

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

BİRİNCİ BASAMAKTA UYGUNSUZ PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN KULLANIMININ AZALTILMASI: RANDOMİZE EĞİTİM MÜDAHALE ÇALIŞMASI

DR. MELTEM ÇAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. SERAP SALİHA ÇİFÇİLİ

İSTANBUL 2023

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANA BİLİM DALI

BİRİNCİ BASAMAKTA PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN UYGUNSUZ KULLANIMININ AZALTILMASI: RANDOMİZE EĞİTİM MÜDAHALE ÇALIŞMASI

DR. MELTEM ÇAVAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. SERAP SALİHA ÇİFÇİLİ

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez sürecimde destek ve anlayışını hissettiğim, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli hocam ve tez danışmanım **Sayın Prof. Dr. Saliha Serap Çifçili'ye;**

Her birinden mesleki ve bilimsel birçok şey öğrendiğim saygıdeğer hocalarım **Sayın Prof. Dr. Gülru Pemra Cöbek Ünalan'a, Sayın Prof. Dr. Arzu Uzuner'e, Sayın Prof. Dr. Mehmet Akman'a, Sayın Prof.Dr. Memnune Çiğdem Apaydın Kaya'ya, Dr.Öğretim üyesi Ülkü Sur Ünal'a, Dr. Öğretim üyesi Buğu Usanma Koban'a**

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babama **İnci ve Deniz Çavaş'a**

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Meltem ÇAVAŞ
İSTANBUL, 2024

ÖZET

Birinci Basamakta Pompa İnhibitörünün Uygunsuz Kullanımının Azaltılmaya Çalışılması: Randomize Eğitim Müdahale Çalışması

Giriş: Türkiye'de ve Dünya'da uygunsuz ilaç kullanım sıklığı artmaktadır. En sık kullanılan ilaçlar arasında proton pompa inhibitörleri (PPİ) ilk sıralarda yer almaktadır. Uygunsuz PPİ kullanımının azaltılmasında eğitim müdahalesinin önemli rol olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; özelikle reçete talebinin en fazla ve hekim-hasta iletişimin en yüksek olduğu birinci basamakta eğitim müdahalesi yolu ile uygunsuz PPİ kullanımını azaltmaktır.

Yöntem: Bu araştırma randomize klinik eğitim müdahalesi çalışması olarak yapılmıştır. İstanbul Tuzla Aydınlı Eğitim ve Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı hastalar randomize kontrol ve müdahale gruplarına ayrılmıştır. Müdahale ve kontrol grupları %95 güven aralığında %80 güçle yapılan örneklem hesabına göre her grupta en az 30'ar katılımcı olacak şekilde uygunsuz PPİ kullanan toplam 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Müdahale grubundaki katılımcılara araştırmacı tarafından on iki haftalık süre boyunca ayda bir (yüz-yüze ve telefon ile) takip edilmiştir. İzlem aralarında PPİ kullanım durumu sorgulanmış, kişiye özel eğitimler verilmiştir. Uygunsuz PPİ kullanımında yazılı ve sözlü eğitimler uygulanmıştır. Kontrol grubundaki katılımcılara normal klinik muayene sırasında PPİ bırakılması tavsiye edilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması müdahale grubunda 53,7 ± 12,7, kontrol grubunda ise 54,41 ± 10,95'tir. Katılımcıların %72,6'sı kadın, %17,4'ü erkektir. Takip sırasında müdahale grubunun %64,5'u önerilen yaşam tarzı değişiklerini, %77,4 ise ilaç önerilerini uygulamıştır. Araştırma sonunda PPİ kullanım alışkanlıkları sorgulandığında müdahale grubunun %74,2'si, kontrol grubunun ise %36,7'si PPİ ilacını bırakmıştır. PPİ uygunsuz kullanımının azaltılmaya çalışılmasında müdahale

grubu ile kontrol grubu arasında eğitim müdahalesi açısından istatiksel anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda uzun süreli, uygunsuz PPİ kullanan hastalara yüz yüze verilen kısa eğitim ve hastanın özeliklerine göre PPİ'ların kademeli azaltılması veya doğrudan kesilmesinin etkin olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Uygunsuz Proton Pompa İnhibitör Kullanımı, Birinci Basamak, Eğitim Müdahalesi.

ABSTRACT

Reduce inappropriate Proton Pump inhibitor Use in Primary Care: A Randomized Education intervention Study

Background: The frequency of inappropriate drug use is increasing in Turkey and the world. Proton pump inhibitors (PPI) are among the most commonly used drugs. Educational intervention is thought to play an important role in reducing inappropriate ppı use. The aim of this study is to reduce inappropriate ppı use through educational intervention, especially in primary care, where prescription demand is the highest and physician-patient communication is the highest.

Method: This study was a randomized clinical educational intervention study. Paticipants enrolled in İstanbul Tuzla Aydınlı Family Health Center were randomly divided into control and intervention groups. A total of 62 patients using inappropriate ppıs were included in the study, with at least 30 participants in each group according to the sampling calculation made with 80% power at 95% confidence interval. Participants in the intervention group were followed up by the researcher once a month (face-to-face and by telephone) for a period of twelve weeks. During the follow-up intervals, the status of ppı use was questioned and personalized trainings were given. İn case of inappropriate ppı use, written and verbal trainings were applied. Participants in the control group were advised to discontinue ppı during normal clinical examination.

Results: The mean age of the participants was 53.7 ± 12.7 years in the intervention group and 54.41 ± 10.95 years in the control group. 72.6% of the participants were female and 17.4% were male. During follow-up, 64.5% of the intervention group followed the recommended lifestyle changes and 77.4% followed the medication recommendations. At the end of the study, 74.2% of the intervention group and 36.7% of the control group stopped taking PPI medication. There was a statistically

significant difference between the educational intervention and PPI discontinuation ($p<0.05$).

Conclusion: In our study, short face-to-face education and gradual reduction or direct discontinuation of PPIs according to the patient's characteristics were found to be effective in patients with long-term, inappropriate PPI use.

Key words:İnappropiate Proton pump inhibitors, Primer care, Education,

KISALTMALAR DİZİNİ

PPİ: Proton Pompa İnhibitörleri

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

NSAİİ: Non-steroidal Antiinflamatuvar

ZES: Zollinger Ellison Sendromu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1-PPİ Jenerikleri 9
Tablo 2: Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin gruplara dağılımı 29
Tablo 3: Katılımcıların yaş özellikleri 29
Tablo 4:Katılımcıların alışkanlıkları 30
Tablo 5-Katılımcıların hastalıkları 31
Tablo 6-Katılımcıların kullandığı ilaçlar 31
Tablo 7:PPİ kullanım özellikleri 32
Tablo 8-PPİ bırakma yöntemleri 33
Tablo 9-PPİ tedavi sürecinde karşılaşılan durumlar 33
Tablo 10- Katılımcıları PPİ'nin yan etkileri hakkında bilgisi 34
Tablo 11- Katılımcıların endoskopik inceleme geçmişi 34
Tablo 12-Yaşam tarzı değişiklikleri takip/4.haftada takip 36
Tablo 13-Takip süresi sonunda PPİ kullanımı 37

Şekil 1-PPİ Uzun Dönem Yan Etkileri 15
Şekil 2: Katılımcıların takip süreci 35
Şekil 3: Çalışma süresince PPİ kullanan katılımcı sayıları 37

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ I
ÖZET II
ABSTRACT IV
KISALTMALAR DİZİNİ VI
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ VII
İÇİNDEKİLER VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.1. Uygunsuz İlaç Kullanımı 2
2.2. Uygunsuz İlaç Kullanımının Önlenmesi 4
2.4. Uygunsuz PPİ Kullanımı 5
2.5. Proton Pompa İnhibitörlerinin Özellikleri 8
2.6. Proton Pompa İnhibitörlerinin Jenerikleri 9
2.7. Proton Pompa İnhibitörlerinin Klinik Kullanımları 10
2.7.1. Gastroözafajiyal Reflü Hastalığı 10
2.7.2. Peptik Ülser Hastalığı 11
2.7.3. Zollinger Ellison Sendromu 13
2.7.4. Barret Özafagus 13
2.7.5 Gastrointestinal Kanamalarında Profilaksi 13
2.8. PPİ'ların Yan Etkileri 14
2.8.1 Böbrek Fonksiyon Bozuklukları 15
2.8.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlar 16
2.8.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonları 16
2.8.4. Gastrointestinal Maligniteler 16
2.8.5. Karaciğer Fonksiyon Bozuklukları 17
2.8.6. Fraktür Riski 17

2.8.7. Demans 18
2.8.8. Kardiyovasküler Bozukluklar 18
2.8.9. Emilim Bozuklukları 19
2.9 Uygunsuz PPİ Kullanımı Azaltma Yöntemleri 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Araştırmanın Modeli 23
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 23
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi 23
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri 24
3.5. Verilerin Toplanması 24
3.5.1. Veri Toplama Araçları 24
3.5.2. Hastanın Gruplara Randomizasyonu 25
3.5.3.Müdahale Grubu 25
3.5.4. Kontrol grubu 26
3.6. Veri Analizi 27
3.7. Araştırma Etik Kurul Başvurusu 27
4.BULGULAR 28
4.1. Tanımlayıcı Bulgular 28
4.1.1. Demografik Özellikler 28
4.1.2. Katılımcıların alışkanlıkları 30
4.1.3. Katılımcıların sağlık özgeçmişleri 30
4.1.4. PPİ Kullanımına İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler 32
4.1.5. Müdahale sonrası grupların PPİ kullanımı açısından karşılaştırılması 35
4.2. Çalışma Sonu Kontrol ve Müdahale grubu karşılaştırılması 37
5.TARTIŞMA 38
5.1. Çalışmanın Sınırlıkları ve Güçlü Yanları 43

5.2. Sonuç ve Öneriler 44

6.KAYNAKÇA 45

7.EKLER 59

EK-1- İlk değerlendirme formu 59

EK-2- Takip formu 60

EK-3- Eğitim broşürü 60

EK-4- Etik Kurul başvurusu 62

Ek-5-Gönüllü onam formu 63

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uygunsuz ilaç kullanımı, doğru endikasyon olmadan ilaç kullanımı veya doğru endikasyon ile ancak uygun süre veya uygun dozda olmayan ilaç kullanımı olarak tanımlanmaktadır.(1) Uygunsuz ilaç kullanımı birçok olumsuz sonuca yol açmaktadır. Sağlık harcamalarının, ilaca bağlı yan etkilerin ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin görülme sıklığının artmasına yol açmaktadır.(2)

Ülkemizde birinci basamak sağlık merkezlerinde uygunsuz ilaç talebi ile sık karşılaşılmakta, birinci basamak hekimleri ile yapılan çalışmalarda bu talepler önemli bir sorun olarak dile getirilmektedir. 2013-2016 yılları arasında birinci basamaktaki hekimler tarafından elektronik sistemde yazılan 51.335.821 reçetede toplam 1.457.034.275 kalem ilaç reçete edildiği görülmüştür.(3)

Sıklıkla uygunsuz şekilde kullanılan ve birinci basamakta reçete edilmesi talep edilen ilaçlardan biri de Proton Pompa İnhibitörleridir. 2013-2016 yılları arasında birinci basamakta en çok reçete edilen ilaçlar arasında 5.sırada olduğu görülmüştür.(3)

Proton pompa inhibitörleri (PPİ) parietal hücrelerdeki H+/K+ ATPaz enzimini geri dönüşümsüz inhibe eden ve asit sekresyonunu azaltan ilaçlardır. Asitle ilişkili gastrointestinal bozukluklarda örneğin gastroözafagial reflü, peptik ülser gibi hastalıklarda belli doz ve sürede kullanılmaktadır. (4)Son yıllarda yapılan çalışmalarda PPİ kullanım sıklığının ve miktarının arttığı görülmüştür. (5,6)Dünya genelinde 2008-2015 dönemi arasında yapılan çalışmalarda uygunsuz PPİ kullanım oranının % 20-82 arasında olduğu bildirilmiştir(7,8)

Literatürde uygunsuz ilaç kullanımının azaltılmasına yönelik çeşitli yöntemlerin kullanıldığı müdahale çalışmalarında hekimin önerilerinin önemli olduğu görülmüştür. Ayrıca hekim eczacı işbirliği ile yapılan çalışmalarda da başarılı sonuçlar

alındığı bildirilmiştir. Kanada'da 2014-2017 yılları arasında izlenen hastalarda yapılmış küme-randomize kontrollü bir çalışmada doktor-eczacı birlikteliği ile hastalara uygunsuz ilaç kullanımının azaltılmasına yönelik eğitimler verilmiş, altı aylık izlem sonucunda müdahale grubunun %43, kontrol grubunun ise %12'sinin uygunsuz reçete isteğinde bulunmadığı saptanmıştır.(9)

Türkiye'de de uygunsuz PPİ kullanımının yaygın olmasına rağmen yaptığımız literatür taramasında konu ile ilgili müdahale çalışmasına rastlanmamıştır. Özellikle reçete talebinin sık olduğu birinci basamakta uygunsuz ilaç kullanımını azaltmaya yönelik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda Aile Sağlığı Merkezimizde kayıtlı olan ve uygunsuz PPİ kullanan hastalara PPİ'ların endikasyonları, uzun süreli kullanımın olumsuz etkilerine yönelik eğitim ile bırakma önerilerini içeren müdahalenin etkinliğinin saptanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uygunsuz İlaç Kullanımı

Uygunsuz ilaç kullanımını uygun endikasyonla kullanılmayan ilaçlar, uygun endikasyonla kullanılan ancak uygun olan tedavi süresini ve dozunu aşan ilaçlar olarak tanımlamak mümkündür.(10) Uygunsuz ilaç kullanımının hasta ve sağlık sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır.(11,12) Hasta açısından yaşam kalitesinin azalmasına, mortalite riskinin, ilaca bağlı yan etkinin, ilaç bağımlılığının ve hastane ziyaretlerinin artmasına neden olur. Sağlık sistemi açısından ise sağlık sistemindeki harcamaların artmasına, ilaç yan etkilerine bağlı medikal hataların artmasına ve sağlık çalışanlarının verimliliğinin azalmasına neden olur.(13,14) Birden fazla tıbbi hastalığı olan hastalarda uygunsuz ilaç kullanımı olumsuz yan etkilerinin artmasına ve hastanın sağlık harcamaların artmasına neden olmaktadır.(15)

Uygunsuz ilaç kullanımı dünya genelinde artış göstermektedir. Tian ve ark. Tarafından yapılan ve 2023 yılında yayınlanmış bir sistemik derleme ve meta analiz çalışmasında 17 ülkeden, 94 çalışma analiz edilmiş ve toplam 371.2 milyon katılımcının verilerini kapsayan bu çalışmada uygunsuz ilaç kullanımı prevalansının %36.7 olduğu görülmüştür.(16)Uygunsuz ilaç kullanımı ile ilgili 2019'da, birinci basamakta yapılan bir çalışmada ise bu uygunsuz ilaç kullanımı prevalansının %33.3 olduğu bildirilmiş**tir.**(17) Uygunsuz ilaç kullanımı direkt ve dolaylı yollardan sağlık harcamalarını artırmaktadır. Amerika'da 2014-2018 yıllarında yapılan bir çalışmada 43 milyar doz uygunsuz ilaç kullanımı olduğu saptanmış, bu da yaklaşık olarak 25.2 milyar sağlık harcamasına sebep olmuştur.(18)

Türkiye'de Sağlık Bakanlığının yaptığı çalışmalarda ilaç harcama oranlarının gelişmiş ülkelerdekilerin 4 katının olduğunu gösterilmiştir. Bu da uygunsuz ilaç kullanımının sağlık sistemi harcamaları için önemli bir boyut olduğu görülmektedir.(19) Türkiye'de yapılan çalışmalarda sağlık harcamalarında ilaç harcamalarının oranının 2007 yılında %46, 2008 yılında ise %42.2 olduğu görülmüştür. Yılmaztürk tarafından yapılmış derlemede Türkiye'de ilaç üretiminden çok ilaç tüketiminin gerçekleştiği ve hane başına ortalama başına 4.3 kutu ilaç tüketildiği belirtilmiştir.(20)

