemli bariyer sistemlerinden biri de, mukozaya yerleşmiş olan, normal gastrointestinal floradır. Normal flora patojenlerin kolonize olmasına fırsat vermez. Diğer savunma faktörlerinin yanı sıra gastrointestinal peristaltik aktivite de süpürgeleme fenomeniyle mikroorganizmaları kolona, sonra da dış dünyaya süpürerek katkıda bulunur.

Mikroorganizmalar mukozaya invaze olma fırsatı bulursa, o zaman da ikinci bariyer sistemi devreye girer. Doğal ve kazanılmış hümmoral sistem gelişen olaya el koyar. Lokal ve genel immün sistem devreye girerek lokal ve sistemik immünolojik yanıt oluşur. Lökositlerin önemi ön plandadır. Bu bariyer sistemi başarısız olursa işte o zaman bakteriyel, viral, fungal enfeksiyon gelişir.

Proton pompa inhibitörleri konakçının savunma sistemini bozmaktadır. PPI'lar mide asit sekresyonunu inhibe ederek olumsuz etki yaparlar. Çünkü mide asidinin (pH-2) aside duyarlı mikroorganizmaları öldürdüğü konusunda yayınlar vardır. PPI'lerinin; pH'yı yükselterek, midenin boşalmasını geciktirerek, bakteriyel translokasyona zemin hazırlayarak, mide mukusunun viskozitesini azaltarak, normal florada değişikliklere yol açarak savunma sistemi üzerine olumsuz etki yaptıkları bildirilmektedir.

PPI'lar lökosit fonksiyonları üzerine de olumsuz etki yapmaktadır. PPI'lar lökositlerin endotelial hücrelere adezyonunda azalma, bakterisidal etkisinde azalma, nötrofil fagositozisinde ve phagolysosome asidifikasyonunda inhibisyona yol açarlar.

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. İtalya'da yapılan bir çalışmada yaşlılarda %9,1 sıklığında diyare saptanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda diyarenin etyopatogenezi belirsizdir.

PPI kullananlarda Turist diyaresi (Travelers diarrhea) görülmesi özellikle geri kalmış ülkelere yapılan seyahatlerde sorun olabilir. Özellikle salgınların olduğu bölgelere seyahatlerde PPI kullanımı bilhassa da "Poor metabolizer"larda yüksek risk yaratır.

PPI kullananlarda Salmonella enfeksiyonu görülme sıklığı kullanmayanlara göre daha yüksektir. Salmonella mikrobu aside duyarlıdır ve pH 3'ün altında yaşamaz. PPI kullananlarda, özellikle "Poor metabolizers" da (PPI plazma seviyesi yüksek olacağından asit sekresyonu etkin şekilde inhibe olur) ve yüksek doz PPI kullananlarda (4x1/gün) asit sekresyonu etkin şekilde inhibe edileceğinden bakteri midede etkilenmeden kolaylıkla barsaklara ulaşacaktır. Campylobacter de asit duyarlı olduğundan, normalde midede bu bakteri asitle öldürülür. Asit etkin şekilde bloke edilirse Campylobacter de yoğun şekilde barsaklara geçerek enfeksiyon riski yaratır.

Kolera: *Vibrio cholerae* ile kontamine su ve yiyeceklerin alınmasıyla bu enfeksiyon oluşur. PPI kullanımı bu enfeksiyon için riski artırır. PPI'ların uzun süre yüksek doz kullanımı enterojenik *Escherichia coli* enfeksiyonu için de risk yaratabilir.

Giardia lamblia aside duyarlıdır. Aklorhidrinin giardia enfestasyonu için risk olduğu bilinmektedir. PPI ile asit salınımı etkin şekilde bloke edilirse giardiazise yakalanma riski artacaktır.

***Clostridium difficile* Bağlı Diyare**

"*Clostridium difficile* associated diarrhea- (CDAD)" Son yıllarda bu hastalığa bağlı olarak hastaneye yatışın artmasının yanı sıra, buna bağlı hastane giderlerinin de artması, konunun önemle ele alınmasına yol açmıştır. *Clostridium difficile* diyareye neden olur. Bazı ciddi olgularda psödomembranöz kolitis ve kolonik perforasyon görülür. *Clostridium difficile* bağlı enfeksiyonların çoğu, hastanede yatmakta olan ve antibiyotik kullanan hastalarda görülür. Genel popülasyonda da kötü sanitasyon koşulları nedeniyle *C. difficile* bağlı enfeksiyonlarda artış olduğu bildirilmiştir.

Genellikle midede etkilenmeden barsaklara geçen mikroplar uygun bölgelerde yerleşerek hastalıklara yol açar (*Salmonella*, *Clostridium difficile*).

C. difficile vücuda oral yoldan alınır. *C. difficile* midedeki asit bariyerden kurtulursa yolculuğuna devam ederek kalın barsağa ulaşır. *C. difficile* kalın barsakta çoğalarak ürettiği toksin A ve B ile hastalığın gelişmesine yol açar. *C. difficile* bağlı enfeksiyon antiklostridial antibiyotikler ile (Vankomisin, Metronidazol) tedavi edilir. *C. difficile* bağlı enfeksiyondan korunmak için (prevantif) *Saccoromyces boulardii*-probiyotik kullanımı önerilmektedir. Son zamanlarda tedaviye inatçı sık tekrarlayan olgularda fekal transplantasyon önerilmektedir. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda total kolektominin gündeme geldiği unutulmamalıdır.

Clostridium difficile anaerobik bir mikroorganizmadır. Bu mikroorganizma sporlaşabilir ve sporları aside dirençlidir. Çevrede sporlaşmış olarak bulunan bu bakteri çevreden kolaylıkla alınabilir. Spor formu aside dirençli olduğundan ince barsaklara kolaylıkla ulaşır ve orada da kolaylıkla vejetatif forma geçer. Vitalite kazanan *C. difficile* kolona geçerek süratle çoğalmaya başlar. CDAD ile proton pompa inhibitörü kullanımı arasında sıkı bir ilişki olduğunu söylemek kolay değildir. Çünkü konuyla ilgili araştırmaların sonuçları çelişkilidir. PPI'lar yüksek doz kullanılır ve mide asit sekresyonu da etkin şekilde bloke edilirse risk artacaktır. Ayrıca PPI'lar lökosit fonksiyonları üzerine olumsuz etkileriyle de *C. difficile* bağlı diyare gelişme riskini arttıracaktır.

CDAD etiyolojisinde ilk sırayı antibiyotik kullanımı almaktadır. Diğer risk faktörleri ise:

- İleri yaş
- Hastanede yatma

- Nazogastro-duodenal tüp takılması
- Altta yatan ciddi hastalık
- Anti-neoplastik tedavi
- İmmunsupresif tedavi
- *C. difficile* ile enfekte hasta veya taşıyıcı sağlık personeli ile temas
- Kalabalık ortamda yaşama
- Jejunal beslenme
- Yetersiz temizlik

Bazı araştırmacılar; antibiyotikler normal florayı bozunca, floradaki dengenin bozulmasını fırsat bilen *C. difficile*'in aşırı çoğalarak ürettiği toksin A ve B ile hastalığa neden olduğunu bildirmektedirler. Bazıları da; PPI'ların mide asit sekresyonunu inhibe ederek, gastrik bariyeri yıkarak, *C. difficile*'in kolaylıkla barsaklara geçmesine fırsat yarattığını öne sürmektedirler.

PPI'lar indirekt olarak yani gastrik asit bariyeri yıkarak enfeksiyon riskini arttırmaktadırlar. *C. difficile*'de H⁺-ATPaz olmadığından PPI'ların direkt etkisi yoktur. Yüksek doz ve devamlı PPI kullananlarda *C. difficile* bağlı diyare riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Uzun süre PPI kullanan yaşlılarda, karaciğer CYP2C19 enzim aktivitesi yetersiz olanlarda (Poor metabolizers), yüksek doz PPI kullananlarda etkin asit inhibisyonu sağlanacağından, bu nedenle de bakterilere karşı ilk bariyer olan mide asit bariyeri yıkılmış olacağından enterik enfeksiyon riskinin artacağı mutlaka gündemde tutulmalıdır. PPI'lar antibiyotiklerle ya da kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanılırsa CDAD riskinin artacağı da unutulmamalıdır.

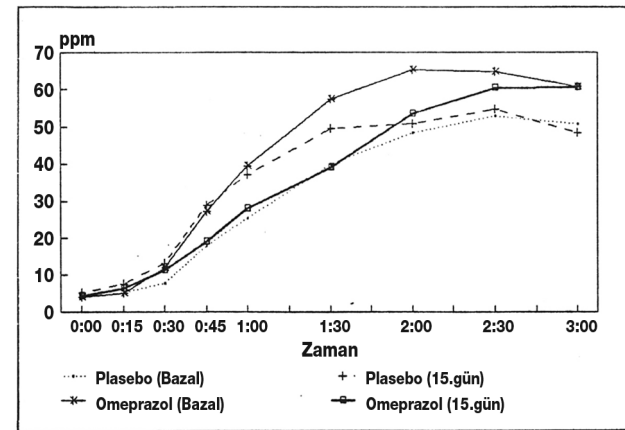
Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve İnce Barsaklarda Aşırı Bakteri Çoğalması

Normalde proksimal ince barsakta bakteri konsantrasyonu 10⁴/ml'den azdır. Çoğu oral flora orijinli transit halindeki aerobakterilerdir. Çünkü luminal içerik intestinal motilite, mide asidi ve bakteriyostatik sekresyonlarla flora bakterileri düşük konsantrasyonda tutulur. PPI'ların kullanımı ile yapılan çalışmalarda midedeki aşırı bakteri çoğalmasının da orofarengeal flora orijinli olduğu gösterilmiştir. PPI kullananlarda normal motilite, normal safra salgılanmasının olduğu hallerde gastrik asit inhibisyonu sonucu üst gastrointestinal sistemde az

oranda anaerob (*Bacteroides* spp. ve *Clostridium* spp.) bakteriye rastlanır. Bunlar safra tuzlarını dekonjuge etme yeteneğine sahip olduklarından maldijesyona yol açabilirlerse de oldukça nadir bir durumdur.

