

Çocuklarda Proton Pompa İnhibitör Kullanımına Güncel Bakış

Yasemin ÖZKALE¹, Oğuz CANAN²

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Adana

GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) çocukluk çağında gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), peptik ülser ve ilişkili komplikasyonlar, eroziv özofajit, *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisi ve mide asidi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yaygın şekilde kullanılan en potent ilaçlardır (1-3).

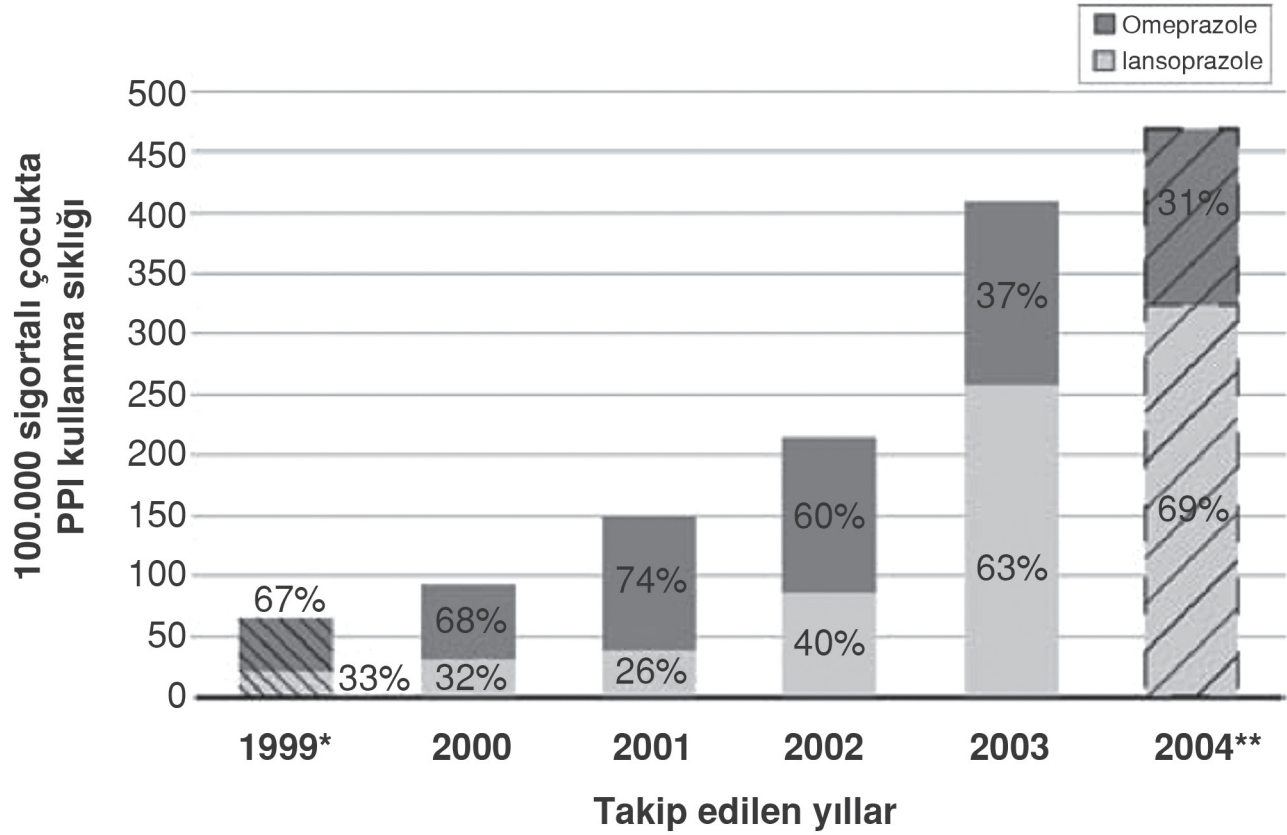
Proton pompa inhibitörleri midede pariyetal hücrelerde asit salgılanmasından sorumlu proton pompası olarak da bilinen H⁺/K⁺ATPaz enzimini inhibe ederek asit salgılanmasını önler (4). Güçlü asit baskılayıcı ve mukoza iyileştirici etkilerinden dolayı hem dünyada hem de ülkemizde en çok reçete edilen ilaçlardan biridir. Dünya genelinde 2009 yılında 145.000 hastaya 404.000 PPI reçetesi yazılmıştır (5,6). Ülkemizde ise 2012 yılındaki verilerden; bir yılda toplam 31.342.307 adet, bir ayda 2.576.068 adet, bir günde ise yaklaşık 85.869 adet PPI içeren reçete yazıldığı tespit edilmiştir (7). Avustralya, İrlanda ve İngiltere'de hastanede yatarak tedavi alan hastaların %33-67'sinin endikasyon dışı asit baskılayıcı ilaç kullandığı; bir başka çalışmada ise yatan hastaların %40-70'inde PPI kullanıldığı, bunların üçte ikisinin endikasyon dışı olduğu ve hastaların yarısının taburcu olduktan sonra da bu ilaçları kullanmaya devam ettiği bildirilmiştir (8-12).

