T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GASTROPROTEKTİF AJAN KULLANIM SIKLIĞI VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mert ÇAKIR

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2025

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GASTROPROTEKTİF AJAN KULLANIM SIKLIĞI VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mert ÇAKIR

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU

ESKİŞEHİR
2025

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Gastroprotektif Ajan Kullanım Sıklığı ve Yan Etki Değerlendirilmesi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 19/03/2024 tarihinde, 22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr Mert ÇAKIR'a ait "Gastroprotektif Ajan Kullanım Sıklığı ve Yan Etki Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……..

Jüri Başkanı Prof. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Uğur BİLGE
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğretim Üyesi Yasemin SAĞLAN
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU'na, tezin zamanlamasının planlanmasındaki katkılarından ötürü Dr. Necla Hidayet GÖKÇE'ye, verdiği değerli tavsiyelerden ötürü ağabeyim Dr. Bilal ÇAKIR'a ve bana desteğini hiç esirgemeyen annem ve babam Yasemin ÇAKIR ve Dr. Sabri ÇAKIR'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Çakır M. Gastroprotektif Ajan Kullanım Sıklığı ve Yan Etki Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2025. Mide koruyucu ilaçlar başta proton pompa inhibitörleri (PPİ'ler), histamin tip-2 reseptör antagonistler (H2RA'lar) ve antiasitler olmak üzere toplumda çeşitli endikasyonlarla çok sık kullanılan ilaçlardandır. Genelde güvenli kabul edilmekle beraber özellikle PPİ'lerin uzun süreli kullanımı çeşitli hastalık ve bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran 175 gönüllüye yöneltilen anket sorularıyla mide koruyucu kullanım sıklığını, ayrıca mide koruyucu kullanımıyla kronik rahatsızlıklar ve en sık görülen mide koruyucu yan etkileri arasındaki ilişkileri bulmayı amaçladık. Ayrıca mide koruyucu spesifik yan etkileri keşfetmeye çalıştık. Çalışmamızda gönüllülerin %28,6'sı herhangi bir mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. En sık kullanılan mide koruyucu ilaç pantoprazoldür (%36) ve onu esomeprazol(%24) takip etmektedir. En sık görülen mide koruyucu ilaç kullanım endikasyonu %38 oranıyla nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı ve dispepsidir. Hipertansiyon, kalp-damar hastalığı ve osteoporoz mide koruyucu kullanımıyla pozitif ilişkili bulunmuştur(p değerleri sırasıyla 0,05 , 0,006 ve 0.021). Pantoprazol kullanımı kabızlık ve baş dönmesi şikâyetleriyle pozitif ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,025 ve 0,002). Ayrıca pantoprazol kullananlarda gaz şikâyeti ve şişlik esomeprazol kullananlara kıyasla istatiksel açıdan anlamlı daha sık olarak görülmektedir (p=0,024). Bu sonuçlar eşliğinde kabızlık, gaz şikâyeti ve şişkinlik, baş dönmesi yakınmaları olan hastalarda uygun endikasyonda pantoprazol başlamak yerine başka bir PPİ grubundan ilaç ya da bir H2RA başlayabiliriz. Çalışmamızda mide koruyucu kullanan hastaların yaklaşık %85'inin PPİ kullandığını düşündüğümüzde osteoporoz, hipertansiyon ve kalp-damar hastalığı bulunan veya bu hastalıkları geliştirme açısından çok sayıda risk faktörü bulunan hastalarda uygun bir endikasyonda PPİ yerine daha güvenli olan H2RA'ları deneyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Proton Pompa İnhibitörleri, Histamin H2 Antagonistleri, Kronik Hastalık

ABSTRACT

Cakir M. Prevalence of Drugs for Acid-Related Disorders Usage and Side Effect Assessment. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Family Medicine Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2025. Acid suppressant drugs, mainly proton pump inhibitors (PPIs), histamine type-2 receptor antagonists (H2RAs), and antacids, are among the very frequently used medications in society for various indications. Although generally considered safe, the long-term use of PPIs, in particular, has been associated with various diseases and disorders. In our study, we aimed to determine the frequency of acid suppressant drug use through survey questions directed at 175 volunteers who visited the Eskişehir Osmangazi University Family Medicine Polyclinic, and also to find the relationships between gastroprotective drug use and chronic diseases, the most common acid suppressant drug side effects. We also attempted to discover side effects specific to individual acid suppressant drugs. In our study, 28.6% of the volunteers used a gastroprotective drug. The most frequently used acid suppressant drug is pantoprazole(%36), followed by esomeprazole(%24). The most common indication for acid suppressant drug use is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and dyspepsia, both at a rate of 38%. Hypertension, cardiovascular disease, and osteoporosis were found to be positively associated with acid suppressant drug use (p-values 0,05 , 0,006 , and 0,021 respectively). Pantoprazole use was found to be positively associated with complaints of constipation and dizziness (p-values 0.025 and 0.002, respectively). Furthermore, gas complaint and bloating are seen significantly more frequently in pantoprazole users compared to esomeprazole users (p=0.024). In light of these results, for patients with complaints of constipation, gas, bloating, and dizziness, we can initiate another drug from PPI group or an H2RA instead of starting pantoprazole, given an appropriate indication. Considering that approximately 85% of patients using acid suppressant drugs in our study use a PPI, for patients with osteoporosis, hypertension, and cardiovascular disease or those with multiple risk factors for developing these diseases, we may try the safer H2RAs instead of a PPI for an appropriate indication.

Key Words: Proton Pump Inhibitors, Histamine H2 Antagonists, Chronic Disease

İÇİNDEKİLER

		Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI		iii
TEŞEKKÜR		iv
ÖZET		v
ABSTRACT		vi
İÇİNDEKİLER		vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ		viii
ŞEKİLLER DİZİNİ		x
TABLOLAR DİZİ		xi
1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Gastroprotektif Ajanlar	3
2.1.1.	Genel Bakış	3
2.1.2.	Sınıflandırma	6
2.1.3.	Endikasyonlar	13
2.1.4.	Yan Etkiler	23
2.2.	Gastroprotektif Ajan Kullanımı ile İlişkili Durumlar	26
2.2.1.	Kronik Hastalıklar	26
2.2.2.	Yaşam Stili ve Alışkanlıklar	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.	İstatiksel Analiz	32
4.	BULGULAR	34
4.1.	Tanımlayıcı Bulgular	34
4.2.	Analitik Bulgular	41
5.	TARTIŞMA	51
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR		60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CCKBR	Kolesistokinin B Reseptörü
COX	Siklooksijenaz
CYP	Sitokrom P450
DAG	Diaçil Gliserol
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
ECL	Enterokromafin-like
EP_3	Prostaglandin EP_3 Reseptörü
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FliD	Kanca-İlişkili Protein 2 Homoloğu
H2	Histamin Tip-2 Reseptörleri
H^+	Hidrojen İyonu
HCO_3^-	Bikarbonat
H Pylori	Helicobacter Pylori
H2RA	Histamin Tip-2 Reseptör Antagonisti
HR	Hazard Ratio
GA	Güven Aralığı
G_i	İnhibe Edici G Proteini
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
G_q	G_q Proteini
G_S	Uyarıcı G Proteini
IP_3	İnositol 1,4,5-Trifosfat
K^+	Potasyum iyonu
KS	Kraniyal Sinir
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

M_3	Muskarik Asetilkolin 3 Reseptörü
MALT	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MEN1	Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
MrOs	The Osteoporotic Fractures in Men Study
MWU	Mann Whitney U Testi
N	Sayı
NO	Nitrik oksit
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OR	Odds Ratio
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SMR	Standardize Mortalite Oranı
SOF	Study of Osteoporotic Fractures
PKA	Protein Kinaz A
PLC	Fosfolipaz C
PPİ	Proton Pompa İnhibitörü
RR	Relatif Risk
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SS	Standart Sapma
SST_2	Somatostatin 2 Reseptörü
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
VKİ	Vücut Kitle Endeksi
WHI	The Women's Health Initiative
χ^2	Pearson Chi-Square testi
ZES	Zollinger-Ellison sendromu

ŞEKİLLER

Sayfa

1.1. Parietal Hücrelerin Asit Salgısını Etkileyen Yolaklar 7

TABLOLAR

		Sayfa
4.1.	Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	34
4.2.	Katılımcıların Meslekleri	35
4.3.	Katılımcıların Sağlıkla İlgili Bazı Özellikleri	36
4.4.	Katılımcılarda Bulunan Ek Hastalıkların Dağılımı	37
4.5.	Katılımcıların Son Bir Hafta İçinde Yaşadığı Şikâyetlerin Dağılımı	37
4.6.	Katılımcıların Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumu	38
4.7.	Katılımcıların Kullandıkları Mide Koruyucu İlaçların Dağılımı	38
4.8.	Katılımcıların Mide Koruyucu İlaçları Kullanım Süresi	39
4.9.	Mide Koruyucu İlaçları Doktor Reçetesi ile Kullanma Durumu	39
4.10.	Mide Koruyucu İlaçların Kullanılma Şekli	40
4.11.	Mide Koruyucu İlaçların Kullanım Zamanları	40
4.12.	Mide Koruyucu İlaç Kullanım Endikasyonları	41
4.13.	Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumları Arasındaki İlişki	42
4.14.	Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özellikleri ve Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumları Arasındaki İlişki	43
4.15.	Katılımcıların Ek Hastalıkları ile Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	44
4.16.	Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	45
4.17.	Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Pantoprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	46
4.18.	Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Esomeprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	47
4.19.	Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Lansoprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	48
4.20.	Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Rabeprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	49
4.21.	Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Pantoprazol ve Esomeprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki	50

1. GİRİŞ

Gastroprotektif ajanlar; başlıca PPİ ve H2 antagonistleri olmak üzere toplumda en sık kullanılan ilaç grupları arasında yer almaktadır. Öyle ki Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) 2020 yılı Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu'na göre iki PPİ grubundan ilaç olan esomeprazol ve lansoprazol en çok satılan 10 ilaç içinde yer almaktadır (1). 2018 yılında Türkiye çapında aile hekimleri tarafından 65 yaş üzeri hastalara yazılan elektronik reçetelerin incelendiği bir çalışmada PPİ'ler en çok reçete edilen ilaç grubunu oluşturmuştur (2). 2016'da yayımlanan bir çalışmada Danimarka'da yetişkinlerde PPİ kullanım prevalansı %7,4 olarak bulunmuştur (3).

PPİ kullananların %1-5'i arasında baş ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı, ishal gibi yan etkiler ortaya çıksa da hangi spesifik PPİ'nin hangi primer yan etkilere yol açtığı konusunda karşılaştırmalı çalışmalar çok kısıtlıdır(4). Geçmişte en sık kullanılan gastroprotektif ajan olan H2 antagonistleri ise düşük etkinliğinden dolayı PPİ'ler tarafından yerinden edilmiş olsa da hala kullanılmaya devam edilmektedir. Bazı çalışmalar H2 antagonistlerinin PPİ'lerden daha çok yan etkiye yol açtığını göstermiştir (5-7).

2006 yılında Orta Danimarka Bölgesi'nden 21.637 kişinin katıldığı popülasyon-temelli sağlık anketinden alınan verilerin kullanıldığı kesitsel bir çalışmada; obezite, sigara içiciliği, geçmişte sigara kullanma, sağlıksız diyetle beslenme, hastanede teşhis konmuş komorbidite prevalansı yaşa ve cinsiyete göre standardize edildiğinde PPİ grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Fiziksel egzersiz seviyesi ve alkol tüketimi ise iki grupta benzer düzeylerde bulunmuştur (8).

2010 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada dahiliye servis veya yoğun bakımına yatışı yapılan 4.730 hastadan hastane ortamında PPİ veya H2 antagonisti verilen 566'sının hastane kayıtları incelenmiş ve yaklaşık %12,9'unun hastane yatışından önce PPİ veya H2 antagonisti kullandığı gözlenmiştir (9). Ülkemizde gastroprotektif ajanlar olan PPİ ve H2 reseptör antagonisti ilaçların kullanım sıklığı ile ilgili literatür taramasında bulabildiğimiz çalışmalar oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızda aile hekimliği polikliniğimize başvuran yetişkin bireylerde gastroprotektif ajan kullananlar ile kontrol grubumuz olarak kullanmayanlarda

gastroprotektif ilaçlar ile en sık görülen yan etkilerden şikâyet olanları sorgulanacaktır. Böylece hem PPİ hem H2 antagonisti hem de antiasit kullanım sıklığı değerlendirilecektir ayrıca, gastroprotektif ajan kullanan ve kullanmayan grupta gastroprotektif ajanların en sık sebep olabildiği şikâyetlerin sıklığı karşılaştırılacaktır.

Çalışmamızda mide koruyucu kullanan ve kullanmayan grupta yaşam stili ve alışkanlıklarla ilgili faktörler, çeşitli kronik hastalıklar açısından Hvid-Jensen ve ark. (8)'nın PPİ kullanan ve kullanmayan grupta bulduğu gibi farklar göreceğimizi varsayıyoruz. Çalışmamızda mide koruyucu olarak hangi etken maddenin kullanıldığını ve mide koruyucu ilaç kullanımında en sık görülen yan etkileri sorgulayacağımızdan hangi etken maddelerin hangi spesifik yan etkilerle göreceli olarak daha ilişkili olduğunu da değerlendirebileceğimizi varsayıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroprotektif Ajanlar

2.1.1. Genel Bakış

Mide asidi; peptik ülser, gastrit ve GÖRH'ü içeren midenin birçok hastalığında rol oynar. Midede bulunan asit miktarı bu hastalıkları olan kişilerde normal olsa da midedeki asit miktarını azaltmak hem mide ve bağırsaklara olan zararı tedavi etme hem de şikâyetleri rahatlatmak için önemlidir (10).

Gastrik asit veya mide asidi, mide içini döşeyen bezlerdeki parietal hücreler tarafından üretilen mide sıvısının asidik içeriği olan hidroklorik asittir. İnsanlarda mide sıvısının pH'ı 1 ile 3 arasında olup çoğu diğer hayvanın mide sıvısı pH'ından çok daha düşük olmakla beraber leşle beslenip patojenleri vücuduna almaya karşı korunmaya ihtiyaç duyan etçil hayvanların mide asidi pH'ına yakındır (11).

Asit salınımı, karışık ve göreceli olarak fazla enerji tüketilen bir süreçtir. Parietal hücreler, hidroklorik asitin midenin lümenine salgılandığı kanalikül olarak isimlendirilen yaygın bir salgı ağına sahiptir. pH seviyesi H^+/K^+ ATPaz pompasıyla sürdürülür. Parietal hücrelerinin bu süreçte kan dolaşımına bikarbonat salgılamasıyla alkali gelgit olarak da bilinen kan pH'ında geçici bir yüksekliğe neden olan hadise meydana gelir (12).

Asit, parietal hücreler tarafından midenin proksimal üçte ikilik (korpus ya da gövde) bölümünden salgılanır. Gastrik asit, pepsin ve gastrik lipaz için optimal pH yaratarak ve indirekt yoldan sekretin vasıtasıyla pankreastan bikarbonat sekresyonunu uyararak sindirime yardımcı olur.

Normalde gastrointestinal mukoza birçok farklı mekanizmayla korunur:

- Mukozal mukus ve bikarbonat (HCO_3^-) üretimi, mide lümeninden (düşük pH'lı) mukozaya (nötr pH'lı) doğru bir pH gradiyenti oluşturur. Mukus, asit ve pepsinin lümene difüzyonuna karşı bir bariyer görevi görür.
- Epitel hücreleri membran transport sistemleri ile aşırı H^+'ları lümenden ortadan kaldırır ve epitel hücrelerin sahip olduğu sıkı bağlantılar (tight junctions) H^+'ların lümenden mide duvarına doğru geri difüzyonunu engeller.

- Mukozal kan akımı, epitel katmandan salgılanmış aşırı asiti ortadan kaldırır.

Birçok büyüme faktörü (epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü 1 gibi) ve prostaglandinler mukoza tamiri ve mukoza bütünlüğünün sürdürülmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Mukozal savunmaya müdahale eden faktörler (özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve Helicobacter pylori enfeksiyonu) gastrit ve peptik ülser hastalıklarına yatkınlığa yol açar.

NSAİİ hem mide içindeyken yaptıkları hem de kana karıştıktan sonraki etkileriyle mukozal inflamasyon ve ülser oluşumuna (bazen gastrointestinal kanamanın eşlik ettiği) yol açar. Siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe edip prostaglandin üretimini engelleyerek NSAİİ, gastrik kan akışını ve mukusu azaltır ve aynı zamanda hücre yenilenmesi ile çoğalmasını da azaltır. Aynı zamanda, NSAİİ zayıf asit olduğundan ve mide pH'ında iyonlarına ayrışmadığından; NSAİİ, mukozal tabaka boyunca serbestçe gastrik epitel hücrelerinin içine difüzyonla yayılır. Burada H^+'lar hücrelerde NSAİİ'lerden açığa çıkar ve bu epitel hücrelere zarar verir. Midede prostaglandin üretimi COX-1 izoformunu içerdiğinden, selektif COX-2 inhibitörü olan NSAİİ'lerin diğer NSAİİ'lerden daha az gastrik yan etkisi bulunmaktadır (13).

Asit Salınımı

Normal bir insan midesi günde 1,5 litre mide sıvısı üretir (14). Mide sıvısı; hidroklorik asit (mide asiti), gastrik lipaz ve pepsinojeni içeren mide bezleri salgılarının karışımıdır (15).Mide asiti salınımı birçok aşamayla gerçekleşir. Klor ve hidrojen iyonları parietal hücrelerin sitoplazmalarından ayrı olarak salgılanır ve kanalikülde birleşirler. Karbonik anhidraz enzimi karbonik asit oluşturmak için karbondioksit ve su arasındaki reaksiyonu katalizler. Bu asit, hemen hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrılır. Hidrojen iyonları hücreyi, H^+/K^+ ATPaz antiporter pompalarıyla terk eder.

Yemekler arasında 10mEq/sa'ten daha az olacak şekilde az miktarlarda mide asitinin bazal salınımı gerçekleşir. Bir öğünü sindirebilmek için asit salınımı hızını artıran üç farklı faz vardır.

1.Sefalik faz: Toplam mide asit salınımının yüzde 30'u gıda yeme beklentisi veya gıdanın kokusu ya da tadıyla uyarılır. Bu sinyal, beynin daha yüksek merkezlerinde vagus siniri (X. Kraniyal Sinir (KS)) aracılığıyla gerçekleşir.

2.Gastrik faz: Bir öğün için gerekli asitin yaklaşık yüzde 60'ı bu fazda salınır. Asit salınımı midenin genişlemesi ve gıdada bulunan amino asitlerle uyarılır.

3.İntestinal faz: Kalan %10 asit, kimus ince bağırsağa ulaştığında salgılanır ve salınımı ince bağırsak genişlemesi ve amino asitler tarafından uyarılır. Duodenal hücreler; gastrini etkilemeden parietal hücreler üzerine etki eden entero-oksitinin salgılar (12).

Asit Sekresyonunun Düzenlenmesi

Mide asiti üretimi hem otonom sinir sistemi hem de çok sayıda hormonla düzenlenir. Vazoaktif intestinal peptit, kolesistokinin ve sekretin asit üretimini engeller.

Midede gastrik asit üretimi pozitif regülatörler ve negatif geribildirim mekanizmalarıyla sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu sürece dahil dört tip hücre bulunmaktadır: parietal hücreler, G hücreleri, D hücreleri ve enterokromafin-like hücreler (ECL). Bunun yanında, vagus siniri (X. KS) ve sindirim sistemi içindeki intramural sinir pleksusu da asit sekresyonunu önemli oranda etkiler.

Midedeki sinir uçları iki uyarıcı nörotransmitter salgılar: asetilkolin ve gastrin salıcı peptit. Asetilkolinin etkisi hem direkt olarak parietal hücreler üzerinedir, hem de indirekt olarak G hücrelerinden gastrin salınımı ve ECL hücrelerinden histamin üzerinedir. Gastrin salıcı peptit ise G hücrelerinden gastrin salınmasını uyararak indirekt yoldan mide asiti salınımını uyarır. Gastrin parietal hücreler üzerinde kolesistokinin B reseptörü (CCKBR)ne bağlanarak direkt olarak asit salınımını uyarabilir veya indirekt yoldan kan dolaşımında bulunan gastrin, midenin gövdesinde bulunan ECL hücrelerinden histamin salınımını tetikler. Histamin parietal hücreleri; bu hücrelerin histamin-2 (H2) reseptörleri vasıtasıyla uyarır (12,13,16).

Histaminin salınımı, midede mide asitinin salgılanmasında en önemli pozitif regülatör mekanizmadır. Salınımı, gastrin ve asetilkolin tarafından uyarılırken somatostatin tarafından inhibe edilir.

Asit salgılanmasıyla düşen pH, antral D hücrelerinden somatostatin salınımına neden olur. Somatostatin de gastrin salınımını engeller (negatif geribildirim) (12).

Asit salgılanmasını etkileyen hücre içi yolaklardan bahsedecek olursak; çeşitli hormon ve nörotransmitterler G proteini kenetli reseptör sinyal yolaklarıyla parietal hücrelerde bulunan H^+/K^+ ATPaz üzerinden mide asiti salınımını değiştirir. Histamin; H2 reseptörlerine bağlanarak uyarıcı G proteini (G_s) proteinini aktive eder. Bunun üzerine artan adenilil siklaz aktivitesi siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini artırır. Artan cAMP; Protein Kinaz A (PKA)'yı aktive eder. PKA; H^+/K^+ ATPaz'ı fosforile ederek aktive eder ve neticede asit salınımı artırılır.

Somatostatin, somatostatin 2 reseptörüne (SST_2); prostaglandinler ise prostaglandin EP_3 reseptörüne (EP_3) bağlanır. Bundan sonraki hücre içi yolaklar ikisi için ortaktır ve şu şekilde ilerler: İnhibe edici G proteini (G_i) aktive edilir. Bunun üzerine inhibe edilen adenilil siklazdan dolayı cAMP seviyeleri düşer. Azalan cAMP; PKA'yı inhibe eder. Defosforile konuma geçen H+/K+ ATPaz inhibe olur ve asit salınımı azalır.

