

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DÖRT FARKLI PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN
GASTRİK ASİT SALINIMI ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dinçer AYDIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DÖRT FARKLI PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜNÜN
GASTRİK ASİT SALINIMI ÜZERİNDEKİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Dinçer AYDIN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Altay ÇELEBİ
İç Hastalıklar A.B.D. Başkanı : Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

Araştırma türü: Klinik-prospektif
Ön onay tarihi: 08.01.2008
Proje no:2007/119 (İAEK 5/10)
Onay tarihi:24.02.2009

2009

Asistanlık süresince ve tez döneminde tüm desteğini, bilgi ve becerisini benimle paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım Yrd.Doç. Altay ÇELEBİ'ye,

Değerli hocalarım Prof. Dr Ahmet YILMAZ, Prof. Dr. İtir YEĞENAĞA, Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ, Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Doç.Dr. Betül KALENDER, Doç.Dr. Zeynep CANTÜRK, Doç.Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç.Dr. Ayşe ERGÜNEY CEFLE, Doç.Dr. İlhan TARKUN, Doç.Dr. Kazım UYGUN'a,

5 yıl boyunca beraber çalıştığım uzman, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım boyunca varlıklarını daima yanımda hissettiğim aileme...

Teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No

Simgeler ve kısaltmalar	3
Grafikler dizini	4
Tablolar dizini	5
Şekiller dizini	5
1. AMAÇ VE KAPSAM	6
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Mide asit salgısının düzenlenmesi	9
2.2. Mide asit salımının nörohumoral kontrolü	9
2.3. H/K-ATPaz pompasının yapısı ve proton pompa inhibitörleri ile inhibisyonu	12
2.4. Proton pompa inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri	13
2.4.1. Omeprazol ve Esomeprazol	15
2.4.2. Lansoprazol	18
2.4.3. Pantoprazol	20
2.4.4. Rabeprazol	21
2.5. Proton pompa inhibitörlerinin farmakodinamik profilleri	22
2.5.1. Asit süpreyonu derecesi ve başlangıcı	23
2.5.2. Asit süpresyonunda CYP2C19 polimorfizminin etkisi	25
2.6. Tedavide kullanımı	27
2.6.1. Peptik ülser	27
2.6.1.1. Peptik ülser kanaması	27
2.6.2. Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH)	29
2.6.3. NSAİ ilaçlara bağlı gastrointestinal (Gİ) lezyonlar	30
2.6.4. Zollinger ellison sendromu(ZES)	31
2.7. Klinik güvenilirlik ve yan etkileri	32

2.8. Helicobakter pylorinin PPI'lerin etkinliklerindeki rolleri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma düzeni	36
3.2. Mide asittinin ölçümü	37
3.3. İntragastrik pH ölçümlerinde bakılan parametreler	38
3.4. İstatiksel analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AÖS	: Alt özefagus sfinkteri
AUC	: Eğri altında kalan alan
C max	: En yüksek plazma yoğunluğu
CCK	: Kolesistokinin
COX	: Siklo-oksijenaz
Coxibs	: Siklo-oksijenaz 2 selektif inhibitörleri
CYP450	: Sitokrom P450
ECL	: Enterokromaffin benzeri hücre
EM	: Hızlı metabolize edenler (extensive metabolizers)
H2RA	: Histamin-2 reseptör antagonistleri
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖRH	: Gastroözefajial reflü hastalığı
GÖR	: Gastroözefajial reflü
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PGE	: Prostaglandin E
PM	: Zayıf metabolize edenler
PPI	: Proton pompa inhibitörleri
PÜ	: Peptik Ülser
ZES	: Zollinger Elisson Sendromu

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Grafik alt yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Omeprazol, S-omeprazol(esomeprazol) ve R-omeprazolün konsantrasyon ve zaman eğrisi(AUC)	15
2	PPİ'lerin in vitro, gastrik H ⁺ /K ⁺ adenozin trifosfataz inhibisyon oranları	24
3	Tedavi öncesi ve PPİ tedavisinin 1. ve 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları	42
4	Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamalarının farkları	43
5	Tedavi öncesi ve PPİ tedavisinin 1. ve 5. günündeki 24 saatlik pH ortalamaları	44
6	Tedavi öncesi ve PPİ tedavisinin 1. ve 5. gününün gündüz dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları	45
7	Tedavi öncesi ve PPİ tedavisinin 1. ve 5. gününün gündüz pH ortalamaları	46
8	Tedavi öncesi ve PPİ tedavisinin 1. ve 5. gününün gece dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları	47
9	Tedavi öncesi ve PPİ tedavisinin 1. ve 5. gününün gece pH ortalamaları	48
10	PPİ'lerin 1.gündeki ilk dozlarından sonra sağlamış oldukları saatlik ortalama pH değişiklikleri	49

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Proton pompa inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri	14
2	İntragastrik pH üzerine CYP2C19 genotipinin etkisi	25
3	Gruplardaki hastaların demografik özellikleri	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sekil alt yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Mide asit salgınının fizyolojisi	10
2	Proton pompa inhibitörlerinin yapısı	11
3	H ⁺ /K ⁺ ATPaz pompasının yapısı ve proton pompa inhibitörleri ile inhibisyonu	13
4	Esomeprazol ve omeprazolün metabolik yolları	16
5	Lansoprazolün metabolik yolları	19
6	Pantoprazolün metabolik yolları	20
7	Rabeprazolün metabolik yolları	21

1. AMAÇ VE KAPSAM

Mide fiziolojisi ile ilgili çalışmalara yaklaşık iki asır önce başlanmış ve midede asitin varlığı tespit edilmiştir. Bunu takiben mide asiti ve bunun başlattığı peptik aktivite ile ilgili olan asit-peptik hastalıklar dediğimiz, peptik ülser ve gastroözefajial reflü hastalığının oluşması için asit varlığının gerekli olduğu öğrenilmiş ve lümendeki asitin nötralizasyonu ile bu hastalıklar tedavi edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla geliştirilen antiasitler günümüzde de kullanılmaktadır. Ancak bu uygulamanın hastalıkları tedavi etmekten çok semptomatik iyileşme sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle radikal bir yöntem olarak cerrahi 20. yüzyıl başlarından itibaren peptik ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gastrointestinal sistem fiziolojisindeki gelişmeler sonucu, midede asitin salgılandığı paryetal hücrenin iyi tanınması ve bu hücredeki asetilkolin, gastrin ve histamin reseptörlerinin varlığının kanıtlanması üzerine bu reseptörlere etkili ilaçlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Nihayet 1972 yılında paryetal hücrede bulunan histamin-2 reseptörlerine karşı antagonist (H2RA) geliştirilmesi peptik ülser hastalığı tedavisinde bir devrim yaratmıştır. H2RA keşfi, Sir James Black'e 1988 yılında Nobel Tıp ödülünü kazandırırken, cerrahinin peptik ülser tedavisindeki rolünün tarihe karışmasına neden olmuştur.

İlk bulunan H2RA olan simetidin, günde dört kez kullanılırken daha sonra bulunan ranitidin, famotidin, nizatidin ise günde tek ya da günde iki doz şeklinde kullanılmaktadır. İlaçların günde birden fazla dozda kullanılması, hasta uyumunu azaltmaktadır. Birçok klinik çalışma, H2RA'larının asit azaltıcı etkisinin daha çok bazal koşullarda olduğunu, yiyeceklerle uyarılmış asit salınımına etkilerinin daha az olduğunu göstermiştir. Bu nedenle H2RA'ların asit azaltıcı etkisi, gece saatlerinde daha belirgindir (1). H2RA asit inhibisyonunda bir çığır açmasına rağmen bu ilaçlara kısa sürede tolerans gelişebilmektedir (2). Bu nedenle, bu ilaçlar gastroözefajial reflü hastalığında (GÖRH), özellikle orta-ağır özefajitlerde, fazla etkili olamamaktadır (3). GÖRH tedavisinde kullanıldıklarında, tek doz yeterli olmamakta ve bu da hasta uyumunu azaltmaktadır.

Tüm bu nedenlerle, H₂RA'lerinin asit azaltıcı etkisi yeterli görülmediğinden, sürekli daha güçlü asit baskılayıcı ilaçların araştırılması gerekmiştir.

1980'lerin başlarında, paryetal hücreden H⁺ iyon sekresyonu için H/K-ATPaz (proton pompası) gerekliliği gösterildi. Bunu takiben proton pompasına etkili ilaçlar geliştirilmeye çalışıldı ve 1988 yılında ilk proton pompa inhibitörü (PPI) olan omeprazol, klinikte kullanılmaya başlandı. Bunu takiben diğer PPI'ler olan lansoprazol (1995), pantoprazol (1997), rabeprazol (1999) kullanıma sunuldu. En son omeprazolun bir izomeri olan esomeprazol (2001), geliştirilmiştir.

Proton pompası inhibitörleri, paryetal hücredeki proton pompasında bulunan H/K-ATPaz'ı inhibe ederek mide asitini baskırlar. Bazal ve yemekle uyarılmış asiti, inhibe etmektedirler. İlaç kısa ömürlü olmasına karşın, H/K-ATPaz'ı geri dönüşümsüz olarak inaktive ettiğinden, etkileri uzun süreli olmaktadır. Bu nedenle günde tek doz kullanımları, genellikle yeterli olmaktadır. Ayrıca tekrarlanan dozlar, asit inhibisyonunu daha fazla artırmaktadır.

PPI'ler, peptik ülser (PÜ) ve komplikasyonlarında, gastroözefajial reflü hastalıklarında (GÖRH) , non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrointestinal lezyonlarda, Zollinger Elisson Sendromu'nda, dispepsi ve iki antibiyotik ile beraber Helicobacter pylori (H. pylori) eradikasyonunda, kullanılırlar (4). Yaygın bir kullanım alanı olan PPI'ler, yaklaşık 20 yıldır klinik kullanımda olup güvenilir bir görüntü sergilemektedirler (5).

Proton pompa inhibitörlerinin birçoğu, sitokrom P450 ile karaciğerde metabolize edilirken, CYP2C19 polimorfizmi PPI'lerin farmakodinamik, farmakokinetik ve klinik yararlarını belirlemektedir (6, 7). PPI'lerin klinik yararını gösteren gastrik asit baskılama derecesi ve hızı, PPI'lerin farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

Son dönemlerde PPI'lerin farmakolojik karakterleri ve tedavi etkinlikleri ile ilgili veriler sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda farklı proton pompa inhibitörlerinin, intragastrik pH üzerindeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Tespit edilen sonuçlar, proton pompa inhibitörü seçimi konusunda yol gösterici olması nedeniyle önemlidir.

Biz de bu çalışmada, farklı proton pompa inhibitörlerinin (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol), gastroözefajial reflü yakınmaları olan, H.pylori negatif ve hızlı metabolize edici (wild tip CYP2C19) genotipe sahip hastalarda intragastrik pH üzerine olan etkinliklerini tespit etmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

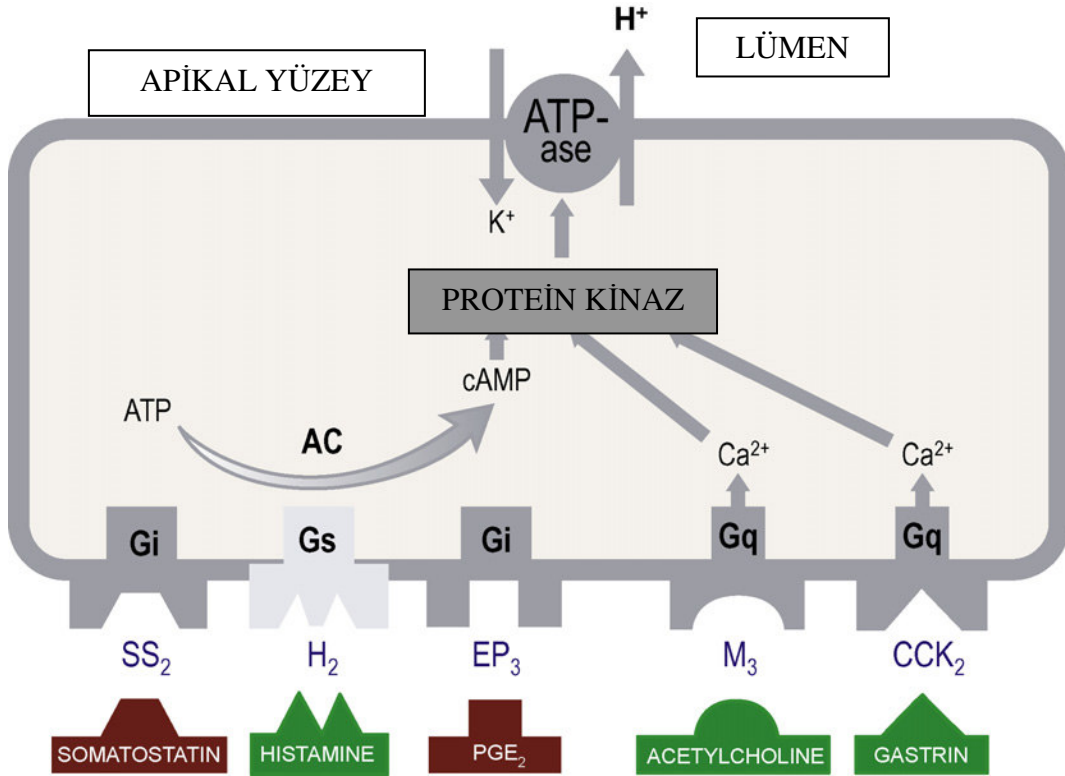
2.1.MİDE ASİT SALGISININ DÜZENLENMESİ

Mide asit salgısının düzenlenmesi; sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı sinirsel ve hormonal uyarılarla sağlanır. Sefalik uyarılar, yiyeceğin düşünülmesi, görülmesi ve ağza alınması gibi durumlarda ortaya çıkar. Ruhsal durumdaki değişiklikler de mide asit salgısını azaltıp çoğaltabilirler. Bu uyarılar, vagus siniri içinde taşınmaktadır. Gastrik uyarılar, besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasındaki lokal refleksler aracılığı ile asit, gastrin salgısı ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mide içine giren proteinin ve oluşan peptidlerinin asiti kısmen nötralize etmeleri, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asit ve gastrin salgılanmasını daha da artırır. Mide boşalması sonucu mide içeriğinin duodenuma gelmesi, orada gerilmeye, pH'nın düşmesine ve osmalitenin artmasına neden olur. Bu değişiklikler de intestinal uyarıları başlatır.