Erişkinlerde olduğu gibi son yıllarda çocuk hasta grubunda; özellikle de yenidoğan ve süt çocuklarında PPI kullanımı dikkat çekici şekilde artmıştır. Barron ve ark. bir yaş altında PPI

kullanımının çalışmanın başladığı 1999 yılında 63/100.000 kişi/yıl iken, 1999 ile 2004 yılları arasında 470/100.000 kişi/yıl olduğunu bildirmiştir (1). Yani 1999 ile 2004 yılları arasında süt çocuklarında PPI kullanımında yaklaşık 7.5 kat artış görülmüştür (Şekil-1). Bu çalışmada hastaların yarısından fazlasına hayatın ilk dört ayında PPI başlanmış ve yaklaşık 7-8. ayda sonlandırılmıştır (1). Bu hastaların %60 kadarının PPI öncesinde H₂ reseptör blokleri kullandığı ancak GÖRH insidansında anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür (1).

Khara ve ark. 500 hasta dosyası incelemiş ve bunların %46'sında endikasyon dışı PPI kullanımı saptamıştır (12). Khosko ve ark. ise düzelmeyen regürjitasyonu olan ve GÖRH tanı kriterlerini tam olarak karşılamadığı halde reflü tedavisi verilen 64 süt çocuğunun ancak %20'sinde kusmayı izah eden GÖRH, pilor stenozu veya renal tübüler asidoz gibi nedenler bulunmuştur (13). Sonuç olarak asit ilişkili hastalıklarda tam ve doğru tanı konulmadan, PPI'lerin endikasyon dışı veya ampirik olarak başlanması, gereğinden fazla PPI kullanılmasına neden olmaktadır.

Son yıllarda neredeyse her gastrointestinal yakınması olan hastaya PPI reçeteleme eğilimi, bu grup ilaçların hem etkisini azaltmakta hem de daha fazla yan etki görülmesine neden olmaktadır. Unutulmaması gereken diğer bir sorun da, gereğinden fazla kullanımı ile ortaya çıkan ciddi finansal yüküdür.



Şekil 1. 12 aydan küçük çocuklarda PPI kullanım prevalansı

Proton pompa inhibitörleri yüksek güvenilirlik profiline sahip iyi tolere edilen ilaçlardır (13). Fakat yaygın kullanımla birlikte özellikle uzun dönem kullanımlarında ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda ciddi kaygılar dile getirilmeye başlanmıştır. Bu nedenle PPI kullanımı için doğru endikasyonlar konulmalı, farmakokinetiği, farmakodinamiği ve biyoyararlanımı iyi bilinmelidir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Günümüzde PPI olarak bilinen omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol ve rabeprazol benzimidazol türevi olup, yapısal olarak birbirine benzemekle birlikte aktivasyon mekanizmaları tamamen birbirinden farklıdır (2). Proton pompa inhibitörleri inaktif ön-ilaç olarak bulunur. Asit-labil ön-ilaç gastrik lümende hızlı yıkımdan korumak için aside dirençli enterik kaplı formülleri mevcuttur. Mideden alkali intestinal lümene geçtikten sonra, enterik kaplı ilaç çözünür ve ön-ilaç absorbe edilir. Bu ön-ilaçlar zayıf lipofilik (pKa: 4-5) ve bu yüzden lipid membrandan asidik kompartmanlara (pa-