Uygunsuz ilaç kullanımı risk faktörleri arasında hastanın 62 yaşının üstünde olması, iletişim sorunlarının, mental rahatsızlıklarının, birden fazla kronik hastalığının, evde bakım gereksinimi ve yaşlı bakım evlerinde olmasının yanı sıra, çok sayıda hekim ziyareti yapması da sayılabilir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde hekim eksikliği, tıbbi kayıtların yetersiz olması, sağlık hizmet basamakları arasındaki uyumsuzluk uygunsuz ilaç kullanımında risk faktörleri olarak gösterilir. (21)

Uygunsuz ilaç kullanımında sağlık personeline yardımcı olmak amacıyla tasarlanan tablolar veya kriterler uygunsuz ilaç kullanımını azaltma konusunda yeterince açık veya bilgilendirici değildir. (21)Konu ile ilgili 2018'de yapılan bir Cochrane

derlemesinde, uygunsuz ilaç kullanımını azaltmaya yönelik, reçete yazma sırasında kullanılabilecek, geçerliliği olan çeşitli kriterlerden oluşan yöntemlerin kullanıldığı, müdahale çalışmaları incelenmiş ve ilaç kullanımını azaltma açısından net bir başarı elde edilemediği, ek çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.(21)

2.2. Uygunsuz İlaç Kullanımının Önlenmesi

Uygunsuz ilaç kullanımında kullandığımız tanı kriterlerinden olan Beers, START (doğru tedaviye başlamada uyarı kriterleri) ve STOPP (erişkin insanlarda reçete düzenleme kriterleri) ilaç kullanımını azaltmada kolay karar verebilmeyi sağlayan ve açık kriterlerdir.(22) Ancak hastanın çok sayıda kronik hastalığı var ise bu kriterlerin yeteri kadar etkin olmadığı düşünülmektedir. Bu kriterlerin amacı hastanın kullandığı ilaçların uygun olup olmadığını, benzer ilaçlar kullanıp kullanmadığını, hastalık ve ilaç reaksiyonlarını kontrol etmek ve aynı zamanda bazı hastalıklar sonrası ilaç dozu ayarlanmasını sağlamaktır. Hekimin tecrübelerine bağlı karar verebilme yetkisini gösteren uygunsuz ilaç kullanımını azaltmayı sağlayan ‘Medication Appropriateness Index’ adlı tanı kriterleri de vardır. Bu tanı kriterleri hasta üzerine kişiselleştirilmiş ve diğer kriterlere oranla daha çok hekimin tecrübesine dayalıdır.(23,24)

2.3. Birinci Basamakta Uygunsuz İlaç Kullanımı

Birinci basamak sağlık hizmeti bireylerin çeşitli nedenlerle başvurduğu, tedavi aldığı ve gerekli görüldüğü yerlerde ikinci veya üçüncü basamak sağlık hizmetlerine yönlendirildiği, aynı zamanda koruyucu ve önleyici sağlık hizmetlerinin verildiği merkezlerdir.(25) Reçete talebinin fazla olduğu birinci basamaktan hizmet alan bireylerde uygunsuz ilaç kullanımı sıklığı fazladır. Hekimlerin önerdiği tedavi dozu ve süresine uyulmaması, reçetesiz ilaç kullanım öyküsü ve uygunsuz reçete talebi birinci basamakta sıklıkla karşılaşılan sorunlardır.(26) Ankara'da 2001'de yapılan ve ayaktan tedavi edilen 159 hastanın akılcı ilaç kullanımı yaklaşımlarını değerlendiren kesitsel çalışmada katılımcıların %75.5'i, 2013 yılında Adana'da 18 yaş üstü 1121 hastada yapılan ve hastaların ilaç kullanım alışkanlıklarının değerlendirilmesi kesitsel çalışmasında katılımcıların %57.3'ü reçete olmadan ilaç kullandıklarını belirtmişlerdir.(27,28)Birinci basamak hekimlerinin hastalarla ilgili karşılaştıkları sorunların değerlendirilmesine yönelik 2017'de yapılmış niteliksel bir çalışmada hekimlerin büyük çoğunluğu hastaların endikasyon olmadan ilaç yazdırma taleplerinin fazla olduğunu söylemektedirler.(29) 2011'de Mersin'de yapılan birinci basamak sağlık sistemine başvuran hastaların akılcı ilaç kullanımı tutum ve davranışlarını inceleyen kesitsel bir çalışmada katılımcıların %43.7'sinin ilacın istenenden daha kısa sürede bıraktığını belirtmişlerdir. (30)

2.4. Uygunsuz PPİ Kullanımı

Uygunsuz PPİ kullanımı nedeniyle endişeler büyümeye devam etmektedir.(31,32) Kanada' da yapılan bir çalışmada 2012 yılında en çok reçete edilen ilaçlar arasında pantoprazolun beşinci sırada olduğu, 2012 yılı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avustralya'da yapılan hastane temelli çalışmalarda PPİ kullanımı %40-65 arasındayken(33,34); ABD ve Birleşik Krallıkta birinci basamakta yapılan çalışmalarda PPİ kullanım oranın %40-55 arasında olduğu görülmüştür. (35)

Uygunsuz PPİ kullanımının sağlık harcamalarını arttırdığı önemli bir gerçektir. Kanada'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada PPİ kullanımına bağlı 7.8 milyar dolar

harcama yapıldığı bildirilmiştir.(36) 2013-2014 yılında Avustralya'da yapılan çalışmada 19 milyondan fazla esomeprazol reçete edildiği, 200 milyon dolar harcama yapıldığı görülmüştür.(37) 2015 de Avustralya'da yapılan çalışmada en sık reçete edilen beş ilaçtan ikisi PPİ olup esomeprazol ve pantoprazol en sık reçete edilen ilaçlardır.(37)Diğer ülkelerde de PPİ kullanım oranı benzerdir. İngiltere'de 1990-2014 yılları arasında birinci basamak klinik kayıtlarını içeren PPİ reçete azaltma yaklaşımlarını inceleyen kesitsel bir klinik çalışmada PPİ kullanımının yıllar içerisinde kullanım sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Nokta prevelansının %0.2'den %15'e, periyot prevalansının ise %00.3'ten %7.7'e çıktığı gözlemlenmiştir. (38)PPİ kullanımı her yaş grubunda artmakla beraber, orantısız olarak en sık yaşlı popülasyonda artmaktadır.(39) Danimarka'da yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü bireylerde PPİ kullanımı %10-25 aralığında iken genç erişkin bireylerde %15'in altında olduğu görülmüştür.(39) Son zamanlarda çocuklarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda PPİ kullanımı sıklığının arttığı bildirilmektedir. (39,40)

Danimarka'da birinci basamakta 901 hasta ile yapılan bir çalışmada uzun süreli PPİ kullanan hastaların %51'inde semptomlarının araştırılmamış olduğu, %22'sinde ise normal üst gastrointestinal endoskopi sonucuna rağmen tedaviye devam ettiği görülmüştür.(41)

Almanya'da yapılan gözlemsel bir çalışmada hastanede yatan hastalarda uygunsuz PPİ kullanım sıklığının %40-81 arasında olduğu ve taburcu edilen hastaların %54'ünde PPİ tedavisinin devamı için yeterince bulgu olmadığı halde kullanımın devam ettiği saptanmıştır. (42)

Türkiye'de de uygunsuz PPİ kullanımı sıklığının arttığı anlaşılmaktadır. Türkiye'de 2006 yılında yapılan bir çalışmada, bir aylık süre içinde PPİ kullanımı 13.767.477 kutu iken, 2011 yılında %255 artarak 35.152.889 kutu olduğu ve 2006 yılında PPİ tedavisi için ödenen toplam tutar 238.652.190 TL iken, 2011 yılında %110 artarak

484.462.129 TL'ye ulaştığı bildirilmiştir. (43)Birinci basamakta 2013-2016 arası en çok reçete edilen ilaçlara bakıldığında lansoprazolün 6.sırada olduğu görülmüştür.(44) Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan kesitsel bir çalışmada polikliniklere ayaktan başvuran 103 hastanın %57.1 inde beş yıldan uzun süredir PPİ kullanımı olduğu ve PPİ kullanım sıklığının %40.8 olduğu saptanmıştır.(45) Birinci basamakta yapılan ve PPİ kullananların farkındalık düzeyini ölçen kesitsel bir çalışmada hastaların %68.1'inin iki yıldan uzun süredir PPİ kullanmakta olduğu ve bu hastaların %41.1'ine daha önce hiç endoskopi yapılmadığı saptanmıştır.(46)

2.5. Proton Pompa İnhibitörlerinin Özellikleri

Peptik ülser ve gastroözafagiyal reflü gibi asit salınımı ile ilişkili hastalıkların tedavisinde özellikle 1970'lerin sonlarına kadar aşırı asit salınımını nötralize eden ve geçici rahatlama sağlayan antiasitler kullanılmıştır. Diğer bir alternatif tedavi cerrahidir olduğu ve bu cerrahi ameliyatlarının yan etkilerinin fazla olduğu, gastrotektomi ve vagotominin en sık yapılan cerrahi ameliyatlar olduğu görülmüştür. 1970'lerin sonlarında ise parietal hücrelerden salgılanan gastrik asit sekresyonun inhibe eden proton pompa inhibitörleri bulunmuştur. Bu ilaçların daha uzun ve daha güçlü etkisi olduğu bildirilmiştir. 1988'de Avrupa'da ilk proton pompa inhibitörü omeprazol kullanılmaya başlanmıştır.(47)

Proton pompa inhibitörleri (PPİ) gastrik parietal hücrelerde bulunan proton pompalarını seçici ve geri dönüşümsüz inhibe etmektedir. PPİ'lar zayıf bazlardır ve bu yüzden asidik ortamda birikmektedirler.(48)Gastrik asitin sekrete edilmesiyle birlikte PPİ'lar aktif proton pompasına (H+K+ ATPaz) kovalent bağlanmaktadır. (49)Bu kovalent bağlanma, kandaki ilaç konsantrasyonun azalmasında bile; asit sekresyonun inhibisyon süresinin artmasına neden olmaktadır. İnhibitör aktivitenin süresi oldukça değişkendir, pompa aktivitesinin dönüşümünden ve PPİ'ların kovalent bağının kaybından etkilenmektedir.(49) PPİ'lar gastrik asit seviyelerini G hücrelerinde bozulma olmadan düşürmektedir. Feedback mekanizmasının geçici olarak durması gastrin salınımı ve kandaki gastrin hormonun artışına neden olmaktadır.(50)

PPİ'lar geçirgen membrana sahip, asit duyarlı zayıf bazlardır. Bu nedenle PPİ'ların erken yıkımını önlemek için enterik-kaplı, jelatin kaplı formlar şeklinde kullanılmaktadırlar. Bu ilaç formları bikarbonat ile kombine olması ile geçici olarak luminal nötralizasyonu sağlamaktadır. PPİ'lar proksimal ince bağırsaktan emilmektedir.(51) PPİ'ların plazma yarım ömürleri oldukça kısadır. (1-2 saat), buna karşılık etki süresi uzun salınımlı tabletler ile geliştirilmeye çalışılmıştır.(51,52)

İmidazopiridinlerden tenatorprazol yarı ömrü 7 saat olarak gösterilmiş olup, gelecekte klinik yararlanım amacıyla geliştirilmeye çalışılmaktadır.(53) PPİ'lar yüksek protein bağ ile bağlanmaktadır ve sitokrom hepatik P450 ile yıkıma uğramaktadır. Dominant yol CYP2C19'dır. Omeprazol ve onun stero-izomeri esomprazol CYP2C19 ile metabolize olmaktadır. Bu nedenle diğer ilaçlarla etkileşim potansiyelleri yüksektir. (54) Proton pompalarının büyük çoğunluğunun sentezi gece meydana gelmektedir. Ancak gece saatinde verilen PPİ'lar nokturnal asit oluşumuna engel olmamaktadır. Çünkü gece boyunca salınan ait sekresyonunda PPİ'lar görünmez olmaktadır. Sabah saatlerinde proton pompaların %70 aktive olmaktadır ve bu nedenle PPİ'ların kahvaltıdan 30-60 dakika öncesi verilmesi gerekmektedir. Günde alınan bir doz maksimum gastrik sekresyonun %66'sını inhibe edebilmektedir.Uygun doza ulaştıktan sonra doz arttırılmasının ilaç etkinliği açısından herhangi bir etkisi yoktur. Dozun sıkılığını artırmak ilacın etkinliğini arttırmaktadır. Sabah ve akşam yemeklerden önce alınan PPİ'lar maksimum asit sekresyonunu %80 azaltmaktadır. Asit inhibisyonunu arttırmak PPİ'ların plazmadaki yarı ömürlerini arttırmak ile mümkün olmaktadır.(48)

2.6. Proton Pompa İnhibitörlerinin Jenerikleri

Asitle ilişkili hastalıkların tedavisinde pantoprazol, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol ve dekslansoprazol gibi proton pompa inhibitörü jenerikleri kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörlerinin özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo-1)(54)

Tablo 1-PPİ Jenerikleri

PPİ jenerikleri	Pantoprazol	Omeprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol	Dekslansoprazol

Endikasyonları	Eroziv özafajit, zollinger ellison sendromu, stres ülser profilaksi	*H.pylori* kısa süreli ted, Eroziv özafajit, zollinger ellison sendromu, sistemik mastositoz tedvisinde	*H.pylori* kısa süreli ted, Eroziv özafajit, duodenal ülser tedavisinde	Eozinofilik özafajit tedavisi, h.pylori eradike edilmesinde, duoenal ve gastrik ülser tedavisinde	*H.pylori* kısa süreli ted, Eroziv özafajit	Eroziv özafajit, Gastroözafagiyal reflü tedavisinde
Yarı-Ömrü	2-6 saat	1 saat	2 saat<	30 dakika	1 saat	6 saat
Metabolizma	CYP2C19 ile karaciğerde	CYP2C19 ve CYP3A4 ile karaciğerde	CYP2C19 ve CYP3A4 ile karaciğerde	CYP2C19 ve CYP3A4 ile karaciğerde	CYP2C19 ve CYP3A4 ile karaciğerde	CYP2C19 ve CYP3A4 ile karaciğerde
Yan Etkiler	Diyare, karın ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları(üsye), baş ağrısı	Üsye, karın ağrısı, döküntü	Karın ağrısı, kabızlık,ishal,üsye	Baş ağrısı, kaşıntı	Karın ağrısı, diyare, kusma	Çarpıntı, bradikardi göğüs ağrısı
İlaç Etkileşimleri	Amfetamin, flukonazol gibi CYP2C19 ile indüklenen ilaçların kandaki seviyelerini arttırır.	Omeprazol, klopidrogel ile kullanıldığında INR artmakta kanamaya neden olmakta, rifampin omeprazol etkinliğini azalmakta.	Klopidrogel kullanımında doz ayarlanmasına gerek yoktur.	Klopidrogelin tedavi edici etkisi azalmaktadır.	Ketakanozol tedavisine başlamadan önce ara verilmeli, digoksin takip edilmeli	CYP2C19 indüklenen ilaçları değiştirmez.
Güvenlik Kategorisi	B	C	B	B	B	B

2.7. Proton Pompa İnhibitörlerinin Klinik Kullanımları

2.7.1. Gastroözafajiyal Reflü Hastalığı

Dünyada en sık rastlanan sindirim sistemi rahatsızlıklarından biridir. Yetişkin hastaların çoğunluğunda reflü semptomları görülmektedir.(55) Gastroözofajiyal reflü

hastalığı (GÖRH) mide içeriğinin özofagusa kaçması sonucunda ortaya çıkan semptomların ve komplikasyonların olduğu hastalıktır.(**Vakil et al., 2006)**
GÖRH da alarm semptomları olanlar endoskopiye yönlendirilirken, alarm semptomları olmayanlara ise yaşam tarzı önerileri verilmektedir GÖRH tanılı hastalarda birinci basamak tedavide yaşam tarzı değişiklikleri önermek hayat kalitesini yükseltmek ve semptomlarının hafiflemesi de primer amaç olarak görülür.(56,57)

GÖRH tedavisinde başarısı kanıtlanmış tek yaşam tarzı değişikliği yatak başının yükseltilmesidir.(58) Yatak başı yükseltilmesi supin pozisyonundaki GÖRH hastalarının semptomlarının ve özofagusun asit maruziyetini azaltır. Ayrıca sigara içmek, yüksek miktarda alkol tüketimi, büyük porsiyonlu öğünler, gece atıştırmaları, yüksek yağlı diyet gibi faktörlerden kaçınılması alt özafagiyal sfinkterin relaksasyonların azalmasına katkı sağlar.(57) GÖRH tanılı obez hastalarda kilo verme semptomların azaltılmasında önemli bir durumken; normal kilolu hastalarda ise yararı olmadığı görülmüştür. (59)Öte yandan obezite GÖRH için bir risk faktörü olmasına rağmen; bariatrik cerrahi olanlarda GÖRH semptomlarının alevlendiği görülmüştür. Ayrıca GÖRH hastalarının NSAİİ kullanmasından kaçınması gerektiği önerilmektedir.

