T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN 18 YAŞ ÜZERİ HASTALARIN PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIM ÖZELLİKLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Reyhan Deniz TOKKAN SEZER

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN 18 YAŞ ÜZERİ HASTALARIN PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIM ÖZELLİKLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Reyhan Deniz TOKKAN SEZER

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU

ESKİŞEHİR
2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Reyhan Deniz TOKKAN SEZER'e ait "Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran 18 Yaş Üzeri Hastaların Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Özellikleri ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 09.08.2023

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. 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

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. İlhami Ünlüoğlu'na ve Doç. Dr. Hüseyin Balcıoğlu'na; asistanlık eğitimimde yolumun kesiştiği sayın meslektaşlarıma yardımları ve destekleri için teşekkür ederim. Hayatımın her evresinde yanımda olup beni her zorlukta ve aldığım her kararda destekleyen, maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşime; sevgili eşim ve ailesine sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

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. Asit ilişkili patolojilerde anaakım tedavi olan Proton Pompa İnhibitörleri (PPI), tüm dünyada ve ülkemizde en çok reçete edilen ilaç gruplarındandır. Uzun sürelerde artan miktarlarda kullanılması ve potansiyel advers etkileri bildiren yayınların çoğalmasıyla, uygunsuz kullanımı ile ilgili araştırmaları beraberinde getirmiştir. Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran PPI kullanmakta olan 18 yaş üzeri 160 gönüllüye tıbbi literatür ışığında oluşturulmuş anketteki sorular, araştırmacılar tarafından yöneltilerek elde edilecek sonuçlara göre PPI kullanan hastaların özelliklerinin, PPI kullanım ve reçetelendirilme trendlerinin tespit edilmesi ve uygunsuz PPI kullanımı ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda, PPI uygunsuz kullanımı %26,9 oranında saptanmış olup literatürdeki uygunsuz kullanım oranlarından daha düşüktür. Uygunsuz kullanım ile cinsiyet, eğitim durumu ve gelir düzeyi arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak 65 yaş ve üzerinde PPI uygun kullanım oranı, 65 yaş altına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (p=0,008). Daha önce Helicobacter pylori (HP) eradikasyon tedavisi alma oranı yaklaşık %20 olarak saptanmıştır ve ülkemizdeki HP prevalansı göz önünde bulundurulduğunda bu oran oldukça düşüktür. Hastalarda PPI kesme denemesi yapılma oranı %43,8 olup, bunların %82'si hastaların kendisi tarafından yapılmıştır ve %95'i şikâyetlerin tekrar başlaması üzerine PPI tedavisine geri dönmüştür. İlk reçetelenmelerinden sonra PPI'ları tek başına aile hekimleri en çok reçete eden hekim grubudur. Bu nedenle, ilaç kesimi girişimlerinin uygun hastalarda ve uygun stratejilerle aile hekimleri tarafından yapılması en ideal yaklaşım olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Proton Pompa İnhibitörleri, Uygunsuz kullanım, Helicobacter Pylori, İlaç Kesme

ABSTRACT

Tokkan Sezer, RD. Evaluation of Proton Pump Inhibitor Use Characteristics and Related Factors in Patients Over 18 Years of Age Applying to Family Medicine Outpatient Clinics. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Family Medicine Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2023.

Proton Pump Inhibitors (PPIs), which is the mainstay treatment for acid-related pathologies and one of the most prescribed drug groups worldwide and in our country, have drawn attention due to their increasing use over prolonged periods and the growing number of publications reporting potential adverse effects, prompting investigations on their inappropriate use. In our study, we aimed to determine the characteristics of PPI users, PPI prescription trends, and to evaluate the factors associated with inappropriate PPI utilization. The questionnaire, which was developed based on the medical literature, was administered to 160 PPI using volunteers aged 18 years and older who were admitted to Eskişehir Osmangazi University Family Medicine outpatient clinics. In our study, inappropriate PPI use was found to be 26.9%, which is lower than the rates of inappropriate use in other studies. No significant relationship was found between inappropriate use and gender, educational status, and income level. However, the rate of appropriate PPI utilization at the age of 65 years and older was found to be statistically higher than the rate below the age of 65 years (p=0,008). The rate of previous Helicobacter pylori (HP) eradication treatment was found to be approximately 20%, which is quite low considering the prevalence of HP in Türkiye. The rate of PPI discontinuation attempts was 43.8%, of them 82% were made by the patients themselves, and of them 95% returned to PPI treatment upon the recurrence of symptoms. Family physicians alone are the most common prescribers of PPIs after their initial prescription. Hence, implementing PPI deprescription interventions in eligible patients with suitable strategies under the guidance of family physicians appears to be the ideal approach.

Key Words: Proton Pump Inhibitors, Inappropriate use, Helicobacter Pylori, HP eradication, Deprescription, PPI deprescription

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Midenin Hücresel Anatomisi	4
2.2. Mide Salgıları Fizyolojisi	4
2.2.1. Pariyetal Hücreden Mide Asidi Salgılanması	5
2.3. Proton Pompa İnhibitörleri	6
2.3.1. Etki Mekanizması	7
2.3.2. PPI'ların Farmakokinetiği, Farmakogenetiği ve Farmakodinamiği	8
2.4. Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Endikasyonları	9
2.5. PPI Kullanımının Potansiyel Yan Etkileri	12
2.6. Uygunsuz PPI kullanımı	13
2.7. PPI ve İlaç Kesimi Kavramı	14
2.7.1. Lüzum Halinde Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	20
4.2. Analitik Bulgular	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGA	Amerikan Gastroenteroloji Derneği
ASA	Asetilsalisilik asit
DM	Diabetes mellitus
EC	Enterokromafin
ECL	Enterokromafin benzeri
EÖ	Eroziv Özofajit
FD	Fonksiyonel Dispepsi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
GİS	Gastrointestinal sistem
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
H2RA	H2 reseptör antagonistleri
HP	Helicobacter Pylori
HT	Hipertansiyon
NERH	Non-eroziv Reflü Hastalığı
NICE	İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
TİTCK	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TURDEP-II	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması- II
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR

Sayfa

2.1. PPI'ların Farmakokinetik Özellikleri 8
2.2. PPI Kullanım Endikasyonları 10
2.3. AGA Rehberine Göre PPI Kullanım Endikasyonları 11
4.1. Katılımcıların Yaşlarının Gruplandırılmış Dağılımı 20
4.2. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri 21
4.3. Katılımcıların Öğrenim Düzeylerine Göre Gruplandırılmış Dağılımı 21
4.4. Katılımcıların Sigara, Alkol Kullanımı ve Egzersiz Alışkanlıkları 22
4.5. Katılımcıların Kronik Hastalık Dağılımı 23
4.6. Bireylerin PPI Kullanımı ile İlişkili Özellikleri, İlaç Zamanlaması Bilgisi ve Ek Mide İlacı Kullanım Durumu 25
4.7. Katılımcıların PPI Öncesi Şikâyetleri, Ailelerinde Şikâyet Öyküsü ve PPI Tedavisi ile Şikâyetlerinin Değişimi 27
4.8. Katılımcılara PPI Reçetelenme Endikasyonları 28
4.9. Şikâyeti Olmayan Bireylere PPI Reçete Edilme Nedenleri 28
4.10. Katılımcıların Üst GİS Endoskopisi ile İlgili Verileri ve HP Eradikasyon Tedavisi Alma Öyküsü 29
4.11. PPI Reçetelendiren Branşlar ve Reçetesiz PPI Kullanımı 30
4.12. PPI İlaç Kesimi İle İlgili Veriler 31
4.13. Yaş Gruplarına Göre PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu 32
4.14. Sosyodemografik Özelliklere ve Kronik Hastalık Varlığına Göre PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu 33
4.15. PPI Tedavisi Doz Azaltma veya İlaç Kesme Deneme Durumuna Göre PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu 34
4.16. PPI Reçete Endikasyonunda GÖRH Bulunmasına Göre PPI Dışında Mide İlacı Kullanma Durumu 35
4.17. İlk PPI Reçetesinin Yazıldığı Birime Göre Sonraki Reçetelendirmelerinin Aile Hekimliğince Yapılması Dağılımı 35
4.18. Yaş Gruplarına Göre Eczaneden Reçetesiz PPI Alma Oranları 36
4.19. PPI Tedavisi Öncesi Şikâyet Olma Durumuna Göre Daha Önce HP Eradikasyon Tedavisi Almış Olma Durumu 36

1.GİRİŞ

Proton Pompa İnhibitörleri (PPI), mide pariyetal hücresindeki H^+/K^+ ATPaz pompasını seçici ve geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek mide asidi supresyonu sağlayan ve bu sebeple mide asidi ilişkili hastalıklarda ana akım tedavide kullanılan ilaç grubudur (1). PPI grubu ilaçlar, asit ilişkili üst gastrointestinal sistem patolojilerinde [Peptik Ülser Hastalığı ve Peptik Ülsere Bağlı Gastrointestinal Kanama, Helicobacter Pylori (HP) Enfeksiyonu, Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç (NSAİİ) ilişkili Gastroduedonal Ülserin Önlenmesi, Zollinger-Ellison Sendromu, Eroziv Özofajit (EÖ), Non-eroziv Reflü Hastalığı (NERH) ve Fonksiyonel Dispepsi (FD)] yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış proton pompa inhibitörleri: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dekslansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazoldür (2). 30 yılı aşan süredir kullanımda olan PPI'ların güvenilirliği ve etkinliğine rağmen yapılan bazı çalışmalarda potansiyel yan etkiler gözlenmiş olup bunlardan bazıları şunlardır: pnömoni, kronik böbrek yetmezliği, osteoporoz ve kırık, demans, miyokard infarktüsü, Clostridium difficile enfeksiyonu, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, Campylobacter veya Salmonella enfeksiyonu, spontan bakteriyel peritonit, mikronütrient eksiklikleri ve gastrointestinal maligniteler (3).

PPI'lar dünya çapında en çok reçete edilen ilaç gruplarından biri olup kullanımı yıllar içerisinde giderek artmakta ve özellikle artan yaşla birlikte kullanımı yaygınlaşmaktadır. İngiltere, İskoçya, Norveç, İsveç, Danimarka ve Avustralya'dan toplanan verilere göre bu ülkelerde en çok reçete edilen dördüncü ilaç, bir PPI olan omeprazol, 2020 yılında ise Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok reçete edilen sekizinci ilaç olmuştur (4,5). Geriatrik hasta grubunda uzun süreli kullanımın daha yaygın olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmış olup ülkemizde de 2018 yılında geriatrik hasta popülasyonunda yapılan ulusal bir çalışmada, aile hekimleri tarafından 1 yıl süresince ilaç takip sisteminde en çok reçete edilen ilaç grubunun proton pompa inhibitörü olduğu tespit edilmiştir (6–9) .

Etkin ve güvenilir bir ilaç grubu olması nedeniyle yıllar içerisinde kullanımı yaygınlaşan PPI'ların, bazı potansiyel yan etkilerinin olduğuyla ilgili yayınlar yapılması sebebiyle, uygunsuz kullanımını araştıran pek çok çalışmaya gerek

duyulmuştur. PPI'ların uygunsuz kullanımının ayaktan ve yatan hastalarda fark etmeksizin yaklaşık %40-70 arasında değiştiği yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10–15). Bu çalışmalara dayanarak pek çok ülkede, ilacın hastalara verebileceği potansiyel zarar ve sağlık harcamalarına maliyet etkisi gibi pek çok nedenle PPI fazla kullanımının ya da uygunsuz reçetelendirilmenin önüne geçmek ve hekimleri bu konuda bilgilendirmek üzere ulusal kılavuzlar yayınlanmıştır (16–20) .

En çok reçete edilen ilaç gruplarından biri olan ve özellikle uzun süreli kullanımda potansiyel yan etkileri olduğu tartışılan PPI'ların reçetelendirilmesi için gelişmiş ülkelerde kılavuzlar oluşturulmuştur. Ülkemizde de reçetelendirilme trendlerinin incelenmesi ve durum tespiti yapılması önem taşımaktadır.

Biz de bu uzmanlık tez çalışmasında, bir üniversite hastanesinin aile hekimliği polikliniklerine herhangi bir nedenle başvuran ve başvuru sırasında PPI kullanan hastaların, demografik özellikleri ile beraber, en çok hangi etkin maddeye sahip PPI'yı ne kadar süreyle ve nasıl kullandıklarını; PPI tedavilerine başladıklarındaki ve varsa halen devam eden semptomları ile klinik tanılarını kıyaslayarak doğru endikasyon ile uygun sürede ve /veya uygun dozda tedavi alıp almadıklarını değerlendirmeyi ve daha önce ilacın kesilmesi veya doz azaltılması amaçlı herhangi bir girişimde bulunulup bulunulmadığını ve ilacın hangi hekim/hekimler tarafından hastalara reçete edildiğini saptamayı amaçladık. Ayrıca hastaya daha önce üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılıp yapılmadığı ve bunun patoloji sonucu, reçetesiz kullanım varlığı, çoklu ilaç kullanımı olup olmadığı ve bunlarla ilişkili olan diğer faktörler de değerlendirmeye alınmıştır.

Bu çalışma, aynı zamanda *de-prescription* yani ilacın kesilmesi, doz azaltımı ya da artık reçetelendirilmemesi kavramının proton pompa inhibitörleri özelinde ele alındığı ve bu kavramla ilişkili olabilecek faktörlerin incelendiği bir çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Elde edilecek sonuçlara göre PPI kullanım ve reçetelendirilme trendlerinin tespit edilmesi ve uygunsuz PPI kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gelecekte bu konu ile ilgili daha geniş hasta popülasyonları değerlendirilmek suretiyle ülkemizde de benzer kılavuzlar oluşturulabilir. Özellikle birinci basamakta bu hastalarla karşılaşan aile hekimlerinin ve diğer branşların, uygunsuz reçetelendirme konusunda ve ilaç kesme konusunda bilgilendirilmeleri gibi stratejiler geliştirilebilir.

Böylelikle PPI ilişkili olabilecek potansiyel yan etkiler azaltılıp gereksiz kullanım önlenerek maliyet-etkin klinik karar verme sağlanabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Hücresel Anatomisi

İnsan midesi temelde anatomik olarak kardia, korpus ve antrum olmak üzere üç bölümden meydana gelir. Korpus, midenin büyük bir kısmını oluşturan ve oksintik bezleri barındıran bölümüdür. Oksintik bezler ise, içinde üst ¼'lük kısmında isthmal öncü (progenitör) bölgeyi ve mide asidi ve intrensek faktör salgılayan çok sayıda pariyetal hücre ile pepsinojen ve gastrik lipazı salgılayan şef (esas) hücrelerin çoğunu barındırır (21,22). Ayrıca ghrelin hormonu salgılayan enteroendokrin X hücreleri, histamin salgısından sorumlu enterokromafin benzeri (ECL) hücreleri, somatostatin salgılayan D hücreleri ve az sayıda serotonin salgılayan enterokromafin (EC) hücresi de burada bulunur (21).

Antrumda bulunan bezler (pilorik veya antral bezler) ise çoğunlukla mukus ve bikarbonat sekrete eden bezlerdir ve bu anatomik bölgeye spesifik gastrin eksprese eden G hücrelerine ev sahipliği yaparlar. Korpustaki bezlerle benzer şekilde D hücreleri ve bazı EC hücreleri de burada yerleşim gösterir. Antrumda, antral bezlerin oksintik bezler ile bir arada bulunduğunu not etmek önem taşımaktadır. Ancak burada yerleşimli oksintik bezlerde, korpus bölgesindekine kıyasla daha az sayıda esas ve pariyetal hücre bulunmaktadır (21,22).