2.2.MİDE ASİT SALIMININ NÖROHÜMARAL KONTROLÜ

Gastrik asit sekresyonu, nöral ve hormonal etkiler altında düzenlenir. Fizyolojik kaskad, paryetal hücrelerin bazolateral yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere, gastrin, asetilkolin, histamin ve prostoglandinlerin bağlanması sonucunda aktive olan birçok ikincil mesaj yolları ile kontrol edilmektedir. Asetilkolin ve gastrin uyarıcı etki ile sitozolik kalsiyumu artırırken, histamin adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP oluşumunu sağlamaktadır (şekil 1). Postreseptör etkileşimlerle birbirlerinin aktivitelerini artırmalarının yanında, asetilkolin ve gastrin mukozal enterokromafin benzeri hücrelerden (ECL), histamin salınımını da uyarır. Gastrin-ECL hücre yolu in situ (gastrik submukozal mikrodializ), in vitro (izole edilmiş ECL hücreleri) ve in vivo (hayvan çalışmalarında) çalışmalarla gösterilmiştir. Gastrin, ECL hücrelerinden histamin salınımını için kolesistokinin 2 (CCK 2) reseptörleri üzerinden etki göstererek, histamin yapıcı enzim olan histidin dekarboksilazın ekspresyonunu artırır.

Asit sekresyonundaki temel olay proton pompasının uyarılmasıdır. H-K ATPaz, gastrik lümen H iyonları salarken lümendeki potasyum iyonlarını da hücre içerisine alır. Dinlenme durumunda enzim, sitoplazmik tübüler membranda görülürken, paryetal hücrelerin uyarılmasıyla genişlemiş sekretuar kanaliküllerin mikrovilluslarında görülür. Enzim kanalikülün içinde hareket edince, ekstrasellüler potasyum ile sitoplazmik H'nin yer değiştirmesiyle lümen asit salınması gerçekleşir.

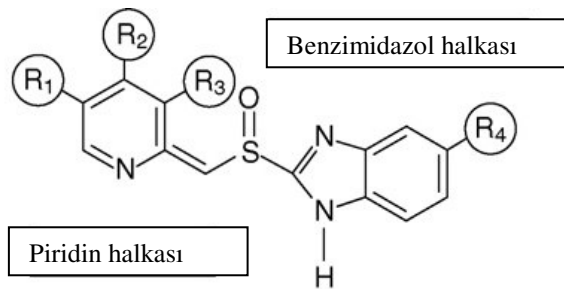


Şekil 1: Mide asit salınımının fiziyojji. Mide asit salınımi gastrin, asetilkolin ve histamin tarafından uyarılırken, somatostatin ve PGE2 tarafından inhibe edilmektedir.

H-K ATPaz'ın, asit sekresyonunda son basamak olduğunun gösterilmesi, proton pompa inhibitörü ilaçların geliştirilmesini sağlamıştır. Proton pompa inhibitörleri, bu enzimin inhibisyonunu hedef almıştır.

Yeterli asit sekresyonu oluştuktan sonra bir feedback mekanizma gastrik asit salınımını sonlandırır. Mide içerisindeki pH'nın azalması, antral D hücrelerinden somatostatin salınımını uyarır. Bu peptid, sadece asit salınımını inhibe etmez, aynı zamanda gastrinin, CCK reseptör üzerindeki uyarıcı etkisini azaltır. Somatostatin ve endojen prostoglandinlerin asit sekresyonu üzerindeki inhibitör etkileri; guanin nükleotid bağlayıcı proteinlerin, SS2 ve EP3 gibi reseptörlere bağlanmasıyla oluşur. Bu bağlanma sonucunda, adenilat siklaz aktivitesi inhibe olur (şekil 1). Hem inhibitör hem de stimülatör yolların ikisi de, luminal enzim olan H-K ATPaz'a yönelir ve aktivitesini düzenler.

1973'te, piridilmetilbenzimidazol sülfid, ilk aktif PPI olarak bulundu. Sülfoksid, timoprazol, picopnazol, omeprazol olarak modifiye edildiler. Omeprazol, son iki dekattır klinik kullanımda olan bir ajandır. Günümüzde benzimidazolden, omeprazolden sonra lansoprozol, pantoprozol, rabeprazol ve esomeprazolün içinde bulunduğu PPI ailesi geliştirilmiştir. Proton pompa inhibitörlerinin yapısı, şekil 2'de verilmiştir.



	R₁	R₂	R₃	R₄
Omeprazol	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
Pantoprazol	H	OCH ₃	OCH ₃	OCHF ₃
Lansoprazol	H	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	H
Rabeprazol	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H

Şekil 2: Proton pompa inhibitörlerinin yapısı. Esomeprazol, omeprazolun S-izomeridir.

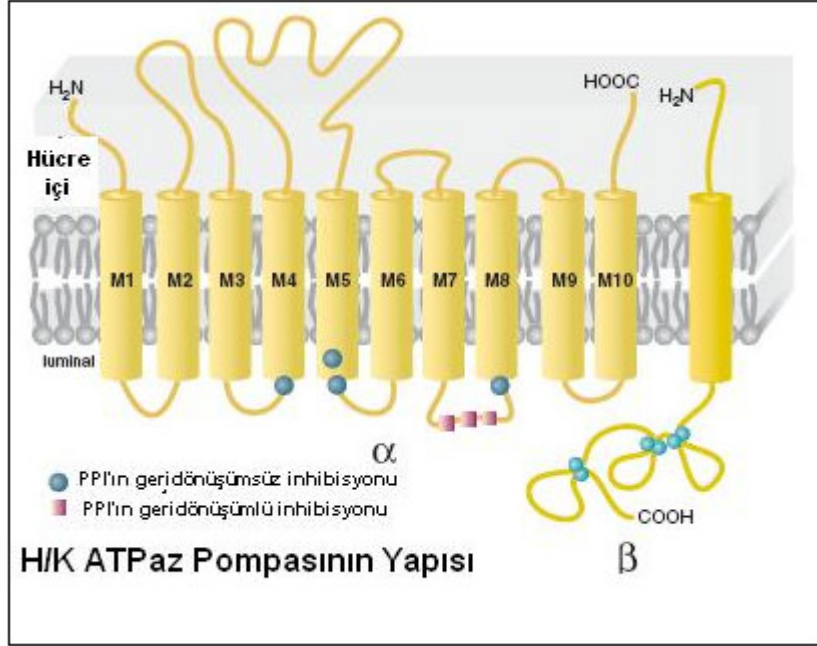
2.3. H/K-ATPaz POMPASININ YAPISI ve PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ İLE İNHİBİSYONU

H/K-ATPaz pompası ya da diğerk bir ismiyle proton pompası, membranda bir potasyum iyonuna karşı bir proton değış tokuşu yapan, magnezyum bağımlı bir enzim sistemidir. Kolon, böbrek ve kendine özü aktivite gösterdiğı midede bulunur.

Proton pompası, gastrik mukozanın paryetal hücrelerinin apikal yüzeylerinde yerleşmişlerdir. İnaktif durumdayken, paryetal hücrelerin sitoplazmasında bir vezikül içinde bulunur. Uyarılmalarıyla, paryetal hücrelerin apikal yüzeylerine yönlendirirler.

H/K-ATPaz, 1034 aminoasit (alfa) ve 290 aminoasit içeren (beta) glikoproteinlerden oluşarı, heterodimer bir yapıdır. H/K-ATPaz alfa subuniti, 10 transmembran segment içerirken, beta subuniti, 1 tane transmembran segment içermektedir. Alfa ve beta subunitleri arasında sağlam bir ilişki vardır (şekil 2).

Proton pompa inhibitörleri, H/K-ATPaz alfa subunitindeki anahtar sistinler ile disülfid bağlar oluşturarak, asit salımını baskılamaktadırlar (şekil 2). Aktif formları tiyofilik sülfanamid, tarafından oluşturulan kovalent bağ sonucu, asit salımını geri dönüşümsüz, inhibe edilmiş olur. Sekratuvar paryetal hücrelerin kanaliküllerinde, pH 0.8-1.0 arasında, bu da sadece paryetal hücrelerde bulunan H/K ATPaz'ın gerçekleştirmiş olduğı, 1:1.000.000 proton gradiyenti sonucudur. Bu durum da proton pompa inhibitörlerinin, paryetal hücrelere yönelik seçiciliğine yol açmaktadır.



Şekil 3: H/K ATPaz pompasının yapısı ve proton pompa inhibitörleri ile inhibisyonu (8)

2.4.PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

PPİ'ler, benzimidazol türevleridir ve ön ilaç özelliği taşırlar. İlaçların oral yolla emilimi iyi olup, barsaktan emildikten sonra paryetal hücrelerin salgılanma kanalcıklarının asit ortamında, aktif şekillerine dönüşürler. Aktif şekillerine, paryetal hücrede dönüşebilmeleri için barsakta dağılan kaplamalı ilaç şeklinde alınmaları gerekirler. Aksi halde, midenin asit ortamında aktif şekle dönüşür ve mide mukusu ile besinler içindeki proteinlerin sülfidril grubuna bağlanması neticesinde paryetal hücrelere yeterince ulaşamazlar. Paryetal hücrelerde, aktif sülfenik asit ve sülfonamid türevlerine dönüştükten sonra, disülfid bağlarıyla H/K-ATPaz'a kovalent olarak bağlanırlar ve 36 saat üzerinde, asit sekresyonunu inhibe ederler (8). Paryetal hücredeki reseptörlerden (gastrin, histamin, asetil kolin), hangisi uyarılırsa uyarılısın etkili olmakta, hem bazal ve hem de uyarılmış asiti inhibe etmektedirler. PPİ'leri, proton pompaları aktif olduğu zaman daha etkili olmaktadır. Açken midedeki proton pompalarının %5'i aktifken yemek sonrası %60-70'si aktif hale geçmektedir. Bu nedenle PPİ'lerin yemekten önce

alınmaları tavsiye edilir. Günde tek doz alındıklarında, sabah kahvaltı öncesi alınmalıdırlar (9). Ana farmakokinetik özellikler, tüm PPI'ler için Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

Tablo 1: Proton pompa inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri (Klotz'a göre) (7)

Parametre	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
t_{max}(saat)	1-6	1-3,5	1.2-2,1	2-4	3-5
F (%)	25-40 (↑,tekrarlayan dozlarda)	50 (akut doz) 70-80 (kronik doz)	80-90	77	52
Lineer farmakokinetik	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet
F_u (%)	0.05	0.05	0.03	0.02	0.04
V (l/kg)	0.13-0.35	0.22-0.26	0.4	0.15	-
t_{1/2} (saat)	0.5-1,2	0.8-1,3	0.9-2,1	0.8-2,0	0.6-1,4
CL(ml/dk)	400-620	330	400-650	90-225	-
CL/F(ml/dk)	320		310	125	600
Fe (%)	İhmal edilebilir	İhmal edilebilir	İhmal edilebilir	İhmal edilebilir	İhmal edilebilir
Yaşın etkisi	SK↓,t _{1/2} (↑),F↑	SK↔, t _{1/2} ↔	SK↓,t _{1/2} (↑)	SK↔, t _{1/2} ↔	SK↓,t _{1/2} (↑)
Renal yetersizlik	SK↔, t _{1/2} ↔, F↔	-	SK↓↔,t _{1/2} ↑ (↔)	SK↔, t _{1/2} ↔	SK(↑),t _{1/2} ↔
Hepatik disfonksiyon	SK↓,t _{1/2} ↑,F↑	SK↓,t _{1/2} ↑	SK↓,t _{1/2} ↑	SK↓,t _{1/2} ↑,F↔	SK↓,t _{1/2} ↑

t_{max}: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı

f_u: Plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu

t_{1/2}: Yarılanma ömrü

CL/F: Oral klirens

↓: Azalma

↔: Değişiklik yok

V: Volüm dağılımı

CL: Sistemik klirens

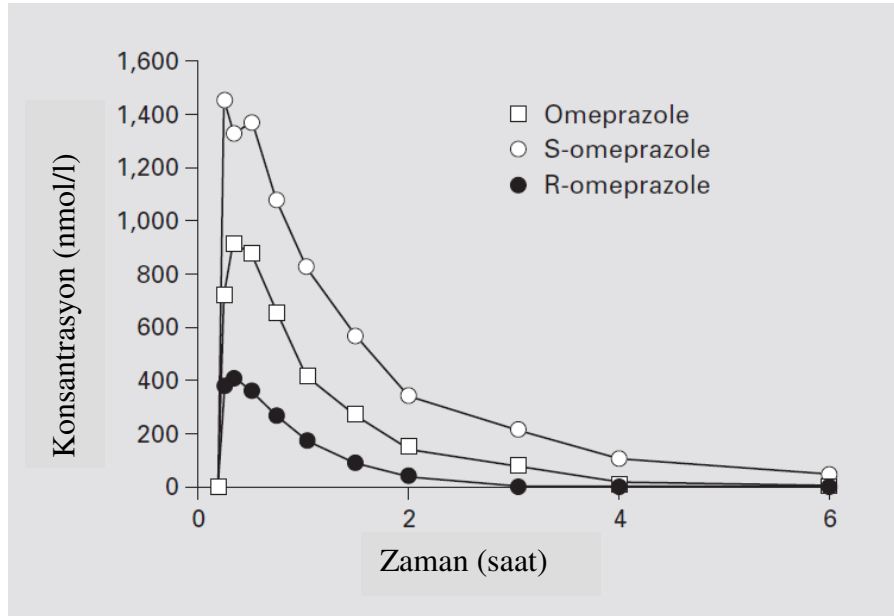
fe: İlacın üriner yolla değişmeden atılan kısmı,