Proton pompa inhibitörleri asit sekresyonunun engellenmesinde en güçlü ajanlardan biridir. Genelde GÖRH hastalarında günde 2 defa yemeklerden 30-60 dakika önce alınması önerilir. PPİ tedavisinin olası yan etkilerinden kaçınmak için mümkün olduğu kadar en düşük dozda kullanılmalı ve arada bırakma denemesi önerilmektedir. (60)

2.7.2. Peptik Ülser Hastalığı

Peptik ve gastrik asit sekresyonuna bağlı gastrointestinal yolda mukozal hasar meydana gelmesi sonucu olur. Genelde mide ve proksimal duodenumda görülmekle

beraber daha az oranda distal duodenum, jejunum, hipersekretuar durum olan Zollinger Ellison sendromunda, hiatal herniler ve ayrıca Meckel divertikülünde görülmektedir.. (61)

Peptik ülser hastalığı tanısı endoskopi ile konulur.(62) Ayaktan tedavi edilen 1 aydan fazla dispeptik yakınma şikayetleri olan 60 yaş üzerindeki hastalarda direkt endoskopi önerilirken, 60 yaş altı hastalarda *H.pylori* test edilmeli ve pozitif ise tedaviye başlanması gerekir.(63)

Peptik ülser hastalığında tedavi primer nedenin ortadan kaldırılmasıdır. *H.pylori* eradike edilmesi, NSAİ ilaçlardan olabildiğince kaçınılması ve eğer kanama varsa kanamanın tedavi edilmesi gerekir. *H.pylori* ilişkili peptik hastalıkların tedavisinde *H.pylorinin* eradike edilmesi büyük bir önem taşır. *H.pylori'*nin başarılı tedavisi peptik ülser hastalığının uzun süreli iyileşmesinde önem taşır. Son yıllardaki kılavuzlara göre 60 yaş altı dispeptik yakınmaları olan hastalara 'test ve tedavi et' stratejisi ile dışkı testi veya nefes testi yapılır.(63)

Geçmişte standart tedavi günde iki kez PPİ ve ikili antibiyotik tedavisidir. Antibiyotik tedavisi klaritromisin ve amoksisilin ve metronidazol 7-14 gün kullanımıdır. Ama son zamanlarda klaritromisin direnci *H.pylori'nin* eradike edilmesini zorlaştırmaktdır. 2022 de yapılan çalışmalarda Amerika ve Avrupa ülkelerinde klaritromisin direncinin %15 üzerinde olduğu saptanmıştır.(64) Bu yüzden bizmut içeren dörtlü terapi veya non-bizmut içeren dörtlü terapi eradike edilmesinde daha başarı oranına sahiptir.

NSAİİ'ye bağlı peptik ülser hastalığında bu ilacın kesilmesi önemlidir. Peptik ülser hastalıklarının ana tedavisi PPİ tedavisidir. NSAİİ kullanımına bağlı peptik ülser hastalıklarının tedavisi 6-8 hafta sürmektedir. (62)Eğer NSAİİ ilacı kullanımı bırakılmazsa, iyileşme süresi uzar.(65) Kronik NSAİİ kullanan hastalarda peptik ülser hastalığından koruyucu olarak PPİ kullanımı önerilmektedir. Kronik NSAİİ tedavisi gerektiren hastalarda COX-2 (siklooksijenaz -2 inhibitörleri) selektif NSAİİ

kullanılması peptik ülser hastalığı gelişim riskini azaltır.(62) Peptik ülser hastalığının tedavisinde PPİ yerine kullanılması önerilen H2 reseptör antagonistleri yapılan çalışmalarda tedavide etkin olmadığı ve aynı zamanda gastrik ülser gelişimini azaltmadığı görülmüştür.(62)

2.7.3. Zollinger Ellison Sendromu

Zollinger Ellison sendromu, duodenum ve pankreasta bulunan gastrin sekrete eden tümörlerin neden olduğu kronik diyare, gastroözafagiyal reflü hastalığı ve şiddetli peptik ülser hastalığının olduğu kronik bir hastalıktır.(66)
Gastrinoma fonksiyonel nöroendokrin tümördür, gastrik asit üretimine neden olur ve Zollinger Ellison sendromuna (ZES) neden olur.(67) Gastrinoma nedenli ZES vakalarının %80'i sporadik olarak oluşmakla beraber, Multiple Endokrin Neoplazi hastalığı ile beraber %20-25 oranında görülür.(68,69)

Zollinger Ellison sendromunun tedavisinde yüksek dozda PPİ kullanılmaktadır.(69) PPİ'yı tolere edemeyen hastalarda, H2 reseptör antagonisti tercih edilmektedir.(66).

2.7.4. Barret Özafagus

Barret özafagus, distal özafagustaki normal skuamöz epitelin kolumnar epitel hücresine dönüşümü ile oluşmakta olup, bu aslında bağırsak metaplazisi olarak bilinmektedir. Özafagusun gastrik aside maruz kalması ile mukozal inflamasyona neden olur. Bu hastalığının önemli olmasının nedeni özofagus adenokarsinomu gelişimine zemin oluşturmasıdır.(70)

Barret özofagus tanılı hastalara günde bir kez PPİ almaları önerilir. Bu tedavi özofagiyal adenokarsinom ve displazi gelişimi riskini azaltmaktadır.(71)

2.7.5 Gastrointestinal Kanamalarında Profilaksi

Aspirin de dahil olmak üzere NSAİD'lere (non-steroid antiinflammatuar) bağlı gastrointestinal kanamanın ABD'de yıllık olarak yaklaşık 2.600 ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir.(72). Ayrıca bu ilaçların aşırı kullanımı yada yanlış kullanımı gastrointestinal kanamalara yol açtığı ve sağlık sisteminde sağlık harcamalara yol açtığı görülmüştür. (73). 2008' de yayımlanan birçok kılavuzda ve 2009'da yayımlanan Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin kılavuzunda NSAİİ kullanan hastalarda olası gastrointestinal kanamalar için risk faktörleri tanımlanmıştır. (74,75). NSAİİ kullanan hastalarda gastrointestinal kanama riskini azaltmak için histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullandığı ve etkisinin izlendiği kısa süreli çalışmalar yayınlanmıştır. Ancak bu çalışmaların sonucunda daha uzun süreli hasta izleminin çalışmalara ihtiyaç olduğu gösterilmiştir.(76,77). Koch ve arkadaşlarının yaptığı 112 hastadan oluşan randomize kontrollü çalışmada gastrointestinal kanama riskini azaltmada kullanılan tedavi dozundaki histamin reseptör antagonistlerin herhangi bir etkisinin olmadığını, ancak yüksek dozda kullanıldığında yarar sağlandığı görülmüştür.(78). Diğer bir yandan düşük doz aspirin kullanan asemptomatik kullanan hastalarda PPİ kullanımının gastrointestinal kanama veya ülsere karşı koruyucu olduğu gözlemlenmiştir.(79). NSAİİ kullanan yüksek riskli 1429 hastada yapılan çalışmada PPİ kullanımının gastrointestinal ülser oluşumunu önemli ölçüde engellemiştir.(80)

2.8. PPİ'ların Yan Etkileri

PPİ'ların kısa süre kullanımında başlıca yan etkileri baş ağrısı, döküntü, baş dönmesi ve gastrointestinal semptomlar olan kusma, karın ağrısı, kabızlık, diyaredir. Genellikle standart tedavi süreleri içinde ciddi yan etki gelişme ihtimali düşüktür ancak genel olarak kullanım miktarı artmakta ve uzun süreli kullanımda yan etkiler ortaya çıkmaktadır.(81) Son yapılan çalışmalarda PPİ'lerin en kısa sürede, en minimal dozda kullanımı önerilmektedir.(82)

Uzun süreli kullanımlarda ise mineral emilim eksikliği, demans, böbrek hastalıkları ve hipergastrinemi ilişkili rahatsızlıklar ortaya çıkar.(81) Öte yandan uzun süreli PPİ kullanımının etkilerine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. (81)PPİ'lerin uzun dönem kullanımına bağlı etkiler halen araştırılmaktadır. Tablo 2 de uzun süreli PPİ kullanımına bağlı kanıtlanmış ve öngörüle yan etkiler gösterilmiştir.



Şekil 1-PPİ Uzun Dönem Yan Etkileri

2.8.1 Böbrek Fonksiyon Bozuklukları

Uzun süreli PPİ kullanımına akut interstisyel nefrtit tanımlanmıştır ve uzun süreli PPİ kullanımı ilaca bağlı kronik böbrek hasarının önemli nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. (83,84)

Kronik böbrek hastalığa sahip hastalarda PPİ tedavisi altında hastalığın daha hızlı seyrettiği görülmektedir. (85,86)PPİ ilişkili akut insterstisyel nefritte kronik böbrek hastalıkları riski artmakla beraber; kronik instestinal skar ve tubuler atrofiye neden olmaktadır.(86)

2.8.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlar

Uzun süreli PPİ kullanımı *C.difficile* enfeksiyonun görülme sıklığını ve tekrar görülme olasılığını arttırır.(87,88) Parietal hücrelerden salgılanan gastrik asit sekresyonu gastrointestinal yol için immünolojik bariyer görevi görür. Mide asit sekresyonun inhibisyonu ile oluşan hipoklorhidri bakteriyel enfeksiyon riskinin artmasına, bağırsak florasının değişimine ve bunun sonucunda oluşan bağırsak enfeksiyonu riskinin artmasına neden olur.(81) Yapılan çalışmalarda aynı zamanda non-tifoid *salmonella* ve *campylobacter* enfeksiyonlarının görülme riskinin de arttığı belirtilmiştir.(81,84)

2.8.3. Solunum Sistemi Enfeksiyonları

Kısa süreli özellikle 30-90 günden az PPİ kullanımının pnömoni ilişkili olduğu bulunmuştur. PPİ kullanımı ile oluşan hipoklorhidri gastrik içeriklerinin mikroaspirasyon riskini arttırmakta ve aspirasyona bağlı pnömoni riskini 1.7 kat artırmaktadır.(81)

2.8.4. Gastrointestinal Maligniteler

Uzun süreli PPİ kullanımı olan hastalarda, gastrik asit sekresyonunun azalması ve buna karşılık gastrin seviyesinin yükselmesi enterokromaffin benzeri hücreler üzerinde proliferatif etkiye neden olur.

Diğer bir mekanizma da PPİ'ların normal asidik floranın bozulmasına ve *H.pylori*'nin kolonizasyonunu kolaylaştırmasına neden olmasıdır.(84,89) Bunun sonucu olarak gastrointestinal yolda nöroendokrin tümör ve karsinom gelişimi riski 2.7 artmaktadır. (89,90)

2.8.5. Karaciğer Fonksiyon Bozuklukları

Uzun süreli PPİ kullanımı hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve karaciğer kanseri gibi siroz ilişkili komplikasyon riskini artırmaktadır.(91,92) H+K+ ATPaz pompasının inhibisyonu ile beraber bağırsak florasında bakteriyel aşırı çoğalma ve aynı zamanda bağırsak florasının bozulmasına neden olmaktadır.(91) Bir yıldan uzun süredir PPİ kullanımı olan hastaların hepatoselüller karsinoma riskine yakalanma oranı iki kat artmıştır.(82)

PPİ'lar karaciğerde metabolize olmaktadır, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda hepatotoksisite riskini arttırmaktadır.(93)

2.8.6. Fraktür Riski

Uzun süreli PPİ kullanımının fraktür riskini arttırması tartışmalı bir konudur. (94)Retrospektif çalışmalarda PPİ kullanımının doza bağımlı olarak kemik mineral dansitenin azalmasına neden olduğu ve fraktür riskini özellikle de kalça kırığı riskini arttırdığı görülür. (94)

Osteoporoz riski olup PPİ kullananlarda rutin olarak osteoporoz nedenli fraktürleri engelleyici profilaksi önerilir.(94,95) Son yapılan çalışmalarda kısa-uzun süreli PPİ kullanan hastalarda kemik minarel dansitesinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. (96,97)Uzun süreli PPİ kullanımının hipoklorhidri ilişkili kalsiyum emilim bozukluğuna, gastrin indüklemeli paratiroid hiperplazine neden olduğu düşünülür.(98,99)

Sonuç olarak, uzun süreli PPİ kullanan kişilerde osteoporoz ve fraktür risk artışını inceleyen çalışmalara gereksinim vardır.

2.8.7. Demans

Tam olarak mekanizması açıklanmasa da uzun süreli PPİ kullanımı olan bazı hastalarda beyin disfonksiyonu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(100)Lansoprazol, esomeprazol ve pantoprazol gibi PPİ'ların baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik gibi nörolojik etkileri olduğu saptanmıştır. Depresyon, uyku bozuklukları, diplopi, tremor ve deliryum gibi yan etkiler daha az sıklıkla da olsa görülebilmektedir.(101) Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PPİ kullanımı ile demans arasındaki ilişki tam olarak açıklanmamıştır. Yapılan çalışmalarda uzun süreli PPİ kullanımına bağlı B12 eksikliğinin görülmesinin kognitif ve nörolojik defisitlere yol açtığı belirtilmektedir. Bu ilişkiyi açıklamak üzere geliştirilen başka bir teoride ise uzun süreli PPİ kullanımın Alzheimer hastalığının patolojik belirtisi olarak göstergesi sayılan amiloid beta proteinlerinin sayısında artışa yol açtığı bildirilmiştir. Amiloid beta proteinlerinin mikrogliadaki lizozom tarafından uygun ph ve lizozomal asidifikasyonu ile yıkımı gerçekleşirken, PPİ'ların inhibitör aktivitesinin amiloid beta peptidlerinin yıkımını inhibe edilmesine katkı sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir.(102–104)

2.8.8. Kardiyovasküler Bozukluklar

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PPİ kullanımı ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır.(105) Bazı PPİ'ların (örneğin esomeprazol) klopidogrel ile ilaç etkileşimine yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir. Esomeprazol ile klopidogrel birlikte kullanıldığında klopidrogelin akut koroner sendromunda koruyucu etkisi azalmaktadır.(106) Aynı zamanda teorik olarak emilim bozukluğu ile ortaya çıkan hipomagnezemi malign ventriküler aritmi olarak adlandırılan uzamış QT sendromuna ve torsade de pointese neden olduğu düşünülür.(107)

2.8.9. Emilim Bozuklukları

PPİ kullanılması ile oluşan gastrik asidite azalması ve hipoklorhidri vitamin ve mineral eksikliğine neden olmaktadır. Gastrik asidite minerallerin emiliminde ve diyetle alınan vitamin B12 emiliminde önemli rol oynar. Uzun süreli PPİ kullanımı olanlarda görülen B12 eksikliği riski diğer durumlara göre 2-4 kat daha riskli konumdadır.(108)

Uzun süreli PPİ tedavisi gastrik asit sekresyonun inhibisyonuna, bunun sonucu olarak hipergastrinemiye ve kalsiyum emilimin bozulmasına neden olmaktadır. Hemodiyaliz hastası ve omeprazol kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda omeprazol kullanımı sonrası kalsiyum emilimin bozulduğu, plazma total kalsiyum seviyesinin azaldığı görülmüştür.(109,110) Öte yandan, hemodiyaliz hastalarında kalsiyum düşüklüğüne neden olabilecek birçok faktör olduğundan bu çalışmaların yeterince güçlü olmadığı belirtilerek eleştirilmiştir.(111) Genç ve sağlıklı bireyler arasında yapılan bir çalışmada omeprazol kullanımı sonrası süt ve peynirde bulunan kalsiyumun emiliminde azalma olmadığı saptanmıştır.(112) Ancak 65 yaş üstü postmenapozal kadınlarda 7 günlük omeprazol kullanımı sonrası açlık durumunda ölçülen kalsiyum seviyelerin düşük olduğu görülmüştür.(113) Diğer bir çalışmada, postmenapozal kadınlarda 30 günlük PPİ tedavisinin öğünler arasında kalsiyum emilimine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda fraksiyonel kalsiyum absorbsiyonun azalmadığı görülmüştür. Ancak çalışmada çözünebilir kalsiyumun kullanılması ve ayrıca asidik portakal suyunun öğüne dahil edilmesi elde edilen bulguların yorumlanmasını zorlaştırmıştır.(114) Gelecekteki çalışmaların, PPİ tedavisinin çözünmeyen kalsiyum emilimini normal pH'daki öğünle değiştirip değiştirmeyeceğini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