Kardia bölgesi, gastroözofageal bileşkeye yakınlığı ile klinik önem taşımaktadır. Histolojik olarak kardia bölgesinde bulunan bezler pariyetal hücre ve esas hücrenin yokluğu ile karakterize edilir ve antral bezlere benzer özellikler barındırırlar (21,22) .

2.2. Mide Salgıları Fizyolojisi

Sindirim fonksiyonu temelde; besin henüz alınmadan önceki faz olan sefalik faz, besinin mideye ulaştığı ve gastrik salgıların maksimum düzeye ulaştığı gastrik faz ve besinin mideyi terk ederek ince bağırsağa ulaştığı intestinal faz olmak üzere 3 fazdan oluşur.

Sindirimin sefalik fazında gastrik sekresyonların oluşumu, şu mekanizma ile gerçekleşir: Beyinde dorsal vagal kompleksten gelen vagal efferent uyarılar, enterik sinir sistemine gastrin salgılatıcı peptid ve asetilkolin mediatörleri salgılatarak,

sırasıyla G hücrelerini gastrin ve ECL hücrelerini histamin salgılaması için uyarır. Bu evrede, mide salgısı henüz az düzeydeyken besinin mideye girmesiyle, lümendeki özellikle oligopeptitler gastrin salınımını artırır. Gastrin, kan dolaşımı ile korpusa ve fundusa ulaştıktan sonra burada daha fazla histamin ve hidroklorik asit salgısına neden olur. Salınan histamin, pariyetal hücre üzerindeki H2 histamin reseptörleri aracılığı ile asit sekresyonunu artırır. Eş zamanlı olarak, lümen çeperinin gerilmesiyle uyarılan duyusal afferent nöronlar hem lokal olarak X hücrelerini uyarmak sureti ile Ghrelin salgısını arttırır ve ghrelin pariyetal hücreden asit salgısını artırır, hem de vagal efferent uyarı ile (vago-vagal refleks) enterik sinir sistemi aracılıklı asit salgısını artırır. Aynı zamanda bu vagal efferent uyarı, D hücrelerini inhibe ederek somatostatin üretimini bloke eder. Tüm bu mekanizmalarla mide salgıları ve mide asidi maksimum düzeyine ulaşır (21,22). Böylece pariyetal hücrelerden salınan mide asidi, gastrik lümende oldukça asidik bir ortam yaratarak besinlerin sindirimini kolaylaştırmanın yanı sıra, besinlerle beraber alınan bakterilerin ortadan kaldırılması ve demir, kalsiyum ve B12 gibi minerallerin emiliminde rol oynar (23). Fakat gastrik mukozanın devamlılığı için hidroklorik asit düzeyinin çeşitli mekanizma ve mediatörler aracılığı ile dengede tutulması gereklidir.

Midede besinin varlığı, gastrik asidin bu mekanizmalar üzerindeki negatif feedback etkisini önleyici görev üstlenir. Dolayısıyla besin mideyi terk ettiğinde bu baskılayıcı etki ortadan kalkar ve midedeki asidite somatostatin salgısını artırarak somatostatin aracılığı ile hem pariyetal hücrenin kendisine direkt etki göstererek, hem de G hücreleri ve ECL hücrelerine etki ederek mide asit salgısını baskılayıcı sinyal görevi yapar (21–23).

2.2.1. Pariyetal Hücreden Mide Asidi Salgılanması

Pariyetal hücre, vücutta konsantre asidi sekrete etme konusunda özelleşmiş bir hücredir. Bu fonksiyonunu, sahip olduğu yoğun mitokondri içeriğinin, hücrede bulunan H^+/K^+ ATPaz, diğer ismiyle proton pompası, pompasına enerji sağlamasına borçludur. H^+/K^+ ATPaz pompası, ATP harcayarak konsantrasyon gradiyentine karşı lümene H^+ (hidrojen iyonu) pompalar.

Proton pompaları dinlenme halinde, pariyetal hücre içinde tübüloveziküller şeklinde bulunurlarken, hücre uyarıldığında bu tübüloveziküller hücrenin apikal yüzeyindeki hücre membranının invajinasyonları olan kanaliküller ile birleşirler.

Böylece apikal membranın gastrik lümenle etkileşim alanı artarken proton pompaları da asit sekresyonuna başlamak için konumlandırılmış olur. Apikal membranda ayrıca K^+ kanalları ve daha sonra H^+ ile birleştirilerek mide asidini oluşturmak üzere kullanılacak olan Cl^- kanalları da bulunmaktadır.

Proton yani hidrojen iyonu (H^+), hücre içinde karbonik anhidraz II enzimini aktivitesi ile oluşur. Yine bu reaksiyon sonucu oluşan bikarbonat iyonu (HCO^-_3) hücrenin bazolateral membranından Cl^-/ HCO^-_3 değiştirici pompa ile kan dolaşımına verilir. Bu pompa sayesinde bikarbonat dışarı atılırken Cl^- iyonu hücre içine alınır ve daha sonra apikal membranda bulunan Cl^- kanalları ile gastrik lümene verilir. Bazolateral membrandaki bir diğer önemli yapı olan sodyum-potasyum pompası (Na^+ / K^+ ATPaz) enerji harcayarak 3 Na^+ iyonunu hücre dışına ve 2 K^+ iyonunu hücre içine pompalar. Hücre içindeki K^+ daha sonra hücrenin apikal membranındaki K^+ kanalı ile lümene verilir. Bu aktivite sayesinde yine apikal yüzeydeki H^+/K^+ ATPaz pompası ekstraselüler potasyumu hücre içine alıp, intraselüler H^+ iyonunu gastrik lümene salgılar (22).

Neticede asit salgılanmasıyla sonuçlanan pariyetal hücre uyarılması temelde üç aracı mekanizma ile gerçekleşir: gastrin, histamin ve asetil kolin (vagal uyarı). Bu üç agonistin her biri kendi reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Gastrin, G protein kenetli bir reseptör olan CCK2 reseptörüne (eski ismiyle CCK- B reseptörü); asetil kolin ise yine bir Gq protein kenetli olan M3 muskarinik reseptörüne bağlanarak hücre içindeki kalsiyum düzeyini artırarak uyarı oluştururlar. Diğer taraftan histamin ise H2 reseptörüne bağlanarak siklik AMP aracılığı ile etki gösterir (21,24).

Mide asidi salgısını artıran majör mediatörler olan histamin, asetil kolin ve gastrin dışında ghrelin, motilin ve glukokortikoidler de mide asit miktarını artırıcı etki gösterirler. Mide asiditesini azaltan mediatörler ise; en önemli mediatör olan Somatostatin haricinde prostaglandinler, özellikle PGE2 ve PGI2, Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) molekülü ve gaz mediatörler (nitrik oksit) olarak sıralanabilir (21).

2.3. Proton Pompa İnhibitörleri

Gastrik pariyetal hücrelerin içerdiği proton pompasının, 1970'lerin sonunda keşfedilmesinden ve bu pompanın mide asidi sekresyonun son basamağı olduğunun anlaşılmasından sonra, bu pompayı direkt olarak inhibe ederek önemli oranda asit supresyonu sağlayan proton pompa inhibitörleri, 1989 yılında Omeprazol

molekülünün piyasaya sürülmesiyle birlikte kullanılmaya başlandı ve zaman içerisinde mide asidi ilişkili patolojilerin tedavisinde çığır açarak tüm dünyada en çok reçete edilen ilaç gruplarından biri oldu (25).

PPI'lardan önce asit ilişkili patolojilerde anaakım tedavi olan H2 reseptör antagonistlerinin (H2RA) mide pH'ını yükseltme düzeyinde ve asit supresyonu süresinin uzunluğunda PPI'lar kadar başarılı olmadığı anlaşılmıştır. Tedavisi için daha yüksek oranda asit supresyonu gereken üst gastrointestinal kanama veya ciddi eroziv özofajit gibi durumlarda yeterli kontrolü sağlamada PPI'lar H2RA'lara oranla daha başarılıdır (25).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış 6 adet proton pompa inhibitörü vardır. Bunlar: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Dekslansoprazol, Pantoprazol ve Rabeprazol'dür (2,26). Güncel olarak kullanımda olan tüm PPI'lar benzimidazol ve piridin halkaları ihtiva eden organik moleküllerdir ve bu halkalardan birinde veya her ikisinde moleküle özgü değişikler içermesine rağmen, etki mekanizmaları bakımından oldukça benzerdirler (2). Bununla birlikte, PPI'lar arasında farmakodinamik, farmakokinetik ve ilaç etkileşimi potansiyeli yönünden bazı farklılıklar vardır. Her bir PPI ajanı çoğu durumda benzer etkinliğe sahip olsa da bir tedavi rejimine karar verirken aralarındaki ufak farklılıklar, her bir hasta için özel olarak göz önünde bulundurulmalıdır (25).

PPI'lar membranlardan geçebilen zayıf baz özellikte ve aside dayanıksız oldukları için mide asidi tarafından erken aktivasyonu veya bozulmanın önüne geçmek için enterik kaplı tablet, jelatin kapsül ya da kaplanmış granüler formlarda piyasaya sürülmektedir (26).

2.3.1. Etki Mekanizması

Her biri ön ilaç olan PPI'lar pariyetal hücrenin kanaliküllerinde piridin halkasının protonlanması ile birikmeye başlar. H^+/K^+ ATPaz pompasının yüzeyinde benzimidazol parçası protonlandıktan sonra aktif formuna ulaşır ve pompanın luminal yüzeyindeki bir ya da birden fazla sistein rezidüsüne disülfit bağlarıyla bağlanır. Bu bağlanma kovalent bir bağlanmadır ve proton pompa inhibitörlerinin proton pompasını asit sentezleyemeyecek şekilde irreversibl olarak bloke etmesinin arkasındaki mekanizmadır (27). Bu geri dönüşümsüz inhibisyonun ortadan kalkması ancak yeni

proton pompalarının sentezi ile mümkündür ve bunun tamamlanması yaklaşık 54 saat sürmektedir (28).

2.3.2. PPI'ların Farmakokinetiği, Farmakogenetiği ve Farmakodinamiği

İnce bağırsaktan absorbe olduktan sonra kan dolaşımıyla pariyetal hücrelerin luminal yüzeyine ulaşan ve burada önceki bölümde bahsi geçen mekanizmalarla aktive olan PPI'ların klinik olarak etkinlikleri benzer olsa da bazı farmakolojik özellikleri değişiklik göstermektedir. Bu özellikler Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. PPI'ların Farmakokinetik Özellikleri – Strand ve ark. (2)'dan alınmıştır.

	Biyoyararlanım (%)	Tmax (saat)	Proteinlere bağlanma (%)
Omeprazol	30-40	0.5-3.5	95
Esomeprazol	64-90	1.5	97
Lansoprazol	80-85	1.7	97
Dekslansoprazol	-	1-2	96
Pantoprazol	77	2-3	98
Rabeprazol	52	2-5	96.3

Omeprazolün yarılanma ömrü 0.5- 1 saat iken diğer PPI'ların yarılanma ömürleri 1-2 saat arasında değişmektedir (2,29). Tüm PPI'ların primer atılım yeri karaciğerdir ve karaciğerde Sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi tarafından metabolize edilirler. Bu sitokrom sisteminin iki izoenzimi olan CYP2C19 ve CYP3A4 metabolizmada en çok rol oynayan iki enzimdir (27,30). Birinci kuşak olarak nitelendirilen omeprazol, lansoprazol ve pantoprazolün hepatik klirensinde CYP2C19, CYP3A4'ün daha az katkısıyla asıl metabolik yolaktır. Lansoprazolün R-enantiomeri olan dekslansoprazol, lansoprazole benzer şekilde metabolize olur. Bunun aksine ikinci kuşak PPI'lar olan esomeprazol ve rabeprazol, metabolizmalarında CYP2C19 enzimine daha az bağımlıdır (28). Üstelik rabeprazol esas olarak %80 oranında non-enzimatik yolaklarla vücuttan temizlenmektedir (29).

PPI'ların metabolize edilme yolakları klinik olarak belli açılarda önem taşımaktadır. Bunlardan biri, CYP enzimlerinde (bu konu özelinde CYP2C19

enziminde) görülen polimorfizmler sonucunda bireylerin ultra-hızlı metabolize edenler, hızlı metabolize edenler, normal metabolize edenler, ara metabolize edenler ve yavaş metabolize edenler olarak nitelendirilmeleridir. Bu polimorfizmler sonucu farklı PPI grupları, örneğin hızlı metabolize etme özelliği taşıyan hastalarda, hızlıca inaktif formlarına dönüşür ve beklenen asit supresyon etkisi görülemeyebilir. Hatta günümüzde bu polimorfizmlere sahip bireyler için tedavi rejimleri önerilerini barındıran rehberler oluşturulmaktadır (28). Diğer klinik önem taşıyan durum ise ilaç-ilaç etkileşimidir. PPI'ların kendileri gibi sitokrom sistemi üzerinden metabolize olan ilaçlar ile yarışa girerek veya sitokrom enzimlerini indükleyerek, bu ilaçların plazma düzeylerinin artmasına veya azalmasına sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (30). Örneğin, varfarinin atılımı omeprazol ve esomeprazol tarafından azaltılır. Dolayısıyla varfarin kullanan hastalarda bu iki ajan dışında alternatif ajanlar seçilmelidir. Benzer şekilde klopidogrel kullanımında da bu iki ilaç ile etkileşim olduğu çeşitli meta-analizlerde gösterilmiştir (31). Bu sebeple klopidogrel kullanan hastada bu ajanlar yerine lansoprazol, dekslansoprazol veya pantoprazol kullanılması güncel literatüre göre daha uygun olacaktır. Varfarindekine benzer şekilde fenitoinin de atılımı omeprazol ve esomeprazol tarafından azaltılır ve fenitoin plazma düzeyi artar (31). Özetle lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazol; omeprazol ve esomeprazole göre daha düşük ilaç etkileşimi göstermektedir.

Hepatik metabolizmayı takriben, çoğu PPI'nın nihai atılma yolu renaldir, ancak lansoprazol ve dekslansoprazol safra yoluyla da atılır (1).

2.4. Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Endikasyonları

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve İngiltere Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından belirlenen proton pompa inhibitörü kullanım endikasyonları, Savarino ve ark. (32)'ın derlediği üzere Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. PPI Kullanım Endikasyonları.

EÖ iyileşmesi ve idame tedavisi
Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve bunun manifestasyonları (NERH, özofagus dışı bazı semptomlar, reflüye bağlı oluşmuş özofagus striktürleri ve Barrett özofagus)
Gastrik ve duedonal ülser tedavisinde ve idamesinde
NSAİİ ile ilişkili ülserlerin önlenmesi ve tedavisinde
HP enfeksiyonu tedavisinde, antibiyotiklerle kombine bir şekilde
Patolojik hipersekretuar durumlarda (Zollinger-Ellison sendromu dahil)
Fonksiyonel dispepsi (hastaların düzenli aralıklar ile tekrar değerlendirilmesi koşulu ile, kısa dönem)
Yoğun bakımda izlenen kritik hastalarda stres ülseri gelişimini önlemede
NSAİİ ilişkili dispepsi

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) tarafından 2022 yılında güncel literatür bilgisi ve tecrübeli klinisyenlerin tavsiyelerine göre derlenen kanıta dayalı rehberde; PPI kullanım endikasyonları, uygun tedavi süresi ile beraber değerlendirilerek şu şekilde sınıflandırılmıştır (16): Uzun süreli ve kısa süreli kullanımda kesin endikasyonlar, koşullu endikasyonlar ve endike olmayan durumlar. Bu endikasyonlar Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. AGA Rehberine Göre PPI Kullanım Endikasyonları.

