

**BİLİM KENDİ YANLIŞINI DÜZELTEREK İNSANA ÖRNEK OLUYOR...
İNSAN DA KENDİ YANLIŞINI KENDİSİ DÜZELTMELİDİR.**

Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği Konusundaki Yeni Bilimsel Veriler!

Prof. Dr. Ali ÖZDEN

Proton pompa inhibitörlerinin ilk temsilcisi Omeprazol 1988'de piyasaya çıkarak yeni bir mucizenin daha yaşanmasına yol açmıştır. H⁺/K⁺ ATPazı inhibe eden proton pompa inhibitörü (PPI) ile midede asit salınımını mükemmel şekilde inhibe ederek asitle ilgili mide (ülser), özofagus hastalıklarını, (GÖRH, Barret's) Zollinger Ellison Sendromu (ZES), dyspepsi tedavisi sağlanmıştır. PPI'lar aynı zamanda nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlara ve Aspirin'e bağlı yan etkilerin önlenmesinde gösterdiği başarı ile de gelecek için umut vermiştir.

PPI'lar ilk 25 yılında başarıları da beraberinde getirmiştir. Dünya Sağlık Teşkilatının; dünyada en çok kullanılan ilaçlar listesinde ilk üç arasında yer alan PPI'lar güvenilir ilaçlar listesinde ön sırada yer almışlardır.

PPI'lar hekimler tarafından reçete edildiği gibi gelişmiş bazı batı ülkelerinde marketlerde "OTC -over the counter" tezgâh üstünden de verilmektedir. Piyasada bulunan PPI'ların %65'inden fazlası jeneriktir. Genel olarak PPI'lar milyarlarca dolarlık bir pazar oluşturmuştur. Her gün dünyanın her yerinde milyonlarca insan PPI kullanmaktadır. PPI'lar yüksek güvenirlikleri nedeniyle uzun süre kullanım için de ruhsatlandırılmıştır. İngiltere'nin PPI'lara yılda 500 milyon TL'den fazla ödeme yaptığı unutulmamalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 113 milyon reçete yazılmaktadır. Dolar bazında yaklaşık 14 milyar harcama yapılmaktadır. Bazı

değerlendirmelere göre kullanılan ilaçların %70'i endikasyonsuz kullanılmaktadır.

Kısa süreli PPI (2-4 hafta) kullanımında (peptik ülser, gastro-özofageal reflü, özofajitis vs.) yan etkiler hem önemsiz hem de az görülür. Bunlar baş ağrısı, ishal, kabızlık, bulantı, karın ağrısı, deri döküntüsü, baş dönmesidir.

Kronik asit ve pepsinle ilişkili hastalıklarda PPI'ların uzun süre kullanımına bağlı ciddi yan etkilerin ortaya çıkabileceğini yeni araştırmalar ortaya koymaktadır. Uzun süre PPI kullanımını gerektiren asitle ilişkili kronik hastalıklarda [gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser, Barrett, yoğun bakım ünitesinde stres ülseri, Zollinger-Ellison Sendromu, NSAI ve Aspirine bağlı yan etkilerin önlenmesinde] yan etki riski artmaktadır. PPI'ların özellikle 65 yaş sonrası uzun süre kullanılması mortalite ve morbiditeyi etkileyecek yan etkilerin oluşmasına yol açmaktadır. PPI'lar uzun süre yüksek doz kullanılıncaya iatrojenik hipoklorhidri ve hipergastrinemi gelişir. Bu da paryetal hücrelerde ve enterochromaffin-like hücrelerde hiperplaziye yol açmaktadır. Bu nedenle rebound asit hipersekresyonu görülmektedir. Uzun süre PPI kullananlarda, özellikle 65 yaş üstünde olanlarda; *Clostridium difficile* enfeksiyonu, kemik kırığı, akut interstisyel nefrit, yaşlılarda mortalite artışı, pnömoni, hipomagnezemi, Vitamin B₁₂ yetersizliği, rebound hipersekresyon, gastrik polip, mikroskopik kolitis, demir eksikliği, kronik böbrek hastalığı (%20), kronik kalp hastalığı, demans geliştiği bildirilmektedir.

İlaçlar Arası Geçimsizlik (Etkileşim)

PPİ'lar başka ilaçların etkisini arttırabilir.