PPİ'lar hidrojen iyonu üretimini gastrik parietal hücrelerde bulunan hidrojen/potasyum pompasının inhibe ederek azaltmaktadır. İntragastrik pH artması G hücre hiperplazisi ile serum gastrin seviyesinin artmasına yol açmaktadır. Ferrik demirin redüksiyonuna, ferröz demirin emiliminin azalmasına ve bunun sonucunda demir eksikliği anemisine neden olmaktadır. Uzun süreli PPİ kullanımı ile demir eksikliği anemisi arasında ilk ilişki 2002 yılında bir vaka çalışması ile gösterilmiştir.(115) 2004'te yapılan bir başka vaka çalışmasında şiddetli gastrit nedeniyle PPİ tedavisi alan hastalarda demir eksikliği geliştiği saptanmıştır. Demir eksikliği gelişmiş hastalarda oral demir tedavisinin PPİ tedavisi ile beraber etkili olmadığı gözlemlenmiştir.(116) Bir yıldan uzun süredir PPİ tedavisi alan 98 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada kontrol grubundaki hastalarla kıyaslandığında

hemoglobin, hematokrit, hemoglobin konsantrasyonunun daha az olduğu görülmüştür.(117) Japonya'da 2014'te yapılan bir vaka çalışmasında PPİ ile demir eksikliği anemisi arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada aneminin PPİ tedavisi kesilmeden oral tedavi ile düzelmediği gösterilmiştir.(118)

Kronik PPİ kullanımı ile hipomagnezemi arasındaki ilişki ilk defa 2006'da yılında fark edilmiştir. (119)Bunun bir ilaç reaksiyonu olduğu düşünülmüştür.Buna rağmen, gözlemsel birçok çalışmada hipomagnezemi ve PPİ kullanımı arasında orta derecede bir ilişki olduğu saptanmıştır.(107)

2.9 Uygunsuz PPİ Kullanımı Azaltma Yöntemleri

Reçete azaltma, zararı olan ve gereksiz kullanımı olan ilaçların azaltılması ya da aşamalı azaltılması olarak tanımlanmaktadır.(120) Uygunsuz ilaç kullanımının azaltılmasının önündeki engeller arasında en önemlileri birinci basamak hekimlerinin hastalara yeterli zaman ayıramaması, ilaçların yan etkileri hakkında bilgisizlik ve geri çekilme semptomlarından korkma olarak sayılabilir. (121,122)

Kanada'da yapılan bir küme randomize çalışmada 30 yerel eczane ve en az 3 aydan uzun süredir benzodiazepin kullanma öyküsü olan 65-95 yaş arası 303 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Müdahale grubundaki hastalara benzodiazepin riskleri, ilaç etkileşimleri, yan etkileri, uykusuzluk ve anksiyete için alternatif yaşam önerileri ve 21 haftalık aşamalı azaltma programı ve katılımcılara özel kişiselleştirilmiş şekilde eğitim broşürü hazırlanmıştır. Altı aylık izlem sonunda müdahale grubunun %27'si, kontrol grubunun ise %5'inin benzodiazepin kullanımını azalttığı görülmüştür.(123)

Benzodiyazepin kullanımını azaltmaya yönelik 2017'de, eczane önderliğinde yapılmış başka bir eğitim müdahale çalışmasında katılımcıların %36'sı benzodiazepin kullanımını azaltmamışlardır. Benzodiazepin kullanımını azaltmayan hastaların bu davranışlarında en önemli faktörün doktor-hasta arasındaki iletişimi eksikliği olduğu belirtilmiştir. [i]Hasta-doktor arasında iletişim bağını kurmak uygunsuz ilaç kullanımını azaltmaya yönelik güven ilişkisi oluşturma daçısından önemli bir etkendir.(124)Eczacı-hasta işbirliği ile yapılan uygunsuz ilaç kullanımını azaltmaya yönelik 6 aylık hasta eğitim müdahale çalışmasında müdahale grubunda uygunsuz ilaç kullanımında %43 oranında azaltma olduğu saptanmıştır.(125)

Bir Cochrane sistematik derlemesinde PPİ kullanımını azaltmaya yönelik yapılan çalışmalarda genellikle iki yol kullanıldığı belirtilmektedir. (126)Bu sistematik çalışmada hastalar, hastaya bakım verenler ve sağlık hizmeti veren kişiler dikkate alınmıştır. 18 yaş üstü üst gastrointestinal semptomları olan ve en az dört haftadır PPİ tedavisi alan hastalarda üst gastrointestinal semptomların azaltılması için önerilenler iki başlık altında toplanabili**r.** İlk başlık hastanın isteğine bağlı ve aniden kesilmesi, diğeri ise aşamalı azaltma ve PPİ yerine Histamin reseptör antagonistleri verilmesidir. Hafif-orta derecede gastroözafagiyal reflü hastalığı veya sürekli devam edem üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda PPİ kullanımının standart dozdan düşük doza indirilmesi semptomların alevlenmesinde büyük fark yaratmadığı görülmüştür. Aşamalı azaltma PPİ kullanımı ve tamamen kesilmesi ilaç harcamalarını, PPİ yan etkilerini ve ilaç etkileşimlerini azalmaktadır. (127,128) Başka bir sistematik derlemede GÖRH olan ve PPİ'ni uygunsuz kullanan hastalarda ya da yüksek doz PPİ tedavisi alan hastalarda reçete azaltma (PPİ kullanımı yerine H2RA kullanımı, isteğe bağlı veya aralıklı PPİ kullanımı, doz azaltılması) yöntemleri uygulanmış, hastaların %80'inde PPİ kullanım dozu azaltılmıştır. Gastroözafagiyal semptomları olan hastalarda %26-71 oranında PPİ kullanımında azaltma görülmüştür.(129).

PPİ'ların kesildikten sonra tekrar kullanan hastalara bakıldığında büyük çoğunluğunun aniden ilacı kesen grup olduğu görülmüştür. Bu durum rebound etkisi nedeniyle olmaktadır.(130,131). Uzun süreli PPİ tedavisinin kesilmesinden sonra serum gastrin yükseldiği ve bu da PPİ gereksinimini arttırdığı gözlemlenmiştir.(132). Gastrin PPİ kesilmesinden sonra birkaç ay veya uzun süreli PPİ kullanımlarında 1-2 yıla kadar kanda yüksek seviyede bulunmaktadır.(133,134). Bu nedenle PPİ kesilmesinden önce en düşük doza aşamalı olarak indirilmesi, rebound etkiyi azaltmaktadır.(135)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Modeli

Bu çalışma randomize kontrollü klinik müdahale çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

İstanbul Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesine bağlı Tuzla Aydınlı Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'nde bu 02.2023-08.2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesine bağlı Tuzla Aydınlı Eğitim Aile Sağlığı Merkezindeki dört Aile Sağlığı Birimi'ne kayıtlı toplam dört bin erişkin bireyden Proton Pompa İnhibitörü kullanmakta olan hastalar araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Bu hastalardan 2023 Mart- 2023 Haziran arasında ASM'ye başvuran, 18 yaşından büyük olup uygunsuz PPİ kullanım kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Müdahale grubumuzun kontrol grubumuza kıyasıyla %60 daha fazla oranda kişinin PPİ bırakacağı düşünüldüğünde %80 güç ve %5 hata payı ile her iki grupta 30 kişi

olacağı hesaplanmış, %40 kadar kayıp olacağı öngörüldüğü için her iki grupta en az 50 kişi olması planlanmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üstünde olmak
- Uygun endikasyon olmaksızın bir aydan uzun süredir PPİ kullanıyor olmak
- Basit talimatları anlayacak düzeyde okuma becerisine sahip olmak

Hariç tutulma kriterleri:

- Aralıklı PPİ (haftada birden az) kullanımı
- PPİ kullanım endikasyonları içinde olan hastalıklardan birine sahip olmak

Bu hastalıklar aşağıda sıralanmıştır:

1. Zollinger Ellison sendromu
2. Peptik ülser/ H.pylori pozitifliği
3. Barret Özofagusu
4. Gastrointestinal kanama öyküsü
5. Asetilsalisilik asit kullanımı
6. Steroid tedavisi kullanımı

3.5. Verilerin Toplanması

3.5.1. Veri Toplama Araçları

1) Literatür çalışmaları örnek alınarak hazırlanan sosyo-demografik bilgileri, PPİ'nin ne zamandır ne sıklıkla kullanıldığı, bırakılması gerektiğinin tavsiye edilip edilmediği, kullanımına ara verip vermediği, yan etkileri hakkında bilgisi olup olmadığı sorularını içeren anket formu (Ek 1).
2) PPİ kullanımı, dispeptik yakınmalar, bu yakınmaların sıklığı, bu yakınmalara yönelik ilaç dışı önerilerin uygulanıp uygulanmadığına yönelik soruları içeren takip çizelgesi (Ek 2).

EK-1- Takip Formu

PPİ'yı ne sıklıkla kullandınız?	**Epigastrik şikayetler yaşadınız mı?**		**Epigastrik şikayetleri ne sıklıkla yaşadınız?**	**Önerilen ilaç değişikliklerini uyguladınız mı?**		**Önerilen yaşam tarzı değişikliklerini uyguladınız mı?**	
	Evet	Hayır		Evet	Hayır	Evet	Hayır

Veri toplama ve müdahale süreci

Araştırmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirildirildikten sonra gönüllü olur formunu imzalayan hastalara soru formu poliklinik ortamında uygulanmıştır.

3.5.2. Hastanın Gruplara Randomizasyonu

İlk formun doldurulmasından sonra hastalar kontrol ve müdahale grubunun belirlenmesi amacıyla oluşturulan renkli zarfların yardımcı personel tarafından hastalara seçtirilmesi ile kontrol ve müdahale gruplarına olarak ayrılmıştır.

3.5.3.Müdahale Grubu

Müdahale grubundaki hastalara uygunsuz PPİ kullanımını gerektiren bir sağlık durumlarının olmadığı açıklanmış, uygunsuz PPİ kullanımın azaltılmasına yönelik yüz-yüze ve kişiselleştirilmiş, sözlü eğitim verilerek yazılı eğitim materyali ile desteklenmiştir (Ek 3). Verilen eğitimde PPİ ilacının kullanım alanları, ne kadar süre kullanılması gerektiği, uzun süre ve uygunsuz PPİ kullanımına bağlı olumsuz yan etkilerin neler olduğu, PPİ kullanımının azaltılmasında yardımcı yaşam tarzı değişiklikleri önerileri ve PPİ yerine kullanılabilecek ilaçlar önerilmiştir.

Bu öneriler aşağıda sıralanmıştır.

1) Dispeptik yakınmalarla başvuran hastalara hastanın bireysel özellikleri ve tıbbi öyküsüne uygun bir seçim ile aşağıdaki ilaç dışı öneriler sunulmuştur.

- En son öğünün yatmadan en az 3 saat önce olması
- Alkol, kafein ve sigaradan kaçınılması
- Uyuma pozisyonu anlatılması (Yatak baş yüksekliğinin 15-20 cm üzerinde olması)
- Sık aralıklarla küçük porsiyonlarla yemek yemesi, kilo vermesi, baharatlı ve yağlı yiyeceklerden kaçınılması (136)
- Dar giysilerden kaçınılması gerektiği
- Asit değişikliğini nötralize etmesi için sakız çiğnemesi

2) Yaşam tarzı önerilerine ek olarak dispeptik yakınmalar olduğunda semptomları azaltmaya yönelik daha önce reçetelenmiş olan antiasit ilaçları kullanabileceği söylenmiştir.

3) Dispeptik yakınması olmayıp çoklu ilaç kullanımı nedeni ile profilaktik olarak ve endikasyon dışı PPİ kullanan ve şikâyeti olmayan hastaların PPİ kullanımını bırakmaları istenmiştir.

Uygunsuz PPİ kullanımının bırakılmasına ilişkin aşağıdaki yöntem önerilmiştir.

- Aktif klinik şikâyeti olmayan hastaların PPİ kullanımını doğrudan bırakması önerilmiştir.
- Günde iki veya daha fazla PPİ kullanımı olan hastalara ilk iki hafta boyunca günde bir defa PPİ almaları daha sonraki iki hafta boyunca gün aşırı almaları daha sonra ise PPİ kullanımını bırakmaları istenmiştir.
- Günde bir defa PPİ kullanımı olan hastalara ilk iki hafta boyunca gün aşırı kullanımaları ve daha sonra ise PPİ kullanımını bırakmaları önerilmiştir.

3.5.4. Kontrol grubu

Kontrol grubundaki katılımcılara klinik muayene sırasında uygunsuz PPİ kullanımını bırakmaları gerektiği sözel olarak anlatılmıştır.

Takip Süreci:

- Müdahale grubundaki katılımcılar 12 hafta boyunca izlenmiştir. Katılımcılardan ilk dört hafta içerisindeki izlem süresinde PPİ bırakma sürecindeki günlük PPİ kullanım durumu, epigastrik yakınma şikayetlerinin olup olmadığı, önerilen yaşam tarzı değişikliklerinin ve ilaç kullanımını yapıp yapmadığını içeren bir takip çizelgesini kullanmaları istenmiştir. Dördüncü haftada yapılan ilk takipte katılımcılar ile görüşülmüş, PPİ kullanımı sorgulanmış, yakınmaları, bu yakınmalar ile başa çıkma yöntemleri tartışılmış, kısa hatırlatıcı mesajlar iletilmiştir. Sekizinci hafta ve 12. Hafta takipleri telefon görüşmesi ile yapılmıştır. Bu takiplerde katılımcılara PPİ kullanıp kullanmadıkları ve tekrar PPİ reçete ettirip ettirmediği sorulmuştur.

- Kontrol grubundaki katılımcılar ile 12. haftada telefon ile görüşülüp PPİ kullanımı sorgulanmıştır.

3.6. Veri Analizi

Kategorik değişkenler frekans ve yüzde dağılımları, sayısal değişkenler dağılımlarına göre ortalama ve standart sapma veya medyan ve çeyrekler açıklığı ile özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testi, QQ plot, çarpıklık ve basıklık istatistikleri ile karar verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım varsayımlarının karşılanmadığı durumda ise Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 30.00 istatistik paket programı ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.7. Araştırma Etik Kurul Başvurusu

Araştırma için, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.02.2023 tarih ve 09.2023.203 protokol kodu ile onay alınmıştır (Ek-3).