İnce barsaklarda aşırı bakteri çoğalması (Small intestinal bacterial overgrowth=SIBO) proksimal ince barsakta aşırı bakteri bulunması ile karakterizedir. Proksimal ince barsak aspiratında ml'de 10⁵'den fazla (>10⁵ colony forming units/ml) koloni oluşturan ünite bakteri bulunur. Proksimal ince barsakta kolonik tip bakterilerin görülmesi ve çoğalmasının ortaya konması ile aşırı bakteri çoğalması tanısı konur. Doğrudan veya dolaylı yöntemleri içeren birçok test ile ince barsak aşırı bakteri çoğalması (İBABÇ) tanısını koymak mümkündür.

1991 yılında 14 gün 20 mg/gün omeprazol kullanarak laktüloz hidrojen nefes testi ile yaptığımız çalışmada kısa dönem (2 hafta) PPI kullanımının aşırı bakteri çoğalmasına neden olmadığını ortaya koymuştuk.



Özden A, Dönderici Ö ve ark. Gastroenteroloji 1991;2:329-33.

Proton pompa inhibitörlerinin ince barsaklarda aşırı bakteri çoğalmasına yol açıp açmadığı konusunda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı araştırmacılar proton pompa inhibitörlerinin gastrik, duodenal ve jejunal florada değişikliklere sebep olduğunu, bu durumun da irritabl barsak sendromunu (İBS) düşündüren semptomlara yol açtığını bildirmişlerdir. PPI → üst gastrointestinal sitemde florada bozulma → ince barsaklarda aşırı bakteri çoğalması → İBS, gelişme olasılığı öne sürülmüştür.

İrritabl barsak sendromunu düşündürecek semptomları olan (özellikle gaz, şişkinlik, aşırı gaz çıkarma ve diyare hatta daha

az oranda da kabızlık - ağrı) olguların %25-40'ında ince barsak aşırı bakteri çoğalmasa olduğu bildirilmiştir.

PPI'ların ince barsakta aşırı bakteri çoğalmasına yol açmaktan ziyade orofarengeal florada bozukluğa yol açtığını gösteren araştırmalar gündemdedir. 450 hastada glukoz hidrojen nefes testi (glucose hydrogen breath test-GHBT) ile yapılan çalışmada PPI kullanan 200 gastroözofageal reflülü hastanın %50'sinde, İBS olup PPI kullanmayan 200 olgunun %24,5'inde, 50 normal kontrolün %5'inde test pozitif çıkmıştır. Gruplar arasındaki farklılık anlamlıdır. İBS'liler PPI kullanırsa riskin iki kat artacağı öngörülmektedir.

PPI'lar uzun süre, yüksek doz kullanılırsa (özellikle yaşlılarda, İBS'lilerde Hp pozitiflerde, GÖRH olanlarda) aşırı bakteri çoğalmasa riski gündeme gelebilir. İBABC'nin antibiyotikle tedavisinden sonra tekrar PPI kullanılırsa, yakınmaların tekrarladığı görülmektedir. H₂RA'lerinin de aşırı bakteri çoğalmasına neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Simetidin, ranitidin, famotidin vs).

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİTİS

Hastaneye yatırılan asitli sirotik hastalarda PPI kullanımı ile spontan bakteriyel peritonitis (SBP) arasında bir ilişki olduğu rapor edilince konuyla ilgili çalışmalar da gündeme gelmiştir. PPI kullanımına bağlı gelişen intestinal flora bozukluğunun aşırı bakteri çoğalmasına, onun da intestinal permeability'i bozup bakteriyel translokasyonu kolaylaştırarak SBP'nin gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir. Asitte protein miktarı yüksekse SBP'den koruyucu olabileceği de ortaya konmuştur. İnce barsak aşırı bakteri çoğalmasa tanısı konan olguların %25'inde barsakta permeabilite artışı geliştiği, bunun da bakteriyel translokasyonu arttırarak SBP'ye yol açtığı ortaya konmuştur.

Dekompanse karaciğer sirozu olgularında reçete edilen PPI'ların rastgele yazıldığı görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısında PPI'lar endikasyonsuz reçete edilmiştir. Dekompanse asitli siroz olgularında PPI rastgele kullanılmamalıdır.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANANLARDA PNÖMONİ OLMA RİSKİ

Proton pompa inhibitörleri dünyada en yaygın ve en çok kullanılan ilaçlar listesinde ilk sıralarda yer alırken en güvenilir ilaçlar listesinde de ilk sıralarda bulunur.

Asit salınımını inhibe eden ajanların gastrik florayı etkilediği bilinmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre normal koşullarda *H. pylori* dışında hiçbir bakteri midede kolonize olamaz. Hp dışında midenin asidik ortamında başka bakterilerin kolonize olamayacağı bu gün için bir gerçektir. Mide asidi inhibe edilecek olursa, hipoklorhidrik ortamda, yuttuğumuz mikropların görülmeye başladığını görürüz. Çünkü midedeki asit yokluğu nedeniyle alınan bakteriler öldürülemez. Midede öldürülemeyen bakteriler tükürükle geldikçe birikir ve orada çoğalırlar. Onlara karşı spesifik immun yanıt gelişmez ve mukozal çevrede inflamatuvar yanıt oluşup enfeksiyon gelişmez ise orada kolonize olma şansları vardır. Çoğu zaman oral orijinli bakteriler mide asidinin inhibe edildiği koşullarda midede luminal içerikte çoğalarak normalden daha yüksek konsantrasyonlarda görülür. Bu aşırı çoğalmadır (Overgrowth). Midede mikroorganizmaların varlığı ve çoğalmasa pH bağımlıdır. Midede pH 4'ün üstünde ise *Lactobacillus*'lar ve *Streptococcus*'lar çoğalabildikleri için aspire edilen gastrik içerikte saptanabilirler. Midede pH 5'in üstünde ise diğer türlere de rastlanabilir. Çünkü birçok bakteri türü de pH 5'in üstünde çoğalabilmektedirler.

Unutmamak gerekir ki standart dozlarda (tek veya çift doz) PPI kullananlarda midede pH'ın 4'ün altına düştüğü dönemler vardır (özellikle hızlı metabolize eden insanlarda). PPI kullananlarda midede gram negatif koliform bakterilere genellikle rastlanmaz. Pernisiyöz anemi olgularında gram negatif bakterilere rastlanabilir. PPI kullananlarda genellikle midede ağız ve orofarenks florasında bulunan bakterilere rastlanır.

PPI'lar ile mide pH'ı arttıkça mide suyu ve mukozal biyopsilerde bakteri çoğalmasa görülür. Bu gerçek bir aşırı bakteri çoğalmasından ziyade ağız-farenks florasından gelen bakterilerin uygun mide pH'ında birikmesinden ibarettir. Oysa PPI'lar; ortamdaki pH'yı yükselterek bakterilerin üst gastrointestinal sistem ve oro-farengo-larengeal bölgede kolaylıkla kolonize olarak üremelerini kolaylaştırır.

PPI'lar direkt ve indirekt olarak normal gastrointestinal, oro-farengo-larengeal floradaki dengeyi bozarak fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlarlar. PPI'lar kandan diffüzyon yoluyla tükürüğe geçerler. Bu yolla oral flora doğrudan etki yapıldığı bildirilmektedir. PPI'ların tükürükteki konsantrasyonu kandan daha düşüktür. PPI'lar bakterideki H⁺-ATPaz pompasına etki ederek florayı doğrudan da etkileyebilirler (Antibakteriyel etki). Midede; PPI → H⁺/K⁺ -ATPaz inhibe olur → Midede asit salınımı inhibe olur. Asit ↓ → Bakteriyel çoğalma. Midede

pH arttıkça bakteriyel çoğalma da artmaktadır. Yüksek pH midede bakterinin üremesini kolaylaştırmaktadır. Normalde insanda oral pH 6,45'dir.

Solunum sisteminde insanda; larengeal seromüsinöz glandlar ve akciğer mukus glandları sekresyonlarının pH'sı PPI'lerden etkilenmektedir. PPI'lar sözünü ettiğimiz glandlardaki H^+/K^+ ATPaz aktivitesini bloke ettiklerinden pH yükselir ve ortam bakterilerin çoğalması için uygun hale gelir. Her bakteri türünün çoğalması için uygun bir pH vardır. Bazen de ters bir denge vardır. *Lactobacillus* laktik asit üretir, bu da mantarın (*Candida albicans*) aşırı çoğalmasını inhibe eder. Bu nedenle *Lactobacillus*; *Candida*'nın aşırı çoğalmasının baskılamak için probiyotik olarak kullanılır.

Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda orofarengeal orijinli gram negatif bakterilere bağlı pnömoni gelişimi sık görülür. Oro-farenks ve midenin gram negatif bakteriler ile kolonizasyonu gram negatif pnömoninin ortaya çıkmasına zemin hazırlar.

PPI'ların non-enterik enfeksiyon riskini de arttırdığına dair veriler mevcuttur. Özellikle PPI kullanan mekanik ventilatördeki hastalarda pnömoni riski yüksektir. Mekanik ventilatördeki olgularda oro-farengeal floranın gram negatif flora ile değiştiği görülmektedir. Oro-farengeal sekresyonun da aşağı respiratuvar bölgeye ulaşarak pnömoniye yol açtığı görülür. Bu nedenle mekanik ventilatördeki olgulara; stress ülseri ve gastrointestinal sistem (GİS) kanama riskini azaltmak için, PPI ve H_2 RA yerine sukralfat (süspansiyon-nasogastrik tüp yoluyla) verilmelidir.

Yoğun bakım ünitelerinde oral veya parenteral PPI kullananlarda, mekanik ventilatörde olan hastalarda, orofarenks ve mide orijinli gram (-) bakterilerle pnömoni olma riski yüksektir.

Yukarı aerodijestif bölgenin normal koşullarda pH'ı düşüktür. Bu düşük pH bakterilere karşı bir bariyerdir. Uzun süre PPI kullanılırsa hem gastrik pH, hem de yukarı aerodijestif bölge pH'ı yükselir, böylece β -Hemolitik *Streptococcus* gibi pnömoniye yol açabilecek mikroorganizmalar yerleşirler.

PPI'lar hem oral hem de gastrointestinal kanal florasında bulunan asit üreten bakteriler (*Streptococci*, *Lactobacilli* gibi) üzerine etki ederek asit üretmelerine engel olurlar. Bakteriyel proton pompalar da insandakine benzemektedir. Bu asit üreten bakterilerin; ağız boşluğu ve özofagusta asit üreterek gastroözofageal reflü hastalığının oluşmasında doğrudan rol

oynadığı ileri sürülmektedir.

PPI'ların bir çok *Lactobacilli* suşu üzerine yaptığı etkiyle çoğalmalarını inhibe ettiği, hatta morfolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. PPI'lar;

- 1) Hem oral hem de gastrointestinal ortamda pH'yı yükselterek dolaylı (indirekt) yoldan,
- 2) Hem de normal çoğalmakta olan (üreyen) bakteriyi doğrudan (direkt) etkilemektedirler.

PPI'lar ve mantar (fungi, yeast) ilişkisi; Normal floramızda bulunan fungusların çoğunda H^+ -ATPaz enzim sistemi vardır. PPI'lar bu mantarlar üzerine antifungal etki yapmaktadırlar. PPI'lar (omeprazol) *C. albicans* ve *Saccharomyces cerevisiae*'nin çoğalmasını pH bağımlı olarak inhibe etmektedir. Yapılan bir çalışmada Lansoprazol'ün de *C. albicans* üzerine antifungal etki yaptığı saptanmıştır. Aksine bazı araştırmacılar ise PPI'ların normal florayı bozarak fungi ve yeast (maya) lehinin aşırı çoğalmasına yol açtığını ileri sürmektedirler.

Toplum merkezli araştırmalar da PPI kullanımının pnömoni olma riskini arttırmadığını ortaya koymaktadır. Fakat özellikle kronik akciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda, immunsupresif ilaç alanlarda, kortikosteroid kullananlarda, tekrarlayan akciğer hastalığı nedeniyle antibiyotik kullanmak zorunda olanlarda PPI'ları kullanırken dikkatli olmak gerekir. Özellikle yüksek doz PPI, karaciğer CYP2C19 enzim yetersizliği, uzun süredir PPI kullanımı gibi durumlarda dikkatli olmakta yarar vardır. Çünkü PPI'ların lökosit fonksiyonları üzerine de olumsuz etkisi vardır. Toplumda; devamlı PPI kullanmak zorunda olanlarda pnömoni olma riski PPI kullanmayanlara göre daha yüksektir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN KEMİK SAĞLIĞI ve METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Uzun süre PPI kullanan olgularda kalça kemiği kırığı görülme sıklığının PPI kullanmayanlardan daha fazla saptanması üzerine konu ile ilgili araştırma ve tartışmalar yoğunlaşmıştır.

- Kalsiyum solubilitesi absorpsiyon için önemlidir.
- İnsolubl kalsiyum tuzlarından iyonize kalsiyumun ayrılması için asidik ortama ihtiyaç vardır.
- İn vitro kalsiyum karbonat'ın ayrışması ve çözülmesi pH bağımlıdır. pH 1'de %96 ayrışma olurken, pH 6,1'de %23 oranında olur.

- Anlamli hipoklorhidri yaşlılarda kalsiyum malabsorbsiyonuna yol açabilir.
- PPI tedavisinde insanda insolubl kalsiyum absorbsiyonu ve kemik dansitesi azalır. Bu konudaki çalışmalarda çelişkili sonuçların da olduğu unutulmamalıdır.
- PPI'lar osteoklastik vacuolar H^+/K^+ -Adenosine triphosphatase enzimini inhibe ederek kemik rezorbsiyonunu azaltırlar.
- PPI'lar üriner kalsiyum ve hidroksiproline seviyesini düşürmektedir. Bu osteoklast aktivitesinin ve kemik rezorbsiyonunun azaldığını gösterir. Osteoblast prekürsörlerinin, osteokalsin, doku rezistant alkalen fosfataz seviyelerinin artması da yeni kemik teşekkülünün olduğunu telkin eder.
- Omeprazol, kemikteki osteoklastta bulunan H^+/K^+ -ATPaz'ı ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bu durum kemik dansitesini artırır. Osteoporozu teorik olarak önler.
- *H. pylori* pozitif olgularda PPI'lar doz bağımlı olarak hipergastrinemiye neden olurlar. Bu da hiperparatiroidizme yol açabilir. Aksine bir durum da gelişir; PPI'lar magnezyum absorpsiyonunu azaltırlar → Hipomagnesemi

→ Magnezyum bağımlı parathormon salınımını engeller
→ Paratiroid fonksiyonlarını inhibe eder ve tetani gelişir.

- Kalsiyumun absorbsiyonu için midede asidik bir ortamın olması gerekir. Insolubl kalsiyum tuzlarından iyonize kalsiyum açığa çıkmasını sağlar. Diyetteki kalsiyum tuzları da solubl hale gelir.

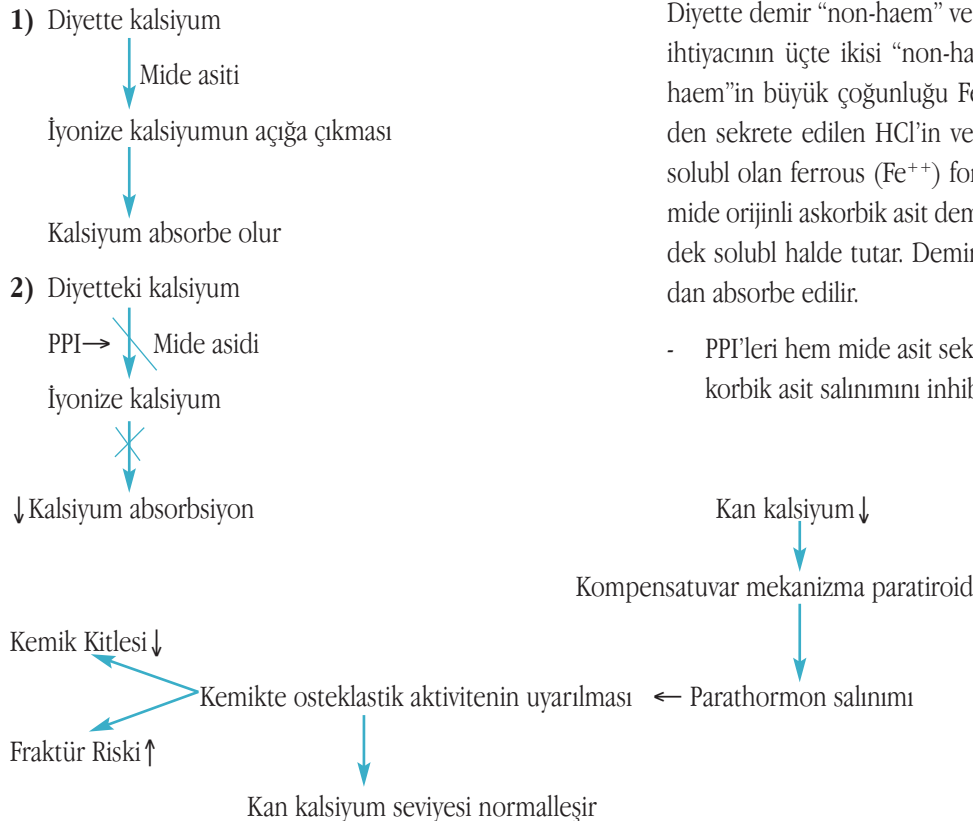
Konuyla ilgili çelişkili araştırma sonuçları olmakla birlikte uzun süre yüksek doz PPI alanlarda ve karaciğerde CYP2C19 enzimi yetersiz olanların yüksek doz PPI almalarının kalsiyum metabolizmasını etkileyeceği açıktır. Kalsiyum absorbsiyonunun bozulması osteopeni ve osteoporoza yol açarak fraktür riskini arttırabilecektir.