riyetal hücre kanalikülleri gibi) diffüze olur ve pariyetal hücre kanaliküllerinde 1000 katın üzerinde konsantrasyona ulaşır. Hızla aktif moleküler değişime uğrar, reaktif tiofilik sulfenamide dönüşür ve sulfenamid H⁺/K⁺-ATPaz ile reaksiyona girer. Formlar kovalent olarak disülfide bağlanır ve enzimi inaktive eder (4).

Ülkemizde PPI ilaçların şurup veya süspansiyon formları bulunmamakta ve özellikle küçük çocukların bu ilaçları kullanımında zorluklarla karşılaşmaktadır. Küçük çocuklarda kullanılacağı zaman kapsül açılarak içindeki granüller verilerek istenen dozlara ayrılır ve bir kaşık yoğurt ya da elma suyu gibi asidik yiyeceklere konularak verilebilmektedir. Bilindiği üzere yemek sonrası gastrin salınımı artmakta bu da H⁺/K⁺-ATPaz'ı aktive etmektedir. Ayrıca bu ilaçların biyoyararlanımı yiyeceklerle yaklaşık %50 azalır; bu nedenle PPI'leri yiyecekler absorbe edilmeden yani aç karnına kullanılmalı ve proton pompası aktive olmadan elimine edilmemelidir. Asit baskılayıcı etkisi ilaç dolaşımından elimine edilene kadar devam etmektedir (4). Proton pompa proteinlerinin yarı ömrünün yaklaşık 54 saat olduğu bildirilmiştir (4). Asit supresyonu

omeprazol alındıktan 24 saat, pantoprazol alımından 46 saat sonra başlar. İlacın ilk dozu ile proton pompalarının hepsi inaktive olmaz, tam asit inhibisyon potansiyeline ulaşmak için üç günlük tedaviye ihtiyaç vardır (14).

Proton pompa inhibitörleri değişik derecelerde karaciğerde sitokrom P450(CYP) enzimi özellikle de CYP2C19 tarafından metabolize edilir. CYP2C19 enzim ekspresyonu bireysel olarak genetik kontrol altında olup CYP2C19 genotipine göre kişiler hızlı metabolize edenler (RM), orta metabolize edenler (IM) ve zayıf metabolize (PM) edenler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Dolayısıyla, PPI ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamisi CYP2C19 genotipine bağlıdır. CYP2C19 enzim RM fenotipe sahip kişiler, PM fenotipe sahip olanlarla kıyaslandığında terapötik dozdan daha yüksek PPI'ne maruz kalırlar (2,4). Yenidoğan döneminde omeprazol ve lansoprazolün metabolizması ve klirensi kısıtlıdır (15). Preterm ve yenidoğanlarda CYP2C19 ve CYP3A4 enzim yolunun inmatür ve buna bağlı olarak büyük çocuklara oranla daha yüksek PPI maruziyeti olduğu gösterilmiştir (16,17). 1-10 yaş arası çocuklar, ergen ve erişkinlere göre kilo başına daha yüksek doz gereksinimi gösterirler. Bu ilaçların farmakokinetiğine bağlı olarak altı aydan küçük bebeklerde ise daha büyük çocuk ve ergenlere göre daha düşük kilo başı dozları yeterli olabilmektedir (18).

