



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**İSTANBUL KARTAL BÖLGESİNDEKİ BİR ECZANEYE
MÜRACAAT EDEN HASTALARIN PROTON POMPA
İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

SAİDE AYANOĞLU

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi ÇAĞLAR MACİT

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi NİLAY AKSOY

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm hocalarıma, tezimi hazırlarken her aşamada büyük desteğini gördüğüm değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nilay AKSOY'a, tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Çağlar MACİT'e, tezimi hazırlama aşamasında hasta görüşmelerini organize eden çalışma arkadaşlarım Cevahir DEMİR ve Nermin AKGÜN'e, tezimi hazırlama sürecinde bilgilerinden faydalandığım Uzm Dr. Çiğdem YANAR AYANOĞLU ve Dr. Lütfullah AYANOĞLU'na ve hayatımın her döneminde sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam, ağabeyim ve ablama sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Proton Pompa İnhibitörleri	4
4.1.1. Farmakolojik özellikleri.....	4
4.1.2. Endikasyonları	8
4.1.3. Yan Etkileri.....	17
4.1.4. Etkileşimler	21
4.1.5. Kullanım şekilleri	26
4.1.6. PPI kullanım dozları	27
5. MATERYAL VE METOT	28
5.1. Çalışmanın Amacı.....	28
5.2. Çalışma Dizaynı.....	28
5.2.1. Dahil olan kriterler.....	28
5.2.2. Dahil olmayan kriterler.....	28
5.3. Veri Toplama	28
5.3.1. Çalışmada kullanılan tanımlar	29

5.4.	Değerlendirme Parametreleri	29
5.4.1.	PCNE V8.02 sınıflaması sistemi	29
5.4.2.	Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ).....	32
5.4.3.	Medscape	32
5.4.4.	Uptodate.....	33
5.4.5.	Kılavuzlar.....	33
5.5.	İstatistiksel Analiz.....	33
6.	BULGULAR	35
6.1.	Demografik Veriler	35
6.2.	Hasta Değişkenlerinin Korelasyonu	35
6.3.	Cinsiyete Göre Demografik Değişkenlerin Fark Analizi	39
6.4.	Geriatrik Duruma Göre Çalışmanın Analizi	42
6.5.	Polifarmasi Durumuna Göre Çalışmanın Analizi	45
6.6.	Modifiye Morisky Ölçeği Tedavi Bilgi Düzeyine Göre Çalışmanın Analizi	48
6.7.	Eğitim Düzeyine Göre Çalışmanın Analizi	50
7.	TARTIŞMA	54
8.	SONUÇ	63
9.	KAYNAKLAR.....	65
10.	EKLER.....	75
11.	ETİK KURUL ONAYI.....	79
12.	ÖZGEÇMİŞ.....	82

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA	: Aljinat-Antiasit
ACG	: American College of Gastroenterology
BE	: Barret Özafagus
EE	: Erosif Özofajit
FDA	: Food and Drug Administration
Gİ	: Gastrointestinal
GÖRH	: Gastroözofajial Reflü Hastalığı
H2RA	: Histamin H2 Reseptör Antagonisti
H. PYLORİ	: Helicobacter pylori
İİP	: İlaçla İlgili Problem
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MMÖ	: Modifiye Morisky Ölçeği
MR-PPI	: Modified Released Proton Pompa İnhibitörü
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti İnflamatuar İlaç
OTC	: Over The Counter
PCNE	: Pharmaceutical Care Network Europe
PPI	: Proton Pompası İnhibitörü
RA	: Romatoit Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4-1 Oral Alınan PPI'lerinin Farmakokinetik Özellikleri (19).....	7
Tablo 4-2 Proton Pompa İnhibitörlerinin FDA Onaylı Endikasyonları	8
Tablo 4-3 Dünya Gastroenteroloji Derneği'nin 2017 Yılında Yayınladığı Kılavuza Göre Gastroözofajiyal Reflü'nün Adım Adım Tedavisi (23).	11
Tablo 4-4 ACG Tarafından Yayımlanan Kılavuza Göre, NSAİİ İlişkili Gİ Toksikitesi İçin Risk Grubundaki Hastalar (31).	14
Tablo 4-5 NSAİİ İlişkili Ülser Komplikasyonundan Korunmak İçin ACG Tarafından Yayımlanan Kılavuza Göre Tavsiyeler (31).	16
Tablo 4-6 ACG'nin 2017'de Yayınladığı Kılavuza Göre H. pylori Eradikasyonunun 1.Aşama Tedavisi (45).	17
Tablo 4-7 PPI'lerinin İlaç-İlaç Etkileşim Tablosu	25
Tablo 4-8 Proton Pompa İnhibitörleri Kullanım Şekilleri (13).	26
Tablo 4-9 Uptodate Tavsiyelerine Göre PPI Dozları (95).....	27
Tablo 5-1 PCNE V8.02 Sınıflamasına Göre Problemler ve Kodları.....	30
Tablo 5-2 PCNE V8.02 Sınıflamasına Göre Nedenler ve Kodları.....	30
Tablo 5-3 Modifiye Morisky Ölçeği	32
Tablo 6-1 Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı	35
Tablo 6-2 Yaşa Göre Hasta Değişkenlerinin Korelasyonu	36
Tablo 6-3 İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısına Göre Değişkenlerin Korelasyonu	36
Tablo 6-4 Hasta Kaynaklı Problem Sayısına Göre Değişkenlerin Korelasyonu.....	37
Tablo 6-5 MMÖ'ne Göre Değişkenlerin Korelasyonu	37
Tablo 6-6 Geriatriye Göre Değişkenlerin Korelasyonu	38
Tablo 6-7 Polifarmasiye Göre Değişkenlerin Korelasyonu	38
Tablo 6-8 Eğitim Düzeyine Göre Hasta Değişkenlerinin Korelasyonu	39
Tablo 6-9 Cinsiyet Gruplarına Göre Demografik Verilerin Farkları	41
Tablo 6-10 Geriatri Gruplarına Göre Çalışmanın Analizi.....	44
Tablo 6-11 Polifarmasi Gruplarına Göre Çalışmanın Analizi.....	47
Tablo 6-12 Tedavi Bilgi Düzeyi Gruplarına Göre Çalışmanın Analizi	49

Tablo 6-13 Eğitim Düzeylerine Göre Çalışmanın Analizi..... 51



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1 Mide Paryetal Hücrelerinde Gastrik Asit Salınımı ve PPI Etki Mekanizması	4
Şekil 4-2 Proton Pompa İnhibitörlerinin Kimyasal Yapıları	6
Şekil 4-3 Sağlıklı Mide ve Gastroözofajial Reflü Hastalığı Olan Mide Fizyolojileri	9
Şekil 4-5 Ülser Lokasyonları	13
Şekil 6-1 Cinsiyete Göre Kişi Başı Ortalama İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı	40
Şekil 6-2 Cinsiyete Göre Kişi Başı Ortalama İlaç Kaynaklı Problem Sayısının	40
Şekil 6-3 Cinsiyete göre eğitim seviyesi	41
Şekil 6-4 Geriatrik Duruma ve Cinsiyete Göre Ortalama Yaş	43
Şekil 6-5 Cinsiyet ve Geriatrik Duruma Göre Kronik Hastalıkta Kullanılan Ortalama İlaç Sayısı	43
Şekil 6-6 Cinsiyet ve Polifarmasiye Göre Ortalama Yaş	45
Şekil 6-7 Polifarmasi ve Cinsiyete Göre Ortalama Kronik Hastalık Sayısı	46
Şekil 6-8 Polifarmasi ve Cinsiyete Göre Kronik Hastalıkta Kullanılan Ortalama İlaç Sayısı	46
Şekil 6-9 Eğitim Düzeyine Göre Polifarmasi	47

1. ÖZET

İSTANBUL KARTAL BÖLGESİNDEKİ BİR ECZANEYE MÜRACAAT EDEN HASTALARIN PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Proton pompa inhibitörleri (PPI), gastrik asit salınımı ile ilişkili hastalıkların tedavisi için ülkemizde ve dünyada sıklıkla kullanılan ilaç gruplarından biridir. Kısa süreli kullanımında son derece güvenli iken, uzun süreli kullanımında ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada; İstanbul'daki bir serbest eczaneye başvuran PPI kullanan hastaların proton pompa inhibitörü ile ilişkili ilaçla ilgili problemleri ve bu problemlerin nedenleri incelenmiştir. Prospektif olan çalışma, Saide Eczanesi'ne Ekim 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran PPI kullanan 100 hastayı içermektedir. Hastaların demografik bilgileri ve kullandıkları ilaçları değerlendirilmiştir. Son kullanılan ilaç tedavisi verileri 2 klinik eczacı tarafından incelenmiştir. İlaçla ilgili problemler PCNE V8.02 kullanılarak tespit edilmiştir. Medscape, ilaç-ilaç etkileşimlerini tespit etmek için kullanılmıştır. Uptodate ve güncel kılavuzlardan yararlanılarak ilaçla ilgili problemler saptanmıştır. Çalışmada toplam 75 adet (hasta başına ortalama $0,75 \pm 0,575$ adet) ilaç kaynaklı problem bulunmuştur. Bu problemlerin %56'sı ilaç seçim kaynaklı, %44'ü hasta kaynaklıdır. İlaç seçim kaynaklı problemler, endikasyon olmadığı durumlarda kullanım ve ilaç-ilaç etkileşim problemidir. Hasta kaynaklı problem nedenleri ise hastaların uygun doz aralıkları ile ilaçlarını almamasından kaynaklanmaktadır. Polifarmasi ile hasta kaynaklı problem arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). Sonuç olarak; hasta uyuncunu artırmak için eczacılar tarafından hastalara tedavileri ve ilaçları ile ilgili eğitim verilmesi gerekliliğini düşünmekteyiz. İlaç seçim kaynaklı problemleri çözmek için, hekimlerin güncel kılavuzlara uygun ilaçları tercih etmeleri için hekimlere yönelik eğitimlerin düzenlenmesini ve ilaç-ilaç etkileşimlerini tespit etmek için serbest eczacılara PPI ile ilgili olası problemler konusunda eğitimlerin düzenlenmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Eczacılar, hasta uyuncu, ilaçla ilgili problemler, proton pompa inhibitörü, serbest eczane.

2. ABSTRACT

EVALUATION OF PROTON PUMP INHIBITOR USEAGE OF PATIENTS WHO APPLIED TO A PHARMACY IN ISTANBUL, KARTAL REGION

Proton pump inhibitors (PPIs) are one of the most widely used drugs locally and worldwide for the treatment of gastric acid secretion related disorders. PPIs are extremely safe for short-term use however may cause serious side effects in long-term use. This study aimed to identify PPI use related DRPs and their causes in a community pharmacy in İstanbul, Turkey. A prospective study included a total of 100 PPI users patients who visit saide pharmacy between October 2018 and January 2019. Patient demographics and medications were evaluated. Data regarding recent medications were analyzed by two clinical pharmacist. The DRPs were identified with PCNE V8.02. Medscape was used to assess the drug-drug interactions. Uptodate recommendations and national guidelines were used in the assessment of adherence to the national and international guidelines. 75 potential DRPs were identified with average of $0,75 \pm 0,575$ per patient. The causes of DRPs were errors in drug selection (56 %) and patient related (44 %). Problems related drug selection were drug-drug interactions and PPI use with no indication. Patient related problems were inappropriate timing or dosing intervals. There were significant correlations ($p < 0,05$) between DRP2s and polypharmacy. As a result; pharmacists can enhance patients understanding drug instructions and improve their adherence. Drug selection problems will be solved by educating physicians about choosing appropriate drug according to recent guidelines and pharmacists about drug-drug interactions.

Key words: Adherence, community pharmacy, drug related problems, pharmacists, proton pump inhibitors.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Proton pompa inhibitörleri (PPI), hem dünyada hem ülkemizde sıklıkla reçetelenen bir ilaç grubudur. 2012 yılı içerisinde, Türkiye’de 1 yılda toplam 31.342.307 adet, 1 ayda 2.576.080 adet, 1 günde 85.869 adet, PPI reçetesi yazılmıştır (1).

PCNE tanımına göre, ilaçla ilgili problem, ilaç tedavisi içeren vaka ya da durumun mevcutta ya da potansiyel olarak istenen tedavi sonuçlarını etkilemesidir (<https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification>, Erişim tarihi:5 Nisan 2019).

Literatürde proton pompa inhibitörü ile tedavide ilaçla ilgili problemleri inceleyen birçok çalışma vardır (2, 3, 4, 5). Bu çalışmalarda ilaçla ilgili problem nedenleri saptanmıştır. Endikasyon olmadan kullanım ve ilaç-ilaç etkileşimleri saptanan nedenler arasındadır.

Kısa süreli PPI (2-4 hafta) kullanımında yan etkiler hem önemsiz hem de az görülür. Uzun süre PPI kullananlarda ise, özellikle 65 yaş üstünde olanlarda clostridium difficile enfeksiyonu, kemik kırığı, akut interstisyel nefrit, yaşlılarda mortalite artışı, pnömoni, hipomagnezemi, vitamin B12 yetmezliği, rebound asit hipersekresyonu, demir eksikliği, kronik böbrek hastalığı, koroner kalp hastalığı, demans geliştiği saptanmıştır (6). Uzun yıllar (12-15 yıl) PPI kullanan hastalarda hipergastrinemi ve buna bağlı gastrik kanser ECL hücre karsinoidi saptanmıştır (7, 8). Bu sebeple proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanımda ilaçla ilgili problemlerin varlığının sorgulanması olası yan etkileri önlemek için son derece önemlidir.

Çalışmamızın amacı, proton pompa inhibitörü ile tedavide ilaçla ilgili problemleri ve bu problemlerin nedenlerini saptamaktır.

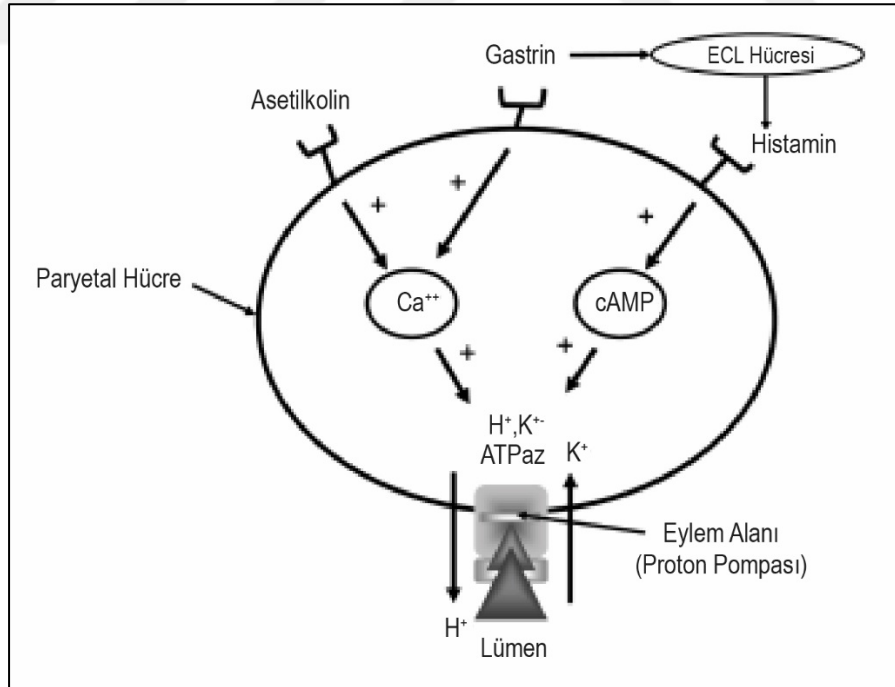
4. GENEL BİLGİLER

4.1. Proton Pompa İnhibitörleri

4.1.1. Farmakolojik özellikleri

4.1.1.1. Mide paryetal hücrelerinde gastrik asit salgını

Mide mukozasındaki paryetal hücrelerden asit salgını, asetilkolin, gastrin ve histamin tarafından kontrol edilir. Asetilkolin, gastrin veya histaminin reseptörlerine bağlanması sonucu protein kinazlar aktive olur ve protein pompası uyarılır. Protein pompası, H^+ iyonunu mide lümenine salgılar, K^+ iyonu ise hücre içine geçer (9). (Şekil 4-1)



Şekil 4-1 Mide Paryetal Hücrelerinde Gastrik Asit Salgını ve PPI Etki Mekanizması

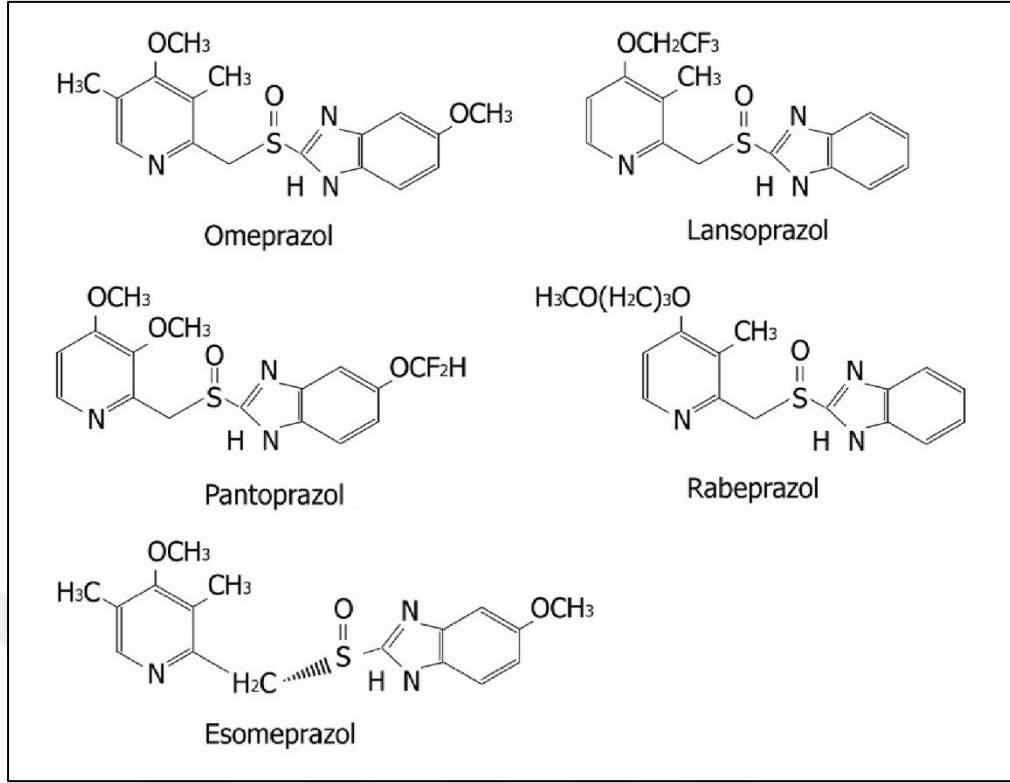
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.02160.x>, Erişim tarihi: 11 Mayıs 2019).