- PPI'ların vitamin D-absorbsiyonu ve metabolizması üzerine etkisi yoktur.
- Pernisiyöz anemide aklorhidri vardır. Bunlarda kalsiyum absorbsiyonu normal veya hafifçe azalmıştır. PPI'ların yüksek dozda uzun süre (5 yıldan fazla) kullanılmasıyla özellikle yaşlı popülasyonda fraktür için risk yaratabileceği göz önünde tutulmalıdır.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve DEMİR EKSİKLİğİ

Diyette demir "non-haem" ve "haem" olarak bulunur. Demir ihtiyaının üçte ikisi "non-haem" demirden sağlanır. "Non-haem"ın büyük çoğunluğu Ferric (Fe^{+++}) formdadır. Mideden sekrete edilen HCl'in ve askorbik asidin etkisiyle daha solubl olan ferrous (Fe^{++}) forma indirgenir. Diyet orijinli ve mide orijinli askorbik asit demiri (Ferrous) absorbe oluncaya dek solubl halde tutar. Demir duodenal enterositler tarafından absorbe edilir.

- PPI'leri hem mide asit sekresyonunu, hem de mideye askorbik asit salınımını inhibe eder.



- Vitamin C yüksek pH'larda stabil değildir. Süratle de hidro askorbik aside dönüşür.
- PPI alınmakta iken demir absorpsiyonu optimal değildir. Bir de *Hp* enfeksiyonu varsa demir absorpsiyonu daha da kötüdür.
- PPI'lar "Non-haem" demir emilimini bozmaktadır. Hemokromatozis (Hereditör) olgularında PPI verilerek "Non-haem" demir absorpsiyonunun oranı düşürülerek yıllık flebotomi gereksinimi azaltılmaktadır.
- Demir eksikliği anemilerinde yapılan oral demir tedavisinde gerekiyorsa PPI kullanılabilir. Çünkü kullanılan demir preparatları mide asidi ve Vitamin C'den bağımsız absorbe olmaktadır.
- Vücut demiri primer olarak diyetdeki demirin absorpsiyonu ile regüle edilir.
- PPI'lar dünyada en çok kullanılan ilaçlardan olmasına rağmen demir eksikliğine yol açtığını ortaya koyan ciddi çalışma yoktur. Bu muhtemelen kullanılan dozlarda gastrik asit sekresyonunun tam bloke olmamasından ileri gelmektedir. PPI'lar yüksek dozda kullanılacak olursa ya da *Hp*'ye bağlı atrofik gastritisin gelişmesi nedeniyle asit salgılama kapasitesi azalmış olgularda (yaşlı), PPI uzun süre kullanılacak olursa demirin absorpsiyonunun azalması söz konusu olabilir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve B₁₂ VİTAMİN YETMEZLİĞİ

B₁₂ vitamini absorpsiyonu için mide asidine ihtiyaç vardır. Proteine sıkıca bağlı olan B₁₂'nin proteinden ayrılması için pepsine ihtiyaç vardır. Pepsinojenin de pepsine dönüşmesi için aside ihtiyaç vardır.

Gastrik Asit → Pepsinojen → Pepsin → Proteine bağlı Vitamin B₁₂ → Serbest Vit B₁₂.

Serbest hale gelen kobalamin (Vit B₁₂) tükürük orijinli R-protenine bağlanır. Çünkü R-proteinlerinin Vit B₁₂'ye affinitesi intrinsik faktör (İF) den oldukça yüksektir. Bu nedenle paryetal hücreden salgılanan İF ile B₁₂'nin birleşmesi midede gerçekleşmez.

Duodeno-jejunal alkalen ortamda pankreatik proteazların etkisiyle Vit B₁₂ R-proteinlerinden ayrılarak serbest hale gelince İF ile birleşir. İF ile birleşen B₁₂ proteolitik enzimlere karşı di-

rençli hale gelir. B₁₂-İF kompleksi pankreatik faktör ile de bağlanarak terminal ileumdan absorbe olur.

Intrinsik faktör; paryetal hücreyi uyaran histamin, gastrin ve asetilkolin'in etkisiyle paryetal hücreden asit salınımı ile birlikte lümenine geçmektedir. PPI'ların dolaylı olarak İF salınımını da etkilediği düşünülmelidir.

Yüksek doz PPI kullanılacak olursa mide asit sekresyonu etkin şekilde bloke edileceğinden diyetle alınan proteine bağlı Vit B₁₂'nin serbest hale geçişi gerçekleşemez. Bu durumda B₁₂ yetmezliğinin ortaya çıkma riski artacaktır.

Yaşlılardaki atrofik gastritise bir de PPI kullanımı eklenirse asit sekresyonunun inhibisyonu üst düzeyde olacağından B₁₂ yetmezliği riski oluşabilir.

CYP2C19 polimorfizmi olanlardan "Poor metabolizers" enzim aktivitesi olmayan ya da yetersizlerde de B₁₂'nin absorpsiyonunun yetersiz olma olasılığı yüksektir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve HİPOMAGNEZEMİ

Magnezyum (Mg) ağırlıklı olarak intrasellüler katyondur. Magnezyum; nöromusküler eksitabilite, membran stabilizasyonu, oksidatif fosforilasyon, nükleik asit sentezi gibi birçok biyolojik işlevde rol oynar. Magnezyum esas olarak ince barsaklardan passif diffüzyon yoluyla absorbe olur. Passif diffüzyon paraseellüler yolla gerçekleşir. Yakınlarda alternatif aktif transport mekanizmasının da olduğu bildirilmiştir.

Hipomagnezeminin en sık nedenleri böbrek hastalıkları ve malabsorpsiyondur. PPI'lara bağlı hipomagnezemi oldukça nadirdir.

Vücutta magnezyum dengesi; barsaklardan absorpsiyon ve renal eksresyon işlevi ile sağlanır. Hipomagnezemi birçok hastalığın seyrinde ortaya çıkabilir. Klinik tabloda; iştahsızlık, bulantı, tremor, apati, depresyon, ajitasyon, konfüzyon, konvülsiyon, tetani, kardiyak aritmi, letarji, hipokalsemi, hipoparatiroid görülebilirse de çoğunlukla asemptomatiktir.

Uzun süre PPI (omeprazol) kullanımına bağlı hipomagnezemi gelişmiş bir olguda ilaç kesildikten sonra hasta süratle düzelmiş, daha sonra hasta tekrar PPI alınca yine hipomagnezemi gelişmiştir.

PPI'lara bağlı gelişen hipomagnezeminin mekanizması bilinmemektedir. Genetik bir metabolizma bozukluğu söz konusu

olabilir. Magnezyum absorpsiyonunun azaldığı ileri sürülmektedir. Belki de magnezyumun yeni belirlenen aktif transport sisteminde genetik bir defekt mevcuttur.

PPI'lara bağlı hipomagnezemide böbreklerden kayıp yoktur. Kusur absorpsiyondadır. Uzun süre PPI kullanacaklarda zaman zaman serum Mg seviyesine bakılması akılcı bir yaklaşım olabilir. Özellikle hipomagnezemiye yol açan "Loop" diüretiklerinden birisi veya tiazid kullananlarda serum Mg değerleri kontrol edilmektedir. PPI kullananlarda hipomagnezemi gelişme sıklığı bilinmemektedir. Bugüne dek bildirilen olgu sayısı 50'nin altındadır.

Bu komplikasyonun gelişmesine zemin hazırlayan risk faktörlerini de bilmiyoruz. PPI'larla birlikte diüretik veya digoxin alanlarda mutlaka serum Mg'u izlenmelidir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve AKUT İNTERSTİSİYEL NEFRİTİS

İlaça bağlı olarak geliştiği düşünülen bu hastalığın PPI'lara veya metabolitlerinden birine karşı gelişen hipersensitif immün reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastada non-spesifik semptomlar vardır. Bunlar; yorgunluk, ateş, bulantı, halsizlik, kilo kaybı, pyuria, eozinofilüri veya proteinüri. Hastalık bazen PPI'lar kullanıldıktan birkaç ay sonra da ortaya çıkabilir. Bazı araştırmacılar PPI'lara bağlı "idiosyncratic" bir olay olarak ele almaktadırlar. 2007'de yapılan bir çalışmada o tarihe kadar sadece 64 olgunun bildirildiği saptanmıştır.