ÇOCUKLARDA PPI KULLANIMI

Yenidoğan ve Süt Çocuklarında Proton Pompa İnhibitör Kullanımı

Prematürel dahil tüm yenidoğan bebekler gebeliğin 24. haftasından itibaren mide asidini pH 4'ün altında tutabilecek kapasitede asit salgırlar. Bu asit salınımı 4-5. aylarda erişkin düzeye ulaşır (16). Pariyetal hücreler yaşa ve kiloya bağlı olarak artar, 6 ay civarında yetişkine benzer şekilde 0.2 mEq/kg/saat olarak asit üretir hale gelirler (19). Gastrik asit salınımı sinirsel ve hormonal uyarılarla düzenlenir (20). Midenin gelişimi gestasyonun 14-16. haftasında tamamlanır ve hücreler spesifik fonksiyonlarını kazanırlar (21). Yenidoğanlarda az sayıda pariyetal hücre kütesinden dolayı, düşük doz PPI ile asit sekresyonunun baskılanmasının yeterli olacağı düşünülse de günlük pratikte böyle olmamaktadır. Yenidoğan ve süt çocuklarında kullanılan PPI dozu erişkinlerin tedavi dozundan 2-3 kat yüksektir. Doz ilişkili PPI inhibisyon süresi yeni-

doğanlarda tam olarak tanımlanmıştır, ancak günümüze göre daha düşük ve daha az sıklıktaki tedaviler desteklenmektedir (4). Yenidoğanlarda PPI'lerin metabolizmasında önemli yer tutan CYP2C19 ve CYP3A4 enzim kapasitesi düşük olup 5-6. aylarda erişkin düzeyine erişmektedir. Çocuklarda ise 1-6 yaşta enzim aktivitesi erişkinden yüksek olup puberte sonunda tekrar erişkin seviyesine döner. Yenidoğan dönemde farmakokinetiği farklı olan PPI'leri için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir yaş altında PPI kullanımı onaylanmamış olmakla birlikte son yıllarda kullanımları son derece artmıştır (2,22). Bir yaş altında 2002 ila 2009 yılları arasında PPI reçetesi 11 kat artmıştır. İlginç olarak yeni reçete edilen hasta oranı bu yıllarda düşük iken kronik kullanım oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (23).

Proton pompa inhibitörleri erişkinlerde olduğu gibi gastroözofageal reflü ve GÖRH tedavisinde en etkili farmakolojik ajanlardır. Süt çocukluğu reflüsü hayatın birinci ayından itibaren görülmeye başlar, dördüncü ay civarında görülme sıklığı doruk noktaya ulaşır, bir yaşından sonra çoğu ve iki yaşında hemen tamamı düzelir. Ancak daha büyük çocuklardaki gastroözofageal reflü kronikleşmeye eğilimlidir ve erişkinlerdeki reflüye benzer klinik seyir gösterir. Süt çocuklarında aşırı ağlama, büyüme geriliği, apne, beslenirken başını geriye atma klinik olarak reflüyü düşündürmesine rağmen bu bulguların kolik, kabızlık, enfeksiyon ve gıda intoleransında da görülebileceği unutulmamalıdır (2). Bu yaş grubunda endoskopi yapılmadan sadece klinik olarak GÖRH tanısı konulan hastaların çoğunluğu zaman içerisinde kendiliğinden düzelmektedir (24). Ancak sık regürjitasyon ebeveynler tarafından ciddi problem olarak görülmekte ve hekime sık başvuru nedeni olmaktadır. Süt çocuklarının çok az kısmında GÖRH ve eroziv özofajit gelişmektedir. Klinik olarak GÖRH (ağlama, regürjitasyon, kusma, başını geriye atma) düşünülen hastalarda öncelikle konservatif tedavi (yataкта baş pozisyonunun yükseltilmesi, kıvamlı mama, sık ve az beslenme gibi) uygulanmalıdır. Eğer yanıt alınamazsa anatomik anomaliler ve inek sütü protein allerjisi düşünülmelidir. Eğer konservatif tedaviye yanıt yok ve alta yatan başka bir neden bulunamaz ise H₂ reseptör blokörleri veya PPI tedaviye eklenmelidir. Moore ve ark. GÖRH (özafajit ya da reflü indeksi >5 olan) ilişkili huzursuzluğu olan çocuklarda omeprazol ve plasebo ile yaptıkları çift kör çalışmada, PPI alan grupta ağlama skorunda