4.1.1.2. Farmakodinamik özellikleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI), mide paryetal hücrelerindeki H⁺/K⁺- ATPaz pompasına (proton pompası) geri dönüşümsüz olarak bağlanarak gastrik asit salınımını bloke ederler (9).

Proton pompa inhibitörlerinin tamamı benzidamazol türevindedir ve ön ilaçtır. Proton pompa inhibitörleri aside dirençli enterik kaplıdır. Bu, ilaçları mide asidinin erken aktivasyonundan korur, koruyucu kap duodenumdaki alkali ortamda açılır ve ön ilaç emilerek paryetal hücre kanallükellerine taşınır. Burada bulunan proton ile reaksiyona girerek aktif form olan tetrasiklik sülfonamide dönüşür. Sülfonamid formu, proton pompasının sistein grubu ile reaksiyona girerek sabit kovalent bağ yapar ve gastrik asit salınımını inhibe eder (9, 10). Rabeprazol, diğer PPI'lerine göre daha hızlı sülfonamid formuna dönüşür, böylece daha hızlı gastrik asit salınımını inhibisyonu yaparak daha kısa sürede etki gösterir (11).

Proton pompa inhibitörleri sadece aktif pompaları inhibe eder. Yemekten sonra proton pompalarının %70'i aktiftir, aç iken ise %5 'i aktiftir. Bu sebepten dolayı PPI'leri çoğunlukla yemekten önce alınmalıdır, ancak rabeprazol sonra alınabilir. Proton pompa inhibitörleri kısa ömürlü olmasına rağmen geri dönüşsüz olarak proton pompalarını inhibe ettikleri için etkileri uzun sürelidir bu sebeple birçok vakada tek doz PPI kullanımı yeterli olmaktadır. Bir hafta boyunca çift doz PPI kullanımında mide asidi %99 oranında düşmektedir. Yeni proton pompasının sentezlenmesi yaklaşık 18 saat alır. Gastrik asit inhibisyonu ilk doz alındıktan 1-2 saat sonra başlar. Omeprazol, piyasaya çıkan ilk proton pompa inhibitörüdür, daha sonra sırasıyla pantoprazol, lansoprazol ve rabeprazol çıkmıştır (9, 12, 13, 14, 15).



Şekil 4-2 Proton Pompa İnhibitörlerinin Kimyasal Yapıları

(<https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v13/i42/WJG-13-5618-g001.htm>, Erişim tarihi: 11 Mayıs 2019)

4.1.1.3. Farmakokinetik özellikleri

PPİ'lerinin serum yarılanma ömürleri 0,5-2 saat aralığındadır. Yarılanma ömürleri çok kısa olduğu için modifiye salınımlı PPİ (MR-PPİ)'leri üretilmiştir. Dexlansoprazol'un iki plazma pik konsantrasyonuna ulaşma süresi vardır. İlki ilaç alımından 1-2 saat sonradır, ikincisi ise 4-5 saat sonradır (16). Tenatoprazol'un serum yarılanma ömrü ise 7 saattir, ilerde klinik yararları gösterilebilir (17).

PPİ'lerinin proteine bağlanma oranları yüksektir, bu bağlar karaciğerde CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından bozularak metabolize edilir (12). CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlarda etkileşim olasılığı daha yüksektir. Omeprazol ve s-izomeri esomeprazol, çoğunlukla CYP2C19 ile metabolize oldukları için en fazla ilaç-ilaç

etkileşimi bu ilaçlarda görülür. Rabeprazol ve lansoprazolde çoğunlukla CYP2C19 ile metabolize olurlar ancak CYP3A4 enzimine afiniteleri olduğu için ilaç-ilaç etkileşimleri omeprazol ve esomeprazole göre daha azdır. Pantoprazol ise CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olmaktadır ve ilaç-ilaç etkileşim olasılığı en düşük olan proton pompa inhibitörüdür (18).

Aşağıdaki tabloda proton pompa inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 4-1 Oral Alınan PPI'lerinin Farmakokinetik Özellikleri (19).

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biyoyararlanım (%)	30-40	64-90	80-85	77	52
Pik Plazma Konsantrasyonuna Ulaşma Süresi	0,35-3,5	1,5	1,7	2-3	2-5
Proteine Bağlanma (%)	95	97	97	98	96,3
Yarılanma Ömrü	0,5-1	1-1,5	1,6	1-1,9	1-2
İlk Atılım	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer
Karaciğer Metabolizması	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19

4.1.1.4. Sitokrom P450 enzim polimorfizmi

CYP2C19 enziminin aktivitesinde genetik olarak farklılıklar saptanmıştır. CYP2C19 enziminin genotipleri 3 grup altında sınıflanabilir. Bunlar, hızlı metabolize ediciler, orta seviyede metabolize ediciler ve zayıf seviyede metabolize edicilerdir. PPI'nin farmakokinetik ve farmakodinamiği CYP2C19 genotipine bağlıdır. Örneğin;

hızlı metabolize ediciler grubunda plazma PPI seviyesi en düşük, yavaş metabolize edici grupta ise en yüksek bulunmuştur (20).

Japonya’da reflü hastalarıyla yapılan bir çalışmada rabeprazol ile tedavide CYP2C19 polimorfizminin tedavi etkinliğini değiştirmediği görölmüştür (21). İnan’da yapılan bir başka çalışmaya göre ise özofajit tedavisi için omeprazol alan hastalarda tedavi etkinliği CYP2C19 polimorfizmden etkilendiği görölmüştür (22).

4.1.2. Endikasyonları

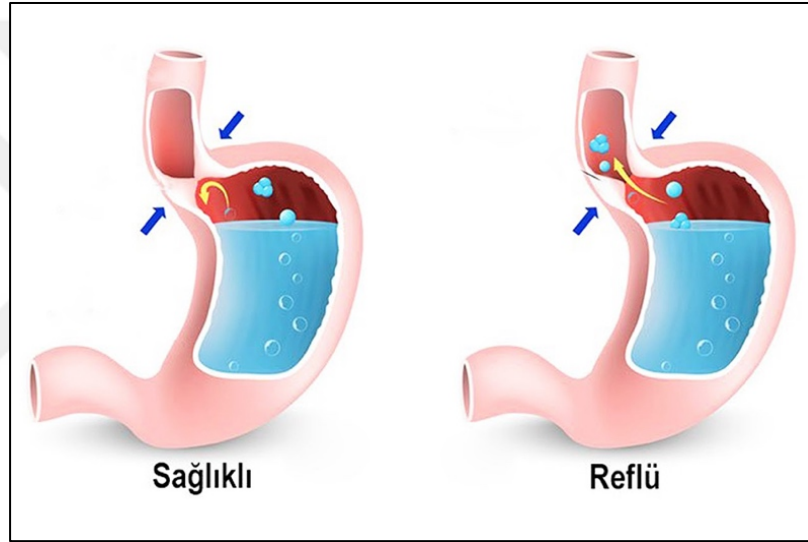
Proton pompa inhibitörlerinin FDA onaylı endikasyonları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir(<https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/pharmacy/julyaugust2001/esomeprazole.htm>, Erişim tarihi: 1 Mayıs 2019).

Tablo 4-2 Proton Pompa İnhibitörlerinin FDA Onaylı Endikasyonları

Endikasyon	Esomeprazol	Lansoprazol	Omeprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Erosif Özofajit	×	×	×	×	×
İyileşmiş Erosif Özofajitin İdame Tedavisi	×	×	×	×	×
Semptomatik Gastro Özofajial Reflü Hastalığı	×	×	×	×	
H. pylori Eradikasyonu Enfeksiyonu	×	×	×		
NSAİİ İlişkili Gastrik Ülserden Korunmak		×			
NSAİİ İlişkili Gastrik Ülser Tedavisi		×			
Gastrik Ülser Tedavisi		×	×		
Duodenal Ülser Tedavisi		×	×		×
Duodenal Ülserin İdame Tedavisi		×			
Patolojik Olarak Aşırı Asit Salınımı Olan Durumlar (Zollinger-Ellison Sendrom)		×	×		×

4.1.2.1. Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH)

Gastroözofajial reflü, mide içeriğinin kardiyaadan özofagusa doğru geçmesidir. Bu reflü fizyolojik bir olay iken, eğer semptomlara yol açıyor ve özofagusta inflamatuvar değişikliklere sebep oluyorsa buna gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) denir. GÖRH’da haftada 2 veya daha fazla semptom görülür. GÖRH, çok yaygın görülen, yaşam kalitesini etkileyen bir hastalıktır. Son zamanlarda GÖRH, erozif olmayan reflü hastalığı, erozif özofajit ve Barrett özofagus olarak üç gruba sınıflandırılmıştır (23 ,24).



Şekil 4-3 Sağlıklı Mide ve Gastroözofajial Reflü Hastalığı Olan Mide Fizyolojileri

([https://m.mediviahospital.com.tr/Gastroozofageal-Reflu-Hastaligi-\(GORH\)-536](https://m.mediviahospital.com.tr/Gastroozofageal-Reflu-Hastaligi-(GORH)-536)),
Erişim tarihi: 11 Mayıs 2019).

Erosif Olmayan Reflü Hastalığı

Endoskopik değerlendirmede özofagusta hasarın olmadığı reflü hastalığıdır (23).

Erosif özofajit

Endoskopik değerlendirmede özofagusta hasarın olduğu reflü hastalığıdır (23).

Barret özofagus

Barret özofagusu gastroözofajial reflü hastalığının en önemli komplikasyonudur. Özofagusun distal bölgesinde gelişen metaplaziye Barret özofagusu denir. Reflü nedeniyle endoskopi yaptıran hastaların %6-12'sinde Barret özofagus tespit edilmiştir (25-26). Özofagus adenokarsinomları %80'nin üzerinde Barret özofagus ile ilişkilidir (27).

Dünya Gastroenteroloji Derneği'nin 2017 Yılında Yayınladığı Kılavuza Göre Gastroözofajiyal Reflünün Adım Adım Tedavisi (23).

Mide ekşimesi şikayeti, haftada 2 kezden daha az olursa antiasit veya aljinat-antiasit ile tedavi edilebilir. Bu tedavinin zararlı etkisi beklenmez. Aljinat-antiasit kombinasyonu antiasit tedavisine göre daha yararlıdır. Özellikle bu hastalar, reflü semptomlarını tetikleyecek yiyeceklerden ve gece geç saatte büyük porsiyon yiyecek tüketmekten kaçınmalıdır. Kilo vermek, fazla kilolu hastalarda semptom sıklığını azaltabilir.

Sık semptomlu hastalar uzun dönem tedavi almalıdır. Reflü tanısı, haftada 2 veya daha fazla semptom görülmesi olarak tanımlanabilir. Bu durumda PPI ile empirik tedavi veya PPI tedavisi alınamıyorsa H2RA ile tedavi uygundur. PPI veya H2RA alınamıyorsa Aljinat-Antiasit kombinasyonu kullanabilir.

Reflüde tedavi yaklaşımı; öncelikle semptomların tedavisi ile birlikte iyi klinik deneyimlere odaklanmalıdır.

- Reçeteli ilaçların etkili en düşük dozunu seçmek akılcı olur.
- Hafif semptomlu ve erosif olmayan reflü hastaları için aralıklı PPI tedavisi birçok durumda daha yararlıdır.
- 1.basamak sağlık merkezinde hekimin PPI veya Aljinat-antiasit ve asit baskılayıcı tedavi kombinasyonu tercih etmesi yalnızca asit baskılayıcı tedavi tercih etmesine göre daha faydalıdır.
- Adjuvan terapi ile birlikte veya değil, tam doz PPI tedavisi başarısız olduğunda günde 2 kez PPI tedavisine geçilebilir.
- Semptomlar reflü asitine bağlı değilse günde 2 kez PPI tedavisi başarısız olur. Bu durumda hastalar 2.basamak sağlık merkezine yönlendirilmelidir. PPI-dirençli hasta 2.basamak sağlık merkezinde incelenmelidir.

Tablo 4-3 Dünya Gastroenteroloji Derneği'nin 2017 Yılında Yayınladığı Kılavuza Göre Gastroözofajiyal Reflü'nün Adım Adım Tedavisi (23).

Kaynak Derecesi	GÖRH Tedavisi
Sınırlı Kaynak	<ul style="list-style-type: none"> • Yaşam tarzı değişikliği (diyet, kilo kaybı) • Adım adım ilaç tedavisi AA, H2RA, PPI1×1, PPI 2×1 • 8 hafta sonra yanıtları değerlendirmek için ilaç kesilir • Eğer gerekliyse ihtiyaç halinde en düşük etkili doz kullanılabilir a) Sık semptomlu b) BE c) Özafagusta daralma (stricture) devamlı tedavi uygulanır d) Tedavi altındaki hastalara H. pylori testi uygulanır ve gerekliyse tedavisi yapılır.
Orta Seviye Kaynak	<ul style="list-style-type: none"> • 8-12 hft PPI 1×1 sonrası sonuçlar değerlendirilir • 8-12 hft PPI 2×1 inatçı semptom varlığında uygulanır • PPI yerine MR-PPI (etki süresi 14 saatten fazla)'e geçilir (günde 1 veya günde 2 tablet) • Tedaviyi değerlendirmek için ilaç kesilir. • Eğer gerekliyse etkili en düşük dozda, ihtiyaç halinde aralıklı tedaviye devam edilir. • Yaşam tarzı değişikliği (diyet, kilo kaybı)

Devamı (Tablo 4-3)

Kaynak Derecesi	GÖRH Tedavisi
Orta Seviye Kaynak	<ul style="list-style-type: none"> a) Sık semptomlu b) BE (semptom kontrolü için) c) Özafagusta daralma durumlarında devamlı tedavi uygulanır. Bu hastalara H. pylori testi uygulanır ve gerekliyse tedavisi yapılır. <ul style="list-style-type: none"> • Laporoskopik Antireflü Ameliyatı ○ Yapısal hastalık (hiatal herni) ○ Volüme reflü (kusma, aspire etme, özofagusta darlık, 2×1 PPI kullanımına rağmen inatçı semptom)
Yüksek Seviye Kaynak	<ul style="list-style-type: none"> • 8-12 hft MR-PPI 1×1 sonrası sonuçlar değerlendirilir. • 8-12 hft MR-PPI 2×1 inatçı semptom varlığında uygulanır. • PPI yerine MR-PPI (etki süresi 14 saatten fazla)'e geçilir (günde veya günde 2 tablet) • Tedaviyi değerlendirmek için ilaç kesilir. • Eğer gerekliyse etkili en düşük dozda, ihtiyaç halinde aralıklı tedaviye devam edilir. • Yaşam tarzı değişikliği (diyet, kilo kaybı) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sık semptomlu ○ BE (semptom kontrolü için) ○ Özafagusta daralma durumlarında devamlı tedavi uygulanır. Bu hastalara H. pylori testi uygulanır ve gerekliyse tedavisi yapılır • Laporoskopik antireflü ameliyatı ○ Yapısal hastalık (hiatal herni) ○ Volüme reflü (kusma, aspire etme, özofagusta darlık, 2×1 PPI kullanımına rağmen inatçı semptom)

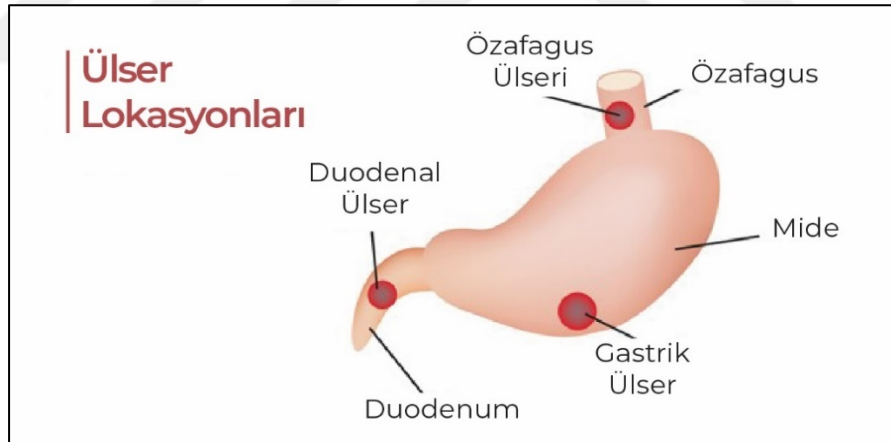
4.1.2.2. Peptik ülser hastalığı

Peptik ülser hastalığı, asit ve pepsin içeren peptik sıvıya temas eden bölgelerde meydana gelen ülser ile karakterize bir hastalıktır. Peptik ülser midede, duodenumda ve özofagusun alt ucunda görülür (28).