GEBELİK ve PPI KULLANIMI

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 placentadan geçtiği gibi anne sütüne de geçmektedir (omeprazol). Gebeliğin ilk trimesterinde PPI kullananlarda bile istenmeyen bir sorun, doğumsal defekt saptanmamıştır. Hatta "Conception"dan önce PPI kullanan kadınlarda bile istenmeyen bir durum yaşanmamış olsa da gebelik öncesi periyod dahil ilk trimesterde PPI kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Kullanmak zorunda kaldığında ise düşük dozlar tercih edilmelidir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ ve ALZHEİMER HASTALIĞI

Bir zamanlar lansoprazol ile birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığının daha az görüldüğüne dair yayınlar varken son günlerde yapılan hayvan çalışmalarında PPI'lerinin amyloid metabolizmasını etkilediği görülmüştür. Alzheimer hastalığı neurodegeneratif bir hastalıktır. Son birkaç dekatta dünya genelinde bir artış dikkati çektiğinden konuyla ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Alzheimer hastalığında birçok moleküler hasar tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlilerinden birisi beyinde amyloid- β (A β) maddesinin ekstrasellüler olarak depolanmasıdır. Bu oksidatif-inflamatuvar hasara yol açmaktadır. Gelişen süreç sinaptik disfonksiyonlara neden olur. Amyloid β maddesi, amyloid precursor proteinin (Amyloid'in öncü proteini) iki proteaz aktivitesi ile (beta-sekretaz, gamma-sekretaz) parçalanmasından açığa çıkar. Hayvan çalışmalarında PPI'ların Amyloid- β üretimini arttırdığı görülmüştür. Konuyla ilgili ciddi laboratuvar çalışmalarına ihtiyaç olduğu gibi klinik, epidemiyolojik verilerin de değerlendirilerek çözüm üretilmesi gerekir. Yaşlı demans'ı (Dementia) olan olgularda PPI'ların kullanımı konusunda yaklaşım PIM (Potential inappropriate prescriptions) olmalıdır.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ'nin MİDE HİSTOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

- Proton pompa inhibitörleri *H. pylori* negatif kişilerde önceden mevcut gastritisi daha da kötüleştirmezler. Aksine daha önceden mevcut olan gastritisi iyileştirebilirler.
- Proton pompa inhibitörleri atrofik gastritise neden olmazlar.
- *H. pylori* pozitif kronik aktif gastritis; Atrofik gastritis → İntestinal metaplazi → Displazi → Mide kanserine doğru ilerleme gösterilebilir ya da ilerlemez. PPI'lar bu süreci olumsuz şekilde etkileyebilir.

- PPI'lar; *Hp* pozitif antrum ağırlıklı kronik gastritisin, korpus ağırlıklı kronik gastritise ilerleyişini hızlandırabilir. Bu süreç; atrofik gastritis, metaplazi, displazi hatta mide kanserine doğru ilerleyebilir. Atrofik gastritis ve intestinal metaplazi evresinde yapılacak *H. pylori* eradikasyonu süreci geriletme de sürecin hızını kesebilir. *H. pylori* eradikasyonunun intestinal metaplazi gelişmeden (40-45 yaşından) önce yapılması önerilmektedir.
- PPI'ların kronik aktif gastritis, kronik atrofik gastritis, intestinal metaplazi, displazi evrelerini hızlandırdığını gösteren yeterli delil yoktur.

PPI Kullananlarda Hipergastrinemi, Gastrik Karsinoid ve Kanser Riski

- PPI'lar mide asit sekresyonunu inhibe ederler.
- PPI'lar somatostatin salgılayan antral D hücrelerini azaltırlar. G hücrelerinden gastrin salınımı artar, serum gastrin seviyesi yükselir. Hipergastrinemi oksintik hücrelerde hiperplaziye, paryetal hücre kitlesinde artışa, glandüler dilatasyonlara yol açar. Ayrıca Enterochromaffin like hücreleri (ECL) uyarak histamin ve chromogranin salınımını stimule eder ve serum seviyeleri yükselir. Sellüler hiperplazi fundus glandularının ağzlarında tıkanmaya yol açarak balonlaşma ve polipoid görünüme neden olur. Bir yıl veya daha uzun süredir PPI alanların %7-10'unda hiperplastik kistik tipte fundik polip gelişmektedir.
- *H. pylori* enfeksiyonunda serum gastrin konsantrasyonu hafifçe artar.
- PPI'lar *Hp* (+) ve *Hp* (-) kişilerde serum gastrin seviyesi ni yükseltir.
- PPI'lar apoptozis'i arttırabilirler.
- PPI'lar mide ve özofagus kanser riskini arttırmaz.
- PPI'lara bağlı hipergastrinemi ECL hücrelerin sayısını artırır, linear veya mikronodüler hiperplazi gelişir (Zollinger Ellison Sendromunda hipergastrinemi nadiren ECL çoğalması veya ECL karsinoid ile birliktedir).

Proton Pompa İnhibitörleri Kullanımına Bağlı Fundusda Polip Gelişimi

Fundik polip gelişme riski PPI kullananlarda dört kat artmıştır. PPI'leri paryetal hücrelerde hiperplaziye yol açarak polip gelişimine zemin hazırlamaktadır. Fundus polibi PPI kulan-

mayan fakat *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda da görülür. *Hp* eradikasyonu ve PPI kullanımını kesme bu tip poliplerde gerilemeye yol açar.

Sporadik "fundic gland polyp" (FGP) lerinde displazi nadiren görülür, kanser gelişimi ise bildirilmemiştir. Familyal adenomatöz polipozis sendromunda ise olguların %25-44'ünde displaziye rastlanır. Bunlarda kanser riski de yüksektir. Fundik gland polipleri *H. pylori* enfeksiyonu olanlarda görüldüğü gibi olmayanlarda da görülür.

"Fundic gland polyps" genel olarak toplumun %1,9'unda, familial adenomatoz polipozis ise olguların %84'ünde görülür. Familyal adenomatöz polipozis olgularında displazi, kanser gelişme riski vardır. PPI kullananlarda gelişen fundik poliplerde displazi (Low grade displazi-intraepitelial neoplasia) nadir gelişir. Kronik PPI kullananların %10-30'unda diffüz, linear veya mikronodüler ECL hücre hiperplazisine bağlı gelişimler görülür. Bu bulgular özellikle PPI kullanan *Hp* pozitif olgularda görülür. Displazi ve invaziv karsinoid bildirilmemiştir.

Proton Pompa İnhibitörleri Hipergastrinemi ve Neoplazi

PPI'lar asit sekresyonunu inhibe eder. Bu da antral G hücrelerinden gastrin salınımına yol açar. Muntazam PPI kullanımı da hipergastrinemiye neden olur. Gastrin de ECL hücrelerini uyarak Chromogranin, histamin salınımına yol açar. Gastrinin asit sekrete ettirici etkisi PPI'leri ile inhibe edilir. Gastrinin proliferatif etkisi (mukozal hücreler üzerine) ise PPI'lar ile önlenemez. PPI'lar az-orta derecede bir gastrin artışına neden olur (Serum gastrin seviyesi 50-400 pg/ml), ilaç kesilince gastrin seviyesi süratle normale döner. *H. pylori*'ye bağlı antral gastritiste hafif, atrofik gastritiste belirgin gastrin artışı görülebilir. *H. pylori* pozitif kişilerde PPI kullanımında serum gastrin seviyesi 400 pg/ml'nin üzerinde olabilir, gastrinin trofik etkisi küçük konsantrasyonlarda (40 pg/ml) görülür.

PPI'lar; uzun süre, yüksek doz kullanılacak olursa hipergastrinemiye bağlı olarak ECL hücrelerde hiperplazi (%10-30) hatta karsinoid gelişme olasılığı (%0,03-%0,12) vardır. Displazi gelişmesi oldukça nadirdir. Gastrinin birçok doku üzerine (mide, kolon, pankreas vs.) trofik etkisi vardır. Gastrin ayrıca tümör hücrelerinin çoğalmasını da uyarmaktadır. Bu nedenle PPI'lara bağlı hipergastrineminin kolon Ca, mide Ca, özofagus Ca için risk yarattığı ileri sürülmüştür. Bazıları Barrett özofagusda PPI kullanımının kanser riskini arttıracığını

bildirmişse de PPI'ların Barrett özofagusda displaziyi gerilet-tiği gösterilmiştir.

Teorik olarak öne sürülen; PPI kullanımı ile kolon Ca, mide Ca arasındaki ilişkiyi doğrulayacak bilimsel hiçbir veri yoktur. PPI'lar kolon Ca, mide Ca riskini arttırmaz. Yeter ki PPI'lar uy-gun endikasyonda, uygun dozda kullanılsın. Konuyla ilgili iyi dizayn edilmiş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Antral G Hücrelerinden Gastrin Salınımını Stimüle Eden Faktörler

- Gastrik dilatasyon
- Vagal stimülasyon
- Amino asitler
- Hiperkalsemi
- Mide asit salınımının azalması (pH artışı)
- *Helicobacter pylori* enfeksiyonu - antral gastritis (an-trumda somatostatin salgılayan D hücrelerinde azalma → gastrin salınımında hafif oranda artış)
- PPI kullanımı mide asit salınımını inhibe ederek gastrin sekresyonuna yol açar.

Proton Pompa İnhibitörleri ile Yapılan Tedavi Tamamlandıktan Sonra Ortaya Çıkan Rebound Asit Hipersekresyonu

Hergün muntazam PPI alınırsa gastrin salınımı artar (asit salı-nımı inhibe olacağından), hipergastrinemi nedeniyle parye-tal ve ECL hücrelerde hiperplazi gelişir. Asit sekresyonu inhi-be edilmesine rağmen asit salgılama kapasitesi artmıştır, yani beklemededir. PPI aniden kesilirse aşırı asit sekresyonu görü-lür. Bu asit sekresyonu tedaviden öncekinden de fazladır. Te-davi öncesinde dispeptik yakınmaları olanların bu yakınma-ları tekrar ortaya çıkar. Tedavi öncesi semptomu olmayanla-rın ise %40'ında dispeptik semptomlar görülür. Kullanılan sü-re ve doza bağlı olarak ortaya çıkan rebound asit hipersekres-yonu devam eder. İki-üç ay içinde asit sekresyonu PPI kulla-nımından önceki değerlere geri döner. PPI'lar birden kesil-memeli, doz azaltılmalı veya gün aşırı verilerek kesilmelidir. Ya da PPI kesilip, H₂RA'leri ile bir süre devam edilebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda H₂RA'leri kesildiği zaman da rebo-und asit hipersekresyonu geliştiği gösterilmiştir. Bazı hasta-lar; PPI ile tedavi sürecinde yakınmalarının kaybolduğunu unutup, ilacı bitince yakınmaların yeniden ortaya çıkması ne-

deniyle, bu ilaç bana iyi gelmedi diyerek tekrar hekime baş-vurur. Bu nedenle PPI'lar doz azaltılarak hatta gün aşırı veri-lerek kesilmelidir.