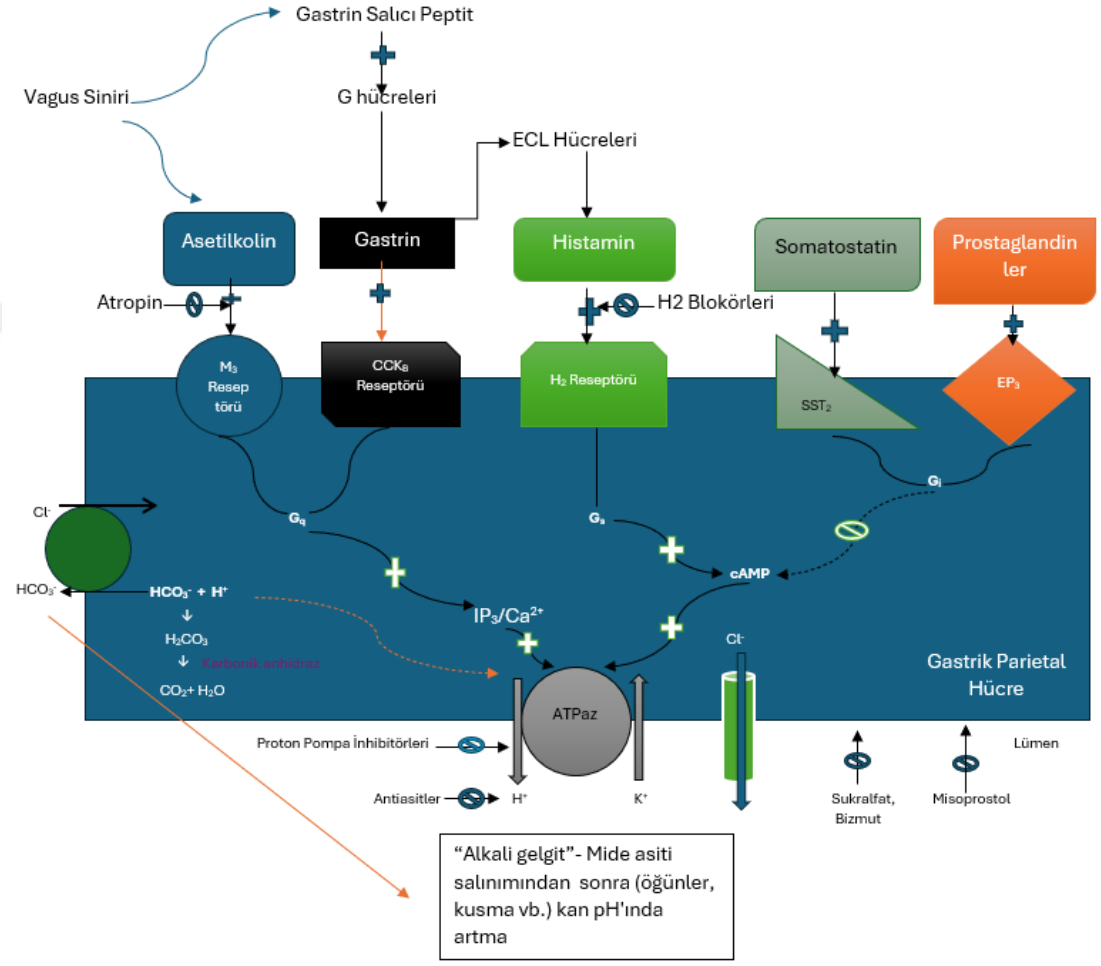
Asetilkolin muskarinik asetilkolin 3 reseptörüne (M_3); gastrin CCKBR'ye bağlanır. Bundan sonraki hücre içi yolaklar ikisi için ortaktır ve şu şekilde ilerler: G_q proteini aktive edilir. Bunun üzerine artan fosfolipaz C (PLC) aktivitesi sonucu spesifik bir membran fosfolipiti parçalanarak diaçil gliserol (DAG) ve inositol 1,4,5-trifosfat (IP_3) konsantrasyonları hücre içinde artar. IP_3, endoplazmik retikulumdan sitoplazmaya kalsiyum salınımına yol açar. Hücre içinde artan kalsiyum kalmoduline bağlanır ve H+/K+ ATPaz'ı aktive edip asit salınımını artırır (16). Anlatılan bu yolaklar Şekil 1.1'de gösterilmiştir.

2.1.2.Sınıflandırma

Antiasitler, histamin H2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörlerini içeren üç ana mide koruyucu ilaç bulunmaktadır. Kısa etkili antiasitlerden en uzun süre asit baskılama özelliğine sahip olan PPİ'leri içeren mide koruyucu ilaç gruplarının görevi; gastrik pH'ı farklı mekanizmalar ve farklı etki süreleriyle yükseltmektir. Asitle ilişkili bozuklukları tedavi etmede kullanılan diğer ilaçlar sukralfat, bismut ve prostaglandin analoglarını içerir. Güncel tedavi rehberleri

asitle-ilişkili hastalıklar için mide asitini azaltmak amacıyla ilk aşamada PPİ ile tedaviyi öneriyor (17).

Proton Pompa İnhibitörleri



Şekil 1.1. Parietal Hücrelerin Asit Salgısını Etkileyen Yolaklar

Proton pompa inhibitörleri midede parietal hücrelerin H+/K+ ATPaz proton pompasını geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek işlev görür. Vücut, geri dönüşümsüz olarak inhibe edilmiş proton pompalarının yerine yenilerini sentezleyerek mide asiti üretimini aşama aşama önceki durumuna döndürür (18).

PPİ'ler, benzer etkileri fakat başka bir etki mekanizması olan bir ilaç grubu olan H2 antagonistlerinin yerine geçmiştir ve antiasitlerin yoğun kullanıldığı dönemi bitirmiştir (19). Bir potasyum-rekabetçi asit inhibitörü olan revaprazan Kore'de PPİ'ye alternatif olarak pazara sunulmuştur. Revaprazan ve PPİ'lerden daha hızlı ve

daha uzun süren etkiye sahip daha yeni bir potasyum-rekabetçi asit inhibitörü olan vonoprazan, Japonya (2013), Rusya (2021) ve ABD'de (2023) pazara sunulmuştur.

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) reçetesiz alınabilen PPİ'lerin bir yıl süresince üçten fazla 14 günlük sürelerde kullanılmamasını tavsiye etmiştir (20). PPİ'ler sıklıkla gerektiğinden daha uzun süre boyunca kullanılırlar. Hastaneye yatırılan veya aile hekimliği kliniğine gelen hastaların yaklaşık yarısında PPİ'lerin uzun süre kullanımı için kayıt altına alınmış bir sebep yoktur (21). Bazı araştırmacılar, PPİ'lerin uzun süreleri kullanımının etkililiğine yönelik az kanıt olması göz önüne alındığında, ilaç maliyeti ve hasta zararı potansiyelinin; klinisyenlerin çoğu hastada PPİ kullanımını kesmeyi düşünmesi gerektiği anlamına gelebileceğini inanıyor (22).

Asit üretimindeki son basamağı hedef alması ve geri dönüşümsüz olarak inhibisyon özellikleriyle PPİ'ler, H2 antagonistlerinden önemli derecede daha etkilidirler ve mide asitini %99'a varan oranlarda azaltırlar (23). PPİ'ler inaktif formda vücuda verilir. İnaktif formu elektriksel yük açısından nötrdür (lipofilik) ve rahatça parietal hücre kanaliküllerinden hücre içi asidik ortama geçer. Asidik ortamda inaktif ilaca proton eklenir ve aktif formuna dönüşür. Aktif form da kovalent bağıyla ve geri dönüşümsüz olarak mide proton pompasına bağlanıp onu inhibe eder.

Farmakokinetikten bahsedecek olursak, mesela omeprazolün emilimi, eş zamanlı gıda alındığında azalır (24). Ek olarak, lansoprazol ve esomeprazolün emilimi eş zamanlı gıda alımıyla azalır ve gecikir. Bununla beraber bu farmokinetik etkilerin ilacın etkinliği üzerinde önemli bir etkisi olmadığı da ifade edilmiştir (25).

Sağlıklı insanlarda, PPİ'lerin yarı ömrü yaklaşık 1 saattir fakat asit inhibisyonu süresi H+/K+ ATPaz'a geri dönüşümsüz bağlanım nedeniyle 48 saattir. Neredeyse bütün PPİ'ler Sitokrom P450 (CYP) enzimleriyle karaciğerde hızlıca metabolize olur (çoğunlukla CYP2C1P ve 3A4 ile) (26). İnhibitör kompleksin ayrışması büyük ihtimalle endojen antioksidan glutatyonun etkisine bağlıdır. Glutatyon, omeprazol sülfitin salınması ve proton pompasının reaktivasyonuna yol açar (27,28).

Ülkemizde kullanılan proton pompa inhibitörleri pantoprazol, omeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve esomeprazoldür (29). Bir proton pompa inhibitörünün diğerinden daha etkili olduğuna yönelik açık bir kanıt yoktur (30).

Histamin Tip-2 Reseptör Antagonistleri

H2 antagonistleri, bazen H2RA'lar ya da H2 blokörleri olarak da isimlendirilen, midede parietal hücrelerde H2 reseptörleri üzerinde histaminin etkisini engelleyen bir ilaç sınıfıdır (31). Bu, mide asiti üretimini azaltır. H2 antagonistleri dispepsi, peptik ülser ve GÖRH tedavisinde kullanılabilir. PPİ'ler tarafından yerlerinden edilmiştir.

Hepsinin sonu "-tidin" ile biten H2 antagonistleri, bir antihistamin çeşididir. Bununla birlikte genel kullanımda "antihistamin" dendiğinde alerjik reaksiyonları yatıştıran H1 antagonistlerinden bahsedilir. H1 antagonistleri gibi bazı H2 antagonistleri de bağlandıkları reseptörlerinin yapısal etkinliklerinden dolayı reseptör antagonisti yerine invers agonist olarak işlev görürler (32).

Simetidin olarak adlandırılan prototip H2 antagonisti şu an GlaxoSmithKline olan Smith, Kline & French'te Sir James Black tarafından 1960'ların ortalarından sonlarına doğru bir zamanda geliştrilmiştir. İlk kez 1976 yılında pazara sunulan ilaç blockbuster ilaç olarak isimlendirilen, şirketine 1 yılda en az 1 milyar dolarlık satış yapan Dünya'daki ilk ilaç olmuştur. Başta daha iyi bir yan etki profili (sonra bunun böyle olmadığı gösterilmiştir), daha az ilaç etkileşimi ve daha potent olduğu düşünülen ranitidinle başlayan diğer ajanlar, kantitatif yapı-etki ilişkilerinin kullanımıyla geliştirilmişlerdir (33). Ülkemizde ranitidin ve nizatidin son zamanlarda pasife alınmıştır. Şu an eczanelerde satılan tek H2 antagonisti famotidindir (29).

H2 antagonistlerinin etkisiyle midede ECL hücrelerinden salınan histaminin parietal hücre H2 reseptörlerine bağlanması engellenir; böylelikle gastrin ve asetilkolin gibi mide asitini artıran diğer maddelerin, H2 reseptörleri H2RA'lar tarafından işgal edildiğinde, parietal hücreler üzerindeki etkileri azalır (33). H2RA'ların mesane hastalıklarında kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Farmakokinetiğe gelecek olursak özellikle simetidin, karaciğerdeki CYP yolağı üzerinden vücudun ilaç metabolizma ve atılımı mekanizmalarının bazılarına müdahale eder. Daha sonra geliştirilen H2RA'ların CYP metabolizmasını değiştirmeleri daha az olasıdır. Ranitidin, simetidin kadar potent bir CYP inhibitörü değildir buna rağmen hala simetidinin ilaç-ilaç etkileşimlerinin pek çoğu ranitidin için de geçerlidir (varfarin, teofilin, fenitoin, metoprolol ve midazolam gibi) (34).

Famotidinin CYP sistemine ihmal edilir derecede etkisi vardır ve hiçbir ciddi ilaç-ilaç etkileşimi bulunmamaktadır (35).

Antiasitler

Antiasit, mide asitini nötralize eden ve hazımsızlık, midede hissedilen yanma, asit reflüsüne bağlı göğüste yanma şikâyetlerini rahatlatmak için kullanılan bir maddedir (36). Bazı antiasitler kabızlık ve ishalin tedavisinde kullanılmaktadır. Satılan antiasitler, alüminyum, kalsiyum, magnezyum ya da sodyumun tuzlarını içerir (37). Bazı preparatlar, magnezyum karbonat ve alüminyum hidroksit gibi iki tuzun kombinasyonlarını içerir.

Antiasitler doğrudan asit sekresyonunu inhibe etmez ve bu yüzden asit salınımını azaltan H2RA ve PPİ'lerden farklıdırlar. Antiasitler mide ülserlerinin çoğuna yol açan Helicobacter Pylori bakterisini öldürmezler (38).

Antiasitler ana olarak iki gruba ayrılır:

- Sistemik (emilen) antiasitler: Bunlar, suda çözünür ve gastrointestinal sistemden emilerek kana geçerler. Örnek: Sodyum bikarbonat, sodyum sitrat
- Sistemik olmayan (emilemeyen) antiasitler: Bunlarsa, suda çözünmez ve sistemik dolaşıma emilemezler. Sadece midede etkisini gösterirler. Örnek: Magnezyum karbonat, kalsiyum karbonat (39).

Antiasitlerin; florokinolon ve tetrasiklin antibiyotikleri, demir, itrakonazol ve prednizonu içeren birçok oral ilaçla etkileştiği bilinmektedir (40). Bu etkileşim mekanizmalarından biri olan metal şelasyonu, florokinolon ve tetrasiklinlerin emiliminin azalmasında rol oynar. Antiasitler aynı zamanda idrar pH'ında artışa yol açabilir (alkalizasyon), bu da zayıf bazların kandaki yoğunluğunu artırırken zayıf asitlerin idrarla atımını artırır (41).

Antiasitlerin mide asitine olan etkileri ve şelasyon yoluyla diğer ilaçların emilimine müdahale etmesinin azaltılmasına yönelik öne sürülen bir method da; antiasitlerle etkileştiği ilaçların oral alımı arasına en az iki saat süre konmasıdır (42). Uzatılmış-salımlı tabletler ile tabletlerin dış kaplaması erken parçalanabilir ve ilaç pH'a karşı hassassa gastrointestinal sistemden emilmeden yıkıma uğrayabilir (41).

Antiasitler, asite karşı bir bariyet görevi gören aljinik asit gibi antiasit olmayan başka etken maddelerle birlikte formüle edilebilir (38). Ülkemizde antiasitler; suyla karıştırılmak üzere toz halinde, süspansiyon halinde ve çiğneme tableti halinde bulunur (29). Ülkemizde toz halinde bulunan antiasit formulasyonları magnezyum oksit ve magnezyum hidroksiti içerir. Bu iki ilaç aynı zamanda ozmotik laksatif olarak kabızlık tedavisinde de kullanılır (16).

Ülkemizde süspansiyon halinde bulunan antiasit formulasyonları sodyum aljinat- sodyum bikarbonat-kalsiyum karbonat, sodyum aljinat-potasyum bikarbonat, sodyum aljinat-magnezyum karbonat-kalsiyum karbonat ve hidrotalsiti içerir. Tablet yerine süspansiyon kullanıldığında antiasit, daha kısa sürede etki göstermeye başlar fakat süspansiyoların etki süresi tabletlerden daha kısadır (43).

Ülkemizde çiğneme tableti hâlinde bulunan antiasit formulasyonları kalsiyum karbonat-magnezyum karbonat ve dihidroksi alüminyum sodyum karbonatı içerir. Ülkemizde bulunan bütün çiğneme tabletlerinin etken maddeleri görüldüğü gibi karbonat tuzudur. Ülkemizde bulunmasa da hidroksit tuzları da olabilmektedir. Mideye ulaştıktan sonra antiasit tuzları H+'ya bağlanır ve neticede klor tuzları, karbondioksit ve su oluşur. Bu süreç midede H+ konsantrasyonlarını azaltır ve mide pH'ını artırır (44).

Misoprostol

Misoprostol, sentetik bir prostaglandin E1 analogu olarak, FDA tarafından NSAİİ sebepli mide ülserlerinin tedavisi ve önlenmesi endikasyonu için kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca, misoprostolün uterotonik özelliği vardır ve rahim ağzının açılmasına da neden olur. Bu sebeplerden kürtaj, doğum eylemini uyarma ve postpartum kanamanın tedavisi gibi endikasyonlarla kadın doğumda da çok sık kullanılır. En sık görülen yan etkileri karın ağrısı ve ishaldir (45-46).

Amerikan Gastroenteroloji Koleji rehberlerine göre, misoprostolün gastrointestinal yan etkileri ve sık kullanım zorunluluğu kullanımını kısıtlamaktadır. Omeprazol ile tedavi, Helicobacter pylori enfeksiyonu olan ve aynı zamanda NSAİİ kullanan hastalarda tekrarlayan ülser oluşumunu etkili bir şekilde engeller. Sonuç olarak proton pompa inhibitörleri, NSAİİ ilişkili gastrointestinal hasarların tedavisi ve önlenmesinde yaygın kullanılır (47).

Misoprostol, mideden bikarbonat ve müsin (mukusun bir unsuru) salınımını artırır ve mukoza ile submukozada ödeme yol açar. Bu da, mukus tabakası ve epitel hücre tabakasından oluşan katmanın kalınlaşmasına neden olur. Böylece hidrojen iyonlarının lümenden epitel hücrelerine doğru geri kaçışı azalır ve mukozal kan akımının zarar görmesi engellenir. Misoprostol, ayrıca parietal hücreler üzerindeki prostaglandin reseptörlerine bağlanarak asit sekresyonunu azaltır. Neticede bu etkiler, mukozanın yeni hücreler üretebilme yeteneğinin korunmasına yardımcı olur (48,49).

İlacın etkisini göstermeye başlaması (mide asit salınımının engellenmesi) oral alımdan 30 dakika sonradır ve etkisi yaklaşık 3 saat boyunca sürer. Misoprostol tabletler oral olarak kullanıma sunulmuşsa da kadın doğum endikasyonları için vajinal ve rektal olarak da uygulanabilir (45).

Sukralfat

Sukralfat; gastrit, mide ülseri, GÖRH, dispepsi, radyasyon proktiti, Behçet hastalığı ülserleri, kemoterapi nedenli aftöz ülser ve stomatiti, koroziv yanıklarda striktür oluşumunun engellenmesi gibi pek çok endikasyon için kullanılabilir. Ülkemizde tablet ve süspansiyon formunda bulunmaktadır. Ama topikal olarak veya rektal olarak da kullanılabilir.

Sukralfat, midenin lümeni ile mukoza arasında koruyucu bir tabaka oluşturarak ülserleri asit ve pepsinden korur. Mukus tabakasının hidrofobikliğini, viskozitesini artırarak asite karşı mukus korumasını artırır. Ek olarak sukralfat, prostaglandin üretimini artırarak mukus üretimini artırır ve pepsin A vasıtasıyla mukus yıkımını engeller. Prostaglandin bağımlı ve bağımsız olarak mide ve duodenumdan bikarbonat üretimini artırır. Sukralfat ayrıca epidermal ve doku büyüme faktörlerini dokulara bağlar ve doku tamirini kolaylaştırır.

Sukralfatın en sık yan etkisi kullananların %10'una kadarında görülebilen kabızlıktır. Sukralfat oral olarak birlikte alındığında digoksin, levotiroksin, furosemid, kinolonlar, fosfat takviyeleri, varfarin, raltegravir gibi antiretroviraller, bisfosfonatlar gibi ilaçların serum konsantrasyonunu azaltır. Sukralfat alımı ile bu ilaçların alımı arasında en az 2 saat aralık bulunmalıdır. Antiasitlerin ve sukralfatın oral alımı arasında 15 dakikaya kadar varan bir zaman aralığı olduğunda, antiasitler

sukralfatın mide ülserlerine bağlanma yeteneğini azaltır. Sukralfat, gebelerde güvenle kullanılabilir (50).

2.1.3.Endikasyonlar

Mide koruyucu ilaçların endikasyonları aşağıda listelenmiştir:

Gastroözofajiyal reflü hastalığının tedavisi
Eroziv özofajitin (Yemek borusunun iç yüzeyinin zedelendiği iltihap) iyileştirilmesi
İyileşmiş erozif özofajitin idame tedavisi
Barrett özofagusu
Gastrit (Mide iltihabı)
Hazımsızlık (Dispepsi), mide-bağırsak gazı (flatulans), mide yanması veya kabızlık gibi şikâyetlere yönelik
Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların (Aspirin, Dikloron, Apranax, Brufen, Cycladol,Melox vb.) yol açtığı ülserlerin tedavisi veya bunlara karşı koruyucu tedavi
Zollinger-Ellison sendromu dahil patolojik hipersekretuvar durumların tedavisi
Peptik ülseri (Mide veya oniki parmak bağırsağı ülseri) nin tedavisi
Helikobakter pylori tedavisi
Stres ülseri oluşumunun önlenmesi veya tedavisi
Mide fıtığı (hiatal herni)
Obezite cerrahisi geçirmiş olma
Ağız içini kaplayan tabakanın iltihaplanması ve ağız içi yaraların tedavisinde
Safra reflüsü

Bu endikasyonlar ve bu endikasyonlarda kullanılan ilaç sınıflarından bahsedecek olursak;

GÖRH, rahatsız edici şikâyetlere ya da komplikasyonlara neden olan, istemsiz olarak mide içeriğinin yemek borusu ya da ağıza hareketi olarak, konsensus ile tanımlanmıştır (51). Medikal tedavide ilk seçenek PPİ'lerdir. H2RA'ların etkinliği PPİ'lerden daha düşüktür.Ayrıca sukralfat da GÖRH için H2RA'lara benzer etkinliğe sahiptir fakat erozif olmayan GÖRH'de etkinliği gösterilememiştir. Ek olarak hızlı şikâyet kontrolü için antiasitler kullanılabilir (52).

Erozif özofajit, GÖRH'den kaynaklanan reflü materyalinin yemek borusu mukoza bütünlüğünün bozulmasına neden olmasıyla oluşan hastalıktır (53). En belirgin şikâyetler, göğüste yanma ve yutmakta zorluktur (54). Erozif özofajitin

şiddeti Los Angeles sınıflandırma sistemi ile ölçülür. Bu sistem, endoskopik olarak görülebilen yemek borusundaki mukozal hasarı A'dan D'ye dört kategoride tanımlar. A, kısa mukus yırtıklarını tanımlarken D, yemeh borusunun mukozal çevresinin büyük kısmının etkilendiği mukozal yırtıkları tanımlar (55). Erozif özofajitin iyileştirilmesinde ilk seçenek PPİ'lerdir. Ayrıca tedavide; mukozal koruyucular (örneğin sukralfat), prokinetikler (örneğin metoklopramid), alt özofagus sfinkteri gevşemesini azaltan ilaçlar (örneğin baklofen) ve yeni geliştirilmiş potasyum-rekabetçi asit inhibitörleri kullanılmaktadır. İdame tedavisi, C ve D kategorilerinde tanı almış şiddetli erozif özofajitler için gereklidir. İdame için PPİ'ler ve potasyum-rekabetçi asit inhibitörleri kullanılmaktadır. Yeni geliştirilen bir potasyum-rekabetçi asit inhibitörü olan vonoprazan, özellikle başta şiddetli erozif özofajit olarak tanı almış özofajitlerin iyileştirilme ve idame tedavisinde PPİ'lerden üstündür (56,57).