belirgin azalma saptamıştır (25). Orenstein ve ark. ise 10-12 ay arasında GÖRH düşünülen 162 hastada lansoprazolün GÖRH ilişkili semptomlar üzerine etkili olmadığını ancak tedavi alan grupta alt solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık olduğunu bildirmiştir (26). Pantoprazol ve esomeprazol ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (2,27). Süt çocuklarındaki semptomlar immatüriteye ve fizyolojik reflüye bağlı olup yaş büyüdükçe ya da katı gıda alımı başladıktan sonra azalır ve sıklıkla farmakolojik tedaviye ihtiyaç duymazlar. Açıklanamayan ağlama krizlerinde, irritabilite ve uyku bozukluklarında asit baskılanması için ampirik PPI kullanımını önerilmez (18). Klinik olarak GÖRH düşünülen birçok hastada aslında fizyolojik reflü vardır ve tedavi gerektirmez (27). Preterm ve term bebeklerde lansoprazol ile yapılan bir çalışmada, pH metrik incelemede tedavi alan ve almayan grup arasında gastrik pH benzer bulunmuştur (28). Bir başka çalışmada, yedi günlük omeprazol tedavisi verilen grupta reflü ineksinde ve gastrik pH <4 zaman yüzdesinde belirgin düzelme görülürken, semptomlarda hiçbir düzelme görülmemiştir (22).

Proton Pompa İnhibitör Güvenirliği ve Yan Etkileri

Süt çocuklarında PPI kullanımına bağlı ölüm bildirilmemiştir. Kısa süreli (4-8 hafta) PPI kullanımında en sık görülen yan etkiler, üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş, öksürük ve ishaldir (23). Kullanımları sırasında vital bulgular ve fizik incelemede, hematolojik ya da biyokimyasal parametreler üzerine olumsuz etki görülmemiştir. Chen ve ark. lansoprazol ile esomeprazol kullanımını sırasında tedavi ile kontrol grubu arasında yan etkiler açısından anlamlı fark bulmazken, pantoprazol kullanan hastalarda otitis media, rinit, larenjit ve serum kreatin kinaz düzeyinde kontrol grubuna göre belirgin artış saptamıştır (23). Kısa ve uzun süreli kullanımda yan etkiler farklılık göstermektedir. Bu konuda erişkinlere göre süt çocuklarında yapılan çalışmalar sınırlı olup PPI'lerin bir yıl ve üzerinde sürekli kullanımda sık olmamakla birlikte ciddi sistemik yan etkilerin ortaya çıkabileceği son dönem çalışmalarda gösterilmiştir (23,29). Uzun süreli PPI kullanımında gastrin seviyesinin arttığı, ancak hastaların %23 ila %38'inde tedaviden sonra normale döndüğü bildirilmiştir (29). Pariyetal hücrelerde ve enterokromofin benzeri hücrelerde hiperplazi ve mide fundusunda polip, bildirilen diğer yan etkilerdir (2,29). Trofik bir hormon olan gastrin artışı gastrik kanser, gastrik karsinoid tümör ve kolorektal kanser riskini artırır (29).

Gastrik asit ağız yoluyla vücuda alınan bakterilerin eliminasyonunda bakterisidal etkiye sahiptir. Proton pompa inhibitörleri gastrik pH'yı yükselterek Clostridium difficile ve diğer enterik bakterilere bağlı enfeksiyon riskini artırır (29). Canani ve ark. PPI tedavisi alan hastalarda akut gastroenterit ve pnömoni sıklığının tedavi almayan gruba göre belirgin yüksek olduğunu göstermiştir (30). Nekrotizan enterokolit, vitamin B12 eksikliği, hipomagnezemi, atrofik gastrit, osteoporoz, akut interstisyel nefrit uzun süreli PPI kullanımında görülebilen diğer yan etkilerdir.