- Amfetamine
- Aripirazol
- Benzodiazepine'ler (Xanax, Valium, Ativan)
- Carvedilol
- Cilostazol
- Citalopram
- Cyclosporin
- Dexmethyl phenidate
- Fluconazole
- Phenytoin
- Methotrexate
- Pimozide
- Raltegravir
- Tacrolimus
- Vit. K antagonistleri (Coumadine, Warfarin)
- Voriconazole

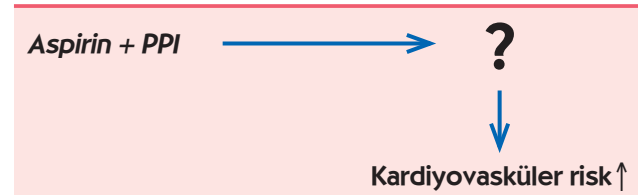
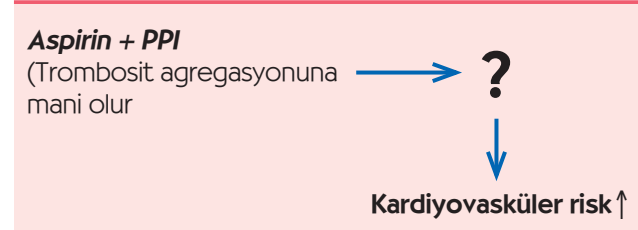
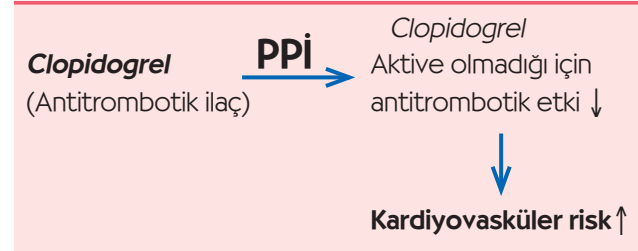
PPİ'lar başka ilaçların etkisini azaltabilir.

- Atazanavir (Reyataz)
- Bisphosphonat'lar (Fosamax)
- Cefditoren (Spectracef)
- Clopidogrel (Plavix)
- Clozapine (Clozaril)
- Dabigatran
- Dasatinip
- Delavirdine
- Erlotinib
- İndinavir
- Demir tuzları (Ferrous sulphate, ferrous gluconate, ferrous fumarate, iron)
- Itraconazole (Sporanox)
- Mesalamine (Asacol)
- Mycophenolate (Cell Cept)
- Nelfinavir (Viracept)
- Posaconazole
- Rilpivirine
- Tipranavir
- Vismodegib (Erivedge)

PPİ'lar uygun endikasyonda uygun süre kullanılırlarsa güvenilir ajanlardır. NSAİ ilaçların ve Aspirinin yan etkilerini (ülser, kanama, perforasyon) önlemek için gereksiz uzun süre kullanılırsa yan etki riski artar. PPİ'lar karaciğer CYP2C19 enzim sistemi ile aktive olan ilaçlarla birlikte kullanılırsa onların aktive olmasına engel olurlar (clopidogrel'in aktive olmasına mani olurlar).

65 yaş üstü hastalarda başka hastalıklar nedeniyle de ilaç alma durumu olması nedeniyle PPİ'lar ile geçimsizlik gelişebilir. 65 yaş üstü hastalarda uzun süre PPİ kullanımı mortaliteye yol açabilecek hastalıkların (koroner kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, demans vs.) ortaya çıkma riskini artırır. PPİ'lar özellikle bakımevleri ve huzurevlerinde yaşayan yaşlı hastalara endikasyonsuz uzun süre verilirse ciddi yan etkiler gelişebilir.

Dün Bilmediklerimiz



Myokard infarktüsü sonrası Aspirin → Yan etkiyi önlemek için PPİ verilir.

PPİ → Aspirinin biyoyararlılığını azaltır → Platelet inhibisyonunu azaltır!

→ pH ↑ İlaçların absorpsiyonunu azaltır.

Myokard infarktüsü → sonra Aspirin verilenler takip → 1 yıl → PPİ kullananlarda kardiyovasküler hastalık riski artıyor, H₂RA alanlarda artmıyor.