Peptik ülser hastalığının iki önemli nedeni *Helicobacter pylori* (H. Pylori) ve non-steroidal antiinflatuar ilaç kullanımınıdır (NSAİİ). Peptik ülser hastalığındaki semptomlar, kazıntı hissi ya da yanıcı epigastrik ağrıdır. Ağrı gıda alımı, antiasit ya da antisekretuar ajanlarla geçebilir, gece uykudan uyandırabilir ya da açlık ağrısı vardır. İştah kaybı ve kilo verme görülebilir. Peptik ülser hastalığının kesin tanısı, ayırıcı tanısında ve ülser komplikasyonlarının belirlenmesinde endoskopi gereklidir. Peptik ülser tedavisinin semptom kontrolünde antiasitler, H2RA, PPI ve mukozal koruyucu ajanlar kullanılabilir (29).

Ülser Lokasyonları

Duodenal ülser en sık gözlenen peptik ülser hastalığıdır. Burada gözlenen ülserlerin çapları çoğunlukla 1cm'dir. Peptik ülserden sonra en sık gözlenen ülser, mide ülseridir. Bu ülserler distal bölgede gözlemlenebilir. Özofagusta da ülser oluşabilir (5).



Şekil 4-4 Ülser Lokasyonları

(<http://funextra.altervista.org/>, Erişim tarihi: 11 Mayıs 2019).

Ülser Komplikasyonları

Kanama, perforasyon ve obstrüksiyon peptik ülser hastalığında gözlemlenebilen komplikasyonlardır. Peptik ülser hastalığı olan kişilerin %15-

20'sinde kanama komplikasyonu görülebilir. H. Pylori eradikasyonu tedavisinin son yıllarda başarılı olmasıyla kanama oranı, NSAİİ kullanımına bağlı gelişen erozif gastropatiye bağlı oluşan kanamaya göre daha az gözlenmektedir (30).

4.1.2.3. NSAİİ Kullanımına Bağlı Oluşabilecek Ülser Komplikasyonunu Önlemek

Hasta yaşı, kronik hastalık sayısı, eş zamanlı aldığı ilaçlar, önceki ilaç alım öyküsü ve H. Pylori enfeksiyonu gibi risk faktörleri, NSAİİ ilişkili Gİ hasar oluşturma riskini yükselttiği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (31).

Tablo 4-4 ACG Tarafından Yayınlanan Kılavuza Göre, NSAİİ İlişkili Gİ Toksikitesi İçin Risk Grubundaki Hastalar (31).

Risk Derecesi	Hasta Durumu
Yüksek Risk	1) Komplike ülser öyküsü 2) Çoklu risk faktörleri (>2)
Orta Risk (1-2 Risk Faktörü)	1) 65 yaş üzeri 2) Yüksek doz NSAİİ tedavisi 3) Komplike olmayan ülser öyküsü 4) Eşzamanlı aspirin (düşük doz dahil), kortikosteroid ve antikoagulan kullanımı
Düşük Risk	1) Risk faktörü yok

NSAİİ kullanımına bağlı oluşabilecek ülser komplisyonunu önlemek için 2009 yılında American College of Gastroenterology (ACG) tarafından yayınlanan kılavuza göre stratejiler;

Yakın zamanda geçirilmiş komplike ülser öyküsü olan hastalar yüksek risk grubundadır. Bu hastalarda NSAİİ tedavisinden kaçınılmalıdır; ancak antienflamatuar tedavi gerekliyse COX2 inh+misoprostol/PPİ tedavisi uygulanmalıdır (32, 33).

Geçmişte herhangi bir zamanda komplikasyonlu veya komplikasyonsuz ülser öyküsü olan ve eş zamanlı aspirin (düşük doz), antiplatelet (örn;klopidogrel) veya kortikosteroid kullanımı olan veya 2 veya daha çok risk faktörü olan hastalar yüksek risk kategorisindedir. Bu hastalar, COX2 inh ve misoprostol veya PPI terapisi ile tedavi edilmelidir (34-38).

Orta risk grubundaki hastalar, COX2 inh ile veya NSAİİ+misoprostol/PPI terapisi ile tedavi edilebilirler (39, 40).

Risk faktörü olmayan hastalar, NSAİİ ilişkili peptik ülser komplikasyonu için düşük risk kategorisindedir ve bu hastalarda koruyucu önlem almaya gerek yoktur (41).

H. Pylori enfeksiyonunun NSAİİ kullanan hastalarda peptik ülser oluşma riskini artırdığına dair kanıtlar vardır (42, 43).

Kardiyovasküler hastalıklar (kardiyovasküler hastalık öyküsü, DM, HT, HL ve obezite) açısından risk grubunda olan kişiler sıklıkla profilaktik aspirin alırlar. Bu hastalar, daha az kardiyotoksik etkisinden dolayı COX2 inh. yerine NSAİİ tercih edebilirler. NSAİİ kullandıklarında PPI ya da misoprostol almalıdırlar.

Tablo 4-5 NSAİİ ilişkili Ülser Komplikasyonundan Korunmak İçin ACG Tarafından Yayınlanan Kılavuza Göre Tavsiyeler (31).

	Gastrointestinal Risk		
	Düşük	Orta	Yüksek
Düşük Kardiyovasküler Risk	NSAİİ (Etkili En Düşük Doz)	NSAİİ+PPI veya Misoprostol	Mümkünse alternatif terapi kullanılmalı. COX2 inh+PPI veya Misoprostol
Yüksek Kardiyovasküler Risk (Düşük Doz Aspirin Kullanımı)	Naproksen+PPI veya Misoprostol	Naproksen+PPI veya Misoprostol	Mümkünse alternatif terapi kullanılmalı. NSAİİ ve COX2 inh kullanımından kaçınılmalıdır.

4.1.2.4. H. Pylori eradikasyonu enfeksiyonu

Helicobacter Pylori, dünya nüfusunun neredeyse yarısından çoğunu enfekte etmiş olan önemli patojen bir mikroorganizmadır. Bu patojenin kronik gastrit, peptik ülser, mide kanseri, MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastrik Lenfoma), açıklanamayan demir eksikliği anemisi, idiopatik trombositopenik purpura ve fonksiyonel dispepsi ile birlikteliği gösterilmiştir (44).

Tablo 4-6 ACG'nin 2017'de Yayınladığı Kılavuza Göre H. pylori Eradikasyonunun 1.Aşama Tedavisi (45).

Tedavi Rejimi	Tedavi Şekli
Kloritromisin Tedavi Rejimi	14 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart ya da çift doz) + klaritromisin (500 mg) + amoksisilin (1 gr). Bu tedavi rejimi FDA onaylıdır
Bizmut Tedavi Rejimi	10-14 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart doz) + günde 4 kez metronidazol (250 mg) + günde 4 kez tetrasiklin (500 mg) + günde 4 kez bizmut subsalisilat (300mg)
LOAD Tedavi Rejimi	7-10 gün süreyle günde 1 kez levofloksasin (250 mg) + günde 1 kez PPI (çift doz) + günde 1 kez doksisisiklin (100 mg) + günde 2 kez nitazoksanid (500 mg)
Hibrid Tedavi Rejimi	7 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart doz) ve amoksisilin (1 gr) + 7 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart doz) + amoksisilin (1 gr) + klaritromisin (500 mg) + nitroimidazol (500 mg)
Concomitant Tedavi Rejimi	10-14 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart doz) + klaritromisin (500 mg) + amoksisilin(1 gr) + nitroimidazol (500 mg)
Levofloksasin Ardışık Tedavi Rejimi	10-14 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart doz) + amoksisilin (1 gr) + günde 1 kez levofloksasin (500 mg)
Ardışık Tedavi Rejimi	5-7 gün süreyle günde 2 kez PPI (standart doz) + amoksisilin (1 gr) + 5-7 gün süreyle günde 2 kez PPI+klaritromisin (500 mg) + nitroimidazol (500 mg)

4.1.3. Yan Etkileri

4.1.3.1. Kısa süreli kullanımda ortaya çıkabilecek yan etkiler

Kısa süreli PPI (2-4 hafta) kullanımında yan etkiler az görülür. Bunlar baş ağrısı, ishal, kabızlık, bulantı, karın ağrısı, deri döküntüsü, baş dönmesidir (6).

4.1.3.2 Uzun süreli kullanımda ortaya çıkabilecek yan etkiler

PPİ'lerinin uzun süre kullanımına bağlı ciddi yan etkilerin ortaya çıkabileceğini yeni araştırmalar ortaya koymaktadır. Uzun süre PPİ kullanımını gerektiren asitle ilişkili kronik hastalıklarda yan etki riski artmaktadır. PPİ'lerinin özellikle 65 yaş sonrası uzun süre kullanılması mortalite ve morbiditeyi etkileyecek yan etkilerin oluşmasına yol açmaktadır. Uzun süre PPİ kullananlarda, özellikle 65 yaş üstünde olanlarda, clostridium difficile enfeksiyonu, kemik kırığı, akut interstisiyel nefrit, pnömoni, hipomagnezemi, vitamin B12 yetmezliği, rebound asit hipersekresyonu, gastrik polip, demir eksikliği, kronik böbrek hastalığı, demans geliştiği bildirilmektedir (6).

Diyare

Clostridium difficile ve diğer enterik enfeksiyonlar: PPİ kullanımı, antibiyotik kullanımı olmadığında dahi, C. Difficile enfeksiyonunun oluşma riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (46, 47). 2017'de yapılan bir meta analize göre; PPİ kullanımı ile C.difficile enfeksiyon riski arasında ilişki bulunmuştur ve bu riskin PPİ kullanımında H2RA kullanımına göre daha fazla olduğu bulunmuştur (48, 49).

Mineral ve Vitaminlerin Malabsorbsiyonu

- **Magnezyum Malabsorbsiyonu**

PPİ'leri intestinal emilimi azaltarak hipomagnezemiye neden olabilirler (50).109,798 hasta içeren bir metanalize göre PPİ kullanan hastalarda kullanmayanlara göre hipomagnezinemi gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (51). Hipomagnezinemi gelişme riski, çoğunlukla uzun dönem (genellikle 1 yıldan uzun) PPİ tedavisi alanlarda vardır, ancak tedavi başlangıcından 1 yıl içerisinde gelişen hipomagnezinemi vakaları da bildirilmiştir (52).

- **B12 Vitamini Malabsorbsiyonu**

Uzun dönem PPI tedavisi, B12 vitamini malabsorbsiyonu ile ilişkilidir (53, 54). Ancak, oral B12 vitamini supplementlerinin emilimi PPI tedavisinden etkilenmez.

- **Demir Malabsorbsiyonu**

Gastrik asitin non-heme demirin emiliminde rolü vardır ve PPI kullanımı, azalmış demir emilimi ile ilişkilidir (55-61). Çoğu vakada azalmış emilim klinik olarak önemli değildir ancak demir supplementi alan kişiler istisnadır (59, 62). Bu hastalar, daha yüksek doz veya uzun süreli supplement almalıdırlar (58).

- **Kalsiyum Malabsorbsiyonu ve Kırık Riski**

PPI kullanımı, osteoklast aktiviteyi artırarak kemik yoğunluğunu düşürebilir (63-65).

FDA, 1 yıl veya daha uzun süre yüksek doz PPI kullanımının kemik kırıklarına neden olabileceği konusunda uymaktadır (<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>).

50 yaş üzerindeki kişilerde, menopoz sonrası ve sigara kullanan kadınlarda uzun süreli (2 yıl ve üstü) PPI kullanımı kemik erimesine ve kalça kemiği kırıklarına neden olmaktadır (66).

Böbrek Hastalığı

PPI'leri akut intersitisyel nefrite neden olabilirler (67-70). PPI kullanımının kronik böbrek hastalığı (KBH) oluşma riskini artırdığı, ilerlettiği ve son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (71-74).

İlacı Bağlı Oluşan Lupus

Pazarlama sonrası güvenlik gözetiminde, PPI kullanan hastalarda, yeni kutanöz lupus eritematozus ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gelişimi ve mevcut hastalığı şiddetlendirdiği bildirilmiştir. PPI ilişkili SLE, genellikle günler ve yıllar içerisinde PPI kullanımı sonrası oluşur ve tipik olarak kaşıntı ile ortaya çıkar (75).

Demans

Birçok çalışmada, PPI kullanımı ve demans oluşumu arasında bağlantı bulunmuştur (76-80).

Pnömoni

PPI kullanan kişilerde kullanmayanlara göre pnömoni oluşma riski daha fazladır (81-86).

Hipergastrinemi

Uzun yıllar (12-15 yıl), PPI kullanan hastalarda hipergastrinemi ve buna bağlı gastrik kanser ECL hücre karsinoidi saptanmıştır (7, 8).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmaya görede, gastrik karsinoid tümörler ile hipergastrinemi arasında ilişki bulunmuştur (87).

Atrofik Gastrit

Uzun dönem PPI tedavisi alan hastalar, kronik atrofik gastrit gelişimine eğilimlidir (88, 89).

Rebound Asit Hipersekresyonu

PPI'leri uzun süre yüksek doz kullanılıncaya iatrojenik hipoklorhidri ve hipergastrinemi gelişir. Bu da paryetal hücrelerde ve enterochromaffin-like (ECL) hücrelerde hiperplaziye yol açmaktadır. Bu nedenle rebound asit hipersekresyonu görülmektedir (6).

2 aylık PPI kullanımı sonrasında, ilaç kullanımı aniden kesildiğinde rebound asit hipersekresyonu semptomları görülebilmektedir. Bu komplikasyonu önlemek için, PPI kullanımı doz azaltılarak kesilmeli ve bu süreç içerisinde aintiasit veya H2RA kullanılmalıdır (90, 91).

4.1.4. Etkileşimler

Proton pompa inhibitörleri karaciğerde CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize edilmektedir (12). Aynı şekilde bu enzimler ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşime girmektedir. Proton pompa inhibitörleri gastrik asit salınımını inhibe ederek gastrik PH'yı artırır, buna bağlı olarak bazı ilaçların emilimini değiştirerek etkilerini azaltabilir ya da artırabilirler (92).

Tablo 4-7'de görüldüğü gibi omeprazol ve s-izomeri olan esomeprazol en fazla etkileşim görülen PPI ilaçlardandır. Pantoprazol ise CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olmaktadır ve ilaç-ilaç etkileşim olasılığı en düşük olan proton pompa inhibitörüdür (18).

4.1.4.1. Levotiroksin-PPI etkileşimi

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol, levotiroksin'in etkisini gastrik PH'yı artırarak azaltır (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.2. Klopidoğrel-PPİ etkileşimi

Esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol CYP2C19 enzim metabolizmasını etkileyerek klopidoğrel'in etkisini düşürür. Ciddi etkileşimdir, alternatif başka bir ilaca geçilmelidir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

Juurlink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, akut miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş hastalarda CYP2C19 enzim inhibisyonu yapan omeprazol, lansoprazol ve rabeprazol ile klopidoğrel'in eş zamanlı kullanımı tekrarlayan MI ile ilişkili bulunmuştur ve bu etkileşim pantoprazol tedavisi ile saptanmamıştır (93). Pantoprazol dışındaki proton pompa inhibitörleri, CYP2C19'u inhibe eder sadece pantoprazol CYP2C9'u inhibe eder. Bu nedenle klopidoğrel ile pantoprazol arasında bir etkileşim yoktur (94).

4.1.4.3. Varfarin-PPİ etkileşimi

Lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol varfarin ile etkileşmezken omeprazol ve esomeprazol varfarin ile etkileşir. Omeprazol ve esomeprazol karaciğer enzimi olan CYP2C19 metabolizmasını etkileyerek varfarin'in etkisini artırabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.4. Diazepam-PPİ etkileşimi

Omeprazol ve esomeprazol karaciğer enzimi olan CYP2C19 metabolizmasını etkileyerek diazepam'ın etkisini artırabilir. Lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol ile diazepam'ın etkileşimi yoktur (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.5. Fenitoin-PPİ etkileşimi

Fenitoin, lansoprazol'ün etkisini karaciğer enzimleri CYP2C19 ve CYP3A4 metabolizmasını etkileyerek azaltabilir. Esomeprazol, fenitoin'in etkisini CYP2C19 metabolizmasını etkileyerek artırabilir. Fenitoin, pantoprazol'ün etkisini CYP2C19 enzim metabolizmasını etkileyerek azaltabilir. Fenitoin, rabeprazol'ün etkisini CYP2C19 ve CYP3A4 enzim metabolizmalarını etkileyerek azaltabilir. Omeprazol, fenitoin'in etkisini CYP2C19 enzim metabolizmasını etkileyerek artırabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.6. Teofilin-PPİ etkileşimi

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol teofilin seviyesini ve toksisitesini artırabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.7. Digoksin-PPİ etkileşimi

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol digoksin'in etkisini gastrik PH'yı yükselterek artırabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.8. Karbamazepin-PPİ etkileşimi

Karbamazepin, pantoprazol, lansoprazol ve rabeprazol'ün etkisini CYP3A4 enzimini etkileyerek azaltabilir. Karbamazepin, omeprazol ve esomeprazol'ün etkisini CYP2C19 enzimini etkileyerek azaltabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.9. Atazanavir-PPİ etkileşimi

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol, atazanavir'in etkisini gastrik PH'yı yükselterek azaltabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.10. Metotreksat-PPİ etkileşimi

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol, metotreksat'ın seviyesini renal klirensi artırarak yükseltebilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.11. Ketokonazol-PPİ etkileşimi

Pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol, ketokonazol'ün etkisini gastrik PH'yı yükselterek azaltabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.12. Sitolapram-PPİ etkileşimi

Omeprazol, hepatic enzim CYP2C19 metabolizmasını etkileyerek sitolapram'ın etkisini artırabilir. Diğer PPİ'lerinde bu etkileşim yoktur (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

4.1.4.13. St.John's Wort-PPİ etkileşimi

St.John's Wort, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve omeprazol'ün etkisini CYP2C19 enzim metabolizmasını etkileyerek azaltabilir (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

Tablo 4-7 PPİ'lerinin İlaç-İlaç Etkileşim Tablosu

(<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, Erişim tarihi: 3 Mart 2019).

	Omeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol
Levotiroksin	Levotiroksin ↓	Levotiroksin ↓	Levotiroksin ↓	Levotiroksin ↓	Levotiroksin ↓
Klopidogrel	Klopidogrel ↓	-	Klopidogrel ↓	Klopidogrel ↓	Klopidogrel ↓
Varfarin	Varfarin ↑	-	Varfarin ↑	-	-
Diazepam	Diazepam ↑	-	Diazepam ↑	-	-
Fenitoin	Fenitoin ↑	Pantoprazol ↓	Fenitoin ↑	Lansoprazol ↓	Rabeprazol ↓
Teofilin	Teofilin ↑	Teofilin ↑	Teofilin ↑	Teofilin ↑	Teofilin ↑
Digoksin	Digoksin ↑	Digoksin ↑	Digoksin ↑	Digoksin ↑	Digoksin ↑
Karbamazepin	Omeprazol ↓	Pantoprazol ↓	Esomeprazol ↓	Lansoprazol ↓	Rabeprazol ↓
Atazanavir	Atazanavir ↓	Atazanavir ↓	Atazanavir ↓	Atazanavir ↓	Atazanavir ↓
Metotreksat	Metotreksat ↑	Metotreksat ↑	Metotreksat ↑	Metotreksat ↑	Metotreksat ↑

Devamı (Tablo 4-7)

	Omeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol
Ketokenazol	Ketokanazol ↓	Ketokanazol ↓	Ketokanazol ↓	Ketakanazol ↓	Ketakanazol ↓
İtrakonazol	İtrakanazol ↓	İtrakanazol ↓	İtrakanazol ↓	İtrakanazol ↓	İtrakanazol ↓
Sitolapram	Sitolapram ↑	-	-	-	-
St.Johns Wort	Omeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol

4.1.5. Kullanım şekilleri

Proton pompa inhibitörlerinin kullanım şekilleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4-8 Proton Pompa İnhibitörleri Kullanım Şekilleri (13).

Etken Madde	Kullanım Şekli
Omeprazol	Yemekten 30 dk. önce
Lansoprazol	Yemekten 30 dk. önce
Pantoprazol	Yemekten bağımsız (önce ya da sonra)
Esomeprazol	Yemekten 1 saat önce
Rabeprazol	Yemekten sonra

4.1.6. PPI kullanım dozları

Gastrik asit ile ilişkili hastalıklarda kullanılan PPI'lerinin tavsiye edilen günlük kullanım dozları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4-9 Uptodate Tavsiyelerine Göre PPI Dozları (95).

İlaç	Yetişkinler İçin PPI Oral Dozu
Gastroduodenal Ülserin Aktif Ya Da İdame Tedavisi / NSAİİ İlişkili Ülser Komplikasyonundan Korunmak	
Esomeprazol	20-40 mg/gün
Lansoprazol	30-60 mg/gün
Omeprazol	20-40 mg/gün
Pantoprazol	20-40 mg/gün
Rabeprazol	20 mg/gün
Günde 1 kez kahvaltı öncesi alınır.	
Erosif veya Nonerosif Gastroözofajial Reflü Hastalığı	
Esomeprazol	20 mg/gün veya 40 mg/gün
Lansoprazol	30 mg/gün veya 2×30 mg/gün
Omeprazol	20-40 mg/gün veya 2×20 mg/gün
Pantoprazol	40 mg/gün veya 2×40 mg/gün
Rabeprazol	20 mg/gün veya 2×20 mg/gün
Günde 1 kez kullanımlar kahvaltı öncesi, günde 2 kez kullanımlar kahvaltı öncesi ve akşam yemeği öncesinde alınır	

5. MATERYAL VE METOT

5.1. Çalışmanın Amacı

Çalışmamızın amacı, İstanbul ili Kartal ilçesinde bulunan Saide Eczanesi'ne başvuran PPI kullanan hastaların PPI kullanımına bağlı ilaçla ilgili problemleri ve problemlerin nedenlerini PCNE V8.02 sınıflaması kullanarak saptamaktır.

5.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız prospektif çalışma dizaynı yapılmıştır. Ekim 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Saide Eczanesi'ne başvuran PPI kullanan 100 hasta ile çalışılmıştır.

5.2.1. Dahil olan kriterler

- Çalışmaya katılmayı onaylayan hastalar
- 18 yaş üstü kadın ve erkek hastalar

5.2.2. Dahil olmayan kriterler

- Hastalığı ve kullandığı ilaçlar hakkında hiçbir bilgisi olmayan hastalar
- 18 yaş altı pediatrik hastalar

5.3. Veri Toplama

Yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik veriler kaydedilmiştir. Sosyal Güvenlik Kurumu Medula sistemi ile hastaların kullanmakta oldukları tüm ilaçlarının listeleri ve kronik hastalıkları ile ilgili ilaç kullanım raporları görüntülenmiştir. Polifarmasi durumu, kronik hastalık sayısı, kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ve

ilaç-ilaç etkileşimleri kaydedilmiştir. Endoskopi raporu olan hastaların raporlarının fotokopisi alınmıştır.

PCNE V8.02 sınıflamasına göre veriler toplanmıştır. Morisky tedavi uyum ölçeği ile hastaların tedavileri ile ilgili motivasyon ve bilgi düzeylerini gösteren anket sonuçları kaydedilmiştir.

5.3.1. Çalışmada kullanılan tanımlar

Geriatric Hastalar : 65 yaş ve üzerindeki hastalar

Polifarmasi : Kronik olarak 2 veya daha fazla sayıda ilaç kullanılması (96).

5.4. Değerlendirme Parametreleri

5.4.1. PCNE V8.02 sınıflaması sistemi

PCNE sınıflaması, ilaçla ilgili problemlerin insidans ve prevalansını araştırmak için ve ayrıca farmasötik bakım ile ilgili deneysel çalışmalarda işlem göstergesi olarak kullanılır. Ayrıca farmasötik bakım sürecinde ilaçla ilgili problem bilgilerini kaydetmek için sağlık çalışanlarına yardımcı olur. Bu sınıflamanın diğer mevcut sistemlerden farkı problemleri sebeplerden ayırmasıdır.

PCNE sınıflamasının temeli, 'İlaçla ilgili problemler, mevcutta veya potansiyel olarak istenen sağlık sonuçlarını etkileyen ilaç tedavisini içeren bir durumdur' tanımına dayanır.

Sınıflamada, problemler, nedenler, planlanan müdahaleler, kabul edilen müdahaleler ve ilaçla ilgili problemin durumu bölümleri vardır. Çalışmamızda, problemler ve nedenler bölümleri kullanılmıştır. Çalışmamızda PCNE V8.02

versiyonu kullanılmıştır. Aşağıdaki tabloda PCNE sınıflamasının kullandığımız kısmı belirtilmiştir.

Tablo 5-1 PCNE V8.02 Sınıflamasına Göre Problemler ve Kodları

	Kod	Problemler
Problemler	P1	Tedavi etkililiği
	P2	Advers reaksiyonlar
	P3	Diğer problemler

Tablo 5-2 PCNE V8.02 Sınıflamasına Göre Nedenler ve Kodları

	Kod	Nedenler
İlaç Seçimi	C1.1	Kılavuzlara göre uygun olmayan ilaç seçilmiş
	C1.2	Kılavuzlara göre uygun olmayan kontrendike ilaç seçilmiş
	C1.3	İlaç için endikasyon yok
	C1.4	İlaçların veya ilaçlar ve besinlerin uygun olmayan kombinasyonu var
	C1.5	Terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı yapılmış
	C1.6	Mevcut endikasyona rağmen ilaç tedavisi olmamış
	C1.7	Endikasyon için çok sayıda ilaç reçete edilmiş
Dozaj Formu	C2.1	Uygun olmayan dozaj formu
Doz Seçimi	C3.1	İlaç dozu çok düşük
	C3.2	İlaç dozu çok yüksek
	C3.3	Doz rejimi yeterli sıklıkta değil
	C3.4	Doz rejimi çok sık
	C3.5	Doz ayarlaması talimatları yanlış, anlaşılmaz veya kayıp

Devamı (Tablo 5-2)

	Kod	Nedenler
Tedavi Süresi	C4.1	Tedavi süresi çok kısa
	C4.2	Tedavi süresi çok uzun
Lojistik	C5.1	Reçetelenen ilaç temin edilemiyor
	C5.2	Reçeteleme hatası var (gerekli bilgi eksik)
	C5.3	Yanlış ilaç veya doz tavsiye edilmiş (OTC)
	C5.4	Yanlış ilaç sunulmuş
İlaç Kullanım Süreci	C6.1	Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil
	C6.2	İlaç gerektiğinden az kullanılıyor
	C6.3	İlaç gerektiğinden fazla kullanılıyor
	C6.4	İlaç hiç kullanılmıyor
	C6.5	Yanlış ilaç kullanılıyor
	C6.6	İlaç suiistimali var (aşırı kullanım söz konusu)
Hasta	C7.1	Hasta reçetede belirtilen dozdan daha az dozda ilaç kullanıyor
	C7.2	Hasta reçetede belirtilen dozdan daha fazla dozda ilaç kullanıyor
	C7.3	KontROLSÜZ fazla kullanım mevcut
	C7.4	Hasta gereksiz ilaç kullanıyor
	C7.5	Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor
	C7.6	Hasta ilacı uygunsuz koşulda saklıyor
	C7.7	Uygunsuz doz aralıkları ve ilaç alım zamanlaması
	C7.8	Hasta yanlış yoldan ilacını alıyor
	C7.9	Hasta ilacı tarif edildiği şekilde kullanamıyor
Diğer	C8.1	Cevapsız veya uygunsuz sonuç ortaya çıkmış
	C8.2	Diğer neden; neden belirtin
	C8.3	Belirli bir neden yok

5.4.2. Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ)

Modifiye Morisky Ölçeği, hastaların ilaç tedavilerindeki uyuncu tespit etmek amacıyla kullanılır. Motivasyon ve bilgi düzeyleri değerlendirilir. Anket sorularının Türkçe'ye çevirisinde Vural ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan yararlanılmıştır (97).

Tablo 5-3 Modifiye Morisky Ölçeği

Soru	Motivasyon	Bilgi
1.İlacınızı/ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz olur mu?	Evet (0) Hayır (1)	
2. İlacınızı/ilaçlarınızı zamanında almaya dikkat eder misiniz?	Evet (1) Hayır (0)	
3. Kendinizi iyi hissettiğinizde ilaçlarınızı almayı bıraktığınız oldu mu?		Evet (0) Hayır (1)
4. Bazen kendinizi kötü hissettiğinizde bunun ilaca bağlı olduğunu düşünüp ilacı almayı kestiğiniz oldu mu?		Evet (0) Hayır (1)
5. İlaç almanızın uzun dönem yararlarını biliyor musunuz?		Evet (1) Hayır (0)
6. Bazen zamanı geldiği halde ilaçlarınızı yazdırmayı unuttuğunuz oluyor mu?	Evet (0) Hayır (1)	
Toplam Puan	0-1 Düşük motivasyon 2-3 Yüksek motivasyon	0-1 Düşük bilgi düzeyi 2-3 Yüksek bilgi düzeyi

5.4.3. Medscape

Medscape, ilaç-ilaç etkileşimlerini tespit etmek için kullanılmıştır. Medscape dünya çapında sağlık çalışanları tarafından yaygın olarak kullanılır. (<https://www.medscape.com/pharmacists>, Erişim Tarihi: 10 Nisan 2019).

5.4.4. Uptodate

Uptodate tavsiyelerinden yararlanılmıştır. (<https://www.uptodate.com/home>, Erişim Tarihi: 1 Şubat 2019)

5.4.5. Kılavuzlar

- i. FDA onaylı endikasyonlar, çalışmamızda PPI kullanımının endikasyona uygun olup olmadığı konusunda tespitinde kullanılmıştır.
- ii. Dünya Gastroenteroloji derneği'nin 2017 yılında yayınladığı GÖRH tedavi kılavuzu.
- iii. ACG'nin 2009'da yayınladığı NSAİİ kullanımına bağlı oluşabilecek ülser komplikasyonunu önlemeye yönelik stratejiler kılavuzu.
- iv. ACG'nin 2017'de yayınladığı kılavuza göre H. pylori eradikasyonu tedavisi.

5.5. İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 25 kullanılmıştır.

Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği One sample Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilerek değerlendirilmiştir. Buna göre örneklemimizin tahmin edilen Yaş, Cinsiyet, Kronik Hastalık Sayısı, Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı, Polifarmasi, Eğitim Düzeyi, İlaç Etken Maddesi, İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1), Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7), İlaç Kaynaklı Problem Sayısı, Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ)'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi, Potansiyel Problem Sayısı (P) değişkenleri normal dağılım göstermemektedir.

Cinsiyet gruplarına, geriatrik gruplara, polifarmasi gruplarına, tedavi bilgi düzeyine ve eğitim düzeyine göre çalışmamızın analizi Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. İlaç etken maddesine göre çalışmamızın analizi Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

Çalışmamızın değişkenleri arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Korelasyon analizi tablosuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin gücü ve yönü pearson korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirilmiştir.

Buna göre pozitif değerler aynı yöndeki ilişkiyi, negatif değerler ise birbirine ters yöndeki ilişkiyi göstermektedir. İlişkinin gücü 0,10-0,25 arasında ise zayıf; 0,26-0,50 arasında ise orta; 0,51-1,0 ise güçlü olarak değerlendirilmiştir.

P değeri 0,05'in altında olduğu durumlarda sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmada, 100 hastaya ait veriler değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmanın demografik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 6-1 Hastaların Demografik Verilerinin Dağılımı

	N	Ortalama	SS ±
Yaş	100	56,70	13,750
Eğitim Düzeyi	100	1,29	0,977
İlaç Etken Maddesi	100	2,00	0,964
İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	100	0,41	0,570
Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	100	0,34	0,476
İlaç Kaynaklı Problem Sayısı	100	0,75	0,575
MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	100	0,60	0,492
Potansiyel Problem Sayısı (P)	100	0,64	0,482
Kronik Hastalık Sayısı	100	1,64	1,291
Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı	100	2,81	2,529

6.2. Hasta Değişkenlerinin Korelasyonu

Yaşın; kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,51$; $P=0,001$), kronik hastalık sayısı ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,567$; $P=0,001$), eğitim düzeyi ile negatif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=-0,553$; $P=0,001$), polifarmasi ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,565$; $P=0,001$) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-2 Yaşa Göre Hasta Değişkenlerinin Korelasyonu

Değişkenler	Yaş	
	R	P
Kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı	0,51	0.001*
Kronik hastalık sayısı	0,567	0.001*
Eğitim düzeyi	-0,553	0.001*
Polifarmasi	0,565	0,001*

Pearson korelasyonu, *P <0.05 anlamlıdır.

İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1); potansiyel problem sayısı (p) ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,395$; $p=0,001$), ilaç kaynaklı problem sayısı ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,654$; $p=0,001$) ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-3 İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısına Göre Değişkenlerin Korelasyonu

Değişkenler	İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	
	R	P
Potansiyel problem sayısı	0,395	0.001*
İlaç kaynaklı problem sayısı	0,654	0.001*

Pearson korelasyonu, *P <0.05 anlamlıdır.

Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7); kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ile pozitif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=0,214$; $p=0,033$), potansiyel problem sayısı (p) ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,45$; $p=0,001$), ilaç kaynaklı problem sayısı ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,424$; $p=0,001$) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-4 Hasta Kaynaklı Problem Sayısına Göre Değişkenlerin Korelasyonu

Değişkenler	Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	
	R	P
Kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı	0,214	0.033*
Potansiyel problem sayısı (p)	0,45	0.001*
İlaç kaynaklı problem sayısı	0,424	0.001*

Pearson korelasyonu, *P <0.05 anlamlıdır.

MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi; kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,263$; $p=0,008$), kronik hastalık sayısı ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,28$; $P=0,005$), potansiyel problem sayısı (P) ile negatif yönde orta derecede ilişkili ($r=-0,23$; $P=0,022$) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-5 MMÖ'ne Göre Değişkenlerin Korelasyonu

Değişkenler	MMÖ'ye Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	
	R	P
Kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı	0,263	0.008*
Kronik hastalık sayısı	0,28	0.005*
Potansiyel problem sayısı (p)	-0,23	0.022*

Pearson korelasyonu, *P <0.05 anlamlıdır.

Geriatric durumun da korelasyon tablosundan görüleceği üzere yaş ile benzer bir şekilde yaşın korele olduğu kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ile pozitif yönde orta ilişkili ($r=0,337$; $P=0,001$), kronik hastalık sayısı ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,299$; $P=0,002$), eğitim düzeyi ile negatif yönde orta derecede ilişkili ($r=-$

0,372; P=0,001), polifarmasi ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,296$; P=0,003) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-6 Geriatriye Göre Değişkenlerin Korelasyonu

Değişkenler	Geriatri	
	R	P
Kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı	0,337	0.001*
Kronik hastalık sayısı	0,299	0.002*
Eğitim düzeyi	-0,372	0.001*
Polifarmasi	0,296	0,003*

Pearson korelasyonu, *P <0.05 anlamlıdır.

Polifarmasinin (yok/var); kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,738$; P=0,001), kronik hastalık sayısı ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,763$; P=0,001), hasta kaynaklı problem sayısı (C7) ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,274$; P=0,006), eğitim düzeyi ile negatif yönde orta derecede ilişkili ($r=-0,376$; P=0,001) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-7 Polifarmasiye Göre Değişkenlerin Korelasyonu

Değişkenler	Polifarmasi	
	R	P
Kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı	0,738	0.001*
Kronik hastalık sayısı	0,763	0.001*
Hasta kaynaklı problem sayısı (C7)	0,274	0.006*
Eğitim düzeyi	-0,376	0,001*

Pearson korelasyonu, *P <0.05 anlamlıdır.