Uzun süreli kullanım (>8 hafta) için kesinlikle endike	Barrett özofagusu, klinik olarak anlamlı (LA Sınıflandırması derece C/D) EÖ, GÖRH nedenli özofagus striktürleri, Zollinger-Ellison sendromu, eozinofilik özofajit, gastrointestinal sistem (GİS) kanama riski yüksek hastalarda asetilsalisilik asit (ASA) ya da NSAİİ kullananlarda gastrik koruma
Uzun süreli kullanım için şartlı olarak endike	PPI'ya yanıt veren endoskopi bulguları negatif reflü hastalığı (PPI kesildiğinde nüks), PPI'ya yanıt veren fonksiyonel dispepsi (PPI kesildiğinde nüks), laringofarenjial reflü ilişkili düşünülen ve PPI'ya yanıt veren üst hava yolu semptomları (PPI kesildiğinde nüks), enzim replasmanı alan kronik pankreas yetmezliğinde dirençli steatore, gastrik ve duodenal peptik ülserlerin eşzamanlı antiplatelet ilaçlar olmadan sekonder olarak korunması
Uzun süreli kullanım için endike değil	Yüksek doz PPI tedavisine yanıt vermeyen NERH semptomları, PPI tedavisine yanıt vermeyen fonksiyonel dispepsi, NSAİİ veya ASA tedavisinin yokluğunda tek başına steroid tedavisi, başkaca nedenlerden kaynaklanan tekrarlayan üst GİS kanamalarının profilaksisi, gastrik ve duodenal erozyonlar dahil olmak üzere peptik ülser hastalığı, EÖ

Tablo 2.3. "Devam" AGA Rehberine Göre PPI Kullanım Endikasyonları.

Akut/kısa süreli ≤8 hafta) kullanım için kesinlikle endike	HP eradikasyonu, araştırılmamış GÖRH/dispepsi, risk faktörleri olan yoğun bakımdaki hastalarda stres ülseri profilaksisi, NSAİİ ile ilişkili gastrik ve duodenal peptik ülserlerin tedavisi
Akut/kısa süreli kullanım için şartlı olarak endike	Endoskopi negatif reflü hastalığının başlangıç veya lüzum halinde (*on-demand*) tedavisi, fonksiyonel dispepsinin başlangıç tedavisi, araştırılmamış dispepsi, özofagus varislerinin skleroterapi veya bant ligasyonuyla tedavisi sonrası ülser önleme, Mallory-Weiss yırtıklarından tekrar kanamanın önlenmesi
Akut/ kısa süreli kullanım için endike değil	Laringofaringeal semptomların ampirik tedavisi, akut farklılaşmamış karın ağrısı, GÖRH/özofajit ile ilişkili olduğu düşünülmeyen akut bulantı ve kusma, herhangi bir izole alt GIS semptomu

2.5. PPI Kullanımının Potansiyel Yan Etkileri

Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülen çeşitli potansiyel yan etkiler, yapılan bazı çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu yan etkiler; pnömoni, kronik böbrek hastalığı, demans, kardiyovasküler yan etkiler, kemik kırıkları, Campylobacter veya Salmonella enfeksiyonu, bakteriyel aşırı çoğalma, Clostridium difficile enfeksiyonu, spontan bakteriyel peritonit, vitamin ve mineral eksiklikleri, gastrointestinal maligniteler ve tüm nedenlere bağlı mortalite artışı olarak sıralanabilir (16,33–40). Ancak 2019 yılında Moayyedi ve ark. (41) tarafından yürütülen randomize kontrollü, çift-kör prospektif kohort çalışmasında pantoprazolün 3 yıl boyunca kullanımında, enterik enfeksiyon riskinde olası artış haricinde, PPI'ların

herhangi bir advers olayla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Proton pompa inhibitörlerinin, uzun süreli ve kısa süreli kullanımı ile ilişkili olabilecek bu advers etkiler üzerine yapılan çalışmaların genellikle gözlemsel nitelikte olduğunu, randomize kontrollü olanlarının ise kanıt düzeyinin çok düşük veya nedensellik ilişkisinin zayıf olduğunu vurgulamak gerekir (3,34,42).

Çalışmamızda PPI kullanımı ile ilişkili potansiyel advers etkileri sorgulamayacak olsak da PPI uygunsuz kullanımı ve *deprescription* kavramlarının doğma sebeplerinden biri bu olası advers etkilerdir. Ancak PPI tedavisini kesme veya sonlandırma girişimlerinin olası advers etkiler sebebiyle değil; uygunsuz kullanım, gereksiz ilaç kullanımının ekonomik etkileri ve özellikle geriatrik hastalarda polifarmasinin yaratacağı sonuçlar nedenleriyle yapılması gereklidir.

2.6. Uygunsuz PPI Kullanımı

Proton pompa inhibitörlerinin üst GİS ilişkili hastalıklarda kullanımının giderek yaygınlaşması ve bahsi geçen olası advers etkileri bildiren yayınların sayısındaki artış, bu ilaçların uygunsuz kullanımı veya uygunsuz reçetelendirilmesinin olduğu konusunda kuşkular doğurmuştur. Bu sebeple yatan veya ayakta tedavi edilen hastalarda uygunsuz kullanım ya da reçetelendirme olup olmadığını değerlendirmek üzere tüm dünyada çok sayıda araştırma yapılmıştır (8,10–15,43).

İtalya'da bir gastroenteroloji polikliniğine ayaktan başvuran 18 yaş üzeri olup uzun süreli (8 haftadan uzun) PPI kullanan hastaların endikasyonları değerlendirilmiş ve bunların %40'ı uygunsuz kullanım olarak raporlanmıştır (13). Uygunsuz kullanım en çok, antikoagülan kullanımı ile eş zamanlı reçetelendirilen PPI'lar ve dispepsisi olan hastalara reçetelendirilen PPI'lar olmuştur.

Çin'de yapılan araştırmada, bir yıl boyunca bir üniversite hastanesinde yeni reçete edilen PPI'lar incelenmiştir. Hasta verilerinin hastanenin elektronik sisteminden elde edildiği bu araştırma, PPI'ların endikasyonu ve önerilen süreye uygun kullanılıp kullanılmadığını değerlendirmiştir. Sonuçlar, %50 oranında uygunsuz PPI kullanımı olduğunu göstermiştir (12).

Tayland'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise iç hastalıkları servisine yatan 265 hasta, yatışlarında PPI reçetelendirilmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %50'si, hastaneye yatış öncesinde PPI kullanırken diğer yarısına hastaneye yatış sırasında PPI başlanmıştır. Hasta dosyalarının incelenmesi ve

hastalarla yapılan görüşmeler sonucunda, toplam kullanımın %50.6'sının uygunsuz reçetelendirildiği tespit edilmiştir. Bu uygunsuz reçetelendirmenin en yaygın sebebi, düşük riskli hastalarda peptik ülser oluşumunun önlenmesi için PPI kullanımı olarak saptanmıştır (10).

Savarino ve ark. (32), yaptıkları sistematik derlemede; 15 tanesi yatan hastada ve 6 tanesi ayaktan hastada olmak üzere PPI uygunsuz kullanımını araştıran çalışmaları incelemişlerdir. Buna göre, yatan hastalarda uygunsuz PPI kullanımı %27 ile %81 arasında değişen sonuçlar ile ortalama %57 oranında bildirilmiştir. Birinci basamak sağlık hizmetinde yapılan çalışmalar ise %36 ile %63 arasında, ortalama %50 oranında, uygunsuz PPI kullanımını ortaya koymuşlardır.

Türkiye'de ise Çelik ve ark. (44) üçüncü basamak bir hastanede aile hekimliği polikliniğine başvuran hastalarda %35.9 oranında uygunsuz PPI reçetelendirmesi olduğunu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı bir çoğunluğunu 60 yaş üzeri hastaların oluşturduğunu ortaya koymuşlardır.

Ülkemizde PPI uygunsuz kullanımını ayaktan hastalarda değerlendiren çalışmaların kayda değer oranda az olduğu söylenebilir.

2.7. PPI ve İlaç Kesimi Kavramı

Deprescribing, *De-prescribing* veya *Deprescription* kavramları ilk olarak tıp literatürüne 2003 yılında Avustralya Hastane Eczacıları Derneği Dergisi'nde yayınlanan bir makale ile girmiştir (45) . Makalede Woodward (45), kavramı 4 temel adımla açıklamıştır. Bu adımlar sırasıyla; mevcut tüm ilaçların gözden geçirilmesi, kesilecek, ikame edilecek veya azaltılacak ilaçların belirlenmesi, hastayla ortaklaşa bir tedavi rejiminin planlanması ve hastanın sık sık gözden geçirilip desteklenmesidir. Bu kavramın doğmasının temel nedeni, özellikle yaşlanan nüfusta artan polifarmasi ve buna bağlı artan ilaç etkileşimi ve hospitalizasyon riskinin yanı sıra uygun olmayan endikasyonlarla veya dozlarla verilen ilaçların finansal yük oluşturmasıdır.

Reeve ve ark. (46) tarafından *deprescription* tanımını ortaya koymak için yapılan sistematik analizde bu kavramı barındıran İngilizce yayınlar incelenmiş ve içlerinden bu kavramın tanımını yapanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bazıları bunu tedaviyi sonlandırma, ilacı kesme veya ilacı geri çekme olarak tanımlarken bazıları hastanın güncel durumu gözden geçirilerek ilacın kesilmesi, dozunun azaltılması veya

tedavi değişikliği gibi anlamlarda karmaşık bir süreç olarak ele almıştır. Sonuç olarak üzerinde uzlaşılmış bir tanımı olmadığını söylemek yanlış olmaz.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihte yaptığımız araştırmalara göre bu kavramın türkçeleştirildiği bir yayın ya da çalışma bulunamamıştır. Ancak şu kavramlar alternatif olabilir: İlaç azaltma, ilaç kesimi, ilaç sonlandırma, ilaç aşamalı kesimi ve ilaç azaltma stratejileri. Çalışmamızda *deprescription* kavramı ilaç kesimi veya doz azaltımı olarak kullanılmıştır ve tezin bu aşamasından sonra ilaç kesimi terimi *deprescription* kavramı ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır.

PPI'ların uzun süreli kullanımı, olası advers etkilerden duyulan endişe, artan kullanımın getirdiği finansal yük dünya genelinde yaygın bir sorundur. Bu nedenle, Amerika, Kanada ve Avustralya'da PPI ilaç kesimi kılavuzları oluşturulmuş ve klinisyenlere PPI'ların hangi hastalarda, ne zaman ve nasıl kesilmesi gerektiği konusunda rehberlik sağlanmıştır (16,19,20). Şüphesiz, gerekli olan ilaçların başlanması kadar ihtiyacın ortadan kalktığı ilaçların kesilmesi de tıbbi uygulamanın bir parçası olmalıdır. Biz de bu çalışmada, bu kavramın PPI özelinde yapılıp yapılmadığını ve yapıldıysa kim tarafından yapıldığı ve ilaç kesme girişimi başarısız olduysa nedenlerini ortaya koymayı amaçladık.

2.7.1. Lüzum Halinde Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı

Tüm dünyada prevalansının %15-25 arasında olduğu düşünülen GÖRH'de asit baskılayıcı tedavilerin en etkili tedavi yöntemi olduğu çeşitli çalışmalarca ortaya konmuştur (47,48). Ancak bu asit baskılayıcı tedavilerden biri olan PPI'lara yapılan harcamalar pek çok batılı ülkede yüksek oranda rapor edilmiştir. Örneğin Birleşik Krallık'ta PPI'lara 2006 yılında yapılan harcama, toplam ilaç harcamaların %6'sını oluştururken 2013 yılında Kanada'da bu oran %3,2'dir. Fransa'da PPI satışları 2010 yılından 2013 yılına %20 artmış ve en çok satılan 30 ilaç arasına girmiştir. İngiliz verilerine göre, potansiyel olarak, tüm dünyada bu ilaçlara yılda 2 trilyon pound gereksiz bir şekilde harcanmaktadır (49). Sürekli PPI kullanımının özellikle maliyet açısından getirdiği yükler ve hasta için kullanım kolaylığı sebepleriyle bazı GÖRH hastalarında *on-demand* yani lüzum halinde kullanım tedavi modalitesi literatüre girmiştir (50). Bu kullanım şekli semptomların ortaya çıkmasından semptomlar kaybolana kadar ilacın kullanılması ve kesilmesidir. İntermittant tedavinin farkı ise bu

ikinci modalitenin semptomlar ortaya çıktığında başlanıp belli bir süre (tipik olarak 1-2 hafta) aralıksız kullanılması ve sonra bırakılmasıdır (48).

GÖRH'nin uzun dönemli tedavisinde, lüzum halinde PPI rejiminin sürekli kullanım ile karşılaştırmasının yapıldığı toplamda 4574 hastanın dahil olduğu 10 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde; lüzum halinde kullanılan PPI'ların, NERH'de ve orta dereceli EÖ'de devamlı tedaviye göre, hasta uyumu ve tedavi etkinliği açısından daha üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır (48). PPI'nın lüzum halinde alınması durumunda hasta uyumunun daha fazla olma nedeni; hastanın tedavi sürecine dahil olması, kendi tedavisini planlayabilmesi ve bu kullanım modalitesinin daha kolay olması sayılabilir (48). Ancak EÖ şiddeti arttıkça lüzum halinde tedavi modalitesinin etkinliği, sürekli tedaviye göre düşük hale gelmektedir. Jamshed ve ark. (51), özellikle uzun süre PPI kullanması gereken pirozisi olan hasta grubunda lüzum halinde kullanımın, sürekli kullanıma göre daha maliyet-etkin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Özetle hem etkinlik açısından üstün olması hem de maliyetinin daha düşük olması sebebiyle NERH veya düşük orta dereceli özofajiti olan GÖRH tanısı olan hastalarda, lüzum halinde PPI tedavisi öncelenmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran 18 Yaş Üzeri Hastaların Proton Pompa İnhibitörü Kullanım Özellikleri ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi" isimli tıpta uzmanlık tez çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 04.10.2022 tarihinde 16 sayılı karar ile onaylanmıştır. Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tarafından yürütülmüş tanımlayıcı ve kesitsel tipte bir araştırmadır.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine 15.11.2022 - 01.03.2023 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran 18 yaş üstü olup proton pompa inhibitörü kullanmakta olan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilişsel fonksiyonları yerinde olan 160 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formundaki sorular katılımcılara yüz yüze yöneltildi ve verilen cevaplar anket formu üzerine araştırmacılar tarafından kaydedildi.

Anket formu, katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, öğrenim düzeyi, meslek, aylık gelir durumu, sigara ve alkol kullanımı, düzenli spor yapma alışkanlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), kronik hastalıkları ve varsa düzenli kullandıkları ilaçları gibi bilgilerin yanı sıra hangi proton pompa inhibitörünün kullanıldığı ve kullanım modalitesi, PPI reçetelendirilme endikasyonu, hastanın gastrik yakınmaları, ilacın ilk hangi branş hekimi tarafından reçete edildiği, varsa daha sonraki reçetelendirmelerin hangi branşlar tarafından yapıldığı, hastaya yaşam tarzı değişikliği önerilip önerilmediği, daha önce endoskopi yapılma durumu ve yapıldıysa patoloji sonucu, daha önce PPI'nın kesilmesinin denenip denenmediği ve uzun süreli kullanımı olan hastalarda ilacı kullanmaya devam etmesindeki tutumu en iyi açıklayan ifade gibi bilgileri sorgulayan 49 sorudan oluşmaktadır.

Anket sorularından 39. sorudaki daha önce endoskopi yapıldıysa patoloji sonucuna yönelik bilgiler, hasta biliyor ise hastadan direkt olarak, hatırlamıyor ya da sonucu bilmiyor ise hastanın onamı alınarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi elektronik hastane arşivi veya ulusal elektronik kişisel sağlık kayıt sistemi (e-nabız) üzerinden erişim sağlanmaya çalışıldı. Bunu kabul etmeyen ve

patoloji sonucunu bilmeyen veya endoskopi patoloji sonucuna erişilemeyen hastalarda bu sorunun yanıtı "Ulaşılamadı" olarak işaretlendi.