Barrett özofagusu; yemek borusunun kronik olarak mide asitine maruziyeti ve bunun sonucunda mukozada oluşan inflamasyonla, distal yemek borusunun normal yassı epitelinin intestinal metaplazi olarak bilinen bir değişimle bağırsak-tipi kolumnar epitele dönüşmesiyle meydana gelir. Önemi; Barrett özofagusunun özofagus adenokanserinin bilinen tek öncül lezyonu olmasında yatar (58). Barrett özofagusu bulunan tüm hastalar günde 1 kez aldıkları PPİ tedavisine başlatılmalıdır çünkü bu tedavi metaplazinin, displazi ve özofagus adenokarsinomuna ilerleme riskini azaltabilir (59).

Gastrit, mide mukozasının inflamasyonu anlamına gelir. Histolojik olarak normal mide lamina propriasında bulunmaması gereken polimorfonükleer hücrelerin varlığıyla karakterize bir durumdur (60). En sık görülen şikâyet üst karın ağrısıdır, bununla birlikte mide bulantısı-kusma, şişlik, göğüste yanma şikâyetleri de görülebilir. Gastritin sadece şikâyetlerle teşhisi zordur. Histolojik ya da endoskopik inceleme gereklidir ve bu inceleme bulguları şikâyet şiddetiyle korelasyon göstermeyebilir (61). Gastrit, komplikasyon olarak mide kanaması, ülseri ve tümörüne yol açabilir (62). Kyoto sınıflandırma sistemi gastriti çevresel ya da konak ilişkili etiyolojik faktöre göre sınıflandırır. Klinik süreç akut (yani kendi kendine geçen) gastriti, kronik gastritten (yani uzun süren, kendi kendine geçmeyen) ayırır. Gastroskopi ve histoloji; gastriti makroskopik ve mikroskopik fenotipine göre alt tiplerine ayırır (60).

Gastritin akut, kronik, reaktif gibi tipleri vardır. Akut gastrit; üremi, iskemi, çeşitli ilaçlar, radyasyon, çeşitli enfeksiyonlar gibi çeşitli stresörlerin yol açtığı hemorajik şikâyetlerin de görülebildiği kendi kendine geçen bir durumdur. Reaktif gastrit adı verilen, akut gastrit gibi pek çok sebebi olabilen, nadiren şikâyet veren, hisyolojik olarak mide mukozasının düşük-dereceli inflamasyonuyla karakterize bir gastrit tipi de vardır. Kronik gastritin ise atrofik ve non-atrofik olarak isimlendirilen 2 formu bulunmaktadır. Helicobacter Pylori kronik gastritin en sık sebebidir ve non-atrofik bir morfolojiyle gastrite neden olur. Tedavi edilmezse atrofik gastrite ilerleyebilir. Atrofik gastritin en sık sebebi ise otoimmün gastrittir. H Pylori (Helicobacter Pylori) etken ise bakterinin antibiyotik tedavisiyle eradikasyonu kronik gastritin non-atrofik tipinde olmazsa olmazdır, atrofik tipinde ise önerilmektedir (61). H Pylori etken değilse PPİ'lerin empirik kullanımı bu hasta grubunda şikâyetleri rahatlatmada etki göstermiştir (63). Şu an için atrofik gastritin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (61). Ayrıca H2RA ve antiasitler de gastrit tedavisinde kullanılabilmektedir (62).

Fonksiyonel dispepsi, hazımsızlık şikâyetleri bulunan hastalarının yüzde 80'ini oluşturmaktadır ve altta yatan yapısal bir problemin olmadığı bir gastrointestinal bozukluğu tanımlamaktadır. Tanıyı koymak için şikâyetlerin en az 3 aydır sürekli olması, ilk olarak 6 ay önce ortaya çıkması, şikâyetlerin geğirme, gaz-gayta çıkarmakla rahatlamaması ve başka bir hastalık için tanı kriterlerini karşılamaması gerekmektedir. Tipik şikâyetler yanıcı mide ağrısı, karında şişlik ve aşırı doygunluk hissidir. Toplumda başka rahatsızlığı bulunmayan bireylerde %16'ya varan oranlarda bu rahatsızlık bulunmaktadır. Yemeklerden bağımsız şikâyetlerle karakterize olan epigastrik ağrı sendromu ve yemekten sonra görülen şikâyetlerle karakterize olan postprandial distress sendromu olarak bilinen iki tipi bulunmakadır. Risk faktörleri psikolojik rahatsızlıklar veya travma ya da istismar öyküsü, akut gastroenterit, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, NSAİİ kullanımı, gıda hassasiyet-intoleransı, alerji ve H Pylori enfeksiyonunu içerir. Kitabi olarak fonksiyonel dispepsi tanısını koymak için normal endoskopi bulguları gerekse de, klinikte endoskopi tipik şikâyetleri olan çoğu hastaya yapılmamaktadır. Endoskopi 55 yaş üstü ve alarm özellikler olan kilo kaybı, kusma gibi şikâyetleri olan hastalara yapılmalıdır. Tedaviye gelecek olursak; H pylori saptanan bütün hastalara

eradikasyon tedavisi verilmelidir. Ayrıca PPİ, H2RA, düşük doz trisiklik antidepresanlar ve prokinetik ajanların (metoklopramid, domperidon gibi) da etkinliği gösterilmiştir (64,65).

Kabızlık, az sıklıkta dışkılama ya da dışkılamada zorluk olarak tanımlanmıştır. Sert gayta, ıkınma, çeşitli hissiyat (anorektal bölgede tıkanıklık, tam bağırsaklarını boşaltamama, karında rahatsızlık,şişlik hisleri) gibi şikâyetlerle ilişkilidir. Toplumda prevalansı %15'tir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ve özellikle 65 yaş üstündeki bireylerde daha yüksek bir prevalansı vardır. Kabızlığın sebepleri primer ve sekonder sebeplere ayrılır. Sekonder kabızlığın sebeplerinde dehidratasyon, metabolik bozukluklar (mesela hipotiroidizm, hiperkalsemi, diyabet), ilaçlar (mesela opioidler, NSAİİ, antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, kalsiyum kanal blokörleri), nörolojik hastalıklar (mesela Parkinson hastalığı, Multipl skleroz), myopatik hastalıklar (mesela myotonik distrofi, amiloidoz) ve yapısal bozuklukar (mesela kolon kanseri, striktürler) bulunmaktadır. Sekonder sebepler gerekli incelemelerle dışlandıktan sonra hastalar primer ya da fonksiyonel kabızlık açısından değerlendirilebilir.

Primer kabızlığın risk faktörleri arasında ileri yaş, düşük lif içeren diyet, düşük sosyoekonomik statü, immobilite, karın ya da pelvik bölge cerrahisi ve polifarmasi bulunur. Fonksiyel kabızlık tanısı, Roma IV kriterleriden 6'sından en az 2'sinin sağlanmasıyla konur (66). Fonksiyel kabızlık, yavaş geçişli kabızlık ve çıkış bozukluğu olmak üzere iki tipe ayrılır (67). Yavaş geçişli kabızlık, dışkının kolondan geç geçişi anlamına gelir ve kadınlarda daha sık görülür. Çıkış bozukluğu ise yetersiz rektal itici güçlerden ya da boşaltıma karşı artmış dirençten ya da her ikisinden de kaynaklı olarak rektumdan dışkı boşalmasının bozukluğuyla karakterizedir (67,68). Çıkış bozukluğu tipinde biofeedback terapisi medikal tedaviye göre daha üstün bulunmuştur. Yavaş geçişli kabızlık tipinde ise yaşam değişikliği önerilerinden fayda görmeyen hasta medikal tedavide aynı zamanda antiasit olarak da kullanılan bir osmotif laksatif olan magnezyum bileşiklerinden (magnezyum oksit, magnezyum hidroksit gibi) fayda görebilir (16,66).

Mide ülseri; genelde çapı 5mm'den geniş ve muskularis mukozanın içine doğru uzanarak 3mm'den daha fazla derinliği olan mide mukozasınındaki erezyonu tanımlar. Mide ülserleri için en önemli risk faktörleri H Pylori enfeksiyonu, NSAİİ

kullanımı ve sigara içmektir (69). 900'den fazla gönüllünün katıldığı çalışmalardan elde edilen bileşik veriler gösteriyor ki 7 günlük standard NSAİİ ya da aspirin kullanımından sonra mide ülseri insidansı %8'dir. Çift-körlü prospektif NSAİİ kullanımına yönelik çalışmalar gösteriyor ki düzenli NSAİİ kullanımında mide ülserinin kümülatif insidansı 3 ayda %25-30, 6 ayda %45 kadar yüksek olmaktadır. Nüfus kohort çalışmaları, NSAİİ kullanımı ilişkili üst gastrointestinal sistem (GİS) kanama ya da GİS komplikasyonlarının (perforasyon gibi) yıllık bazda yüzde 1 civarında görüldüğünü öne sürmektedir. Pek çok çalışmada gösterilen NSAİİ ilişkili GİS komplikasyonu riskini artıran faktörler; ülser ya da GİS komplikasyon öyküsü, ileri yaş, NSAİİ'lerle birlikte antikoagülan veya kortikosteroid alımı ve yüksek doz NSAİİ kullanımını içermektedir. Üst GİS şikâyetleri üst GİS hadiseleri (ülser oluşumu gibi) için iyi öngöstergeler değildir. Çünkü dispepsi hem NSAİİ kullanan hem de kullanmayanlarda görülen oldukça yaygın bir şikâyettir (70). Larkai ve ark. (71) düzenli NSAİİ kullanan 65 hastaya endoskopi yapmış, mukozal lezyonu bulunan 41 hastadan 4'ünde (%9) ve mukozal lezyonu bulunmayan 17 hastadan 4'ünde (%19) dispepsi şikâyeti varmış. 10 ülser hastasının ise 3'ünde dispepsi varmış. NSAİİ ilişkili mide ülserinin tedavisinde en önemli basamak mümkünse kullanılan NSAİİ'nin kesilmesidir. Tedavide ilk seçenek PPİ'lerdir. H2RA'ların etkinliği PPİ'lerden düşük olsa da tedavide kullanılabilir. Bu tedavilere yardımcı olarak kısa süreli şikâyet gidermek için antiasitler kullanılabilir (72). Tedaviye başladıktan sonra 12 hafta içinde tekrar endoskopi yapılıp ülserin iyileşip iyileşmediği kontrol edilmelidir (73).

NSAİİ ilişkili GİS hadiselerinin (mide ülseri gibi) riskini azaltmak için pek çok stratejinden faydalınabilinir. İlk olarak mümkün olduğunca NSAİİ olmayan analjeziklerin kullanımı bu tür GİS hadiselerini engelleyecektir. Ek olarak NSAİİ için etki gösteren en düşük dozun kullanımı GİS komplikasyon riskini azaltır. Ayrıca geleneksel NSAİİ (COX-1 ve COX-2 inhibitörleri) kullanıldığında diflunisal gibi asetile olmayan salisilatlar ya da etodolak gibi GİS komplikasyonları açısından düşük riskli ilaçlar kullanılmalıdır. Başka bir yaklaşım da ülser profilaksisi için mide koruyucu kullanmaktır. Günde 1 kez PPİ ya da günde 2-4 kez 200 μg misoprostol kullanımının endoskopik çalışmalarda mide ve duodenum ülserlerini ciddi derecede azalttığı gösterilmiştir. Son olarak COX-2 spesifik inhibitörleri kullanıldığında,

geleneksel NSAİİ'lere kıyasla endoskopik ülser oluşumu oranında ciddi bir düşüş gözlenir ve hatta plasebo grubuna yakın bir oran saptanır (70).

Zollinger-Ellison sendromu (ZES), gastrinoma adı verilen nöroendokrin tümörün neden olduğu klinik durumdur. En sık görülen şikâyetler karın ağrısı ve ishaldir. Kandaki yüksek gastrin seviyesi parietal hücrelerden aşırı miktarda mide asidi salgılanmasına yol açarak mide, duodenum ve bazen de jejunumda peptik ülser oluşumuna neden olur (74). ZES vakalarının %75'i sporadikken yüzde 25'i otozomal dominant kalıtsal geçiş gösteren multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) ile ilişkilidir (75). MEN1 ilişkili gastrinoma hastaları sporadik vakalara kıyasla genelde daha erken yaşta tanı alırlar ve hayatta kalma oranları daha yüksektir (76). Gastrinoma vakalarının yaklaşık %50-60'ını habis tümörler oluşturur. Tedavinin iki hedefi, tümör büyümesinin kontrolü ve şikâyetlerin rahatlamasıdır. Bölgesel yerleşimli tümörlerde cerrahi rezeksiyon, iyileşmeyi sağlayan potansiyel tedavi seçeneğidir. Ama yaygın invazif özelliği bulunan ya da ileri metastaz göstermiş tümörlerde cerrahi rezeksiyonun yeri tanımlanmış değildir. Bunun yerine somatostatin analogları, kemoterapi ve peptit reseptörü radyonüklit terapi gibi tedaviler kullanılır. ZES'te şikâyetleri rahatlatmak için ise PPİ veya H2RA'lar kullanılır (77).

Peptik ülser hastalığı mide, duodenumun ilk kısmı ve nadir olsa da alt yemek borusundaki ülserleri içine alır. Duodenal ülserin en sık şikâyeti gece üst karın ağrısıyla uyanmak ve yemekle rahatlayan üst karın ağrısıdır. Mide ülserinde ise ağrı yemekle artar (78). En önde gelen ülser sebepleri H Pylori enfeksiyonu ve NSAİİ kullanımıdır. NSAİİ nedenli mide ülserinden bahsetmiştik. H Pylori, mide ülserlerinin %70'inde, duodenal ülserlerin %90'ında etmendir (16). H Pylori'nin eradikasyonu peptik ülserin tekrarlama oranını yüzde 60'tan yüzde 2'ye düşürür. Peptik ülserin komplikasyonları GİS kanamayı (%73 hastada), perforasyonu (%9 hastada) ve pilor stenozunu (%3 hastada) içerir (79). Tedavi H Pylori mevcutsa eradikasyon tedavisi uygulamayı ve ayrıca sigara, alkol ve NSAİİ kullanımını bırakmayı, ek olarak mide asitini azaltan ilaçları kullanmayı içerir. Mide asitini azaltan ilaçlar PPİ ve H2RA'yı içerir. Omeprazol gibi mide koruyucular 4 haftada peptik ülseri olan hastaların %80-100'unu iyileştirir ama 2cm'den büyük mide ülserleri 8 haftalık tedavi gerektirir (78-79). Şikâyetleri rahatlatmak için antiasitler

kullanılabilir.Duodenal ülserlerin tedavisi ile geri oluşmasını önlemek amacıyla sukralfat kullanılabilir (80).

H Pylori gram negatif, kıvrımlı çubuk şeklinde, üreaz ve oksidaz pozitif, kamçılı bir bakteridir. Üreazla oluşturduğu amonyak mide asitine karşı tampon görevi görerek kolonizasyonuna olanak sağlar ve kamçısıyla daha az asidik bölgelere göç eder. Genelde insandan insana tükürük (oral-oral) yoluyla bulaşsa da dışkı (fekal-oral yol) yoluyla da bulaşabilir (81) Ayrıca kontamine gıda ya da su yoluyla da H Pylori bulaşabilir. Dünya nüfusunun yarısı H Pylori ile enfekte olsa da çoğu asemptomatiktir. Ama bu asemptomatiklik komplikasyonların oluşmadığı anlamına gelmemektedir. Enfeksiyon genelde gastrit ile başlar. Enfeksiyon sebat ederse kronik gastrite dönüşür. Kronik gastrit önce non-atrofik formdadır daha sonra atrofik forma dönüşür. Atrofik form; gastrik bez hücrelerinin fibrosis ve bağırsak dokusuyla yer değiştirdiği kronik inflamasyon sürecini tanımlar. Atrofik form mide kanseriyle daha sıkı ilişkilidir. H Pylori kansere yol açtığı bilinen tek bakteridir. Yol açtığı kanserler, mide kanseri ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasıdır. Anral gastrit, duodenal ülser ile korpus gastriti ise mide ülseri ile ilişkilidir. Duodenal ülserin mide ülserine kıyasla daha az bir kanser riski vardır (81,82). Sebat eden dispepsi şikâyetleri olan, peptik ülseri ya da mide kanseri teşhisi bulunan hastalar H pylori testi yaptırmalıdır. Klasik reflü şikâyetleri için H Pylori testi gerekli değildir. Ayrıca birinci derece akrabasında mide kanseri öyküsü bulunma, uzun süreli aspirin ya da NSAİİ kullanımı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, immün trombositopenik purpura H Pylori testi için diğer endikasyonlardır (83,84).

H Pylori teşhis metodlarından bahsedecek olursak ilk yol, endoskopi sonucu biyopsi alınmasıdır. Alınan biyopsi örneğinin Giemsa gibi boyalarla boyanarak patojen tespiti, hızlı üreaz testi ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) farklı metodlardandır. İnvazif olmayan testlere gelecek olursak, karbon-13 ya da radyoaktif karbon-14'ün kullanıldığı üre nefes testi, dışkıda antijen testi, spesifik olmasa da H Pylori antikor testini içerir. Serumda bir H pylori antijeni olan kanca-ilişkili protein 2 homoloğu (FliD)nun ELISA ile saptandığı test %99 spesifite ve %97 sensitivitesi ile umut vaad edici duruyor (81,82). PPİ ve antibiyotikler H Pylori testinden ve eradikasyon tedavisinden sonra uygulanan kontrol testinden önce en az 30 gün boyunca kesilmelidir çünkü kesilmeden yapılan testler yanlış negatif sonuçlara yol

açabilir (84). H Pylori eradikasyon tedavisi geçmişte bir hafta sürerken artmış klaritromisin direncinden dolayı tedavi süresi 2 haftaya çıkmıştır. Eradikasyon tedavisinde ilk seçenek dörtlü tedavidir. Bu tedavide günde 2 kez PPİ, amoksisilin 1g, klaritromisin 250-500 mg, metronidazol 250-500 mg ağızdan alınır. Tedaviden önce H Pylori örneğinde antibiyotik direncinin çalışılması tavsiye edilir. Klaritromisin direncinin olduğu bölgelerde tedavide ilk seçenek bizmut temelli, tetrasiklin ve metranidazol içeren 14 günlük tedavidir. Bu tedavide ise günde 2 kez PPİ, günde 4 kez metronidazol 250-500 mg, tetrasiklin 500 mg ve bizmut subsalisilat 525 mg ağızdan alınır. Bir tedavi seçeneği başarız olursa diğer tedavi seçeneği kullanılmalıdır. PPİ intoleransı olan hastalar H2RA alabilir. ABD'de 2022 yılında klinik çalışmalar sonrası, daha yüksek asit baskılama özelliği bulunan potasyum-rekabetçi asit inhibitörü vonoprazanın H Pylori eradikasyon tedavisinde amoksisilin veya klaritromisinle kullanımı onaylanmıştır (81,82,85,86,87).

Stres ülseri, fizyolojik nedenli oluşan mide veya duodenumda tek ya da çok sayıda mukozal erozyonları veya ülserleri tanımlar. Peptik ülserleri sıklıkla mide antrumu ve duodenumda bulunurken, stres ülserleri sıklıkla mide fundus mukozasında bulunur ama mide veya proksimal duodenumun herhangi bir kısmında da bulunabilir. Peptik ülserleri genelde tek lezyon şeklindeyken stres ülserleri sıklıkla çok sayıdadır. Stres ülserleri şok, sepsis, travma gibi nedenlerle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda, peritonit hastalarında ve ciddi kronik hastalıkları bulunan hastalarda görülür (88,89). Stres ülserinin kanaması yoğun bakımda uzun kalış ve artmış ölüm riskiyle ilişkilidir. Tam fizyolojisi bilinmese de öne sürülen mekanizma iç organ ve GİS hipoperfüzyonu sonucu mukozal iskemi ve azalan mukus salgısıyla mide asitine karşı olan hassasiyetin artması sonucu oluşan ülser tablosudur. Stres ülser kanaması yoğın bakımda daha uzun kalış ve artmış ölüm riskiye ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların çoğu stres ülser profilaksisi almalıdır (90). Stres ülseri oluşumundaki risk faktörlerine bakacak olursak iki kategoride inceleyebiliriz:

- Yoğun bakıma kabul edilmemiş hastalarda aşağıdaki faktörlerden en az ikisinin varlığı: Solunum yetmezliği, sepsis, kalp yetmezliği, hepatik ensefalopati, sarılık, böbrek yetmezliği, organ transplantasyonu, inme,

hipertansiyon, peptik ülser ya da GİS kanama öyküsü ve kortikosteroid, NSAİİ, heparin ya da varfarinle tedavi (91).

- Yoğun bakıma kabul edilmiş hastalarda 48 saatten uzun süredir pozitif basınçlı ventilasyona maruz kalma ve koagülopati mevcudiyeti en önemli iki risk faktörüdür (90).

Stres ülser profilaksisinde kullanılan ajanlar PPİ, H2RA ve sukralfatı içerir. Tedaviye geçecek olursak stres ülser nedenli gizli GİS kanaması olan yoğun bakım hastalarında yaklaşım gözlem ve artmış sıklıkta tahliller (günlük hemoglobin değerlerine bakma, dışkıda gizli kan testi, nazogastrik sonda yardımıyla midede gizli kan testi gibi) ve stres ülseri profilaktik ajanların en etkin şekilde kullanımını sağlamaktır. Aşikar kanamada ise yaklaşım peptik ülserin aşikar kanamasıyla olan yaklaşımla aynıdır ve endoskopik tedaviyi içerir (92).