↑: Artma

F: Oral biyoyararlanım

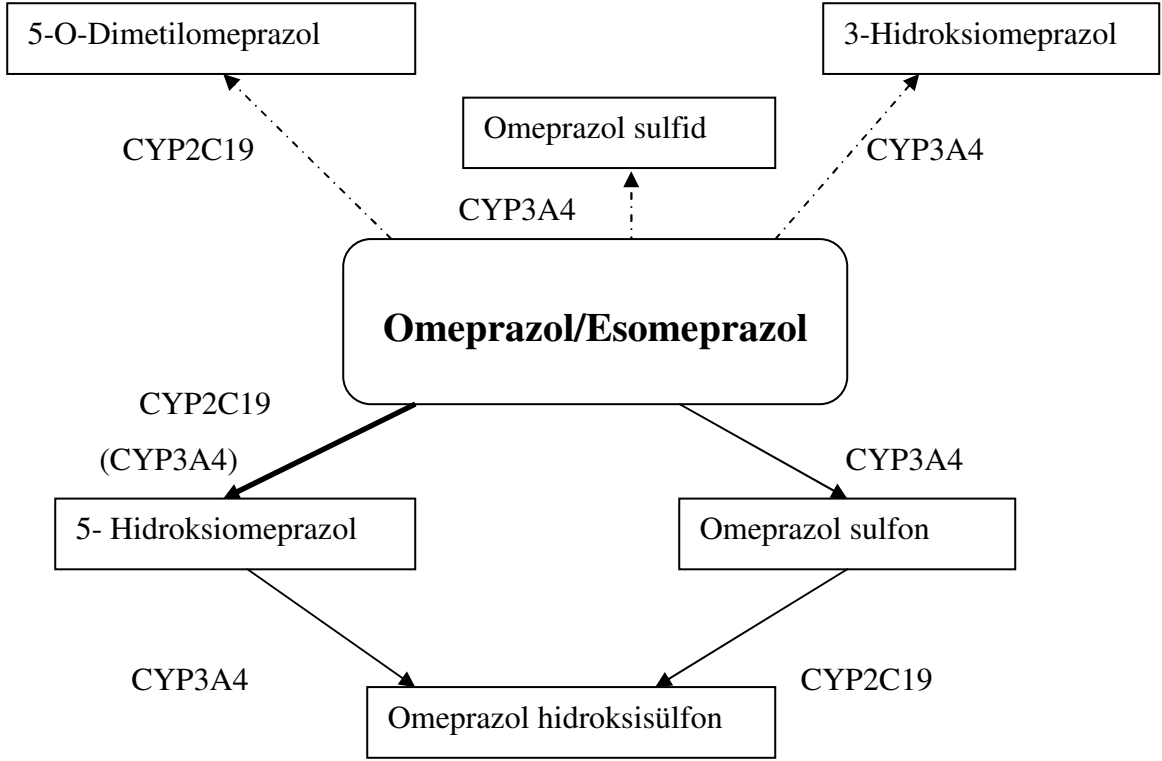
2.4.1. OMEPRAZOL VE ESOMEPRAZOL

Omeprazol, S-omeprazol(esomeprazol) ve R-omeprazol olmak üzere iki enantiomerden oluşur. Her iki ön ilaç, asit değişken ve genellikle enterik kaplı kapsül olarak sunulmaktadır. Oral alım sonrası hızlıca absorbe edilirler (10). Yemekten en az 1 saat önce alınmalıdırlar. Esomeprazol biyoyararlanımı açlıkla karşılaştırıldığında, yüksek yağ içeren yemekten 15 dk. önce alındığında önemli ölçüde azalmaktadır (11). Omeprazol veya esomeprazol, yüksek doz veya tekrar edilen dozlarda alındığında ilk geçiş etkisinin ve sistemik eliminasyonunun azalması nedeniyle, maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) ulaşmakta ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (area under the maximal plasma concentration-time curve)(AUC), lineer olmayan bir şekilde artış göstermektedir (12). Esomeprazol, R-omeprazol ve omeprazol ile karşılaştırıldığında, daha düşük oranda metabolize olması nedeniyle daha yüksek eğrinin altında kalan alan (AUC) değerine sahiptir (12)(şekil4). Benzer olarak gastroözefajial reflü (GÖR) hastalığı olan bireylerde, esomeprazolün 7. gün maksimum plazma konsantrasyonu ve eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri, 1. güne kıyasla %50 den %80 varan bir artış göstermektedir (12).



Grafik 1: Omeprazol, S-omeprazol(esomeprazol) ve R-omeprazolün konsantrasyon ve zaman eğrisi (AUC)(12)

Omeprazol ve esomeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olurlar. Omeprazol, CYP2C19 ile hidroksi ve 5 O-dimetil metabolitlerine, CYP3A4 ile sülfona dönüşür (4). İn vitro çalışmalar, esomeprazolün ağırlıklı olarak CYP3A4 ile metabolize olduğunu göstermektedir (13). Fakat bunu destekleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. İdrarla, yaklaşık her dozun %80'i metabolitlerine dönüştürülerek, atılmaktadır (4).



Şekil 4: Esomeprazol ve omeprazolun metabolik yolları (14).Kalın oklar, ana metabolik yolları göstermekle beraber diğer oklar diğer metabolik yolları göstermektedir.

CYP2C19 polimorfizmi, omeprazol ve esomeprazol metabolizmasını etkileyen, önemli bir nedendir (7, 15). Bireyler, metabolize etme hızlarına (fenotip) göre homozigot hızlı metabolize edenler (homozygous extensive metabolizer: homEM), heterozigot hızlı metabolize edenler (heterozygous extensive metabolizer: hetEM) ve zayıf metabolize edenler (poor metabolizer: PM) olarak gruplandırılabilir. Bu 3 alt grup,

geniş bir etnik çeşitliliğe sahiptir. Zayıf metabolize (PM) edenlerin prevalansı, Kafkas Avrupa'lılarda % 1,2 -3,8, Asya popülasyonlarında % 23'ün üzerinde görülür (10). Homozigot hızlı metabolize (homEM) edenler ile karşılaştırıldığında, heterozigot hızlı metabolize (hetEM) edenler 2-3 kat, zayıf metabolize (PM) edenler 3-10 kat daha yüksek ilaç konsantrasyonuna maruz kalmaktadır. Son yapılan bir çalışmada 6 homozigot, 8 heterozigot, 6 zayıf metabolize eden kişide, oral 40 mg tek doz verildikten sonra, ortalama eğrinin altında kalan alan değerlerin oranı, 1:2.7:9.0 ve IV 20 mg tek doz verildikten sonra 1:1.7:4.3 bulundu. Bundan dolayı zayıf metabolize edenlerde biyoyararlanım, homo-heterozigot hızlı metabolize edicilere göre daha yüksek tespit edilmiştir (%87- %62- %41, $p<0.001$)(16). Benzer olarak omeprazol kullanımı altında, 3 grupta da (homEMs, hetEMs ve PMs) rölatif olarak eğrinin altında kalan alan oranı, 1:2.8:7.5 ve CYP 2C19 genotipi bağımlı olarak yarılanma ömrü, 1:1:1.7 tespit edilmiştir (17). Aynı oranlar, omeprazolun tek doz kullanımında olduğu gibi düzenli kullanımında da saptanmıştır. İlginç olarak yaşlı hızlı metabolize eden bireyler, CYP2C19 aktivitelerinde, geniş değişiklikler gösterir ve fenotipik olarak genç hızlı metabolize edenlere kıyasla, yavaş metabolize edenlere yakınlık gösterirler. Bundan dolayı yaşlılarda, CYP2C19 genotipi ve fenotipi kullanışlı değildir (18). Zayıf metabolize edenlerde en çok görülen ve en geniş allel farklılığı, fonksiyonel olmayan bir proteini kodlayan, CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 geninde gözükür. Son zamanlarda, hızlı metabolize fenotip ile ilişkili, CYP2C19*17 adlı bir allel de saptandı ve bu İsveç ve Etiyopyalılarda %18 sıklıkta, Çin popülasyonunda ise sadece % 4 sıklıkta bildirildi (19).

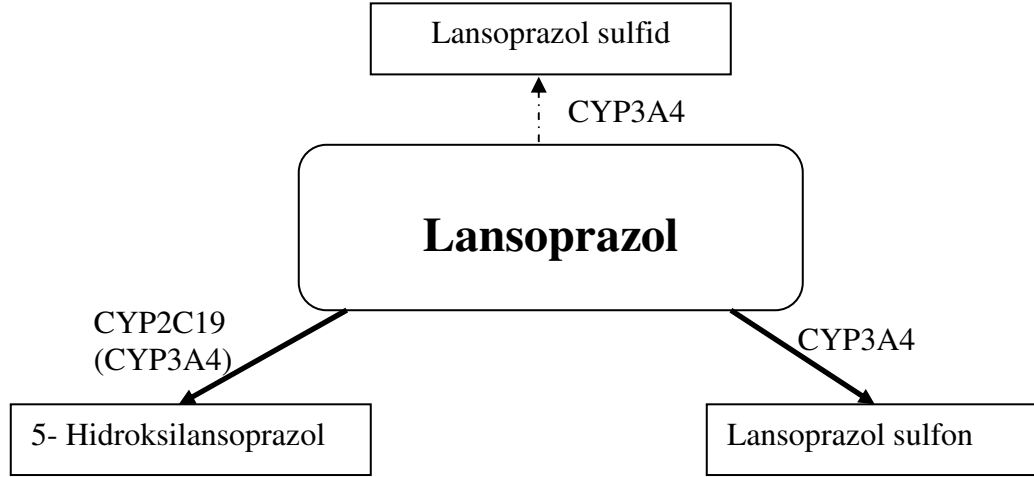
Omeprazol farmokinetiği, 18 sağlıklı erişkin ve GÖR hastalığı olan 12 çocukta (ortalama yaş 6.1 yıl) karşılaştırılmış. Oral temizlenmesi ve dağılımı, sağlıklı bireyler ve hasta çocuklar arasında farklılık göstermemiştir (20). GÖR hastalığı olan 1-11 yaş arası 27 çocukta, esomeprazolün farmakokinetik özelliklerinin, doz ve yaş bağımlı olduğu saptandı. 1-5 yaş arası çocukların, 6-11 yaş arası çocuklar ile karşılaştırıldığında, esomeprazolü daha hızlı metabolize ettiği saptandı(21). 12-17 yaş arası GÖR hastalığı olan 28 gençte, esomeprazolün eğrinin altında kalan alanı ve maksimum plazma konsantrasyonu, 40 mg/gün kullanımında, 20 mg/gün kullanıma göre 3,5 kat fazla

saptanmıştır (22).

Tüm PPI'ler, gastrik pH'yı yükseltir. Bu da ketokanazol, Vit B12 ve digoksin gibi ilaçların emilimini etkiler. Ek olarak omeprazol; karbamezapin, diazepam, fenitoin, metotreksat, nifedipin, varfarin, meflokin, pirimetamine, sülfadoksin gibi geniş bir ilaç grubunun hepatic eliminasyonunu inhibe etme potansiyeline sahiptir (4). Flukanazol ve fluvaxamine gibi CYP2C19 veya CYP3A4 inhibitörleri, omeprazol metabolizmasını etkiler. H.pylori eradikasyonunda, 3'lü omeprazol/klaritromisin/amoksisilin tedavisi kullanılabilir. Bu ilaçlar, farmakokinetik etkileşimlerinden dolayı farmakodinamik sinerjizm gösterirler. Eş zamanlı klaritromisin kullanımı ile birlikte omeprazol kullanımı, eğri altında kalan alan değeri 2 kat artırır (23). Omeprazol, bir p-glikoprotein inhibitördür. Bu yüzden p-glikoprotein bağımlı ilaç taşınmasını inhibe ederek de, ilaç etkileşimine sebep olur. Sigara ile omeprazol, doz bağımlı olarak CYP1A2'yi indükler (4). Genel olarak esomeprazolün etkileşim potansiyeli, R-omeprazol ile benzerlik gösterir. Naproksen ve rofecoksib, esomeprazol ile etkileşmez ve esomeprazol, NSAİ ilaçlar ile farmakokinetik ilişkili riskler olmadan kombine kullanılabilir.

2.4.2.LANSOPRAZOL

Lansoprazol, hızlı absorbe olur ve plazma konsantrasyonu, 15–60 mg doz aralığında lineer olarak hızlıca yükselir. Tekrarlayan dozların farmakokinetik etkisi, ilk doz etkisi ile aynıdır. Lansoprazol, CYP3A4 ve CYP2C19 ile hızlıca sulfon ve 5 hidroksi metabolitlerine, çok az bir kısımda sülfid metabolitine dönüşür (4). Yarılanma ömrü, 1–2 saat kadardır. Lansoprazol metabolizmasında, CYP2C19 önemli bir rol oynamaktadır. Lansoprazol kullanımı altında, zayıf metabolize (PM) edenlerle, homozigot hızlı metabolize (homEM) edenlerin karşılaştırılmasında, eğrinin altında kalan alan (AUC) 4,4 kat daha fazla olmak üzere, zayıf metabolize edenler lehine bulunmuştur (7).