Uygun kullanım, şu 4 başlık altında değerlendirildi: Uygun endikasyon, uygun tedavi süresi, profilaktik PPI kullanımının (PPI reçetelendirmesi NSAİİ, antiplatelet, antikoagülan veya glukokortikoid ile yapıldıysa) yüksek riskli hastalarda yapılmış olması ve uygun kullanım modalitesi (her gün kullanım, lüzum halinde kullanım, intermittant kullanım). Yüksek riskli olarak tanımlanan hastalarda şu 3 kriterden 1'inin olması beklenmektedir: >65 yaş, eş zamanlı olarak antiagregan, antikoagülan, glukokortikoid ya da nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı ve peptik ülser öyküsü. Profilaksi kriterlerini sağlayıp ilacı her gün kullanmayan hastalar uygunsuz kullanım olarak değerlendirildi. Uygun endikasyon için FDA ve NICE tarafından belirlenen endikasyonlar referans alındı (Bkz. Tablo 2.2). PPI uzun süreli kullanımı, 8 haftadan uzun süre olarak nitelendirildi. Uygun tedavi süresi için ise AGA rehberi esas alınarak uzun süreli kullanımın kesinlikle endike olmadığı ve kısa süreli kullanımın kesinlikle endike olmadığı durumların dışında kalan durumlar uygun kabul edildi (Bkz. Tablo 2.3). Yani uzun ve kısa süreli kullanım için şartlı endikasyonlarda, şartları sağlayan hastalar uygun kullanım kabul edildiler. Ancak peptik ülser tanısı alan hastaların endoskopisindeki bazı özelliklere (ülserin 2 cm'den büyük olması, HP negatif olması vb.) veya hastada tekrarlayan peptik ülser olup olmamasına göre PPI tedavisinin devamı önerilmektedir (52). Araştırmanın tasarımı gereği bu bulguların değerlendirilmesi ya da tekrarlayan peptik ülser olup olmadığının tespiti mümkün olmadığından endoskopide peptik ülseri olduğunu beyan eden hastanın idame PPI uzun süreli kullanımı, uygun reçetelendirme kabul edildi.

Lüzum halinde PPI kullanımı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi için son 1 ay içerisinde en az bir kez PPI kullanmış olmaları şart koşuldu. GÖRH tanısı olan ya da şikâyetleri GÖRH ile uyumlu olan hastaların her gün kullanımı, lüzum halinde kullanımı ve intermitant kullanımı uygun kullanım olup bu modaliteler dışında kullanım uygunsuz kullanım olarak nitelendirildi. Dispepsi semptomları olan hastalar eğer PPI sonrası bu şikâyetlerinde herhangi bir değişiklik olmadığını belirtiyorsa ve buna rağmen tedaviye devam ediyorsa yine uygunsuz kullanım olarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarılarak IBM SPSS v23.0 programında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sıklık ve yüzde, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Yapılan istatistik analizlerde güven aralığı %95, anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Araştırmamızda toplam katılımcı sayısı 160 kişidir. Katılımcıların yaş ortalaması 57,6±14,3 yıl olup, ortanca yaş 58, en küçük yaş 18 ve en büyük yaş 95 yıldır. Katılımcılar yaşlarına göre 65 yaş altı ve 65 yaş ve üstü şeklinde gruplandırıldığında, %66,9'unun (n=107) 65 yaş altı ve %33,1'inin (n=53) 65 yaş ve üstü olduğu görülmüştür. Tablo 4.1'de katılımcıların yaşları gruplanmıştır.

Tablo 4.1. Katılımcıların Yaşlarının Gruplandırılmış Dağılımı.

Yaş (Gruplandırılmış)	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
65 yaş altı	107	66,9
65 yaş ve üstü	53	33,1
Toplam	**160**	**100,0**

Katılımcıların %62,5'i (n=100) kadın, %37,5'i (n=60) erkek ve %77,5'i (n=124) evli, %22,5'i (n=36) bekârdır. Öğrenim düzeylerine bakıldığında; %3,1'i (n=5) okuryazar değil, %3,1'i (n=5) okuryazar, %33,8'i (n=54) ilkokul mezunu, %3,8'i (n=6) ortaokul mezunu, %25,0'ı (n=40) lise mezunu, %4,4'ü (n=7) ön lisans mezunu, %21,8'i (n=35) lisans mezunu, %5,0'ı (n=8) yüksek lisans/doktora mezunudur. Çalışma durumuna bakıldığında; %34,4'ü (n=55) emekli, %32,5'i (n=52) memur, %12,5'i (n=20) sağlık çalışanı, %11,8'i (n=19) özel sektör çalışanı, %6,9'u (n=11) çalışmıyor ve %1,9'u (n=3) serbest meslek sahibidir. Gelir durumuna bakıldığında; katılımcıların %25,0'ının (n=40) gelirinin giderinden az, %44,4'ünün (n=71) gelirinin giderine denk ve %30,6'sının (n=49) gelirinin giderinden fazla olduğu saptandı. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Katılımcılar, öğrenim düzeylerine göre gruplandırıldığında %43,7'sinin (n=70) lise altı mezunu, %56,3'ünün (n=90) lise ve üstü mezunu olduğu görülmüştür. Öğrenim düzeylerine göre gruplandırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri.

Özellikler		**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Cinsiyet	Kadın	100	62,5
	Erkek	60	37,5
Medeni durum	Evli	124	77,5
	Bekâr	36	22,5
Öğrenim düzeyi	Okuryazar değil	5	3,1
	Okuryazar	5	3,1
	İlkokul	54	33,8
	Ortaokul	6	3,8
	Lise	40	25,0
	Ön lisans	7	4,4
	Lisans	35	21,8
	Yüksek lisans/doktora	8	5,0
Meslek	Emekli	55	34,4
	Memur	52	32,5
	Sağlık çalışanı	20	12,5
	Özel sektör	19	11,8
	Çalışmıyor	11	6,9
	Serbest meslek	3	1,9
Gelir durumu	Gelir < gider	40	25,0
	Gelir = gider	71	44,4
	Gelir > gider	49	30,6

Tablo 4.3. Katılımcıların Öğrenim Düzeylerine Göre Gruplandırılmış Dağılımı

Öğrenim Düzeyi (Gruplandırılmış)	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Lise altı	70	43,7
Lise ve üstü	90	56,3
Toplam	160	100,0

Bireylerin %30,6'sı (n=49) sigara kullanırken, %69,4'ü (n=111) sigara kullanmamakta; %15,6'sı (n=25) alkol kullanırken, %84,4'ü (n=135) alkol kullanmamaktadır. Egzersiz alışkanlıklarına bakıldığında; %23,1'i (n=37) düzenli olarak spor/egzersiz yaparken, %76,9'u (n=123) yapmamaktadır. Bu parametreler Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Katılımcıların Sigara, Alkol Kullanımı ve Egzersiz Alışkanlıkları.

		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Sigara kullanımı	Var	49	30,6
	Yok	111	69,4
Alkol kullanımı	Var	25	15,6
	Yok	135	84,4
Düzenli egzersiz	Var	37	23,1
	Yok	123	76,9

Çalışmaya katılan bireylerin %78,1'inin (n=125) kronik hastalığı varken, %21,9'unun (n=35) yoktur. Katılımcıların %50,6'sında (n=81) hipertansiyon, %32,5'inde (n=52) diabetes mellitus, %18,1'inde (n=29) koroner kalp hastalığı, %17,5'inde (n=28) psikiyatrik hastalık, %16,9'unda (n=27) hiperlipidemi, %11,9'unda (n=19) hipotiroidi, %11,3'ünde (n=18) astım, %8,1'inde (n=13) serebrovasküler olay, %5,6'sında (n=9) osteoartrit, %4,4'ünde (n=8) romatolojik hastalık, %3,8'inde (n=6) malignite, %3,1'inde (n=5) kalp yetmezliği, %3,1'inde (n=5) bel/boyun fıtığı, %3,1'inde (n=5) osteoporoz, %2,5'inde (n=4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %1,3'ünde (n=2) kalp kapak hastalığı, %1,3'ünde (n=2) kronik böbrek yetmezliği, %1,3'ünde (n=2) hipertiroidi, %1,3'ünde (n=2) kronik karaciğer hastalığı ve %12,5'inde (n=20) diğer kronik hastalıklardan bulunmaktadır. Diğer grubunda sınıflandırılan kronik hastalıklar: Ritim bozukluğu, parkinson hastalığı, benign prostat hiperplazisi, allerjik rinit, obstrüktif uyku apne sendromu, multiple skleroz, böbrek transplantasyonu, interstisyel akciğer hastalığı, immun trombositopenik purpura, hemolitik anemi, gut hastalığı, migren, üriner inkontinans, kolonda polip ve hipoglisemi. Bireylerin kronik hastalıklarının dağılımı Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Katılımcıların Kronik Hastalık Dağılımı.

Kronik Hastalık	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Hipertansiyon	81	50,6
Diabetes mellitus	52	32,5
Koroner kalp hastalığı	29	18,1
Psikiyatrik hastalık	28	17,5
Hiperlipidemi	27	16,9
Hipotiroidi	19	11,9
Astım	18	11,3
Serebrovasküler olay	13	8,1
Osteoartrit	9	5,6
Romatolojik hastalık	8	4,4
Malignite	5	3,1
Bel/boyun fıtığı	5	3,1
Osteoporoz	5	3,1
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4	2,5
Kalp kapak hastalığı	2	1,3
Kronik böbrek yetmezliği	2	1,3
Hipertiroidi	2	1,3
Kronik karaciğer hastalığı	2	1,3
Diğer	20	12,5

Araştırmaya katılanların %78,''i (n=125) düzenli olarak ilaç kullanırken, %21,9'u (n=35) ise ilaç kullanmamaktadır. Katılımcıların %52,5'i (n=84) antihipertansif, %31,3'ü (n=50) oral antidiyabetik, %21,3ü (n=34) ASA, %16,9'u (n=27) antidepresan, %15,0'i (n=24) antiagregan, %15,0'i (n=24) lipid metabolizmasına etkili ilaç, %12,5'i (n=20) levotiroksin, %7,5'i (n=12) solunum sistemi ilacı, %6,9'u (n=11) NSAİİ, %5,6'sı (n=9) antineoplastik ilaç, %5,0'i (n=8) vitamin, %4,4'ü (n=7) anemi ilacı, %3,8'i (n=6) insülin, %3,8'i (n=6) kalp yetmezliği ilacı, %3,8'i (n=6) glukokortikoid, %1,9'u (n=3) antipsikotik ilaç kullanmaktadır. Katılımcıların %31,9'u (n=51) ise diğer çeşitli ilaçları kullanmaktadır. Diğer ilaç

grubunda bulunan ilaçlar; antihistaminikler, Parkinson ilaçları, üriner antispazmodikler, antitiroid ilaçlar, H2RA, vazoprotektifler, antiasitler, benign prostat hiperplazisi ilaçları ve osteoporoz ilaçlarıdır.

Vücut kitle indeksine göre katılımcıların %1,3'ü (n=2) zayıf, %28,7'si (n=46) normal kilolu, %38,1'i (n=61) fazla kilolu ve %31,9'u (n=51) obezdir.

Katılımcıların proton pompa inhibitörü kullanma süre ortalaması 89,3±90,7 ay iken, ortancası 60 ay, en küçük değer 0,25 ay ve en büyük değer 420 aydır. Katılımcıların %98,1'i (n=157) sekiz haftadan uzun süredir, %1,9'u (n=3) daha kısa süredir PPI tedavisi almaktadır. Kullanılan PPI'ya bakıldığında bireylerin, %38,8'inin (n=62) pantoprazol 40mg, %27,5'inin (n=44) esomeprazol 40mg, %21,8'inin (n=35) lansoprazol 30mg, %11,3'ünün (n=18) rabeprazol 20mg ve %0,6'sının (n=1) omeprazol 20mg kullandığı görülmüştür. Katılımcıların %56,3'ü (n=90) proton pompa inhibitörünü günde bir kez kullanırken, %35,6'sı (n=57) lüzum halinde, %0,6'sı (n=1) günde iki kez ve %7,5'i (n=12) düzensiz şekilde kullanmaktadır. Katılımcıların %54,4'ü (n=87) proton pompa inhibitörünü kahvaltıdan 30-60 dakika veya daha önce kullanırken, %38,8'i (n=62) kahvaltıdan önceki 30 dakika içinde, %3,8'i (n=6) kahvaltıdan 1-2 saat sonra, %1,9'u (n=3) kahvaltıyla beraber ve %1,3'ü (n=2) diğer zamanlarda kullanmaktadır. Katılımcıların %90,0'ına (n=144) ilaç kullanma zamanı ile ilgili bilgi verilirken, %10,0'ına (n=16) verilmemiştir. İlaç kullanma zamanı ile ilgili bilgi verilen katılımcıların %95,8'ine (n=138) bu bilgi doktor tarafından verilirken, %4,2'sine (n=6) bu bilgi eczacı tarafından verilmiştir. Ayrıca hastaların %29,4'ü (n=47) proton pompa inhibitörü dışında mide ilacı kullanırken, %70,6'sı (n=113) kullanmamaktadır. Bireylerin PPI kullanımı ile ilişkili özellikleri, ilaç zamanlaması bilgisi ve ek mide ilacı kullanım durumu Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Proton pompa inhibitörü dışında mide ilacı kullanan katılımcıların %57,4'ü (n=27) antiasit+aljinat, %27,7'si (n=13) antiasit, %14,9'u (n=7) H2RA ve %8,5'i (n=4) H2RA+antiasit kullanmaktadır.

Katılımcıların %28,1'ine (n=45) ilaca ne kadar süre devam edeceği bilgisi verilirken, %71,9'una (n=115) bilgi verilmemiştir. Bilgi verilen katılımcıların tamamına bu bilgi doktor tarafından verilmiştir.

Tablo 4.6. Bireylerin PPI Kullanımı ile İlişkili Özellikleri, İlaç Zamanlaması Bilgisi ve Ek Mide İlacı Kullanım Durumu.

