

# Proton Pompası İnhibitörlerinin Olası İlaç Etkileşimleri ve Mikrobiyota Üzerine Etkileri

## The Effect of Proton Pump Inhibitors on Possible Drug Interactions and Microbiota

<sup>ID</sup> Fatma Betül İSPİR<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Şaziye Sezin PALABIYIK YÜCELİK<sup>a,b</sup>, <sup>ID</sup> Terken BAYDAR<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Erzurum, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırma, Geliştirme ve Tasarım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erzurum, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Proton pompası inhibitörleri (PPI), gastrik asit ilişkili rahatsızlıkların tedavisi için uzun süreli olarak tüm dünyada sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde gastroözofageal reflü, peptik ülser ve Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde tercih edilmekte olup, peptik ülser hastalarında *Helicobacter pylori* eradikasyonunda 3'lü tedavide anahtar rolündedir. Buna ek olarak, stres ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİİ)lar ile indüklenen peptik ülserde de profilaktik olarak kullanılmaktadır. PPI'ler endikasyonu olan hastalıklar uzun süreli tedavi gerektirdiğinden, bu ilaçlarla birlikte diğer ilaçları kullanan hastalarda klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığı artmaktadır. PPI'lerin midede pH'ı artırması, bu grup ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimleri altındaki mekanizmalardan biridir. Bir diğer mekanizma ise karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olan PPI'lerin, aynı enzim sistemi ile biyotransforme olan ilaçlarla birlikte alınmaları durumunda oluşan ilaç etkileşimleridir. PPI'ler tarafından gastrik asit baskılanması, ince bağırsakta bakteri kompozisyonu üzerinde olumsuz etki göstermektedir. Mide asidinin baskılanmasıyla mide pH'ının artmasına ek olarak PPI'ler, bakteri ve mantar proton pompalarını doğrudan hedef alarak mide mikro çevresini etkilemektedir. Genişletilmiş PPI'lerin kullanımı normal gastrik floranın baskılanmasına ve patojenik bakteri fazlalığına yol açar. Sunulan bu çalışmada, PPI'lerin etkisi güncel literatür bilgileri ile derlenmiştir.

**ABSTRACT** Proton pump inhibitors (PPIs) have been frequently used worldwide for the treatment of gastric acid related disorders long-term. It is currently preferred for gastroesophageal reflux, peptic ulcer and Zollinger-Ellison syndrome and the key to triple treatment of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. In addition, it is used prophylactically in stress and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) induced peptic ulcer. As PPIs indications require long-term treatment, the likelihood of clinically significant drug interactions increases in patients using these drugs in combination with other drugs. Increasing the pH in the stomach is one of causative mechanism of the interaction of PPIs with other drugs. Another mechanism is the drug interactions that occur when the PPIs metabolized by the cytochrome p450 enzyme system in the liver are taken together with drugs that are bio-transformed with the same enzyme system. Gastric acid suppression by PPIs has a negative effect on bacterial composition in the small intestine. In addition to increased gastric pH by suppression of gastric acid by PPIs directly targeted bacteria and fungi proton pumps to affect the gastric microenvironment. The use of extended PPIs may result in the suppression of normal gastric flora and an excess of pathogenic bacteria. In this article, the effects of PPIs have been reviewed with the current literature.

**Anahtar Kelimeler:** Proton pompası inhibitörleri; ilaç-ilâç etkileşimi; mikrobiyota

**Keywords:** Proton pump inhibitors; drug-drug interactions; microbiota

Uygun olmayan ve hatalı reçeteleme, sağlık harcamalarının ve hastaneye başvuruların artması ile bağlantılı olarak gün geçtikçe daha karmaşık bir sorun hâline gelmektedir. Bu durum hastane yatış sürelerinin uzamasına, yaşam kalitesinin düşmesine ve morbidite ile mortalitenin artmasına neden olmaktadır.

İlaçla ilişkili problemlerin çoğu öngörülebilir, kaçınılabılır ve iyi farmakoterapi uygulamaları ile sıklığı azaltılabilir durumlardır. Bu tür girişimler, hastanede yatış süresini kısaltır ve/veya yeniden başvuruların sıklığını azaltır; farmakoekonomik yarar sağlar.<sup>1</sup> Marengoni ve ark., İtalya'da 2013 yılında

**Correspondence:** Şaziye Sezin PALABIYIK YÜCELİK  
Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Erzurum, TÜRKİYE/TURKEY  
**E-mail:** spalabiyik@atauni.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 27 Dec 2019

**Received in revised form:** 26 Feb 2020

**Accepted:** 17 Mar 2020

**Available online:** 28 Aug 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

hastaneye yapılan başvuruların 1.044'ünün advers ilaç reaksiyonu (AİR) olarak rapor edildiğini ve bunlardan 343'ünün 65 yaş üstü vakalardan oluştuğunu bildirmişlerdir. Toplam 912 ilaç etkileşiminin 288'inin AİR'ye sebep olduğunu, 133'ünün ise ciddi etkileşimler olarak değerlendirildiğini belirtmişlerdir. Orta dereceli ilaç etkileşiminde en sık gözlenen ilaç etkileşimini, 41 vakada bildirilen varfarin ile proton pompası inhibitörleri (PPI) etkileşimi olarak bildirmişlerdir. Varfarin gibi yaşlılarda belirgin ters etkilere neden olan ilaçlar incelenirken, allopürinol ve PPI gibi daha az bilinen ve sıklıkla da reçete edilen ilaçlar değerlendirilmiş, PPI'nin da sıklıkla AİR'ye neden olabileceği sonucuna ulaşmışlardır.<sup>2</sup>

İlaç etkileşimleri, tedavide başarısızlığın ve AİR yaygınlığının başlıca nedenlerindedir. İlaç etkileşimleri, bireyler arasında farklılık göstermekte; hastanın yaşı, beraber aldığı ilaçların sayısı, mevcut hastalıklar ve genetik yapıya bağlı olarak da değişmektedir.<sup>3</sup> Bu çalışmanın amacı, PPI'ler ile diğer ilaçlar arasındaki ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirmek ve PPI'lerin mikrobiyota üzerine etkilerini incelemektir.

## PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ

PPI'ler, hem yüksek oranda hem de uzun süreli gastrik asit salgısını azalttıkları ve histamin H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinden daha fazla iyileşme oranı sağladıklarından, gastrik asit ilişkili hastalıkların tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>2,4</sup> Günümüzde oldukça yaygın görülen gastroözofageal reflü, peptik ülser ve Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde çoğunlukla tercih edilmektedir; peptik ülser hastalarında *Helicobacter pylori* eradikasyonunda 3'lü tedavide anahtar rol oynamaktadır. Buna ek olarak, stres ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)lar ile indüklenen peptik ülserde de profilaktik olarak kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Antiülser ilaçların, 2012 yılında en çok reçete edilen ilk 10 ilaç arasında yer aldığı ve dünya genelinde 26 milyar doların bu ilaçlar için harcandığı bildirilmiştir.<sup>4</sup> PPI endikasyonu olan hastalıklar, kronik ilaç tedavisi gerektirmektedir. Bu ilaçlarla birlikte diğer ilaçları kullanan hastalarda, klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığı artmaktadır. Dolayısıyla bu çerçevede olası ilaç etkileşimlerinin mekanizmasını anla-

mak önemlidir. PPI'ler, pH'ı artırarak diğer ilaçların kendi dozaj formlarından intragastrik salınımı değiştirebilir (örneğin ketokonazolün antifungal aktivitesini azaltırlar). PPI'ler, aynı zamanda ilaç absorpsiyonunu ve adenosin trifosfat (ATP) bağımlı p-glikoprotein (örneğin digoksin dışı atımını artırarak) veya sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi (örneğin simvastatin metabolizmasını azaltarak) ile etkileşime girerek ilaç metabolizmasını etkileyebilir. Dolayısıyla hem bağırsak ilk geçiş etkisini hem de hepatik klirensi etkileyebilirler.

Omeprazol ve pantoprazolün etkileşim profilleri daha ayrıntılı araştırılmış, pek çok çalışmada omeprazolün CYP2C19'a yüksek ve CYP3A4'e düşük afinitesi nedeni ile olası ilaç etkileşimleri açısından önemli olduğu bildirilmiştir. Pantoprazol ise diğer ilaçlarla etkileşimleri açısından daha az potansiyel göstermektedir. Esomeprazol, lansoprazol ve rabeprazol etkileşim profilleri daha az araştırılmasına rağmen lansoprazol ve rabeprazolün, omeprazolden daha zayıf etkileşim gösterdiği bildirilmektedir. Gastrik asit ilişkili hastalıkların tedavisi belirlenirken PPI kaynaklı olası ilaç etkileşimlerine, özellikle polifarmasinin yaygın olduğu yaşlı popülasyonda veya dar terapötik indeksli ilaç kullanan kişilerde dikkat edilmesi ve önem verilmesi gerekmektedir.<sup>3</sup> NSAİİ'ler, PPI'ler ile en sık reçete edilen ilaçlardır. Gastroenteroloji, kardiyoloji ve romatoloji rehberlerine uygun olarak NSAİİ'ler, gastrointestinal sistemdeki yan etkilerini önlemek amacıyla PPI ile birlikte reçete edilmektedir. Ancak son yıllarda, bu ilaçların birlikte kullanımlarının ince bağırsakta istenmeyen ve ciddi advers etkilere neden olabileceğine dikkat çekilmektedir. PPI'ler, ince bağırsak florasını da değiştirebilir; bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması ile birlikte mikrofloranın da değişmesi patofizyolojik sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle bağırsak mikroflorasının probiyotiklerle düzenlenmesi, PPI tedavisinde destekleyici bir tedavi olabilir, çünkü NSAİİ-PPI kombinasyonu intestinal mukoza hasarını ve irritabl bağırsak sendromu riskini azaltabilir.<sup>5</sup>

## PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ İLE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN MEKANİZMALARI

Genel olarak ilaç etkileşimleri, farmakodinamik veya farmakokinetik mekanizma esaslarına dayandırılır. Etkileşimler, ilaç etken maddesinin çözünürlüğünün

veya dozaj formundan salınımın değişmesi gibi biyofarmasötik modifikasyon kaynaklı da olabilir. PPI'nin indüklemesi ile gastrik pH'nın artması bu ilaçların, diğer ilaçlarla etkileşimleri altında yatan mekanizmalardan biridir. Gastrik asidin azaltılması ile birlikte bu ilaçlar, diğer ilaçların çözünürlüğünü etkileyebilir veya pH bağımlı dissolüsyon özelliklerini etkileyerek ilaç salınımını veya absorpsiyonunu etkileyebilir.<sup>3</sup> İtrakonazol ve ketokonazol gibi antifungal ilaçlar, dipiridamol, nifedipin, digoksin, alendronat, HIV proteaz inhibitörü olan indinavir gibi pek çok farklı ilaç grubu PPI ile birlikte kullanıldığında absorpsiyonu değişebilen ilaçlara örnek olarak verilebilir.<sup>6,7</sup> Gastrik pH'taki bu tip değişiklikler etkileşimlere neden olurken, son zamanlarda bu etkileşimlerin daha çok p-glikoprotein ya da CYP metabolizma sistemi üzerine etkiler sonucu olduğu düşünülmektedir. ATP bağımlı p-glikoprotein ile etkileşim, bu ilaçların diğer bir etkileşim mekanizmasıdır. P-glikoprotein gibi membran bağımlı taşıyıcı sistemler, diğer dokularda olabildiği gibi ince bağırsağın kolumnar hücrelerinin apikal yüzeyinde de bulunmaktadır. Bu transport sisteminin bilinen substrat, inhibitör ve indükleyicileri arasında digoksin, simetidin, takrolimus, nifedipin, ketokonazol ve amitriptilin yer almaktadır. Bu transport sistemi, aynı zamanda oral olarak uygulanan pek çok ilacın metabolizmasında önemli rol alan intestinal CYP3A4 enzimine ulaşımını da düzenlemektedir.<sup>3</sup>

PPI'ler, karaciğerde ağırlıklı olarak CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile metabolize olur. CYP3A4 enzimine PPI'den afinitesi daha fazla olan ilaçlar PPI'lerin metabolizmasını inhibe edebilir ve plazma konsantrasyonlarını artırabilirler. Diğer yandan hem omeprazol hem lansoprazol, CYP1A2 enziminin aktivitesini indükleyebilir ve bu enzimle metabolize olan ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Ancak bu tip etkileşimlerin varlığını desteklemek için gerekli klinik veriler henüz yeterli değildir.<sup>3</sup>

### PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN GENEL ETKİLEŞİM PROFİLLERİ

PPI'lerin genel etkileşim profilleri, antikoagülan ilaçlar ve tiroid ilaçları ile birlikte kullanımı açısından derlenerek aşağıda sunulmuştur. Tablo 1'de de özet olarak görülmektedir.