Hiatal herni, karın içi organların (en sık mide) diyaframdaki bir açıklıktan göğüs kafesine doğru kaymasıyla karekterize bir fıtıktır. 4 tipi olsa da etiyoloji açısından sınıflarsak 2 ana tipi vardır: Kayan hiatal herni (hiatal hernilerin %95'i) ve paraözofageal hiatal herni. Hiatal herni hastaların çoğu asemptomatiktir ve bu yüzden bir tedavi gerekmez. Kayan hiatal hernide şikâyetler olduğunda ise daha çok reflü şikâyetleri görülür (93). Paraözofageal hernide şikâyetler olduğunda ise göğüs ağrısı, epigastrik ağrı, disfaji, nefes darlığı, erken ya da uzamış doygunluk şikâyetleri olabilir ve midenin kendi etrafında dönmesi üzerine Cameron erozyonu denilen ülserler oluşabilir. Bu ülser kanama nedeniyle demir eksikliği anemisine neden olabilir (94). Asemptomatik hiatal ve paraözofageal herniler semptomatik hale geçebilirler ve bu grupta yılda %1 oranında operasyon endikasyonu doğar (95). Hiatal herninin başlıca komplikasyonları demir eksikliği anemisi, volvulus ya da bağırsak obstruksiyonudur. En sık görülen risk faktörleri ileri yaş ve obezitedir. Semptomatik tedavide PPİ ve H2RA'lar kullanılır. Eğer şikâyetler ilaçlarla rahatlamazsa laporoskopik fundoplikasyon tedavisi düşünülebilinir (96).

Belli başlı obezite cerrahi tiplerinden sonra GÖRH, marjinal ülser komplikasyonlarına karşı PPİ'ler belli süreler boyunca kullanılır. Bu cerrahi tipleri, Roux-En-Y gastrik bypass, mini gastrik bypass ve tüp mide ameliyatlarıdır. Profilaktif olan kullanılan ajan PPİ'lerdir. Tüp mide ameliyatından sonra GÖRH komplikasyonlarına yönelik en az 6 hafta PPİ tedavisi önerilir. Roux-En-Y ve mini

gastrik bypass ameliyatlarından sonra ise marjinal ülser oluşumunu önlemek amacıyla en az 6 ay boyunca PPİ tedavisi önerilir (97). Thereaux ve ark. (98)'ın Fransa'da yaptığı ulusal seviyede kohort çalışmasına göre bariatrik cerrahiden önce 10 obez hastanın 1'i kronik PPİ tedavisindeyken, bu oran ameliyattan sonra her 4 kişiden 1'i olacak şekilde yükselir. Ameliyattan sonra kronik PPİ kullanımına başlamayla ilgili en önemli 3 risk faktörü gastrik bypass yerine tüp mide ameliyatı olma, yüksek vücut kitle endeksi (VKİ) ve eşlik eden kronik hastalıkların varlığıdır.

Aftöz stomatit, aftöz ülserlerle karakterize ağız içi inflamasyondur. Aftöz ülserler genelde kızarık maküllerle başlarlar, daha sonra kazınabilen nitelikte sarı-gri renkte fibrinöz zarla kaplı ülserlere dönüşür. Kırmızı bir halo, ülseri çevreler (99). Aftöz ülserin boyutu, ağız içindeki yeri, iyileşme zamanı ve tekrarlama sıklığı gibi özelliklerin hepsi aftöz stomatitin alt tipine bağlıdır. Behçet hastalığının temel özelliklerinden biri ağız içinde aft-benzeri ağız içi yaralardır fakat bu yaralar sekonder bir sebebi olmayan aftöz stomatitten daha ciddidir (100). Her iki durum için de sukralfat iyileşmeyi hızlandırmak ve şikâyetleri rahatlatmak için uygun bir tedavi seçeneğidir (101). Kemoterapi nedenli mukoza inflamasyonu (mukozit) kemoterapi verilmesinden 5-10 gün sonra başlar ve 7-14 gün boyunca sürer. Kemoterapi, ağzın mukozal tabakasının atrofiye uğrayıp parçalanmasına neden olur ve ülserler oluşur (102). Baş-boyun kanseri hastalarında radyoterapiye başlama sonrası radyasyon dozuna bağlı olarak artan şiddette oral mukozit görülebilir. Kemoterapi ve radyoterapi nedenli mukozitlerde tedavide sukralfat kullanılabilir (103).

Safra reflüsü (duodenogastroözofajiyal reflü) safra ve/ya da bikarbonat ile pankreas enzimlerinin duodenumdan pilordan yukarı doğru mideye ve yemek borusuna doğru akışıdır. Safra reflüsü sağlıklı bireylerde çok nadirdir, daha çok piloru ilgilendiren bir ameliyat geçirmiş kişilerde, kolesistektomi öyküsü olanlarda veya pilorunda mide ülseri ya da skar dokusu nedeniyle stenoz bulunan hastalarda görülür. Şikâyetleri GÖRH'de görülen şikâyetlere benzer, klasik GÖRH tedavisinden fayda görmemiş riskli gruptaki hastalarda düşünülebilir. Endoskopi sonucu alınan örnekler tanıya yardımcı olur. Safra reflüsünün komplikasyonları gastrit, mide ülseri, mide kanseri, özofajit, Barrett özofagusu ve özofagus kanserini içerir. Medikal tedavide kullanabilecek ajanlardan biri de sukralfattır (104-105).

2.1.4 Yan Etkiler

Mide koruyucu ilaçların yan etkilerini iki grupta sınıflandırmak mümkündür: Sık görülen yan etkiler ve ciddi yan etkiler. İstisnalar olmakla birlikte sık görülen yan etkiler kısa süreli kullanımda ortaya çıkan, hastanın ilacı kullanmaya devam ettikçe vücudun adaptasyon geliştirdiği, hayati tehlike arz etmeyen, genelde ilacın kesilmesini gerektirmeyen yan etkilerdir. Ciddi yan etkiler ise istisnalar olmakla birlikte uzun süreli kullanımda ortaya çıkan, ivedi tıbbi müdahale ya da ilacın kesimini gerektiren yan etkilerdir.

Proton Pompa İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Kısa süreli (2 hafta) kullanımla ilişkili sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, ciltte döküntüler, baş dönmesi ve mide bulantısı, karın ağrısı, şişlik, kabızlık, ishal gibi GİS şikâyetlerini içerir (106). Döküntü dışındaki yan etkiler genelde ilacın alınma şeklinin düzenlenmesi, şikâyetlere yönelik ilaçlar alınması, PPİ kullanımının devam etmesiyle hafifler ya da ortadan kaybolur (107). Döküntü yan etkisi için ise kullanılan ilacın kesilmesi ve deri testleri, desensitizasyon gerekebilir (108,109).

Uzun süreli kullanım 4-8 haftadan daha uzun süreli kullanım olarak anlaşılır. Burda görülen yan etkilerden biri kronik böbrek hastalığıdır. Bunun PPİ nedenli oluşan akut interstisyel nefritten kaynaklandığı düşünülmektedir. Clostridium difficile'nin yol açtığı pseudomembranöz kolit ve toplum kaynaklı zatürre enfeksiyon ilişkili yan etkilerdendir. PPİ'ler kemik mineral dansitesinde değişikliğe yol açmadan kırık riskini artırırlar. PPİ kullanan sirozlu hastalarda hepatik ensefalopati riski ciddi derece artar. Demir eksikliği anemisi, magnezyum ve B12 eksikliği mikrobesin eksiklikleriyle ilişkili yan etkilerdir. Daha pek çok öne sürülen yan etki olsa da, kanıt düzeyleri düşüktür (107,110).

Histamin Tip-2 Reseptör Antagonistlerinin Yan Etkileri

H2RA ilişkili yan etkiler nadirdir ve kısa süreli kullanımla ilişkili olanlar ishal, kabızlık, yorgunluk, uyuşukluk, mide bulantısı-kusma, baş ağrısı ve kas ağrısını içerir (111,112). Bu yan etkiler genelde endişe vermez ve devam eden kullanımla ortadan kaybolur. Konfüzyon, rahatsızlık, ajitasyon, somnolans, baş dönmesi, konuşma bozukluğu, halüsinasyon ve nöbet geçirme gibi merkezi sinir sistemi yan etkileri genelde tedaviye başladıktan sonra ilk 2 hafta içinde ortaya çıkar

ve ilacı kestikten sonra 3 gün içinde düzelir. 50 yaş üstü olma, böbrek işlev bozukluğu ve karaciğer işlev bozukluğu bu merkezi sistem yan etkilerini geliştirmeyle ilişkili risk faktörleridir (113,114). Tedavi süresi ya da dozuyla ilişkili olmayan karaciğer hasarı, ciltte döküntü, trombositopeni ve pankreatiti içeren yan etkiler çok nadirdir (115).

Antiasitlerin Yan Etkileri

Tüm ilaçlar gibi, antiasitler de yan etkilere yol açabilirler ama antiasit kullanan insanların çoğunda herhangi bir yan etki görülmez. Yan etkiler kullanılan antiasitin etken maddesine göre değişir. Uzun süreli kullanım ya da önerilen dozun üstünde kullanım ciddi yan etkilere yol açabilir. Yan etkiler ilk 1 yaş ve 65 yaş üstü hastalarda daha sık görülür. Kısa süreli kullanımda (2 hafta) görülebilen yan etkiler şunlardır: Kabızlık ya da ishal, karında şişlik, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, karın ağrısı ya da mide krampı (116). Uzun süreli yüksek doz antiasit kullanımı rebound asit sekresyonuna (117), metabolik alkaloza, süt-alkali sendromuna ve eğer sodyum içeriği yüksekse hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesine neden olabilir. Rebound asit sekresyonu mide koruyucu ilaç kesildikten sonra mide asiti salgısının ilaç kullanmadan önceki salgı düzeylerinin üstüne çıkarak şikâyetlerin tekrarlaması anlamına gelir. Şikâyetler göğüste yanma, ağza asitli mide içeriğinin çıkması ya da hazımsızlığı içerir. Bu rebound asit sekresyon olgusu, PPİ'lerle daha sık görülür (118). Magnezyum hidroksit veya kalsiyum ya da alüminyumun hidroksit ya da karbonatla olan bileşiklerinden oluşan antiasitlerin yüksek dozda ağızdan alınımı sonucu karmaşık bir mekanizmayla metabolik alkaloz oluşabilir. Bu yan etki, genelde antiasitlerin hiperpotaseminin tedavisinde kullanılan sodyum polistiren sülfonat gibi katyon değiştirici reçinelerle beraber alımında görülür (119). Süt-alkali sendromu yüksek doz kalsiyum ve emilebilen alkali bir iyonun (çoğunlukla kalsiyum karbonat formunda) oral alımı sonucu gelişen; hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve renal fonksiyon bozukluğu triadı ile tanımlanmış, PPİ ve H2RA'ların kullanılmaya başlamasıyla sıklığı çok azalmış bir sendromdur (120). Antiasitler ayrıca GİS işlevlerini de olumsuz yönde etkileyebilir. Magnezyum içeren antiasitler ishale, alüminyum içeren antiasitler ise kabızlığa yol açabilir (121).

Misoprostolün Yan Etkileri

Misoprostolün sadece uzun süreli kullanımla ilişkili bilinen yan etkisi yoktur. Kısa süreli misoprostol kullanmıyla ilişkili görülen en sık yan etkiler şunlardır: İshal,karın ağrısı ve mide bulantısı. Bu yan etkiler çoğunlukla birkaç gün içinde vücüdun ilaca uyum sağlamasıyla ortadan kaybolur. Ayrıca misoprostolün yemeklerden sonra ve yatmadan önce alınması ishal yan etkisini hafifletir. İshal, karın krampları veya mide bulantısı çok şiddetli ise veya 1 hafta sonra hâlâ devam ediyorsa doktora danışılmalıdır (122,123). Misoprostol, gebeler ya da gebe olmayı hedefleyen kadınlar tarafından kullanılmamalıdır. İlaç kesildikten sonraki 1 ay veya 1 menstrüel döngü boyunca gebe kalınmamalıdır (122). Çünkü misoprostol serviksi yumuşatır ve serviks kanalını genişletir; ayrıca uterus kasılmalarına yol açar. Bu etkilerden dolayı doğum eylemini uyarmak veya ilaç yoluyla kürtaj amaçları için kullanılır. Ayrıca postpartum uterus atonisi ve 12 hafta öncesi tamamlanmamış spontane abortus tedavisinde de kullanılır. Teratojenitesinin mekanizmasının uterus kontraksiyonlarına bağlı damarsal bozukluklardan kaynaklandığı düşünülür. Misoprostolün prenatal maruziyet sonrası konjenital malformasyonlara yol açma mutlak riski %1'dir. Emziren kadınlar misoprostol kullandıklarında bebeklerinde ishal oluşabileceğini bilmelidir (124).

Sukralfatın Yan Etkileri

Sukralfat, etkisini bölgesel olarak gösterip ihmal edilebilir derecede GİS'ten emildiğinden görece güvenli bir ilaçtır. Gebelikte kullanımı güvenlidir. Kısa süreli kullanımı 8 haftaya kadardır. En sık görülen yan etkisi kullananların %1-10'unda görülen kabızlıktır. Sukralfat kullanan şeker hastalarında, ilaç sukroz içerdiğinden hiperglisemi görülebilir (125). Daha az sıklıkta kaydedilmiş yan etkileri (<%0,5) gaz, baş ağrısı, hipofosfatemi, ağız kuruluğu ve bezoardır (126). Sukralfatın fosfata bağlanma özelliği vardır; bu özelliğinden dolayı hiperfosfateminin tedavisinde kullanılabilir. Böbrek işlev bozukluğu olmamasına rağmen bazı hastalarda hipofosfatemiye neden olabilir. Halihazırda hipofosfatemisi olan hastalara sukrafat tedavisi verildiğinde kan fosfat seviyesinin takibi önerilir (127). Sukralfat nadir olsa da gastrik veya özofajiyal bezoar oluşumuna neden olabilir. Bezoar, mide bulantısı-kusma, karın ağrısı, açıklanamayan kilo kaybı gibi şikâyetlere neden olabilir. İçeriğine göre sınıflandırılan pek çok bezoar tipi vardır. Sukralfat, farmakobezoar

oluşumuna neden olabilir. Farmakobezoar, GİS'te düzgün bir şekilde çözülmemiş tabletleri veya bazı süspansiyon formundaki ilaçları içerir. Bezoar oluşumundaki risk faktörleri; enteral tüple beslenme, yoğun bakım yatışı, gastroparezi, dehidratasyon ve düşük ağırlıklı veya prematüre bebek olmayı içerir (128,129). Sukralfatın oral alımında kana karışan alüminyum miktarı çok az olsa da, uzun süreli kullanımda kronik böbrek hastalarında ya da diyaliz alan hastalarda alüminyum zehirlenmesine yol açabilir. Alüminyum zehirlenmesi merkezi sinir sistemi (demans, tremor, dizartri gibi), kas-iskelet sistemi (osteoporoz, osteomalazi gibi), hematolojik (anemi) sistem başta olmak üzere vücutta nerdeyse bütüm sistemlerde anormalliklere yol açar. Böbrek işlev bozukluğu olup kronik sukralfat kullanımı olan hastalarda serum aluminyum seviyeleri kontrol edilmelidir. Tedavide deferoksamin kullanılabilir (125,130).

2.2.Gastroprotektif Ajan Kullanımı İle İlişkili Durumlar

2.2.1.Kronik Hastalıklar

Xia ve ark. (131) ABD, Birleşik Krallık ve Çin'den 5 prospektif kohortun toplam 2 milyon üzeri katılımcısını 4-17 yıl takibini analiz ederek yaptığı çalışmada PPİ kullanımı ile sık görülen 30 hastalıktan 15'i arasında pozitif ilişki bulunmuştur: (1) iskemik kalp hastalığı, (2) inme, (3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), (4) diyabet, (5) alt solunum yolu enfeksiyonu, (6) düşmeler, (7) kronik böbrek hastalığı, (8) ishal hastalıkları, (9) atriyal fibrilasyon ve flutter, (10) siroz ve başka kronik karaciğer hastalıkları, (11) Parkinson hastalığı, (12) osteoartrit, (13) astım, (14) depresif bozukluklar ve (15) özofagus kanseri. Çin'den alınan kohortta diğer kohortların aksine, PPİ grubunun karşısında plasebo yerine H2RA kullananlar bulunmaktadır ve bu kohort çalışmasında PPİ kullanımıyla ilişkili diğer kohort çalışmalarında bulunan nerdeyse tüm sonuçlarla yakın neticeler elde edilmiştir. Trafik kazaları negatif kontrol sonucu olarak kullanılmıştır ve beklenildiği gibi PPİ kullanımı ile arasında bir ilişki bulunmamıştır (Hazard oranı=1,02 , %95 Güven aralığı 0,91-1,14). Bu çalışmada trafik kazaları-PPİ ilişkisi araştırmanın güvenilirliğini artırmak için incelenmiştir çünkü PPİ ile trafik kazaları arasında bir ilişki bulunması beklenilecek bir şey değildir. Çin'deki kohort çalışmasında doz-yanıt ilişkisi de incelenmiştir ve artan PPİ kullanımıyla bahsedilen 15 hastalığı

geliştirme riski arasında tutarlı bir şekilde gittikçe artan şekilde ilişki saptanmıştır. Birleşik Krallık Biobank ve Çin'den alınan kohortlara göre omeprazol, lansoprazol, esomeprazol gibi farklı PPİ grupları arasında, bulunan hastalık riskleri açısından anlamlı değişiklikler yoktur. Sadece son 3 senede epidemiyolojik çalışmalar ilk kez PPİ kullanımını safra yolu kanseri (132,133), romatoid artrit (134), tip 2 diyabet (135,136), inflamatuvar bağırsak hastalığı (135) ve safra taşı (136) ile ilişkilendirmiştir. Bu ilişkiler için ispat düzeyi genel olarak gözlemseldir (131).

2021 yılında Japonya'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında bir veritabanında 2014-2019 yılları arasında toplanan verilerde yüksek riskli polip sahibi olma (2 cm üstü polipektomi veya endoskopik submukozal diseksiyon geçirme) ile öncesinde en az 1 yıl boyunca PPİ veya H2RA kullanma arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Endoskopik submukozal diseksiyon prekanseröz veya kanseröz alanlara uygulanan bir işlemdir. Yaş, cinsiyet ve diğer karıştırıcı değişkenler hesaba katıldıktan sonra daha yüksek prevalanslı yüksek-riskli kolorektal polipler, PPİ (OR: 2,67; %95 güven aralığında 2,37-3,01) ve H2RA (Odds ratio (OR): 1,86; %95 güven aralığında 1,52-2,26) gruplarında kontrol grubuna kıyasla saptanmıştır. PPİ ya da H2RA kullanım zamanı uzadıkça yüksek riskli kolorektal polip geliştirme riski de artar (bu trend için $p<0,001$) (137) .

PPİ kullanımı ile mide kanseri arasındaki ilişki H Pylori karıştırıcı değişkeninden kaynaklandığı düşünülse de Güney Kore'den Kang ve ark. (138) nın mide kanserinin sık görüldüğü Asya ülkelerinde PPİ kullanımı ile mide kanseri ile ilişkinin araştırıldığı çalışmaları kullanarak yaptığı meta analizde farklı sonuçlar bulunmuştur. H Pylori eradikasyonu sağlanmış hastaların katıldığı 4 çalışmanın meta analizinde PPİ kullanımı ile mide kanseri arasında ciddi bir pozitif ilişki bulunmuştur (OR, 2,10; 95% Güven aralığı (GA), 1,48-2,97).

Belçika'dan Ngwenya ve ark. (139) nın İsveç popülasyonü temelli yaptığı 2005-2014 yılları arasındaki verilerin toplantığı retrospektif kohort çalışmasında genel ve sebep-spesifik mortaliteler için standardize mortalite oranı (SMR) H2RA ya da PPİ kullananlar için hesaplanmıştır. PPİ veya H2RA kullanımı kümülatif olarak en az 180 gün boyunca kullanım olarak tanımlanmıştır. Daha az süre kullanmış olanlar kontrol grubuna alınmıştır. PPİ ve H2RA kullanımı artmış genel mortalite ile ilişkili bulunmuştur (SMR =1,35; 1,34-1,36; SMR=1,31; 1,27-1,36 sırasıyla). PPİ ile

H2RA kullananlar kıyaslandığında PPİ kullanan grup daha yüksek mortalite riski göstermiştir (insidans oranları= 1,42; 1,38-1,46). PPİ kullanımı kanser (SMR=1,21; 1,20-1,22) ve kardiyovasküler mortaliteyle (SMR= 1,36; 1,35-1,37) ile ilişkilidir. PPİ kullananlar tüm popülasyonla kıyaslandığında gastrointestinal (SMR = 1,45, 95% GA 1,42–1,48) ve gastrointestinal olmayan kanserler (SMR = 1,11, 95% CI 1,09–1,13) için artmış SMR'ler saptanmıştır. PPİ kullananlarda daha uzun süreli ilaç kullanımı daha yüksek mortaliteyle ilişkili iken bu, H2RA kullananlarda bu ilişki bulunamamıştır.

2.2.2. Yaşam Stili ve Alışkanlıklar

Ngwenya ve ark. (139)' nın yaptığı çalışmada 935.236 idame (>6 ay) mide koruyucu ilaç (PPİ ve H2RA) kullanan kişi vardır. PPİ kullananlar arasında kadınlar (%58,5), erkekten (%41,5) daha fazladır. PPİ kullananlar ortalama olarak H2RA kullananlardan daha gençti (59 yaş, Standart sapma (SS) ±16,4; 62 yaş, SS±16,2; sırasıyla).

Xia ve ark. (131)' nın 5 prospektif kohorttan elde ettiği 2.079.724 katılımcının bilgilerine göre yaşları çalışmaya alındıkları dönemde 48,4 ile 71,4 arasında değişen katılımcılar arasında PPİ kullanım oranı %5 ile %15 arasında seyretmiştir. PPİ kullanmayanlarla kıyaslandığında düzenli PPİ kullananların yaşlı, obez, sigara içicisi, sedanter yaşam sahibi olma ihtimali daha yüksektir ve daha yüksek komorbidite ile ilaç kullanım oranları vardır.

2006 yılında Orta Danimarka Bölgesi'nden 21.637 kişinin katıldığı popülasyon-temelli sağlık anketinden alınan verilerin kullanıldığı kesitsel bir çalışmada; obezite, sigara içiciliği, geçmişte sigara kullanma, sağlıksız diyetle beslenme, hastanede teşhis konmuş komorbidite prevalansı yaşa ve cinsiyete göre standardize edildiğinde PPİ grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Fiziksel egzersiz seviyesi ve alkol tüketimi ise iki grupta benzer düzeylerde bulunmuştur. Ayrıca PPİ kullanımı kadınlarda erkeklere kıyasla biraz daha sık bulunmuştur (8).