CYP2C19 POLİMORFİZMİ ve UZUN SÜRE PPI KULLANIMINA BAĞLI YAN ETKİLER

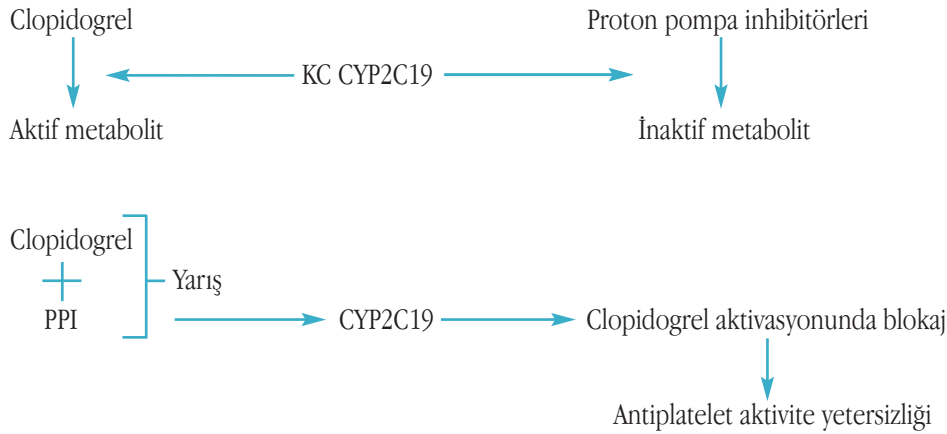
Gastroözofageal reflü hastalığı, larengofarengeal reflü hasta-lığı, uzun süre nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaç kulla-nım zorunluluğu, anti-trombotik tedavi için aspirin, clopi-dogrel kullanmak durumunda olanlar, Zollinger-Ellison Sen-dromu gibi hallerde; uzun süre, hatta bazen yüksek dozda PPI kullanım zorunluluğu olabilir. PPI'ları yüksek dozda kulla-nan kişilerin eğer CYP2C19 enzim aktivitesi yok veya çok dü-şükse PPI metabolize olamayacağından plazma seviyesi çok yüksek olur. Bu nedenle de etkin asit salınım inhibisyonu sağlanır, serum gastrin düzeyi de yükselir. Oluşan hipergastri-nemi paryetal hücrelerde ve ECL hücrelerde hiperplaziye yol açar. ECL hücrelerinden chromogranin-A salınımı artar. Vit B₁₂ absorpsiyonu bozulur. 1-2 yıl içinde serum B₁₂ seviyesinde düşme görülebilir.

CYP2C19 polimorfizmi olan "Poor Metabolizers" kişilerde PPI'lar metabolize edilemediğinden plazma PPI seviyesi yük-sektir. Asit salınımı üst düzeyde inhibe edilir. Gastrin seviyesi de yükselir. Bazı araştırmacılar bu grupta PPI'ların özellikle *Hp* pozitif olanlarda atrofik gastritis gelişme riskini arttıracak gö-rüşündedir. Bu nedenle uzun süre PPI almak durumunda olan kişilerde; *Hp* ile enfekte ise mutlaka *Hp* eradikasyonu yapılmalıdır.

Antidepresan olarak selektif serotonin reuptake inhibitörleri sık kullanılmaktadır. Bu gruptan sitalopram CYP2C19 enzim sistemiyle metabolize olmaktadır. Sitalopram aynı enzim sis-temini kullanan bir PPI ile birlikte kullanılacak olursa her iki-si de enzim için yarışacaklardır. O zaman istenilen etkiyi ya-pacak efektif kan seviyesi oluşmayacaktır. Aksine sitalopramı kullanan "Poor metabolizers" ise sitalopram kan seviyesi çok yüksek seviyelere ulaşacağından toksik etkiler görülecektir (Ventriküler disritmi vs).

CLOPIDOGREL ile PPI'ların BİRLİKTE KULLANIMI

Clopidogrel antiplatelet ajan olarak aspirin ile birlikte kardi-yovasküler olayların azaltılması amaçlı yaygın şekilde kullanı-lmaktadır. Özellikle akut koroner sendrom'undan sonra stent



“Prodrug”dır. Karaciğerdeki sitokrom P450 (CYP) enzim sisteminde iki kez oksidasyon geçirerek aktif metabolite dönüşür. Clopidogrel’in prodrug yani inaktif formunun %85’i kanda esteraz aktivitesi ile hidrolize olarak inaktif metabolitlere dönüşür. Yalnız prodrug clopidogrel’in %15’i karaciğerde CYP450 enzim sisteminde

uygulamalarında kullanılır. Clopidogrel ve aspirin ile birlikte proton pompa inhibitörü kullanılacak olursa gastrointestinal kanama riski anlamlı şekilde azalmaktadır. Ülser ve geçirilmiş GİS kanaması hikayesi olanlarda, yaşlılarda, NSAİ ilaç kullananlarda, antitrombotik tedavi alanlarda (aspirin + clopidogrel), antikoagülan kullananlarda proton pompa inhibitörü kullanılması gerekmektedir.

PPI ile Clopidogrel’in birlikte kullanıldığı durumlarda stent tıkanma riskinin %40 arttığı bildirilince konuyla ilgili çalışmalar öncelik kazanmıştır. Yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü kullananlarda clopidogrel’in antiplatelet etkisinin azaldığı ortaya konmuştur. Bu istenmeyen durum her iki ilacın da CYP450 enzim sistemini kullanmasından kaynaklanmaktaydı. Clopidogrel bu enzim sistemiyle aktif ilaç haline dönüştürülürken, proton pompa inhibitörleri bu enzim sistemiyle metabolize edilerek inaktif hale getirilmektedir. Bu iki ilaç birlikte kullanıldığı zaman; aynı metabolik yoldan, aynı enzimi (CYP2C19) kullanmak zorunda olduklarından bu enzimi kullanım için yarışa gireceklerdir. PPI’ların enzime affinitelerinin yüksek olması nedeniyle clopidogrel’in aktif metabolite dönüşümü azalacaktır. Bu ilaç-ilac etkileşimi, geçimsizliği clopidogrel’in aleyhine sonuçlanmaktadır. Bu da ilacın antiplatelet etkisini azaltmaktadır. PPI’lar USA’da marketlerde tezgahıtan (over-the counter) satıldığı için rastgele kullanılması böyle istenmeyen durumlara yol açabilir. En akılcı yaklaşım ise bu iki ilacı (PPI ve Clopidogrel) birlikte almak yerine 6 saat ara ile almaktır. Çünkü çoğu PPI’ların yarı ömrü 30-120 dakika arasındadır. Ayrıca CYP2C19 enzim sistemini öncelikli kullanmayarak non-enzimatik yolu tercih eden PPI (Rabeprazole) diğerlerine tercih edilebilir.

Clopidogrel selektif ve irreversibl olarak trombositlerdeki P_2Y_{12} -ADP reseptörlerini inhibe eder. Clopidogrel inaktif

oksidasyona uğrayarak aktif forma dönüşür. Aktif clopidogrel de trombositlerin yüzeyindeki P_2Y_{12} reseptörlerinin sistein yapı taşları ile disulfid bağları oluşturarak P_2Y_{12} -ADP reseptörlerini inhibe ederek trombositlerin agregasyonuna mani olur. Clopidogrel’in karaciğerde CYP450 sisteminde aktive olması başlıca CYP2C19 ve CYP3A4 enzim sistemiyle gerçekleşir. Bu enzim sistemini kullanarak metabolize olan proton pompa inhibitörleri ya da diğer ilaçların birlikte alınması veya CYP2C19 enziminin bulunmaması (Poor metabolizers) nedeniyle clopidogrel yeterince aktif hale geçemeyebilir.

PPI’ların Aspirin + Clopidogrel tedavisine ilavesi hem ülser hem de gastrointestinal kanama riskini azaltır.

SONUÇ

Proton pompa inhibitörleri dünyada en çok satılan ilaçlar listesinde ilk üç sırada yer almaktadır. Yaklaşık 30 milyarlık bir pazar oluşmuştur. Piyasada bulunan PPI’ların %65’i de jeneriktir. PPI’lar uygun endikasyonda, uygun dozda kullanılırsa güvenliği yüksek ve etkin bir ilaçtır. Her gün, dünyanın her yerinde milyonlarca insan bu ilaçları kullanmaktadır. Çünkü PPI’lar asit-pepsin ile ilişkilendirilen (peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı, Barrett özofagus, larengofarengeal reflü, Zollinger-Ellison Sendromu, fonksiyonel dispepsi vs) hastalıklarda kullanılan etkin ve güvenilirliği yüksek ilaçlardır.