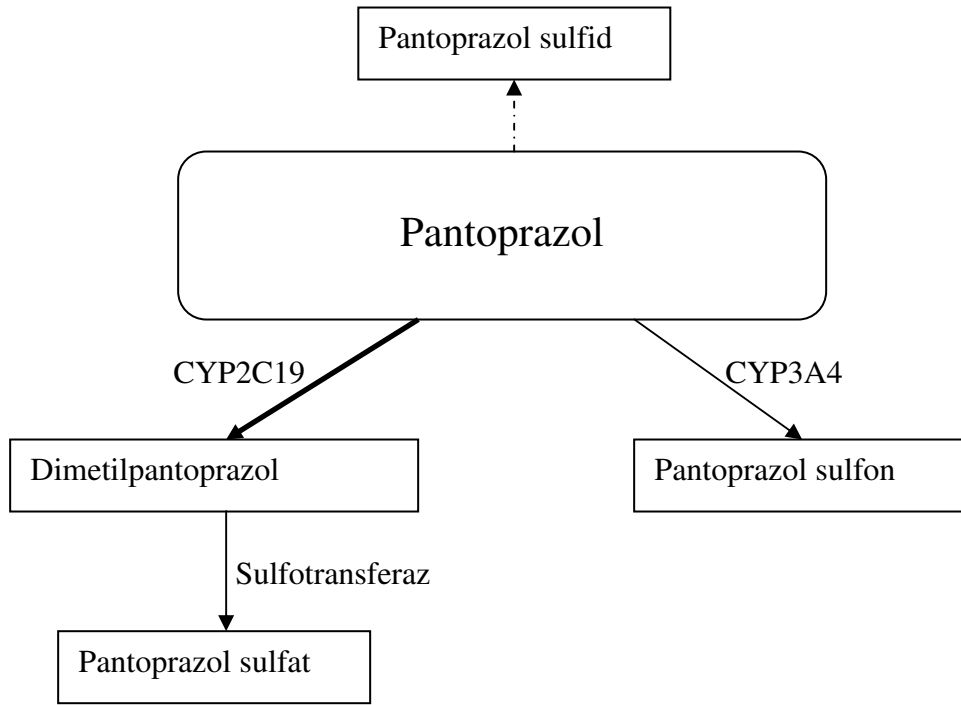
Şekil 5: Lansoprazolun metabolik yolları(14). Kalın oklar, ana metabolik yolları göstermekle beraber diğer oklar diğer metabolik yolları göstermektedir.

Fluvoxamine tedavisi altında, lansoprazolün eğrinin altında kalan alanı, homozigot hızlı metabolize edicilerde 3,8 kat, heterozigotlarda 2,5 kat artarken, zayıf metabolize edicilerde herhangi bir farmakokinetik parametrede, değişiklik olmamıştır (24). Bir çift kör, randomize, kontrollü çalışmada, klaritromisin tedavisinin, lansoprazolün maksimum plazma konsantrasyonunu (Cmax) sırasıyla 1.47, 1.72, 1.52 kat(hom EM, hetEM, PM), eğrinin altında kalan alanı (AUC) ise 1.55, 1.74, 1.80 kat (homEM, hetEM, PM) arttırmıştır. Benzer bir etki, CYP3A4'ü inhibe eden ilaç etkileşimlerinde de, görülmektedir(25).

Lansoprazol, teofilin, fenitoin, varfarin, diazepam, oral kontraseptif, ivabradin, metotreksat ile önemli bir etkileşim, göstermemektedir. Renal transplant alıcılarında, takrolimus ile lansoprazol(30 mg) veya rabeprazol (20 mg) alındığında, takrolimus kan konsantrasyonunda yükselme, çok az görünen bir subgrup olan CYP2C19 zayıf metabolize edenler ve CYP 3A5*3/3 genotipini taşıyan bireylerde görülmektedir(26). Atazanavir Emilimi, lansoprazol ile birlikte alındığında, önemli ölçüde azalmakta, eğrinin altında kalan alan %94, maksimum plazma konsantrasyonu %96 azalır(27).

2.4.3. PANTOPRAZOL

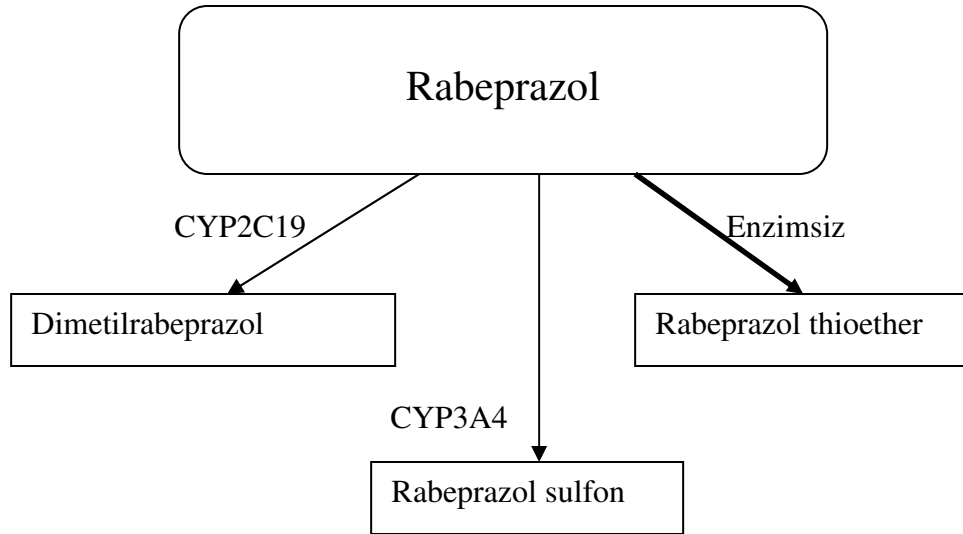
Pantoprazolün, enterik kaplı tablet (gastrik asit ile PPI'lerin bozulmasını engeller) formu mevcut olup, oral alım sonrası hızlıca emilirler(4). İlk geçiş etkisine uğramaktadır. Biyoyararlanımı, doz ve yemek alımından bağımsız olarak, yaklaşık %77 kadardır. Pantoprazol, hem oral, hem de IV yol ile alımında, lineer bir farmakokinetik özellik gösterir. CYP2C19 ve CYP3A4 ile tamamen metabolize olur. Pantoprazol, sülfat konjugasyonu ve sulfon/sülfin oluşumu ile O-metilasyona indirgenir (28). Pantoprazol, klinik olarak, hiç bir ilaç ile etkileşime girmez. Teofilin, diazepam, karbamezapam, digoksin, varfarin gibi ilaçlar ile etkileşimi görülmemiştir(28). Omeprazol gibi klaritromisin ile birlikte alımında, pantoprazol seviyesi yükselmez(23).



Şekil 6: Pantoprazolün metabolik yolları (14). Kalın oklar, ana metabolik yolları göstermekle beraber diğer oklar diğer metabolik yolları göstermektedir.

2.4.4.RABEPRAZOL

Sağlıklı kişilerde, oral biyoyararlanım, %52'dir (29). Maksimum plazma konsantrasyonu ve eğri altında kalan alan, lineer olarak doz bağımlıdır, fakat maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı ve yarılanma ömrü, doz bağımsızdır. Rabeprazol metabolizması, renal eliminasyon ile enzimatik olmayan bir yol sonucu gerçekleşmektedir. Rabeprazol tioether, indirgenerek elimine edilmektedir. CYP2C19 ve CYP3A4, rabeprazol metabolizmasında küçük bir yer kaplarlar (30). Bu nedenle rabeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 genetik polimorfizminden, en az etkilenen proton pompa inhibitörüdür.



Şekil 7: Rabeprazolün metabolik yolları (14). Kalın oklar, ana metabolik yolları göstermekle beraber diğer oklar diğer metabolik yolları göstermektedir.

Buna karşılık sağlıklı Çin olgularında yapılan bir çalışmada, rabeprazol farmokinetiği, CYP2C19 genotipine bağımlı olarak bulunmuştur. Eğri altında kalan alan, tek doz alımında, homozigot hızlı met./heterozigot hızlı met./zayıf met.'de 1.0/1.3/1.8, tekrarlayan dozlarda ise 1.0/1.1/1.7 olarak bulunmuş. Bu değişim, diğer PPI'ler ile karşılaştırıldığında, belirgin olarak az bulunmuştur(31). Bu değerler, yapılmış diğer başka çalışma ile de desteklenmiştir (17). Sadece 12 kişilik sağlıklı Çinli bireyi

kapsayan bir çalışmada, rabeprazol 20 mg b.i.d sonrası, rabeprazol ve rabeprazol thioetherin ortalama eğri altında kalan alan değeri, zayıf metabolize edenlerde, hızlı metabolize edenlere kıyasla 1.gün daha yüksek bulunmuş, fakat 4.günde benzer sonuçlar elde edilmiştir (32).

Çocuklarda (12-16 yaş arası), rabeprazolün farmakokinetik özellikleri, yetişkinlerle benzerlik göstermiş ve tekrarlayan dozlarda, sadece baş ağrısı ve kusma rapor edilmiştir (33).

Rabeprazol metabolizmasında, CYP450 bağımlı yol ikinci yol olması nedeniyle, ilaç etkileşimi için düşük potansiyel taşımaktadırlar. Teofilin, fenitoin, varfarin, diazepam ile yapılan ilaç etkileşim çalışmalarında, herhangi bir metabolik etki saptanmamıştır (30). Klaritromisin veya verapamil, rabeprazol farmokinetiğini değiştirmemiştir. İlginç olarak, CYP1A2 ve CYP2C19 inhibitörü olan fluvoxamine, rabeprazol, rabeprazol tioeterin eğrinin altında kalan değerlerini, homozigot hızlı metabolize edenlerde 2.8- 5.1 kat, heterozigot hızlı metabolize edenlerde 1.7- 2.6 kat artırmıştır, fakat zayıf metabolize edenlerde bu fark saptanmamıştır (34).

2.5.PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİNİN FARMAKODİNAMİK PROFİLLERİ

PPI'lerin asıl etkisi, gastroözefajial reflü (GÖRH) ve peptik ülserli (PÜ) hastalarda, gastrik asit sekresyonunu baskılamasıdır. İntragastrik pH monitörizasyonu, direk asit süpresyonunu pH ölçümü ile gösteren ve antisekretuar tedavilerin karşılaştırılmasında çok kullanışlı, bir ölçümdür. PPI'lerin antisekretuar etkileri, 24 saatlik intragastrik pH ölçümleri yapılarak, ortalama pH değerleri hesaplanarak belirlenebilmektedir. İntragastrik pH değeri, PÜ için 3, GÖRH için 4 üzerinde olması tedavi hedefidir (10). PPI'leri benzer etkiye sahiptirler fakat etki güçleri farklıdır. Bu farklılıklar, özel klinik durumlarda avantaj sağlayabilir.

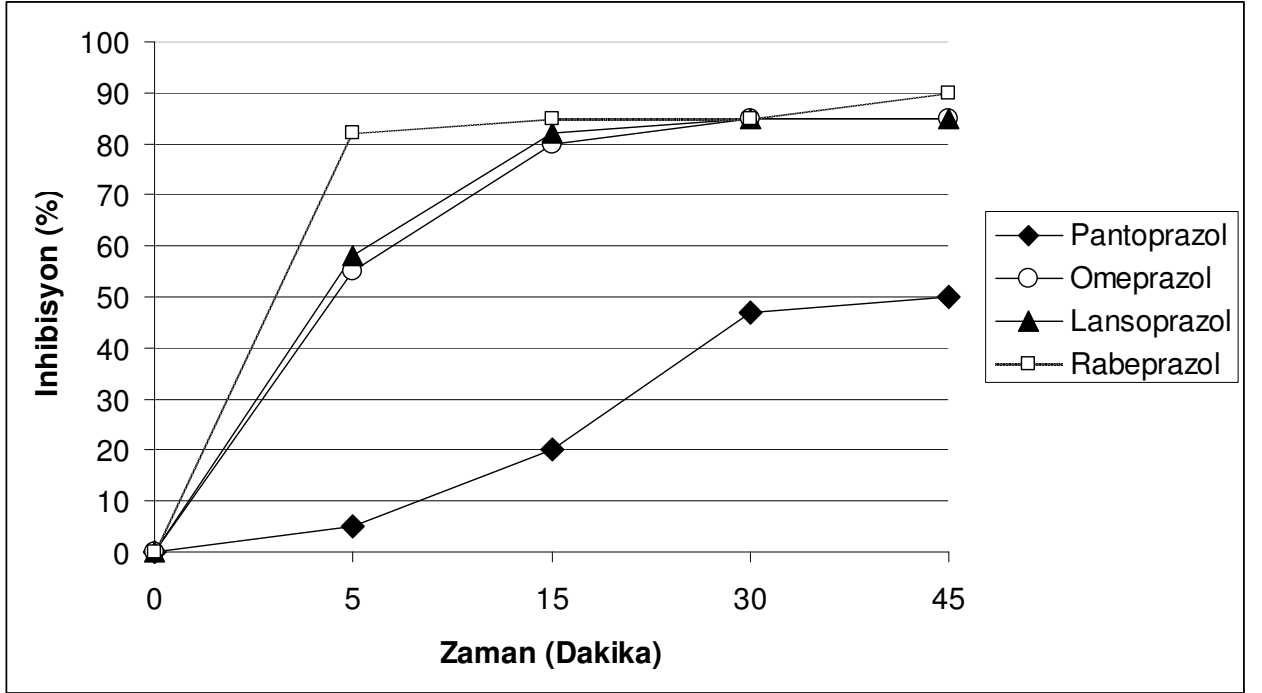
2.5.1. ASİT SÜPREYONU DERECEİ VE BAŞLANGICI

Tüm PPI'ler, ön ilaç olarak paryetal hücrelerde toplanmakta, pKa değerlerine göre aktive olmaktadır. İn vitro çalışmalar ve pKa değerleri, rabepazolün en hızlı toplanma ve aktif forma dönüşme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir(8). Bu, PPI'lerin asit süpresyon hızını, etkilemektedir. Rabepazol, diğer PPI'lere kıyasla asit sekresyonunu daha erken sağladığı gözükmektedir. (Grafik 2)(35)

Dozun ilk günü antisekretuar etki karşılaştırılmış ve rabepazolün, daha iyi asit kontrolü sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, pH ortalaması ve 24 saatte pH>4 zaman yüzdesi, lansoprazol, pantoprazol ve omeprazolun 2 formu ile kıyaslandığında rabepazolde daha yüksek bulunmuş (36).

Buna karşın 72 sağlıklı gönüllüde yapılan başka bir çalışmada, 24 saatlik pH ortalaması ve pH>4 zaman yüzdesi açısından, lansoprazol 30 mg ve rabepazol 20 mg arasında fark saptanmamıştır (37).