Dahil edilme kriterlerini karşılayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden katılımcıları kendilerine yüz yüze ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra gönüllü onam formunu okuyarak imzaları alınmıştır (Ek-4)

4.BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızın katılımcıları randomize olarak gruplara ayrılmıştır. Müdahale grubu 32, kontrol grubu ise 30 katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcıların 45 (%72.6) kadın, 17 (%17.4) erkektir. Müdahale ve kontrol grupları arasında katılımcıların cinsiyeti açısından bir fark yoktur. Müdahale grubunda ortalama yaş 54.41 (SS=10.95) iken, kontrol grubunda 53.57 (SS=12.72)'dir. İki grup arasında ortalama yaş açısından bir fark saptanmamıştır. Katılımcıların eğitim durumu incelediğinde iki grupta da katılımcıların yaklaşık yarısının ilkokul mezunu olduğu görülmektedir. Gruplar arası karşılaştırma yapabilmek için eğitim durumu ilkokul altı, ortaokul-lise, üniversite üstü olarak üç gruba ayrılmıştır. Katılımcıların gelir düzeyine bakıldığında her iki grupta da yaklaşık yarısının gelirinin asgari ücret düzeyinde olduğu görülmüştür. Katılımcıların cinsiyet, eğitim düzeyi ve gelir düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo-2'de ve yaş ortancalarının karşılaştırılması ise Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Katılımcıların sosyo-demografik özelliklerinin gruplara dağılımı

Sosyo-demografik özellikler		Müdahale (n, %)	Kontrol (n, %)	Toplam (n, %)	P*
Cinsiyet	Kadın	23 (71.9)	22 (%73.3)	45 (%72.6)	**0.89**
	Erkek	9 (%28,1)	8 (%26.7)	17 (%17.4)	
Eğitim Durumu	Okur yazar/İlkokul	17 (%53.1)	19 (%63.3)	36(%58.1)	**
	Ortaokul-Lise	10 (%31.3)	7 (%23.3)	17 (%27.4)	
	Lise Üstü	5 (%15.6)	4 (%13.3)	9 (%14.5)	
Gelir Durumu	<Asgari ücretten	6 (%18.8)	6 (%20)	12 (%19.4)	**0.863**
	Asgari ücret	16 (%50)	13 (%43.3)	29 (%46.8)	
	>Asgari ücretten	10 (%31.3)	11 (%36.7)	21 (%33.9)	

*Ki-kare testi, ** Karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 3: Katılımcıların yaş özellikleri

Yaş	Mean	Standart Deviasyon	p

Kontrol	54.41	10.957	**0.391***
Müdahale	53.57	12.724	

*Mann-Whitney U test

4.1.2. Katılımcıların alışkanlıkları

Gruplar arası sigara kullanımına ilişkin karşılaştırma yapılabilmesi için hale hazırda sigara kullananlar ve kullanmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Müdahale ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı açısından fark saptanmamıştır (Tablo-3). Katılımcıların 60'ı hiç alkol kullanmadığını belirtmiştir. İki kişi ise haftada 2 günden az alkol kullanmaktadır (Tablo-4).

Tablo 4:Katılımcıların alışkanlıkları

		Müdahale (n, %)	**Kontrol (n, %)**	**Toplam (n, %)**	**p**
Sigara	Kullanıyor	13 (%68.4)	6 (%31.6)	19 (%100)	**0.078***
	Kullanmıyor	19 (%44.2)	24 (%55.8)	43 (%100)	
Alkol	Kullanmıyor	30 (%93.8)	30 (%100)	60 (%96.8)	**0.164****
	Kullanıyor	2 (%6.3)	-	2 (%3.2)	

*Ki-kare testi, **Fischer's exact test

4.1.3. Katılımcıların sağlık özgeçmişleri

Katılımcılara sağlık özgeçmişleri incelendiğinde diyabet, hipertansiyon ve reflü tanısı aldıkları görülmüştür. Müdahale grubundaki katılımcıların %28.1',(9), kontrol grubundaki katılımcıların %30'u(9) diyabet hastalığı tanısı aldıklarını belirtmişlerdir. Hipertansiyon ve reflü tanıları incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-5). Hastalıkların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde de iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-6)

Tablo 5-Katılımcıların hastalıkları

		Müdahale (n, %)	Kontrol (n, %)	Toplam (n,%)	p
Diyabet	Evet	9(%28.1)	9(%30)	18(%29)	**0.87***
	Hayır	23(%71.9)	21(%70)	44(%71)	
Hipertansiyon	Evet	11(%34.4)	10(%33.3)	21(%33.9)	**0.9***
	Hayır	21(%65.6)	20(%66.7)	41(%66.2)	
Reflü/gastrit	Evet	6 (%18.8)	7 (%23.3)	13(%20.9)	**0.47***
	Hayır	26(%81.3)	23(%76.7)	49(%79.1)	

*Ki-kare testi

Tablo 6-Katılımcıların kullandığı ilaçlar

		Müdahale (n,%)	Kontrol (n,%)	Toplam (n,%)	p

Antihipertansif	Evet	11(%34.4)	10(%33.3)	21(%33.9)	**0.9***
	Hayır	21(%65.6)	20(%66.7)	41(%66.1)	
Oral antidiyabetik/ insülinler	Evet	8(%25)	9(%30)	17(%27.4)	**0.7***
	Hayır	24(%75)	21(%70)	45(%72.6)	

*Ki-kare testi

4.1.4. PPİ Kullanımına İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Katılımcıların PPİ kullanım süreleri incelendiğinde müdahale grubundaki katılımcıların %87.5'i, kontrol grubundaki katılımcıların ise %73.3'ünün iki yıldan uzun süredir PPİ kullandıkları ve PPİ kullanım süresi açısından iki grup arasında bir fark olmadığı görülmüştür. PPİ'yı ne sıklıkla kullandıkları sorulduğunda her iki grupta da günde iki kez PPİ kullanım öyküsü olana rastlanmamıştır, PPİ kullanım sıklığı iki grupta benzerdir. Katılımcılara PPİ'yı ne amaçla kullandıkları sorulmuştur. Her iki grupta da katılımcıların çoğunluğu PPİ'yı şikayetlerini azaltmak amacı ile kullanmaktadırlar. Katılımcıların PPİ kullanım özelliklerinin gruplara göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7:PPİ kullanım özellikleri

		Müdahale (n, %)	**Kontrol (n, %)**	**Toplam (n, %)**	**P**
PPİ kullanım süresi	2 yıldan az	4 (%12.5)	8 (%26.7)	12 (%4.8)	**0.206***
	2 yıldan fazla	28 (% 87.5)	22 (%73.3)	50 (%80.6)	
PPİ kullanım sıklığı	Günde bir kez	26 (%81.3)	20 (%66.7)	46 (%74.2)	**0.190**
	Haftada bir kez	6 (%18.8)	10 (%33.3)	16 (%25.8)	
PPİ kullanım	Şikayetleri azaltmak	23(%71.9)	17 (%56.7)	40 (%64.5)	**

amacı	Koruyucu	4 (%12.5)	8 (%26.7)	12 (%19.4)
	Her ikisi de	5 (%15.6)	5 (%16.7)	10 (%16.1)

*Fisher's exact test ** Karşılaştırma yapılamamıştır.

Tablo 8-PPİ bırakma yöntemleri

Günde bir kez- 26 (%81.3)	Aşamalı azaltma önerildi.
Haftada bir kez- 6 (%18.9)	Kesilmesi önerildi

Katılımcılara PPİ tedavisinin devamına karar verme konusunda sorular yönetilmiştir. Kontrol grubundaki katılımcıların %83,3'ü PPİ'yi reçeteli almış iken, müdahale grubundaki hastaların %65.6'sı PPİ'yi reçete ile aldığını belirtmiştir. Katılımcıların 48(%77.4)'i PPİ tedavisi başlandıktan sonra kontrole gitmemiştir. İki grup arasında PPİ başlandıktan sonra kontrole gitme açısından bir fark yoktur. Katılımcıların 44(%71)'üne PPİ'yı bırakması tavsiye edilmemiştir. PPİ tedavisi sonrası kontrole gitme ve PPİ bırakılmasının tavsiye edilmesi açısından gruplar arasında fark yoktur. PPİ kullanımına ara verilip verilmediği ile ilgili soruda müdahale grubundaki katılımcıların %75'i, kontrol grubundaki katılımcıların ise %80'i PPİ kullanımına ara verdiğini söylemiştir (Tablo-9).

Tablo 9-PPİ tedavi sürecinde karşılaşılan durumlar

		Müdahale (n, %)	**Kontrol (n, %)**	**Toplam (n, %)**	**p***
Reçetesiz PPİ alımı	Almış	11 (%34.4)	5 (%16.7)	16 (%25.8)	**0.11**
	Almamış	21 (%65.6)	25 (%83.3)	46 (%74.2)	
PPİ tedavi sonrası	Gitmiş	6 %18.8)	8 (%26.7)	14 (%22.6)	**0.45**

doktor kontrolü	Gitmemiş	26 (%81.3)	22 (%73.3)	48 (%77.4)	
PPİ'yı bırakma konusunda öneri	Almış	10 (%31.3)	8 (%26.7)	18 (%29)	**0.69**
	Almamış	22 (%68.8)	22 (%73.3)	44 (%71)	
PPİ kullanımına ara verme	Vermiş	24 (%75)	24 (%80)	48 (%77.4)	**0.63**
	Vermemiş	8 (%25)	6 (%20)	14 (%22.6)	

*Ki-kare testi

PPİ yan etkileri hakkında katılımcılarım bilgi düzeyleri ile ilgili yöneltilen sorulara göre müdahale grubundaki katılımcıların %68,8'i, kontrol grubunun ise %80'i PPİ yan etkileri bilmediklerini belirtmişlerdir (Tablo-10).

Tablo 10- Katılımcıları PPİ'nin yan etkileri hakkında bilgisi

		Müdahale (n,%)	**Kontrol (n,%)**	**Toplam (n,%)**	**p***
PPİ'ın yan etkilerini biliyor musunuz?	Biliyorum	10 (%31.3)	6 (%20)	16 (%25.8)	**0.312**
	Bilmiyorum	22 (%68.8)	24 (%80)	46 (%74.2)	

*Ki-kare testi

Katılımcılara daha önce endoskopik inceleme yapılıp yapılmadığı sorulmuştur. endoskopi olup olmama durumuna bakıldığında 34 kişiye endoskopik inceleme yapılmış, 28 hasta ise endoskopi yapılmamıştır. İki grup arasında daha önce endoskopi yapılma açısından bir fark saptanmamıştır (Tablo-11).

Tablo 11- Katılımcıların endoskopik inceleme geçmişi

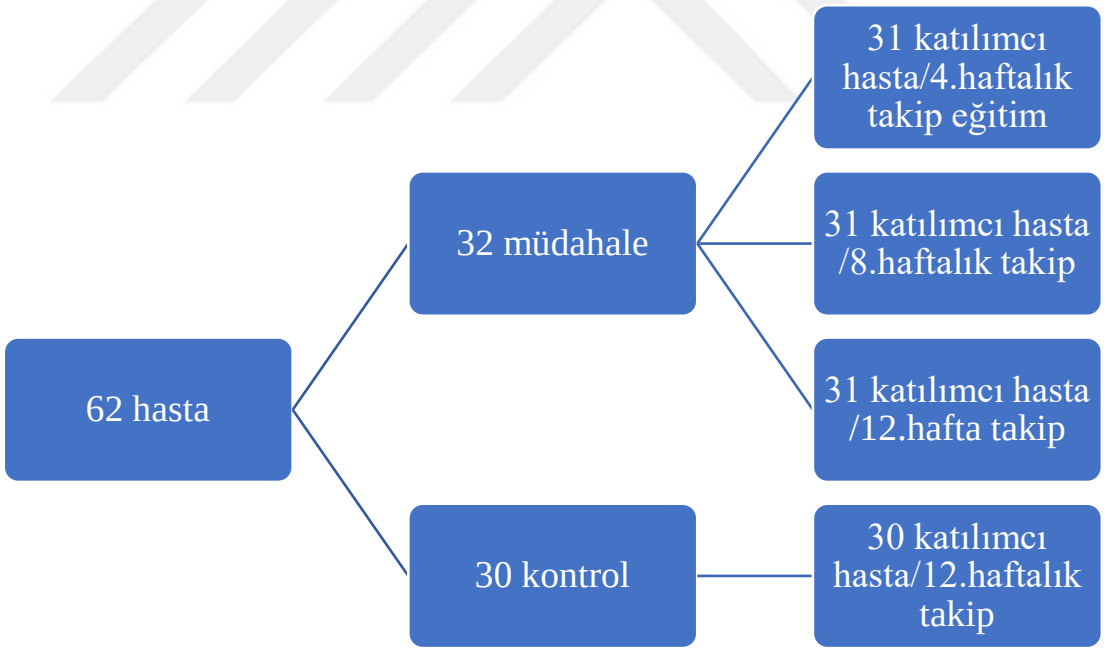
Endoskopi öyküsü	**Müdahale (n, %)**	**Kontrol (n, %)**	**Toplam (n, %)**	**P***
Yapılmış	15 (%46.9)	19(%6 3.3)	34 (%54.8)	**0.193**

Yapılmamış	17 (%53.1)	11 (%36.7)	28 (%45.2)	

*Ki-kare testi

4.1.5. Müdahale sonrası grupların PPİ kullanımı açısından karşılaştırılması

Müdahale grubuna yapılan dördüncü haftada takipte 1 katılımcı çalışmadan ayrılmıştır. Geri kalan müdahale grubundaki 31 kişi katılımcıya uygunsuz PPİ kullanma ile ilgili eğitim müdahalesi yapılmıştır. Müdahale grubundaki katılımcılara 4. haftadaki takipte PPİ kullanım sıklığı, mide şikayetlerini ne kadar sıklıkla kullandığını, yaşam tarzı değişiklikleri ve önerilen ilaçları kullanıp kullanmadığı sorulmuştur. Müdahale grubundaki hastalara 4, 8 ve 12. haftada takipler yapılmıştır. Kontrol grubundaki hastalara 12.haftada takip yapılmıştır (Şekil-2)



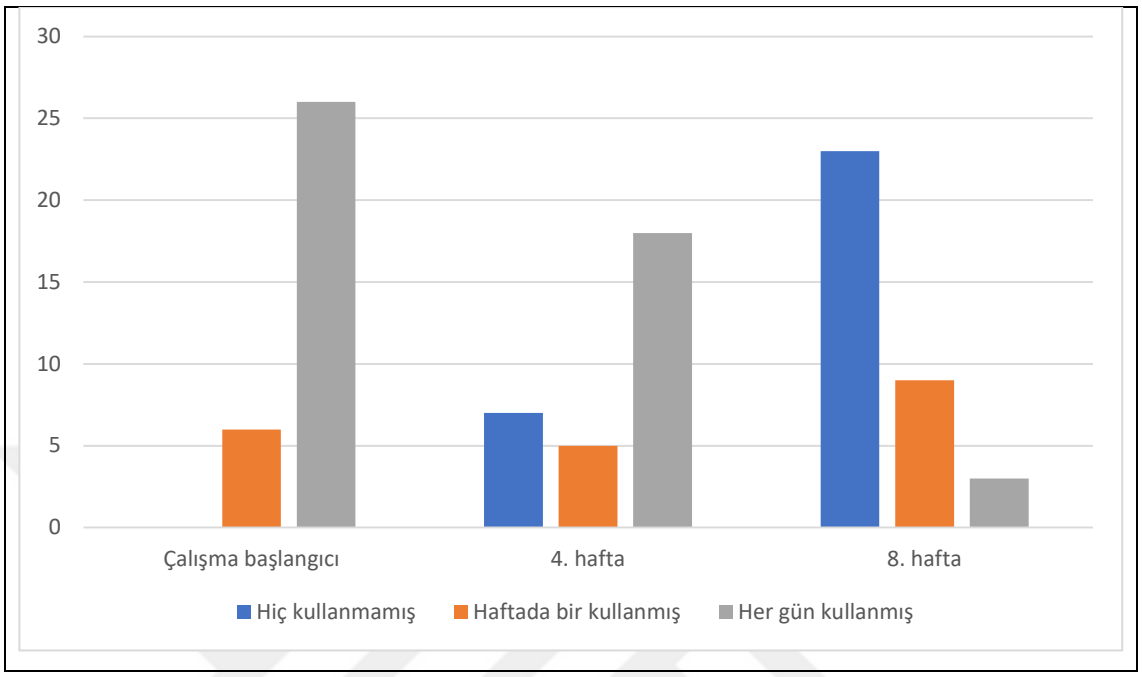
Şekil-2- PPI takip süreçleri

Müdahale grubundaki katılımcılara yaşam tarzı değişikleri uygulayıp uygulamadıkları sorulduğunda %64,5'i uyguladıklarını söylerken, önerilen ilaçları kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda %77.4'ü ilaçları kullandıklarını belirtmişlerdir (Tablo-12).

Tablo 12-Yaşam tarzı değişiklikleri takip/4.haftada takip

		Müdahale (n, %)
Yaşam tarzı değişiklikleri uygulanması	Uygulamış	24 (%64.5)
	Uygulamamış	7 (%35.5)
Önerilen ilaçları kullanımı	Kullanmış	20 (%77.4)
	Kullanmamış	11 (%22.6)

4. Haftada yapılan takipte müdahale grubunun %60'ı her gün kullanmış iken, %23.3'ü hiç kullanmamıştır. Müdahale grubundaki katılımcılara 8.haftada yapılan takipte PPİ kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Katılımcıların %71'i PPİ kullanmadıklarını belirtmişlerdir



Şekil 2: Çalışma süresince PPİ kullanan katılımcı sayıları

4.2. Çalışma Sonu Kontrol ve Müdahale grubu karşılaştırılması

12 haftalık takip süresi boyunca eğitim uygulanan ve 4, 8 ve 12.haftada takip edilen müdahale grubunun %74,2'si PPİ 'kullanmadıklarını belirtmişken, sadece 12.haftada takip edilen ve eğitim uygulanmayan kontrol grubunun ise %36,7'si PPİ kullanmadıklarını belirtmişlerdir. Yapılan eğitim uygulaması ve takip sürecinin uygunsuz PPİ kullanımını azalttığı görülmüştür. Gruplar arasında istatiksel anlamlı fark saptanmıştır($p<0.03$) (Tablo-13).