Eğitim Düzeyinin (azdan çoğa doğru); kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı ile negatif yönde orta derecede ($r=-0,259$; $P=0,009$), kronik hastalık sayısı ile negatif yönde orta derecede ($r=-0,333$; $P=0,001$), ilaç kaynaklı problem sayısı ile negatif yönde orta derecede ($r=-0,247$; $P=0,013$), ilaç seçim kaynaklı problem sayısı (C1) ile negatif yönde zayıf derecede ($r=-0,234$; $P=0,019$) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Tablo 6-8 Eğitim Düzeyine Göre Hasta Değişkenlerinin Korelasyonu

Değişkenler	Eğitim Düzeyi	
	R	P
Kronik hastalıkta kullanılan ilaç sayısı	-0,259	0.009*
Kronik hastalık sayısı	-0,333	0.001*
İlaç kaynaklı problem sayısı	-0,247	0.013*
İlaç seçim kaynaklı problem sayısı (C1)	-0,234	0,019*

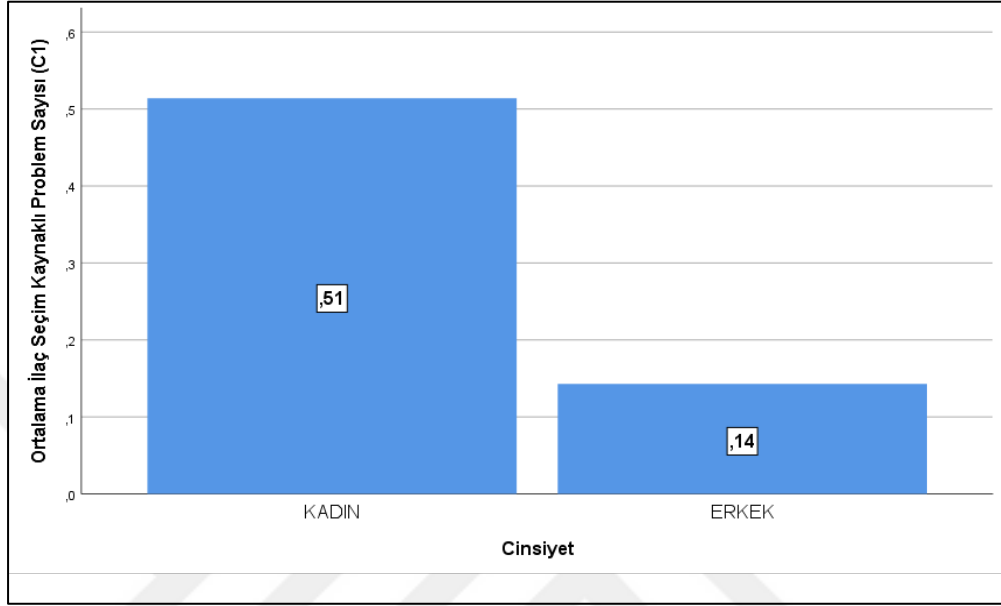
Pearson korelasyonu, * $P < 0.05$ anlamlıdır.

İlaç Etken maddesi (pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol sırasına göre artan); ilaç kaynaklı problem sayısı ile pozitif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=0,2$; $P=0,046$) olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

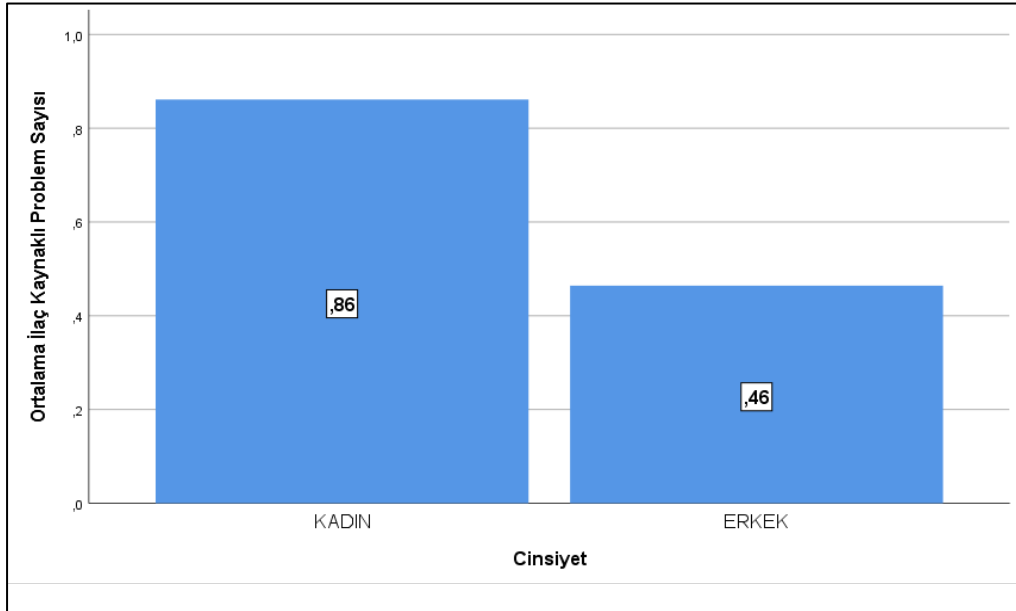
6.3. Cinsiyete Göre Demografik Değişkenlerin Fark Analizi

Yaş, Kronik Hastalık Sayısı, Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı, İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1), Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7), İlaç Kaynaklı Problem Sayısı, Modifiye Morisky Ölçeği (MMÖ)'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi, Potansiyel Problem Sayısı (P); cinsiyet gruplarına göre, bir başka ifade ile kadın ve erkekler arasında söz yukarıda sayılan diğer değişkenleri farklı olup olmadığı analiz edilmiştir.

Aşağıdaki şekilde de görüleceği üzere İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1) ve İlaç Kaynaklı Problem Sayısı cinsiyet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

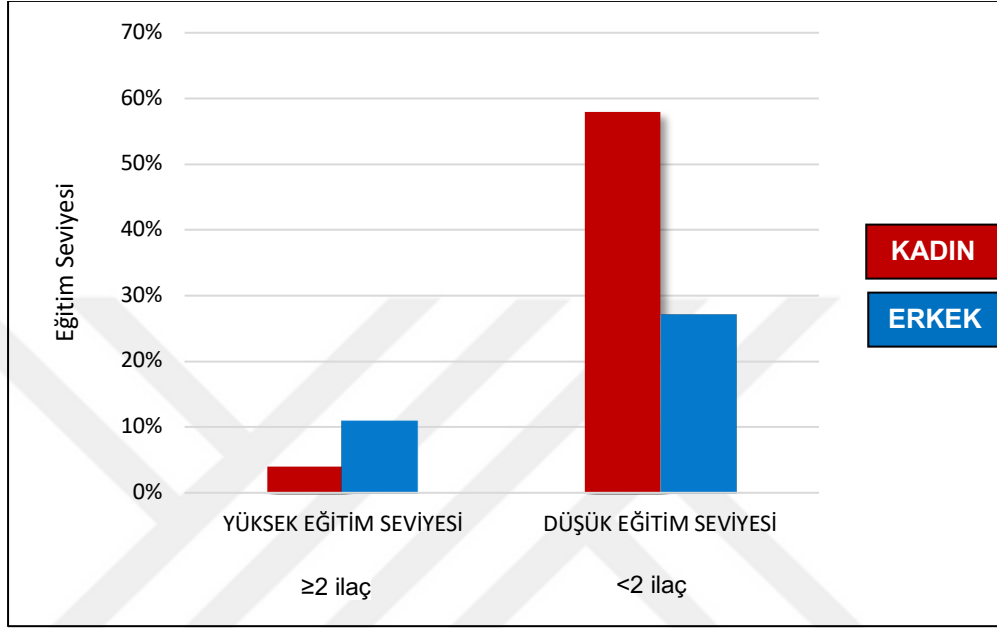


Şekil 6-1 Cinsiyete Göre Kişi Başı Ortalama İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı



Şekil 6-2 Cinsiyete Göre Kişi Başı Ortalama İlaç Kaynaklı Problem Sayısının

Kronik Hastalık Sayısı, Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı, (C7), MMÖ'ye Göre Tedavi Bilgi Düzeyi, Potansiyel Problem Sayısı (P) cinsiyet gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.



Şekil 6-3 Cinsiyete göre eğitim seviyesi

Tablo 6-9 Cinsiyet Gruplarına Göre Demografik Verilerin Farkları

Değişkenler	Cinsiyet	N	Ortalama	P
Yaş	Kadın	72	49,40	0,544
	Erkek	28	53,32	
	Total	100		
İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	Kadın	72	55,03	0,003*
	Erkek	28	38,86	
	Total	100		
Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	Kadın	72	50,86	0,808
	Erkek	28	49,57	
	Total	100		

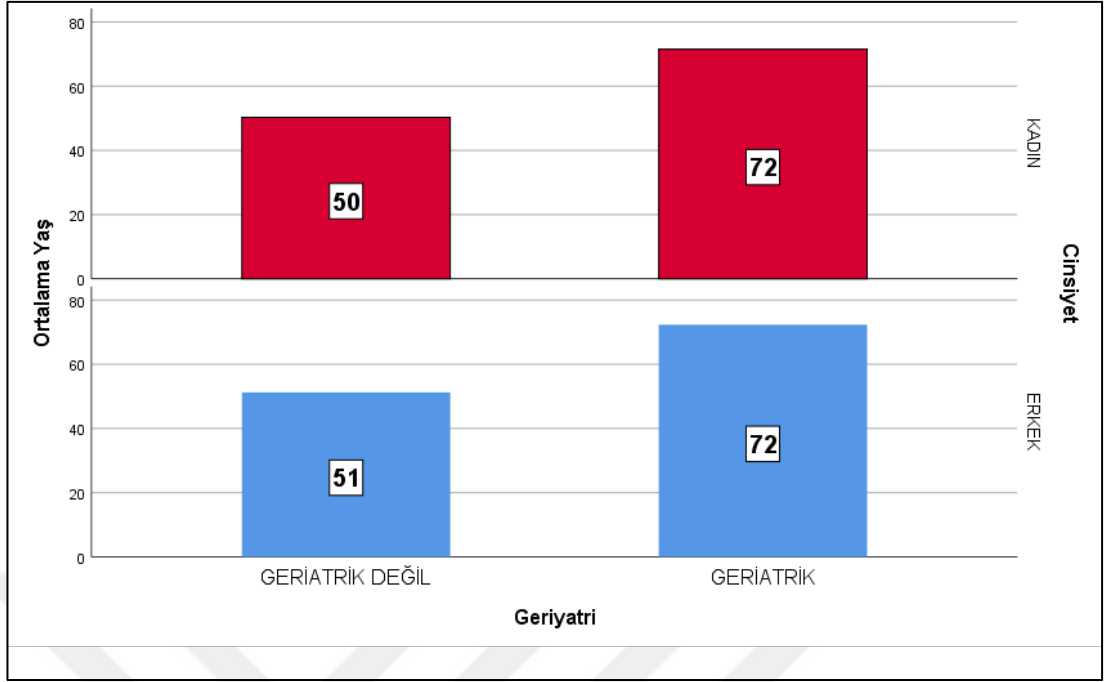
Devamı (Tablo 6-9)

İlaçla İlgili Problem Sayısı	Kadın	72	55,33	0,002*
	Erkek	28	38,09	
	Total	100		
Potansiyel Problem Sayısı (P)	Kadın	72	53,22	0,070
	Erkek	28	43,50	
	Total	100		
Kronik Hastalık Sayısı	Kadın	72	52,67	0,219
	Erkek	28	44,93	
	Total	100		
Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı	Kadın	72	52,72	0,214
	Erkek	28s	44,79	
	Total	100		
	Kadın	72	48,28	0,153
	Erkek	28	56,20	
	Total	100		
MMÖ'ye Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	Kadın	72	51,06	0,717
	Erkek	28	49,07	
	Total	100		

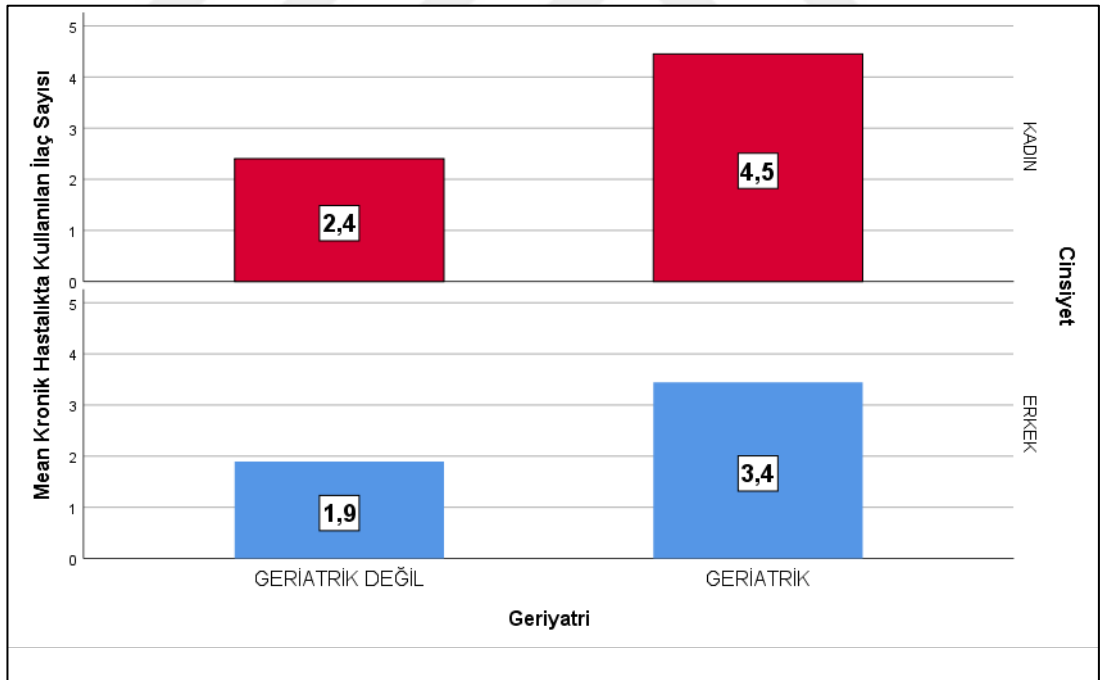
Mann-Whitney U; *P <0,05 olarak anlamlıdır

6.4. Geriatrik Duruma Göre Çalışmanın Analizi

Geriatric olmayan 71 bireyin yaş ortalaması 50,5 iken; geriatric olan 29 bireyin yaş ortalaması 71,6 olarak saptanmıştır.



Şekil 6-4 Geriyatrik Duruma ve Cinsiyete Göre Ortalama Yaş



Şekil 6-5 Cinsiyet ve Geriyatrik Duruma Göre Kronik Hastalıkta Kullanılan Ortalama İlaç Sayısı

Geriatrik olan ve geriatrik olmayan grupları arasında çalışma aşağıdaki tabloda da belirtilmiş olan diğer değişkenler açısından farklı olup olmadığı analiz edilmiştir. Aşağıdaki tabloda da görüleceği üzere Yaş, Kronik Hastalık Sayısı, Eğitim Düzeyi ve Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı geriatrik gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Tablo 6-10 Geriatri Gruplarına Göre Çalışmanın Analizi

Değişkenler	Geriatri	N	Ortalama	P
Yaş	Geriatrik değil	71	36,00	0,001*
	Geriatrik	29	86,00	
	Total	100		
İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	Geriatrik değil	71	50,10	0,798
	Geriatrik	29	51,48	
	Total	100		
Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	Geriatrik değil	71	52,51	0,186
	Geriatrik	29	45,57	
	Total	100		
İlaçla İlgili Problem Sayısı	Geriatrik değil	71	51,82	0,409
	Geriatrik	29	47,28	
	Total	100		
Potansiyel Problem Sayısı (P)	Geriatrik değil	71	53,01	0,104
	Geriatrik	29	44,36	
	Total	100		
Kronik Hastalık Sayısı	Geriatrik değil	71	44,66	0,001*
	Geriatrik	29	64,79	
	Total	100		
Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı	Geriatrik değil	71	44,13	0,001*
	Geriatrik	29	66,10	
	Total	100		

Devamı (Tablo 6-10)

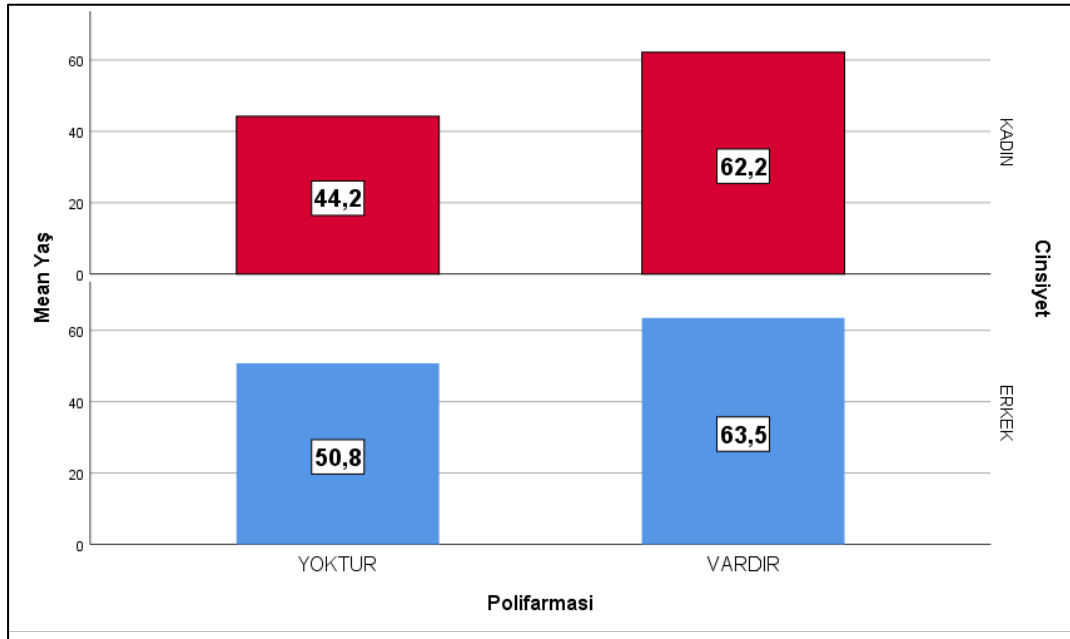
Değişkenler	Geriatri	N	Ortalama	P
Eğitim Düzeyi	Geriatrik değil	71	56,88	0,001*
	Geriatrik	29	34,88	
	Total	100		
MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	Geriatrik değil	71	47,96	0,107
	Geriatrik	29	56,71	
	Total	100		