**TABLO 1:** Proton pompası inhibitörleri genel ilaç etkileşimleri.

İlaç grubu	İlaç	Etkileşim
PPI'ler	Klopidogrel	Klopidogrel'in etkinliği ↓ Embolik/trombolik olaylar <sup>4,6</sup> ↑
PPI'ler	Aspirin	Kardiyovasküler koruma <sup>12</sup> ↓
PPI'ler	Levotiroksin	Levotiroksin etkinliği ↓ TSH düzeyleri <sup>13</sup> ↑

PPI: Proton pompası inhibitörü, TSH: Tiroid stimüle edici hormon.

### ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR İLE BİRLİKTE KULLANIMLARI

Klopidogrel, kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmak için aspirin ile kombinasyon hâlinde kullanılan antiplatelet bir ajandır. Tek başına klopidogrel veya aspirin veya kombinasyonları, gastrointestinal kanama riskini artırmaktadır. Bu ilaçlarla birlikte PPI'lerin kullanımının, tekrarlayan gastrointestinal kanama riskini azaltacağı bildirilmektedir. Ortak tedavi rehberleri, kombine kullanımında gastrointestinal profeksi için PPI'lerin reçete edilebileceğini önermektedir. Bununla birlikte kullanımlarının riskleri klinik olarak henüz tam anlaşılammıştır.<sup>8</sup> Klopidogrel bir ön ilaçtır ve vücutta aktif formuna dönüşmesinde CYP2C19 önemli enzimlerden biridir.<sup>9</sup> PPI'lerin klopidogrel ile birlikte kullanımlarında klopidogrel'i aktif metabolitine dönüştürmek için gerekli olan CYP2C19'u yarışmalı olarak inhibe etmeleri nedeni ile etkileşebileceklerine inanılmaktadır.<sup>6,8</sup> Yapılan gözlemsel çalışmalarda, klopidogrel ile PPI'lerin birlikte kullanımının embolik/trombolik olayların artışı gibi klinik olarak önemli sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)], 2007 yılında omeprazol ve esomeprazolün kardiyovasküler problemler açısından güvenilirliği konusunu incelemiş, ancak PPI kullanan ve kullanmayan hastalar arasında bir fark bulamamıştır. Bu ilaçlarla ilgili güvenlik endişeleri 2009 yılında yeniden artmış ve klopidogrel ile omeprazol veya esomeprazolün CYP2C19 enzimi nedeni ile etkileşebileceği konusunda uyarı yapılmıştır.<sup>4</sup> FDA tarafından 2010 yılında zayıf CYP2C19 metabolik aktivitesi olan kişilerde klopidogrel'in etkililiğindeki düşüşe bağlı olarak ters kardiyovasküler riskin artabileceği konusunda uyarı eklenmiştir; omeprazol ile

esomeprazol kullanan kişilerin klopidogrel kullanımından kaçınması gerektiği konusunda değişiklikler yapılmıştır.<sup>6,8,9</sup> Klopidogrel ile PPI'ler arasında muhtemel ilaç etkileşimlerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Suzuki ve ark., FDA'nın Advers Olay Raporlama Sistemi veri tabanını kullanarak, 2004-2013 yılları arasında PPI, klopidogrel ve aspirin arasındaki etkileşimi değerlendirmişlerdir. Yapılan bu analiz sonucunda, klopidogrel ve aspirini birlikte kullanan hastalarda PPI'lerin gastrointestinal hemorajik olayları azalttığı ve rapor edilen embolik/trombolik olaylara etkisinin az olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Leonard ve ark., 1999-2009 yılları arasında klopidogrel ile yeni kullanmaya başlayan erişkin hastalarla kohort çalışma yapmış ve klopidogrel ile PPI'yi birlikte kullanan 325.559 kişiyi değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, bu ilaçların birlikte kullanımının iskemik inme riskini artırmadığı ve bu nedenle herhangi bir etkileşim olmadığı sonucuna varmışlardır.<sup>9</sup> Frelinger ve ark., sağlıklı gönüllülerde klopidogrel'in farmakodinamik ve farmakokinetiğine dekslansoprazol, lansoprazol, esomeprazol ve omeprazolün etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışma sonucunda; klopidogrel aktif metabolitinin oluşumu ve trombosit fonksiyonunun inhibisyonunun dekslansoprazol veya lansoprazol uygulamasıyla; omeprazol veya esomeprazole uygulamasına göre daha az azaldığını belirlemişlerdir. Bu sonuçlar, PPI'lerin klopidogrel etkinliğini azaltma potansiyelinin, dekslansoprazol veya lansoprazol kullanımı ile en aza indirebileceğini göstermiştir.<sup>10</sup>

Diğer bir önemli etkileşim örneği, PPI ile varfarin kullanımı sonucu oluşan ters etki oranının tek başına varfarin kullananlara göre oldukça artmasıdır. FDA, PPI'lerin varfarin ile birlikte kullanıldıklarında, her iki ilaç da CYP2C19 enzimini kullandığından, antikoagülanların etkinlik ölçüsü olan uluslararası normalleştirilmiş oran [international normalized ratio (INR)]ı artırdığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, PPI ve varfarinin birlikte kullanıldığında kanamanın kolaylaşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte Nagata ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, gastrointestinal kanama ile bu iki ilacın kullanımı arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>11</sup>

Würtz ve ark., koroner arter hastalığı olan hastalarda PPI ile enterik kaplı olmayan aspirinin 75

mg/gün dozda birlikte kullanılması sonucundaki trombosit yanıtlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, tedavi sırasında artmış rezidüel trombosit agregasyonu ve trombosit aktivasyonu gözlenmiş, aspirine karşı trombositlerin yanıtını azaltmıştır. Dolayısıyla aspirin ve PPI'nin birlikte kullanımının, aspirin ile sağlanan kardiyovasküler korumada azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>12</sup>