Tablo 13-Takip süresi sonunda PPİ kullanımı

	PPİ kullanmış	**PPİ kullanmamış**	**Toplam**	**p***
Müdahale	8 (%25.8)	23 (%74.2)	31 (%100.0)	**0.03**
Kontrol	19 (%63.3)	11 (%36.7)	30 (%100.0)	

*Ki-kare testi

5.TARTIŞMA

Araştırmamızda, birinci basamakta uygunsuz PPİ kullanan hastalara, PPİ kullanım alanları ve süreleri, uygunsuz PPİ kullanımında oluşabilecek yan etkiler, PPİ'ın kesilebilmesi için önerilen ilaç ve yaşam tarzı değişikliklerini içeren bir eğitim materyaller eşliğinde verilmiş, 12 haftalık süre boyunca hastaların ilaç bırakma süreçleri ve uyumları takip edilmiştir. Uygulanan eğitim müdahalesi ile uygunsuz PPİ kullanımının, reçete talebinin fazla olduğu birinci basamakta hasta-hekim iş birliği ile azaltılması hedeflenmiştir. Araştırma sonunda müdahale grubunda 23 (%74.2)'ü, kontrol 11(%36.7)'i hasta PPİ kullanımını bırakmıştır.

Araştırmamızda müdahale grubunun %71,9'u, kontrol grubunun ise %73,3'ü kadındır. Daha önce yapılan benzer çalışmalara baktığımızda kadınların uygunsuz PPİ kullanımında daha ön planda olduğu görülmüştür. İskoçya'da yapılan PPİ azaltılmada hasta eğitimi odaklı çalışmada katılımcıların %55'i kadındır. (137)Hollanda'da yapılan birinci basamaktaki eğitim müdahale çalışmasında da katılımcıların %60'ı kadındır. (138)Çalışmamızda kadın katılımcıların erkek katılımcılara oranla daha fazla olması kadınların birinci sağlık sistemi hizmetlerinden daha fazla yararlanması ile açıklanabilir. Amerika'da yapılan retrospektif bir çalışmada kadınların erkeklere oranlara daha fazla koruyucu sağlık sisteminden yararlandığı görülmüştür.(139)

Araştırmamızda müdahale grubundaki katılımcıların % 68,8'i, kontrol grubundaki katılımcıların %80'i PPİ'ın uzun süre kullanımında oluşabilecek yan etkilerini bilmediklerini belirtmişlerdir. Literatürde ve araştırmamızda katılımcıların PPİ ilacı hakkında bilgi eksikliğinin olmasının uygunsuz PPİ kullanım sıklığını arttırdığı ve müdahale sırasında bu konu hakkında bilgilendirme yapılmış olmasının müdahalenin başarısını arttırdığı düşünülebilir**.**

Hollanda'da birinci basamakta yapılan uygunsuz PPİ azaltmaya yönelik randomize kontrollü bir çalışmada katılımcıların sadece %11'nin daha önce PPİ bırakma konusunda bir sağlık personeli ile konuştuğu belirtilmiştir. (138)Türkiye'de birinci basamak hekimleri ile yaşlılarda akılcı ilaç kullanımı alışkanlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %77'sinin sağlık personeli tarafından ilaç konusunda yeterince bilgilendirilmediklerini belirtmişlerdir**.** (140)Akılcı ilaç kullanımında özellikle hasta ile iletişim en yüksek olduğu birinci basamak merkezleri büyük önem taşır. Çalışmamızda katılımcılar uygunsuz PPİ kullanımının olası olumsuz etkileri hakkında bilgilendirilmiş, bu bakımından çalışmamızın başarılı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 12 haftalık süre sonunda müdahale grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda PPİ kullanımını bıraktığı gözlemlenmiştir. İskoçya'da birinci basamakta PPİ kullanımını azaltmaya yönelik çalışma ile eğitim müdahalesinin uygunsuz PPİ kullanma oranını azalttığı görüşmüştür. Çalışmada gastroözofagiyal reflü, non-ülser

dispepsi tanısı alan 157 hastaya hemşire liderliğinde yazılı ve sözlü eğitim uygulanmış olup; dispepsi, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç önerileri hakkında bilgi verilmiştir. PPİ kullanımının azaltılmasında kişiye özel planlar uygulanmıştır. PPİ azaltma sürecinde rebound etkileri engellemek için aljinat türevi ilaçlar yazılmıştır. Üç aylık takip süresinin sonunda hastaların %64'ü PPİ kullanımını bırakmış, %30 ise PPİ kullanım dozajını azaltmıştır. Çalışmamızda ise müdahale grubundaki başarı oranı bu çalışmaya oranla hafifçe daha yüksek olup %70'dir. Öte yandan, İskoçya'da yapılan bu çalışmada 12 aylık takip süresi sonunda hastaların %50'si PPİ kullanım dozajlarını azaltırken, %34'sü ise aynı şekilde PPİ kullanımına devam etmiştir. 3-12.ay arasında PPİ'yı bırakan hastaların tekrar başladığı görülmüştür.(137) Katılımcıların eğitim uygulaması sonrasında ilaç bırakma sürecine uyumu takip edilmemişken, bizim çalışmamızda katılımcılar kısa aralıklarla PPİ kullanımı açısından takip edilmiştir. Bu şekilde ilaç bırakma sürecinde katılımcıların karşılaştığı zorluklar karşısında yeni stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır. Çalışmamızda uzun dönem sonuçlar değerlendirilmemiş olmakla birlikte ara takiplerinin çalışma başarısını arttırması olasıdır.

Hollanda'da birinci basamak hekimleri tarafından 12 haftadan uzun süredir PPİ kullanan hastalar randomize şekilde müdahale ve kontrol gruplarına ayrılmış, müdahale grubundaki hastalara aile hekimleri tarafından bilgilendirici broşür gönderilmiş, herhangi bir yakınmaları olursa aile hekimlerine başvurmaları söylenmiştir. Her iki gruba da hasta özelliklerini içeren, semptomların şiddetini ve günlük yaşam kalitelerini içeren anket formu uygulanmıştır. Kontrol grubunda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi herhangi bir uygulama yapılmamıştır. 12 haftalık takip süresi sonunda müdahale grubundaki hastaların %24'ü, kontrol grubundaki hastaların %7'si PPİ kullanmayı bırakmış veya azaltmıştır.(138) Bizim çalışmamızda başarı oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu fark çalışmamızda müdahalenin yüz-yüze uygulanmış, önerilerin hastaların bireysel özelliklerine göre kişiselleştirilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmalar uygunsuz PPİ kullanımında birinci basamak hekiminin ve yapılan eğitim müdahalesinin uygunsuz PPİ kullanımını azaltmada önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur.

Almanya'da birinci basamakta bilgisayar yazılım programı aracılığıyla uzun süreli PPİ kullanımını azaltmaya yönelik randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 210 birinci basamak hekimi ve altı aydan uzun süredir PPİ kullanan, 18 yaşından büyük olan 3150 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen birinci basmak hekimleri müdahale ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. Müdahale grubundaki birinci basamak hekimleri yazılım sistemi ile hastaları altı ay takip etmişlerdir. Yazılımda hastaların yaşı, cinsiyeti, kullandıkları PPİ dozu, endikasyonları girilmiş olup bunun sonucunda hastaya kişiselleştirilmiş PPİ bırakma önerileri verilmiştir. Müdahale grubundaki hekimler 6 ayın sonunda hastalarla kısa telefon görüşmeleri yapılarak PPİ kullanma durumları ile ilgili bilgi alınmıştır. Kontrol grubunda ise normal klinik muayenelere devam edilmiş olup, aktif herhangi bir eylem yapılmamıştır. Altı aylık izlem sonrası müdahale grubunun kontrol grubuna göre ilaç bırakma konusunda %15 daha başarılı olduğu saptanmıştır. (141)Çalışmamızda ise müdahale grubu ile kontrol grubu arasında PPİ bırakma sıklığı açısından %30 başarı sağlanmıştır. Çalışmamızda müdahalenin yüz yüze yapılmış olması nedeni ile başarı oranı daha yüksek olmuş olabilir. Ancak çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak üç aylık izlem yapılmıştır. Başarı oranı uzun dönemde düşebilir.

Amerika'da PPİ kullanımının azaltılmasına yönelik birinci basamak merkezinde, hekim-eczacı iş birliği ile bir eğitim müdahalesi çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 18 yaşından büyük ve son bir yılda PPİ kullanım öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Eczacı-doktor ortak kararı ile 36 hastadan 21'i uygunsuz PPİ kullanma kriterlerini karşılamıştır ve 19 hasta bırakma sürecine dahil olmuştur. Uygunsuz PPİ kullanan hastalara eczacı önderliğinde bizim çalışmamızda olduğu gibi eğitim müdahalesi uygulanmış olup, ilacı azaltma planı uygulanmıştır. Sekiz haftalık takip süresi boyunca iki haftada bir telefon görüşmeleri, yüz yüze görüşmeler ve elektronik posta yolu ile hastalar takip edilmiştir. Bu takip süresi sonunda 19 hastadan 15'i günlük aktivitelerini etkilemeden PPİ kullanımını bırakmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada daha yüksek oranda başarıya ulaşılması; hekimlerle birlikte klinik eczacıların hastalara uygun bırakma planları geliştirmesi ile açıklanabilir. (142)

Almanya'da, Ahrens ve ark hastane taburculuklarında önerilen PPİ'ın uygun endikasyon ile kullanılıp kullanılmadığını inceleyen ve birinci basamakta yapılan tanımlayıcı bir çalışmada katılımcıların %52'sine doğru endikasyon olmadan PPİ önerilmiş olduğu saptanmıştır. Birinci basamakta yapılan bir ay sonraki izlemde doğru endikasyon olmadan PPİ kullanımına katılımcıların %58'inin ilaç kullanımına devam ettiği görülmüştür. Çalışmamızda ise katılımcıların %70'i, PPİ kullanım alışkanlıklarının daha önce hiç sorgulanmadığını ve bırakmalarının tavsiye edilmediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hastane taburculuğunda PPİ önerilen hastalar incelenmemiştir. Ancak çalışmamız birinci basamakta kısa süreli bilgilendirici eğitim ile uygunsuz ilaç kullanıma müdahale etmenin etkinliğini göstermiştir. Ahrens ve ark. Nın çalışması ışığında sürekli PPİ kullanan hastaların kullanım endikasyonunun uygunluğunun değerlendirilmesi ve gereğinde müdahale etmeleri önerilebilir. (42)

5.1. Çalışmanın Sınırlıkları ve Güçlü Yanları

Çalışmamızda son değerlendirmede PPİ kullanımının takibini yapan araştırmacının aynı zamanda müdahaleyi de yapmış olması yan tutmaya neden olmuş olabilir. Ayrıca PPİ kullanımına dair bilgi araştırmacı beyanına dayanmaktadır. Katılımcılar istenen davranış yönünde yanlış bilgi vermiş olabilir.

Çalışmamızda katılımcılar üç ay süre ile takip edilmişlerdir. Bir sağlık davranışının kalıcılığını değerlendirmek için üç ay yeterli bir süre değildi. En az altı aylık takip süresi gerekir. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir. Bu konuda daha uzun takip süresi olan çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır.

Çalışmanın yapıldığı eğitim ve aile sağlığı merkezi daha önce benzer hasta eğitimi yöntemlerinin kullanıldığı çalışmaların yapıldığı bir sağlık merkezi olması nedeniyle katılımcılarımız daha önce çeşitli hasta eğitimlerine katılmış ve bu nedenle çalışmamızdaki müdahaleden daha çok yararlanmış olabilirler.

Çalışmamız birinci basamaktaki sorunların çözümü amacıyla, klinik muayeneleri sırasında yapılan, katılımcıların birinci basamaktaki hastaları tamamen yansıttığı, klinik ortamlarda kolaylıkla dizayn edilebilen ve sonuçları kolaylıkla toplanabilen pragmatik çalışmaların bir örneğidir. Çalışmamızın uygunsuz PPİ kullanımında birinci basamağa başvuran hastaları tamamen yansıtması, eğitim müdahalesinin ve takip sürecinin klinik muayeneler sırasında yapılması çalışmamızın pragmatik yönünü göstermektedir. Bu da çalışmamızın güçlü yönünü ortaya koymaktadır.

5.2. Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda uzun süreli, uygunsuz PPİ kullanan hastalara yüz yüze verilen kısa eğitim ve hastanın özeliklerine göre PPİ'ların kademeli azaltılması veya doğrudan kesilmesinin etkin olduğu saptanmıştır.

Birinci basamakta çalışan ve hastaların uygunsuz ilaç kullanımını tespit etmek açısından çok avantajlı olan birinci basamak hekimlerine hastalara uygunsuz ilaç kullanımın olası riskleri, olumsuz etkileri konusunda bilgilendirme yapmaları, bireylerin özelliklerine göre kişiselleştirilmiş öneriler ile uygunsuz ilaç kullanımını sonlandırmaları konusunda destek vermeleri önerilir.

Literatürdeki uzaktan yapılan çalışmalara oranla yüz-yüze yapılan çalışmaların daha etkin oldukları saptanmıştır. Bu nedenle bu tür müdahalelerin olası ise yüz-yüze yapılması önerilir.

Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların çoğunluğunun PPİ'ın uzun süreli yan etkileri konusunda bilgi sahibi olmadıklarını, eğitim sonrası müdahale grubunun büyük oranda PPİ kullanımını bırakmasının uygulanan eğitimin hastalara ilaçlara konusunda daha akılcı yaklaşım sağladığı düşündürmektedir, bu bulgu ışığında birinci basamakta ilaç kullanımı konusunda bilgilendirici eğitimlere azami önem verilmesi önerilir. Müdahale grubuna uygulama on dakika olup, hastalara normal klinik muayene sıralarında eğitim uygulaması yapılmıştır. Bu nedenle Aile Sağlığı Merkezlerinde normal klinik muayeneler sırasında ilaçlar hakkında hastalara kısa bilgilendirici çalışmalar yapılması önerilmektedir.

Birinci sağlık hizmetleri reçete talebinin ve uygunsuz ilaç kullanımın en fazla olduğu, aynı zamanda reçete edilen ilaçların uygunluğunun değerlendirilebileceği bir sağlık sistemi basamağı olarak düşünülmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde birinci basamakta kısa bilgilendirici eğitimler ve hastalar takip edilerek uygunsuz ilaç kullanımı azaltılarak hastaların sağlık sistemine başvuru sayısını, sağlık sistemi harcamalarını ve ilaç yan etkilerinin azalması sağlanabilmesi önerilir.