Başka bir çalışmada, pirozis şikâyeti olan reflü hastalarında, günde bir kez esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg ve rabepazol 20 mg verilerek, olguların intragastrik pH'a olan etkileri, karşılaştırılmıştır(38). Beşinci gün sonuçları, intragastrik pH kontrolünün, esomeprazol (40 mg/gün) ile diğer PPI'lere göre daha iyi olduğu göstermiştir(38). Benzer olarak aynı doz çizelgesiyle, esomeprazol diğer PPI'lerle kıyaslandığında, pH>4 olduğu zaman dilimi bakımından, hem 1. hem de 5. gündeki ölçümlerde, daha etkili olduğu bulunmuştur.



Grafik 2: İn vitro, rabeprazol, omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol ile gastrik H/K adenzin trifosfataz inhibisyon oranları verilmiştir. Rabeprazol, omeprazol ve lansoprazoldan daha hızlı inhibisyon göstermiştir. Omeprazol ve lansoprazol de pantoprozalden daha hızlı inhibisyon göstermiştir (14, 37).

Üç randomize kontrollü çalışmada, tek doz esomeprazol 40 mg İV'nin, omeprazol 40 mg İV' ye göre, daha iyi asit sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Fakat omeprazol ve esomeprazol, 80 mg yüksek dozlarda intragastrik pH kontrolünde, benzerlik göstermiştir (39). Esomeprazolun 40 mg İV kullanımı 11.8 saat, pantoprazol 40 mg İV infüzyon veya bolus enjeksiyon kullanımı 7.2 saat, intragastrik asiti pH'ı 4 üzerinde tutmuştur. Bu da esomeprazolün, pantoprazole oranla daha etkili olduğunu göstermektedir(40). Esomeprazol 40 mg oral kullanımı da, intragastrik asit kontrolü ve idamesinde, pantoprazol 40 mg oral kullanıma göre daha etkin bulunmuştur (41). GÖR hastalığı olan hastalarda, esomeprazol (40 mg/ gün veya b.i.d) ile lansoprazol (30 mg/ gün veya b.i.d) karşılaştırılmış, pH>4 olduğu ortalama zaman dilimi ve 24 saatlik pH ortalaması, esomeprazol 40 mg/gün'de, lansoprazol 30 mg/gün'e göre ve esomeprazol

40 mg b.i.d, lansoprazol 30 mg b.i.d'ye göre daha iyi bulunmuştur (42). Seksen kişilik 3 havuzlu çalışmada, tek doz rabeprazol (20 mg) ve esomeprazol (40 mg), 24 saatlik intragastrik pH'a olan etkileri, benzer bulunmuş. Beş günlük doz sonrası, rabeprazol (20 mg) ile pH>4 üzerinde olduğu zaman dilimi, esomeprazol 20 mg'a kıyasla daha uzun bulunmuş (62% vs %56 p=0.046), fakat düşük doz rabeprazolün (10 mg), daha az etkili olduğu görülmüş (%48 p=0.035)(43). Bu sonuçlar, 2 ayrı randomize kontrollü çalışmada desteklenmiştir (44, 45).

2.5.2. ASİT SÜPRESYONUNDA CYP2C19 POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ

PPI ilişkili asit sekresyonu inhibisyonu, eğrinin altında kalan alan ile sıkıca ilişkilidir (7). CYP2C19 hızlı metabolize edenlerin, eğrinin altında kalan alan değeri, zayıf metabolize edenlere oranla daha küçüktür. Genotip bağımlı farklılıklara göre, hızlı metabolize edenler, zayıf metabolize edenlere kıyasla, daha az asit süpresyonu yapmaktadır (tablo2). Bu yüzden, hızlı metabolize edenlerde (ve CYP2C19*17 alleli taşıyanlar), tedaviye cevapsızlık oranı daha yüksek olacaktır (46).

Tablo2: İntrogastrik pH üzerine CYP2C19 genotipinin etkisi. (Klotz'a göre)(4)

PPI	24 saatlik pH ortalama		
	PM	hetEM	homEM
Omeprazol(20 mg/gün,8 günlük kullanım)	5,7-6,6	4,4-5,5	3,1-4,1
Lansoprazol(30mg/gün,8günlük kullanım)	5,4-6,2	3,5-5,0	3,1-4,5
Rabeprazol(20 mg/gün,8 günlük kullanım)	5,8-6,0	4,6-5,0	3,8-4,8

PM: Zayıf metabolize eden, hetEM: heterozigot hızlı metabolize eden, homEM: homozigot hızlı metabolize eden

Sekiz sağlıklı hızlı metabolize birey içeren bir çalışmada, rabeprazol (10 mg/gün) ile tedavi, lansoprazol (30 mg/gün), omeprazol (20 mg/gün) ile tedaviye kıyasla, daha güçlü gastrik asit sekresyonu inhibisyonu ve intragastrik pH'nın yükselmeye başlama hızı, görülmüştür (10).

Omeprazolün etkisi (10-20 mg, 7 gün), zayıf metabolize edenler ve heterozigot hızlı metabolize edenlerde, homozigot hızlı metabolize edenlere göre daha güçlüdür (47). Otuz bir GÖR hastalığı olan Koreli bireyde, omeprazol 20 mg/gün dozunda 28 gün tedavisi sonrası, 24 saatlik ortalama intragastrik pH ölçümü, zayıf metabolize edenlerde (5.3), homozigot (2.8) ve heterozigot (3.6) hızlı metabolize edenlere göre daha yüksek bulunmuştur (48). Sağlıklı gönüllüler (6 homozigot, 9 heterozigot hızlı metabolize eden ve 5 zayıf metabolize eden) ile yapılan bir çalışmada, lansoprazol 30 mg b.i.d alımı sonrası, 24 saatlik intragastrik pH ölçümü ortalaması, zayıf metabolize edenlerde (6.1), heterozigot (5.0) ve homozigot (4.5) hızlı metabolize edenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık, lansoprazol 30 mg b.i.d ve famotidin 20 mg b.i.d birlikte verildiği zaman, intragastrik pH ortalaması 5.4, 5.7, 5.8 olarak bulunmuş. Sonuç olarak lansoprazol ile asit inhibisyonu, CYP2C19 genotipi ile ilişkilidir, fakat bu ilişki H2 reseptör antagonisti olan famotidin kullanımı ile dengelenmektedir (49).

Rabeprazolün etkinliğinde, CYP2C19 genotip etkisinin daha az olduğu görülmektedir. H.pylori negatif ve GÖRH bulunan bireyler, rabeprazol 10 mg/gün ile 8 hafta tedavi edilmiş ve bu hastalarda intragastrik pH yükselmesinin, CYP2C19 genotipinden, bağımsız olduğu görülmüş (50). Bu sonuç, başka bir çalışma ile de desteklenmiştir. Yalnız rabeprazol 20-40 mg/gün ile 8 gün tedavi uygulanarak yapılan 2 çalışmada, rabeprazol ile asit inhibisyonun, CYP2C19 genotipine bağımlı olduğu gösterilmiştir (51, 52).

İntragastrik pH yüksekliğinin süresi ve uzunluğu ile PPI'lerin klinik etkileri arasında, pozitif bir ilişki vardır. CYP2C19 genotipi, ağırlıklı olarak polimorfik enzimlerle metabolize olan 3 PPI (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol)'nin tedavi verilerinde, önemli etkilere sahiptir.

2.6. TEDAVİDE KULLANIMI

2.6.1. PEPTİK ÜLSER

Peptik ülser (PÜ) hastalığında iyileşmenin sağlanması ve idamesi için gastrik asit salgılanmasının baskılanması ve H. pylori eradikasyonu, önemli basamaklardır. Genel olarak, PÜ iyileşme oranlarında, PPI'ler arasında küçük farklılıklar, mevcuttur (53). H.pylori eradikasyonu, standart 3'lü tedavi (PPI, amoksisilin, klaritromisin veya metranidazol) ile etkili olarak, başarılmakta(54) ve bu tedavilerde, PPI'ler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Eradikasyon oranı %80-90)(55).

İlk seçenek 3'lü tedavinin (PPI standart doz bid, amoksisilin 1000 mg bid, klaritromisin 500 mg bid veya metranidazol 500 mg bid) süresi (7-10-14 gün) konusunda, çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Birçok kontrollü çalışma ve meta-analiz sonucunda, ilk seçenek üçlü tedavinin, 14 gün süreyle kullanımının, 7 veya 10 günlük kullanıma göre, daha yüksek oranda H.pylori eradikasyonu sağladığı, görülmüştür (56, 57). The Maastricht III Konsensüs bildirisinde de, 3'lü tedavinin, 14 gün süre ile uygulanması önerilmektedir (58)

CYP2C19 genotipi, birçok PPI'nin farmakokinetik ve farmodinamiğini, etkilemektedir. Son 2'li ve 3'lü tedavilerle yapılan meta-analizlerde, zayıf metabolize edenler, homozigot hızlı ve heterozigot hızlı metabolize edenlerde, H.pylori eradikasyon oranlarındaki farklılıklar bulunmuş. Özellikle omeprazol için CYP2C19 polimorfizmi, H.pylori eradikasyon başarısızlığında, majör belirleyici unsur olarak dikkati çekmiştir (59).

2.6.1.1. PEPTİK ÜLSER KANAMASI

Peptik ülser kanaması, mortalite, morbitide ve sağlık giderlerine mal olan harcamalar nedeni ile önemli bir acil durumdur. Birçok risk faktörü içermektedirler. Bu

etyopatogenetik risk faktörlerinin eliminasyonu ile, ülser tekrarlaması ve peptik ülser kanama sıklığı azaltılmaktadır. Klinik ve epidemiyolojik verilerde, H.pylori enfeksiyonu ve NSAİ ilaç kullanımı (düşük doz aspirin ve COX-2 inhibitörleri dâhil), en önemli iki bağımsız risk faktörüdür (60). Ek olarak yaşlı popülasyonda, riskler artmaktadır. Tüm NSAİ ilaçlar ve antiplatelet/antikoagulan ajanlar, peptik ülser kanamasında, benzer potansiyele sahiptirler. Bu yüzden, bu ilaçlar alınacaksa, koruma stratejileri belirlenmeli ve bu stratejiler içinde, H.pylori eradikasyonu olmalıdır (60).

Peptik ülser kanamasının durdurulması ve kanamanın tekrarlamasını önlemek için, birçok seçenek mevcuttur. Kanamada endoskopik epinefrin enjeksiyonu, en sık kullanılan uygulama olmakla beraber, bu prosedürü takiben tekrar kanama, %20 hastada olabilmektedir(61). Meta-analizler, endoskopik hemostazın, tekrar kanamayı ve cerrahi ihtiyacı %60'dan fazla, mortaliteyi ise %45 azalttığını göstermektedir (62). Endoskopik hemostaz, gastrik asiditeyi azaltıcı ilaç tedavisi (H2 reseptör antagonisti, PPI) ile birlikte kullanılmaktadır. Çünkü derin asit baskılanması (pH>6) , ülser üzerindeki pıhtı tabakasını stabilize eder ve tekrar kanamayı azaltır (63).

Randomize, kontrollü, çalışmaların meta-analizlerine göre, yüksek doz PPI (intravenöz infüzyon, bolus veya oral) kullanımı, peptik ülser kanamalarına, çeşitli parametreler üzerinde değişiklikler yaparak, etki göstermektedir. Bu parametrelerin bir kısmı, 30 gün içerisinde ölüm, tekrar kanama, cerrahi ihtiyaç, tekrar endoskopik tedaviye duyulan ihtiyaçtır. PPI kullanımının, özellikle tekrar kanama riskini ve cerrahiye olan ihtiyacı azalttığı, görülmüştür. Fakat mortalite, PPI tedavisi ile değişmemiştir. Bu şaşırtıcı sonuç, Asya çalışmalarında görülmemiştir (64). Çünkü birçok PPI, CYP2C19 polimorfizmi ile metabolize olmaktadır. Asya'da zayıf metabolize edenlerin sıklığı (%20), Kafkaslara oranla (%3) daha fazladır. Bu nedenle Asya popülasyonunda, standart doz PPI, daha etkilidir.

2.6.2. GASTROÖZEFAJİAL REFLÜ HASTALIĞI (GÖRH)

GÖR hastalığının tedavisi ile heartburn, regürjitasyon gibi semptomların gerilemesi, hayat kalitesinin artması, eğer varsa özefajitin iyileşmesi ve komplikasyon risklerinin azaltılması, sağlanır. Asit salınımının baskılanması, tedavinin ana basamağıdır. Günümüzdeki tedavi seçenekleri arasında, PPI'ler, en iyi seçenektirler. Çünkü PPI'leri, H2 reseptör antagonistlerinden daha etkilidirler (65, 66). Uygulanan PPI dozu ve süresine (4-8 hafta) bağlı olarak, semptomlarda iyileşme, %50-60 civarındadır. Bu iyileşme hastaların, %80-90'ında görülür (67, 68). Semptomlardaki azalma, rabeprazol kullanımında, omeprazol kullanımına oranla, daha hızlı olmaktadır (69).

GÖR hastalarında, iyilik halinin devamlılığı, koruma veya devam tedavileri ile sağlanabilmektedir. Birçok çalışma, hafif-orta şiddette GÖR hastalığı olanlarda, destekleyici tedavi olarak, pantoprazol (20 mg), esomeprazol (20 mg) veya rabeprazol (10 mg) ün uzun süreli etkilerini göstermektedir (70).

Yapılan çalışmalarda CYP2C19 polimorfizminin, GÖR hastalığı olan hastalardaki etkisi değerlendirilmiştir. İki bağımsız çalışmada, lansoprazol (30 mg) ile 8 haftalık iyileşme oranları, zayıf metabolize edenler (%85-%100) ile heterozigot hızlı metabolize edenlerde (%68-%95), homozigot zayıf metabolize edenlere kıyasla (%46-%77), daha yüksek bulunmuştur (71). Lansoprazol 15 mg/gün ile koruma tedavisi alan hastaların 6 hafta sonraki remisyon oranları, homozigot ve heterozigot hızlı metabolize edenler ile yavaş metabolize edenlerde, sırasıyla %61.5, %78, %100 olarak bulunmuştur (72). Buna karşı olarak, esomeprazol, rabeprazol, omeprazol ile yapılan 3 çalışmada, CYP2C19 genotipinin iyileşme oranlarını etkilemediği gösterilmiş (13, 73).