PPI’lar yüksek güvenilirlikleri nedeniyle kronik hastalıklarda uygun endikasyonlarda uzun süre kullanım için de ruhsatlandırılmıştır.

PPI’ların sık görülen yan etkileri ÖNEMSİZDİR.

- Sık görülür (%1-3).
- Baş ağrısı, bulantı, ishal, kabızlık, baş dönmesi, sersemlik, deride döküntü

PPI'ların önemli yan etkileri ise NADİRDİR.

- Nadir görülür (%0,01-0,001)
- Toksik hepatit, görme bozukluğu, akut interstisiyel nefrit, hipomagnezemi v.s.

Tıpta devrim yapan ve bugün dünyada en çok kullanılan ilaçlar arasında yer alan PPI'ların etkinliği ve güvenilirliği konusundaki araştırmalara devam edilmesi gerekir. Temel tıp bilimindeki gelişmeler zaman içinde her şeyi daha iyi anlamamıza imkan vermektedir. Bugün bazı araştırmacılar eozinofilik özofajit tedavisinde PPI'ların etkinliğini ortaya koyarken, bazı araştırmacılar da kollajenöz kolit ve eozinofilik özofajit etyolojisinde PPI'ların rolü olabileceğini düşüncesini taşımaktadır.

PPI'ların ve diğer bazı ilaçların; karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri için substrat görevi görürken bazen de izoenzimler için inhibitör olduğu unutulmamalıdır. Bazı ilaçların da CYP450 izoenzimlerini stimüle ettiği bilinmektedir. Bu işlevleri ilaç-ilaç geçimsizliğine yol açmaktadır. Ayrıca bu etkileşimde CYP450 izoenzim sistemindeki genetik farklılıkların da rolü artık gün ışığına çıkmıştır. Yakın gelecekte konuyla ilgili yeni aydınlanmaların yaşanacağı şimdiden görülmektedir. CYP450 enzim sisteminin karaciğer dışı kaynakları da büyüteç altındadır. CYP450 izoenzim ailesi birçok ilacın biyotransformasyonundan sorumludur. Bu sistem aynı zamanda ilaçların etkinliğinden, toksisitesinden, azalmış farmakolojik etkilerinden, yan etkilerinden de sorumludur.

Proton pompa inhibitörleriyle ince barsak epitelinde ilaç transporter sistemi arasındaki ilişkiler de anlaşılmaya başlanmıştır. İnce barsaklardan ilaç absorpsiyonu "membrane-bound transporter" sistemiyle gerçekleşmektedir. Bu sistem ince barsak kolumnar epitelinin yüzey kısmında yerleşmiştir (P-glikoprotein gibi). P-glikoprotein sistemi inhibe edilirse birçok ilacın absorpsiyonunun arttığı görülmektedir. Aksine P-glikoprotein uyarılacak olursa o ilaçların absorpsiyonu azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol ile yapılmış) PPI'ların P-glikoprotein sistemi üzerine inhibitör etki yaptığı invitro olarak görülmüştür. Bu transporter sisteminde; MDR-1 gen polimorfizminin de devreye girerek, yakın gelecekte ilaçların metabolizmasındaki bireysellikleri ve ilişkili faktörleri, bilimdeki ilerleme sayesinde daha iyi anlamamız mümkün olacaktır. PPI'lar ve "P-glycoprotein efflux transporter" sistemi arasındaki ilişki konusunun takipçisi olmalıyız ki PPI'ların diğer ilaçların absorpsiyonu üzerine inhibitör etkisi olup olmadığını öğrenebilelim.

Yapılan son çalışmalarda; PPI'ların tiroksinin UDP-glukuronil transferaz enzim aracılıklı hepatik katabolizmasını da etkilediği ortaya konmuştur. Birlikte kullanımda TSH hafifçe artabilmekte bu nedenle bazı olgularda tiroksin dozunun artırılması gerekmektedir.

Dünya nüfusu 2011'de 7 milyar idi. 2025'de 8,1 milyar olacak. 2050'de ise 9,6 milyar olacağı tahmin ediliyor. Afrika nüfusunun da 1,1 milyardan 2100'de 4,2 milyara ulaşacağı öngörülmektedir (Birleşmiş Milletler raporuna göre). Nüfus arttıkça PPI kullanılması gerektirecek hasta sayısı da artacaktır. Bu yaklaşım göz önünde tutulursa konuyla ilgili araştırmalara hız verilir; yeni yaklaşımlar, yeni çözümler üretilmesi gerekmektedir.

İnsan ömrü de uzamaktadır. 50 yıl önce ortalama insan ömrü 47 iken, bugün 69'a çıkmıştır. Bu değer 2050'de 76'ya, 2100'de 89'a çıkacağı öngörüldüğü hesaba katılırsa, gelecekte yaşlı popülasyon önemli bir sorun olacaktır (Cumhuriyet Bilim Teknoloji 28 Haziran 2013; sayı 1371).

Yaşlı hastaların asitle ilişkili hastalıklara yatkınlıkları vardır.

- *H. pylori* ile enfekte olmuş olma riski yüksektir
- Gastroözofageal reflü hastalığına yatkınlık;
 - o Mukozal hasar yapan ilaçlar (Bisfosfonatlar, potasyum içeren destek tedavi ajanları, NSAİ ilaçlar vs)
 - o Aşağı özofageal sfinkter basıncını azaltan ilaçlar (nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri, benzodiazepin, antikolinergikler, antidepresanlar)
- Ülser hastalığı
- Dispepsi

Özellikle NSAİ ilaçlar yaşlı popülasyonda sık kullanılmaktadır. Bir çalışmada NSAİ ilaçların %60'ından fazlasının yaşlılarca tüketildiği bildirilmiştir. PPI kullananların %25'inde; peptik ülser gelişmesi ve kanama riskinin de çok yüksek olması nedeniyle devamlı PPI kullanımı ortaya çıkmaktadır. Genel yaklaşım uzun süre NSAİ ilaç kullanacak yaşlılarda preventif PPI kullanılmasıdır.

Yapılan çalışmalarda; kronik-uzun süre PPI kullananların %83'ünün 50 yaş üstü olduğu tespit edilmiştir.

Yaşlılarda PPI'ların sorumlu tutulduğu kemik kırılması, *Clostridium difficile* bağlı diyare, Pnömoni, Vit B₁₂, Mg, Ca absorpsiyon bozukluğu ve ilaç-ilaç geçimsizliği gibi durumlar için gerekli bilimsel yaklaşımlarda bulunulmalıdır.

PPI'ları uzun süre kullananların %25-75'inin endikasyonsuz kullandığı görülmüştür. Benzer durum NSAI ilaçlar için de geçerlidir. Bu nedenle **tanıya doğru yaklaşım, endikas-**

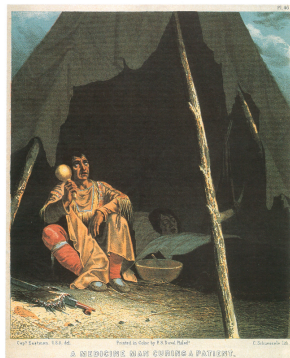
yona doğru yaklaşım, tedaviye doğru yaklaşım gerekmektedir. Olası yan etkileri, özellikle yaşlılarda önlemek için, gerekli önlemler alınmalı, destek te verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Norman A, Hawkey CJ. What you need to know when you prescribe a proton pump inhibitor. *Frontline Gastroenterology* 2011;2:199-205.
2. Özden A, Dönderici Ö, Beyler AR, et al. Kısa süreli omeprazol tedavisinde plaseboyla karşılaştırılmalı hidrogen nefes testi. *Gastroenteroloji* 1991;2:229-333.
3. Vesper B, jawdi A, Altman K, et al. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab* 2009;10:84-9.
4. Bertleff MJ, Lange JF. Laparoscopic correction of perforated peptic ulcer: first choice? A review of literature. *Surg Endosc* 2010;24:1231-9.
5. Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010;138:82-8.
6. Goomer RS, Johnson KA, Burton DW, et al. The tetrabasic KKKK(147-150) motif determines intracrine regulatory effects of PthrP 1-173 on chondrocyte PPI metabolism and matrix synthesis. *Endocrinology* 2000;141:4613-22.
7. Wang TC, Fleischer DE, Kaufman PN, et al. The best of times and the worst of times: sustaining the future of academic gastroenterology in the United States--Report of a Consensus Conference Conducted by the AGA Institute Future Trends Committee. *Gastroenterology* 2008;134:597-616.
8. Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator-a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:738-48.
9. Altman KW, Chhaya V, Hammer ND, et al. Effect of proton pump inhibitor pantoprazole on growth and morphology of oral *Lactobacillus* strains. *Laryngoscope* 2008;118:599-604.
10. Robinson M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors -- overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (Suppl. 6):1-10.
11. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:37-47.
12. Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC. Considerations for the use of proton-pump inhibitors in older adults. *Consult Pharm* 2012;27:114-20.
13. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1284-91.
14. Gaskell H, Derry S, Moore RA. Is there an association between low dose aspirin and anemia (without overt bleeding)? Narrative review. *BMC Geriatr* 2010;10:71.
15. Barkun AN, Bardou M. Aspirin withdrawal in acute peptic ulcer bleeding: are we harming patients? *Ann Intern Med* 2010;152:52-3.
16. Scheiman JM. Prevention of damage induced by aspirin in the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:153-62.
17. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34-41.
18. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
19. Cayla G, Collet JP, Silvain J, et al. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol* 2012;156:69-75.
20. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-907.
21. Erdogan MF, Gursoy A, Kulaksizoglu M. Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion. *J Endocrinol Invest* 2006;29:771-5.
22. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013;99:520-7.
23. Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Med Hypotheses* 2009;73:29-32.
24. Ait-Mokhtar O, Bonello L, Benamara S, Paganelli F. High on treatment platelet reactivity. *Heart Lung Circ* 2012;21:12-21.
25. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-10.
26. Zeitoun JD, Rosa-Hézode I, Chrysostalis A, et al. Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: a prospective multicenter observational study in 1140 patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:227-34.
27. Sakurada T, Kawashima J, Ariyama S, et al. Comparison of adjuvant therapies by an H2-receptor antagonist and a proton pump inhibitor after endoscopic treatment in hemostatic management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dig Endosc* 2012;24:93-9.
28. Puig I, Calzado S, Suárez D, et al. Meta-analysis: comparative efficacy of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for reducing aspiration risk during anaesthesia depending on the administration route and schedule. *Pharmacol Res* 2012;65:480-90.
29. El Ouali S, Barkun AN, Wyse J, et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;76:283-92.
30. Jaisser F, Beggah AT. The nongastric H⁺-K⁺-ATPases: molecular and functional properties. *Am J Physiol* 1999;276:F812-24.
31. Swarts HG, Koenderink JB, Willems PH, De Pont JJ. The non-gastric H,K-ATPase is oligomycin-sensitive and can function as an H⁺,NH₄⁺-ATPase. *J Biol Chem* 2005;280:33115-22.
32. Swarts HG, Koenderink JB, Willems PH, De Pont JJ. The human non-gastric H,K-ATPase has a different cation specificity than the rat enzyme. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:580-9.