6.KAYNAKÇA

1. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update. Arch Intern Med [Internet]. 1997;157(14):1531–6. Available from: https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440350031003
2. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Vol. 13, Expert Opinion on Drug Safety. 2014. p. 57–65.
3. BAYRAM D, VIZDIKLAR C, AYDIN V, İŞLİ F, AKICI A. Birinci basamakta reçeteleme trendi ve sık karşılaşılan tanılara ait reçetelerin incelenmesi: Türkiye verisi. Cukurova Medical Journal. 2020;45(2):695–708.
4. Cederberg C, Röhss K, Lundborg P, Olbe L. Effect of Once Daily Intravenous and Oral Omeprazole on 24-Hour Intragastric Acidity in Healthy Subjects. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1993;28(2):179–84. Available from: https://doi.org/10.3109/00365529309096067

5. George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: A retrospective chart review. Am J Geriatr Pharmacother [Internet]. 2008;6(5):249–54. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154359460800072X
6. Pottegård A, Broe A, Hallas J, De Muckadell OBS, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: A Danish nationwide drug utilization study. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9(5):671–8.
7. Dangler M, Ochs L, White R. Assessing the Appropriate Use of Proton Pump Inhibitors in a Veteran Outpatient Population.
8. Molloy D, Molloy A, O'Loughlin C, Falconer M, Hennessy M. Inappropriate use of proton pump inhibitors. Ir J Med Sci [Internet]. 2010;179(1):73–5. Available from: https://doi.org/10.1007/s11845-009-0426-1
9. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018 Nov 13;320(18):1889–98.
10. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Vol. 104, American Journal of Gastroenterology. 2009. p. 728–38.
11. Ahmed B, Nanji K, Mujeeb R, Patel MJ. Effects of polypharmacy on adverse drug reactions among geriatric outpatients at a tertiary care Hospital in Karachi: A prospective cohort study. PLoS One. 2014 Nov 17;9(11).
12. Gyllensten H, Rehnberg C, Jönsson AK, Petzold M, Carlsten A, Sundell KA. Cost of illness of patient-reported adverse drug events: a population-based cross-sectional survey. Open [Internet]. 2013;3:2574. Available from: http://bmjopen.bmj.com
13. Gnjidic D, Le Couteur DG, Pearson SA, McLachlan AJ, Viney R, Hilmer SN, et al. High risk prescribing in older adults: Prevalence, clinical and economic implications and potential for intervention at the population level. BMC Public Health. 2013;13(1).
14. The development of polypharmacy. A longitudinal study LJG Veehof, RE Stewart, FM Haaijer-Ruskamp and B Meyboom-de Jong. 2000.
15. Hovstadius B, Petersson G. Factors Leading to Excessive Polypharmacy. Clin Geriatr Med [Internet]. 2012 May 1;28(2):159–72. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.001
16. Tian F, Chen Z, Zeng Y, Feng Q, Chen X. Prevalence of Use of Potentially Inappropriate Medications among Older Adults Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 6, JAMA Network Open. American Medical Association; 2023. p. E2326910.
17. Liew TM, Lee CS, Goh SKL, Chang ZY. The prevalence and impact of potentially inappropriate prescribing among older persons in primary care settings:

Multilevel meta-analysis. Vol. 49, Age and Ageing. Oxford University Press; 2020. p. 570–9.
18. Fralick M, Bartsch E, Ritchie CS, Sacks CA. Estimating the Use of Potentially Inappropriate Medications Among Older Adults in the United States. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2020;68(12):2927–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32841366
19. Şenol M. Koruyucu Hekimlik Açısından Dermatolojide Akılcı İlaç Kullanımı. Turkiye Klinikleri Dermatology - Special Topics [Internet]. 2010;3(2):145–8. Available from: https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-koruyucu-hekimlik-acisindan-dermatolojide-akilci-ilac-kullanimi-58864.html
20. Yilmaztürk A. TÜRKİYE'DE VE DÜNYADA AKILCI İLAÇ KULLANIMI. Available from: files/348/Yilmaztürk - TÜRKİYE'DE VE DÜNYADA AKILCI İLAÇ KULLANIMI.pdf
21. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;9(9):CD008165. Available from: files/322/Rankin et al. - 2018 - Interventions to improve the appropriate use of po.pdf
22. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. Age Ageing. 2015 Mar 1;44(2):213–8.
23. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. Drugs Aging [Internet]. 2013;30(11):893–900. Available from: files/335/Hanlon and Schmader - 2013 - The medication appropriateness index at 20 where .pdf
24. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2014;70(1):1–11. Available from: files/325/Kaufmann et al. - 2014 - Inappropriate prescribing a systematic overview o.pdf
25. milq0083-0457.
26. Beggi B, Aşık Z. Evaluation of Rational Drug Use in Patients Applying to Family Medicine Outpatient Clinic. Ankara Medical Journal [Internet]. 2019; Available from: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.17098/amj.582021
27. Bozdemİr N, Ünal İ, Karataş Y, Pinar N. Adana İlindeki İnsanların İlaç Kullanım Alışkanlıkları. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni [Internet]. 2013;12(6):639–50. Available from: http://search/yayin/detay/221412
28. ÖzçelİKay G. AKILCI İLAÇ KULLANIMI ÜZERİNDE BİR PİLOT ÇALIŞMA : A PILOT STUDY ON RATIONAL DRUG USE. Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi [Internet]. 2001;9–18. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.1501/Eczfak_0000000357

29. Doğan E, Hıdıroğlu S. A qualitative study to evaluate common problems of primary health care physicians about patients. The Journal of Turkish Family Physician. 2017 Mar 15;8(1):2–10.
30. Yapıcı G. •Attitudes and behavior of drug usage in applicants to primary health care center. Dicle Medical Journal / Dicle tıp Dergisi. 2011 Dec 1;38(4):458–65.
31. Farrell Pharmd B, Fcshp A, Pottie K, Fcfp M, Thompson Taline W, Acpr B, et al. Clinical Practice Guidelines Deprescribing proton pump inhibitors Evidence-based clinical practice guideline [Internet]. Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien. 2017. Available from: www.open-pharmacy-research.ca/research-
32. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: A modified dephi process. PLoS One. 2015 Apr 7;10(4).
33. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. Am J Manag Care [Internet]. 2010;16(9):e228-34. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250399
34. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol [Internet]. 2000;95(11):3118–22. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095327
35. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J [Internet]. 2007;83(975):66–8. Available from: files/366/Batuwitage et al. - 2007 - Inappropriate prescribing of proton pump inhibitor.pdf
36. pdex2017-report-en.
37. Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TRJ, Mangoni AA. Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults. Drugs Aging [Internet]. 2017;34(4):265–87. Available from: https://doi.org/10.1007/s40266-017-0442-1
38. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2016 Sep 1;25(9):1079–87. Available from: https://doi.org/10.1002/pds.4043
39. Pottegård A, Broe A, Hallas J, De Muckadell OBS, Lassen AT, Lødrup AB. Use of proton-pump inhibitors among adults: A Danish nationwide drug utilization study. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9(5):671–8.
40. Israel DM, Hassall E. Omerprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 1998;27(5):568–79. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822325

41. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: Long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - A cross sectional analysis of 901 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Oct;30(7):725–32.
42. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot JF. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. Int J Clin Pract. 2012;66(8):767–73.
43. BİLGENER E. TÜRKİYE'DE 2006-2011 YILLARINDA PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ TÜKETİMİNİN BÜTÇEYE ETKİSİ. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University [Internet]. 2018;42(2):23–31. Available from: https://dergipark.org.tr/tr/pub/jfpanu/issue/42664/514455
44. BAYRAM D, VIZDIKLAR C, AYDIN V, İŞLİ F, AKICI A. Birinci basamakta reçeteleme trendi ve sık karşılaşılan tanılara ait reçetelerin incelenmesi: Türkiye verisi. Cukurova Medical Journal. 2020;45(2):695–708.
45. ÖzdemiR B, Ön KB, Altiner E. UŞAK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NE BAŞVURAN HASTALARDA PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIM YAYGINLIĞININ İNCELENMESİ. Ege Tıp Bilimleri Dergisi [Internet]. 2022;5(1):11–5. Available from: http://dergipark.org.tr/tr/doi/10.33713/egetbd.1070299
46. Erden MÇ, Pamuk G, Erden B, Koç EM. Awareness Level of Patients Using Proton Pump Inhibitor Applying to a Training Family Health Center. Forbes Journal of Medicine [Internet]. 2021;2(3):166–70. Available from: https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdir=forbes&plng=eng&un=FJM-41736
47. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2003;2(2):132–9. Available from: https://www.nature.com/articles/nrd1010
48. Shin^{1*} JM, Kim² and N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. J Neurogastroenterol Motil [Internet]. 2013/01/30. 2013 Jan;19(1):25–35. Available from: http://www.jnmjournal.org/journal/view.html?doi=10.5056/jnm.2013.19.1.25
49. Gedda K, Scott D, Besancon M, Lorentzon P, Sachs G. Turnover of the Gastric H+,K+-Adenosine Triphosphatase (x Subunit and Its Effect on Inhibition of Rat Gastric Acid Secretion The rate of turnover and the effect. GASTROENTEROLOGY. 1995.
50. Walsh JH. Role of Gastrin as a Trophic Hormone. Digestion [Internet]. 2009;47(Suppl. 1):11–6. Available from: https://doi.org/10.1159/000200509
51. Morelli G, Chen H, Rossiter G, Rege B, Lu Y. An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(7):845–54.

52. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. In: Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2006. p. 2–8.
53. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C, Chen Y, Leonard J, et al. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(2):187–99.
54. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2008;64(10):935–51. Available from: https://doi.org/10.1007/s00228-008-0538-y
55. Locke 3rd GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology [Internet]. 1997;112(5):1448–56. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70025-8
56. DeVault KR, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2005;100(1). Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2005/01000/updated_guidelines_for_the_diagnosis_and_treatment.30.aspx
57. Meining A, Classen M. The Role of Diet and Lifestyle Measures in The Pathogenesis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2000;95(10). Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2000/10000/the_role_of_diet_and_lifestyle_measures_in_the.6.aspx
58. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, Javid G, Yattoo GN, Shah A, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012;27(6):1078–82. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06968.x
59. C. A. Fraser-Moodie C. Gornall S. Magnago A. R. Weale G. K. T. Holmes BN. Weight Loss Has an Independent Beneficial Effect on Symptoms of Gastro-oesophageal Reflux in Patients Who Are Overweight. Scand J Gastroenterol [Internet]. 1999;34(4):337–40. Available from: https://doi.org/10.1080/003655299750026326
60. Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures? Am J Gastroenterol [Internet]. 2009;104 Suppl 2:S21-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.48
61. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician [Internet]. 2007;76(7):1005–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956071
62. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. The Lancet [Internet]. 2017;390(10094):613–24. Available from:

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32404-7/fulltext
63. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology. 2019 Sep 1;157(3):682-691.e2.
64. Mégraud F, Graham DY, Howden CW, Trevino E, Weissfeld A, Hunt B, et al. Rates of Antimicrobial Resistance in Helicobacter pylori Isolates From Clinical Trial Patients Across the US and Europe. Am J Gastroenterol [Internet]. 2023;118(2):269–75. Available from: files/144/Mégraud et al. - 2023 - Rates of Antimicrobial Resistance in Helicobacter .pdf
65. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. The Lancet [Internet]. 2009;374(9699):1449–61. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60938-7/fulltext
66. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. Vol. 47, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 577–601.
67. Pk R, Dj V, H S, A AS, P P, Jl D, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. Medicine [Internet]. 2000;79(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11144036/
68. F G, Rt J. Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. Curr Gastroenterol Rep [Internet]. 2004;6(6). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15527675/
69. Gw K, Ja N. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. Adv Surg [Internet]. 2013;47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24298844/
70. Naini B V, Souza RF, Odze RD. Barrett's Esophagus: A Comprehensive and Contemporary Review for Pathologists. Am J Surg Pathol [Internet]. 2016;40(5). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2016/05000/barrett_s_esophagus__a_comprehensive_and.1.aspx
71. Weusten BLAM, Bisschops R, Dinis-Ribeiro M, Di Pietro M, Pech O, Spaander MCW, et al. Diagnosis and management of Barrett esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2023 Nov 28;
72. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. Vol. 11, Gut and Liver. Joe Bok Chung; 2017. p. 27–37.
73. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 Jun 27;378(26):2506–16. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJMra1605507

74. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2008;52(18):1502–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.002
75. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Gastroenterology PPC of the AC of. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2009;104(3). Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2009/03000/guidelines_for_prevention_of_nsaid_related_ulcer.35.aspx
76. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2009;374(9684):119–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61246-0
77. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the Prevention of Gastric and Duodenal Ulcers Caused by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. New England Journal of Medicine [Internet]. 1996 May 30;334(22):1435–9. Available from: https://doi.org/10.1056/NEJM199605303342204
78. Tuskey A, Peura D. The use of H2 antagonists in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther [Internet]. 2013;15(3):S6. Available from: https://doi.org/10.1186/ar4178
79. Tamura A, Murakami K, Kadota J, Investigators* OGS. Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. QJM: An International Journal of Medicine [Internet]. 2011 Feb 1;104(2):133–9. Available from: https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq169
80. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FKL, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. Am J Gastroenterol [Internet]. 2006;101(4):701–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00499.x
81. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. Vol. 123, Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 114–21.
82. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol [Internet].

2020;76(6):851–66. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00228-020-02854-8
83. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. Int J Mol Sci [Internet]. 2019;20(20):5203. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/20/5203
84. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology [Internet]. 2017;152(4):706–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031
85. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: A meta-analysis of observational studies. Drug Des Devel Ther. 2017 Apr 24;11:1335–51.
86. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci [Internet]. 2017;62(10):2821–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s10620-017-4725-5
87. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. 2007;102(9):2047. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2007/09000/Systematic_Review_of_the_Risk_of_Enteric_Infection.31.aspx
88. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2011;34(11–12):1269–81. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x
89. C L, B S. The gut microbiota and liver disease. Cell Mol Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015;1(3). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090511/
90. Hl W, Øf S, Pg M. The Enterochromaffin-like [ECL] Cell-Central in Gastric Physiology and Pathology. Int J Mol Sci [Internet]. 2019;20(10). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31108898/
91. C L, P J, T I, L W, S B, Hj W, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. Nat Commun [Internet]. 2017;8(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038503/
92. Kt T, Úc M, B H, P M, Ap T, Hg C, et al. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and risk of liver cancer in two population-based

studies. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2018;48(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741272/
93. Expression and processing of gastrin in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma. J Hepatol [Internet]. 1999;30(3):519–26. Available from: https://5cef0b7b43e7a42fd019406d30fe2e79ab6b0d1f.vetisonline.com/science/article/pii/S0168827899801147
94. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2019;16(9):1571. Available from: files/240/Thong et al. - 2019 - Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk A Review.pdf
95. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. Calcif Tissue Int [Internet]. 2006;79(2):76–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927047
96. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. Am J Gastroenterol [Internet]. 2017;112(1):95–101. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27845341
97. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology [Internet]. 2019;157(3):682-691.e2. Available from: files/247/Moayyedi et al. - 2019 - Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large,.pdf
98. Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, Seitz S, Marshall RP, Linn T, et al. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. Nat Med [Internet]. 2009;15(6):674–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19448635
99. Tuukkanen J, Väänänen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H+-K+-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. Calcif Tissue Int [Internet]. 1986;38(2):123–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3006888
100. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Mesa MON. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. Vol. 2018, Neural Plasticity. Hindawi Limited; 2018.
101. Sebastián Domingo JJ. Omeprazole-induced hallucinations. Not as rare as you might think. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018;41(4):266–7. Available from: files/257/Sebastián Domingo - 2018 - Omeprazole-induced hallucinations. Not as rare as .pdf
102. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E ε4: the Hordaland Homocysteine