Değişkenler		**AO±SS**	**Ortanca (min-maks)**
Kullanım süresi (ay)		89,3±90,7	60 (0,25-420)
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Etken madde ve doz	Pantoprazol 40 mg	62	38,8
	Esomeprazol 40 mg	44	27,5
	Lansoprazol 30 mg	35	21,8
	Rabeprazol 20 mg	18	11,3
	Omeprazol 20 mg	1	0,6
Kullanım modalitesi	Günde 1 kez	90	56,3
	Lüzum halinde	57	35,6
	Düzensiz	12	7,5
	Günde 2 kez	1	0,6
Gün içinde kullanım zamanı	Kahvaltıdan 30-60 dakika veya daha önce	87	54,4
	Kahvaltıdan önceki 30 dakika içinde	62	38,8
	Kahvaltıdan 1-2 saat sonra	6	3,8
	Kahvaltıyla beraber	3	1,9
	Diğer (Rastgele ve akşam öğününden 1 saat önce)	2	1,3
İlacı günün hangi zamanında kullanacağı bilgisi	Verilmiş	144	90,0
	Verilmemiş	16	10,0
Kim tarafından bilgi verilmiş	Doktor	138	95,8
	Eczacı	6	4,2
Ek mide ilacı kullanımı	Var	47	29,4
	Yok	113	70,6

Proton pompa inhibitörü tedavisi başlanmadan önce katılımcıların %85,6'sının (n=137) şikâyeti bulunurken, %14,4'ünün (n=23) şikâyeti bulunmamaktadır. Şikâyet süresi ortalaması 57,4±86,4 ay iken, ortanca süresi 24 ay, en kısa süre 0,16 ay ve en uzun süre 480 aydır. Şikâyeti olan katılımcıların %48,9'unun (n=67) ailesinde benzer şikâyetler bulunurken, %51,1'inin (n=70) ailesinde benzer şikâyetler bulunmamaktadır. PPI tedavisi öncesi şikâyeti bulunan katılımcılar içinde, %63,5'inde (n=87) epigastrik ağrı, %60,6'sında (n=83) epigastrik yanma, %60,6'sında (n=83) pirozis, %54,7'sinde (n=75) regürjitasyon, %19,7'sinde (n=27) postprandial şişlik, %19,0'ında (n=26) mide bulantısı, %16,8'inde (n=23) geğirme, %8,0'ında (n=11) kusma, %2,9'unda (n=4) öksürük ve %1,5'inde (n=2) erken doyma şikâyeti bulunmaktadır. Yakınması olan katılımcıların %69,3'ünde (n=95) proton pompa inhibitörü sonrasında şikâyetler tamamen ortadan kalkarken, %25,5'inde (n=35) şikâyetlerde azalma olmuş, %5,2'sinde (n=7) ise tedaviye rağmen şikâyetlerde hiçbir değişiklik olmamıştır. Hastaların PPI öncesi şikâyetleri, ailede benzer şikâyet öyküsü ve PPI tedavisi ile şikâyetlerin değişimi Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Katılımcılara proton pompa inhibitörü reçete edildiğindeki endikasyonları sorulduğunda; %45,0'ı (n=72) GÖRH, %23,1'i (n=37) gastrit, %16,3'ü (n=26) peptik ülser, %10,6'sı (n=17) antiagregan/ASA kullanımı, %6,9'u (n=11) ülser kanaması, %6,3'ü (n=10) antikoagülan kullanımı, %5,6'sı (n=9) HP enfeksiyonu, %1,9'u (n=3) NSAİİ kullanımı, %1,3'ü (n=2) kortikosteroid kullanımı ve %1,3'ü (n=2) dispepsi tanılarını ifade etmiştir. Endikasyon olarak katılımcıların %5,0'ında (n=8) diğer ilaçların kullanılması belirtilirken, katılımcıların %13,1'i (n=21) proton pompa inhibitörünün kendilerine hangi tanıyla reçete edildiğini bilmediğini belirtmiştir. PPI reçetelenme endikasyonları Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Şikâyeti olan katılımcıların %58,4'üne (n=80) yaşam tarzı değişikliği önerilirken, %41,6'sına (n=57) önerilmemiş ve önerilen katılımcıların %40,0'ı (n=32) yaşam tarzı değişikliğine uyum sağlarken, %60,0'ı (n=48) uyum sağlamamıştır. Bu önerilerde bulunan branşlara bakıldığında; bireylerin %42,5'ine (n=34) iç hastalıkları, %32,5'ine (n=26) gastroenteroloji, %17,5'ine (n=14) aile hekimliği, %1,3'üne (n=1) acil servis ve %5,0'ına ise (n=4) diğer branşlar tarafından öneride bulunulmuştur. Bir katılımcı ise (%1,2) kendisine yaşam tarzı değişikliği önerisinde bulunan branşı hatırlamamaktadır.

Tablo 4.7. Katılımcıların PPI Öncesi Şikâyetleri, Ailelerinde Şikâyet Öyküsü ve PPI Tedavisi ile Şikâyetlerinin Değişimi.

Değişkenler		**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
PPI kullanmaya başlamadan önce şikâyetleri	Var	137	85,6
	Yok	23	14,4
		AO±SS	**Ortanca (min-maks)**
Şikâyet süresi (ay)		57,4±86,4	24 (0,16-480)
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Ailede benzer şikâyeti olan	Var	67	48,9
	Yok	70	51,1
PPI öncesi şikâyetler	Epigastrik ağrı	87	63,5
	Epigastrik yanma	83	60,6
	Pirozis	83	60,6
	Regürjitasyon	75	54,7
	Postprandiyal şişlik	27	19,7
	Mide bulantısı	26	19,0
	Geğirme	23	16,8
	Kusma	11	8,0
	Öksürük	4	2,9
	Erken doyma	2	1,5
PPI ile şikâyetlerin değişimi	Ortadan kalktı	95	69,3
	Azalma oldu	35	25,5
	Herhangi bir değişim olmadı	7	5,2

Tablo 4.8. Katılımcılara PPI Reçetelenme Endikasyonları.

Endikasyon	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
GÖRH	72	45,0
Gastrit	37	23,1
Peptik ülser	26	16,3
Antiagregan/ASA kullanımı	17	10,6
Ülser kanaması	11	6,9
Antikoagülan kullanımı	10	6,3
HP enfeksiyonu	9	5,6
NSAİİ kullanımı	3	1,9
Kortikosteroid kullanımı	2	1,3
Dispepsi	2	1,3
Diğer ilaçların kullanımı	8	5,0
Bilinmiyor	21	13,1

Şikâyeti olmayan bireylere PPI reçete edilme nedenlerine bakıldığında, %69,6'sında (n=16) antikoagülan/antiagregan kullanma, %8,7'sinde (n=2) kortikosteroid kullanma ve %4,3'ünde (n=1) hastane yatışı neden olarak belirtilmiştir. Katılımcıların %17,4'ü (n=4) proton pompa inhibitörünün neden reçete edildiğini bilmemektedir. Şikâyeti olmayan bireylere PPI reçetelenme nedenleri Tablo 4.9'da aktarılmıştır.

Tablo 4.9. Şikâyeti Olmayan Bireylere PPI Reçete Edilme Nedenleri.

Neden	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Antikoagülan/antiagregan kullanımı	16	69,6
Kortikosteroid kullanımı	2	8,7
Hastane yatışı	1	4,3
Bilinmiyor	4	17,4
Toplam	23	100,0

Katılımcıların %28,1'inde (n=45) geçirilmiş peptik ülser öyküsü varken, %71,9'unda (n=115) peptik ülser öyküsü bulunmamaktadır. Peptik ülser kanama öyküsü ise katılımcıların %11,2'sinde (n=18) varken, %88,8'inde (n=142) yoktur.

Bireylerin %49,4'üne (n=79) üst GİS endoskopi yapılırken, geri kalan %50,6'sına (n=81) yapılmamıştır. Bütün katılımcılara ortalama 1,0±1,7 kez endoskopi yapıldığı saptanmıştır. Endoskopi yapılan katılımcıların patoloji sonuçlarına bakıldığında; %60,8'inin (n=48) akut/kronik gastrit tanısı aldığı, %46,8'inin (n=37) peptik ülser tanısı aldığı, %36,7'sinde (n=29) HP enfeksiyonu ve %6,3'ünün (n=5) hiatal herni bulunduğu görülmüştür. Katılımcıların %15,2'sinin (n=12) patoloji sonucu normaldir ve malignite tanısı yoktur. Ancak katılımcıların %7,6'sının (n=6) patoloji sonucuna ulaşamamıştır. Şu anda katılımcılardan sadece 1 kişi (%0,6) HP eradikasyon tedavisi alıyorken, geçmişte katılımcıların %19,4'ü (n=31) eradikasyon tedavisi almış, geri kalan %80,6'sı (n=129) ise almamıştır (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. Katılımcıların Üst GİS Endoskopisi ile İlgili Verileri ve HP Eradikasyon Tedavisi Alma Öyküsü.

Veriler		**AO±SS**	**Ortanca (min-maks)**
Tüm katılımcılarda üst GİS endoskopi sayısı		1,0±1,7	0 (0-12)
		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Üst GİS endoskopi öyküsü	Var	79	49,4
	Yok	81	50,6
Endoskopi yapılanların patoloji sonuçlarının oranı	Akut/Kronik gastrit	48	60,8
	Peptik ülser	37	46,8
	HP enfeksiyonu	29	36,7
	Normal	12	15,2
	Hiatal herni	5	6,3
	Malignite	0	0,0
	Ulaşılamadı	6	7,6
HP eradikasyon tedavisi öyküsü	Var	31	19,4
	Yok	129	80,6

Proton pompa inhibitörünü ilk reçete eden branşlara bakıldığında; katılımcıların %33,8'ine (n=54) iç hastalıkları, %20,0'ına (n=32) gastroenteroloji, %19,4'üne (n=31) aile hekimliği, %8,1'ine (n=13) kardiyoloji, %1,8'ine (n=3) acil servis, %1,8'ine (n=3) nöroloji, %1,3'üne (n=2) göğüs hastalıkları ve %8,8'ine (n=14) diğer branşlar tarafından reçete edilmiştir. Diğer branşlar; Genel cerrahi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Kulak Burun Boğaz, Romatoloji, Nefroloji, Geriatri, Onkoloji ve Beyin cerrahi olarak saptanmıştır. Katılımcıların %5,0'ı (n=8) kendilerine proton pompa inhibitörünü ilk defa hangi branşın reçete ettiğini hatırlamamaktadır. İlk reçeteden sonra proton pompa inhibitörlerini reçete ettirdikleri branşlara bakıldığında, %95,6'sının (n=153) aile hekimliğine, %16,3'ünün (n=26) iç hastalıklarına, %8,8'inin (n=14) gastroenterolojiye, %3,8'inin (n=6) kardiyolojiye, %1,3'ünün (n=2) göğüs hastalıklarına, %0,6'sının (n=1) acil servise ve %0,6'sının (n=1) iş yeri hekimine reçete ettirdiği görülmüştür. Katılımcıların %21,9'u (n=35) daha önce PPI'yı eczaneden reçetesiz olarak alırken, %78,1'i (n=125) almamıştır. PPI reçete edilen branşlar ve reçetesiz ilaç kullanımı Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. PPI Reçetelendiren Branşlar ve Reçetesiz PPI Kullanımı.

		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
PPI'yı ilk reçete eden branş	Dahiliye	54	33,8
	Gastroenteroloji	32	20,0
	Aile hekimliği	31	19,4
	Kardiyoloji	13	8,1
	Acil servis	3	1,8
	Nöroloji	3	1,8
	Göğüs hastalıkları	2	1,3
	Diğer	14	8,8
	Hatırlamıyor	8	5,0

Tablo 4.11. "Devam" PPI Reçetelendiren Branşlar ve Reçetesiz PPI Kullanımı.

İlk reçeteden sonra reçete eden branş	Aile hekimliği	153	95,6
	İç hastalıkları	26	16,3
	Gastroenteroloji	14	8,8
	Kardiyoloji	6	3,8
	Göğüs hastalıkları	2	1,3
	Acil servis	1	0,6
	İş yeri hekimi	1	0,6
Daha önce reçetesiz bir şekilde PPI alımı	Var	35	21,9
	Yok	125	78,1

Katılımcılara daha önce PPI kesme ya da doz azaltımı denenip denenmediği sorulduğunda; %43,7'sinde (n=70) daha önce denenmişken, %56,3'ünde (n=90) denenmemiş olduğu saptandı. PPI tedavisini kesmeyi deneyen katılımcıların %82,9'u (n=58) bu denemeyi kendisi yaparken, %17,1'inde (n=12) doktor yapmıştır. PPI tedavisi daha önce kesilen katılımcıların neden tekrar PPI kullanmaya başladığı sorulduğunda; %95,7'si (n=67) şikâyetleri tekrar başladığı için, %4,3'ü (n=3) doktor tedaviye devam etmesi gerektiğini söylediği için tedaviye tekrar başladığını ifade etmiştir. İlaç kesimi ile ilgili bu veriler Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12 PPI İlaç Kesimi İle İlgili Veriler.

		Sayı	**Yüzde**
Daha önce PPI ilaç kesimi/doz azaltımı denemesi	Var	70	43,7
	Yok	90	56,3
İlaç kesimi/doz azaltımını gerçekleştiren kişi	Kendisi	58	82,9
	Doktor	12	17,1
PPI tedavisine geri dönme nedeni	Şikâyetlerinin tekrarı	67	95,7
	Doktorunun tedaviye devam etme tavsiyesi	3	4,3

Proton pompa inhibitörünü 8 haftadan uzun süredir (lüzum halinde kullananlar hariç) kullanan katılımcılara tedaviye devam etmesinin altında yatan sebebi sorduğumuzda; %35,0'ı (n=34) ilacı bıraktığında şikâyetlerinin tekrar başlamasından çekindiği için, %32,0'ı (n=31) şikâyetlerine iyi geldiği ve ilacın bir zararı olmadığını düşündüğü için, %25,8'i (n=25) doktor tedaviye devam etmesini söylediği için ve %7,2'si (n=7) doktor tarafından ilacı kesmek için kendisine bir geribildirim verilmediği için PPI'ya devam ettiğini bildirdi.

Katılımcıların PPI kullanımı gereç ve yöntem bölümünde belirtilen kriterlere göre değerlendirildiğinde, %73,1'inin (n=117) ilacı uygun bir şekilde, %26,9'unun (n=43) ise uygunsuz bir şekilde kullandığı görülmüştür.

4.2. Analitik Bulgular

65 yaş altı olanların %66,4'ü (n=71) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, 65 yaş ve üstü olanların %86,8'i (n=46) PPI tedavisini uygun şekilde kullanmaktadır. 65 yaş ve üstünde, 65 yaş altına kıyasla PPI tedavisini uygun şekilde kullanma oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazladır (X^2=7,533, p=0,008) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Yaş Gruplarına Göre PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu.

	PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu				**Chi-Square**	**p**
	Uygunsuz kullanım		Uygun kullanım			
Yaş Grupları	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**		
<65 yaş	36	33,6	71	66,4	7,533	0,008
≥65 yaş	7	13,2	46	86,8		
Toplam	43	26,9	117	73,1		

Erkeklerin %76,7'si (n=46) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, kadınların %71,0'ı (n=71) PPI tedavisini uygun şekilde kullanmaktadır. Kadınlarla erkekler arasında PPI tedavisini uygun kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=0,613, p=0,467). Evlilerin %71,8'i (n=89) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, bekârların %77,8'i (n=28) PPI tedavisini uygun şekilde kullanmaktadır. Evlilerle bekârlar arasında PPI tedavisini uygun kullanma

durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=0,512, p=0,529).

Tablo 4.14. Sosyodemografik Özelliklere ve Kronik Hastalık Varlığına Göre PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu.

Sosyodemografik Özellikler		**PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu**				**Toplam (n)**	**Chi-Square**	**p**
		Uygunsuz		Uygun				
		n	**%**	**n**	**%**			
Cinsiyet	Erkek	14	23,3	46	76,7	60	0,613	0,467
	Kadın	29	29,0	71	71,0	100		
Medeni durum	Evli	35	28,2	89	71,8	124	0,512	0,529
	Bekâr	8	22,2	28	77,8	36		
Öğrenim düzeyi	Lise altı	18	25,7	52	74,3	70	0,085	0,858
	Lise ve üstü	25	27,8	65	72,2	90		
Gelir durumu	Gelir<gider	11	27,5	29	72,5	40	1,521	0,467
	Gelir=gider	16	22,5	55	77,5	71		
	Gelir>gider	16	32,7	33	67,3	49		
Kronik Hastalık	Var	34	27,2	91	72,8	125	0,031	1,000
	Yok	9	25,7	26	74,3	35		

Öğrenim düzeyi lise altı olanların %74,3'ü (n=52) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, öğrenim düzeyi lise ve üstü olanların %72,2'si (n=65) PPI tedavisini uygun şekilde kullanmaktadır. Öğrenim düzeyi lise altı olanlarla lise ve üstü olanlar arasında PPI tedavisini uygun kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=0,085, p=0,858).

Geliri giderinden az olanların %72,5'i (n=29) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, geliri gidere denk olanların %77,5'i (n=55), geliri giderden fazla olanların %67,3'ü (n=33) PPI tedavisini uygun şekilde kullanmaktadır. Gelir durumu açısından katılımcılar arasında PPI tedavisini uygun kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=1,521, p=0,467). Sosyodemografik özelliklere göre uygun PPI kullanımı Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Kronik hastalığı olanların %72,8'i (n=91) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, kronik hastalığı olmayanların %74,3'ü (n=26) uygun şekilde kullanmaktadır. Kronik hastalığı olanlarla olmayanlar arasında PPI tedavisini uygun kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=0,031, p=1,000) (Bkz. Tablo 4.14).