Mann-Whitney U; *P <0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır

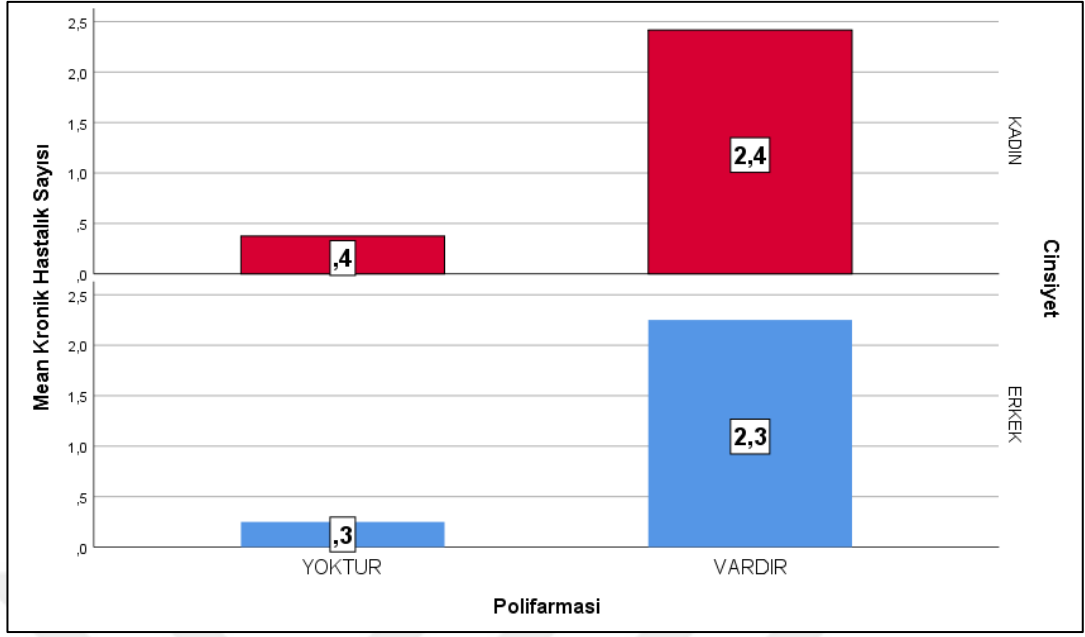
6.5. Polifarmasi Durumuna Göre Çalışmanın Analizi

Polifarmasi grupları arasında aşağıdaki şekilde belirtilen değişkenler açısından çalışmanın farklı olup olmadığı analiz edilmiştir.

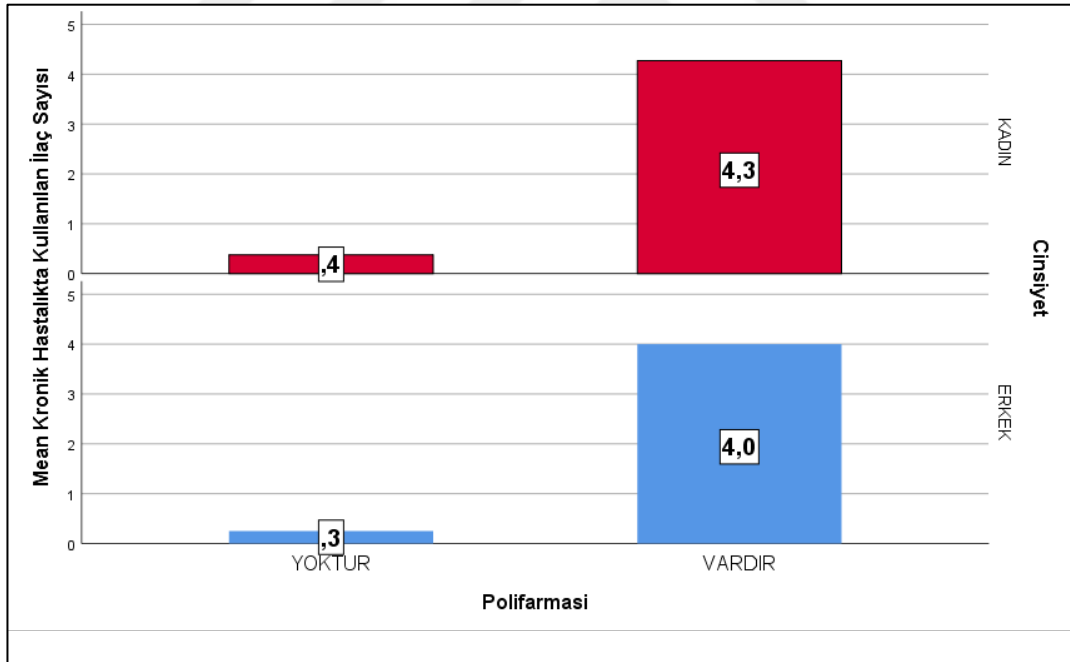
Buna göre çalışma Yaş, Kronik Hastalık Sayısı, Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı, Eğitim Düzeyi; polifarmasi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.



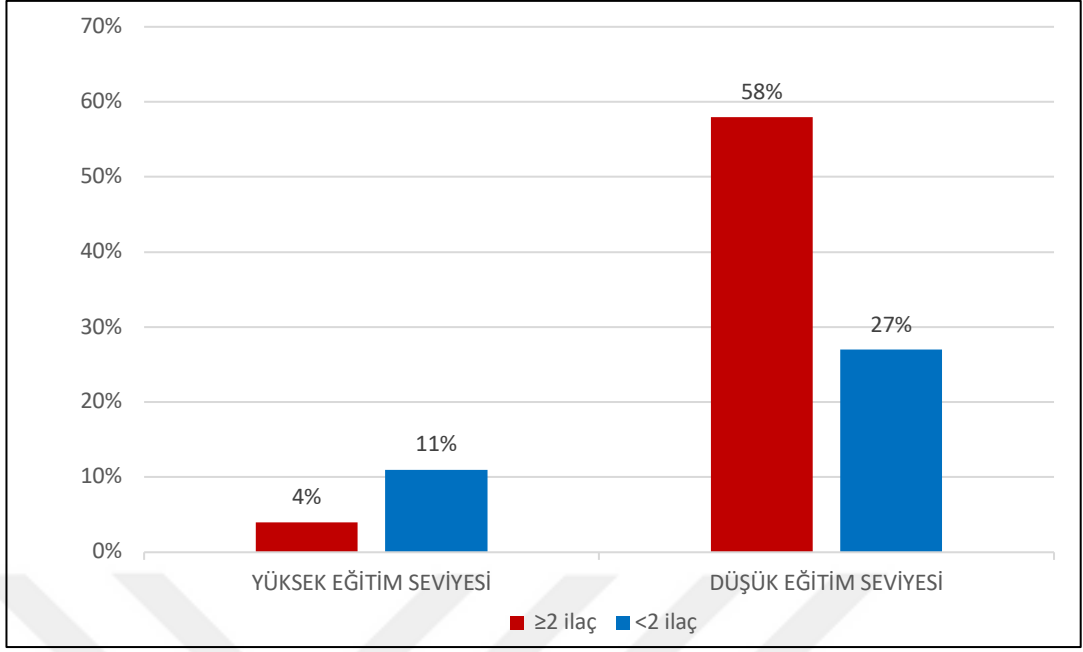
Şekil 6-6 Cinsiyet ve Polifarmasiye Göre Ortalama Yaş



Şekil 6-7 Polifarmasi ve Cinsiyete Göre Ortalama Kronik Hastalık Sayısı



Şekil 6-8 Polifarmasi ve Cinsiyete Göre Kronik Hastalıkta Kullanılan Ortalama İlaç Sayısı



Şekil 6-9 Eğitim Düzeyine Göre Polifarmasi

Tablo 6-11 Polifarmasi Gruplarına Göre Çalışmanın Analizi

Değişkenler	Polifarmasi	N	Ortalama	P
Yaş	Yoktur	36	29,88	0,001*
	Vardır	64	62,10	
	Total	100		
İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	Yoktur	36	56,51	0,066
	Vardır	64	47,12	
	Total	100		
Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	Yoktur	36	41,83	0,006*
	Vardır	64	55,38	
	Total	100		
İlaç Kaynaklı Problem Sayısı	Yoktur	36	48,44	0,537
	Vardır	64	51,66	
	Total	100		

Devamı (Tablo 6-11)

Potansiyel Problem Sayısı (P)	Yoktur	36	49,06	0,653
	Vardır	64	51,31	
	Total	100		
Kronik Hastalık Sayısı	Yoktur	36	20,50	0,001*
	Vardır	64	67,38	
	Total	100		
Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı	Yoktur	36	18,83	0,001*
	Vardır	64	68,31	
	Total	100		
Eğitim Düzeyi	Yoktur	36	61,97	0,001*
	Vardır	64	44,05	
	Total	100		
MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	Yoktur	36	45,50	0,128
	Vardır	64	53,31	
	Total	100		

Mann-Whitney U; *P <0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

6.6. Modifiye Morisky Ölçeği Tedavi Bilgi Düzeyine Göre Çalışmanın Analizi

MMÖ'ye Göre Tedavi Bilgi Düzeyi grupları arasında aşağıdaki tabloda belirtilen değişkenler açısından çalışmanın farklı olup olmadığı analiz edilmiştir.

Buna göre aşağıdaki tablodan da görüleceği üzere Potansiyel Problem Sayısı (P), Kronik Hastalık Sayısı, Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı Tedavi Bilgi Düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Tablo 6-12 Tedavi Bilgi Düzeyi Gruplarına Göre Çalışmanın Analizi

Değişkenler	MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	N	Ortalama	P
Yaş	Düşük bilgi düzeyi	40	46,04	0,209
	Yüksek bilgi düzeyi	60	53,48	
	Total	100		
Geriatrı	Düşük bilgi düzeyi	40	46,00	0,107
	Yüksek bilgi düzeyi	60	53,50	
	Total	100		
Cinsiyet	Düşük bilgi düzeyi	40	51,50	0,717
	Yüksek bilgi düzeyi	60	49,83	
	Total	100		
Polifarmasi	Düşük bilgi düzeyi	40	46,00	0,128
	Yüksek bilgi düzeyi	60	53,50	
	Total	100		
Eğitim Düzeyi	Düşük bilgi düzeyi	40	46,55	0,194
	Yüksek bilgi düzeyi	60	53,13	
	Total	100		
Etken Madde	Düşük bilgi düzeyi	40	49,55	0,778
	Yüksek bilgi düzeyi	60	51,13	
	Total	100		
İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	Düşük bilgi düzeyi	40	51,66	0,699
	Yüksek bilgi düzeyi	60	49,73	
	Total	100		
Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	Düşük bilgi düzeyi	40	56,00	0,059
	Yüksek bilgi düzeyi	60	46,83	
	Total	100		
İlaç Kaynaklı Problem Sayısı	Düşük bilgi düzeyi	40	56,25	0,060
	Yüksek bilgi düzeyi	60	46,67	
	Total	100		
Potansiyel Problem Sayısı (P)	Düşük bilgi düzeyi	40	57,25	0,022*
	Yüksek bilgi düzeyi	60	46,00	
	Total	100		

Devamı (Tablo 6-12)

Değişkenler	MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	N	Ortalama	P
Kronik Hastalık Sayısı	Düşük bilgi düzeyi	40	41,18	0,007*
	Yüksek bilgi düzeyi	60	56,72	
	Total	100		
Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı	Düşük bilgi düzeyi	40	41,96	0,015*
	Yüksek bilgi düzeyi	60	56,19	
	Total	100		

Mann-Whitney U; *P <0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

6.7. Eğitim Düzeyine Göre Çalışmanın Analizi

Eğitim Düzeyi grupları arasında aşağıdaki tabloda belirtilen değişkenler açısından çalışmanın farklı olup olmadığı analiz edilmiştir.

Buna göre aşağıdaki tabloda da görüleceği üzere Yaş, Geriatri, Polifarmasi, Kronik Hastalık Sayısı ve Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı Eğitim Düzeyi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Tablo 6-13 Eğitim Düzeylerine Göre Çalışmanın Analizi

	Eğitim düzeyi	N	Ortalama	P
Yaş	Okur-yazar değil	13	74,31	0,001*
	İlkokul	64	54,54	
	Ortaokul	8	43,81	
	Lise	12	15,58	
	Üniversite	2	16,25	
	Yüksek lisans/Doktora	1	23,50	
	Total	100		
Geriatrı	Okur-yazar değil	13	66,77	0,006*
	İlkokul	64	52,41	
	Ortaokul	8	36,00	
	Lise	12	36,00	
	Üniversite	2	36,00	
	Yüksek lisans/Doktora	1	36,00	
	Total	100		
Cinsiyet	Okur-yazar değil	13	40,35	0,377
	İlkokul	64	51,34	
	Ortaokul	8	55,25	
	Lise	12	57,33	
	Üniversite	2	36,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	36,50	
	Total	100		
Polifarmasi	Okur-yazar değil	13	56,96	0,007*
	İlkokul	64	55,22	
	Ortaokul	8	37,25	
	Lise	12	35,17	
	Üniversite	2	18,50	
	Yüksek Lisans/Doktora	1	18,50	
	Total	100		

Devamı (Tablo 6-13)

	Eğitim düzeyi	N	Ortalama	P
Etken Madde	Okur-yazar değil	13	57,96	0,401
	İlkokul	64	49,23	
	Ortaokul	8	51,00	
	Lise	12	42,08	
	Üniversite	2	75,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	81,50	
	Total	100		
İlaç Seçim Kaynaklı Problem Sayısı (C1)	Okur-yazar değil	13	65,81	0,154
	İlkokul	64	49,54	
	Ortaokul	8	50,00	
	Lise	12	40,00	
	Üniversite	2	56,00	
	Yüksek lisans/Doktora	1	32,00	
	Total	100		
Hasta Kaynaklı Problem Sayısı (C7)	Okur-yazar değil	13	48,88	0,946
	İlkokul	64	51,47	
	Ortaokul	8	46,00	
	Lise	12	50,17	
	Üniversite	2	58,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	33,50	
	Total	100		
İlaç Kaynaklı Problem Sayısı	Okur-yazar değil	13	66,31	0,072
	İlkokul	64	50,06	
	Ortaokul	8	45,56	
	Lise	12	39,75	
	Üniversite	2	63,00	
	Yüksek lisans/Doktora	1	16,50	
	Total	100		

Devamı (Tablo 6-13)

	Eğitim düzeyi	N	Ortalama	P
MMÖ'ne Göre Tedavi Bilgi Düzeyi	Okur-yazar değil	13	47,42	0,545
	İlkokul	64	48,63	
	Ortaokul	8	64,25	
	Lise	12	53,83	
	Üniversite	2	45,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	70,50	
	Total	100		
Potansiyel Problem Sayısı (P)	Okur-yazar değil	13	53,12	0,495
	İlkokul	64	52,88	
	Ortaokul	8	43,50	
	Lise	12	43,50	
	Üniversite	2	43,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	18,50	
	Total	100		
Kronik Hastalık Sayısı	Okur-yazar değil	13	56,65	0,015*
	İlkokul	64	55,24	
	Ortaokul	8	46,94	
	Lise	12	30,42	
	Üniversite	2	12,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	12,50	
	Total	100		
Kronik Hastalıkta Kullanılan İlaç Sayısı	Okur-yazar değil	13	53,92	0,029*
	İlkokul	64	55,57	
	Ortaokul	8	45,94	
	Lise	12	32,29	
	Üniversite	2	12,50	
	Yüksek lisans/Doktora	1	12,50	
	Total	100		

*Kruskal-Wallis; *p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

7. TARTIŞMA

Proton pompa inhibitörleri (PPI), hem dünyada hem ülkemizde sıklıkla reçetelenen bir ilaç grubudur. 2012 yılı içerisinde, Türkiye’de 1 yılda toplam 31.342.307 adet, 1 ayda 2.576.080 adet, 1 günde 85.869 adet, PPI reçetesi yazılmıştır (1).

Çalışmamızı yaptığımız Saide Eczanesi’nde de PPI reçetesi sıklıkla karşılanmaktadır. Sıklıkla kullanılan bir ilaç grubu ile ilgili olası problemleri ve problemlerin nedenlerini saptadık. Saptadığımız problem nedenlerini; ilaç seçim kaynaklı (%56) ve hasta kaynaklı (%44) olmak üzere 2 grup altında toplayabiliriz.

İlaç kaynaklı problem sayısı hasta başına ortalama $0,75 \pm 0,575$ ‘tir. 100 hasta için toplam 75 adet ilaç kaynaklı problem saptanmıştır.6 hastada 1’den fazla (2 adet) problem tespit edilmiştir. 100 hastanın 31’inde hiç ilaç kaynaklı problem saptanmamıştır. Batuvitaje ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre hasta başına 0,54 ilaç kaynaklı problem saptamışlar (2).