Charlot M, et al. BMJ 2011;342:d2690.

Koroner Kalp Hastalığı Olanların PPI Kullanımı Yeni Kalp Hastalığı Riskini Arttırır

Kalp hastalığı olanlar → PPI alırsa → Yeni kalp sorunları riski artar.

- PPI → Fare → Plazmada asimetrik dimetil arjinin (ADMA) seviyesi artar.
- ADMA normalde plazmada vardır. Protein oluşumu sürecinde oluşur. Yüksek ADMA seviyesi kardiovasküler hastalığı hızlandırır.
- ADMA → Kan damarı kasılır → Kan basıncı artar → Kalp hastalıkları riskini arttırır.
- PPI ADMA'yı yıkan enzimi [DDAH (Dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz)] bloke etmektedir.
- PPI ikinci kalp atağını provoke eder.

Ghebremariam YT, et al. Circulation 2013;128:845-53.

Gastroözofageal Reflü İlaçları Kalp Hastalığına mı Yol Açıyor?

(Heartburn Drugs Can Cause Heart Disease)

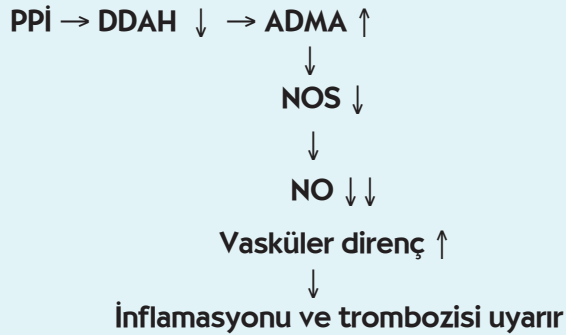
- PPI'lar dimetil arjinin dimetil aminohidrolaz (DDAH) enzimini inhibe ederler.
- Normalde DDAH enzimi asimetrik dimetil arjinini (ADMA) metabolize eder. DDAH tarafından metabolize olamadığı için endotelial hücrelerde ADMA artar (↑)
- Artan ADMA de nitrik oksit sentetazı (NOS) inhibe ederek nitrik oksit sentezini bloke eder.
- Nitrik oksit ↓ → Vasküler direnç artar → Tromboza zemin hazırlar.
- Endotelial nitrik oksit vasküler homeostazın devamlılığı için gereklidir.
- Kardiovasküler hastalıkların riski artar.

Ghebremariam YT, et al. Circulation 2013;128:845-53.

Kronik PPI Kullanımı ve Myokard İnfarktüsü

Dimetil arginin dimetilamino hidrolaz (DDAH) enzimini PPI'lar inhibe etmektedir.

DDAH; asimetrik dimetil arginin (ADMA) %80'inin temizlenmesinden sorumludur. ADMA → NOS (nitrik oksit sentetazı) inhibe eder.



- PPI'ların → ADMA'yı ↑ insanda, endotelial hücrelerde arttırdığı gösterilmiştir. Bu oran farelerde %20-30 civarındadır.
- PPI'lar genel popülasyonda myokard infarktüsü için yüksek risk faktörüdür. H₂RA'nın böyle bir etkisi yoktur.

Shah NH, et al. PLoS One 2015;10:e0124653.

Kronik PPI Kullanımında Myokard İnfarktüsü Riski !

Kronik PPI kullananlarda (GÖRH vs için) myokard infarktüsü geçirme riski %6 artmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklarda da ölüm riskini 2 kat arttırmıştır.

PPI → DDAH (Dimetil argininaz aktivite) inhibe eder ↓ → ADMA ↑

Nitrik oksit sentetazı inhibe eder

↓

Nitrik oksit sentez edilemez ↓↓

PPI'lar nitrik oksit sentezini bloke ederler.

Shah NH, et al. PloS One 2015;10:e0124653.

Proton Pompa İnhibitörlerine Bağlı Gelişen Mikroskobik Kolitit

PP inhibitörlerini kullananlarda mikroskobik kolitit (MK) insidansının arttığı görüşü vardır. Mikroskobik kolitit'in histopatolojik bulgusu (kollajenöz veya lenfositik kolitisi de içerir) intra epitelyal lenfosit infiltrasyonundaki artıştır.