İlaç Dozları

Amerika Birleşik Devletleri'nde omeprazol, lansoprazol ve esomeprazol, Avrupa'da ise omeprazol ve esomeprazol çocuklarda kullanım onayı almış PPI'leridir (2,31). Son zamanlarda çocuklarda pantoprazol ve rabeprazol kullanımını ile ilgili klinik çalışmalar da yapılmakta olup, sonuçlar olumludur (32). Ülkemizde de omeprazol, lansoprazol ve son olarak da pantoprazol çocuklarda kullanım için ruhsat almıştır (Tablo-1).

Süt Çocuklarındaki Proton Pompa İnhibitör Kullanımı Şöyle Özetlenebilir

1. Yenidoğan ve pretermelerde PPI kullanımını halen çok tartışmalıdır. Bu yaş grubunda özofajit gibi reflü ilişkili mukozal lezyonları endoskopik veya histopatolojik olarak göstermek erişkinlere oranla daha zordur.
2. Süt çocuklarındaki semptomlar GÖRH'na bağlı olmayabilir. Mutlu tükürük hastalığı, inek sütü allerjisi, anatomik anormallikler, fizyolojik reflü unutulmamalıdır. Bu hastalarda öncelikle konservatif tedavi; iki haftalık hidrolize veya amino asit bazlı mamalar ampirik olarak denenmeli, ilk tercih olarak PPI kullanılmamalıdır.
3. Her gastroözofageal reflü saptanan çocukta GÖRH yoktur.
4. Çalışmalarda klinik etkinlik henüz tam gösterilememiş olmasına rağmen PPI'lerin gastrik pH'yı artırdığı iyi bilinmektedir. Özellikle 1-12 ay arasında sağlıklı olup GÖRH düşünülen infantlarda başlangıç tedavisi olarak PPI reçete edilmemelidir. Öncelikli olarak konservatif tedaviler denenmeli ve inek sütü protein allerjisi düşünülmelidir. Bu hastaların büyük kısmı konservatif tedaviden zaman içerisinde fayda görür. Eğer konservatif tedaviden hasta fayda

Tablo 1. Çocuklarda PPI dozları

PPI	Önerilen oral doz	Yan etkiler	Çocuklar için kullanışlı doz formları
Omeprazol	1 mg/kg/gün; günde 1-2 doza bölünerek	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, döküntü, kabızlık, hipomagnezemi, vit B ₁₂ eksikliği*	-Oral kapsül -Kapsüller açılabilir ve gıdalarla, içeceklerle verilebilir - IV
Lansoprazol	0,75-1,5 mg/kg/gün; günde tek doz	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, transaminaz yükseklığı, proteinüri, anjina, hipotansiyon*	-Oral kapsül; süspansiyon formu (Türkiye'de yok) -Kapsüller açılabilir ve gıdalarla, içeceklerle verilebilir
Pantoprazol	>5 yaş 0,5-1 mg/kg/gün <40 kg 20 mg/gün >40 kg 40 mg/gün; günde tek doz	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı*, vitamin B12 eksikliği*	Oral tablet
Rabeprazol	>12 yaş 20 mg /gün, tek doz	Diğer PPI'lara benzer	Oral tablet
Esomeprazol (Omeprazol +Sodyum bikarbonat)	Omeprazole benzer <20 kg; 10 mg/gün >20 kg ; 20 mg/gün 12-17 yaş; 20-40 mg/gün; günde tek doz	Diğer PPI'lara benzer; ancak sodyumdan kısıtlı diyet alan hastaların yüksek sodyum bikarbonat içeriğinden dolayı kullanımından kaçınmaları uygundur	

*Uzun süreli kullanımda gelişen hipoklorhidri veya aklorhidri sonucunda görülebilir

görmüyor ve etyolojide diğer nedenler ekarte edildi ise hasta mutlaka Çocuk Gastroenteroloji bölümüne yönlendirilmelidir.