Çalışmamızda ilaç seçim kaynaklı problem sayısı(C1), 42 olarak tespit edilmiştir. Bu problemlerin 26’sı kullanılan PPI grubu ilacın kılavuzlarda belirtilen endikasyonlarda kullanılmaması idi. 16 problem ise ilaç-ilaç etkileşimi ile ilgili idi. Hasta kaynaklı problem sayısı (C7) ise 33 olarak tespit edilmiştir. Bu problemlerin 5’i kontrolsüzce ilaç kullanımı nedeni, 28’i ise uygunsuz doz aralıkları ile kullanım nedeniidir.

Çalışmamızda 100 hastanın 26’sı PPI grubu ilacını kılavuzlara göre endikasyon dışı kullanılmaktadır. 26 hastanın 17’sinde hastanın bildiği bir teşhis yoktur. Bu 17 hastanın bir kısmında hekim endoskopi önermiş fakat hasta bu tetkiki yaptırmamıştır ya da hasta hiç hekime gitmeden ilaç kullanmaktadır. 17 hastanın tamamı mide şikayeti olduğunda PPI grubu ilacı aldığını söylemektedir. 5 hasta ise gastrit teşhisi aldığını söylemektedir, bu hastalardan 3’ünün endoskopi raporu

mevcuttur. Bu hastalar mide şikayetleri olduğunda ilaçlarını kullandıklarını ifade ettiler. 2 hasta çok ilaç kullandığı için doktorları tarafından PPI reçete edilmiş fakat hastaların kronik kullandığı ilaçlar arasında NSAİİ, kortikosteroid, antiagregan grubu ilaçlar bulunmamaktadır. 1 hasta ise uzun yıllardır (3 yıldan daha fazla) gastrit teşhisi ile PPI kullanmış, çalışmamız devam ederken safra kesesi ameliyatı olmuş ve tüm şikayetleri sona ermiş. 3 yıl boyunca doğru teşhisi alamadığı için gereksiz bir şekilde PPI kullanmıştır. 1 hasta ise safra kesesi taşı teşhisi ile PPI kullanmaktadır.

Çalışmamıza benzer şekilde, Batuvitage ve arkadaşları, İngiltere’de Singleton hastanesinde yaptıkları bir çalışmada, PPI kullanan 66 hastanın 36’sında güncel kılavuzlara göre endikasyon dışı kullanım olduğunu saptamışlar. Bu hastaların 22’sinin semptomsuz dispepside ve mevcut ya da potansiyel GI problem öyküsü olmadan, 5’inin gastrik veya duodenal ülser geçmişi olup, dispepsi öyküsü olmadan ve H. pylori testi yapılmadan, 4’ünün H. pylori tedavisi sonrası uzun dönem gereksiz, 3’ünün önemsiz bir sebep için, 2’sinin ise karın ağrısı için kullandıklarını saptamışlar (2).

Haroon ve arkadaşlarının İrlanda’da bir hastanede yaptığı çalışmaya göre, PPI kullanan 162 hastanın %45’inin ilaçlarını National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzlarına göre endikasyon dışı kullandıkları saptanmıştır (98).

Van Vliet ve arkadaşlarının, Hollanda’da 2 hastanede yaptığı bir çalışmaya göre, PPI kullanan hastaların %40’ının kılavuzlarda yer almayan endikasyon için PPI kullandığını saptamışlar. Çoğunlukla kortikosteroid kullanımı olan fakat eş zamanlı NSAİİ kullanımı olmayan hastalara reçete edildiğini saptamışlar (3).

Shafi ve arkadaşları, 2011 yılında Pakistanda bir hastanede 250 hasta ile PPI kullanımları hakkında görüşmüşler ve hastaların %51’inin British National Formulary (BNF) de tanımlı endikasyonlar için kullanmadıklarını saptamışlar (4).

İngiltere, İrlanda, Hollanda ve Pakistan’da yapılan çalışmalara bakıldığında, kılavuzlarda belirtilen endikasyonların dışında PPI kullanımının global bir problem olduğunu görüyoruz.

Çalışmamızda 100 hastanın 16’sında PPI grubu ilacı ile düzenli olarak kullandığı kronik ilaçları arasında etkileşim olduğu saptanmıştır. 14 hastada levotiroksin-PPI etkileşimi, 2 hastada ise klopidogrel-esomeprazol etkileşimi saptanmıştır.

Proton pompası inhibitörleri ile levotiroksinin birlikte alımı serum TSH düzeyini yükseltmektedir. Mide asitini azaltıcı ilaçlar ile levotiroksin eş zamanlı kullanılması gerekiyorsa 4 saat ara ile alınmalıdır (99). Bizim çalışmamızda ise 14 hasta levotiroksin ile PPI ilacını kahvaltıdan hemen önce birlikte kullandığını söylemiştir. Hastalara levotiroksini kahvaltıdan önce, PPI ilacını ise levotiroksin alımından 4 saat sonra almaları konusunda tavsiye verilmiştir.

Sachmechi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, bir grup hasta 2 ay boyunca PPI ve levotiroksin kullanmış diğer grup hasta ise sadece levotiroksin kullanmış. 2 ay sonundaki serum TSH düzeyleri ölçüldüğünde PPI ve levotiroksin kullanan grubun serum TSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselmiştir (100). Bu çalışma ilaç alım zamanlamasına bakılmadan yapılmıştır.

Çalışmamızda, 2 hastada esomeprazol-klopidogrel etkileşimi tespit ettik. Esomeprazol, klopidogrel’in etkisini hepatic enzim CYP2C19 enzim metabolizmasını etkileyerek azaltır (92). Klopidogrel kullanan hastaların aynı zamanda gastrik asit salınımının inhibice edici bir ilaç kullanmaları gerekiyorsa H2RA grubu bir ilaç ya da PPI kullanmaları gerekliyse pantoprazol kullanmalıdırlar (94).

Juurlink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre, akut miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş hastalarda CYP2C19 enzim inhibisyonu yapan omeprazol, lansoprazol ve rabeprazol ile klopidogrel’in eş zamanlı kullanımı tekrarlayan MI ile ilişkili bulunmuştur ve bu etkileşim pantoprazol tedavisi ile saptanmamıştır (93). Pantoprazol

dışındaki proton pompa inhibitörleri, CYPC19'u inhibe ederken, sadece pantoprazol CYPC19'u inhibe etmez. Bu nedenle klopidogrel ile pantoprazol arasında bir etkileşim yoktur (94).

Çalışmamızda 33 hastada hasta kaynaklı problem (C7) tespit edilmiştir. Bu hastalardan 5'i PPI grubu ilacı kontrolsüzce fazla kullanmıştır. Doktorlarının önerdiği sürenin dışına çıkıp uzun süre kullanmışlardır. Bu hastalardan 28'i ise düzenli kullanması gereken ilacını uygunsuz doz aralıkları ile almaktadır, genellikle şikayetleri olduğunda kullandıklarını belirtmişlerdir. Bu 28 hastada uyunç problemi vardır. Çalışmamızdaki uyunç problemi Modifiye Morisky Ölçeği ile tespit edilmiştir.

Belarus'ta Pimanov ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kronik olarak NSAİİ kullanan RA hastalarının PPI ile tedavide uyunçları araştırılmış ve sonuç olarak hastaların %63,3'ünün PPI grubu ilaçlarını düzenli kullanmadığını tespit edilmiştir (101). Çalışmamıza benzer şekilde uyunç problemi saptanmıştır. İsveç'te Henriksson ve arkadaşlarının kronik olarak NSAİİ kullanan hastaların PPI grubu ilaçlarını kullanırken uyunç düzeylerini araştırmış ve hastaların %26'sının uyunç düzeyinin diğer hastalara göre daha düşük olduğu saptamışlar (102).

Çalışmamızdaki uyunç problemi çoğunlukla NSAİİ kullanımına bağlı PPI kullanımı endikasyonunda hastaların ilaçlarını düzenli kullanmaması ile ilgilidir. Literatürde NSAİİ kullanan hastaların PPI grubu ilaçlarına olan uyunçları ile ilgili birçok çalışma vardır (101, 102). Bu endikasyonda PPI grubu ilacı düzenli kullanmamak ilerde NSAİİ ile ilişkili ülser komplikasyonuna neden olabilir. Bu açıdan serbest eczacılar, bu grup hastalara ilerde karşılaşılabilecekleri komplikasyonlar hakkında bilgi verip, ilaçlarını düzenli kullanmalarının önemini vurgulamalıdır.

Dal-Paz K ve arkadaşlarının İrlanda'da PPI kullanan 240 hasta ile yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre, 114 (%47,5) hastanın uyuncunun düşük olduğu ve genç hastaların yaşlı hastalara göre uyunçlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (103). Bu çalışma sonuçları bizim sonuçlarımız ile paralel değildir. Bizim çalışmamızda geriyatrik hastalarda, genç hastalara göre uyunç problemi daha fazla görülmüştür.

İrlanda'daki geriatrik hastaların eğitim düzeyinin çalışmamızdaki geriatrik hastalara göre daha yüksek olma olasılığı olduğundan bu farklılığın olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki 5 hasta ise PPI grubu ilacını kontrolsüzce fazla kullanmıştır, yani doktorlarının belirlediği süreyi aşmış ve daha uzun süre kullanmıştır. Bu sonucun hastaların eğitim seviyelerinin düşük olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Polifarmasi

Çalışmamızda 2 ya da daha fazla sayıda kronik ilaç kullanımını polifarmasi olarak değerlendirdik (96). Çalışmamızda 64 hastada polifarmasi durumu vardır.

Polifarmasi ile hasta kaynaklı problem sayısı (C7) arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,274$; $P=0,006$). Polifarmasi durumu hastaların PPI kullanımındaki uyumlarını negatif yönde etkilemiştir. Çok fazla kronik ilaç kullanan hastaların ilaçlarını kullanmayı unuttuklarını düşünüyoruz. Bu durumda hastaların uyumlarını artırmak için ilaç alım zamanlarını hatırlamaları için akıllı telefonlara kurulan ilaç hatırlatma uygulamalarından faydalanmaları tavsiye edilebilir. Eczanelerde satılan günlük ilaçlarını koyabilecekleri hap kapları satın alarak ilaç alımı unutma problemini çözebilirler.

Polifarmasi ile eğitim düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0,376$; $P=0,001$). Eğitim düzeyi arttıkça hastaların kronik olarak kullandığı ilaç sayısı azalmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde, İsveç'te Haider ve arkadaşları 600.000 üzerinde geriatrik hastanın ilaç kullanım bilgilerini incelemişler ve eğitim seviyesi düşükçe, polifarmasinin saptamışlar (104). Bu durumda eğitim seviyesi düşük olan kişilerin bilinçsiz olarak ilaç kullanma olasılığını düşünmekteyiz.

Polifarmasi ile kronik hastalık sayısı arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,763$; $P=0,001$). Kronik hastalık sayısı fazla olan hastalar, daha fazla

kronik ilaç kullanmaktadır, bu da polifarmasi durumuna neden olmaktadır. Kronik hastalık sayısı fazla olan hastalarda polifarmasi ile ilişkili ilaçla ilgili problem görülme olasılığı vardır. Bu sonuç beklenen bir sonuçtur. Kronik hastalık sayısı fazla olan kişiler her bir hastalığı için ilaç kullanır bu da polifarmasiye neden olabilir. Kronik hastalık sayısı fazla olan geriyatrik popülasyonda polifarmasi gözlenme olasılığı daha yüksektir.

Yaş

Çalışmamızdaki geriyatrik olmayan 71 bireyin yaş ortalaması 50,5; geriyatrik olan 29 bireyin yaş ortalaması ise 71,6'dır.

Yaş ile polifarmasi arasında pozitif yönde ilişkili ($r=0,565$; $P=0,001$) bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaş arttıkça, polifarmasi artmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde Bjerrum ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre de yaş arttıkça polifarmasinin arttığı sonucu bulunmuştur (105). Geriyatrik hasta grubunda polifarmasi ve buna bağlı ilaç yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri gözlemlenebilmektedir. Çalışmamızda 16 hastada ilaç-ilaç etkileşimi problemi saptanmıştır ve bu hastaların 7'si (%43,75), 65 yaş üzerindedir.

Cinsiyet

Çalışmamıza 72 kadın, 28 erkek hasta katılmıştır. Kadınlarda ilaç kaynaklı problem sayısı ile bir korelasyon saptanmıştır ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=-0,311$; $P=0,002$). Kadınlarda ilaç seçim kaynaklı problem (C1) daha yüksek bulunmuştur. Pirinçci ve arkadaşlarının Elazığ Tıp Fakültesi'nde çalışan hemşirelere uyguladığı anket sonuçlarına göre, kadınların hekime danışmadan ilaç kullanma oranları erkeklere göre daha fazla bulunmuştur (106). Bu çalışmadan yola çıkarak çalışmamızdaki kadın hastalarda daha fazla ilaç seçim kaynaklı problem saptanmasının nedeninin kadın hastaların hekime danışmadan ilaç kullanmış olma olasılığının olabileceğini düşünmekteyiz.

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre tedavi bilgi düzeyi ile potansiyel problem sayısı arasında negatif yönde ilişkili olduğu ($r=0,23$; $P=0,022$) ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Hastaların tedavileri ve hastalıkları hakkındaki bilgi düzeyleri arttıkça potansiyel problem sayısı azalmaktadır. Bu sebeple serbest eczanelerde hastalara hastalıkları ve ilaçları ile ilgili broşürler hazırlanıp verilebilir. Türk Eczacılar Birliği rehber eczanem projesi ile serbest eczanelerde hasta kaydı tutup hastaları ilaçları ile ilgili bilinçlendirmek için eczacılara eğitim vermektedir. Bu proje kapsamında ülkemizde ilaçla ilgili problemler ilerleyen dönemlerde daha aza indirilebilir.

İlaç Etken Maddesi

Çalışmamızda 38 hasta pantoprazol, 32 hasta lansoprazol, 22 hasta esomeprazol ve 8 hastada rabeprazol kullanmaktadır. Çalışmamızda, ilaç etken maddesi ile ilaçla ilgili problem sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Türkiye'de pantoprazol grubu ilacın fiyatı diğerlerine göre daha ekonomiktir. Ayrıca pantoprazol, diğer PPI'lerine göre daha az ilaç-ilaç etkileşim problemine neden olmaktadır. Çalışmamızda da en fazla pantoprazol grubu PPI kullanıldığı saptanmıştır. Bu sonuç farmakoekonomik açıdan olumludur.

Omeprazol kullanımında ilaç-ilaç etkileşimleri çok fazla görülmektedir. Örneğin, Lozano ve arkadaşları geriatrik hastalarda omeprazol ve sitalopram etkileşimini incelemişler ve bu hastalarda ciddi kardiyak aritmeye neden olabilecek QT uzaması saptamışlar (107). Omeprazol, bu gibi ciddi etkileşimlere neden olabileceği için diğer PPI grubu ilaçları tercih etmenin daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda da omeprazol kullanan hasta bulunmamaktadır. Bu sonuç hekimlerin öncelikli olarak omeprazolü tercih etmediğini gösteriyor. Bu da ilaçla ilgili problem oluşmaması açısından pozitif bir durumdur.

Japonya’da reflü hastalarıyla yapılan bir çalışmada rabeprazol ile tedavide CYP2C19 polimorfizminin tedavi etkinliğini değiştirmediği görülmüştür (21). İran’da yapılan bir başka çalışmaya göre ise özofajit tedavisi için omeprazol alan hastalarda tedavi etkinliği CYP2C19 polimorfizmden etkilendiği görülmüştür (22). Bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak CYP2C19 polimorfizmine bağlı kişiden kişiye PPI etkinlik farklılığı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden rabeprazol kullanımı CYP2C19 polimorfizmi görülme ihtimali düşünülerek öncelikli olarak tercih edilebilir.

NSAİİ ilişkili ülser komplikasyonundan korunmak için kılavuzlarda PPI ya da misoprostol önerilmektedir. Fakat misoprostolün çok fazla yan etkisi olduğu için öncelikli olarak PPI tercih edilmektedir. COX2 inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri NSAİİ’lara göre daha az olmasına karşın kardiyovasküler yan etkileri göz önünde bulundurularak yüksek riskli kardiyovasküler hastalarda tercih edilmemelidir.

Rostom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NSAİİ’ye bağlı oluşabilecek ülser komplikasyonunu önlemek için PPI kullanımının etkili ve de misoprostol kullanımına göre daha iyi tolere edilebilir olduğu saptanmıştır (108). Hawkay ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise omeprazol ve misoprostol’ün etkinliği benzer bulunmuş fakat Rostom ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi omeprazol, misoprostole göre daha iyi tolere edilebilir bulunmuştur (109). Ayrıca FDA, hamile kadınlarda misoprostol kullanımının rahim kasılması yaparak düşüklere neden olabileceği, rahim yırtılması ve anne ölümlerine neden olabileceği konusunda uyarı yayınlamıştır (<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/misoprostol-marketed-cytotec-information>. Erişim tarihi: 3 Mayıs 2019).

Literatürdeki bilgilere göre proton pompa inhibitörleri ve misoprostol’ün etkinlikleri benzerdir fakat misoprostol ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu sebeple NSAİİ kullanımına bağlı oluşabilecek ülser komplikasyonunu önlemek için proton pompa inhibitörü kullanımı daha güvenilirdir. Ülkemizde de misoprostol

içerikli ilaçlar serbest eczanelerden verilmemektedir, yalnızca hastane eczanelerinden verilmektedir.