Mikroskobik kolitit 1980'de NW. Read ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Olguda kronik sulu diyare, normal radyolojik ve normal endoskopik görünüm ile kolon mukozasındaki mikroskobik normal dışı bulgular mevcuttu. Mikroskobik kolitit deyimi bugün kollajenöz kolitit ve lenfositik kolitisi altına alan şemsiyedir. Hem kollajenöz hem de lenfositik kolitide intra-epitelyal CD⁸+T lenfositleri artmıştır. Yüzeysel epitel hücrelerinin %20'sinden fazlasında bu tablo görülür. Bu bulgular yüzeysel epitelyal hasar ve değişik derecede lamina propriada inflamatuvar infiltrasyonla birliktedir. Kollajen kolitide ayrıca 10 mikrometre'yi aşan subepitelyal kollajen band oluşumu izlenir. Bu patojenik bulgu patognomonik değildir. Kolonun değişik inflamatuvar durumlarında da görülür.

Kronik diyare nedeniyle tetkik edilen orta ve ileri yaş olgularının %13'ünde mikroskobik kolitit saptanmıştır. Bu oran genel olarak %10-30 arasındadır. Pardi ve arkadaşları 1998-2001 yılları arasında Minnesota'da yaptıkları çalışmada kollajen kolitit'in insidansının 100.000'de 7,1, lenfositik kolitit için de 12,6 olduğunu ortaya koymuşlardır. Prevalans %0,2'dir. Neden bilinmemekte ise de hipotezler vardır. Kolonik permeabilite bir nedenle arttığı için luminal antijenler lamina propriaya geçerek immün yanıtın ve inflamatuvar reaksiyonun oluşmasına neden olurlar. Çevresel faktörler olarak; ilaçlar vs. tetiği çeken nedenler ya da sebeplerdir. Bu ilaçlar NSAİ ilaçlar,

selektif seratonin geri alım inhibitörleri (SSRIs), bifosfonatlar, betablokerlar, statinler ve PP inhibitörleridir. PPI'ların hepsi suçlu bulunsa da öncelikle lansoprazola bağlı olgu sayısı daha yüksektir. Dünya'da en çok kullanılan ilaçlardan biri olması nedeniyle de PPI'lar tetiği çeken faktör olarak ön sırada yer almaktadır.

PPI'ların mikroskobik kolitit (MK) etyopatogenezindeki rolü tam açıklığa kavuşmamıştır. H⁺/K⁺ ATP yalnız gastrik epitelde değil kolon epitelinde de vardır. Kolonda tüm vücut K homeostatizisinde rol oynar.

Kolonik proton pompasının inhibe edilmesi lokal elektrolit dengesini bozabilir. Kolonik asidifikasyonun da rolü olabilir. H⁺/K⁺ ATPaz dışı proteinlerin de PPI için hedef olabileceği tartışılmaktadır. Omeprazol, lansoprazol düz adalede gevşemeye yol açarken kontraktıl aktiviteyi de inhibe etmektedir. PPI'lar tight junction'lara etki ederek fonksiyonları bozar, paraseküler permeabilite artar, luminal antijenik faktörler kolayca lamina propriaya geçerek immün yanıtı oluştururlar. Paraseküler permeabilitenin artışı diyarenin de oluşmasına yol açar. PPI'lar tight junction ve paraseküler permeabiliteyi bozarak MK'e yol açarlar.

PPI'lar H⁺/K⁺ ATPazı inhibe ederek kolonda mikrobiyal çoğalmayı inhibe ederler. Birçok bakteri Hp, S. pneumonia, C. albicans (fungi) plazma membranında H⁺/K⁺ ATPaz içerirler. İntestinal pH'ın artması (yoğun asit supresyonu) konakçının savunma sistemini bozar ve enterik enfeksiyonlara yatkınlık gelişir (Shigella, Salmonella, Yersinia, Clostridium difficile). Birçok bilim adamı PPI'ların direkt olarak enfeksiyonlarda sorumlu olduğunu düşünmektedirler.