Eroziv olmayan reflü hastalığı olanlarda, PPI'lerin standart dozuna alınan cevap, nedeni tam bilinmemekle birlikte eroziv GÖR hastalığı olan hastalara kıyasla daha azdır (74). Yinede eroziv olmayan reflü hastalığı olanlarda semptomlar, rabeprazol (10 mg), esomeprazol (20 mg), lansoprazol (15 mg) ile azaltılabilirken, devam tedavileri ile iyilik

halinin devamı sağlanabilmektedir (75).

2.6.3. NSAİ İLAÇLARA BAĞLI GASTROİNTESTİNAL (Gİ) LEZYONLAR

NSAİ ilaçlar, dispeptik şikayetler, ülser ve önemli gastrointestinal (Gİ) komplikasyonlara neden olabilirler. Düşük doz aspirin alımı, ülser ve Gİ kanama hikayesi bulunması, 70 yaş üstü ve eşzamanlı NSAİ ilaçların kullanımı, bu risklerin artmasına neden olurlar (76). Fakat risk grubundaki hastalarda, alternatif NSAİ tedaviler düşünülmeli, risk faktörlerinde düzenlemeler yapılmalı, koruyucu tedaviler (PPI, Misoprostol) veya siklo-oksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörleri (coxibs) gibi tedaviler seçilmelidir. Önemli olan, koruma hedefleri belirlenirken, Gİ ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesidir. COX-2 inhibitörleri ve birçok klasik NSAİ ilaç, önemli kardiyovasküler olayların insidansını, arttırmaktadır (77).

Herhangi bir PPI ile birlikte NSAİ ilaç verilmesi, NSAİ ilaca bağlı Gİ lezyonların iyileşme ve korumasında önemlidir. Tüm PPI'ler, etkili bir şekilde asit süpresyonunu sağlamakta ve Gİ lezyona bağlı morbitide ve mortaliteyi azaltmaktadır (78). Yüz on sekiz çalışmanın meta-analizi (76322 hasta) sonucunda, NSAİ ilaç nedenli Gİ toksisitede, beş başlık altında toplanan stratejik yaklaşımların etkinlik ve fiyat-etkinlik ölçütleri değerlendirilmiş. PPI'ler, plasebo ile karşılaştırıldığında, semptomatik ülser riskini önemli ölçüde azalttığı, görülmüştür. Bu nedenle, NSAİ ilaçlar ve PPI'lerin birlikte kullanımı, uzun süreli NSAİ ilaç kullanımına bağlı oluşan ülser nedeniyle yapılan endoskopi giderini azaltan, en önemli etkidir (79). PPI'ler, mukozadaki hidrojen iyonlarının (en zararlı etki mekanizması) geri difüzyonunu engellemektedir. Ek olarak, rabeprazole olduğu gibi, gastrik mukozanın koruyucu faktörlerinden olan mukus ve müninin salınımını arttırmaktadır (80).

COX-2 selektif inhibitörlerin, kardiyovasküler potansiyel riskleri, NSAİ ve PPI birlikte kullanımı ile azaltılabilmektedir. NSAİ ilaçlar ile birlikte PPI kullanımı, en az COX-2 inhibitörleri kadar etkili ve daha iyi maliyet-etkinlik değerine sahiptir (81). Dört

çalışmalık bir meta analizde, NSAİ ilaç ve PPI birlikte kullanımındaki dispepsi riski, COX-2 inhibitörlerin kullanımına kıyasla, daha düşük bulunmuştur. NSAİ ilaç ve PPI kullanımı, sadece NSAİ ilaç kullanımı ile kıyaslandığında, göreceli riski %66, mutlak riski % 9 azalttığı, görölmüştür (82). Bundan dolayı PPI'leri, NSAİ ilaç nedeni ile oluşan dispepsinin korunmasında ve tedavisinde kullanılmalıdır.

H.pylori enfeksiyonu ve NSAİ ilaç kullanımı, peptik ülser oluşumunda, sinerjistik etki gösteren, birbirinden bağımsız, risk faktörleridir (83). Yirmi bir çalışmalık bir meta-analizde, komplikasyonsuz peptik ülser sıklığı, NSAİ ilaç kullanan ve H.pylori pozitif olan hastalarda, H.pylori negatif ve NSAİ ilaç kullanan hastalara oranla, daha fazla bulunmuştur. Altı, yaş bağımlı çalışmada, H.pylori enfeksiyonu ve NSAİ ilaç kullanımının, peptik ülser riskini önemli ölçüde arttırdığı, gösterilmiştir. Risk her iki faktör varsa, 17.5 kat artmaktadır (83). Kanıtlar, H.pylori eradikasyonunun, uzun dönem NSAİ ilaç kullanacak hastalarda, NSAİ ilaç kullanımına bağlı ülseri azalttığını ve tekrarlayan ülserlerin önlenmesinde, çok etkili olduğunu göstermektedir (83).

2.6.4. ZOLİNGER ELLİSON SENDROMU(ZES)

ZE sendromu(gastrinoma), asit hipersekresyonu ile karakterize, intestinal ülserlerin olduğu bir hastalıktır. Asit salgısı ve serum gastrin seviyeleri, bu hastalarda birkaç kat artmıştır. Hastaların yaklaşık %40-60' ı, gastrinoma rezeksiyonu ile tedavi olmaktadır. Gastrik asit hipersekresyonu ve sendromu, PPI'lerin kullanımı ile etkili olarak kontrol altına alınabilmektedir (84). Yüksek doz PPI (başlangıçta kısa süre infüzyon ile) uygulanmalı ve asit sekresyonun kontrolü (asit sekresyonu ölçümü, 24 saatlik intragastrik pH monitörizasyonu), değerlendirilmelidir.

Uzun süreli (10 yıldan fazla) tedavi alan 46 ZES hastada, asit sekresyonunu kontrol etmek için gerekli ortalama etkili lansoprazol dozu, 80 mg/gün (75-360 mg/gün) olarak bulunmuş (10).

Sınırlı klinik verilere dayanarak, bireysel yüksek dozlarda uzun süreli PPI tedavileri, ZES olan hastalar için bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

2.7. KLİNİK GÜVENİLİRLİK ve YAN ETKİLERİ

PPI'ler, 20 yılı aşkın süredir hamileleri ve çocukları da içeren milyonlarca hastadaki klinik kullanımı ile güvenilir ilaçlar olduğu, ispatlanmıştır (85, 86). PPI'ler, genellikle iyi tolere edilebilen, yan etkileri az olan ilaçlardır. En sık yan etkileri, rapor edilen klinik verilere göre, görülme sıklığı %1-3 olmakla beraber, baş ağrısı, bulantı, ishal, cilt kızarıklıkları ve kabızlıktır (87).

Toksik hepatit ve görme problemleri gibi rapor edilen ciddi yan etkileri, çok az gözükmemektedir (87). Yüksek sayıda hasta içeren bir kohort çalışmada, PPI kullanımının toplum tabanlı pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir(88). İlginç olarak toplum tabanlı bir vaka kontrol çalışmasında, PPI tedavisinin toplum kökenli pnömoni ile yakın ilişkili olduğunu göstermekle beraber, bu ilişkinin PPI tedavisinin, pnömoni riskini azalttığı yönünde bulunmuştur (89). Bazı raporlarda, PPI'ler ile akut interstisyel nefritin (AİN) ilişkili olduğu vurgulanmıştır (90). Fakat son yapılan 64 vakalık bir çalışmada, PPI ilişkili AİN'in çok nadir, idiosenkrotik ve daha önceden öngörülebilirliği güç olan bir durum olduğu rapor edilmiştir (91). Ek olarak, PPI'leri, Clostridium Difficile ilişkili hastalıklar için, bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (92). Yapılan çalışmalar sonucunda, her gün bir dozdan daha fazla alınan PPI'nün, kalça kırığı riskini artırabileceği gösterilmiştir. Çünkü uzun süreli antisekretuar tedavi, kalsiyum absorpsiyonunu etkilemektedir (93). Bir vaka kontrol çalışması, sürekli PPI kullanımının, kalça kırık riskini 1-2-3-4. yıllarda, sırasıyla 1.22, 1.41, 1.54, 1.59 kat oranında artırdığını göstermiştir (93).

Asıl bakılması gereken, PPI bağımlı hipoasidite ve hipergastrinemidir. Uzun süreli PPI kullanımı, karsinoid ve gastrik karsinogenezimde önemli olabilecek, Enterokromafin-benzeri (EKB) hücre hiperplazisine, neden olabilirler (94). PPI terapisi,

H.pylori enfeksiyonunun paternini ve şiddetini etkilemekte, gastrik kanser gelişimi için risk faktörü olan, korpus bez kaybını arttırmaktadır (95). Uzun süre PPI kullanılması, gastrik ve kolorektal kanser riskini, arttırmamaktadır (95, 96) .Buna karşılık, fundik bezlerde polip oluşumunu, 4 kattan fazla arttırmaktadır (97). Kolonoskopi yapılan 2868 hastada, adenomatoz polip sıklığı ve büyüklüğü açısından, PPI kullanan ile kullanmayan hastalar karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark, saptanmamıştır (98).

2.8.HELİCOBAKTER PYLORİNİN PPI'LERİN ETKİNLİKLERİNDEKİ ROLLERİ

CYP2C19 polimorfizmi gibi, son yıllarda Helicobacter pylori enfeksiyonu ve gastroözefajial reflü hastalığı (GÖRH) arasındaki ilişkiyi inceleyen, çok sayıda araştırma yayınlanmıştır (99). Bu çalışmaların bir kısmında, H. pylori enfeksiyonunun, GÖRH karşı koruyucu bir rolü olmadığı gösterilirken (100), bazılarında da bu organizmaya bağlı enfeksiyonun, reflü hastalığını ortaya çıkarabileceği veya daha önce var olan reflü hastalığını, alevlendirebileceği vurgulanmıştır. Daha önce yapılan bazı yayınlarda, H. pylori enfeksiyonu varlığında, GÖRH oluşumunu kolaylaştırabilecek patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmış olmakla birlikte, günümüzdeki epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, H. pylori'nin GÖRH'e karşı daha ziyade koruyucu bir rol oynayabileceğini, düşündürmektedir. Batı toplumunda, H. pylori enfeksiyonu sıklığındaki azalmayla birlikte, GÖRH insidansının artması, H.pylori enfeksiyonunu GÖRH gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği şeklinde bir düşüncenin, ortaya çıkmasına yol açmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, H.pylori enfeksiyonun sık olarak görüldüğü Çin'de (>%80), özefajit insidansının düşük olduğu (<%5) bilinmektedir (101). Ayrıca Asya ırkında, H.pylori enfeksiyonunun daha sık olmasına rağmen özefagusda Barrett epiteli ve adenokarsinom gelişimi gibi komplikasyonların, Avrupa'lılara göre daha az görüldüğü saptanmıştır. Bu epidemiyolojik bulgular, daha sonra yapılan bazı klinik çalışmalarda, H. pylori eradikasyonu yapılan her dört duodenum ülserli hastanın birinde, reflü özefajiti geliştiğinin gösterilmesi ile daha da güç kazanmıştır (100).

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, H. pylori'nin GÖRH gelişimine karşı koruyucu rolü olabileceği şeklinde bir düşüncenin oluşmasına, yol açmıştır. GÖRH olanlarda, H. Pylori enfeksiyonu sıklığının olmayanlara göre %10 daha az olduğunu belirten çalışmalar yanında, bu farkın %5 kadar düşük olduğunu ve prevalans farkının kontrol gurubu seçimindeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini vurgulayan, yayınlar da mevcuttur (102). H. pylori ile enfekte insanlarda GÖRH insidansı, %12.9 iken; eradikasyon sonrasındaki 3 yıl içinde bu oran, %25.8'e yükselmektedir (102). H. pylori enfeksiyonunun gerek daha yüksek miktarda ürettiği amonyak ve gerekse korpus mukozasında oluşturduğu inflamasyonun daha şiddetli olması nedeniyle asit salınımını azaltması, özellikle H. pylori enfeksiyonunun, GÖR'e karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini, düşündürmektedir (103). Vicari ve ark. nın çalışmasında, GÖRH'de H. pylori insidansının düşük olduğu, ancak H.pylori sıklığının, GÖRH ve buna bağlı komplikasyonlar gelişen hastalarda, belirgin ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (103).

Labenz ve Malfertheiner tarafından yapılan bir derlemede, H. pylori'nin GÖRH gelişimine karşı koruyucu etki yaratabilecek, patofizyolojik mekanizmaları tarif edilmiştir (100). Bu yazarlara göre

- 1- H. pylori enfeksiyonunun mide içinde oluşturduğu fazla miktarda amonyak, nötralize edici etkisi ile rol oynayarak, mide asiditesini azaltmaktadır.
- 2- Özellikle H. pylori suşları, daha şiddetli bir korpus gastriti oluşturarak, multifokal atrofik gastrite, gastrik glandların hasarlanmasına ve sonuçta hipoasiditeye yol açmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda, proton pompası inhibitörlerinin, H. pylori varlığında daha etkili oldukları saptanmış ve bu nedenle H. Pylori varlığında, GÖRH tedavisinin daha kolay olabileceği, ileri sürülmüştür (104). Aktif GÖRH'ün tedavisini takiben yapılacak idame tedavisinde, H. pylori varlığının, PPİ idame dozu üzerinde bir etkisi olmadığı, gösterilmiştir (105).