İngiltere'deki bir aile hekimliği veri setinden 1990-2018 yılları arasında 15 milyon hastanın kayıtlarının incelenerek mide koruyucu kullanım trendlerindeki değişimleri ortaya çıkaran bir çalışmada PPİ kullanım prevalansı %0,2'den %14,2'ye çıkarken H2RA kullanım prevalansı düşük seviyede kalmıştır (%1,2-%3,4

aralığında). Çalışma PPİ reçete edilme paterninde cinsiyet farklılığı ve genel olarak mide koruyucu reçete edilme paterninde yaş farklılığı saptamıştır; yani kadınlara daha sıklıkla PPİ reçete edilmiş ve 60 yaş üstüne daha sıklıkla mide koruyucu reçete edilmiştir (140).

Van Boxel ve ark. (141)'nın Hollanda'da bir özel sağlık sigorta şirketine kayıtlı 2 milyona yakın kişinin verilerini değerlendirdiği çalışmada hem düşük ekonomik gelir (OR 1,55; GA 1,52-1,58) hem düşük eğitim seviyesi (OR 1,33; GA 1,31-1,36) kronik PPİ kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca aynı anda en az 10 ilaç kullanımı (OR 5,33; GA 4,96-5,72) ve prokinetik ilaç kullanımı (OR 10,01; GA 9,22-10,88) kronik PPİ kullanımı ile pozitif ilişkilidir.

Norveç'te 1999 yılında yapılan bir anket çalışmasında son 2 hafta içinde antiasit kullanım prevalansı %10 olarak bulunmuştur. 50 yaş altında kadınlarda antiasit kullanım oranı %8,6 ilen erkeklerde %10,8 bulunmuştur (p=0,003). 50 yaş üstünde antiasit kullanım oranında cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Antiasit kullanımı iki cinsiyette de yaşla birlikte artmıştır. Bekar kadınların evli kadınlara kıyasla antiasit kullanımı daha azdır ve kahve içmeyle antiasit kullanımı arasında ters ilişki bulunmuştur (142).

Squires ve ark. (143) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada yaşları 70-89 arasında değişen hastaları fiziksel aktivite ya da sağlıklı yaşlanma müdahalesi adı verilen bir müdahele grubana rastgele dağıtmıştır ve sonra bu iki gruptaki hastaların PPİ ve H2RA kullanımlarına bakmıştır. Sonuç olarak akut ve kronik major hareket kısıtlılığı ile yaralanmaya yol açan düşmelere bakılmıştır. Major hareket kısıtlılığı 400 m mesafeyi 15 dk içinde yardım almadan yürüyememe demektir. Kullanmayanlarla kıyaslandığında PPİ ya da H2RA kullanımı artmış akut veya kronik hareket kısıtlılığı ve yaralanmaya yol açan düşmelerle ilişkilendirilmiştir. PPİ ve H2RA arasındaki direkt kıyaslamaların hiçbirinde bu neticeler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yaptığımız literatür taraması sonucu bütün mide koruyucularının kullanım sıklığını sorgulayan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çoğu çalışma PPİ'ler üzerine iken bazı çalışmalar PPİ ve H2RA kullanımına bakmıştır. Çalışmamız önceki çalışmalardan farklı olarak bütüncül olarak mide koruyucu ilaç kullanımını ve ilişkili faktörleri sorgulayacaktır. Bu şekilde farklı mide koruyucu ilaç grupları arasında

kullanım sıklığı ile demografik veriler, yan etkiler, kronik hastalıklar ve yaşam stili arasındaki ilişki farklılıkları mevcut ise gözlenebilecektir. Çalışmamızda veriler yüz yüze görüşme usulü kullanarak anketle toplanacaktır. Araştırmamıza güç katmak için kontrol grubumuz da olacaktır. Bu şekilde bütüncül bir yaklaşımla mide koruyucu ilaç kullanımı ile ilişkili faktörler arasındaki ilişkiler kesitsel bir çalışma dizaynı ile incelenecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"Gastroprotektif Ajan Kullanım Sıklığı ve Yan Etki Değerlendirilmesi" isimli tıpta uzmanlık tez çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 19.03.2024 tarihinde 22 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tarafından yürütülmüş olup tek merkezli, kesitsel, gözlemsel anket çalışması niteliğindedir.

Çalışmaya alınmış hastalar; 01.05.2024 ile 01.02.2025 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran 18 yaş ve üzeri, okuma-yazma bilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 175 gönüllüden oluşmaktadır. Araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formundaki sorular katılımcılara yüz yüze yöneltildi, katılımcılar soruları yazılı olarak görebildi ve verilen cevaplar anket formu üzerine araştırmacılar tarafından kaydedildi.

Anketimiz toplam üç bölüm ve 24 sorudan oluşmaktadır. 1 ve 3. Bölüm tüm anket katılımcıları tarafından cevaplanmışken 2. Bölüm güncel olarak mide koruyucu kullanan katılımcılar tarafından doldurulmuştur. Katılımcı anketin yapıldığı tarihte mide koruyucu kullanmış veya kullanacaksa güncel mide koruyucu kullanıyor; eğer kullanmamış veya kullanmayacaksa güncel olarak mide koruyucu kullanmıyor olarak (kontrol grubu) kabul edilmiştir.

1. Bölüm demografik verilerin sorulduğu sorulardan ve daha sonra güncel mide koruyucu kullanılıp kullanılmadığının sorulduğu sorudan oluşmaktadır. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, katılımcının çalışıp çalışmadığı, meslek, gelir düzeyi, çocuk sayısı, katılımcının evde bakmakla yükümlü olduğu başka biri olup olmadığı, son 1 yıl içinde çoğunlukla yaşanılan yer, boy ve kilo sorulmuştur. Daha sonra 1 Mayıs 2024 tarihi itibari ile ülkemizde mevcut olan mide koruyucu ilaçların ticari isimleri TİTCK SKRS E-Reçete İlaç ve Diğer Farmasötik Ürünler Listesi'nden alınıp alfabetik olarak yukardan aşağıya sıralanarak hastalara, anketin yapıldığı gün bu ilaçlardan herhangi birini kullanıp kullanmayacağı sorulmuştur (144).

2. Bölüm mide koruyucu kullanımı hakkındaki 6 sorudan oluşur. İlk soruda hastanın kullandığı mide koruyucu ilaç veya ilaçların etken maddesi sorulmuştur. Burada önceki sorunun aksine etken maddeler alt alta sıralanmıştır ve etken

maddelerin yanına parantez içinde o etken maddeye ait piyasada bulunan tüm ticari ilaç isimleri yazılarak hastanın kullandığı ilacı hatırlamasına yardımcı olunmuştur. Kullandığı ilacı hatırlayamayan hastaların ilaç bilgisine, TC kimlik No'ları vasıtasıyla Medulla Eczane sisteminden erişilmiştir. 2. Bölüm'ün 2.sorusunda mide koruyucu kullanım süresi sorulmuştur. Kullanım süreleri seçenekleri; 1 haftadan az süredir, 1 hafta-1 ay, 1 aydan fazla-3 ay, 3 aydan fazla-12 ay ve 12 aydan fazla süredir olarak sıralanmıştır. 2. Bölüm'ün 3. sorusunda mide koruyucunun doktor reçetesiyle kullanılıp kullanılmadığı sorulmuştur. 2. Bölüm'ün 4 ve 5. sorularında mide koruyucu ilacın günde ne sıklıkla ve öğünlerle ilişkili olarak nasıl kullanıldığı sorulmuştur. 2. Bölüm'ün ilk 5 sorusunda birden fazla farklı grup mide koruyucu ilaç kullanabilecek hastalar olabileceği için (sukralfat ve PPİ ya da H2RA ve antiasit beraber kullanımı gibi) tüm etken maddeler alt alta satır olarak yazılmıştır, böylece her bir ilacın nasıl kullanıldığı ayrı ayrı belirtilmiştir. 2. Bölüm'ün son sorusunda ise kullanılan mide koruyucu ilaçların hangi endikasyon veya endikasyonlar için kullanıldığı sorulmuştur.

3. Bölüm şikâyetler, rahatsızlıklar, alışkanlıklar ve yaşam stili hakkındaki 5 sorudan oluşmaktadır. Bu bölüm de ilk bölüm gibi tüm anket katılımcıları tarafından cevaplanmıştır. 3. Bölüm'ün ilk sorusunda mide koruyucu ilaç kullanımında görülen en sık yan etkilerin son 1 hafta içinde yaşanıp yaşanmadığı görülmüştür. Sorulan yan etkiler, her bir farklı mide koruyucu grubu için (PPİ, H2RA, antiasitler, sukralfat ve misoprostol) en sık raporlanan yan etkilerin bir araya getirilmesiyle oluşturulmuştur. 3. Bölümün 2,3 ve 4. soruları paket-yıl cinsiden sigara kullanımı, son 6 ay içindeki alkol kullanımı ve düzenli egzersiz alışkanlığını sorgulamaktadır. Erişkinleri etkileyen en sık kronik rahatsızlıklar Avustralya İstatistik Bürosu'nun 2022 yılında yaptığı Ulusal Sağlık Anketi verilerinden elde edilmiş ve anketin son sorusu olarak sorulmuştur (145).

3.1. İstatiksel Analiz

Toplanan veriler IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, en küçük değer ve en büyük değer ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesinin yanı sıra Shapiro-Wilk testi ile

değerlendirilmiştir. Normal dağılım şartları sağlanmadığından dolayı iki ortalamanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U (MWU) testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi (χ^2) kullanılmıştır. Beklenen değerin 5'ten küçük olduğu hücre oranı %25 olan dört gözlü tablolarda Fisher'in kesin ki-kare testi yapılmıştır. Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Araştırmamızda toplam katılımcı sayısı 175 kişidir. Katılımcıların yaş ortalaması 50,9±16,0 yıl olup, en küçük yaş 18 ve en büyük yaş 83 yıldır. Katılımcıların %63,4'ü (sayı (n)=111) kadın, %36,6'sı (n=64) erkek; %69,7'si (n=122) evli, %30,3'ü (n=53) bekârdır. Katılımcıların öğrenim düzeylerine bakıldığında %64,6'sı (n=113) lise mezunu veya altı, %35,4'ü (n=62) ön lisans veya üstü öğrenim düzeyine sahiptir. Katılımcıların %34,9'u (n=61) çalışmakta iken %65,1'i (n=114) çalışmamaktadır. Gelir durumuna bakıldığında; katılımcıların %32'sinin (n=56) gelirinin giderinden az, %50,3'ünün (n=88) gelirinin giderine denk ve %17,7'sinin (n=31) gelirinin giderinden fazla olduğu saptanmıştır. Çocuk sayısına bakıldığında katılımcıların %22,3'ünün (n=39) çocuğu yokken, %18,9'unun (n=33) 1 çocuğu, %39,4'ünün (n=69) 2 çocuğu, %12,6'sının (n=22) 3 çocuğu ve %6,8'inin (n=12) 4 ya da daha fazla çocuğu bulunmaktadır. Katılımcıların %10,9'unun (n=19) evde eşi ve çocuğu dışında bakmakla yükümlü olduğu kişi varken %89,1'inin (n=156) yoktur. Katılımcılara son 1 yılını en çok nerde geçirdiği sorulduğunda %73,7'si (n=129) il merkezi, %17,2'si (n=30) ilçe merkezi ve %9,1'i (n=16) köy veya kasaba demiştir. Sosyodemografik veriler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri.

Sosyodemografik Özellik	Sayı (n) AO±SS	Yüzde (%) Min-Maks
Yaş	50,9±16,0	18-83
Cinsiyet		
Kadın	111	63,4
Erkek	64	36,6
Medeni Durum		
Evli	122	69,7
Bekâr	53	30,3
Öğrenim Düzeyi		
Lise ve altı	113	64,6
Ön lisans ve üstü	62	35,4
Çalışma		
Evet	61	34,9
Hayır	114	65,1

Tablo 4.1. Devam- Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Gelir Düzeyi		
Gelir giderden az	56	32,0
Gelir gidere denk	88	50,3
Gelir giderden fazla	31	17,7
Çocuk Sayısı		
0	39	22,3
1	33	18,9
2	69	39,4
3	22	12,6
4 veya daha fazla	12	6,8
Evde Bakmakla Yükümlü Olunan Kişi		
Var	19	10,9
Yok	156	89,1
Yaşanılan Yer (Son Bir Yıl)		
İl merkezi	129	73,7
İlçe merkezi	30	17,2
Köy veya kasaba	16	9,1
Toplam	**175**	**100,0**

Katılımcıların meslekleri sorulduğunda 64'ü emekli, 11'i işçi, 30'u memur, 3'ü serbest meslek erbabı, 3'ü esnaf, 5'i çiftçi ve 5'i beyaz yakalı olduğunu belirtmiştir. Farklı iki mesleği seçen hastalar olduğundan toplam sayı ve oranlar Tablo 4.2'de belirtilmemiştir.

Tablo 4.2. Katılımcıların Meslekleri.

Meslek	**Sayı (n)**
Emekli	64
İşçi	11
Memur	30
Serbest meslek	3
Esnaf	3
Çiftçi	5
Beyaz yakalı	5

Vücut kitle endeksine göre katılımcıların yüzde 4'ü (n=7) zayıf, yüzde 22,3'ü (n=39) normal kilolu, yüzde 48,6'sı (n=85) fazla kilolu ve yüzde 25,1'i (n=44) obezdir. Katılımcıların %49,1'i (n=86) hiç sigara kullanmamıştır, %20'si (n=35) 0-10 paket-yıl, %7,4'ü (n=13) 11-20 paket-yıl, %8,6'sı (n=15) 21-30 paket-yıl ve

%14,9'u (n=26) 31 paket-yıl ve üzeri sigara kullanmıştır. Katılımcıların son 6 altı ay içindeki alkol kullanımı sorgulandığında %94,9'u (n=166) alkol hiç kullanmamış veya ayda 1-3 kez kullanmıştır. Katılımcıların %5,1'i (n=9) ise haftada 1-5 kez alkol kullanmıştır. Katılımcıların %54,9'u (n=96) haftada en az 3 gün, günlük 30'dklık yürüyüş gibi düzenli egzersiz alışkanlığına sahipken %45,1'i (n=79) düzenli egzersiz alışkanlığına sahip değildir. Mide koruyucu kullanım endikasyonları dışında toplumda en sık görülen kronik hastalıklardan herhangi birine sahip olup olunmadığı sorulduğunda katılımcıların %58,3'ünün (n=102) ek kronik hastalığı mevcutken, %41,7'sinin (n=73) yoktur. Bu bulgular Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Katılımcıların Sağlıkla İlgili Bazı Özellikleri.

Sağlıkla İlgili Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Beden Kütle İndeksi (BKİ)		
Zayıf	7	4,0
Normal	39	22,3
Fazla kilolu	85	48,6
Obez	44	25,1
Sigara		
Hiç kullanmamış	86	49,1
0-10 paket-yıl	35	20,0
11-20 paket-yıl	13	7,4
21-30 paket-yıl	15	8,6
31 paket-yıl ve üzeri	26	14,9
Alkol		
Hiç kullanmamış veya ayda 1-3 kez	166	94,9
Haftada 1-5 kez	9	5,1
Egzersiz (Haftada En Az 3 Gün)		
Evet	96	54,9
Hayır	79	45,1
Ek Hastalık		
Var	102	58,3
Yok	73	41,7
Toplam	**175**	**100,0**

Katılımcıların %34,9'unda (n=61) hipertansiyon, %22,9'unda (n=40) diyabet, %17,1'inde (n=30) dislipidemi, %16'sında (n=28) kalp damar hastalığı, %6,9'unda (n=12) psikiyatrik hastalık, %5,7'sinde (n=10) astım, %4'ünde (n=7) kanser,

%4'ünde (n=7) osteoporoz, %4'ünde (n=7) artrit, %2,3'ünde (n=4) KOAH, %1,1'inde (n=2) uyku apnesi ve %1,1'inde (n=2) kronik böbrek yetmezliği bulunmaktadır. Katılımcılarda bulunan ek hastalıkların dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Katılımcılarda Bulunan Ek Hastalıkların Dağılımı.

Ek Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	61	34,9
Diyabet	40	22,9
Dislipidemi	30	17,1
Kalp damar hastalığı	28	16,0
Psikiyatrik hastalık	12	6,9
Astım	10	5,7
Kanser	7	4,0
Osteporoz	7	4,0
Artrit	7	4,0
KOAH	4	2,3
Uyku apnesi	2	1,1
Kronik böbrek yetmezliği	2	1,1

Katılımcılara son 1 hafta içinde yaşadığı şikâyetler sorulduğunda %44,6'sında (n=78) yorgun hissetme, %32,6'sında (n=57) gaz şikâyeti ve şişkinlik, %29,7'sinde (n=52) uyumada zorluk, %26,9'unda (n=47) baş ağrısı, %20'sinde (n=35) kabızlık, %14,9'unda (n=26) karın ağrısı, %14,9'unda (n=26) baş dönmesi, %12'sinde (n=21) bulantı ve kusma ve %9,7'sinde (n=17) ishal görülmüştür. Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadığı şikâyetlerin dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Katılımcıların Son Bir Hafta İçinde Yaşadığı Şikâyetlerin Dağılımı.

Şikâyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yorgun hissetme	78	44,6
Gaz şikâyeti ve şişkinlik	57	32,6
Uyumada zorluk	52	29,7
Baş ağrısı	47	26,9
Kabızlık	35	20,0
Karın ağrısı	26	14,9
Baş dönmesi	26	14,9
Bulantı ve kusma	21	12,0
İshal	17	9,7

Katılımcıların %28,6'sı (n=50) mide koruyucu ilaç kullanırken, %71,4'ü (n=125) kullanmamaktadır (Tablo 4.6). 50 katılımcının kullandığı mide koruyuculara bakıldığında sadece 1 kişinin birden fazla etken madde kullandığı görülmüştür. Bu kişi PPİ olarak rabeprazol ve antiasit olarak kalsiyum karbonat-magnezyum karbonat kullanmaktadır.

Tablo 4.6. Katılımcıların Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumu.

Mide Koruyucu İlaç Kullanma	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet	50	28,6
Hayır	125	71,4
Toplam	**175**	**100,0**

Ankete katılan tüm katılımcılar arasında spesifik mide koruyucu ilaç bakımına bakıldığında pantoprazol %10,3 (n=18), esomeprazol %6,9 (n=12), lansoprazol %4,6 (n=8), rabeprazol %3,4 (n=6), kalsiyum karbonat-magnezyum karbonat %2,3 (n=4), famotidin %1 (n=2) ve sodyum aljinat-sodyum bikarbonat-kalsiyum karbonat %0,6 (n=1) oranında temsil edilmektedir. Katılımcıların kullandıkları mide koruyucu ilaçların dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Katılımcıların Kullandıkları Mide Koruyucu İlaçların Dağılımı.

Mide Koruyucu İlaç	Sayı (n)	Yüzde (%)
Pantoprazol	18	10,3
Esomeprazol	12	6,9
Lansoprazol	8	4,6
Rabeprazol	6	3,4
Kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat	4	2,3
Famotidin	2	1,1
Sodyum aljinat, sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat	1	0,6

Pantoprazol kullananların %5,6'sı, esomeprazol kullananların %8,3'ü, kalsiyum karbonat-magnezyum karbonat kullananların %25'i ilacını 1 haftadan az süredir kullanmaktadır. Pantoprazol kullananların %11,1'i, esomeprazol kullananların %25'i ilacını 1 hafta- 1 aylık süredir kullanmaktadır. Pantoprazol, rabeprazol ya da esomeprazol kullananların %16,7'si, lansoprazol kullananların %12,5'i, kalsiyum karbonat-magnezyum karbonat kullananların %25'i ilacını bir aydan fazla- üç aylık süredir kullanmaktadır. Pantoprazol kullananların %22,2'si, esomeprazol kullananların %8,3'ü, lansoprazol kullananların %37,5'i, rabeprazol

kullananların %16,7'si, sodyum aljinat-sodyum bikarbonat-kalsiyum karbonat kullananların hepsi ilacını üç aydan fazla- 12 aylık süredir kullanmaktadır. Pantoprazol kullananların %44,4'ü, esomeprazol kullananların %41,7'si, lansoprazol ya da kalsiyum karbonat-magnezyum karbonat kullananların yarısı, rabeprazol kullananların %66,6'sı, famotidin kullanların hepsi ilacını 12 aydan fazla süredir kullanmaktadır. Katılımcıların mide koruyucu ilaçları kullanım süresi Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Katılımcıların Mide Koruyucu İlaçları Kullanım Süresi.

Mide Koruyucu İlaç	Bir haftadan az süredir (%)	Bir hafta – Bir ay (%)	Bir aydan fazla – Üç ay (%)	Üç aydan fazla – On iki ay (%)	On iki aydan fazla (%)
Pantoprazol	5,6	11,1	16,7	22,2	44,4
Esomeprazol	8,3	25,0	16,7	8,3	41,7
Lansoprazol	0,0	0,0	12,5	37,5	50,0
Rabeprazol	0,0	0,0	16,7	16,7	66,6
Kalsiyum karbonat, magnezyum karbonat	25,0	0,0	25,0	0,0	50,0
Famotidin	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
Sodyum aljinat, sodyum bikarbonat ve kalsiyum karbonat	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0

Mide koruyucu ilaç kullanan katılımcıların %92,0'ı (n=46) ilaçlarını doktor reçetesi ile kullanmaktadır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Mide Koruyucu İlaçları Doktor Reçetesi ile Kullanma Durumu.

Mide Koruyucu İlaçları Doktor Reçetesi ile Kullanma	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet	46	92,0
Hayır	4	8,0
Toplam	**50**	**100,0**

Proton pompa inhibitörü kullanan hastaların %34,1'i lüzum halinde, %63,6'sı düzenli olarak günde 1 kez, %2,3'ü düzenli günde 2 veya daha fazla kez ilacını kullanmaktadır. H2RA kullanan hastaların yarısı lüzum halinde yarısı ise düzenli günde 1 kez ilacını kullanmaktadır. Antiasit kullanan hastaların %66,7'si lüzum halinde, %33,3'ü ise düzenli olarak günde 1 kez ilacını kullanmaktadır. Katılımcıların mide koruyucu ilaçları kullanma şekli Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Mide Koruyucu İlaçların Kullanılma Şekli.