Mikroskopik kolitis konusunda yapılmış birçok çalışmanın sonuçlarını ele alırsak bu sonuçlar başka çalışmalarla çatışsa da genel görüş, mikroskopik kolitis kansız sulu kronik diyaredir. Son 10 yılda mikroskopik kolitis görülme oranı artmıştır. Oral budenoside tedavisi ile olguların yaklaşık %80'inde başarılı sonuç elde edilmektedir. Fakat tedavi kesilince olguların %60'ında nüks görülmektedir. Bu hastalığın etyoloji ve patogenezinin açıklığa kavuşması için yoğun araştırmaya gerek vardır. Son 20 yılda, bazı ilaçların yaygın şekilde kullanılması sonucu ortaya çıkan gastrointestinal kanaldaki bozukluklar sonucu gastrointestinal bariyeri aşan antijenik faktörlerin yarattığı immünolojik yanıt ya da bizzat bariyeri bozan ajanların uyarısı ile ortaya çıkan immünolojik cevaplar gündeme getirilmiştir.

Bu kronik rahatsızlıkta remisyon ve eksaserbasyon olmasına rağmen bazı olgularda sinsi sessiz bir tablo da görülebilir. Eti-

yolojide ilaçların (PPI, NSAİ, SSRI, statinler) yanı sıra enfeksiyöz ajanların, toksinlerin, luminal antijenlere karşı immün sistemi anormal şekilde aktive ettikleri ileri sürülmektedir. PPI, NSAİ, SSRI'ların mikroskopik kolitis gelişimini indüklediğini gösteren veriler bildirilmektedir. PPI'lar karaciğerde Cytochrome P450 (CYP) 2C19 tarafından metabolize edilir. Ayrıca CYP3A4 de önemli rol oynar. CYP2C19 polimorfizmi nedeniyle Asya'da zayıf-az metabolizma edilmesi %13-30'dur. Beyaz ırkta ise %3-6'dır. Zayıf metabolize edenlerde PPI'ların plazma seviyesi yüksek kalırken hızlı metabolize edenlerde düşüktür. Bu polimorfizmin de mikroskopik kolitiste rolü olduğu bildirilmektedir. Bunun tersi de gündemdedir, hızlı metabolize edenler özellikle CYP2C19 17 allel (İsveç'de %18, Çin'de %4) çok hızlı olarak PPI metabolize olduğu için ortaya çıkan substratların sorumlu olabileceği de ileri sürülmüştür.

PPI'lar ve Demans

- Epidemiyolojik araştırmalar, hayvan araştırmaları, PPI'ların demans gelişimi için risk faktörü oluşturduğunu ortaya koymuştur.
- Yaşlılarda demans riskini arttırmamak için PPI'dan uzak durulmalıdır.
- Laboratuvar çalışmaları PPI'ların beyinde amyloid beta-peptid birikimine yol açtığını ortaya koymaktadır.

Haenisch B, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2015;265:419-28.

PPI Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Giriş

- Mide asidi; asit duyarlı mikroorganizmaları öldürür.
- Gastrik pH yükselince buna bağlı olarak;
 - Mide boşalması gecikir.
 - Mide mukus viskozitesi azalır.
 - Bakteriyel translokasyon artar.
 - Flora değişir.

Barsak enfeksiyonları

- PPI'ların invitro çalışmalarda nötrofil fonksiyonlarını bozduğu, bu nedenle endotelial hücrelere adezyonda ve bakterisidal yeteneğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.
- PPI'lar nötrofil fagositozunda ve fagolizozom asidifikasyonunda inhibisyona neden olurlar.
- PPI'ların asit inhibisyonu nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık yarattığını gösteren ciddi bir çalışma mevcut değildir.
- Fakat PPI'lar bir çok seviyede GIS savunma sistemini bozmaktadır. Clostridium difficile associated disease (CDAD) ve Salmonella enfeksiyonunun sık görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur.

PPI Kullanımına Bağlı En Sık Görülen Yan Etki Diyaredir

• Omeprazole 12 ay → %9.3 diyare • Pantoprazole 12 ay → %14 diyare	
Etyoloji nadiren enfeksiyöz	
• Turist diyaresi ile PPI kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır.	• Listeria için - PPI'lar risk teşkil eder.
• Salmonella (pH<3'ün altında yaşamaz) ve Campylobacter asit duyarlıdır. - PPI'lar doz ve kullanım süresine bağlı olarak risk yaratırlar.	• Giardia - Asit sensitiftir. Hipoklorhidri Giardia ve Strongyloides için risk faktörüdür.
• Kolera - Uzun süre PPI kullanımı risk teşkil eder.	• Clostridium difficile - Spor; asit rezistant - Vejetatif form, asit duyarlı
• Enterogenic Echerichia coli - Asit duyarlı mikrop.	• PPI → İnce barsak aşırı bakteri çoğalması → İBS - PPI alanlarda İBS daha sık görülür!