Study. Psychosom Med [Internet]. 2013;75(1):20–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213264
103. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B_{12} status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. Br J Nutr [Internet]. 2012;108(11):1948–61. Available from: files/514/O'Leary et al. - 2012 - Vitamin B_{12} status, cognitive decline and dementia.pdf
104. Majumdar A, Cruz D, Asamoah N, Buxbaum A, Sohar I, Lobel P, et al. Activation of Microglia Acidifies Lysosomes and Leads to Degradation of Alzheimer Amyloid Fibrils. Mol Biol Cell [Internet]. 2007;18(4):1490–6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1838985/
105. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Katsiki N, Manolis AS. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: Real or surreal worries? Eur J Intern Med [Internet]. 2020 Feb 1;72:15–26. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.017
106. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. Methodist Debakey Cardiovasc J [Internet]. 2019;15(3):214–9. Available from: files/522/Ariel and Cooke - 2019 - Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors.pdf
107. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali 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 Aug 9;37(7):1237–41.
108. den Elzen WPJ, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JHM, le Cessie S, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2008;27(6):491–7. Available from: files/292/den Elzen et al. - 2008 - Long-term use of proton pump inhibitors and vitami.pdf
109. Graziani G, Como G, Badalamenti S, Finazzi S, Malesci A, Gallieni M, et al. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 1995;10(8):1376–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8538929
110. Hardy P, Sechet A, Hottelart C, Oprisiu R, Abighanem O, Said S, et al. Inhibition of gastric secretion by omeprazole and efficiency of calcium carbonate on the control of hyperphosphatemia in patients on chronic hemodialysis. Artif Organs [Internet]. 1998;22(7):569–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684693
111. Heaney RP. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. J Nutr [Internet]. 2001;131(4 Suppl):1344S-8S. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11285351
112. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in

humans. J Am Coll Nutr [Internet]. 1995;14(4):364–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8568113
113. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. Am J Med [Internet]. 2005 Jul 1;118(7):778–81. Available from: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.007
114. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do Proton Pump Inhibitors Decrease Calcium Absorption? Journal of Bone and Mineral Research [Internet]. 2010;25(12):2786–95. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179281/
115. Khatib MA, Rahim O, Kania R, Molloy P. Iron deficiency anemia: induced by long-term ingestion of omeprazole. Dig Dis Sci [Internet]. 2002;47(11):2596–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12452401
116. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. South Med J [Internet]. 2004;97(9):887–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15455980
117. 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 [Internet]. 2011;56(8):2349–53. Available from: https://doi.org/10.1007/s10620-011-1589-y
118. Hashimoto R, Matsuda T, Chonan A. Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inhibitor. Intern Med [Internet]. 2014;53(20):2297–9. Available from: files/544/Hashimoto et al. - 2014 - Iron-deficiency anemia caused by a proton pump inh.pdf
119. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med [Internet]. 2006;355(17):1834–6. Available from: files/289/Epstein et al. - 2006 - Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypopara.pdf
120. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med [Internet]. 2015;175(5):827–34. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798731
121. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, Holleman RG, Klamerus ML, Min LC, et al. Rates of Deintensification of Blood Pressure and Glycemic Medication Treatment Based on Levels of Control and Life Expectancy in Older Patients With Diabetes Mellitus. JAMA Intern Med [Internet]. 2015;175(12):1942–9. Available from: files/424/Sussman et al. - 2015 - Rates of Deintensification of Blood Pressure and G.pdf
122. Kalisch LM, Caughey GE, Roughead EE, Gilbert AL. The prescribing cascade. Aust Prescr [Internet]. 2011;34(6):162–6. Available from:

http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=82855161596&partnerID=8YFLogxK
123. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education The EMPOWER Cluster Randomized Trial. JAMA Intern Med [Internet]. 2014;174. Available from: files/484/Tannenbaum et al. - 2014 - Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescrip.pdf
124. Zhang Y, Turner J, Martin P, Tannenbaum C. Does a Consumer-Targeted Deprescribing Intervention Compromise Patient-Healthcare Provider Trust? Pharmacy. 2018 Apr 16;6(2):31.
125. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018;320(18):1889–98.
126. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2005;(2):CD003245. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846653
127. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Armstrong_GERD.qxd. Vol. 19, Can J Gastroenterol. 2005.
128. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013;108(3):308–28; quiz 329. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419381
129. Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review: is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2004 Dec 1;20(11–12):1241–51. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02289.x
130. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M, Group A and ARDS. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2003;17(11):1399–406. Available from: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01593.x
131. van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. Digestion [Internet]. 2009;81(1):43–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1159/000236025
132. BJÖRNSSON E, ABRAHAMSSON H, SIMRÉN M, MATTSSON N, JENSEN C, AGERFORZ P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2006 Sep 1;24(6):945–54. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03084.x

133. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2015 Sep 1;42(6):649–63. Available from: https://doi.org/10.1111/apt.13324
134. Helgadóttir H, Metz DC, Lund SH, Gizurarson S, Jacobsen EI, Asgeirsdóttir GA, et al. Study of Gender Differences in Proton Pump Inhibitor Dose Requirements for GERD: A Double-Blind Randomized Trial. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2017;51(6). Available from: https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2017/07000/study_of_gender_differences_in_proton_pump.7.aspx
135. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. Fam Pract [Internet]. 2014 Dec 1;31(6):625–30. Available from: https://doi.org/10.1093/fampra/cmu050
136. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol [Internet]. 2022;117(1):27–56. Available from: files/559/Katz et al. - 2022 - ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Manag.pdf
137. Murie J, Allen J, Simmonds R, de Wet C. Glad you brought it up: a patient-centred programme to reduce proton-pump inhibitor prescribing in general medical practice. Qual Prim Care [Internet]. 2012;20(2):141–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824567
138. Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, Muris JWM, Numans ME, Schattenberg G, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2004 Apr 1;19(8):917–22. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01928.x
139. Vaidya V, Partha G, Karmakar M. Gender Differences in Utilization of Preventive Care Services in the United States. J Womens Health [Internet]. 2011 Nov 14;21(2):140–5. Available from: https://doi.org/10.1089/jwh.2011.2876
140. Benli AR. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Ankara Medical Journal. 2015 Nov 24;15(4).
141. Rieckert A, Becker A, Donner-Banzhof N, Viniol A, Bücker B, Wilm S, et al. Reduction of the long-term use of proton pump inhibitors by a patient-oriented electronic decision support tool (arriba-PPI): Study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2019 Nov 21;20(1).
142. Ayoub J, McGregor JC, Castner RM, Singh H. Opportunities for successful de-escalation of proton pump inhibitors at a federally qualified health center. BMC Pharmacol Toxicol [Internet]. 2021;22:20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052786/

7.EKLER

EK-1- İlk değerlendirme formu

Cinsiyet				
Yaş				
Eğitim durumu	Okur-yazar	İlkokul		Ortaokul
	Lise	Üniversite		Yüksek lisans
Meslek	Ev hanımı	Memur		Serbest meslek
	İşçi	İşsiz		Diğer
Aylık gelir	Asgari ücretten az	Asgari ücret		Asgari ücretten fazla
Sigara	Hiç kullanmamış	Kullanıp bırakmış	Ara-sıra kullanıyor	Düzenli kullanıyor
Sigara (paket/yıl)				
Alkol	Hayır kullanmıyor	Haftada 2 gün veya daha az kullanıyor		Haftada 2 günden fazla kullanıyor
Bilinen Hastalıklar				
Kullandığı İlaçlar				
Endoskopi oldunuz mu?	Evet			Hayır
Endoskopi ne zaman oldunuz mu?				
Proton pompa inhibitörlerini (PPİ) ne zamandır kullanıyorsunuz?	6 aydan az	6 ay-2 yıl		2 yıldan fazla

PPİ'yı ne sıklıkla kullanıyorsunuz?	Günde 2 kez	Günde 1 kez	Haftada 1 kez	
PPİ'yı ne amaçla kullanıyorsunuz?	Mide şikayetlerini azaltmak	İlaç kullanımında koruyucu	Her ikisi de	Diğer
PPİ'yı reçetesiz aldınız mı?	Evet	Hayır		
PPİ'yı tedavisi sonrası kontrole gittiniz mi?	Evet	Hayır		
PPİ ilacını bırakmanız tavsiye edildi mi?	Evet	Hayır		
PPİ kullanımına ara verdiniz mi?	Evet	Hayır		
Ara verdiğinizde şikayetler tekrarladı mı?	Evet	Hayır		
PPİ'ın yan etkilerini biliyor musunuz?	Evet	Hayır		

EK-2- Takip formu

PPİ'yı ne sıklıkla kullandınız?	*Epigastrik şikayetler yaşadınız mı?*		*Epigastrik şikayetleri ne sıklıkla yaşadınız?*	*Önerilen ilaç değişikliklerini uyguladınız mı?*		*Önerilen yaşam tarzı değişikliklerini uyguladınız mı?*	
	Evet	Hayır		Evet	Hayır	Evet	Hayır

EK-3- Eğitim broşürü

MİDE KORUYUCU İLAÇLARI UZUN Ve UYGUN OLMAYAN KULLANILDIĞINDA NE GİBİ SONUÇLARLA KARŞILAŞIRIZ?

.

C.difficile adlı bakterinin aşırı çoğalma

bağırsak florasının bozulmasına ve değişen şiddetlerde ishale yol açar.







Mide kanseri riskini arttırır.



Kaslarda ağrı ve zayıflık belirtileri karakterize magnezyum eksikliği sıklıkla görülür.

Mide asit azalması kalsiyumun emilimini azaltıyor ve kırık riski artar. Aynı zamanda vitamin B12 ve demir eksikliği anemisi görülür.







NE YAPILMALI?

Yatmadan en az 3 saat önce yemek yenmeli.









Kahve, alkol ve sigaradan kaçınılmalı



Yatak başı yüksekliğinin en az 15-20 cm olmalı

Baharatlı ve yağlı yiyeceklerden sakınılmalı.



Sağlıklı yaşam tarzı benimsenmeli, düzenli spor yapılmalı.



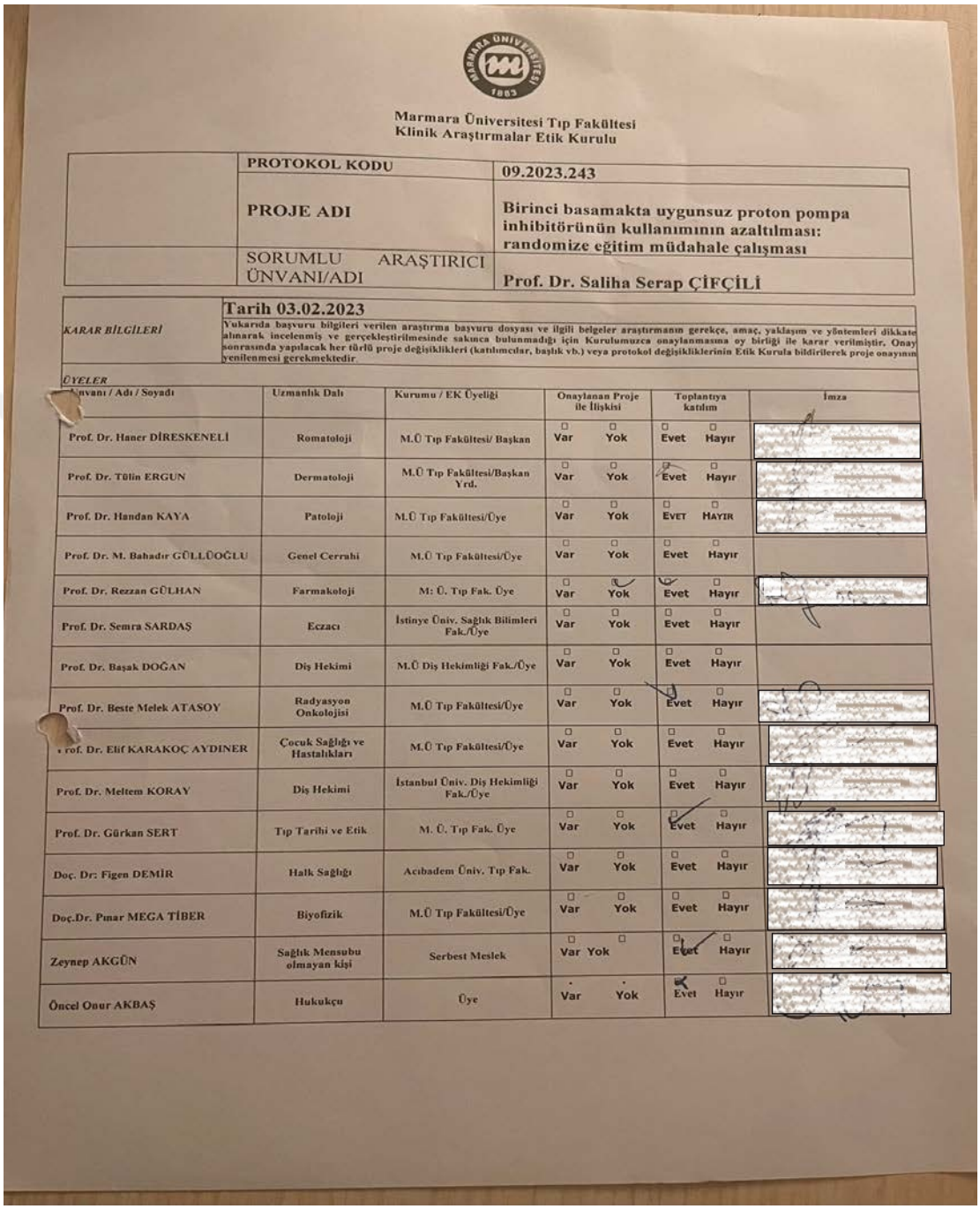
Dar giysilerden kaçınılmalı.



Mide asidini nötralize etmek için sakız çiğnenmeli



EK-4- Etik Kurul başvurusu



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU	09.2023.243
	PROJE ADI	Birinci basamakta uygunsuz proton pompa inhibitörünün kullanımının azaltılması: randomize eğitim müdahale çalışması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Saliha Serap ÇİFÇİLİ

KARAR BİLGİLERİ	**Tarih 03.02.2023** Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M: Ü. Tıp Fak. Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	İstinye Üniv. Sağlık Bilimleri Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M. Ü. Tıp Fak. Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar MEGA TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Zeynep AKGÜN	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest Meslek	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Öncel Onur AKBAŞ	Hukukçu	Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek-5-Gönüllü onam formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(müdahale grubu için)

“Birinci Basamakta Uygunsuz Proton Pompa inhibitörü Kullanımının Azaltılması: Randomize kontrollü eğitim müdahale çalışması”başlıklı araştırma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Saliha Serap Çifçili ve As. Dr. Meltem Çavaş tarafından yürütülecektir.

Araştırmanın amacı; uygunuz proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastaların doktor eğitim müdahalesi yolu ile takip edilerek aşamalı azaltılması veya kesilmesi hedeflenmektedir.

Araştırma birinci, ikinci ve üçüncü görüşmelerde yüz-yüze; son görüşmede ise uzaktan görüşme şeklinde olacaktır. İlk görüşmede sosyo-demografik bilgilerinizi, sağlık özgeçmişiniz içeren sorulardan oluşan bir anket, PPI’yı neden kullandığınızı, kim tarafından başlandığını, kullanma alışkanlıklarınızı, PPI ilaç grubu hakkında bilgilerinizi soran bir anket uygulanacaktır. İlk görüşmede PPI kullanımı hakkında bilgi verilecektir. PPI hakkında eğitim broşürleri ve PPI kullanımı ile ilgili aylık takip çizelgeleri verilecektir.12 hafta boyunca takibe alınacaksınız. 12 haftalık takip süresi boyunca aylık görüşmeler yapılacaktır. 4.hafta ve 8.haftada takip çizelgesiniz incelenerek PPI kullanımınız durumu sorgulanacak. PPI kullanım durumu oluşmuşsa ortak çözüm yöntemleri geliştirilecektir.12.haftada uzaktan görüşme yapılacak. PPI kullanımınız veya yeniden reçete etme durumlarınız sorgulanacaktır.

Tüm sonuçlarınız sadece araştırmacılar tarafından ulaşılabilecek veri tabanında gizli tutulacak, bireysel olarak değerlendirilmeyecek ve hiçbir şekilde bireysel veriler açıklanmayacaktır. Anketi yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçimde yorumlanacaktır.

Bu çalışmada katılım gönüllülük esası iledir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilir ya da çalışmadan istediğiniz anda ayrılabilirsiniz. Anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz.

Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (kontrol grubu için)

“Birinci Basamakta Uygunsuz Proton Pompa inhibitörü Kullanımının Azaltılması: Randomize kontrollü eğitim müdahale çalışması”başlıklı araştırma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Saliha Serap Çifçili ve As. Dr. Meltem Çavaş tarafından yürütülecektir.

Araştırmanın amacı; uygunuz proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastaların doktor eğitim müdahalesi yolu ile takip edilerek aşamalı azaltılması veya kesilmesi hedeflenmektedir.

Araştırma birinci, ikinci ve üçüncü görüşmelerde yüz-yüze; son görüşmede ise uzaktan görüşme şeklinde olacaktır. İlk görüşmede sosyo-demografik bilgilerinizi, sağlık özgeçmişiniz içeren sorulardan oluşan bir anket, PPI’yı neden kullandığınızı, kim tarafından başlandığını, kullanma alışkanlıklarınızı, PPI ilaç grubu hakkında bilgilerinizi soran bir anket uygulanacaktır.

Araştırma birinci ve ikinci görüşmede yüz-yüze, son görüşme uzaktan görüşme şeklinde olacaktır.12 hafta boyunca takibe alınacaksınız. İlk görüşmede PPI kullanım alışkanlıkları ve yan etkileri hakkında bilgi verilecektir.8.haftada PPI kullanımı durumunuz sorgulanacaktır. 12.haftada PPI yeniden kullanım veya reçete etme durumlarınız sorgulanacaktır.

İkinci bölüm: ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Dr. Saliha Serap Çifçili ve Dr. Meltem çavaş tarafından Marmara Üniversitesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Meltem çavaş arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.