8. SONUÇ

Çalışmamız dünyada ve ülkemizde sıklıkla kullanılan PPI grubu ilaç kullanan hastaların ilaçla ilgili olası problemlerini ve bu problemlerin nedenlerini saptamak amacıyla yapılmıştır. PPI'lerinin kısa dönem kullanımları son derece güvenli olmalarına rağmen uzun dönem kullanımlarında ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda PPI kullanım endikasyonu olmadan PPI kullanan hasta oranımız %26'dır ve bu hastalar çoğunlukla uzun dönem PPI kullanmaktadır. Olası yan etkiler düşünüldüğünde bu hastaların hekim kontrolünde gastrik asiti azaltan alternatif başka bir ilaca geçiş yapmalarının daha akılcı olduğunu düşünmekteyiz. Saptadığımız bir diğer problemde ilaç-ilaç etkileşimleri olmuştur. İlaç-ilaç etkileşimleri problemi özellikle çok ilaç kullanan geriatric hasta grubunda görülebilmektedir. Bu sebeple PPI grubu ilaç kullanan hastaların kronik olarak kullandığı ilaçları serbest eczacılar tarafından değerlendirilmeli ve olası etkileşim tespit edildiğinde hasta uyarılmalıdır. Çalışmamızda saptadığımız bir diğer problem ise, hastaların tedaviye uyunç problemidir. Hastaların %28'inde uyunç problemi tespit edilmiştir. Bu problemi çözmek için hastalara, hastalıkları ve ilaç tedavileri ile ilgili bilgi vermek gerekmektedir.

Çalışmamızda PPI ile ilgili olası problem ve nedenlerini saptadık fakat hastaların mevcut tedavisine müdahalede bulunmadık, bunun nedeni ise ülkemizde mevcut mevzuata göre eczacının yetkilerinin kısıtlılığıdır. Çalışmamız, Türkiye'de serbest eczanede PPI'leri ilgili problem ve nedenlerini saptamaya yönelik yapılmış ilk çalışmadır. Bu konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak proton pompa inhibitörleri kısa süreli kullanımda güvenli iken uzun süreli kullanımlarda ciddi yan etki oluşturma olasılıkları vardır, bu sebeple uzun dönem PPI tedavisi alması gereken hastalar ve/veya kontrolsüzce hekim tavsiyesi dışında uzun dönem kullanan hastaların yan etkilerin neler olduğu hakkında bilinçlenmesi gerekmektedir. Hasta uyuncunu artırmak için eczacılar tarafından hastalara tedavileri ve ilaçları ile ilgili eğitim verilmesi gerekliliğini düşünmekteyiz.

İlaç seçim kaynaklı problemleri çözmek için, hekimlerin güncel kılavuzlara uygun ilaçları tercih etmeleri için hekimlere yönelik eğitimlerin düzenlenmesini ve ilaç-ilaç etkileşimlerini tespit etmek için serbest eczacılara PPI ile ilgili olası problemler konusunda eğitimlerin düzenlenmesini önermekteyiz.



9. KAYNAKLAR

1. Uygun A. Uzun süre proton pompa inhibitörü (PPI) kullanılırsa, Hangi PPI tercih edilmelidir? Nelere dikkat edilmelidir? Güncel gastroenteroloji. 2013;17(1):46.
2. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J. 2007;83:66–68.
3. Van Vliet EP, Otten HJ, Rudolphus A, Knoester PD, Hoogsteden HC, Kuipers EJ, et al. Inappropriate prescription of proton pump inhibitors on two pulmonary medicine wards. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2008; 20:608–612.
4. Shafi S, Soomro R, Abbas SZ. Proton pump inhibitors – over-prescribed in a rural community? Pak J Med Sci. 2011;27(2):300-302.
5. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH. Eds. SleisengerFordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998; 620-678.
6. Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenirliliği konusundaki yeni bilimsel veriler. Güncel gastroenteroloji. 2016;20:2.
7. Jianu CS, Lange OS, Viset T, Qvigstad G, Martinsen TC, Fougner R, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. Scand J Gastroenterol. 2012;47:64-67.
8. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørđal O, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:644-649.
9. Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Reviews. Farmakoloji, p.327. 3.baskı, Çeviren: Onat F, Gören Z, Karaalp A, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., İstanbul, 2006.
10. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. Drugs. 1994;48:404-430.

11. Prichard PJ, Walt RP, Kitchingman GK, Somerville KW, Longman MJ, Williams J, et al. Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;24:543.
12. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Jan;19(1):25-35.
13. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician.* 2002;66(2):273-280.
14. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MD, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut.* 1984;25:957- 964.
15. Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang YX. Proton Pump Inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract.* 2012;66:582-91.
16. Hershcovici T, Jha LK, Fass R. Dexlansoprazole MR: a review. *Ann Med.* 2011;43:366–374.
17. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(Suppl 2):2–8.
18. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2011;12:873–888.
19. Williams MP, Pounder RE, Review article: the pharmacology of rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(3):3-10.
20. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005 Jun;20(3):153-167.
21. Yamano HO, Matsushita HO, Yanagiwara S. Plasma concentration of rabeprazole after 8 week administration in gastroesophageal reflux disease patients and intragastric pH elevation. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(4):534-540.
22. Zendehsel N, Biramijamal F, Hossein-Nezhad A, Zendehdel N, Sarie H, Doughaiemoghaddam M, et al. Role of cytochrome P450C19 genetic polymorphisms in the therapeutic efficacy of omeprazole in Iranian patients with erosive refluxesophagitis. *Arc. Iran. Med.* 2010;13(5):406-412.

23. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017;51(6):467-478.
24. Bozbaş A, Avşar E. Gastroözofajial reflü hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*. 2004;2(3):190-193.
25. Calvet X, Villoria A. Esophageal diseases: gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:26-34.
26. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2002;122:1569-1591
27. Brown LM, Devessa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:235-256.
28. Scott L Freidman, Keneth R McQuaid. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. Güneş kitabevi, Gönen, 2. baskı, 2007:323-325.
29. Peker GC, Peptik ülser hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2011;2(3):9-1887.
30. Graham DY. Complication of peptic ulcer. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. Eds. *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia, Saunders 2000; 678-679.
31. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(3):728-738.
32. Chan FK, Hung LCT, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib vs. diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127: 1038 – 1043.
33. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind randomized trial. *Lancet*. 2007;369:1621-1626.
34. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000; 284:1247-1255.

35. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapira D, Burgas-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-1528.
36. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:241-249.
37. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;162:160-175.
38. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:701-710.
39. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:1095-1105.
40. Goldstein JL, Kivitz AJ, Verburg KM, Recker DP, Palmer RC, Kent JD. A comparison of the upper gastrointestinal mucosa effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. *Aliment Pharmacol.* 2003;18:125-132.
41. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2037-2046.
42. Chan FK. Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30:937-952.
43. Bazzoli F, DeLuca L, Graham DY. Helicobacter pylori infection and the use of NSAIDs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:775-785.
44. Özden A. Hp'nin 30. Yılı (1983-2013) Helicobacter pylori eradikasyonunda proton pompa inhibitörlerinin yarattığı mucize! *Güncel gastroenteroloji.* 17/2,2013.

45. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112:212–238.
46. Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, Pence BW, Mayo AJ, Nicholson BP, et al. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection: no role for proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2011;124:276.
47. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2018;98:4.
48. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047.
49. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1011.
50. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:45.
51. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivalli N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37:1237.
52. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:112.
53. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994;120:211.
54. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435.
55. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009;(Suppl. 2): S104-105.

56. Hutchinson C, Geissler Ca, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2007;56:1291.
57. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2349.
58. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther*. 2012;19:185.
59. Lam JR, Schneider JL, Qusenberry CP, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152:821.
60. Miret S, Simpson RJ, Mckie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:283-301.
61. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992;6:399-406.
62. Sharma VR, Brannon MA, Carlos EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J*. 2004;97:887.
63. Jo Y, Park E, Ahn SB, Jo YK, Son B, Kim SH, Park YS, Kim HJ. A Proton pump inhibitor's effect on bone metabolism mediated by osteoclast action in old age: A prospective randomized study. *Gut Liver*. 2015;9(5):607-614.
64. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1986;38:123.
65. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺ K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int*. 1993;53:21.
66. SL Grey. *Archives of Internal Medicine*, Vol.179, No:9, May 10, 2010.
67. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian J Nephrol*. 2013;23:304.
68. Ra A, Tobe SW. Acute intersitial nephritis due to pantoprazole. *Ann Pharmacother*. 2004;38:41.
69. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:597.

70. Muriithi AK, LEung N, Valeri Am, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis,1993-2011:a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:558.
71. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153.
72. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chong AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238.
73. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Liu YC, Lee IM, Yang CY. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:745.
74. Gooch K, Culleton Bf, Manns BJ, Zhong J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007;120:280.
75. Aggarwal N. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with proton pump inhibitors. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3:145.
76. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Longe C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry clin Neurosci.* 2015;265:419.
77. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maiver W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. *JAMA Neurol.* 2016; epub.
78. Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, Khalili H, Ngujen LH, Grodstein F, et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. *Gastroenterology.* 2017;153:971.
79. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:1426.
80. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1969.
81. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2008;149:391.

82. Eom CS, Jeon Cy, LIm JW, Cho EG, Park SM, Lee KS, et al. Use of acid-suppressive drugs and the risk of pneumonia: a systematic review an meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:310.
83. Jena AB, Sun E, Goldman DP. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2013;28:223.
84. Freedberg DE, Abrams JA. Does confounding explain the association between PPI and clostridium difficile-related diarrhea? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:278.
85. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, Pogson Z, Smith CJ, Gibson JE. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:29.
86. Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durond M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for commnity-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-anlysis. *Gut*. 2014;63:552.
87. Freston JW. Omeprazole, hypergastinemia and gastric carcinoid tumors. *Ann Intern Med*. 1994;121:232.
88. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med*. 1996;334:1018.
89. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology*. 1999;117:319.
90. Reimer C. Proton -pump inhibitör therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009;137:80.
91. McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton -pump inhibitör therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. 2009;137:20.
92. Mössner J. The indications, applications and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(27-28):477-483.

93. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:713-8.
94. Wei CL, Paul AG. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180:699-700.
95. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. 2000;118:9.
96. Veehof LJG, Meyboom-De Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Polypharmacy in the elderly-a literature review. *Eur J Gen Pract*. 2000;6(3):98-106.
97. Vural B, Acar ÖT, Topsever P, TM Filiz. Modifiye Morisky Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik Güvenilirlik Çalışması. *The Journal of Turkish Family Physician*. 1999;3(4):17-20.
98. Haroon M, Yasin F, Gardazi SK, Adeeb F, Walker F. Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study. *JRSM Short Rep*. 2013;4(8): 2042533313497183.
99. Synthroid® [package insert]. North Chicago, Ill: Abbott Laboratories;2008.
100. Sachmechi I, Reich D, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim P. Effect of Proton Pump Inhibitors on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Level in Euthyroid Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism. *Endocrine Practice*. 2007;13(4):345-349.
101. Pimanov SI, Marenko EV, Dikareva EA. Adherence with proton pump inhibitor therapy, by continuously taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ter Arkh*. 2015;87(4):58-61.
102. Henriksson K, From J, Stratelis G. Patient-reported adherence to coprescribed proton pump inhibitor gastroprotection in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Patient Prefer Adherence*. 2014;18(8):1611-17.
103. Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Elsig JN, Barbuti R, Quigley EM. Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2012;25(2):107-13.

104. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):62-69.
105. Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(3):197-202.
106. Pirinçci E, Bozan T. Bir Üniversite Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Akılcı İlaç Kullanım Durumları. *Fırat Tıp Dergisi.* 2016;21(3):129-136.
107. Lozano R, Bibian C, Quilez RM, Gil J, Constante Y, Garcia-Arilla E. Clinical relevance of the (S)-citalopram–omeprazole interaction in geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(6):1086-1087.
108. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002296.
109. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannel AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(11):727-734.

10. EKLER

EK 1. İlaçla İlgili Sorunlar-Veri Toplama Formu

İLAÇLA İLGİLİ SORUNLAR-VERİ TOPLAMA FORMU

(PCNE V8.02 Sınıflandırması kullanılmıştır.)

Hasta Numarası :

Hasta Adı :

Hasta Yaşı : Erkek Kadın

Hasta Eğitim Durumu

İlkokul Ortaokul Lise Üniversite Yüksek lisans/Doktora

Kullandığı PPI Grubu İlacın Etken Maddesi (ATC Kodu) :

Problem Kimin Tarafından Tespit Edildi : Eczacı Doktor Hasta

Tarih :/...../.....

Problem Tipi (Sadece 1 Şık İşaretleyin)

Olası problem

Var olan problem

P1. Tedavinin Etkililiği

P1.1 İlaç tedavisi etkili olmamış

P1.2 İlaç tedavisinin etkisi istenilen düzeyde değil

P1.3 Tedavi edilmeyen endikasyon veya semptom

P2. Advers Reaksiyonlar

P2.1 Advers ilaç olayı oluşmuş veya oluşma ihtimali vardır

P3. Diğer

- P3.1 İlaç tedavisi olması gerekenden pahalı
- P3.2 Gereksiz ilaç tedavisi
- P3.3 Net olmayan sorun/şikayet. Daha ileri düzeyde açıklama gerekli (bu şıkkı yalnızca diğer seçenekler geçersizse işaretleyin.)

Nedenler (En Fazla 3 Şık İşaretleyin)

C1.İlaç Seçimi

- C1.1 Klavuzlara göre uygun olmayan ilaç seçilmiş
- C1.2 Klavuzlara göre uygun olmayan kontrandike ilaç seçilmiş
- C1.3 İlaç için endikasyon yok
- C1.4 İlaçların veya ilaçlar ve besinlerin uygun olmayan kombinasyonu var
- C1.5 Terapötik grup veya etken maddenin uygun olmayan tekrarı yapılmış
- C1.6 Mevcut endikasyona rağmen ilaç tedavisi olmamış
- C1.7 Endikasyon için çok sayıda ilaç reçete edilmiş

C2. Dozaj Formu

- C2.1 Uygun olmayan dozaj formu

C3. Doz Seçimi

- C3.1 İlaç dozu çok düşük
- C3.2 İlaç dozu çok yüksek
- C3.3 Doz rejimi yeterli sıklıkta değil
- C3.4 Doz rejimi çok sık
- C3.5 Doz ayarlaması talimatları yanlış, anlaşılmaz veya kayıp

C4. Tedavi Süresi

- C4.1 Tedavi süresi çok kısa
- C4.2 Tedavi süresi çok uzun

C5. Lojistik

- C5.1 Reçetelenen ilaç temin edilemiyor

- C5.2 Reçeteleme hatası var (gerekli bilgi eksik)
- C5.3 Yanlış ilaç veya doz tavsiye edilmiş. (OTC)
- C5.4 Yanlış ilaç sunulmuş

C6. İlaç Kullanım Süreci

- C6.1 Uygulama ve/veya doz aralıklarının zamanlaması uygun değil
- C6.2 İlaç gerektiğinden az kullanılıyor
- C6.3 İlaç gerektiğinden fazla kullanılıyor
- C6.4 İlaç hiç kullanılmıyor
- C6.5 Yanlış ilaç kullanılıyor
- C6.6 İlaç suistimali var (aşırı kullanım söz konusu)

C7. Hasta

- C7.1 Hasta reçetede belirtilen dozdan daha az dozda ilaç kullanıyor ya da hiç kullanmıyor.
- C7.2 Hasta reçetelerde belirtilen dozdan fazla dozda ilaç kullanıyor
- C7.3 Kontrolsüz fazla kullanım mevcut
- C7.4 Hasta gereksiz ilaç kullanıyor
- C7.5 Hasta ilaçla etkileşen besin alıyor
- C7.6 Hasta ilacı uygunsuz koşulda saklıyor
- C7.7 Uygunsuz doz aralıkları ve ilaç alım zamanlaması
- C7.8 Hasta yanlış yoldan ilacını alıyor
- C7.9 Hasta ilacı tarif edildiği şekilde kullanamıyor

C8. Diğer

- C8.1 Cevapsız veya uygunsuz sonuç ortaya çıkmış
- C8.2 Diğer neden (neden belirtin);
- C8.3 Belli bir neden yok

EK 2. Modifiye Morisky Ölçeği

MODİFİYE MORİSKY ÖLÇEĞİ

Soru	Motivasyon	Bilgi
1. İlacınızı/ilaçlarınızı almayı unuttuğunuz olur mu?	Evet (0) Hayır (1)	
2. İlacınızı/ilaçlarınızı zamanında almaya dikkat eder misiniz?	Evet (1) Hayır (0)	
3. Kendinizi iyi hissettiğinizde ilaçlarınızı almayı bıraktığınız oldu mu?		Evet (0) Hayır (1)
4. Bazen kendinizi kötü hissettiğinizde bunun ilaca bağlı olduğunu düşünüp ilacı almayı kestiğiniz oldu mu?		Evet (0) Hayır (1)
5. İlaç almanızın uzun dönem yararlarını biliyor musunuz?		Evet (1) Hayır (0)
6. Bazen zamanı geldiği halde ilaçlarınızı yazdırmayı unuttuğunuz oluyor mu?	Evet (0) Hayır (1)	
Toplam Puan	0-2 Düşük motivasyon 2-3 Yüksek motivasyon	0-2 Düşük bilgi düzeyi 2-3 Yüksek bilgi düzeyi

11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.44134
Konu : Etik Kurulu Kararı

08/10/2018

Sayın Saide AYANOĞLU

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "İstanbul Kartal Bölgesindeki Bir Eczaneye Müracat Eden Hastaların Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Değerlendirilmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 08.10.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 7CD6167CX9 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İstanbul Kartal Bölgesindeki Bir Eczaneye Müracet Eden Hastaların Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Saide Ayanoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Eczacı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 529	Tarih: 05/10/2018		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlkur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Saide	Soyadı	Ayanoğlu
Doğum Yeri	Ankara	Doğum Tarihi	10.04.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	35656048984
E-mail	saideeczanesi@gmail.com	Tel	0505 657 0980

Eğitim Düzey

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2007
Lise	Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczane sahibi ve mesul müdürü	Saide Eczanesi/İstanbul	2011-
Eczane sahibi ve mesul müdürü	Dağkent Eczanesi/Bolu	2007-2011

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok İyi	Orta	İyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	72,18	70,09	60,19

Bilgisayar Bilgisi Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.