PPI'ların Vitamin ve Demir Metabolizması Üzerine Etkisi

• Mide suyunda Vit C konsantrasyonunu azaltır (Vit C mide suyuna aktif olarak sekrete edilir). Vit C ↓ → İntragastrik nitrit ↑
• PPI → asit ↓ → İntragastrik proteoliz ↓ → Alınan besinlerdeki B12'nin serbest hale geçmesi zorlaşır. Böylece B12 absorpsiyonu ↓ (B12 Vit R protein ve intrinsek faktör ile birleşir).
• PPI'ları zayıf metabolize eden kişilerde ve Hp enfeksiyonu olanlarda PPI'lar B12 yetmezliğine neden olabilir.
• PPI'lar non-hem demir absorpsiyonunu %50 azaltır, bu nedenle hemokromatozis de kullanılmaktadır.

PPI Kullanılmasında Ortaya Çıkan Olası Yan Etkiler

(PPI'lar ideal olmamakla birlikte oldukça güvenilir ilaçlardır. Bugün Dünya'da en çok kullanılan ilaç gruplarından birisidir.)	
Sıkça Görülen Yan Etkiler	Nadir Görülen Yan Etkiler
• Diyare • Konstipasyon • Deride döküntü • Rinit • Farenjit	• Bulantı • Baş ağrısı • AST ↑ • Na ↓ • Lökosit, GGT'de değişiklik
• Bakteriyel aşırı çoğalma - PPI - BAÇ - İBS • Enterik enfeksiyonlara eğilim (Salmonella vs.) • Clostridium difficile associated diarrhoea • Pnömoni • Vit B12, Ca, Fe absorpsiyon bozukluğu • Kemik kırıkları (kalça, kol, bacak)	

Uzun Süreli PPI Kullanılmasında Ortaya Çıkan Olası Yan Etkiler

(PPI'lar ideal olmamakla birlikte oldukça güvenilir ilaçlardır.
Bugün Dünya'da en çok kullanılan ilaç gruplarından birisidir.)

Olası Diğer Yan Etkiler

<ul style="list-style-type: none">Hipergastrinemi<ul style="list-style-type: none">Olguların %10-30'unda ECL hücre hiperplazisiGastrik carcinoid - CaOlguların %20-30'unda gastrin seviyesi >500 mg/L (normalin 6 katı)	<ul style="list-style-type: none">Teratojenik etkileri yokÇocuklarda da güvenle kullanılmaktaPPI'lar ve clopidogrel, aspirin sitokrom P450 sistemi ile CYP2C19, CYP3A4 ile metabolize olurlar.Mikroskopik kolitis
<ul style="list-style-type: none">Rebound asit sekresyonu	<ul style="list-style-type: none">Demans
<ul style="list-style-type: none">Atrofik gastritis - intestinal metaplazi	<ul style="list-style-type: none">Koroner kalp hastalığı
<ul style="list-style-type: none">Fundik polipler	<ul style="list-style-type: none">Kronik böbrek hastalığı
<ul style="list-style-type: none">Akut interstisyel nefrit	<ul style="list-style-type: none">Uzun süre PPI kullanımının, vasküler sistemde yarattığı olumsuzluklar nedeniyle, endotelial yaşlanmayı (aging) hızlandırdığı bildirilmektedir. Uzun süre PPI kullanımında lisosomal fonksiyon, proteostasis bozulması, oksidatif stress ve reaktif oksijen radikallerinde artış görülür. NO sentetaz aktivitesi bozulur, endotelial disfonksiyon, telomer uzunluğunda azalma izlenir. Angiogenesis ve hücre proliferasyonunda bozulma da bu olayları izler. Böylece endotelial yaşlanma hızlanır. Bu veriler mide dışı H/P ATPaz pompası mevcudiyetini hızla gündeme taşımaktadır.
<ul style="list-style-type: none">Akut pankreatitis	
<ul style="list-style-type: none">Myopathie, polymyositis	
<ul style="list-style-type: none">Anaflaksi	
<ul style="list-style-type: none">Gebelikte PPI ve H₂RA kullanılırsa atopi, asthma riski ↑	
<ul style="list-style-type: none">Akut koroner sendrom tanısıyla taburcu olan olgulara PPI + clopidogrel verince olumsuzluklar (ölüm, yeniden hastaneye yatma vs) yalnız clopidogrel verilenlerden daha fazladır. Muhtemelen PPI'lar clopidogrel'in antiplatelet etkinliğini azaltmaktadır.	