Daha önce PPI tedavisinde doz azaltma veya ilaç kesme denenmiş katılımcıların %71,4'ü (n=50) PPI tedavisini uygun şekilde kullanırken, doz azaltma veya ilaç kesme denenmeyen katılımcıların %74,4'ü (n=67) uygun şekilde kullanmaktadır. PPI tedavisinde ilaç dozu azaltma veya ilaç kesme denenen katılımcılar ile denenmeyen katılımcılar arasında PPI tedavisini uygun kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=0,182, p=0,721) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. PPI Tedavisi Doz Azaltma veya İlaç Kesme Deneme Durumuna Göre PPI Tedavisini Uygun Kullanma Durumu.

PPI Doz Azaltma veya İlaç Kesme Denemesi	**PPI Uygun Kullanma Durumu**				**Chi-Square**	**p**
	Uygunsuz kullanım		Uygun kullanım			
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**		
Var	20	28,6	50	71,4	0,182	0,721
Yok	23	25,6	67	74,4		
Toplam	43	26,9	117	73,1		

PPI reçete endikasyonunda GÖRH tanısı olanların %33,3'ü (n=24) PPI dışında da mide ilacı kullanırken, PPI reçete endikasyonunda GÖRH olmayanların %26,1'i (n=23) PPİ dışında mide ilacı kullanmaktadır. PPI reçete endikasyonunda GÖRH olanlarla olmayanlar arasında, PPI dışında mide ilacı kullanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=0,989, p=0,384) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. PPI Reçete Endikasyonunda GÖRH Bulunmasına Göre PPI Dışında Mide İlacı Kullanma Durumu.

PPI Reçete Endikasyonunda GÖRH Tanısı	**PPI Dışında Mide İlacı Kullanma**				**Chi-Square**	**p**
	Evet		Hayır			
	Sayı	**Yüzde**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**		
Var	24	33,3	48	66,7	0,989	0,384
Yok	23	26,1	65	73,9		
Toplam	47	29,4	113	70,6		

İlk PPI reçetesi aile hekimliği tarafından yazılanların sonraki reçetelerinin %100,0'ı (n=31), ilk reçetesi iç hastalıkları tarafından yazılanların sonraki reçetelerinin %96,3'ü (n=52) aile hekimliği tarafından, ilk reçetesi gastroenteroloji tarafından yazılanların sonraki reçetelerinin %90,6'sı (n=29) aile hekimliği tarafından ve ilk reçetesi diğer birimlerde yazılanların sonraki reçetelerinin %95,3'ü (n=41) aile hekimliği tarafından yazılmıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İlk PPI Reçetesinin Yazıldığı Birime Göre Sonraki Reçetelendirmelerinin Aile Hekimliğince Yapılması Dağılımı.

İlk PPI Reçetesini Yazan Birim	**Sonraki PPI Reçetelendirmelerinin Aile Hekimliğince Yapılması**			
	Var		Yok	
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
Aile Hekimliği	31	100,0	0	0,0
İç hastalıkları	52	96,3	2	3,7
Gastroenteroloji	29	90,6	3	9,4
Diğer	41	95,3	2	4,7
Toplam	153	95,6	7	4,4

65 yaş altı olanların %25,2'si (n=27) eczaneden reçetesiz olarak PPI alırken, 65 yaş ve üstü olanların %15,1'i (n=8) eczaneden reçetesiz olarak PPI almıştır. 65 yaş altı olan katılımcılar ile 65 yaş ve üstü olan katılımcılar arasında eczaneden reçetesiz

olarak PPI alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (X^2=2,132, p=0,161), (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Yaş Gruplarına Göre Eczaneden Reçetesiz PPI Alma Oranları.

	Eczaneden Reçetesiz PPI Alma				**Chi-Square**	**p**
	Var		Yok			
Yaş Grupları	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**		
<65 yaş	27	25,2	80	74,8	2,132	0,161
≥65 yaş	8	15,1	45	84,9		
Toplam	35	21,9	125	78,1		

PPI tedavisi öncesi şikâyeti olanların %22,6'sı (n=31) daha önce HP eradikasyon tedavisi alırken, PPI tedavisi öncesi şikâyeti olmayanların hiçbiri (n=0) daha önce HP eradikasyon tedavisi almamıştır. PPI tedavisi öncesi şikâyeti olanların olmayanlara göre, daha önce HP eradikasyon tedavisi alma oranı istatistiksel olarak daha yüksektir (X^2=6,455, p=0,008) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. PPI Tedavisi Öncesi Şikâyet Olma Durumuna Göre Daha Önce HP Eradikasyon Tedavisi Almış Olma Durumu.

PPI Tedavisi Öncesi Şikâyet	**Daha Önce HP Eradikasyon Tedavisi**				**Chi-Square**	**p**
	Var		Yok			
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**		
Var	31	22,6	106	77,4	6,455	0,008
Yok	0	0,0	23	100,0		
Toplam	31	19,4	129	80,6		

5. TARTIŞMA

30 yılı aşkın bir süredir peptik ülser hastalığı, üst GİS kanama, HP eradikasyon tedavisi, yüksek riskli hastalarda üst GİS kanama profilaksisi, ZES, GÖRH ve fonksiyonel dispepsi gibi pek çok hastalığın tedavisinde etkinliğini kanıtlamış olan PPI'lar tüm dünyada ve ülkemizde en sık reçetelenen ilaç gruplarından biri olmuştur. Artan oranda ve uzun sürelerde kullanılması, bazı potansiyel advers etkilerin de ortaya konduğu çalışmaların ortaya çıkmasıyla PPI'ların uygunsuz kullanılıp kullanılmadığı sorusunu akıllara getirmiştir. Şüphesiz, bu kadar sık reçetelendirilen bir ilaç grubu olan PPI'ların kullanım özelliklerini ve uygun kullanım durumunu değerlendirmek önem taşımaktadır. Biz de bir üniversite hastanesinin aile hekimliği polikliniklerine başvuran PPI kullanan 18 yaş üzeri 160 hasta ile yürüttüğümüz çalışmamızda, PPI kullanan hastaların sosyodemografik özelliklerini, PPI kullanım özelliklerini, geçmiş medikal öykülerini ve uygunsuz PPI kullanımı olup olmadığını irdeledik.

Yaptığımız çalışmada PPI kullanımı olan hastaların yaş ortalaması 57,6 ve bu hastaların %62,5'i kadın %37,5'i erkek olarak saptanmıştır. İzmir'de bir Eğitim Aile Sağlığı Merkezine herhangi bir gerekçe ile başvuran ve PPI kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 58 ve bunların %63,4'ü kadındır (53). Almanya'nın Bavyera eyaletinde 2010-2018 yılları arasında sağlık sigortası olan bireylerde yapılan bir PPI ilaç kullanım çalışmasında, 9 yıl boyunca kadınların kullanım oranı her yaş grubunda erkeklerden daha fazla olarak saptanmıştır (54). Avustralya'da yapılan bir ilaç kullanım çalışmasında PPI kullanan hastaların %60'ı kadın olarak saptanırken Fransa'da %57'dir (8,55). Bizim çalışmamızın yurtiçi ve yurtdışı çalışma verileriyle uyumlu olduğu söylenebilir. Bizim elde ettiğimiz veriye dayanarak kadınlarda PPI kullanımın daha fazla olduğunu söylemenin mümkün olmadığı kanaatindeyiz. Çünkü gönüllülük esasına dayanan ve anket yoluyla gerçekleştirilen çalışmamızda, kadınların çalışmaya katılmak konusunda daha istekli olduklarını gözlemledik. Ancak diğer çalışmalardaki veriler ulusal elektronik medikal dosyalardan elde edildikleri için kadınlardaki görece fazla PPI kullanımının nedeni GÖRH semptomlarının kadınlarda daha fazla olması olabilir (56).

Eğitim düzeyi sınıflandırmasında %56,42 katılımcının lise ve üzeri eğitim almış olduğu saptandı. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2022 Ulusal Eğitim

İstatistiklerine göre 2022 itibari ile lise ve üzeri eğitim oranı %47,1'dir (57). Çalışmamızda bu oranın daha yüksek çıkmasının nedeninin, çalışmanın yapıldığı alanın sosyoekonomik düzeyinin ülke geneline oranla daha yüksek olması ve üniversite hastanesi olması nedeniyle kırsaldan ziyade şehirde yaşayan popülasyona poliklinik hizmeti sağlanması olduğu kanaatindeyiz.

PPI kullanımı olan hastalarda kronik hastalık görülme oranı araştırmamızda %78 oranında saptanmıştır. Kronik hastalıklar içerisinde en yüksek oranlarda %50,6 ile hipertansiyon (HT) ve %32,5 ile diabetes mellitus (DM) tanıları tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Kapıcı ve ark. (58)'ın aile hekimliği polikliniklerine başvuran 1000 PPI kullanan hasta ile yaptığı çalışmada ek hastalık bulunma oranı %79,2 olarak saptanmış ve bireylerin %46,9'unda hipertansiyon, %23,3'ünde diyabet olduğu raporlanmıştır. Yaş ortalamaları benzer olan bu iki çalışmada DM prevalansındaki farklılığın sebebi bizim çalışmamızın örnekleminin daha dar olması olabilir. Hasta sayısı arttıkça bu değerlerin birbirine yakınlaşması olasıdır. Ancak çalışmamızdaki oran, ülkemizde HT ve DM prevalansını saptamak için yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması- II (TURDEP-II) çalışmasındaki %31,4 HT prevalansı ve %16,5 DM prevalansına göre daha yüksek saptanmıştır (59). Bu durum, TURDEP-II çalışmasında yaş ortanca değerinin çalışmamızdan çok daha düşük olması ile açıklanabilir. PPI kullanan hastaların toplumdaki diğer bireylerle göre daha fazla kronik hastalıklara sahip olduğu yorumunu yapmak için yaş ortancası benzer bir örneklem üzerinde çalışma yapmak gereklidir.

Çalışmamızda VKİ ortalaması 27,99 kg/m^2 olarak bulunmuş olup Dünya Sağlık Örgütü'ne göre fazla kilolu olarak nitelendirilmektedir (60). Türk Kardiyoloji Derneği'nin girişimiyle gerçekleştirilen ve tüm ülkeyi temsil etmek üzere seçilen epidemiyolojik çalışmaların sistematik olarak derlendiği bir metaanalizde, VKİ ortalaması 27,4 kg/m^2 olarak saptanmıştır (61). Buna dayanarak PPI kullanan hasta grubundaki beden kitle endeksinin ülke genelindeki popülasyondan farklı olmadığı söylenebilir. Öte yandan, GÖRH ve dispepsi semptomları olan hastalarda yapılan bir çalışmada, VKİ ile semptomların sıklığı ve ağırlığı arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur (62). Biz bu çalışmada GÖRH yakınması olma durumu ile VKİ değerinin ilişkisini değerlendirmedik.

2014 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) verilerine göre Aile Sağlığı Merkezlerinde en çok reçete edilen ilaçlarda üçüncü ve dördüncü sırada PPI grubu ilaç olan lansoprazol ve pantoprazol yer almaktadır (63). Benzer şekilde, Aydıngöz ve ark. (9)'ın 2018 yılında aile hekimlerinin geriatrik hastalara yazdığı elektronik reçeteleri reçete bilgi sistemi üzerinden değerlendirdiği çalışmaya göre, en çok reçete edilen 5. ilaç pantoprazol olarak tespit edilmiştir. Sakarya ilinde 4 aile hekiminin 2014- 2017 yılları arasında 3 yıllık reçetelerinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada PPI reçetelendirmeleri incelendiğinde en sık yazılan esomeprazolü, lansoprazol ve pantoprazol takip etmekteydi (64). Bu verilere dayanarak bizim çalışmamızda en sık reçete edildiği tespit edilen pantoprazol ve onu takip eden esomeprazolün reçetelendirilme sıklığının ülkemizde yapılan çalışmaların verileriyle uyumlu olduğunu söylemek mümkündür. Çalışmamızda yalnızca 1 hastada omeprazol kullanımı tespit ettik. Omeprazolün örneklemimizde bu kadar az tercih edilmesinin nedeni ilaç etkileşimleri ve yeni nesil PPI'ların saha çalışmalarının daha çok yapılarak hekimlere tanıtılması olabilir. Ayrıca çalışmamızda düşük doz PPI kullanımının olmadığı ve esomeprazolün çifte dozda, esomeprazol dışındaki PPI'ların standart dozda kullanıldığı göze çarpmıştır. NICE rehberlerine göre standart doz; omeprazol, esomeprazol ve rabeprazol için günde 20 mg, lansoprazol için 30 mg ve pantoprazol için 40 mg olarak tanımlanmıştır (65). Ülkemizde lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazolün düşük doz formları ile esomeprazolün standart dozunu içeren preparatlar bulunmaktadır. Buna rağmen, çalışmamızdaki hasta popülasyonunda AGA önerilerine göre şikâyetleri kontrol altına alan en düşük dozda ve en kısa süreyle PPI kullanımı prensibine uyulmadığını söylemek mümkündür.

En sık PPI reçetelendirme endikasyonu çalışmamızda hasta beyanına göre %45 oranında gastroözofageal reflü hastalığıdır. Kapıcı ve ark. (58)'ın yaptığı çalışmada en sık PPI tedavisine başlama endikasyonu %52 oranında GÖRH saptanmıştır. Ülkemizdeki GÖRH prevalansı %23 olup ABD ve Norveç gibi batılı ülkelerle benzerlik göstermektedir (66). Neredeyse her dört- beş erişkinden birinde görüldüğü düşünülen GÖRH'nin, PPI kullanan hastalar arasında en sık endikasyona sahip olması beklenebilecek bir sonuçtur.

Hastalara gastrik yakınmaları sorulduğunda, şikâyeti olanların %63'ünde epigastrik ağrı, %60'ında epigastrik yanma, %19,7'sinde postprandiyal şişlik ve

%8'inde geğirme yakınmaları mevcuttu. Rome IV kriterlerine göre bu yakınmalar haftada en az 3 gün süreyle en az 3 aydır devam ediyorsa ve semptomlar en az 6 ay önce başlamışsa bu durum fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılır (67). Hastaların bu yakınmaları olmasına rağmen PPI tedavisine başlama endikasyonu olarak dispepsiyi neredeyse hiç söylemediklerini tespit ettik. Bu durum, hastalarda dispepsi olmadığı şeklinde değil, hastaların bu tanıya yeterince aşina olmadıkları şeklinde yorumlanmalıdır. Zira, tüm dünyada prevalansı %10-30 arasında değiştiği düşünülen dispepsinin PPI kullanımı nedenleri arasında bu kadar az sıklıkta olması beklenilenin aksi bir durumdur (68). Macaristan'da yapılan bir çalışmada ise en sık PPI reçetelenme endikasyonu olarak üst GİS kanama profilaksisi gerektiren ilaçlarla beraber reçetelenme olarak bulunmuştur (69). Bu çalışmadaki hastaların yaş ortanca değerinin 65 yaşın üzerinde olması ve antikoagülan, antiagregan ya da ASA kullanımının bu yaş grubunda daha fazla olması bizim çalışmamızla arasındaki en sık endikasyonun farklılığın nedeni olabilir. Benzer şekilde, 23 ülkeden 65 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede 32 çalışmada ilaç kullanım endikasyonu belirtilmiş ve bunlarda tespit edilen en sık endikasyon profilaksi ve onu takip eden endikasyon GÖRH/ dispepsi olarak sonuçlanmış (70).