## TİROİD İLAÇLARI İLE BİRLİKTE KULLANIMLARI

Trifirò ve ark., İtalya'da en az bir yıllık klinik geçmişi olan 5.436 hastada, levotiroksin tedavisi sırasında diğer ilaçların kullanımını sonucu oluşabilecek muhtemel ilaç etkileşimlerini, tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri, levotiroksin dozu ve sayısı açısından incelemişlerdir. Bu çalışmaya dâhil edilen hastaların yaklaşık %70'inde PPI kullanılmıştır. Muhtemel ilaç etkileşimi öncesi uygulanan levotiroksin dozunun TSH düzeylerini düşürdüğü, ancak muhtemel ilaç etkileşimi sonrası TSH düzeyinin arttığı tespit edilmiştir. TSH düzeyleri geri dönüşlü değişse de, muhtemel ilaç etkileşimi öncesi düzeylerine ulaşamamıştır. Bunun da potansiyel etkileşim sonrası levotiroksinin tedavi etkinliğinin düşmesi ve buna bağlı olarak dozunun artırılmasına neden olmasından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, birlikte alınan ilaç kesildikten sonra levotiroksin doz rejimini hekimlerin yeniden değerlendirmesi gerektiği önerilmiştir.<sup>13</sup> Irving ve ark., uzun süreli levotiroksin tedavisi alan hastalarda, sıklıkla birlikte reçete edilen ilaçların levotiroksin ile etkileşim derecesini belirlemek, hangi ilaçların tiroksin metabolizmasını etkilediğini ve hastaları etkileme düzeyini belirlemek amacıyla 1993-2012 tarihleri arasında Tayside'de yaşayan 18 yaş ve üzeri kişilerde bir çalışma yapmışlardır ve ilaca başlanmadan önce en az 3 tiroksin reçetesi olan hastaları çalışmaya dâhil etmişlerdir. Tüm hastalarda TSH düzeyleri belirlenmiş; TSH ölçümleri, herhangi bir ilacın kullanılmasından önce 1 yıl boyunca analiz edilmiştir. Hastaların ilaçlarına başladıktan 6 ay sonra yapılan TSH ölçümleri, yeni ilaç kullanımının başlamasından önceki TSH ölçümleriyle karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmalar, etkileşimin mekanizmasını tam olarak açıklayamamakla birlikte, etkileşim TSH düzeyleri incelenerek değerlendirilmiştir. PPI ve tiroksin arasında bir etkileşim

olduğu, PPI'lerin mide pH'ını artırarak tiroksinin emilimini etkileyebileceği, ancak bu teoriyi doğrulamak için kesin kanıtların yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır.<sup>14</sup>

Güncel literatür bilgileri değerlendirildiğinde PPI'ler içerisinde omeprazol ve pantoprazolün etki-leşim profillerinin daha yaygın, lansoprazol ve rabeprazolün ise daha az tanımlandığı anlaşılmaktadır.<sup>3</sup> Aşağıda PPI'nin ayrı ayrı etkileşim profilleri derlenmiştir. **Tablo 2**'de de özet olarak görülmektedir.

## OMEPRAZOL

Omeprazolün biyotransformasyonunda CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri ile 5-hidroksi-omeprazol oluşur. Omeprazol aynı zamanda CYP2C19 ile omeprazol hidroksi-sülfon ve CYP3A4 ile omeprazol sülfona metabolize olur. Ana bileşik CYP2C19'a, CYP3A4'den 10 kat daha fazla afinite gösterir. CYP izoenzimleri ile bu hızlı ve geniş biyotransformasyon, diğer substrat veya inhibitörler ile etkileşimlere daha yatkındır. Buna en iyi örnek omeprazol tarafından diazepamın klirensinin azaltılmasıdır. Omeprazol aynı zamanda hızlı metabolizörlerde diazepamın ana aktif metaboliti desmetildiazepamın da klirensini azaltmaktadır. Omeprazol ile indüklenen CYP2C19'un yarışmalı inhibisyonunun fenitoin ve varfarin metabolizmasında da değişikliklere neden olabilmesi olasıdır. Omeprazolün antiasit, metoprolol, NSAİİ, demir ve teofilinin farmakokinetiğine etkisi de araştırılmış, ancak klinik olarak önemli bir bulgu saptan-

namamıştır. CYP3A4'e afinitesi yüksek olan keto-konazol, klaritromisin ve moklobemidin, omeprazolün serum konsantrasyonunu artırarak biyoyararlanımını etkileyebileceği rapor edilmiştir.<sup>3</sup>

Metotreksat, dihidrofolat redüktazı inhibe eden ve böbrekteki hidrojen iyonuna bağlı bir mekanizma ile elimine edilen kemoterapötik bir ajandır. Omeprazol ile yüksek doz metotreksat arasındaki olası bir etkileşimin ilk örneği 1993 yılında Reid ve ark. tarafından bildirilmiştir. Omeprazolün metotreksat klirensini engellediğini ve potansiyel olarak toksik metotreksat seviyelerine yol açabileceğini düşünen Reid ve ark., osteosarkomlu bir hastaya omeprazol ve diğer ilaçları kullanırken, yüksek doz metotreksat vermişlerdir ve tedavi sırasında serum metotreksat düzeyinin yükseldiğini, omeprazol kesildikten sonra ise hastanın serum metotreksat seviyelerinin azaldığını saptamışlardır.<sup>15</sup> Beorlegui ve ark., yüksek doz metotreksata eşlik eden omeprazol kullanımında metotreksatın eliminasyonunun geciktiğini, toksisitesinin arttığını ve omeprazol kesildiğinde ise normal değerlerine geri döndüğünü bildirmişlerdir.<sup>16</sup> Beza-beh ve ark.nın, metotreksat-omeprazol veya metotreksat-ranitidinin eş zamanlı kullanıldığı bir hastada yaptıkları çalışmada, ranitidin ile kullanımında herhangi bir sorun yaşanmazken, omeprazol ile birlikte kullanıldığında metotreksat eliminasyonunun geciktiğini belirlemişlerdir. Hastada görülen şiddetli mukozit ise omeprazol kesildiğinde düzelmiştir.<sup>17</sup> McBride ve ark. da osteosarkomlu bir hastada mey-

**TABLO 2:** Proton pompası inhibitörlerinin ilaç-ilaç etkileşimleri ve etkileşim sonuçları.

Proton pompası inhibitörü	İlaç	Etkileşim
Omeprazol	Diazepam	Diazepam klirensi <sup>3</sup> ↓
Omeprazol	Ketakonazol	Omeprazolün serum konsantrasyonu <sup>3</sup> ↑
Omeprazol	Klaritromisin	Omeprazolün serum konsantrasyonu <sup>3</sup> ↑
Omeprazol	Moklobemid	Omeprazolün serum konsantrasyonu <sup>3</sup> ↑
Omeprazol	Metotreksat	Metotreksatın serum konsantrasyonu <sup>15-18</sup> ↑
Omeprazol	Atazanavir	HIV direncinin gelişmesi Terapötik etkinin kaybolması <sup>20</sup>
Omeprazol	Raltegravir	Raltegravirin plazma konsantrasyonu <sup>21</sup> ↑
Omeprazol	Etravirin	Etravirin plazma konsantrasyonu <sup>21</sup> ↑
Omeprazol	Bizmut	Bizmut absorpsiyonu <sup>22</sup> ↑
Esomeprazol	Klaritromisin	Esomeprazolün serum konsantrasyonu <sup>3</sup> ↑
Esomeprazol	Asenokumarol	Aşırı kanama riski <sup>23</sup>