PPI'nın Geleceği Ne Olacak?

- Proton pompa inhibitörleri 20. yüzyıldaki mucizevi buluşlardan biridir.
- Dünyada en çok kullanılan ilaçlardan biridir.
- PPI'ların %40-70'i gereksiz kullanılmaktadır.
- PPI'ların kısa süre (2-4 hafta) kullanımında yan etki riski azdır.
- PPI'ların uzun süre kullanımında da yan etki riski yüksek bulunmazken son zamanlarda yapılan çalışmalar yan etki riskinin arttığını ortaya koymaktadır.
- Uzun süre PPI kullanımının, vasküler sistemde yarattığı olumsuzluklar nedeniyle, endotelial yaşlanmayı (aging) hızlandırdığı bildirilmektedir. Uzun süre PPI kullanımında lisosomal fonksiyon, proteostasis bozulması, oksidatif stress ve reaktif oksijen radikallerinde artış görülür. NO sentetaz aktivitesi bozulur, endotelial disfonksiyon, telomer uzunluğunda azalma izlenir. Angiogenesis ve hücre proliferasyonunda bozulma da bu olayları izler. Böylece endotelial yaşlanma hızlanır. Bu veriler mide dışı H/P ATPaz pompası mevcudiyetini hızla gündeme taşımaktadır.
- Özellikle yaşlılarda (>65) uzun süre PPI kullanımı kontrol altında olmalıdır.
- H₂RA ve antasitler tekrar kullanımda yer almalıdır.
- PPI ve yan etkileri konusunda ciddi araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Umeno J, Esaki M, Nuki Y, et al. Letter: lansoprazole consumption is more common in Japanese patients with collagenous colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:208.
2. Keszthelyi D, Masclee AA. Letter: lansoprazole consumption is more common in Japanese patients with collagenous colitis-authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:209.
3. Yu YH, Han DS, Choi EY, et al. Is use of PPI's related to increased intra-epithelial lymphocytes in the colon? *Dig Dis Sci* 2012;57:2669-74.
4. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1124-8.
5. Verhaegh BPM, De Vries F, Masclee AAM, et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1004-13.
6. Pascua MF1, Kedia P, Weiner MG, et al. Microscopic colitis and medication use. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2010;2010:11-19.
7. Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenirligi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2013;17:179-204.
8. Ksiadzyna D, Szlag A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:289-97.
9. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician* 2012;86:66-70.
10. Jessica F. Long term PPI use and associated complications. *Scleroderma Foundation Report* 2014.
11. Safety of long term proton pump inhibitors (PPIs). <https://www.prescqipp.info/safety-of-long-term-ppis/send/166-safety-of-long-term-ppis/1942-bulletin-92-safety-of-long-term-ppis>
12. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015;10:e0124653.
13. Winter G. PPI use increases risk of chronic kidney disease by as much as 50%. *The Pharmaceutical Journal* Vol 296, No 7885.
14. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690.
15. Kling J. Pneumonia may be worsened by acid suppressive therapy. *Medscape* <http://www.medscape.org/viewarticle/835533>.
16. Haenisch B1, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419-28.
17. Corleto VD, Festa S, Di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:3-8.
18. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor a symmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013;128:845-53.
19. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, et al. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Brief UltraRapid Communication*. CIRCRESAHA.116.308807. Published online before print May 10, 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308807.



CONFUCIUS
(MÖ 551-MÖ 479)

Bir şeyi bildiğin zaman, onu bildiğini göstermeye çalış.
Bir şeyi bilmiyorsan, onu bilmediğini kabul et.
İşte bu bilgidir.