Mide Koruyucu İlaç	Lüzum halinde	Günde 1	Günde 2 veya daha fazla
Proton pompa inhibitörü	%34,1	%63,6	%2,3
H2 reseptör blokörü	%50,0	%50,0	-
Antiasitler	%66,7	%33,3	-

PPİ kullanan hastaların tamamı ilacını yemekten önce alırken, H2RA kullanan hastaların yarısı ilacını yemekten önce yarısı yemekten sonra almaktadır. Antiasit kullanan katılımcıların ise tamamı ilacını yemekten sonra almaktadır. Katılımcıların mide koruyucu ilaçları kullanma zamanları Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Mide Koruyucu İlaçların Kullanım Zamanları.

Mide Koruyucu İlaç	Yemekten Önce	Yemekten Sonra
Proton pompa inhibitörü	%100,0	-
H2 reseptör blokörü	%50,0	%50,0
Antiasitler	-	%100,0

Mide koruyucu kullananların %38'i (n=19) NSAİİ kullanımı, %38'i (n=19) dispepsi, %26'sı (n=13) GÖRH, %24'ü (n=12) gastrit, %8'i (n=4) peptik ülser, %4'ü (n=2) hiatal herni ve %2'si (n=1) geçirilmiş obezite cerrahisi endikasyonlarıyla ilacını kullanmaktadır. Mide koruyucu ilaç kullanan katılımcıların, mide koruyucu ilaç kullanma endikasyonlarının dağılımı Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Mide Koruyucu İlaç Kullanım Endikasyonları.

Endikasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
NSAİİ kullanımı	19	38,0
Dispepsi	19	38,0
Gastroözefajiyal reflü hast.	13	26,0
Gastrit	12	24,0
Peptik ülser	4	8,0
Hiatal herni	2	4,0
Geçirilmiş obezite cerrahisi	1	2,0

4.2. Analitik Bulgular

Mide koruyucu ilaç kullanan katılımcıların yaş ortalaması 56,2±12,9 yıl iken, mide koruyucu ilaç kullanmayan katılımcıların yaş ortalaması 48,8±16,6 yıldır. Mide koruyucu ilaç kullanan katılımcıların yaş ortalaması, kullanmayan katılımcıların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak daha fazladır (MWU=2.284,0, p=0,005).

Cinsiyet ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=1,303, p=0,254). Medeni durum ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,173, p=0,677).

Öğrenim düzeyi ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=1,689, p=0,194). Çalışan katılımcıların %19,7'si (n=12) mide koruyucu ilaç kullanırken, çalışmayan katılımcıların %33,3'ü (n=38) mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. Çalışmayan katılımcıların mide koruyucu ilaç kullanma oranı daha yüksek gözükmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (χ^2=3,634, p=0,057).

Gelir düzeyi ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=2,066, p=0,356). İki ve daha fazla çocuğu olan katılımcıların %35,9'u (n=37) mide koruyucu ilaç kullanırken, çocuğu olmayan veya bir çocuğu olan katılımcıların %18,1'i (n=13) mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. İki ve daha fazla çocuğu olan katılımcıların mide koruyucu ilaç kullanma oranı, çocuğu olmayan veya bir çocuğu olan katılımcılara göre istatistiksel olarak daha fazladır (χ^2=6,629, p=0,010). Evde bakmakla yükümlü bulunan kişi bulunma durumu ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,094, p=0,759).

Yaşanılan yer ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,836, p=0,658). Katılımcıların sosyodemografik özellikleri ile mide koruyucu ilaç kullanma durumları arasındaki ilişki Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri ve Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumları Arasındaki İlişki.

Sosyodemografik Özellikler	Mide Koruyucu İlaç Kullanma		χ^2/MWU	p
	Evet	Hayır		
Yaş	56,2±12,9	48,8±16,6	2.284,0	**0,005**
Cinsiyet				
Kadın	%31,5	%68,5	1,303	0,254
Erkek	%23,4	%76,6		
Medeni Durum				
Evli	%29,5	%70,5	0,173	0,677
Bekar	%26,4	%73,6		
Öğrenim Düzeyi				
Lise ve altı	%31,9	%68,1	1,689	0,194
Ön lisans ve üstü	%22,6	%77,4		
Çalışma				
Evet	%19,7	%80,3	3,634	0,057
Hayır	%33,3	%66,7		
Gelir Düzeyi				
Gelir giderden az	%35,7	%64,3	2,066	0,356
Gelir gidere denk	%25,0	%75,0		
Gelir giderden fazla	%25,8	%74,2		
Çocuk Sayısı				
0 veya 1	%18,1	%81,9	6,629	**0,010**
2 veya daha fazla	%35,9	%64,1		
Evde Bakmakla Yükümlü Olunan Kişi				
Var	%31,6	%68,4	0,094	0,759
Yok	%28,2	%71,8		
Yaşanılan Yer (Son Bir Yıl)				
İl merkezi	%29,5	%70,5	0,836	0,658
İlçe merkezi	%30,0	%70,0		
Köy veya kasaba	%18,8	%81,2		
Toplam	**%28,6**	**%71,4**		

Beden kütle indeksi (BKİ) ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=1,231, p=0,746). Sigara kullanma ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak

anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,661, p=0,416). Alkol kullanma ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,187, p=0,665). Haftada en az üç gün egzersiz yapma ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,279, p=0,597). Ek hastalık bulunma ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (χ^2=0,940, p=0,332). Katılımcıların sağlıkla ilgili özellikleri ile mide koruyucu ilaç kullanma durumları arasındaki ilişki Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Katılımcıların Sağlıkla İlgili Özellikleri ve Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumları Arasındaki İlişki.

Sağlıkla İlgili Özellikler	Mide Koruyucu İlaç Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
BKİ				
Zayıf	%42,9	%57,1	1,231	0,746
Normal	%28,2	%71,8		
Fazla kilolu	%25,9	%74,1		
Obez	%31,8	%68,2		
Sigara Kullanma				
Var	%25,8	%74,2	0,661	0,446
Yok	%31,4	%68,6		
Alkol Kullanma				
Hiç kullanmıyor veya ayda 1-3 kez	%28,9	%71,1	0,187	0,665
Haftada 1-5 kez kullanıyor	%22,2	%77,8		
Egzersiz (Haftada En Az 3 Gün)				
Evet	%30,2	%69,8	0,279	0,597
Hayır	%26,6	%73,4		
Ek Hastalık				
Var	%31,4	%68,6	0,940	0,332
Yok	%24,7	%75,3		
Toplam	**%28,6**	**%71,4**		

Hipertansiyonu olanların %37,7'si mide koruyucu ilaç kullanırken, hipertansiyonu olmayanların %23,7'si mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. Fark istatiksel açıdan anlamlıdır (p=0,05). Kalp-damar hastalığı olanların %50'si mide koruyucu ilaç kullanırken, kalp-damar hastalığı olmayanların %24,5'i mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. Fark istatiksel açıdan anlamlıdır (p=0,006). Osteoporozu

olanların %71,4'ü mide koruyucu ilaç kullanırken osteoporozu olmayanların %26,8'i mide koruyucu ilaç kullanmaktadır. Fark istatiksel açıdan anlamlıdır (p=0,021). Diyabet, dislipidemi, psikiyatrik hastalık, astım, kanser ve artrit hastalığı ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Sırasıyla; p=0,306, p=0,526, p=0,327, p=0,474, p=0,104 ve p=0,409). KOAH, uyku apnesi ve kronik böbrek yetmezliği ile mide koruyucu ilaç kullanma arasındaki ilişki beklenen değerin 5'ten küçük olduğu hücre oranı %25'ten fazla olduğu için değerlendirilememiştir. Ek hastalıklar ile mide koruyucu ilaç kullanma durumu arasındaki ilişkiler Tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Katılımcıların Ek Hastalıkları ile Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Ek Hastalık	Mide Koruyucu İlaç Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
Hipertansiyon				
Var	%37,7	%62,3	3,828	**0,050**
Yok	%23,7	%76,3		
Diyabet				
Var	%35,0	%65,0	1,050	0,306
Yok	%26,7	%73,3		
Dislipidemi				
Var	%33,3	%66,7	0,402	0,526
Yok	%27,6	%72,4		
Kalp ve Damar Hastalığı				
Var	%50,0	%50,0	7,500	**0,006**
Yok	%24,5	%75,5		
Psikiyatrik Hastalık				
Var	%41,7	%58,3	-	0,327*
Yok	%27,6	%72,4		
Astım				
Var	%40,0	%60,0	-	0,474*
Yok	%27,9	%72,1		
Kanser				
Var	%57,1	%42,9	-	0,104*
Yok	%27,4	%72,6		
Osteoporoz				
Var	%71,4	%28,6	-	**0,021**
Yok	%26,8	%73,2		
Artrit				
Var	%42,9	%57,1	-	0,409*
Yok	%28,0	%72,0		
Toplam	**%28,6**	**%71,4**		

*Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadıkları şikâyetler ile mide koruyucu ilaç kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Mide Koruyucu İlaç Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Şikâyet	Mide Koruyucu İlaç Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
Yorgun Hissetme				
Var	%23,1	%76,9	2,082	0,149
Yok	%33,0	%67,0		
Gaz Şikâyeti ve Şişkinlik				
Var	%29,8	%70,2	0,065	0,799
Yok	%28,0	%72,0		
Uyumada Zorluk				
Var	%30,8	%69,2	0,175	0,676
Yok	%27,6	%72,4		
Baş Ağrısı				
Var	%38,3	%61,7	2,979	0,084
Yok	%25,0	%75,0		
Kabızlık				
Var	%37,1	%62,9	1,575	0,209
Yok	%26,4	%73,6		
Karın Ağrısı				
Var	%30,8	%69,2	0,072	0,788
Yok	%28,2	%71,8		
Baş Dönmesi				
Var	%42,3	%57,7	2,823	0,093
Yok	%26,2	%73,8		
Bulantı ve Kusma				
Var	%38,1	%61,9	1,061	0,303
Yok	%27,3	%72,7		
İshal				
Var	%35,3	%64,7	-	0,574*
Yok	%27,8	%72,2		
Toplam	**%28,6**	**%71,4**		

*Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcıların son 1 hafta içinde yaşadıkları şikâyetlere bakıldığında kabızlık şikâyeti olanların %26,7'si pantoprazol kullanırken kabızlığı olmayanların %8,8'i pantoprazol kullanmaktadır. Fark istatiksel açıdan anlamlıdır (p=0,025). Ayrıca, baş dönmesi şikâyeti olanların %34,8'i pantoprazol kullanırken baş dönmesi

olmayanların %8,3'ü pantoprazol kullanmaktadır. Bu fark da istatiksel açıdan anlamlıdır (p=0,002). Diğer şikâyetler ile pantoprazol kullanımı arasında istatiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadıkları şikâyetler ile pantoprazol kullanma durumları arasındaki istatistiksel ilişkiler Tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Pantoprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Şikâyet	Pantoprazol Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
Yorgun Hissetme				
Var	%7,7	%92,3	2,595	0,107
Yok	%16,7	%83,3		
Gaz Şikâyeti ve Şişkinlik				
Var	%18,4	%81,6	2,263	0,132
Yok	%9,6	%90,4		
Uyumada Zorluk				
Var	%18,2	%81,8	1,808	0,184
Yok	%10,1	%89,9		
Baş Ağrısı				
Var	%19,4	%80,6	-	0,158*
Yok	%10,3	%89,7		
Kabızlık				
Var	%26,7	%73,3	-	**0,025***
Yok	%8,8	%91,2		
Karın Ağrısı				
Var	%14,3	%85,7	-	0,730*
Yok	%12,3	%87,7		
Baş Dönmesi				
Var	%34,8	%65,2	-	**0,002***
Yok	%8,3	%91,7		
Bulantı ve Kusma				
Var	%23,5	%76,5	-	0,232*
Yok	%11,1	%88,9		
İshal				
Var	%26,7	%73,3	-	0,098*
Yok	%10,9	%89,1		
Toplam	**%12,6**	**%87,4**		

*Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadıkları şikâyetler ile esomeprazol kullanma durumları arasında istatiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Esomeprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Şikâyet	Esomeprazol Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
Yorgun Hissetme				
Var	%4,8	%95,2	2,232	0,127
Yok	%12,2	%87,8		
Gaz Şikâyeti ve Şişkinlik				
Var	%2,4	%97,6	-	0,108*
Yok	%11,5	%88,5		
Uyumada Zorluk				
Var	%7,7	%92,3	-	1,000*
Yok	%9,2	%90,8		
Baş Ağrısı				
Var	%9,4	%90,6	-	1,000*
Yok	%8,6	%91,4		
Kabızlık				
Var	%8,3	%91,7	-	1,000*
Yok	%8,8	%91,2		
Karın Ağrısı				
Var	%0,0	%100,0	-	0,366*
Yok	%10,1	%89,9		
Baş Dönmesi				
Var	%0,0	%100,0	-	0,361*
Yok	%9,8	%90,2		
Bulantı ve Kusma				
Var	%0,0	%100,0	-	0,605*
Yok	%9,7	%90,3		
İshal				
Var	%8,3	%91,7	-	1,000*
Yok	%8,8	%91,2		
Toplam	**%8,8**	**%91,2**		

*Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadıkları şikâyetler ile lansoprazol kullanma durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Lansoprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Şikâyet	Lansoprazol Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
Yorgun Hissetme				
Var	%6,3	%93,8	-	-
Yok	%5,8	%94,2		
Gaz Şikâyeti ve Şişkinlik				
Var	%7,0	%93,0	-	0,713*
Yok	%5,6	%94,4		
Uyumada Zorluk				
Var	%2,7	%97,3	-	0,442*
Yok	%7,3	%92,7		
Baş Ağrısı				
Var	%9,4	%90,6	-	0,398*
Yok	%5,0	%95,0		
Kabızlık				
Var	%8,3	%91,7	-	0,635*
Yok	%5,5	%94,5		
Karın Ağrısı				
Var	%10,0	%90,0	-	0,345*
Yok	%5,3	%94,7		
Baş Dönmesi				
Var	%0,0	%100,0	-	0,361*
Yok	%9,8	%90,2		
Bulantı ve Kusma				
Var	%0,0	%100,0	-	0,605*
Yok	%9,7	%90,3		
İshal				
Var	%0,0	%100,0	-	1,000*
Yok	%6,6	%93,4		
Toplam	**%6,0**	**%94,0**		

*Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadıkları şikâyetler ile rabeprazol kullanma durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Rabeprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Şikâyet	Rabeprazol Kullanma		χ^2	p
	Evet	Hayır		
Yorgun Hissetme				
Var	%4,8	%95,2	-	-
Yok	%4,4	%95,6		
Gaz Şikâyeti ve Şişkinlik				
Var	%4,8	%95,2	-	-
Yok	%4,5	%95,5		
Uyumada Zorluk				
Var	%5,3	%94,7	-	-
Yok	%4,3	%95,7		
Baş Ağrısı				
Var	%12,1	%87,9	-	-
Yok	%2,0	%98,0		
Kabızlık				
Var	%4,3	%95,7	-	-
Yok	%4,6	%95,4		
Karın Ağrısı				
Var	%5,3	%94,7	-	1,000*
Yok	%4,5	%95,5		
Baş Dönmesi				
Var	%6,3	%93,8	-	0,550*
Yok	%4,3	%95,7		
Bulantı ve Kusma				
Var	%7,1	%92,9	-	0,500*
Yok	%4,3	%95,7		
İshal				
Var	%8,3	%91,7	-	0,445*
Yok	%4,2	%95,8		
Toplam	**%4,6**	**%95,4**		

*Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcılar arasında en çok kullanılan iki mide koruyucu ilaç, sırasıyla pantoprazol ve esomeprazoldür. Katılımcıların son bir hafta içinde yaşadıkları şikâyetler açısından pantoprazol ya da esomeprazol kullanma durumuna göre bir farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Pantoprazol veya esomeprazol kullanan grup içinde son 1 hafta içinde gaz şikâyeti ve şişliği olanların %90'ı pantoprazol kullanırken %10'u esomeprazol kullanmaktadır. Gaz şikâyeti ve şişliği olmayanların ise %45'i pantoprazol kullanırken %55'i esomeprazol kullanmaktadır. Esomeprazol

kullanımına kıyasla pantoprazol kullanımı gaz şikâyeti ve şişlik ile istatiksel açıdan pozitif ilişkilidir (p=0,024). Diğer şikâyetler için ise pantoprazol ile esomeprazol kullanımı arasında istatiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuçlar Tablo 4.21'de özetlenmiştir.

Tablo 4.21. Katılımcıların Son Bir Haftada Yaşadıkları Şikâyetler ile Pantoprazol ve Esomeprazol Kullanma Durumu Arasındaki İlişki.

Şikâyet	Mide Koruyucu İlaç		χ^2	p
	Pantoprazol	Esomeprazol		
Yorgun Hissetme				
Var	%62,5	%37,5	-	-
Yok	%59,1	%40,9		
Gaz Şikayeti ve Şişkinlik				
Var	%90,0	%10,0	-	**0,024***
Yok	%45,0	%55,0		
Uyumada Zorluk				
Var	%72,7	%27,3	-	0,442*
Yok	%52,6	%47,4		
Baş Ağrısı				
Var	%70,0	%30,0	-	0,694*
Yok	%55,0	%45,0		
Kabızlık				
Var	%80,0	%20,0	-	0,235*
Yok	%50,0	%50,0		
Karın Ağrısı				
Var	%100,0	%0,0	-	-
Yok	%55,6	%44,4		
Baş Dönmesi				
Var	%100,0	%0,0	-	-
Yok	%45,5	%54,5		
Bulantı ve Kusma				
Var	%100,0	%0,0	-	-
Yok	%53,8	%46,2		
İshal				
Var	%80,0	%20,0	-	-
Yok	%56,0	%44,0		
Toplam	**%60,0**	**%40,0**		

5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda ulaşılan sonuçlar şunlardır:

- Katılımcıların %28,6'sı herhangi bir mide koruyucu ilaç kullanmaktadır.
- En sık kullanılan mide koruyucu ilaç pantoprazoldür ve onu esomeprazol takip etmektedir.
- En sık görülen mide koruyucu ilaç kullanım endikasyonu NSAİİ kullanımı ve dispepsidir. Bunu GÖRH ve gastrit takip eder.
- Hipertansiyon, kalp-damar hastalığı ya da osteoporoz varlığı mide koruyucu kullanımı ile pozitif ilişkilidir.

Bütün mide koruyucularının kullanım sıklığını sorgulayan çalışmalar sınırlı sayıdadır. İngiltere'deki aile hekimliği veri setinden 1990-2018 yılları arasında elde edilen %14 olarak bulunan PPİ kullanım prevalansı ve %3,5 olarak bulunan H2RA kullanım prevalansı ile Norveç'te 1999 yılında yapılan anket çalışmasına göre son iki hafta içindeki kullanımın sorulmasıyla bulunan %10'luk antiasit kullanım prevalansını ele aldığımızda çalışmamızda elde ettiğimiz %28,6'lık prevalansın bu çalışmalara uygun bir prevalans olduğunu görüyoruz. (140,142). Norveç'teki çalışma eski olsa da antiasitlerin ticari ilaç olarak kullanımı 18. Yüzyılların sonu ve 19. Yüzyılların başlarına (1930) kadar uzanır (146). Dolayısıyla antiasitlerin kullanım prevalansında pek bir değişim beklemiyoruz. Çalışmamızda mide koruyucu olarak sukralfat, misoprostol kullanan hasta çıkmamıştır. Bu ilaçların kullanım prevalansı diğer ilaç gruplarına göre daha az olsa da çalışmamızın örneklem büyüklüğünün az olması bu bulguya yol açmıştır.

Toplumda PPİ kullanımının H2RA ve antiasit kullanımına kıyasla daha sık olduğu bilinmektedir (1). Tokkan Sezer'in yaptığı tıpta uzmanlık tez çalışmasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran ve PPI kullanmakta olan 18 yaş üzeri 160 hastanın ilaç kullanımları analiz edildiğinde en sık kullanılan PPİ pantoprazoldür ve bunu esomeprazol takip etmektedir (147). Mide koruyucuların kullanımını sorguladığımız kendi çalışmamızda da aynı sonucu bulmuş bulunmaktayız. Mide koruyucu kullanan 50 hasta içinden 18'i (%36) pantoprazol, 12'si esomeprazol (%24) kullanmaktaydı. Bununla birlikte 2014 yılında TİTCK verilerine göre Aile Sağlığı Merkezlerinde yazılmış 138.146.054 adet reçete içinde en çok reçete edilen ilaçlarda üçüncü ve dördüncü sırada PPI grubu ilaç olan

lansoprazol (2.264.874, tüm reçetelerin %7'si) ve pantoprazol (1.992.077, tüm reçetelerin %6,2'si) yer almaktadır (148). Ayrıca TİTCK'nin 2020 yılı Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu'na göre iki PPİ grubundan ilaç olan esomeprazol ve lansoprazol en çok satılan 10 ilaç içinde yer almaktadır (1). Gözlenen bu farklılıkların sebebi, yıllar içinde reçeteleme alışkanlıkların değişimi, örneklem büyüklüğümüzün küçüklüğü ve farklı çalışma ortamlarındaki doktorların reçeteleme alışkanlıklarında değişiklikler olabilir.