33. Vesper BJ, Altman KW, Elseth KM, et al. Gastroesophageal reflux disease (GERD): is there more to the story? *ChemMedChem*. 2008;3:552-9.
34. Altman KW, Waltonen JD, Tarjan G, et al. Human lung mucous glands manifest evidence of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:229-34.
35. Altman KW, Haines GK 3rd, Hammer ND, Radosevich JA. The H⁺/K⁺-ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. *Laryngoscope* 2003;113:1927-30.
36. Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, et al. Proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) expression in human laryngeal seromucinous glands. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:718-24.
37. 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.
38. Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:208-14.
39. Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of proton pump inhibitors on gastric emptying: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2010;55:2431-40.
40. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008;134:1842-60.
41. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 2):S10-6.
42. Scarpignato C, Hunt RH. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:677-84.
43. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008;15:536-42.
44. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr* 2012;160:193-8.
45. Vakil N. Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 2012;72:437-45.
46. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 2):S27-32.
47. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323-30.
48. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors—a review. *Neth J Med* 2009;67:169-72.
49. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6.
50. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1541-5.
51. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013;8:e58837.
52. Perlin DS. Ion pumps as targets for therapeutic intervention: Old and new paradigms. *EJB Electronic Journal of Biotechnology* 1998; vol1-issue2-fulltext-2.
53. Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, et al. Western blot confirmation of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:783-8.
54. Crambert G, Horisberger JD, Modyanov NN, Geering K. Human nongastric H⁺-K⁺-ATPase: transport properties of ATP1a1 assembled with different beta-subunits. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C305-14.
55. Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2012;107:730-5.
56. Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-81.
57. Johnson DA, Oldfield EC 4th. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:458-64.
58. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337-44.
59. Vakil N. Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 2):S17-20.
60. Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 2):S10-6.
61. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:3-10.
62. Yeomans ND, Brimblecombe RW, Elder J, et al. Effects of acid suppression on microbial flora of upper gut. *Dig Dis Sci* 1995;40 (2 Suppl):81S-95S.
63. Eimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
64. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:39-46.
65. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? *Am J Gastroenterol* 2009;104 (Suppl 2):S21-6.
66. Fossmark R, Stunes AK, Petzold C, et al. Decreased bone mineral density and reduced bone quality in H⁺(+)/K⁺(+) ATPase beta-subunit deficient mice. *J Cell Biochem* 2012;113:141-7.
67. Krieg L, Milstein O, Krebs P, et al. Mutation of the gastric hydrogen-potassium ATPase alpha subunit causes iron-deficiency anemia in mice. *Blood* 2011;118:6418-25.
68. Niklasson A, Lindström L, Simrén 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.
69. Ali AM. *Helicobacter pylori* and infantile colic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:648-50.
70. Large study fails to link PPI therapy to small intestinal bacterial overgrowth CME. www.medscape.org/viewarticle/759309
71. Banerjee S, Zankar A, Weideman R, et al. Concomitant use of Clopidogrel and proton pump inhibitor. www.medscape.com/viewarticle/804538
72. Helwick C. Surgery trumps proton pump inhibitors for acid reflux. www.medscape.com/viewarticle/804845
73. Nainggolan L. PPI analysis 'raises flag' but should not change practice: PLATO. www.medscape.com/viewarticle/757434
74. Cryer B. Reducing the gastrointestinal risks of low-dose aspirin. *Gastroenterology* 2010;138:30-3.
75. Boggs W. New guidelines for diagnosis and Management of GERD. www.medscape.com/viewarticle/780737
76. Brooks M. PPIs not linked with faster bone loss in population-based study. www.medscape.com/viewarticle/768243
77. Brooks M. More evidence that PPIs boost *C difficile* diarrhea risk: Report. www.medscape.com/viewarticle/766674

78. Johnson D. Proton pump inhibitors: the latest news. www.medscape.com/viewarticle/764500
79. Desai TK, Krishnan K, Samala N, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut* 2012;61:970-6.
80. Proton pump inhibitors do not accelerate bone loss CME. www.medscape.com/viewarticle/768233
81. PPI therapy tied to C difficile diarrhea in meta-analysis CME/CE. www.medscape.com/viewarticle/766668
82. Lee H, Park JC, Shin SK et al. Segmental changes in smooth muscle contraction as a predictive factor of the response to high-dose proton pump inhibitor treatment in patients with functional chest pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1192-9.
83. Huff E. Beware of side effects of PPI drugs in acid reflux (GERD) patients, warn doctors. http://www.naturalnews.com/027669_PPI_drugs_GERD.html
84. Lin HJ. Low dose or high dose of proton pump inhibitor for ulcer bleeding? *Eur J Intern Med* 2012;23:e83.
85. The P-type ATPase (P-ATPase) superfamily. <http://www.tcdl.org/search/result.php?tc=3.A.3.9>
86. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs* 2012;72:171-9.
87. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1157-64.
88. Mefford IN, Wade EU. Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Med Hypotheses* 2009;73:29-32.
89. Krieg L, Milstein O, Krebs P, et al. Mutation of the gastric hydrogen-potassium ATPase alpha subunit causes iron-deficiency anemia in mice. *Blood* 2011;118:6418-25.
90. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483-90.
91. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2013;48:830-8. Epub 2012 Dec 4.
92. Lee J, Youn K, Choi NK, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol*. 2013 Jan 11. [Epub ahead of print].
93. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:515-22.
94. 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.
95. de Bortoli N, Martinucci I, Giacchino M, et al. The pharmacokinetics of ilaprazole for gastro-esophageal reflux treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 Jun 27. [Epub ahead of print].
96. Tjon JA, Pe M, Soscia J, Mahant S. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy* 2013 May 26. [Epub ahead of print].
97. Nielsen GL, Sørensen HT, Thulstrup AM, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1085-9.
98. Norman A, Hawkey CJ. What you need to know when you prescribe a proton pump inhibitor. *Frontline Gastroenterology* 2011;2:199-205.
99. Uygun A. Uzun süre proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılacaksa, hangi PPI tercih edilmelidir? Nelere dikkat edilmelidir? *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:46-58.
100. Korkut E, Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve güvenilirlikleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2010;14:24-7.
101. Mountfort K. Current advances in long-term proton pump inhibitor use- Proceedings from a Satellite Symposium held at the 19th European Gastroenterology Week, Stockholm, Sweden, October 2011. *Touch Briefings*, 2012;9-16.
102. Gill JM, Player MS, Metz DC. Balancing the risks and benefits of proton pump inhibitors. *Ann Fam Med* 2011;9:200-2.
103. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:624-31.
104. Oh S. Proton pump inhibitors-uncommon adverse effects. *Aust Fam Physician* 2011;40:705-8.
105. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009;122:896-903.
106. Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC. Considerations for the use of proton-pump inhibitors in older adults. *Consult Pharm* 2012;27:114-20.
107. Johnson DA, Oldfield EC 4th. Reported side effects and complications of long-term proton pump inhibitor use: dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:458-64. Epub 2012 Dec 12.
108. Mouli VP, Ahuja V. Proton pump inhibitors: concerns over prolonged use. *Trop Gastroenterol* 2011;32:175-84.
109. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:93-114.
110. Metz DC. Long-term use of proton-pump inhibitor therapy. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2008;4:322-5.
111. Cumhuriyet Bilim Teknoloji 28 Haziran 2013;1371.



Bir Hastayı Tedavi eden Bir Sihirbaz Hekim (1850), Kaptan S. Eastman'ın çalışmasının ardından C. Schuessele tarafından yapılmış kromolitografi çalışması (Wellcome Kütüphanesi, Londra).