5. Süt çocuklarında PPI özellikle eroziv özofajit gibi endoskopik olarak kanıtlanmış asit ilişkili hastalıklarda kullanılmaktadır. Kar zarar oranı düşünülerek ampirik olarak gastroözofageal reflü ve/veya GÖRH olanlarda PPI tedavisine başlamak uygun bir tercih değildir. Bu yaklaşımla yapılan uzun dönem tedavilerde PPI'lerin yan etkilerini araştırmak gerekecektir.
6. Süt çocuklarında kısa ya da uzun dönem kullanımı ile ilgili çalışma ve veriler kısıtlıdır.
7. Asit ilişkili hastalıklarda ve gastroözofageal reflüde tanı kriteri olarak kullanılan semptom skorlaması, anket çalışmaları ve pH metri yeterli değildir. Endoskopi asit ilişkili hastalıklarda, özellikle özofajitte en güvenilir tanı yöntemidir. Asit supresyonunu değerlendirmede multikanal impedans monitörizasyon düşünülmelidir.
8. Proton pompa inhibitörleri kistik fibrozis, kısa barsak sendromu ve eroziv özofajit tedavisinde kullanılır. Eroziv özofajitteki çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmış olup ilaçların dozu ve güvenirliliği ile ilgili süt çocuklarında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çocuklarda GÖRH'na bağlı özofagus dışı semptomlarda PPI kullanımı ile ilgili henüz kanıtlanmış bir bilgi yoktur.

Çocuk ve Adölesanda Proton Pompa İnhibitör Kullanımı

Proton pompa inhibitörleri çocuklarda erişkinlerde olduğu gibi GÖRH ve eroziv hastalıkların tedavisinde oldukça etkilidir. Peptik ülser ve gastrointestinal kanama gibi komplikasyonlar, *Helikobakter pilori* eradikasyon tedavisi ve Barrett's özofajiti diğer kullanım endikasyonlarıdır (18). En önemli endikasyon ise eroziv özofajit veya Sherman ve ark. tarafından tanımlanan Tipik Eroziv Reflü Sendromu'dur (33). Proton pompa inhibitörleri H₂ reseptör blokörlerine göre GÖRH'da daha etkin olup, H₂ reseptör blokörlerine göre tolerans sorunu olmaması ve taşiflaksi yapmaması önemli avantajlarıdır (34). Sabah kahvaltıda önce alınan tek doz tedavi, optimum etkiyi göstermektedir. Ancak tedaviyi takiben göğüsteki yanmanın azalması GÖRH için tanı kriteri olamaz, çünkü bu hastalarda semptomlar zaman içerisinde kendiliğinden veya plasebo etkiye bağlı olarak düzelebilmektedir (34). Çocuk ve adölesanların tedavisinde öncelikle yaşam biçiminde değişiklikler (kilo verilmesi, diyet düzenlenmesi, uyku pozisyonunun düzeltilmesi ve geç vakitte beslenmenin önlenmesi) önerilmektedir. Ampirik olarak dört haftalık PPI tedavisi eklenmelidir. Tedavinin aniden kesilmesi ile rebound asit sekresyonuna bağlı semptomlar alevlenebileceği için tedavi yavaş yavaş azaltılmalıdır (2). Özellikle altta yatan nörolojik hastalığı ile şiddetli GÖRH olanlarda ve yüksek dereceli özofajiti ve Barrett's özofajiti olanlarda yüksek ve bölünmüş dozlar ile

uzun süreli tedavi önerilmektedir (18). İlaç seçiminde hastanın yaşı, nörolojik durumu, yan etkiler ve tedaviye yanıt göz önüne alınmalıdır. Tolia ve ark. uzun süreli PPI kullanan 1 ay ile 17.5 yaş arasında GÖRH tanılı 113 çocuğun üçte birinde altta yatan nörolojik anormallik saptamıştır ve 6 hastada astım, 4 hastada opere trakeaözofageal fistül ve 2 hastada kistik fibrozis olduğunu bildirmiştir (29). Aynı çalışmada, hastaların ortalama 32-47 ay süresince PPI tedavisi aldığı, en sık lansoprazol (%65) olmak üzere, %22'sinde omeprazol, %7'sinde pantoprazol, %5'inde esomeprazol ve %1'inde rabeprazol kullanıldığı; ayrıca ilaçların genellikle iki dozda verildiği bildirilmiştir (29). Hastalarda PPI tipi ve doz sıklığı ile semptomların düzelmesi arasında fark görülmemiştir. Tedavinin başında hastaların %81'inde grade 0 yada 1 özofajit tespit edilmiş. Bu çalışmada en sık görülen histolojik bulgu pariyetal hücre hi-