Jacabson ve ark. (149)'nın 1999-2000 yıllarında ABD'de iki farklı sigorta şirketinden aldığı ilaç reçeteleme faturalarından elde ettiği verilere göre bilgilerine erişilen 168.727 erişkin hastadan 4.684'ü (%2,8) 3 aydan uzun süredir PPİ veya H2RA almaktadır. Bu 4.684 hastadan sadece %61'inin reçetesinde kullandıkları ilaçlara uygun bir GİS tanısı bulunmaktadır. En sık iki tanı olarak 4.684 hastadan %38'nin GÖRH, %42'nin dispepsi tanısı olmakla birlikte bu tanılardan herhangi birini alan hastanın çoğunlukla diğer tanıyı da aldığı görülmüştür. Granero-Melcon ve ark. (150) İspanya'da bir üniversite hastanesinin acil servisine 13-14 Ocak 2016 tarihlerinde başvuran 384 hastanın PPİ kullanım oranları, kullanım endikasyonları ve kullanım uygunluğunu değerlendirmiştir. Acil servisten taburcu edilip PPİ reçete edilen hastaların PPİ kullanım endikasyonlarının %37,7'sini NSAİİ ülser profilaksisi, %36'sını GÖRH oluşturduğu görülmüştür. Bizle aynı çalışma biriminde çalışmış olan Tokkan Sezer (147)'in 2023 yılındaki tez çalışmasında ise 160 PPİ kullanan hastanın çalışmaya dahil edilmesi için anketin yapıldığı tarihten önceki son 1 ay içinde PPİ kullanımının olması şart koşulmuştu. Hastalara PPİ kullanım endikasyonları sorulduğunda %45'i GÖRH, %23'ü gastrit, %10,6'sı antiagregan/ASA kullanımı cevabını vermiştir. Çalışmamızda ise mide koruyucu kullanma kriteri olarak anketin yapıldığı gün kullanmış veya kullanacak olmak olarak belirtilmiş olup, mide koruyucu kullanan 50 hastanın %38'i NSAİİ ülser profilaksisi, %38'i dispepsi, %26'sı GÖRH, %24'ü ise gastrit endikasyonuyla ilacını kullanmaktadır. Endikasyon oranlarının birbirleriyle uyuşmamasında örneklem boyutumuzun küçük olması (n=50) etkili olabilir. Ayrıca mide koruyucu kullanma kriterimizi daha sıkı olarak anketin yapıldığı aynı gün içinde kullanım olarak belirlememiz farklı sonuçlara yol açılmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca doktor reçetelerine bakarak değil hastaların verdiği cevaplardan veya hastaların bize verdiği bilgilerden çıkarım yaparak endikasyonlara belirlememiz bu farklılıklara yol açmış

olabilir. Mesela pek çok aspirin kullanan hasta mide koruyucu kullanım endikasyonunu tam olarak belirtememiştir ama herhangi bir GİS'le alakalı bir hastalığı olmadığını da ifade etmiştir. Bu hastalarda endikasyon tarafımızca "NSAİİ ülser profilaksisi" olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda mide koruyucu kullanımı ile hipertansiyon, kalp-damar hastalığı ve osteoporoz istatiksel açıdan anlamlı olarak pozitif ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,05, 0,006 ve 0,021). ABD'de 1993-1998 yılları arasında hipertansiyon, kalp damar hastalığı öyküsü olmayan 64.720 postmenapozal kadının çalışmaya dahil edilip ortalama 8,7 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada tüm karıştırıcı faktörler de hesaba katıldığında PPİ kullanımı, kullanmamaya kıyasla %17 oranında artmış hipertansiyon riski ile ilişkilidir ve risk PPİ kullanımı arttıkça artmaktadır. Hipertansiyon riski en az 1 yıldır devam eden PPİ kullanımı ile ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin PPİ'nin midede ve endotelde potent bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) üretimini inhibe etmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (151). Danimarka'da 2008-2009 yıllarında diyet kontrolü veya oral antidiyabetikle kontrol edilen 41 diyabet hastasının 20'si esomeprazol grubuna randomize edilmiştir ve bu 41 hasta 12 hafta boyunca takip edilmiştir. PPİ kullanan grupta (ortalama±standart sapma (SS) baseline:142±18, 12 haftada:149±15 mm Hg) plaseboya (baseline: 145±16, 12 haftada: 138±16 mm Hg; p=0,01) kıyasla gün içinde kaydedilen sistolik kan basıncı (SKB)nda ciddi bir artış gözlenmiştir. Ayrıca PPİ kullanan grupta (baseline: 70±6, 12 haftada: 72±6 mm Hg) plaseboya (baseline: 74±7, 12 haftada: 71±9 mm Hg; p=0,02) kıyasla gün içinde kaydedilen diyastolik kan basıncı (DKB)nda da ciddi bir artış gözlemlenmiştir. Bu, PPİ'lerin kan basıncı üzerine etkisini gösteren ilk klinik çalışmadır (152). Başka bir klinik çalışma da PPİ'lerin sağlıklı erkeklerde NO üretimine ve kan basıncı düzenlenmesine etkisini incelemek için Montenegro ve ark. (153) tarafından düzenlenmiştir. Çalışma PPİ ya da plasebo verilen daha sonra bunu takiben oral sodyum nitrit verilen 15 katılımcıyı içermiştir. Nitrit alımı plasebo alanlarda SKB'de akut düşüşe neden olurken PPİ alan grupta anlamlı bir düşüşe yol açmamıştır. Hatta ağızdan nitrit alımından sonra vücuttan atılan mide gazının kemilüminesans yöntemiyle analiz edilmesiyle NO miktarının oldukça düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu çalışma PPİ'nin kan basıncını NO vasıtasıyla etkilediğine yönelik bir kanıt oluşturmuştur.

Birleşik Krallık Biyobankası'ndan elde edilen verilerle 316.730 önceden hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalığı olmayan katılımcının ortalama 12,5 yıl takip edilmesiyle gerçekleştirilen çalışmada düzenli PPİ kullanımının (son dört haftada haftanın çoğu günü ilaç kullanımı) iskemik inme dahil aterosklerotik kardiyovasküler hastalığının bütün tipleriyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (Hazard ratio (HR): 1,16, 95% GA: 1,09–1,23). Risk endikasyon dışı PPİ kullananlarda daha yüksek bulunmuştur. H2RA kullanımı aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla ilişkili bulunmamıştır (HR: 0,97, 95% GA: 0,85–1,11) (154). Bell ve ark. (155) tarafından yapılan 1987-2013 yılları arasındaki hasta verilerinin toplandğı bir çalışmada, potansiyel karıştırıcı faktörler hesaba katıldıktan sonra kümülatif olarak 5,1 yıldan fazla PPİ kullanımı olan hastaların PPİ kullanmayanlara göre 2,02 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık riski (95% GA, 1,50-2,72) ve 2,21 kat daha fazla kalp yetmezliği riski (95% GA, 1,51 to 3,23) olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Yang ve ark. (156) tarafından Birleşik Krallık Biyobankası'ndan elde edilen verilerle 492.479 katılımcının ortalama 8 yıl boyunca takip edildiği ve ayrıca 9 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinin yapıldığı çalışmada düzenli PPİ kullananların (son 4 haftada haftanın çoğu günü PPİ kullanmış olmak) kullanmayanlara kıyasla %16 daha yüksek inme riski olduğu bulunmuştur (HR 1,16, 95% GA 1,06-1,27). Bulunan sonuç meta analizde bulunan sonuca benzer çıkmıştır (vaka/katılımcı oranı 376/26642; Relatif risk (RR) 1,22, %95 GA 1-1,5; kanıt kalitesi: orta). PPİ'lerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin patofizyolojisini açıklamaya çalışan bir hücre deneyi, kronik PPİ maruziyetinin endotel fonksiyonunu bozduğunu bulmuştur. PPİ'ler lizozomların asidik ortamını bozup protein çökeltilerinin birikmesine yol açarak insan endotel yaşlanmasını hızlandırdığını bunun da artmış oksidatif stres ve azalmış telemer uzunluğuna ve sonuçta endotel disfonksiyonuna neden olduğunu bulmuştur (157). Schillinger ve ark. (158) pantoprazolün Ca^{2+} yolağı ve myofilaman aktivitesini azaltarak kalbin kasılma yeteneğini azalttığını in vitro olarak gözlemlemiştir. Ayrıca potent bir vazodilatör olan NO seviyesinin azalmasının da etkili olan mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (154).

PPİ kullanımı ile kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) azalma arasındaki ilişki osteoporotik fraktürlerin çalışması (study of osteoporotic fractures) (SOF), erkeklerde osteoporotik fraktürler çalışması (the osteoporotic fractures in men study) (MrOs) ve kadınların sağlık inisiyatifi (the women's health initiative) (WHI) gibi iyi bilinen kohort

çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde KMY'nin zamanla değişimi PPİ maruziyetinden etkilenmemiştir. Gözlemsel çalışmalardan çıkmış olsa da uzun süreli PPİ kullanımı ile fraktür arasında ciddi bir kanıt bulunmaktadır. Bu ilişki PPİ'lerin KMY üzerine olan etkisinin güvenilir olmaması nedeniyle kısmen kabul edilir (159). Yu ve ark. (160)'nın MrOs ve SOF'tan aldığı verileri analiz ettiği çalışmada 65 yaş üstü erkek ve kadın kohort gruplarının fraktür riskleri, KMY'leri ve bunların PPİ ya da H2RA kullanımı ile arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan çok değişkenli analizde PPİ ya da H2RA kullanan erkekler daha düşük kesitsel kemik kitlesine sahipti. Başka birçok değişkenli analizde PPİ ya da H2RA kullanan erkekler kullanmayanlara kıyasla daha düşük total kalça ve femur boyun KMY'sine sahiptir. Kadınlar için aynı sonuç bulunmamıştır. SOF'tan alınan verilerle ortalama 7,6 yıl takip edilen kadınlarda yapılan çok değişkenli analizde kullanmayanlara kıyasla PPİ kullananlarda artmış omurga-dışı fraktür riski bulunmuştur. Erkekler için ise sadece kalsiyum takviyesi almayanlarda PPİ kullanımı artmış omurga-dışı fraktür açısından risk oluşturmaktadır. H2RA kullanımı omurga-dışı fraktürlerle ilişkili bulunmamıştır, ayrıca ne H2RA ne de PPİ erkekler ve kadınlarda kalça fraktürüyle ilişkili bulunmuştur. Gray ve ark. (161) WHI kohortundan aldığı verileri analiz ettiği çalışmada 50-79 yaş arası 130.487 post menapozal kadın ortalama 6,8 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastaların kullandıkları ilaçları, hastaların doktor randevusuna getirdikleri ilaç kutularından anlaşılmıştır. Alt bir hasta grubuna da (10.833 kadın) 3 yıl arayla üç kez total-kalça, posterior-anterior omurga ve tüm vücut kemik dansitometresi (dual-energy X-ray absorptiometry) DEXA ölçümü yapılmıştır. PPİ kullanımının kemik mineral dansitesine negatif etkisi sadece kalçada ihmal edilebilir derecede gözlenmiştir (p=0,05). Yapılan çok değişkenli analizde güncel PPİ kullanımı ilişkili HR'ler kalça kırıkları için 1 (%95 GA, 0,71-1,4), hastanede teşhis edilen omurga kırıkları için 1,47 (%95 GA, 1,18-1,82), ön kol veya bilek kırıkları için 1,26 (%95 GA, 1,05-1,51) ve bütün kırıklar için 1,25 (%95 GA, 1,15-1,36) bulunmuştur. 2008 yılında Kanada'da yayımlanan yaklaşık 63.000 katılımcı sayılı retrospektif bir kohort çalışmasında ise 6 yıl ya da daha az PPİ kullanımı ile osteoporotik kırıklar arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ama 7 ya da daha uzun süreli yıl PPİ kullanımı, osteoporoz-ilişkili kırık oluşumu açısından artmış riskle ilişkilendirilmiştir (düzeltilmiş OR 1,92, %95 GA 1,16-3,18, p=0,011). Aynı zamanda en az 5 yıl PPİ maruziyeti ile kalça kırığı arasında pozitif ilişki bulunmuştur ve bulunan pozitif ilişki maruziyet yılı arttıkça güçlenmektedir

(162). Uzun süreli PPİ kullanımının kemik kırığı riskini nasıl artırdığı tam olarak bilinmese de çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür.

Bunlardan öne çıkanı mide pH'ının artması sonucu çözünürlüğü azalan kalsiyum tuzlarının ince bağırsak tarafından emiliminin azalmasıdır. Buna karşılık PPİ'ler in vitro şartlarda kemik yıkımını inhibe ederken, in vivo şartlarda ise büyük ihtimalle osteoklast hücre membranlarında bulunan vakuolar H^+/ATPaz'larını inhibe etmesi sonucu idrardan kalsiyum ekskresyonunu azaltır (163). Bu hidrojen pompasının inhibe olması sonucu H^+ salınamadığından inorganik matrikste daha az asidik bir ortam oluşur ve daha az kalsiyum fosfat kemikten çözünürek kana karışır.

Çalışmamızda mide koruyucu kullananların ezici çoğunluğunu (%88) PPİ kullanan grup oluşturduğundan ve anlamlı bulduğumuz kronik hastalıklarla mide koruyucular arasındaki ilişkilerin irdelendiği çoğu çalışmada mide koruyucu olarak PPİ kullanımı incelendiğinden, çalışmamızın PPİ kullanımı ile hipertansiyon, kalp-damar hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğuyla uyumlu bir sonuç bulduğunu söyleyebiliriz. PPİ kullanımının osteoporozla değil de kırıklarla ilişkili olduğu pek çok çalışmada belirtilmişse de Kanada çalışması gibi bazı çalışmalarda en az 7 yıllık maruziyetten sonra PPİ kullanımının osteoporoz-ilişkili kırıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (162). Anket çalışmamızda mide koruyucu kullanım süresini sorduğumuzda seçilebilecek en büyük seçenek 12 aydan fazla süredir idi. Katılımcıların %50'si mide koruyucu ilacını 1 yıldan fazla süredir kullanmaktaydı. Literatürde bulunan PPİ kullanımı ile bu kronik rahatsızlıklar arasındaki çoğu ilişkiler, uzun süreli ilaç kullanımını kapsadığından çalışmamızda %50 gibi yüksek bir uzun süreli kullanım oranı yakalamamız çalışmamızın bir avantajıdır. Bununla beraber uzun süreli kullanımı 1-3 yıl, 3-5 yıl, 5-10 yıl gibi detaylandırmamamız da çalışmamızın bir zayıflığıdır.

Çalışmamızda belirli mide koruyucularla ilişkili olabilecek yan etkileri bulmaya çalışıp en sık görülen gastrointestinal şikâyetleri sorduğumuzda kabızlık şikâyetiyle pantoprazol kullanımı arasında istatiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu bulmuştuk ($p=0,025$). Pantoprazol ile kabızlık arasında bir ilişki bulan çalışmalar sayıca oldukça kısıtlıdır. Çalışmaların çoğu PPİ grubu ilaçlarla belirli sonuçlar arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalardır. Farklı PPİ gruplarını birbiri arasında kıyaslayan çalışma çok azdır. Rusya, Slovenya ve Polonya'dan 252 hastanın dahil olduğu üç klinik çalışmanın başında endoskopiyle erozif ya da erozif olmayan

özofajit tanısı olan hastalara 4-8 hafta boyunca günde 1 kez 40 mg pantoprazol tedavisi verilmiştir. 4 ya da 8 haftanın sonunda reflü şikâyetleri (göğüs yanması, ağza acı su gelmesi, epigastrik ağrı), yaşam kalitesi ve pantoprazol tedavisinin yan etkileri değerlendirilmiştir. 3 farklı merkezde yapılan çalışmanın meta-analizinde çalışmaya katılan %90 hasta herhangi bir yan etki yaşamamakla beraber en sık görülen yan etki katılımcıların %2'sinde görülen kabızlıktır (164).

Ayrıca baş dönmesi şikâyeti olanlarda pantoprazol kullanma ve kullanmama oranlarına baktığımızda baş dönmesiyle pantoprazol kullanımı arasında istatiksel açıdan anlamlı pozitif ilişkili olduğunu bulmuştuk (p=0,002). Baş dönmesi pantoprazolün bilinen yan etkilerinden biri olmasına rağmen diğer mide koruyucu ilaçlara kıyasla pantoprazolün özel olarak baş dönmesiyle ilişkisini gösteren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bununla beraber Yibirin ve ark. (165) lansoprazol, esomeprazol ve pantoprazolün baş ağrısı ve baş dönmesi gibi nörolojik yan etkilerle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda lansoprazol ya da esomeprazol kullananları bu ilaçları kullanmayan iki grupla kıyasladığımızda baş ağrısı ve baş dönmesi dahil en sık görülen mide koruyucu yan etkileri yaşama açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Çalışmamızda en sık kullanılan iki mide koruyucu olan pantoprazol ve esomeprazol kullanan iki hasta grubunda en sık görülen yan etkiler açısından anlamlı bir fark olup olmadığını istatiksel analizle irdelemiştik. Burda, pantoprazol kullanımının esomeprazol kullanımına kıyasla gaz şikâyeti ve şişlikle istatiksel açıdan anlamlı pozitif ilişkili olduğunu bulmuştuk (p=0,024). Almanya'da 2003 yılında yapılan çift kör randomize bir çalışmada 217 endoskopiyle orta-ileri derece GÖRH tanısı konulmuş hastaya 28 gün boyunca günde 1 kez pantoprazol 40 mg ya da esomeprazol 40 mg kullanmıştır. Hastalar ya günlüklerine reflü şikâyetlerini gece ve gündüz iki defa yazmışlar ya da 3 günde 1 aranarak son 24 şikâyet içindeki reflü şikâyetleri sorulmuştur. 28 günün sonunda ayrıca araştırmacılar tarafından değerlendirilmişlerdir. Pantoprazol kullananlar esomeprazol kullananlara göre iki gün erken yeterli reflü şikâyeti kontrolünü sağlamıştır ama ikisinin de 28 gün sonundaki etkinliği birbiriyle benzedir. 28 gün sonunda yapılan gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeğinde pantoprazol kullananların %63,2'sinin şişlik, %69'unun gaz şikâyeti varken esomeprazol kullananların %76,5'inin şişlik ve gaz

şikâyeti bulunmaktadır. Bu çalışmada kendi çalışmamızın bulgusunun tersine gaz şikâyeti ve şişlik şikâyeti esomeprazol kullananlarda pantoprazol kullananlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ama araştırmacılar iki grup arasındaki bu farkı ve gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeğindeki diğer şikâyetlerin görülme oranlarının farklarını anlamlı bulmamıştır (166). Bu tezatlığın sebeplerinden birkaçı kendi araştırma grubumuzdaki mide koruyucu kullanan hastaların bu Alman çalışmasının aksine sadece GÖRH hastalarından oluşmaması ve örneklem büyüklüğümüzün daha küçük olması olabilir. Çalışmamızda mide koruyucu kullanan 50 hastadan sadece %26'sı GÖRH endikasyonuyla ilacını kullanmaktadır.

Çalışmamızda plasebo grubunun olması en önemli avantajımızdır. Çalışmamızın örneklem büyüklüğünün azlığı, çoğu zaman hasta beyanına göre veri toplanması, uzun süreli kullanımı detaylandırmamamız çalışmamızın başlıca sınırlayıcı unsurlarını oluşturmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anket katılımcılarında mide koruyucu kullanım oranı %28 bulunmuştur. Mide koruyucu ilaç kullanım oranımız, literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda bulunan ilaç kullanım oranları ile uyumludur. Katılımcılarımız arasında en sık kullanılan mide koruyucu ilaç olarak pantoprazoldür. Yan etkili profili en kötü olan ilaç da pantoprazol bulunmuştur. Pantoprazolün yan etkileriyle ilgili anlamlı bulduğumuz bazı bulgularımız literatürdeki çalışmalarla uyumlu olmasa da mide koruyucu reçete edeceğimiz hastalarda pantoprazol yerine diğer PPİ veya H2RA gruplarından ilaçlar tercih edilebilir ya da ilaç kullanmadan önce kabızlık, baş dönmesi veya gaz şikâyeti-şişkinlik olan hastalarda pantoprazol yerine diğer alternatifler düşünülebilir. En sık mide koruyucu kullanım endikasyonunu %38 oran ile dispepsi ve NSAİİ kullanımı oluşturmaktadır. Mide koruyucu kullanım endikasyon oranlarımız literatürle uyumludur ve NSAİİ kullanımının önemli bir mide koruyucu kullanım endikasyonu olduğunu vurgulamaktadır. Mide koruyucu kullanımı ile hipertansiyon ve kalp-damar hastalığı varlığı arasındaki istatiksel anlamlı ilişki bulduk. Ayrıca mide koruyucu kullanımı ile osteoporoz arasında bulduğumuz pozitif ilişkinin, mide koruyucu kullanan hasta profilimizin %50'sini oluşturan 1 seneden uzun süredir bu tedaviyi alan grubun, çoğunluğunu oluşturan PPİ kullanan katılımcılardan kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda mide koruyucu kullanan hastaların yaklaşık %85'inin PPİ kullandığını düşündüğümüzde; osteoporoz, hipertansiyon ve kalp-damar hastalığı bulunan veya bu hastalıkları geliştirme açısından çok sayıda risk faktörü bulunan hastalarda daha güvenli olan H2RA'ları deneyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Türkiye İlaç Pazarı Gözlem Raporu-8 Satış Hacmi ve Değeri Açısından 2020 Yılı Pazar Durumu, Sağlık Bakanlığı, 2021, Ankara, Yayın Tarihi
2. Emre Aydingöz S, Lux KM, Efe OE, İşli F, Aydos TR. Polypharmacy Prevalence Among Geriatric Patients in Primary Healthcare Settings Across Turkey: A CrossSectional Analysis Through the Nationwide Prescription Information System. tjgeri. 2020;23(2):169-79.
3. Pottegård A, Broe A, Hallas J, de Muckadell OBS, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: a Danish nationwide drug utilization study. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2016;9(5):671-678.
4. Uygun A. Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir?. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2013; 17(1):46-58.
5. Bardhan KD, Naesdal J, Bianchi Porro G, et al. Treatment of refractory peptic ulcer with omeprazole or continued H2 receptor antagonists: a controlled clinical trial. Gut. 1991; 32:435-8.
6. Delchier JC, Isal JP, Eriksson S, Soule JC. Double blind multicentre comparison of omeprazole 20 mg once daily versus ranitidine 150 mg twice daily in the treatment of cimetidine or ranitidine resistant duodenal ulcers. Gut. 1989;30:1173-8.
7. Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. Gut. 1988; 29:249-53.
8. Hvid-Jensen F, Nielsen RB, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM, Larsen FB, Thomsen RW. Lifestyle factors among proton pump inhibitor users and nonusers: a cross-sectional study in a population-based setting. Clin Epidemiol. 2013;5:493-9.
9. Başaran, N. Overutilization of proton pump inhibitors and H2 receptor antagonists in hospitalized medical patients. Cumhuriyet Medical Journal.2017; 39: 487-493.
10. Vakil N.Ocak 2025. Medications for the Treatment of Stomach Acid [online] MSD Manual. https://www.msdmanuals.com/home/digestive-

disorders/gastritis-and-peptic-ulcer-disease/medications-for-the-treatment-of-stomach-acid [13.03.2025]

11. Fujimori S. Gastric acid level of humans must decrease in the future. World J Gastroenterol. 2020 21 Kasım;26(43):6706-6709.
12. Wikipedia contributors. 17 Mart 2025. Gastric acid[online] Wikipedia, The Free Encyclopedia. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Gastric_acid&oldid=1280985256 [20 Mart 2025].
13. Vakil N.Ocak 2025. Medications for the Treatment of Stomach Acid [online] MSD Manual. https://www.msdmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/gastritis-and-peptic-ulcer-disease/overview-of-acid-secretion[18.03.2025]
14. Keeton, William T., Sircus, William, Dworken, Harvey J., Hightower, Nicholas Carr.10/02/2025. "human digestive system"[online] Encyclopedia Britannica.https://www.britannica.com/science/human-digestive-system [28/03/2025].
15. Martinsen TC, Fossmark R, Waldum HL. The Phylogeny and Biological Function of Gastric Juice-Microbiological Consequences of Removing Gastric Acid. Int J Mol Sci. 2019 29 Kasım;20(23):6031.
16. Le, Tao; Bhushan, Vikas; Qiu, Connie; Chalise, Anup; and Kaparaliotis, Panagiotis. First Aid for the USMLE Step 1 2024. New York: McGraw Hill LLC; 2024
17. Kusano M, Kuribayashi S, Kawamura O, et al. A Review of the Management of Gastric Acid-Related Diseases:Focus on Rabeprazole. Clinical Medicine Gastroenterology. 2011;4.
18. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. Int J Mol Sci. 2019 21 Ekim;20(20):5203.
19. Sandhu DS, Fass R. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gut and Liver. 2018;12:7-16.