dana gelen metotreksat toksisitesinin omeprazol ile ilişkili olabileceğinden şüphelenilen bir vaka bildirmişlerdir. Sonuç olarak; omeprazolün, metotreksatın böbreklerden atılmasını engelleyerek serum metotreksat düzeyinde artışa neden olduğu düşünülmektedir. Bu etkileşimdeki olası mekanizma ise omeprazolün, metotreksat eliminasyonunda yer alan  $H^+/K^+$  ATPaz pompasını geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesi olduğu öne sürülmektedir.<sup>18</sup> Bu nedenle, olası etkileşimin önüne geçmek için metotreksat tedavisi sırasında omeprazole alternatif (örneğin, pantoprazol) düşünülmelidir. Çünkü pantoprazol, omeprazolden daha fazla doku seçiciliğine sahip bir PPI'dir.<sup>16</sup>

Omeprazolün diğer bir ilaç-ilaç etkileşimi, Abi-Abib ve ark.nın yaptığı çalışma ile değerlendirilmiştir. Levotiroksin kullanan hastalara günlük 20 ve 40 mg dozlarında omeprazol verilmiştir. Çalışma öncesinde ve omeprazol almaya başladıktan 3 ay sonrasında TSH düzeyleri kontrol edilmiş, ancak levotiroksin ve omeprazol arasında herhangi bir etkileşme olmadığı gösterilmiştir.<sup>19</sup>

HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri ile PPI'ler arasındaki etkileşim dikkat çekicidir. Omeprazolün oral yolla verilen atazanavir eğri altında kalan alanı [area under the curve (AUC)] %60 oranında azalttığı gözlenmiştir. Bu değişiklik terapötik etkinin kaybolmasına veya HIV direncinin gelişmesine sebep olabileceğinden, omeprazolün günlük dozunun 20 mg'ı geçmemesi ve atazanavirden 12 saat önce verilmesi önerilmiştir.<sup>20</sup> 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise omeprazol ile kullanımında raltegravirin plazma konsantrasyonunun 3-4 kat arttığı, omeprazolün rilpivirin ile kullanımından kaçınılması gerektiği ve etravirin düzeylerinin omeprazol kullanımı ile arttığı saptanmıştır.<sup>21</sup> Treiber ve ark., omeprazol ve bizmutun kombine kullanımının gerektiği durumlarda olası ilaç-ilaç etkileşimini incelemiştir. Plasebo kontrollü yapılan çaprazlama çalışmasında, 6 sağlıklı gönüllüye bir hafta boyunca 40 mg omeprazol ve 240 mg tripotasyum disitrat bizmut verilmiştir. Bizmutun plazma AUC ve idrar atılımı, omeprazolün plazma seviyesi intragastrik pH değerleri 8 saat izlenmiştir. Elde edilen verilere göre, omeprazolün intragastrik pH'ta artışı bizmutun absorpsiyonunu artırmıştır.<sup>22</sup>

## ESOMEPRAZOL

Rasemik omeprazol ve omeprazolün S-enantiyomeri olan esomeprazol genel olarak aynı metabolik değişikliklere uğrarlar. Esomeprazol, CYP2C19 enzimi ile olan kendi metabolizmasını inhibe eder. Bu inhibisyon, tedavinin ilk 5-7 gününde ortaya çıkar ve tekrarlayan dozlar ile tek doz arasında gözlenen farklı sonuçların nedeni olarak görülmektedir. Esomeprazol ana olarak CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6 veya CYP2E1 ile metabolize olan ilaçlarla etkileşme potansiyeli göstermez. Ancak fenitoin ve varfarin ile yapılan etkileşme çalışmalarında esomeprazolün, CYP2C19 ile metabolize olan bileşiklerle klinik olarak önemli olmayabilecek etkileşim gösterebileceğini belirtmişlerdir. Bununla beraber, CYP3A4 inhibitörü klaritromisinin esomeprazolün plazma konsantrasyonunu neredeyse 2 kat arttırdığı bulunmuştur.<sup>3</sup> Varfarin ve asenokumarol koagülasyon faktörleri II, VII, IX, X sentezini inhibe ederek vitamin K antagonisti olarak etki ederler.<sup>23</sup> Teichert ve ark., 1991-2009 yılları arasında PPI'lerin, asenokumarol üzerindeki etkilerini araştırmak için 2.755 kişide kohort çalışması yapmıştır. Bu çalışmada, PPI'lerin asenokumarol tedavisi sırasında aşırı artmış antikoagülasyon riski ile ilişkili olup olmadığını ve CYP2C19 varyant alleller tarafından etkisinin değiştirilip değiştirilmediğini araştırmışlardır. Asenokumarol kullanan hastalarda  $INR \geq 6$  ise aşırı kanama riski kabul edilmiştir. Aşırı kanama riski en fazla esomeprazol ve lansoprazolde belirgin olarak bulunmuştur. Omeprazol, pantoprazol ve rabeprazol için anlamlı olmayan risk artışı daha az belirgin bulunmuştur.<sup>23</sup> Henriksen ve ark. da PPI ile varfarin arasındaki olası ilaç-ilaç etkileşimlerini inceleyerek varfarin kullanıcıları arasında PPI tedavisine başlanmasının, INR değerlerinde artışa yol açıp açmadığını araştırmışlardır. Çalışma 1998'den 2012'ye kadar varfarin ile tedavi edilen hastalarda INR ölçümleri ve reçeteli ilaç kullanımına ilişkin verilere dayanan, gözlemsel bir çalışmadır. Çalışma sürecine 3 aydan daha uzun süre varfarin tedavisi alan ve varfarin tedavisi sırasında PPI ile tedavi başlatan hastalar dâhil edilmiştir. PPI tedavisine başlamadan önce ve sonra INR, varfarin dozu ve doz/INR oranı değerlendirilmiştir; ancak, bu parametrelerde herhangi bir anlamlı bir farklılık bulunmamış, klinik olarak anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimi gözlenmediği rapor edilmiştir.<sup>24</sup>