Türkiye'de bölgesel ve il bazında yapılan çalışmalar haricinde ülke çapında güncel bir Helicobacter pylori prevalans çalışması bulunmamaktadır (71,72). 2003 yılında ülkemizde erişkinlerde HP prevalansını saptama amacıyla yapılan TURHEP çalışmasına göre üre nefes testiyle prevalans %82,5 olarak saptanmıştır (73). Yapılan bir sistematik derlemede Avrupa ve Çin'de yapılmış endoskopiler incelenmiş ve endoskopi sonuçlarına göre toplam PÜH vakalarının %91'i HP ilişkili olarak saptanmıştır (74). Bu patojenin peptik ülserin yanı sıra gastrik kanserlerin büyük bir çoğunluğunun sebebi olduğu bilinmektedir (75). Ayrıca Ford ve ark. (76)'ın 1947-2021 yılları arasında gerçekleştirilmiş olan randomize kontrollü çalışmaları dahil ettiği metaanalizde, FD tanılı hastada HP enfeksiyonu varsa bunun eradike edilmesinin tedavide ve semptomları azaltmada etkili olduğu ortaya konmuştur. Yine bu çalışmaya göre toplumda araştırılmamış dispepsisi olan hastalarda HP'nin test ve varsa tedavi edilmesi üst GİS endoskopi ihtiyacının azaltılmasına neden olmakta ve FD'nin yönetiminde maliyeti azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda gastrik yakınmaları olan hastaların oranı %85,6 olarak bulunmuştur; ancak bu hastaların %22,6'sı HP

eradikasyon tedavisi almıştır. Ülkemizdeki HP prevalansı göz önünde bulundurulduğunda hastaların ciddi bir kısmına eradikasyon tedavisi verilmediği dikkat çekmiştir. Bu konuda hem sağlık hizmeti vericilerin hem de halkın bilinçlendirilmesi yoluyla HP enfeksiyon sıklığı azaltılarak potansiyel peptik ülser, gastrit ve gastrik kanserlerin oluşumu da azaltılabilir. Ayrıca eradikasyon tedavisi ile dispepsisi olan hastaların bir kısmında endoskopi ihtiyacı azaltarak sağlık sistemimizin daha etkin kullanılması ve maaliyetlerin azaltılmasının yanı sıra hastaların yaşam kalitesinde iyileşme sağlanabilir. İngiltere'de ve ABD'de araştırılmamış dispepsisi olan hastalarda HP için önce test yapılması ve pozitif çıkma durumunda eradikasyon tedavisi uygulanması önerilmiştir (77,78). Ancak bu ülkelerdeki prevalansın bizim ülkemiz kadar yüksek olmaması ve gelişmiş ülkelerde test imkanlarının fazlalığı nedeniyle ülkemizde özellikle gastrik yakınması olan hastalarda test edilmeden de tedavi yoluna gidilebileceği kanaatindeyiz. Bu çalışmanın yapıldığı tarihte gastroenteroloji dernekleri veya sağlık bakanlığı önerileri henüz mevcut değildir. HP özelinde önce test sonra tedavi yaklaşımı ya da test etmeden tedavi yaklaşımına karar vermek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat testin öncelenmesinden bağımsız olarak bizim çalışmamız ortaya koymuştur ki PPI kullanan hastalarda HP yeterince eradike edilmemektedir.

Bizim çalışmamızda ilk reçetelendirmeyi en çok yapan bölüm iç hastalıkları iken gastroenteroloji ve aile hekimliği yakın oranlardadır. Erden ve ark. (53), yaptıkları çalışmada bizimkine benzer şekilde ilk reçetelendirmeler en çok sırasıyla dahiliye, gastroenteroloji ve sonrasında aile hekimliği tarafından yapılmış. Fransa'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise PPI'yı ilk reçete eden bölümün çok yüksek oranda pratisyen hekimler olduğu ortaya konmuştur (8). Hollanda'da, bizim ülkemizdeki aile hekimliği birinci basamak hizmetlerine karşılık gelen pratisyen hekimler PPI tedavisinin %72'sini başlayan hekim grubu olmuştur (79). Ülkeler arasındaki bu farklılığın, ülkemizde sevk zinciri olmaması nedeniyle hastaların uzmanlık ve yan dal düzeyindeki bölümlere direkt başvurusunun bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ilk reçetelendirmeden sonraki reçetelendirmelerin ezici bir çoğunluğu sadece aile hekimleri tarafından yapılmıştır ve reçetesiz bir şekilde yani *over-the-counter* PPI kullanımı sorgulandığında hastaların %78,1'i ilacı hiçbir zaman reçetesiz bir şekilde almadığını belirmiştir. Bunun nedeni, Aile Sağlığı Merkezlerinin

hastalar için ulaşılabilir olması olabilir. Hastanın reçetesini yenilemek amacıyla aile hekimi ile görüşme gerçekleştirmesi, bu noktada hastanın mevcut tıbbi durumunu gözden geçirme, kullandığı ilaçları sorgulama ve ilaç kesme veya doz azaltma stratejilerinde en büyük sorumluluğu aile hekimlerine yüklemektedir (16,80).

Katılımcılara, daha önce ilaç kesilmesi denemesi yapılma durumu sorulduğunda, %43,8'i ilacı kesmeyi daha önce denediğini ifade etti. PPI kesilmesi denemesi yapılanları %95'i şikâyetleri tekrar başladığı için PPI tedavisine tekrar başladığını belirtti. 2018 yılında Rüzgar ve ark. (81)'ın İstanbul'da bir eğitim araştırma hastanesinde yaptıkları çalışmada, hastalara mide koruyucu kullanmayı bir süre bıraktılarsa neden yeniden başladıkları sorulmuş. Bırakmayı deneyen hastaların %82,6'sı şikâyetleri tekrar başladığı için ilaca geri döndüğünü belirtmiş. Bu anlamda iki çalışmanın sonuçlarının benzer olduğu söylenebilir. PPI kesilme denemesi sonrası şikâyetlerin tekrar başlamasının arkasındaki neden, rebound asit hipersekresyonu olabilir. Rebound asit salgısı, asit baskılayıcı tedavilerin kesilmesi sonrasında görülebilen yaygın bir fenomendir ve artmış gastrin seviyesi ile ilişkilidir (82). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda PPI kullanımı sonrası ilaç bırakılınca dispepsi semptomlarının ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (82). Ancak GÖRH tanısı olan ve uzun süreli kullanımı olan hastalarda rebound asit sekresyonu fenomeni yeterince araştırılmamıştır. Yine de PPI tedavisinin kesilmesinin uygun görüldüğü hastalara bu durum hakkında bilgi verilmeli ve şikâyetlerinin tekrar başlaması halinde sürekli PPI kullanımına geri dönmek yerine lüzum halinde PPI, antiasit, H2RA gibi ajanları kullanmaları tavsiye edilmelidir (16).

Çalışmamızda ilaç kesme girişimlerinin %82'si hastaların kendisi tarafından yapılmıştır. PPI'ların mide yakınmaları için tekli ajan olarak kullanılması ve ilaç kesiminin doktorlar değil hastaların kendisi tarafından yapılması başarısız ilaç kesimine neden oluyor olabilir.

8 haftadan uzun süreli ve sürekli PPI kullanan hastalara ilaç kullanımına neden uzun süredir devam ettiği sorusunu yönelttiğimizde; %35'i PPI kullanımını bıraktığında şikâyetlerinin tekrar ortaya çıkmasından çekindiği için ilaca sürekli devam ettiğini ifade etmiştir. Bu hasta grubunda, PPI kesilmesi konusunda hekim denetiminde bir yaklaşımın daha uygun olabileceği sonucuna varılmıştır. Böylelikle hastaların şikâyetleri etkin bir şekilde yönetilebilir ve uygun tedavi seçenekleri ile daha

iyi bir yaşam kalitesi sağlanarak başarılı ilaç bırakma sağlanabilir. Ancak bu yaklaşım, elbette, sürekli PPI kullanımını gerektirmeyen hastalarda benimsenmelidir. Şiddetli EÖ, özofagus ülseri veya peptik striktür öyküsü olan komplike GÖRH hastaları ile Barrett özofagusu, eozinofilik özofajit ve üst gastrointestinal kanama riski yüksek olup ASA/NSAİİ/antiagregan/antikoagülan kullanan hastalar PPI kesilmesi için uygun adaylar değildirler.

Çalışmamızda uygunsuz kullanım oranı %26,9 olarak saptanmıştır. Uygunsuz kullanım ile cinsiyet, öğrenim seviyesi, medeni durum ya da gelir durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kapıcı ve ark. (58) PPI kullanımının uygunluğunu araştırdıkları 1000 katılımcılı çalışmada, uygunsuz kullanım oranı %50 olarak rapor edilmiştir. Sonuçlar arasındaki bu farklılığın, çalışma protokollerinde PPI uygunluk kriterlerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Örneğin bu çalışmada NERH, gastrit veya fonksiyonel dispepsi tanısı olan hastaların 8 haftadan uzun süreli kullanımı uygunsuz kullanım kabul edilirken bizim çalışmamızda, GÖRH tanısı olan hastaların hem lüzum halinde kullanımı hem de her gün düzenli kullanımı süreden bağımsız olarak uygun kullanım kabul edilmiştir. Çalışmamızdaki uygunluk kriterlerinin Kapıcı ve ark. (58)'nın çalışmasına göre daha kapsayıcı olması daha az uygunsuz kullanım sonucu vermesinin ana nedeni olarak görülmektedir. Dünyada yapılan diğer pek çok PPI uygunsuz kullanım çalışmalarının ortalama uygunsuz kullanım oranlarıyla karşılaştırıldığında; çalışmamızda daha düşük bir uygunsuz PPI kullanım oranı saptandı (32). Çalışmamızın sonuçları, metodolojik farklılıklar ve uygun PPI kullanım kriterlerinin heterojen olması nedeniyle daha düşük oranda uygunsuz PPI kullanımı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 65 yaş üzeri olan hastalarda uygun kullanımın 65 yaş altına göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Kapıcı ve ark. (58)'nın yaptığı çalışmada, yaş ile PPI kullanımı arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ancak 65 yaş üzeri ve altı için ayrı bir analiz yapılmamıştır. İtalya'da bir gastroenteroloji polikliniğine ayaktan sevk edilen ve uzun süreli PPI kullanımı olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, PPI'yı uygun kullanan grubun yaş ortalaması uygunsuz kullanan gruba göre (sırasıyla 68 ve 63 yaş) daha yüksek bulunmuştur (13). Bu çalışmadaki yaş ortalaması çalışmamıza göre daha yüksek olsa da 65 yaş üstünde uygun kullanımın daha fazla

olması sonucu benzerlik göstermektedir. Bunun nedeni, profilaksi için uygun PPI kullanımı kriterlerinin bizim çalışmamızla aynı olması olabilir. Buna karşın Hollanda'da birinci basamakta yapılan bir PPI uygunsuz kullanım araştırmasında yaşla beraber uygunsuz kullanımın arttığı bildirilmiştir (83). Uygun profilaksi bizim çalışmamızdakiyle aynı kriterlerle belirlenmiş olsa da sonuçların farklı olmasının nedeni, bu çalışmada verilerin hastalar ile görüşme yapılarak değil medikal dosyalar üzerinden toplanması ve hastaların 2 yıl öncesine ait endoskopi sonuçlarının göz önünde bulundurulmaması olabilir.

Yaşlılarda özellikle uzun süreli PPI kullanımın sık olduğunu belirten çalışmalar tıbbi literatürde mevcuttur (7). Ancak uzun süreli kullanımın uygunsuz kullanımla eş anlamlı olmadığını vurgulamak gerekir. Artan yaşla beraber komorbiditeler nedenli ASA, NSAİİ, ASA dışı antiagregan ilaç ve antikoagülan kullanımı doğal olarak artmaktadır ve bu grupta bu ilaçların gastrik etkilerine karşı koruma yapılması gereklidir. Profilaksi gereken durumlarda düzenli ve uzun sürelerde PPI kullanılması olağandır.

Çalışmamızın ortaya koyduğu üzere 65 yaş ve üzerinde uygun kullanım 65 yaş altına göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Araştırmamızda uygunsuz PPI kullanma durumuyla ilacı reçetesiz olarak eczaneden alma arasında bir ilişki olabileceği düşünülerek reçetesiz kullanım sorgulandı. Ancak 65 yaş ve üzerinde olan katılımcılar ile 65 yaş altı olan katılımcılar arasında eczaneden reçetesiz olarak PPI alma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu veri doğrultusunda bu yaş grupları arasında uygun PPI kullanımı farklılığının nedeninin 65 yaş altındaki bireylerin reçetesiz PPI kullanımı olmadığı söylenebilir. Geriatrik hasta grubunun artan komorbiditeler nedenli düzenli bir şekilde branş hekimlerini görmeleri veya birinci basamak hizmetlerini daha çok kullanmaları PPI'yı daha uygun bir şekilde kullanmalarının nedeni olabilir. Ayrıca hekimlerimizin özellikle profilaksi konusunda bilgili oldukları yorumu yapılabilir.

Çalışmamızda; verilerin anket yoluyla toplanması, hatırlama yanlılığı gibi yöntemsel sınırlamaları beraberinde getirmektedir. Ayrıca tek merkezli tasarımı ve kısıtlı bir örneklemde yapılması sonuçların genelleştirilebilirliği açısından kısıtlılık oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, bir üniversite hastanesinin aile hekimliği polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran PPI kullanımı olan hastaların sosyodemografik özellikleri, PPI kullanım özellikleri, reçetelenme endikasyonları, medikal geçmişleri ve gastrik yakınmaları, geçmiş HP eradikasyon öyküsü, üst GİS endoskopi öyküsü, PPI reçetelendirmelerinin hangi branşlar tarafından yapıldığı ve daha önce ilaç kesme girişimi olup olmadığı gibi bilgiler sorgulandı. Ayrıca hastaların PPI uygun kullanımı olup olmadığı, gereç ve yöntem bölümünde belirtilen kriterlere göre değerlendirildi.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre PPI uygunsuz kullanımı %26,9 oranında saptanmış olup literatürdeki uygunsuz kullanım oranlarından daha düşüktür. Bunda etkili olan faktörler, çalışmaların veri toplama şekillerinin ve uygun PPI kullanımı kriterlerinin birbirinden farklı olması olabilir. Çalışmamızda ayrıca uygunsuz kullanım ile cinsiyet, eğitim durumu ve gelir düzeyi arasında anlamlı herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak 65 yaş ve üzerinde PPI uygun kullanım oranı, 65 yaş altına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmıştır (p=0,008). Geriatrik hastalarda uygun kullanımın daha fazla olmasının nedeni, bu hastaların hekimleri ile komorbiditeleri sebebiyle daha sık görüşmeleri ve hekimlerce doğru peptik ülser profilaksisi uygulanması olabilir. Özellikle ilaç yükü ve olası yan etkiler konularında en hassas gruplardan olan geriatrik hastalarda uygun kullanım oranının fazla olması olumlu bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızın ortaya koyduğu üzere, gastrik yakınmaları olan hastaların yalnızca %22,6'sı daha önce HP eradikasyon tedavisi almıştır. 2003 yılında yapılan ülke çapındaki bir HP prevalans çalışmasına göre Türkiye'de 10 erişkinden 8'inde HP enfeksiyonu mevcuttur. Hastalardan verileri anket yoluyla toplamış olmamız, hatırlama yanlılığı riskini bulundurmasına ve geçen 20 yılda prevalansın azalmış olması ihtimaline rağmen elimizdeki son verilere göre HP'nin yeterince eradike edilmediğini söylemek mümkündür. Bu durumu şüphesiz daha geniş örneklemlerde daha objektif veri toplama teknikleriyle değerlendirmek gereklidir. HP eradikasyonunun gerçekleştirilme düzeyinin daha geniş örneklemlerde de düşük olup olmadığının ve eğer düşükse bunun nedenlerinin tespit edilmesi, halk sağlığı açısından büyük öneme sahiptir. Gelişmiş ülkelerin rehberleri, HP enfeksiyonu için "test et ve

tedavi et" prensibini belirlemişlerdir. Ancak ülkemizde, bildiğimiz kadarıyla bu konuda bir kılavuz bulunmamaktadır. Ülkemizdeki yüksek prevalans nedeniyle, test yapmadan eradikasyon tedavisi vermenin mi yoksa önce test edip sonra tedavi etmenin mi daha uygulanabilir olduğu, bir başka araştırma konusu olabilir.