20. 23 Mart 2011.FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors"[online] U.S. Food and Drug Administration (FDA). https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump[13.04.2025]
21. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2017 Mayıs;63(5):354-364.
22. "Canadian Cardiovascular Society and Choosing Wisely Canada: The Road to Creating a List of Five Things Physicians and Patients Should Question". Canadian Journal of Cardiology. 2014;30 (8): 949–955.
23. Sachs, G., Shin, J.M. and Howden, C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Alimentary Pharmacology & Therapeutics.2006;23: 2-8.
24. Hatlebakk, J.G., Katz, P.O., Camacho-Lobato, L. and Castell, D.O. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. Alimentary Pharmacology & Therapeutics.2000; 14: 1267-1272.
25. Wikipedia contributors.12/04/2025. Proton-pump inhibitor[online]In Wikipedia, The Free Encyclopedia.https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Proton-pump_inhibitor&oldid=1285252553 [15/04/2025]
26. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep. 2008 Aralık;10(6):528-34.
27. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. Pflugers Arch. 2009 Ocak;457(3):609-22.
28. Carlsson E, Lindberg P. "Two of a kind". Chemistry in Britain.2002; 38 (5): 42–5.

29. 15/04/2025. SKRS E-Reçete İlaç ve Diğer Farmasötik Ürünler Listesi[online] TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Tıbbi İlaç ve Cihaz Kurumu. https://titck.gov.tr/dinamikmodul/43 [15.04.2025]

30. Dean L. Comparing Proton Pump Inhibitors. PubMed Clinical Q&A. National Center for Biotechnology Information (US);2010.

31. Francis KL Chan.21/04/2017. "ASP (PPI_H2RA) Study-H2RA Versus PPI for the Prevention of Recurrent UGIB in High-risk Users of Low-dose ASA". ClinicalTrials.gov[15/04/2025]

32. Panula P, Chazot PL, Cowart M, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. Pharmacol Rev. 2015;67(3):601-655.

33. Wikipedia contributors.22/01/2025 H2 receptor antagonist[online] Wikipedia, The Free Encyclopedia. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=H2_receptor_antagonist&oldid=1271181015. [16/04/2025]

34. Kirch W, Hoensch H, Janisch HD. Interactions and non-interactions with ranitidine. Clin Pharmacokinet. 1984;9(6):493-510.

35. Humphries TJ, Merritt GJ. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13 Suppl 3:18-26

36. Dyspepsia and Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Investigation and Management of Dyspepsia, Symptoms Suggestive of Gastro-Oesophageal Reflux Disease, or Both. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Eylül 2014.

37. Salisbury BH, Terrell JM. Antacids. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 8 Ağustos, 2023.

38. Wikipedia contributors. 12/04/2025.Antacid[online] Wikipedia, The Free Encyclopedia.https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Antacid&oldid=1285274968.[19/04/2025]

39. Ercoreca IA. 18/12/2023. Antacids[online] MrlabTest. https://www.mrlabtest.com/medication/antacids.htm.[19/04/2025]

40. Ogawa R, Echizen H. Clinically significant drug interactions with antacids: an update. Drugs. 2011;71(14):1839-1864.

41. Patel D, Bertz R, Ren S, Boulton DW, Någård M. A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug-Drug Interactions with Orally Administered Medications. Clin Pharmacokinet. 2020;59(4):447-462.

42. Australian Medicines Handbook Pty Ltd (2022).Australian Medicines Handbook 2022. Adelaide, SA. ISBN 978-0-6485158-6-9.

43. Barnett CC, Richardson CT. In vivo and in vitro evaluation of magnesium-aluminum hydroxide antacid tablets and liquid. Dig Dis Sci. 1985;30(11):1049-1052.

44. Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. J Int Med Res. 2022;50(3):3000605221086457.

45. Krugh M, Patel P, Maani CV.11/12/2024. Misoprostol.In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Ocak.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539873/[11/05/2025]

46. Wikipedia contributors.06/05/2025 Misoprostol. Wikipedia, The Free Encyclopedia[online]https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Misoprostol&oldid=1289155324 [12/05/2025]

47. Kamada T, Satoh K, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. J Gastroenterol. 2021;56(4):303-322.

48. Turner JV, Agatonovic-Kustrn S, Ward H. Off-label use of misoprostol in gynaecology. Facts Views Vis Obgyn. 2015;7(4):261-264.

49. The Editors of Encyclopaedia Britannica.16/08/2023 *mucosal protective agent*. *Encyclopedia Britannica*[online] https://www.britannica.com/science/mucosal-protective-agent[12/05/2025]

50. Kudaravalli P, Patel P, John S. 28/02/2024. Sucralfate.In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Ocak-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551527/[14/05/2025]
51. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900-1943.
52. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018;154(2):302-318.
53. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. JAMA. 2016;315(19):2104–2112.
54. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2022;117(1):27–56.
55. Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: a practical approach. Cleve Clin J Med. 2020 Nisan;87(4):223–230.
56. Simadibrata DM, Lesmana E, Lee YY. Experimental drugs for erosive esophagitis: what is in the clinical development pipeline?. Expert Opin Investig Drugs. 2024;33(10):1009-1018.
57. Yadlapati R, Hubscher E, Pelletier C, Jacob R, Brackley A, Shah S. Induction and maintenance of healing in erosive esophagitis in the United States. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;16(10):967-980.
58. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. Am J Surg Pathol. 2016;40:e45–66.
59. Bujanda DE, Hachem C. Barrett's Esophagus. Mo Med. 2018;115(3):211-213.
60. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. Gut. 2024;73(3):407-441.
61. Azer SA, Awosika AO, Akhondi H.22/06/2024. Gastritis. In: StatPearls[İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2025 Ocak. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334970/ [22/05/2025]

62. Wikipedia contributors. 25/04/2025 Gastritis. Wikipedia, The Free Encyclopedia[online]https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Gastritis&oldid=1287306126. [23/05/2025]
63. Gudej S, Filip R, Harasym J, et al. Clinical Outcomes after Oat Beta-Glucans Dietary Treatment in Gastritis Patients. Nutrients. 2021;13(8):2791.
64. 02/05/2024.Functional Dyspepsia[online] Cleveland Clinic. https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22248-functional-dyspepsia. [23/05/2025].
65. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. Lancet. 2020;396(10263):1689-1702.
66. Jani B, Marsicano E. Constipation: Evaluation and Management. Mo Med. 2018;115(3):236-240.
67. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. Published online February 19, 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032
68. American Gastroenterological Association, Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. Gastroenterology. 2013;144(1):211-217.
69. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F, Geriatric Gastroenterology Study Group (Societè Italiana Gerontologie Geriatria). NSAID and aspirin use by the elderly in general practice: effect on gastrointestinal symptoms and therapies. Drugs & Aging. 2003; 20: 701–710.
70. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120(3):594-606.
71. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(11):1153-1158.
72. National Health Service.13/03/2024. Stomach ulcer: Treatment[online]https://www.nhs.uk/conditions/stomach-ulcer/treatment/ [26/05/2025]
73. Joint Advisory Group on GI Endoscopy. When should gastric ulcers be rescoped?[online] The JAG. https://thejag.zendesk.com/hc/en-

us/articles/360023288813-When-should-gastric-ulcers-be-rescoped. [26/05/2025]

74. Wikipedia contributors. 20/05/2025 Zollinger–Ellison syndrome. Wikipedia, The Free Encyclopedia[online]: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Zollinger%E2%80%93Ellison_syndrome&oldid=1291256602. [01/06/2025]
75. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). Neuroendocrinology. 2006;84(3):173-182.
76. Massironi S, Rossi RE, Laffusa A, et al. Sporadic and MEN1-related gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: differences in clinical characteristics and survival outcomes. J Endocrinol Invest. 2023;46(5):957-965.
77. Sahithi PVL, Nandi VPKR, Kandagaddala Y, Mulagapaka V, Onteddu LP, Onteddu NK. Gastrinoma: A Case of Chronic Diarrhea. *Cureus*. 2025;17(3):e81253. Published 2025 Mar 26.
78. Wikipedia contributors. 23/05/2025 Peptic ulcer disease. Wikipedia, The Free Encyclopedia[online]: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Peptic_ulcer_disease&oldid=1291812666. [05/06/2025]
79. Vakil N. Peptic Ulcer Disease: A Review. *JAMA*. 2024;332(21):1832-1842.
80. Kudaravalli P, Patel P, John S. 28/02/2024 Sucralfate. In: *StatPearls*[İnternet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Ocak. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855371/ [6/06/2025]
81. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5578-5589.
82. Wikipedia contributors.26/05/2025 Helicobacter pylori. Wikipedia, The Free Encyclopedia[online] https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Helicobacter_pylori&oldid=1292394299. [10/06/2025]
83. Armand W. 05/04/2017 *H. pylori: a true stomach "bug." Who should doctors test and treat?* Harvard Health Blog. [online]https://www.health.harvard.edu/blog/h-pylori-a-true-stomach-bug-who-should-doctors-test-and-treat-2017040511328 [12/06/2025]

84. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med. 2019;380(12):1158-1165.

85. H. Pylori. Memory-Pharm. Access[online] https://www.memory-pharm.com/h-pylori/ [12/06/2025]

86. Huynh L, Scaffidi MA, Leung M, Laird P. H. pylori eradication with H2-receptor antagonists in a patient with proton pump inhibitor–induced acute interstitial nephritis and recurrent gastrointestinal bleeds: A case report. *Can J Gen Intern Med*. 2024;19(2).

87. Shirley M. Vonoprazan: A Review in Helicobacter pylori Infection [published correction appears in Drugs. 2024 May;84(5):621. doi: 10.1007/s40265-024-02042-3.]. *Drugs*. 2024;84(3):319-327. doi:10.1007/s40265-023-01991-5

88. Wikipedia contributors.03/05/2025 Stress ulcer. Wikipedia, The Free Encyclopedia[online] https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Stress_ulcer&oldid=1288611767 [13/06/2025]

89. Moody FG, Cheung LY. Stress ulcers: their pathogenesis, diagnosis, and treatment. Surg Clin North Am. 1976;56(6):1469-1478.

90. Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis?. *Cleve Clin J Med*. 2022;89(7):363-367.

91. Gotur D, Zimmerman JL. Chapter 23 - Glycemic Control and Stress Ulcer Prophylaxis. İç: Borges M, Hidalgo J, Perez-Fernandez J, editör. *The Sepsis Codex*. Elsevier; 2023.s.211-219

92. Cook DJ, Fuller HD. 14/06/2022 Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *UpToDate*[online] [15/06/2025]

93. Wikipedia contributors.24/05/2025 Hiatal hernia. Wikipedia, The Free Encyclopedia.[online]https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hiatal_hernia&oldid=1291886846[16/06/2025]

94. Medical College of Wisconsin. 2025 Paraesophageal Hernia (Hiatal Hernia). Medical College of Wisconsin[online] https://www.mcw.edu/departments/surgery/divisions/minimally-invasive-

and-gastrointestinal-surgery/patient-care/gerd-and-gastrointestinal-surgery-program/paraesophageal-hernia-hiatal-hernia [16/06/2025]

95. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(8):1145-1151.
96. Roman S, Kahrilas PJ. The diagnosis and management of hiatus hernia. *BMJ*. 2014;349:g6154.
97. Chang J, Nguyen N, Sampath S, Alizadeh-Pasdar N. Prevention and management of complications after bariatric surgery. *BC Med J*. 2018;60(3):156-159.
98. Thereaux J, Lesuffleur T, Czernichow S, et al. Do sleeve gastrectomy and gastric bypass influence treatment with proton pump inhibitors 4 years after surgery? A nationwide cohort. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(6):951-959.
99. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & maxillofacial pathology* (3rd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders;2008. pp. 331–36.
100. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(3):198-206.
101. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales [Aphthous ulcers and oral ulcerations]. *Presse Med*. 2016;45(2):215-226.
102. Treister SN, et al.14/03/2023 Chemotherapy-Induced Oral mucositis Treatment&Management[online] https://emedicine.medscape.com/article/1079570-treatment#d6 [23/06/2025]
103. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423-431
104. Wikipedia contributors.10/03/2025 Biliary reflux. Wikipedia, The Free Encyclopedia.[online]https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Biliary_reflux&oldid=1279832699 [24/06/2025]
105. 18/11/2021 Bile Reflux: Symptoms, Treatment, Causes & What It Is. ClevelandClinic.org.[online]https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22056-bile-reflux. [24/06/2025]
106. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021;13(1):e12759

107. Ulrich A.5/09/2023 10 FAQs About Proton Pump Inhibitors (PPIs), Including How PPIs Work. GoodRx.[online] https://www.goodrx.com/classes/proton-pump-inhibitors/tips-for-taking-ppi?srsltid=AfmBOopH0xsaEm_Lo2AJ86szE9VrmyUIVL84OxCuXxdMI0Iq3LU2Chn2 [29/06/2025]

108. Krishnan S, Das SS, Mahanta S, Das S, Skikic E. Investigating Skin Rashes Associated With Pantoprazole Medication: Causes and Clinical Implications. *Cureus*. 2023;15(9):e44623.

109. More D. 04/07/2023 Proton Pump Inhibitor Allergy. Verywell Health[online]https://www.verywellhealth.com/proton-pump-inhibitor-allergy-83057 [29/06/2025]

110. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J*. 2023;59(2):115-127.

111. National Library of Medicine.20/06/2024 Ranitidine: MedlinePlus Drug Information.MedlinePlus[online]https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601106.html [30/06/2025]

112. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.25/01/2018 Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H2 Blockers)[online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547929/ [30/06/2025]

113. Cantú TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. *Ann Intern Med*. 1991;114(12):1027-1034.

114. Nugent CC, Falkson SR, Terrell JM.11/08/2024 H2 Blockers. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-[online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/ [30/06/2025]

115. Dhar A, Maw F, Dallal HJ, Attwood S. Side effects of drug treatments for gastro-oesophageal reflux disease: current controversies. *Frontline Gastroenterol*. 2020;13(1):45-49.

116. Cleveland Clinic Contributors.20/05/2022 Antacid. Cleveland Clinic[online] https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/23076-antacid [1/07/2025]

117. Hade JESpiro HM Calcium and acid rebound: a reappraisal. *J Clin Gastroenterol.* 1992;1537- 44

118. Lødrup A, Reimer C and Bytzer P. 2013. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 48(5): 515–22

119. Thomas PC.09/06/2024. Metabolic Alkalosis. Medscape. [online] https://emedicine.medscape.com/article/243160-overview#a6 [3/07/2025]

120. Bringhurst, F. & Demay, Marie & Kronenberg, Henry. (2011). Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. 10.1016/B978-1-4377-0324-5.00028-6.

121. Robinson M, Earnest D, Rodriguez-Stanley S, et al. Heartburn Requiring Frequent Antacid Use May Indicate Significant Illness. *Arch Intern Med.* 1998;158(21):2373–2376

122. Mayo Clinic. 01/04/2025 Misoprostol (oral route). Mayo Clinic website. [online]https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/misoprostol-oral-route/description/drg-20064805 [04/07/2025]

123. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm*. 1989;8(9):627-644.

124. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):159-168.

125. Kudaravalli P, Patel P, John S. 28/02/2024. Sucralfate.In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551527/ [06/07/2025]

126. Wikipedia contributors. 29/05/2025 Sucralfate. Wikipedia, The Free Encyclopediahttps://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sucralfate&oldid=1292972127 [06/07/2025]

127. Drugs.com. 01/07/2025 Sucralfate Disease Interactions. Drugs.com website. [online]https://www.drugs.com/disease-interactions/sucralfate.html#:~:text=Sucralfate%20has%20phosphate%20binding%20properties,in%20patients%20with%20preexisting%20hypophosphatemia. [06/07/2025]

128. Lovering N. 21/03/2024 What to know about sucralfate and constipation. Medical News Today [online]

https://www.medicalnewstoday.com/articles/does-sucralfate-cause-constipation [07/07/2025]

129. Khan S, Jiang K, Zhu LP, et al. Upper Gastrointestinal Manifestation of Bezoars and the Etiological Factors: A Literature Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5698532

130. Jackson JS, Rout P. 26/10/2024 Aluminum Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609094/ [08/07/2025]

131. Xia B, He Q, Smith FG, et al. Individualized prevention of proton pump inhibitor related adverse events by risk stratification. *Nat Commun*. 2024;15(1):3591.

132. Kamal H, Sadr-Azodi O, Engstrand L, Brusselaers N. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Biliary Tract Cancer Risk: A Swedish Population-Based Cohort Study. *Hepatology*. 2021;74(4):2021-2031.

133. Xiong J, Wang Y, Chen G, Jin L. Proton pump inhibitors and the risk of gallbladder cancer: a hospital-based case-control study. *Gut*. 2020;69(12):2265-2267.

134. Yuan J, Zhang C, Sparks JA, et al. Regular use of proton pump inhibitor and risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(3):449-458.

135. Xia B, Yang M, Nguyen LH, et al. Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts. *Gastroenterology*. 2021;161(6):1842-1852.e10.

136. Yang M, Xia B, Lu Y, et al. Association Between Regular Use of Gastric Acid Suppressants and Subsequent Risk of Cholelithiasis: A Prospective Cohort Study of 0.47 Million Participants. *Front Pharmacol*. 2022;12:813587.

137. Shiratori Y, Ikeya T, Ishii N, et al. Association between the chronic use of gastric acid suppressants and high-risk colorectal polyps. JGH Open. 2021;5(3):371-376.

138. Kang SJ, Lee KJ. Association of Proton Pump Inhibitor Use With Gastric Cancer in Regions With High Prevalence of Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31(2):178-185.
139. Ngwenya S, Simin J, Brusselaers N. Maintenance Proton Pump Inhibitor Use Associated with Increased All-Cause and Cause-Specific Mortality in Sweden. *Dig Dis Sci*. 2023;68(6):2252-2263.
140. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer M, Azoulay L. Trends in acid suppressant drug prescriptions in primary care in the UK: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041529.
141. pvan Boxel OS, Hagenaars MP, Smout AJ, Siersema PD. Socio-demographic factors influence chronic proton pump inhibitor use by a large population in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):571-579.
142. Furu K, Straume B. Use of antacids in a general population: the impact of health-related variables, lifestyle and sociodemographic characteristics. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(6):509-516.
143. Squires PJ, Pahor M, Manini TM, Brown JD. Effect of Gastric Acid Suppressants on Response to a Physical Activity Intervention and Major Mobility Disability in Older Adults: Results from the Lifestyle Interventions for Elders (LIFE) Study. *Pharmacotherapy*. 2019;39(8):816-826.
144. TİTCK.30/04/2024. SKRS E-Reçete İlaç ve Diğer Farmasötik Ürünler Listesi [online] Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/43 [01/05/2024]
145. Australian Bureau of Statistics.15/12/2023 Health conditions prevalence, 2022[online] Australian Bureau of Statistics website. https://www.abs.gov.au/statistics/health/health-conditions-and-risks/health-conditions-prevalence/latest-release[30/07/2025].
146. Wikipedia contributors.20/05/2025 Tums[online] Wikipedia, The Free Encyclopedia.https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tums&oldid=1291264063 [21/08/2025]
147. Tokkan Sezer, RD. Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran 18 Yaş Üzeri Hastaların Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Özellikleri ve İlişkili

Faktörlerin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023

148. Benli AR. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Ankara Med J [İnternet]. 24 Kasım 2015 [a.yer 20 Nisan 2023];15(4). Erişim adresi: http://dergipark.gov.tr/doi/10.17098/amj.95506
149. Jacobson BC, Ferris TG, Shea TL, Mahlis EM, Lee TH, Wang TC. Who is using chronic acid suppression therapy and why?. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(1):51-58.
150. Granero-Melcon B, Morrás I, Galán-DeJuana M, Abad-Santos F. Appropriateness of the use of proton pump inhibitors in the Emergency Department of a Spanish university hospital. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(12):755-761.
151. Soliman AI, Wactawski-Wende J, Millen AE, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Incident Hypertension in Menopausal Women. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(13):e040009.
152. Hove KD, Brøns C, Færch K, et al. Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind prospective placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2013;56(1):22-30. doi:10.1007/s00125-012-2714-y
153. Montenegro MF, Sundqvist ML, Larsen FJ, et al. Blood Pressure-Lowering Effect of Orally Ingested Nitrite Is Abolished by a Proton Pump Inhibitor. *Hypertension*. 2017;69(1):23-31.
154. Ma Y, Li S, Yang H, et al. Acid suppressants use and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in middle-aged and older adults. *Atherosclerosis*. 2022;358:47-54.
155. Bell EJ, Bielinski SJ, St Sauver JL, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Higher Risk of Cardiovascular Disease and Heart Failure. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2540-2549.
156. Yang M, He Q, Gao F, et al. Regular use of proton-pump inhibitors and risk of stroke: a population-based cohort study and meta-analysis of randomized-controlled trials. *BMC Med*. 2021;19(1):316.

157. Lin K, Chen X, Zhang L, Wang Y, Shan Z. Proton pump inhibitors as also inhibitors of atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):435-440.

158. Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, et al. Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits: evaluation of mechanisms. *Circulation*. 2007;116(1):57-66.

159. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10733. Published 2022 Sep 14.

160. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int*. 2008;83(4):251-259.

161. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):765-771.

162. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179(4):319-326.

163. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H+,K(+)-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int*. 1993;53(1):21-25.

164. Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease - PAN-STAR. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(1):6-15.

165. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus*. 2021;13(1):e12759. Published 2021 Jan 18.

166. Scholten T, Gatz G, Hole U. Once-daily pantoprazole 40 mg and esomeprazole 40 mg have equivalent overall efficacy in relieving GERD-related symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(6):587-594.