Ananthkrishnan ve ark., esomeprazolün levitiroksin absorpsiyonuna etkisini değerlendirdiği bir çalışmada ise esomeprazol ile gastrik asit salgısının azaltılması sonrasında levitiroksin absorpsiyonunda bir değişikliğe neden olmadığını belirlemişlerdir.<sup>25</sup> Sonuç olarak, bütün omeprazol enantiyomerleri arasında metabolik yollardaki küçük değişikliklere rağmen esomeprazol ve rasemik omeprazolün etkileşim potansiyelleri arasında önemli farklılık yok gibi görünmektedir. Bu bağlamda gastrik asit ile ilişkili hastalıkların tedavisinde önerilen rasemat dozunun, saf S-enantiyomer dozunun yarısı olması gerektiği dikkate alınmalıdır.<sup>3</sup>

### PANTOPRAZOL

Pantoprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize olur, ancak diğer PPI'lere göre bu enzimlere daha az afinitesi vardır. Diğer PPI'lerin metabolizmasından farklı olarak CYP enzim sistemi aracılığıyla oluşan 4-hidroksi-pantoprazol, sitozollerde sülfat konjugasyonuna uğrar. Bu konjugasyon yolağı ilaç metabolizmasının doyunlaşmayan yolağı olup, pantoprazolün ilaç etkileşimleri bakımından diğer PPI'lere göre kısıtlı olmasını açıklamaktadır.<sup>3</sup>

Duursema ve ark., yaptıkları çalışmada, pantoprazolün varfarin metabolizması üzerine etkisini incelemiş, 26 sağlıklı gönüllü ile çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü çaprazlama çalışması yapılmıştır. Birinci tedavi periyodundan 3 hafta önce gönüllüler, tek doz oral 25 mg varfarin sodyum almışlardır. Randomizasyon çizelgesine göre, her bir tedavi periyodunun 1 ile 8. günlerinde pantoprazol ya da plasebo uygulanmıştır. 25 mg'lık varfarin tek bir oral dozu ise her tedavi periyodunun 2. gününde pantoprazol ya da plasebo ile birlikte verilmiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen veriler, çalışma öncesindeki verilere göre klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.<sup>26</sup> Pantoprazol ile yapılan çalışmalar sınırlı olduğundan etkileşim potansiyelinin düşük olduğu düşünülmektedir.

### LANSOPRAZOL

Lansoprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olmaktadır.<sup>3</sup> Adamopoulos ve ark., enterik kaplı aspirin ile lansoprazolü birlikte uyguladıklarında trombosit aktivitesi üzerinde ya da kandaki salisilat düzeylerinde anlamlı bir etki gözlenmediğini bildirmişlerdir.<sup>27</sup> Sonuç

olarak, lansoprazol etkileşim profili omeprazol ve pantoprazol kadar araştırılmamış olup, bu bileşiğin klinikte önemli ilaç etkileşimleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>3</sup>

### RABEPRAZOL

Rabeprazolün ana metabolik yolağı nonenzimatik yolla tiyoeter bileşiğine redüklenmesidir. Rabeprazolün CYP izoenzimlerine düşük afinitesi olması ve CYP2C19 ve CYP3A4 ile katalizlenen oksidatif metabolizmanın rabeprazolün biyotransformasyonunda minör rol oynaması nedeni ile bu metabolik enzim ailesi aracılı ilaç etkileşimlerine minör eğilim göstermesi beklenmektedir. Rabeprazol diğer PPI'lerin etkisi ile benzer bir şekilde gastrik pH'nın artırılması yoluyla digoksin veya ketokonazol ile etkileşim gösterebilmektedir.<sup>3</sup>

Özetle; son yıllarda PPI'lerin ilaç-ilaç etkileşim mekanizmaları anlaşılmaya başlanmıştır. Etkileşimlerin genel mekanizmasının gastrik pH'ın yükselmesi ve karaciğerde olduğu gibi intestinal hücrelerdeki biyotransformasyon reaksiyonları gibi PPI'ler arasındaki metabolizma farklılıkları etkileşimlerinde farklılıklara neden olabileceği bildirilmiştir. Omeprazolün, CYP izoenzimlerine yüksek afinitesinden dolayı ilaç-ilaç etkileşimi tespit edilmiştir. Bu etkinin CYP2C19 üzerine omeprazolün etkisinden kaynaklandığı ana olarak düşünülsede artan deliller intestinal CYP3A4 enzimi ile yarışmalı inhibisyonun pek çok ilacın (örneğin siklosporin, midazolam, nifedipin) ilk geçiş metabolizmasını etkileyebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca CYP2C19'un esomeprazol metabolizmasında daha az etkisi olmakla birlikte mevcut veriler rasemat formuna göre bu bileşiğin ilaç etkileşimine yakınlığına işaret etmektedir. Bunun tam tersine lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazolün spesifik CYP izoenzimlerine düşük afinitesi veya ek eliminasyon yolları nedeni ile daha düşük ilaç etkileşim insidansını ortaya çıkarmaktadır. Sadece pantoprazolün etkileşim profili iyi karakterize edilmiştir.<sup>3</sup>

## PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI ÜZERİNE ETKİLERİ

İnsan gastrointestinal kanalında, bakteriler çoğunlukla ince bağırsakta ve kalın bağırsakta bulunur. Ba-

ğrsak mikrobiyotası, bağırsak homeostazını sürdürür, patojenlere karşı korur ve ilaçların metabolize edilmesine katkıda bulunur. Midedeki bakteri sayısı yaklaşık  $10^1$  hücre/g iken kalın bağırsakta  $10^{14}$  hücre/g'a kadar ulaşır. Mide ortamının asiditesi, safra tuzları ve proksimal bağırsaktaki güçlü peristaltik hareketler, proksimal gastrointestinal kanaldaki toplam bakteri varlığını inhibe eder. Ayrıca artmış mide asiditesi birçok patojenik bakterinin kolonileşmesini de önler. Kalın bağırsak, insan gastrointestinal mikrobiyomunun çoğunu içerir; çünkü 5,5 ile 7,0 arasındaki kolon pH'ı, birçok mikrobik türün büyümesine izin verir.<sup>28</sup> PPI'nin pH üzerindeki etkisi, mide ve proksimal duodenum ile sınırlıdır, ince bağırsakların pH'ı üzerinde etkisi yoktur. Bununla birlikte, PPI tarafından gastrik asit baskılanması ince bağırsakta bakteri kompozisyonu üzerinde olumsuz etki gösterir.<sup>29</sup>

Mide asitinin baskılanmasıyla mide pH'ının artırılmasına ek olarak, PPI'ler doğrudan bakteri ve mantar proton pompalarını hedef alarak mide mikro ortamını etkiler. Genişletilmiş PPI kullanımı normal gastrik floranın baskılanmasına ve patojenik bakteri fazlalığına yol açar.<sup>28</sup> Gözlemsel çalışmalarda PPI kullanımı, *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. ve *Campylobacter* spp.nin neden olduğu enterik enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>30</sup> *C. difficile* enfeksiyonu, PPI'ye maruz kalmayla ilişkili enfeksiyöz bir kolit şeklidir.<sup>29</sup>