Çalışmamızın gösterdiği üzere hastaların tamamı, esomeprazol için çifte doz ve diğer etken maddeler için standart doz kullanmaktadır. Düşük doz PPI kullanımına rastlanmadı. Bu durum, semptom kontrolü sağlayan en düşük dozda PPI kullanımı prensibine ters düşmektedir. Uygun hastalarda düşük doz PPI kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Çalışmamızda, PPI'lar için *deprescription* yani ilacın kesilmesi ya da doz azaltımı durumu değerlendirildi. İlaç kesme denemesi yapılma oranı %43,8 olup, bunların %82'si hastaların kendisi tarafından yapılmıştır. İlaç kesme denemesi yapılanların %95'i şikâyetlerin tekrar başlaması üzerine PPI tedavisine geri dönmüştür. Yine çalışmamızın gösterdiği üzere, mide yakınmaları için PPI'ların hastaların %70'inde tekli ajan olarak kullanılması ve ilacın doktorlar yerine hastalar tarafından kesilmesi, başarısız ilaç kesiminin arkasındaki nedenler olabilir. Dahası, kontrendike durumlarda hastaların ilacı kendi başlarına kesme girişiminin, olumsuz sonuçlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, PPI kesilmesinin seçilmiş hastalarda, özellikle ilacı sürekli reçetelendiren aile hekimleri tarafından yapılmasının en uygun yaklaşım olduğu düşüncesindeyiz. İlaç kesme girişimi için ideal bir yöntem henüz mevcut olmayıp *step-down* yani PPI doz azaltımı yaklaşımı, PPI'ı birden kesmek, PPI'ı birden keserek lüzum halinde kullanmak, H2RA veya antiasit tedavilerle geçiş dönemini sağlamak gibi pek çok strateji vardır. Ancak birden kesmek, rebound asit hipersekresyonunu tetikleyebileceği için hastaların şikâyetlerinin tekrar ortaya çıkmasına yol açabilir ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Türkiye'deki uygunsuz PPİ kullanımının incelendiği bu çalışma, uygun PPI kullanımının araştırılması için model oluşturabilir ve ilaç kesme stratejilerini geliştirme açısından önemli bir adımdır. Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve Kanada'daki PPI ilaç kesme rehberleri gibi ülkemizde de bu konuda otoritelerce benzer kılavuzlar veya öneriler oluşturulabilir. Sonuçlar, gelecekteki araştırmalar ve tıbbi uygulamalara ışık tutma potansiyeli taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. Ekim 2008;64(10):935-51.
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut and Liver. 15 Ocak 2017;11(1):27-37.
3. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterology. Temmuz 2017;153(1):35-48.
4. Iversen DB, Andersen NE, Dalgård Dunvald AC, Pottegård A, Stage TB. Drug metabolism and drug transport of the 100 most prescribed oral drugs. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2022;131(5):311-24.
5. The Top 200 Drugs of 2020 [online].ClinCalc. https://clincalc.com/DrugStats/Top200Drugs.aspx [29/04/2023].
6. Wallerstedt SM, Fastbom J, Linke J, Vitols S. Long-term use of proton pump inhibitors and prevalence of disease- and drug-related reasons for gastroprotection—a cross-sectional population-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. Ocak 2017;26(1):9-16.
7. Hálfdánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, Lund SH, Ogmundsdottir MH, Steingrímsson E, vd. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. Therap Adv Gastroenterol. 30 Mayıs 2018;11:1756284818777943.
8. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgesner J, Rouby F, vd. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. Eur J Clin Pharmacol. 01 Mart 2020;76(3):449-57.
9. Emre Aydingöz S, Lux KM, Efe OE, İşli F, Aydos TR. Polypharmacy Prevalence Among Geriatric Patients in Primary Healthcare Settings Across Turkey: A Cross-Sectional Analysis Through the Nationwide Prescription Information System. tjgeri. 01 Haziran 2020;23(2):169-79.

10. Sattayalertyanyong O, Thitilertdecha P, Auesomwang C. The inappropriate use of proton pump inhibitors during admission and after discharge: a prospective cross sectional study. Int J Clin Pharm. 01 Şubat 2020;42(1):174-83.

11. Boster J, Lowry LE, Bezzant ML, Kuiper B, Surry L. Reducing the Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in an Internal Medicine Residency Clinic. Cureus. 09 Ocak 2020;12(1):e6609.

12. Liu Y, Zhu X, Li R, Zhang J, Zhang F. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. BMJ Open. Kasım 2020;10(11):e040473.

13. Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, Demarzo MG, Moscatelli A, Bodini G, vd. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: Prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. Dig Liver Dis. Ağustos 2020;52(8):862-8.

14. Wan A, Halpape K, Talkhi SC, Dixon C, Dossa H, Tabamo J, vd. Evaluation of Prescribing Appropriateness and Initiatives to Improve Prescribing of Proton Pump Inhibitors at Vancouver General Hospital. Can J Hosp Pharm. 2018;71(5):308-15.

15. Lenoir C, El Biali M, Luthy C, Grosgurin O, Desmeules JA, Rollason V. Snapshot of proton pump inhibitors prescriptions in a tertiary care hospital in Switzerland: less is more? Int J Clin Pharm. 01 Aralık 2019;41(6):1634-41.

16. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. Gastroenterology. 01 Nisan 2022;162(4):1334-42.

17. Savarino V, Tosetti C, Benedetto E, Compare D, Nardone G. Appropriateness in prescribing PPIs: A position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE) — Study section “Digestive Diseases in Primary Care”. Digestive and Liver Disease. 01 Eylül 2018;50(9):894-902.

18. 18/10/2019. Overview Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management [online]. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/cg184 [08/05/2023]

19. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, vd. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. Canadian Family Physician. 01 Mayıs 2017;63(5):354-64.

20. Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how. Medical Journal of Australia. Kasım 2018;209(10):436-8.

21. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. Physiol Rev. 01 Nisan 2020;100(2):573-602.

22. Yuan J, Barrett KE, Barman SM, Brooks HL. Ganong's Review of Medical Physiology, Twenty sixth Edition. McGraw-Hill Education; 2019.

23. Akyüz F, Demir K. Gastrointestinal Fizyopatoloji.

24. Zeng Q, Ou L, Wang W, Guo DY. Gastrin, Cholecystokinin, Signaling, and Biological Activities in Cellular Processes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:112.

25. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. Digestive Diseases. 17 Aralık 2019;38(2):104-11.

26. Ahmed A, Clarke JO.01/05/2023. Proton Pump Inhibitors (PPI) [online]. StatPearls. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/ [22/05/2023]

27. Sachs G, Shin JM, Howden C w. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006;23(s2):2-8.

28. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, vd. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021;109(6):1417-23.

29. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. Pharmacogenomics. Haziran 2011;12(6):873-88.

30. Zhang HJ, Zhang XH, Liu J, Sun LN, Shen YW, Zhou C, vd. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. Pharmacological Research. 01 Şubat 2020;152:104606.

31. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. Drug Saf. 01 Nisan 2014;37(4):201-11.

32. Savarino V, Dulbecco P, Bortoli N de, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. European Journal of Internal Medicine. 01 Ocak 2017;37:19-24.

33. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid–Suppressive Drugs. JAMA. 27 Ekim 2004;292(16):1955-60.

34. Corley DA. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. Gastroenterology. 01 Eylül 2019;157(3):604-7.

35. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, vd. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol. 01 Nisan 2016;73(4):410.

36. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, Hopper I, Kemp W, Liew D. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2018;48(8):780-96.

37. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. JAMA. 27 Aralık 2006;296(24):2947-53.

38. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. Eylül 2007;102(9):2047.

39. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection. JAMA Internal Medicine. 01 Mayıs 2015;175(5):784-91.

40. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. BMJ. 29 Mayıs 2019;365:l1580.

41. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, vd. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology. 01 Eylül 2019;157(3):682-691.e2.

42. Ma C, Shaheen AA, Congly SE, Andrews CN, Moayyedi P, Forbes N. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. Gastroenterology. 01 Şubat 2020;158(3):780-782.e3.

43. Rotman SR, Bishop TF. Proton Pump Inhibitor Use in the U.S. Ambulatory Setting, 2002–2009. PLoS One. 13 Şubat 2013;8(2):e56060.

44. Çelik F, Aypak C, Özdemir A, Görpelioğlu S. Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Outpatient Clinics. Gastroenterol Nurs. 01 Nisan 2021;44(2):84-91.

45. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2003;33(4):323-8.

46. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. Br J Clin Pharmacol. Aralık 2015;80(6):1254-68.

47. Al Ghadeer HA, Alabbad ZE, AlShaikh SB, Ahmed SU, Bu-khamseen AA, Alhashem AT, vd. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Associated Risk Factors in the Eastern Region, Saudi Arabia. Cureus. 13(11):e19599.

48. Khan Z, Alastal Y, Khan MA, Khan MS, Khalil B, Shrestha S, vd. On-Demand Therapy with Proton Pump Inhibitors for Maintenance Treatment of Nonerosive Reflux Disease or Mild Erosive Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 12 Ağustos 2018;2018:6417526.

49. Del-Pino M, Sanz EJ. Analysis of deprescription strategies of proton pump inhibitors in primary care: a narrative review. Primary Health Care Research & Development. Ocak 2023;24:e14.

50. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, van Zanten SJV, Bytzer P. On-Demand Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. Mart 2007;102(3):642.

51. Jamshed S, Bhagavathula AS, Zeeshan Qadar SM, Alauddin U, Shamim S, Hasan S. Cost-effective Analysis of Proton Pump Inhibitors in Long-term Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Narrative Review. Hosp Pharm. 01 Ekim 2020;55(5):292-305.

52. Anand BS. 26/04/2021.Peptic Ulcer Disease Treatment & Management: Approach Considerations, Bleeding Peptic Ulcers, H pylori Infection [online].Medscape. https://emedicine.medscape.com/article/181753-treatment#d14 [11/04/2023]

53. Erden MÇ, Pamuk G, Erden B, Koç EM. Awareness Level of Patients Using Proton Pump Inhibitor Applying to a Training Family Health Center. forbes. 13 Aralık 2021;2(3):166-70.

54. Rückert-Eheberg IM, Nolde M, Ahn N, Tauscher M, Gerlach R, Güntner F, vd. Who gets prescriptions for proton pump inhibitors and why? A drug-utilization study with claims data in Bavaria, Germany, 2010–2018. Eur J Clin Pharmacol. 01 Nisan 2022;78(4):657-67.

55. Daniels B, Pearson SA, Buckley NA, Bruno C, Zoega H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013–2016. Therap Adv Gastroenterol. 19 Mart 2020;13:1756284820913743.

56. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. Gut. 01 Mart 2018;67(3):430-40.

57. 26/05/2023. Ulusal Eğitim İstatistikleri, 2022 [online]. TÜİK Kurumsal. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Ulusal-Egitim-Istatistikleri-2022-49756 [03/06/2023]

58. Kapıcı N. Aile Hekimliği Pratiğinde Proton Pompa İnhibitörleri Tedavisi Farkındalık Çalışması. Aile Hekimliği Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara,2018.

59. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, vd. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 01 Şubat 2013;28(2):169-80.

60. 27/06/2022.Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points [online]. StatPearls. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/ [25/06/2023]

61. Ural D. Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression of Epidemiological Studies for Cardiovascular Risk Factors conducted in Turkey: Obesity Data [online]. Archives of the Turkish Society of Cardiology. https://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-62200 [03/07/2023]

62. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. J Clin Diagn Res. Nisan 2017;11(4):OC01-4.

63. 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

64. Arı H, Muratdağı G, İnci MB, Akar E, Ceylan A, Karadeniz F, vd. Reçete Verilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi.

65. 18/10/2019.Appendix A: Dosage information on proton pump inhibitors | Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management [online].NICE.https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/appendix-a-dosage-information-on-proton-pump-inhibitors#appendix-a-dosage-information-on-proton-pump-inhibitors [15/06/2023]

66. Bor S, Saritas Yuksel E. How is the gastroesophageal reflux disease prevalence, incidence, and frequency of complications (stricture/esophagitis/Barrett’s

esophagus/ carcinoma) in Turkey compared to other geographical regions globally? Turk J Gastroenterol. 01 Aralık 2017;28(1):4-9.

67. Stanghellini V. Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Beyond Rome IV. Digestive Diseases. 08 Şubat 2018;35(Suppl. 1):14-7.

68. Kim YS, Kim N. Functional Dyspepsia: A Narrative Review With a Focus on Sex-Gender Differences. J Neurogastroenterol Motil. 30 Temmuz 2020;26(3):322-34.

69. 08/09/2020. Matuz M, Benkő R, Engi Z, Schváb K, Doró P, Viola R, vd. Use of Proton Pump Inhibitors in Hungary: Mixed-Method Study to Reveal Scale and Characteristics [online]. Frontiers in Pharmacology. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.552102 [28/06/2023]

70. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. Eur J Clin Pharmacol. 07 Temmuz 2023;

71. Çiftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde Helicobacter pylori sıklığı.

72. Çıkman A, Parlak M, Guducuoglu H, Berktas M. The Age and Gender Distribution of Helicobacter pylori Prevalence in Van Region. ANKEM Derg. 15 Mart 2012;26(1):30-4.

73. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. BMC Public Health. 21 Aralık 2013;13:1215.

74. Zagari RM, Eusebi LH, Rabitti S, Cristoferi L, Vestito A, Pagano N, vd. Prevalence of upper gastrointestinal endoscopic findings in the community: A systematic review of studies in unselected samples of subjects. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2016;31(9):1527-38.

75. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, vd. Helicobacter pylori infection. Nat Rev Dis Primers. 20 Nisan 2023;9(1):1-24.

76. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, Leontiadis GI, Moayyedi P. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. Gut. Ekim 2022;71(10):1967-75.

77. Randel A. H. pylori Infection: ACG Updates Treatment Recommendations. Am Fam Physician. 15 Ocak 2018;97(2):135-7.

78. 18/10/2019.Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management [online].NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/CG184/chapter/1Recommendations#helicobacter-pylori-testing-and-eradication [05/07/2023]

79. Haastrup PF, Rasmussen S, Hansen JM, Christensen RD, Søndergaard J, Jarbøl DE. General practice variation when initiating long-term prescribing of proton pump inhibitors: a nationwide cohort study. BMC Family Practice. 28 Mayıs 2016;17(1):57.

80. Gendre P, Mocquard J, Artarit P, Chaslerie A, Caillet P, Huon JF. (De)Prescribing of proton pump inhibitors: what has changed in recent years? an observational regional study from the French health insurance database. BMC Primary Care. 30 Aralık 2022;23(1):341.

81. Rüzgar N. Proton Pompası İnhibitörlerinin Poliklinik Hastalarında Kullanım Durumuyla İlgili Özelliklerin Belirlenmesi. Aile Hekimliği Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2018

82. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. Int J Mol Sci. 02 Kasım 2019;20(21):5469.

83. Koggel LM, Lantinga MA, Büchner FL, Drenth JPH, Frankema JS, Heeregrave EJ, vd. Predictors for inappropriate proton pump inhibitor use: observational study in primary care. Br J Gen Pract. Aralık 2022;72(725):e899-906.