perplazisidir (29). Proton pompa inhibitör tipi ile histolojik bulgular arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalarda 48 ayın üzerinde tedavi alanlarda, 48 ayın altında alanlara göre normal histolojik görünüm yüzdesi daha fazla bulunmuştur (29). Ayrıca 2 mg/kg üzerinde tedavi alanlarda yine normal histolojik görünüm yüzdesi daha fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada PPI tipi, dozu, doz sıklığı ve tedavi süresi ile serum gastrin ve B₁₂ düzeyi arasında ilişki gösterilmemiştir (29).

Sonuç olarak, PPI genel olarak iyi tolere edilen, düşük yan etkilere sahip ilaçlar olmalarına rağmen mutlak endikasyon dahilinde kullanılmasına özen gösterilmelidir. İnfant ve çocuklarda uzun süre tedavi verildiğinde ortaya çıkabilecek yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklarda PPI kullanımı ile ilgili yeni ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Barron JJ, Tan H, Spalding J, et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:421-7.
2. Romano C, Chiaro A, Comito D, et al. Proton pump inhibitors in pediatrics: evaluation of efficacy in GERD therapy. *Curr Clin Pharmacol* 2011; 6:41-7.
3. Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127:925-35.
4. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15:119-31.
5. SDI Vector One: National [database online]. Years 2002-2009. Updated March 2010. Accessed March 2010.
6. SDI Total Patient Tracker [database online]. Year 2009. Updated March, 2010. Accessed March 2010.
7. IMS Dataview MAT/6/2012 verisi.
8. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25:333-40.
9. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract* 2005; 59:31-4.
10. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 2001; 23:116-7.
11. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301:2120-8.
12. Khara HS, Pitchumoni CS. Proton pump inhibitors: A better prescription is needed. *J Clin Gastroenterol* 2009; 6:597-8.
13. Khoshoo V, Edell D, Thompson A, et al. Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation? *Pediatrics* 2007; 120:946-9.
14. Shin JM, Munson K, Vagin O, et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch* 2009; 457:609-22.
15. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors—emphasis on rabepazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(Suppl 3):27-36.
16. Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:S12-6.
17. Zhang W, Kukulka M, Witt G, et al. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants. *Pediatr Drug* 2008; 10:265-74.
18. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49:498-547.
19. Kim KA, Kim MJ, Park JY, et al. Stereoselective metabolism of lansoprazole by human liver cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:1227-34.
20. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:963-78.
21. Omari T, Lundborg P, Sandstrom M, et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 155:222-8.
22. Orenstein SR, Hassal E. Infants and proton pump inhibitors: tribulations, no trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:395-8.
23. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:8-14.
24. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. National history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109:1061-7.

25. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, et al. Double-blind placebo controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003; 143:219-23.
26. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 154:514-20.
27. Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy S, et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1 through 11 months with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:609-18.
28. Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, et al. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:41-4.
29. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008; 53:385-93.
30. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117:817-20.
31. Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, et al. Esomeprazole for the treatment of erosive esophagitis in children: an international, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind (for dose) study. *BMC Pediatr* 2010; 10:41.
32. Tammara BK, Sullivan JE, Adcock KG, et al. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through <6 years with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:541-50.
33. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1278-95.
34. Nwokolo CU, Smith JT, Gavey C, et al. Tolerance during 29 days of conventional dosing with cimetidine, nizatidine, famotidine or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4:29-45.



**FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)**

Kendisini başkalarının kurtarmasını bekleyen kişiler yalnızca kölelerdir.