Antibiyotik kullanımının azaldığı bir dönemde, *C. difficile* enfeksiyonundaki artış PPI kullanımının artması ile ilişkilendirilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde ki hastalarda, yatan hastalarda ve ayakta tedavi edilen hastalarda PPI ile *C. difficile* enfeksiyonu arasında ilişki bulunmuştur. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin yürüttüğü 11 milyondan fazla kişiyi kapsayan aktif bir gözlem programı, PPI kullanımının antibiyotiklere maruz kaldığını bildirmeyen *C. difficile* enfeksiyonlularda, maruz kaldığını bildirenlere göre %5 daha yüksek olduğunu bulmuştur. PPI'leri ve *C. difficile* enfeksiyonunu birbirine bağlayan mekanizma kesin değildir, ancak mikrobiyom yoluyla olduğu düşünülmektedir. Antibiyotik kullanımı, normalde *C. difficile* proliferasyonunu bloke eden komensal bakterileri tüketerek ve kolonik mikrobiyomun çeşitliliğini azaltarak *C. difficile* enfeksiyonuna neden olur. PPI'ler, ağırlıklı olarak ko-

lonik türlerle ince bağırsakta bakteri üremesine neden olur; proksimal bağırsakta aşırı çoğalma ile birlikte, *C. difficile* enfeksiyonuna yatkın hâle getirebilecek bakterinin yerleşmesine neden olur. Distal bağırsak bakterilerinin, kolon epitel hücreleri ile etkileşime girdiği ve PPI kullanan hastaların, kolonik mukozal iltihaplanmayı akla getiren artmış kolonik intraepitelyal lökositler ve fekal kalprotektin seviyeleri gösterilmiştir.<sup>29</sup> PPI kullanımının bağırsak mikrobiyal çeşitliliği üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla insanlar üzerinde bir dizi gözlem çalışması ve klinik çalışma yapılmıştır.<sup>31</sup>

Linsky ve ark., PPI'ler ile tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu riski arasındaki ilişkiyi belirlemek için bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, *C. difficile* enfeksiyonu tedavisi ile eş zamanlı olarak PPI kullanımını takip eden 15-90 gün içinde tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu riskinde %42 artış görülmüştür. Böylece PPI kullanımının CDI ile ilişkisi desteklenmiştir.<sup>32</sup> Cunningham ve ark.nın yaptıkları hastane kaynaklı *C. difficile* enfeksiyonu salgını çalışmasında, PPI kullanımının hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>33</sup> Leonard ve ark. ise yaptıkları çalışmada, gastrik asit baskılama ilaçları alan hastalarda enterik enfeksiyon riskini sistematik olarak gözden geçirmiştir.<sup>34</sup> Önleyici ilaçların alınması (PPI kullanımı ile daha yüksek risk) ve *Salmonella*, *Campylobacter* ve diğer enterik enfeksiyonların gelişimi arasında bir ilişki olduğu sonucuna varmıştır.<sup>31</sup> Linney ve ark. da benzer şekilde PPI'nin kullanımı ile *C. difficile* enfeksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Geriye dönük bir vaka kontrol çalışması sonucunda mevcut PPI kullanımı ile salgın arasında bir ilişki bulunamamışlardır. Geçmiş PPI kullanımı ile ilişkili olarak potansiyel bir CDI riski bulunduğunu, ancak riskin henüz tam olarak belirlenmemiş olduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup> Jackson ve ark., 2015 yılında 1.827 sağlıklı ikizin feçes örneklerini topladıkları ve 16S rRNA amplifikasyonu kullanarak yaptıkları çalışmanın sonuçlarını yayımlamışlardır. PPI kullanımının bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. PPI kullanıcılarının daha az sayıda ortakçı organizmaya ve ayrıca düşük bakteri çeşitliliğine sahip olduklarını ortaya koymuştur.<sup>36</sup> Freedberg ve ark., PPI'nin gastrointestinal mikrobiyotayı değiştirip değiştiremediğini araş-



tırmışlardır. PPI kullanımının mikrobiyal çeşitlilikteki birey içi farklılık üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.<sup>29</sup> Son zamanlarda ki bir meta-analiz, PPI'nin erişkin kullanıcıları arasında ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması [small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)] riskinin, kullananlara göre yaklaşık 3 kat arttığını bulmuştur. SIBO hastalarında en sık görülen organizmaların *Escherichia coli* (%37), *Enterococcus* spp. (%32) ve *Klebsiella pneumoniae* (%24) olduğu tespit edilmiştir.<sup>29</sup> Lo ve Chan ise PPI kullanımı ile SIBO gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren 11 çalışmanın (3.134 denek) meta-analizini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, bu raporda PPI'nin NSAİİ kaynaklı enteropatiyi şiddetlendirebileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca PPI ve NSAİİ'lerin birlikte kullanılmasının, daha düşük gastrointestinal kanama riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>37</sup>

PPI'ler sıklıkla, NSAİİ kullanan hastalara gastrik koruma sağlamaları için reçete edilmektedir; ancak bu ilaçların kombine kullanımı ince bağırsakta paradoksik sitotoksik etki gösterebilir.<sup>29</sup> Imhann ve ark., bağırsak mikrobiyota kompozisyonuna bağlı olarak enterik enfeksiyon riskinin artıp azalabileceğinden yola çıkarak, PPI kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Üç bağımsız kohortu kapsayan 1.815 kişiden alınan dışkı örneklerinin 16S rRNA dizilerini kullanarak, PPI kullanıcılarının bağırsak mikrobiyotasındaki köklü değişikliklerini gözlemlemişlerdir. PPI kullanıcılarında, 18 bakteri familyasından bakteri taksonlarının %20'sinin nispeten çokluğunu, kullanıcı olmayan numunelerdeki çokluğa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı (artmış veya azalmış) bulmuşlardır.<sup>30</sup>

Dokuz gün boyunca omeprazol veya lansoprazol ve son 4 gün boyunca selekoksib veya naproksen verilen farelerdeki bir çalışmada, PPI kullanımı jejunal *Actinobacteria* ve *Bifidobacteria*'daki azalmalar ve bağırsak hasarının alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu hasara disbiyozun aracılık ettiği görülmüştür. Bu sonuçlar PPI'nin NSAİİ'ler ile birlikte kullanıldığında mikrobiyom ilişkili ince bağırsaktaki sitotoksiteyi güçlendirebileceğini göstermiştir.<sup>29</sup>