Öte yandan H. pylori enfeksiyonu varlığında, uzun süreli PPI kullanımının (ortalama 5 yıl), mide mukozasındaki atrofik değişikliklerin oluşumunu hızlandırdığı ileri sürülmüştür. Mide mukozasında H. pylori yoğunluğunun artması ve buna bağlı olarak korpus ve fundusda inflamasyonun şiddetlenmesinin bundan sorumlu olduğu, ileri sürülmektedir. Bu bulguların aksine, 309 reflü hastası üzerinde yapılan çok merkezli, bir İskandinav çalışmasında, daha farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, 3 yıl süre ile takip edilen hastalarda, uzun süreli PPI kullanımının, H. pylori ile enfekte hastalarda gastrik atrofi veya intestinal metaplazi gelişimine sebep olmadığı, görülmüştür (106).

Kardiya ve distal özefagustaki intestinal metaplazi, 2 farklı etiyojijiyi yansıtmaktadır; kardiyadaki H. pylori enfeksiyonu sonucunda bu bölgede kardiyak metaplazi oluşurken, özefagustaki intestinal metaplazi (Barrett) GÖRH'e sekonder olarak oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kardiyadaki inflamasyon şiddeti bakımından GÖRH olan ve olmayan hastalar arasında fark olmadığı, ancak her iki durumda da kardiyadaki inflamasyonun şiddeti ile H. Pylori varlığı arasında, kuvvetli bir birliktelik olduğu saptanmıştır (107).

Bugün için GÖRH'ün şiddeti ile H.pylori varlığı arasında, tersine bir ilişki olduğu genelde kabul gören, bir görüştür. H.pylori'nin GÖRH üzerindeki etkisinde, muhtemelen bakterinin oluşturduğu gastritin lokalizasyonu, önemli bir rol oynamaktadır. H. pylori eradikasyonundan sonra, GÖRH gelişmesi önemli bir problem gibi görünmektedir. H. Pylori eradikasyonu, GÖRH tedavisinde antisekretuar tedaviye cevabı azaltırken, H. pylori enfeksiyonu varlığında yapılacak uzun süreli antisekretuar tedavi de, gastrik atrofi gelişimini hızlandırabilmektedir. Eğer bu organizmanın belirli tiplerinin, GÖRH'e karşı koruyucu olduğu fikri kesinlik kazanırsa, gelecekte bu bakterinin eradikasyonuna yönelik tedavi stratejilerinde, değişiklik olabileceği söylenebilir.

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak (İAEK 5/10), Şubat-2008 ve Ocak-2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D/Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak yapıldı. Çalışmamız, randomize, tek merkezli, prospektif, dört yollu bir çalışmadır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

En az son 6 aydır devam eden, haftada bir ya da daha sık pirozis ve/veya regürjitasyon şikayetleri ile Gastroenteroloji Bilim Dalı/Reflü Polikliniği'ne başvuran, 18 yaş üzerinde olan ve gastroskopileri yapılarak, hem hızlı üreaz testi ile hem de histopatolojik olarak H.pylori negatif saptanan hastalardan, çalışmaya katılmayı kabul edenler araştırmaya dahil edildi. Gebelik, laktasyon, önemli tıbbi hastalık anamnezi olanlar, PPI'lerin farmokinetiğini değiştirdiği bilinen ilaçları kullananlar, çalışmaya alınmadı. Gastroskopisinde ülser, malignite veya gastrik çıkış darlığı olan, duodenit saptanan hastalar, histopatolojik olarak atrofik gastrit tespit edilen hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda, CYP2C19 mutasyon analizi yapıldı. CYP2C19 mutasyon analizi için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Laboratuvarı'nda 10 cc'lik serum örnekleri EDTA'lı (ethylene diamine tetraacetic acid) tüplere alınarak DNA ayırma işlemi yapıldı. CYP2C19 mutasyon analizi için DNA örneklerinde real-time PCR tekniği kullanıldı. Genetik mutasyon analizi, LigtMix CYP2C19*2 ve CYP2C19*3 genomik kiti kullanılarak yapıldı. Kullanılan analiz tekniği, örneklerin denaturasyonu, hedef DNA'nın PCR amplikasyonu, hedef DNA'dan açığa çıkartılan

PCR ürününün belirlenmesi için melting curve analizinin yapılması ve cihazın soğutulma işlemi olmak üzere 4 aşamalı bir protokolden oluşmaktadır. Bu analizler sonucunda heterozigot mutasyon veya homozigot mutasyon saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her iki allelde de mutasyon saptanmayan (wild tip) CYP2C19 genotipi olan hastalar, çalışmaya alındı.

Hastaların Ph-metre çalışmasından 2 hafta önce proton pompa inhibitörleri, 5 gün önce H2 reseptör antagonistleri ve prokinetik ilaçlar, bir gün öncesinde de antiasitleri kesildi.

3.2. MİDE ASİTİNİN ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan hastalar, randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Tedavi olarak Grup 1'e esomeprazol 40 mg/gün, Grup 2'ye rabeprazol 20 mg/gün, Grup 3'e lansoprazol 30 mg/gün ve Grup 4'e pantoprazol 40 mg/gün verildi.

Tüm hastalara, başlangıçta 48 saatlik pH-metre ölçümü yapıldı. Asit ölçümü için iki sensörlü pH kateteri, bir gecelik açlığı takiben sabah saat 9'da nazal yolla yerleştirildi. Proksimal sensör (pH1), işlem öncesi manometrik olarak belirlenmiş alt özefagus sfinkter (AÖS) seviyesinin beş santimetre (cm) proksimaline gelecek şekilde yerleştirildi. Bu şekilde proksimal sensörün 15 cm distalinde bulunan ikinci sensör ise mide içerisinde bırakılmış oldu. Hastalara ölçüm süresince günlük kalorisi, besin dağılımı belirlenmiş yemek listesi verildi ve bu diyeti çalışma süresince uygulaması istendi. Çalışma boyunca asidik (gazlı içecekler) ve bazik (soda) içeceklerin alınmaması istendi. Saat 9:30 da kahvaltı, 13'de öğlen yemeği ve 19'da akşam yemeğini yemeleri istendi. Hastalar yemek başlangıç ve bitiş saatleri ile yatış ve kalkış zamanlarını, veri kaydedicideki düğmeler yardımı ile ölçüm trasesine girdiler. Kırk sekiz saatlik pH-metre ölçümün ilk 24 saatlik diliminde, hastalar tedavi almamaktaydı. Tedavisiz ilk 24 saatlik

ölçümün ardından, hastalara ikinci gün sabah 9'da ait olduğu gruptaki ilacı, kahvaltıdan 30 dakika önce bir bardak su ile almaları söylendi. Hastalar, ilk günkü yemek saatlerine uyarak, 48 saatlik çalışmayı tamamladı. Hastaların 48 saatlik ölçümünün ardından, sabah 9'da pH metre kateterleri çıkarıldı. Hastalara, kullandıkları PPI'nü her sabah saat 9'da (kahvaltıdan 30 dakika önce), düzenli, oral, tek doz olarak kullanmaları söylendi. Hastalara, ilacın 5. gününde bir gecelik açlığı takiben, sabah 9'da yeni bir 24 saatlik pH-metre ölçümü aynı protokolle yapıldı. Beşinci gün kaydının başlaması ile sabah 9'da PPI dozu tekrar verildi. İlaç tedavisi altında beşinci güne ait 24 saatlik ölçüm sonrası, 6. gün sabah 9'da, PPI dozu verilmeden işleme son verildi.

İntragastrik pH-metre ölçümü, standart koşullarda mikro sensörler içeren kateterler (çift sensörlü MMS synthetic medical kateterler) kullanılarak yapıldı. Her pH-metre ölçümü öncesi, sensörler standart tampon çözeltileri kullanılarak kalibre edildi. Verileri kaydetmek için, MMS Orion pH-data logger (Medical Measurement System, Version 8.3s) kullanıldı.

3.3. İNTRAGASTRİK PH ÖLÇÜMLERİNDE BAKILAN PARAMETRELER

Bu çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi (0. gün), tedavinin 1. ve 5. günündeki 24 saatlik pH-metre ölçümleri sonucu, hem tüm gündeki pH>4 zaman yüzdesi ve pH ortalamaları, hem de aynı günlerin gündüz ve gece dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ve pH ortalamaları ayrı ayrı analiz edildi. Ayrıca tedavi öncesi 24 saatlik dilimin ve tedavinin ilk doz sonrasının ilk 6 saatindeki, saatlik(0-1, 1-2, 2-3...) pH ortalaması ölçüldü. Bu analizler, MMS Database program kullanılarak hesaplandı. Bu ölçümlere ek olarak tedavi öncesindeki pH>4 zaman yüzdesi ile tedavinin 1. ve 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesinin farkları hesaplandı.

3.4.İSTATİKSEL ANALİZ

SPSS (Statistical Package for Social Science) 13,0 sürümü kullanılarak, gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirme için Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar birbirinden ayrılarak, her bir verinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza, Şubat–2008 ve Ocak–2009 tarihleri arasında, toplam 56 hasta alındı. Hastalar, randomize olarak gruplara ayrıldı. Her grupta 14 hasta ile çalışmaya başlandı. Yedi hasta, çeşitli nedenlerden (4 hastada 5. günü yaptırılmama, 2 hastada 48 saatlik işlemi tolere edememe, 1 hastada ilaç alım saatine uymama) dolayı çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hastaların tedavi öncesi yapılan bazal 24 saatlik pH-metre kayıtlarında, gün boyu pH 4'ün üzerinde olduğu zaman yüzdesi, 15 ve üzerinde olan sekiz hasta (1 hasta %15–20, 4 hasta %20–25, 3 hasta %25–30 arasında) çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan toplam 15 hasta sonucunda, esomeprazol 40 mg grubunda 10 kişi, rabeprazol 20 mg grubunda 11 kişi, lansoprazol 30 mg grubunda 10 kişi, pantoprazol 40 mg grubunda 10 kişi olmak üzere, toplam 41 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışmayı tamamlayan hastaların gruplara göre demografik özellikleri, tablo 3'te verilmiştir. Gruplar arasında, cins dağılımı, yaş ve BMI açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 3: Gruplardaki hastaların demografik özellikleri

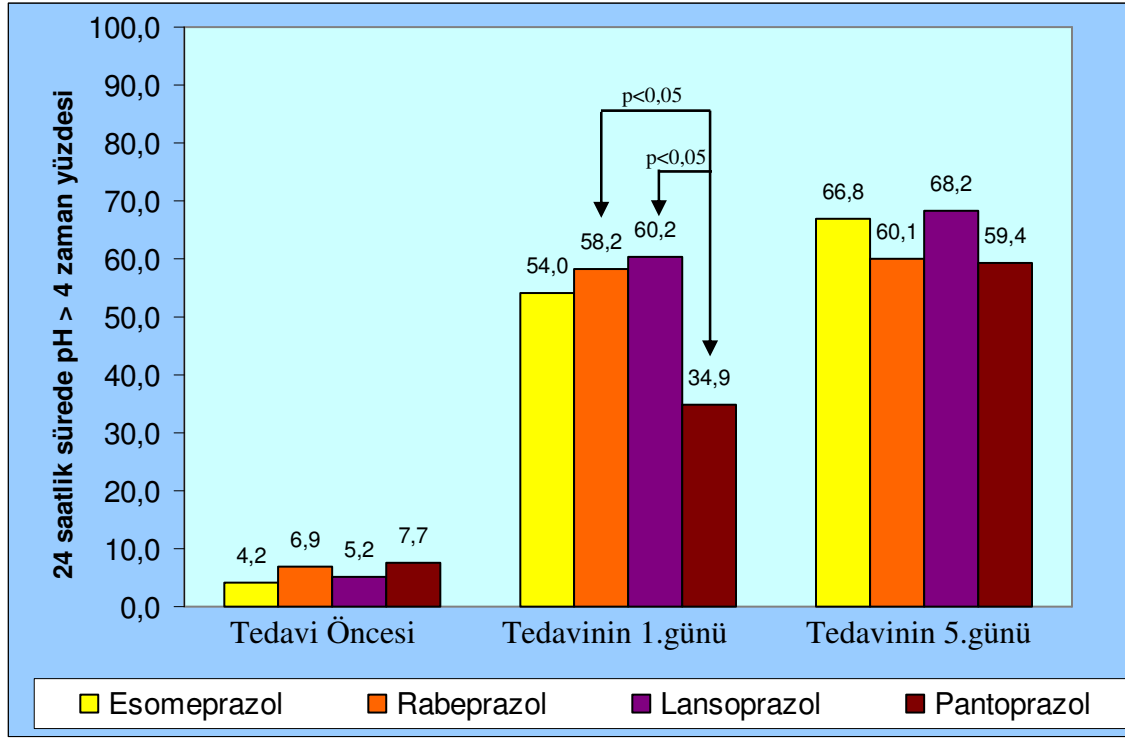
Parametreler	Esomeprazol 40mg	Rabeprazol 20 mg	Lansoprazol 30 mg	Pantoprazol 40 mg
Hasta sayısı	10	11	10	10
Cinsiyet, Erkek/Kadın	4 / 6	5 / 6	4 / 6	4 / 6
Ortalama yaş(yıl) ± (SD)*	41,9±12,9	44,4±6,4	41,6±9,3	38,9±11,3
Ortalama vücut kitle indeksi(kg/m ²) ± (SD)*	26,8±5,6	26,1±3,0	26,6±3,5	28,2±5,6

(SD)*:Standart sapma

Dört grubun tedavi öncesi(0. Gün), tedavinin 1. ve 5. gününde yapılan pH-metre kayıt süreleri, tüm hastalarda, 23 saat 40 dakika ile 24 saat aralığında olmakla beraber, gruplar arasında kayıt süresi açısından, istatistiksel bir fark bulunmadı.