PPI, *H. pylori* eradikasyonu için yaygın olarak reçete edilirler. PPI'nin *H. pylori*'ye karşı etkileri P-

tipi ATPaz'ın inhibe edilmesine ve bakteri üreaz aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak doğrudan bakteriyostatik etki şeklinde ifade edilmiştir. Üreaz aktivitesinin azaltılmasının sadece yüksek doz PPI (omeprazol, 80 mg/gün) uygulandığında gerçekleştiği belirtilmiştir.<sup>31</sup> Sterbini ve ark., *H. pylori* durumuna bakılmaksızın PPI alan hastalarda *Streptococcus*'un göreceli çokluğunda belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuşlardır. *Streptococcus*'un, PPI kullanımına bağlı dispeptik hastalarda gastrik mikrobiyom değişimlerinin bağımsız bir göstergesi olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu gözlem, PPI tedavisi alan hastalarda dispepsi alevlenmesini veya kalıcılığını açıklayabilir.<sup>38</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak; PPI'ler ile ilaç etkileşimlerinin ve AİR'lerin çoğunluğu tanımlanabilir. Tedavi rejiminin incelenmesi ve/veya bu ajanların daha düşük etki-leşim potansiyeli olan ilaçlarla değiştirilmesiyle bu etkiler ve AİR'ler önlenebilir.

Bu etkileşimler açısından risk altında olanlar genellikle yaşlı popülasyondur. Bu tip durumlarda düşük riskli ve etkileşim potansiyeli iyi karakterize edilmiş ilaç kullanımı uygun seçim olacaktır.<sup>3</sup> Bununla birlikte yapılan çalışmalar, PPI'nin aşırı kullanımının gastrointestinal mikrobiyomu önemli derecede değiştirdiğini göstermiştir. Meydana gelen bağırsak mikrobiyom değişikliklerinde PPI'nin de etkisi dikkate alınmalıdır. PPI'lerin bilinçsiz kullanımı, özellikle risk altındaki popülasyonlarda olumsuz olayların riskini daha da artırır. Bu nedenle PPI'ler reçete edilirken dozu ve süresi konusunda dikkatli olunmalıdır.<sup>28</sup>

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

**Yazar katkıları**

**Fikir/kavram:** Fatma Betül İspir, Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik;  
**Tasarım:** Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Denetleme/Danışmanlık:** Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Veri Toplama Ve/Veya İşleme:** Fatma Betül İspir, Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Analiz ve/veya Yorum:**

Fatma Betül İspir, Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Kaynak Taraması:** Fatma Betül İspir, Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Makalenin Yazımı:** Fatma Betül İspir, Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Eleştirel İnceleme:** Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik, Terken Baydar; **Kaynaklar Ve Fon Sağlama:** Fatma Betül İspir, Şaziye Sezin Palabıyık-Yücelik.

**KAYNAKLAR**

- Guignard B, Bonnabry P, Perrier A, Dayer P, Desmeules J, Samer CF. Drug-related problems identification in general internal medicine: the impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):399-406. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med.* 2014;25(9):843-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;29(9):769-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Shih CJ, Chen YT, Ou SM, Li SY, Chen TJ, Wang SJ. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):292-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(12):1699-709. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wallace J, Paauw DS. Appropriate prescribing and important drug interactions in older adults. *Med Clin North Am.* 2015;99(2):295-310. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(2):159-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Suzuki Y, Suzuki H, Umetsu R, Uranishi H, Abe J, Nishibata Y, et al. Analysis of the interaction between clopidogrel, aspirin, and proton pump inhibitors using the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(5):680-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Flockhart DA, Freeman CP, Kasner SE, et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke.* 2015;46(3):722-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Frelinger 3rd AL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S, Nigam A, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(14):1304-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Nagata N, Niikura R, Aoki T, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel, and warfarin. *J Gastroenterol.* 2015;50(11):1079-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart.* 2010;96(5):368-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Trifirò G, Parrino F, Sultana J, Giorgianni F, Ferrajolo C, Bianchini E, et al. Drug interactions with levothyroxine therapy in patients with hypothyroidism: observational study in general practice. *Clin Drug Investig.* 2015;35(3):187-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(1):136-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;33(1):82-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesúmeaga L, Giráldez J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother.* 2000;34(9):1024-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist.* 2012;17(4):550-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- McBride A, Antonia SJ, Haura EB, Goetz D. Suspected methotrexate toxicity from omeprazole: a case review of carboxypeptidase G2 use in a methotrexate-experienced patient with methotrexate toxicity and a review of the literature. *J Pharm Pract.* 2012;25(4):477-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Abi-Abib RdC, Vaisman M. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(7):731-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(8):509-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lewis JM, Stott KE, Monnery D, Seden K, Beeching NJ, Chaponda M, et al. Managing potential drug-drug interactions between gastric acid-reducing agents and antiretroviral therapy: experience from a large HIV-positive cohort. *Int J STD AIDS.* 2016;27(2):105-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Treiber G, Walker S, Klotz U. Omeprazole-induced increase in the absorption of bismuth from tripotassium dicitrato bismuthate. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(5):486-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Teichert M, van Noord C, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PAGM, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Haematol.* 2011;153(3):379-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Damkier P, Pottegård A. The potential drug-drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(12):1337-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ananthakrishnan S, Braverman LE, Levin RM, Magnani B, Pearce EN. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid.* 2008;18(5):493-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Duursema L, Müller FO, Schall R, Middle MV, Hundt HK, Groenewoud G, et al. Lack of effect of pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(6):700-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

27. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(2):163-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton pump inhibitors: risks and rewards and emerging consequences to the gut microbiome. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):614-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Freedberg DE, Leibold B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014;34(4):771-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Lopez Manosalva AG, Koonen DPY, Fu J, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(4):351-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Minalyan A, Gabrielyan L, Scott D, Jacobs J, Piseigna JR. The gastric and intestinal microbiome: role of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):772-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2003;54(3):243-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
34. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2047-56; quiz 2057. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Linney S, Fernandes T, Einarson T, Sengar A, Walker JH, Mills A. Association between use of proton pump inhibitors and a *Clostridium difficile*-associated disease outbreak: case-control study. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(1):31-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut.* 2016;65(5):749-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(5):483-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Sterbini FP, Palladini A, Masucci L, Cannistraci CV, Pastorino R, Ianiro G, et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(22):6633-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]