Dört grubunda tedavi öncesi yapılan bazal 24 saatlik pH-metre ölçümleri sonucunda, pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, esomeprazol grubunda %4.2 ±4.8, rabeprazol grubunda %6.9 ±3.7, lansoprazol grubunda %5.2 ±5.2, pantoprazol grubunda ise %7,7 ±4.9 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

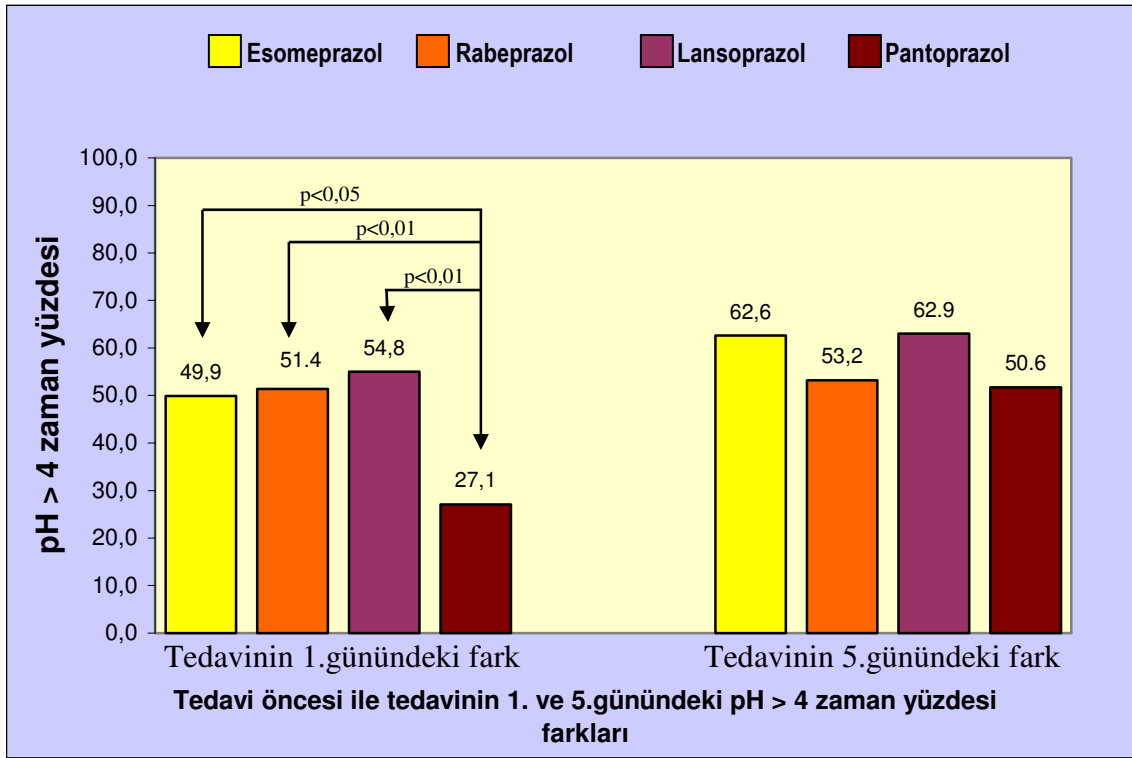
PPI tedavisinin 1. gününde pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, gruplara göre sırasıyla, %54.0 ±20.7, %58.2 ±14.1, %60.2 ±16.7, %34.9 ±23.4, tedavinin 5. gününde ise bu değerler sırasıyla, %66.8 ±17.6, %60.1 ±19.2, %68.2 ±21.4, %59.4 ±20.3 olarak bulundu. Tedavinin 1. günündeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları açısından, esomeprazol, rabeprazol ve lansoprazol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken; rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazol alan gruptan istatistiksel olarak üstün bulundu (p<0,05). Fakat dört ilaç grubu arasında tedavinin 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesi ortalaması açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Dört ilaç grubunun, tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, grafik 3'te verilmiştir.



Grafik 3: Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki Ph>4 zaman yüzdesi ortalamaları

Her bir hastada, tedavi öncesi (0.gün) ve PPI tedavisinin 1. gününde sağlanmış olan pH>4 zaman yüzdesinin farkı alınarak, birinci günün bazal düzeyden farkını incelediğimizde, esomeprazol grubunda 49.9 ± 17.4 , rabeprazol grubunda 51.4 ± 12.7 , lansoprazol grubunda 54.8 ± 16.9 , pantoprazol grubunda ise 27.1 ± 19.5 olarak bulundu. Bu sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde, esomeprazol, rabeprazol ve lansoprazol arasında anlamlı bir fark bulunmazken, bu üç ilacın herbiri pantoprazolden istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulundu (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$). Dört ilaç grubunun tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. günündeki pH>4 zaman yüzdesi farkları, grafik 4'te verilmiştir.

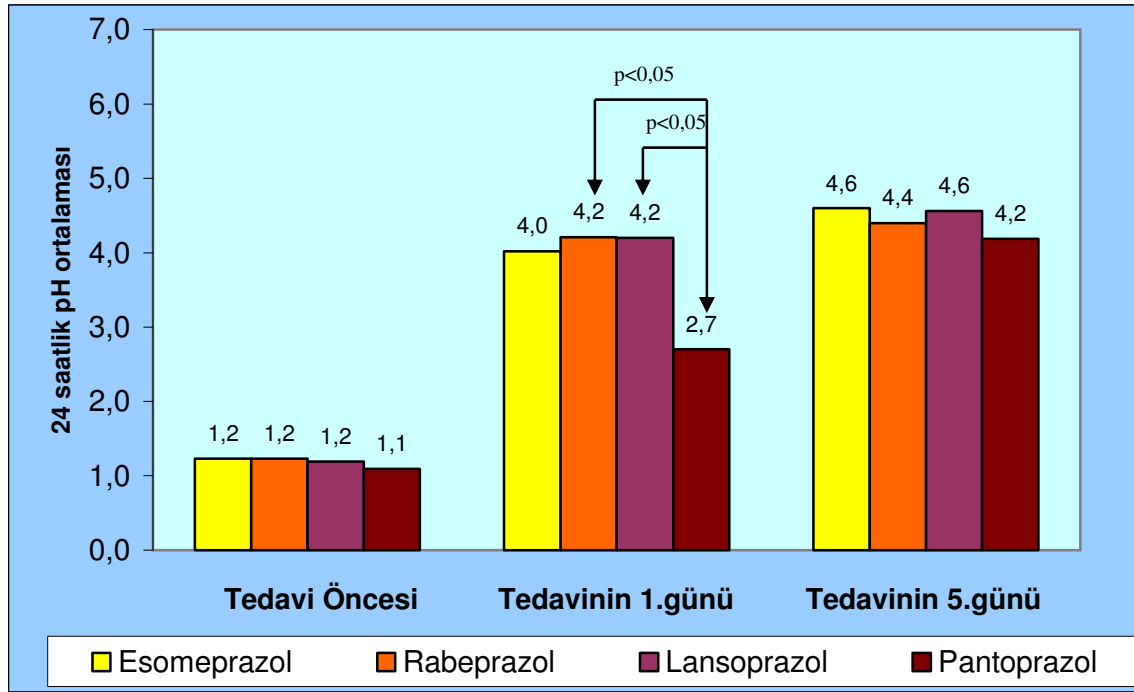
Tedavi öncesi(0. Gün) ile PPI tedavisinin 5. gününde sağlanmış olan pH>4 zaman yüzdelerinin farkına baktığımızda ise esomeprazol alan grupta %62.6 ±16.3, rabeprazol alan grupta %53.2 ±20.2, lansoprazol alan grupta %62.9 ±21.5, pantoprazol alan grupta ise %50.6 ±14.9 olarak bulundu. Beşinci günün bazal düzeyden farkını gösteren sonuçlar açısından, dört ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grupların tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesi farkları grafik 4'te verilmiştir.



Grafik 4 : Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 5. günündeki pH>4 zaman yüzdesi farkları

Dört ilaç grubundaki 0. gün 24 saatlik pH ortalaması, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol alan gruplarda 1.2, pantoprazol alan grupta ise 1.1 olarak bulundu. PPI tedavisinin 1. günündeki 24 saatlik pH ortalaması ise esomeprazol alan grupta 4.0 ±1.3,

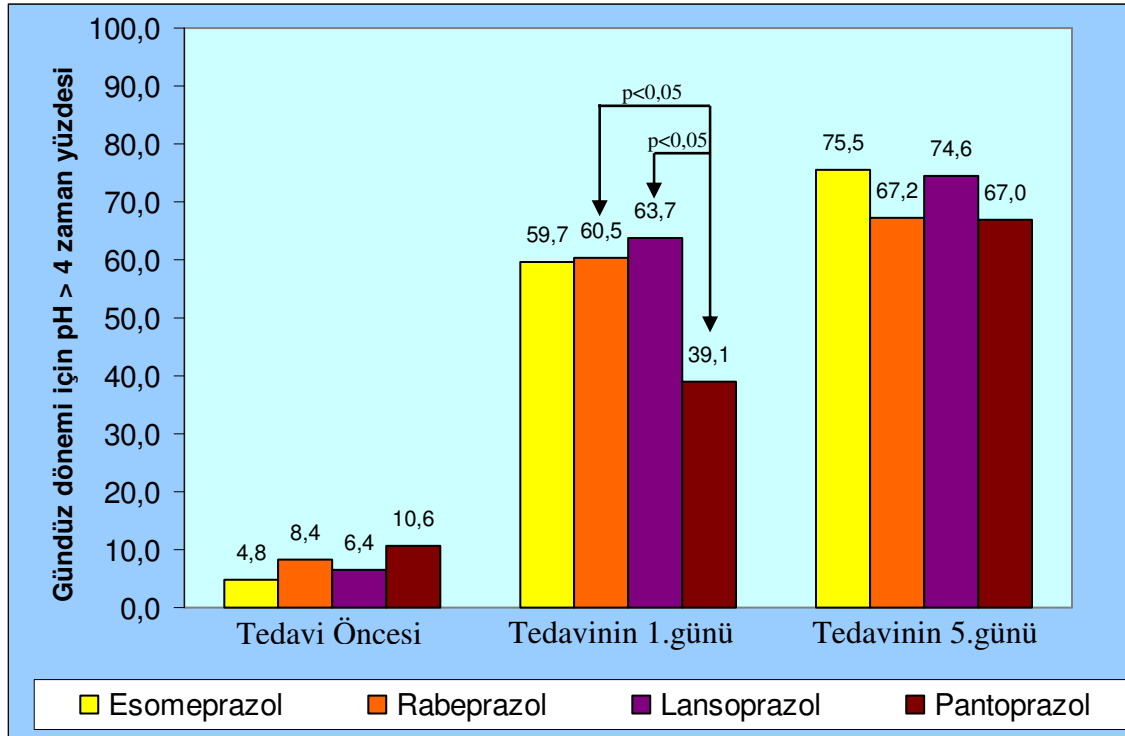
rabeprazol alan grupta 4.2 ± 0.9 , lansoprazol alan grupta 4.2 ± 0.7 , pantoprazol alan grupta ise 2.7 ± 1.6 olarak bulundu. PPI tedavisinin 5. gününde ise bu değerler sırasıyla, 4.6 ± 1.1 , 4.4 ± 1.0 , 4.6 ± 0.9 ve 4.2 ± 1.2 olarak bulundu. Bu dört ilaç grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 5. günündeki 24 saatlik pH ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, tedavinin 1. gününde, rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazol alan gruptan istatistiksel olarak üstün bulundu ($p < 0,05$). Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki 24 saatlik pH ortalamaları, grafik 5'te verilmiştir.



Grafik 5 : Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki 24 saatlik pH ortalamaları

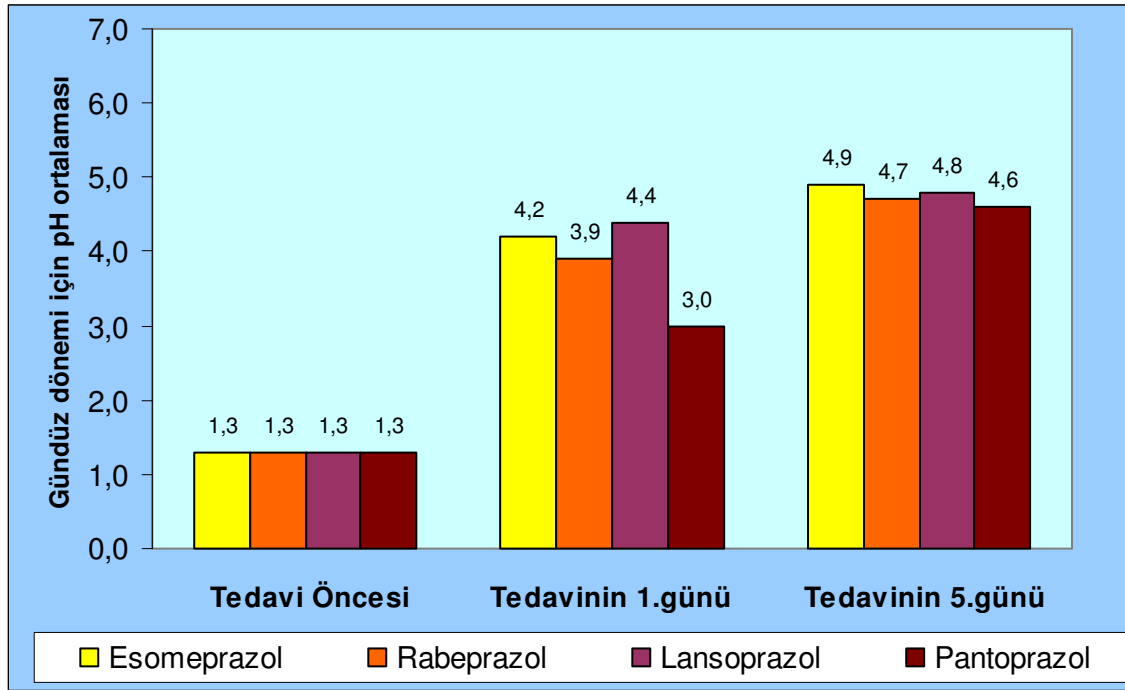
Grupların 0. gününün gündüz dönemindeki $pH > 4$ zaman yüzdesi ortalamaları, esomeprazol alan grupta $\% 4.8 \pm 5.4$, rabeprazol alan grupta $\% 8.4 \pm 5.2$, lansoprazol alan grupta $\% 6.4 \pm 6.6$ ve pantoprazol alan grupta $\% 10.6 \pm 7.1$ bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavinin 1. gününün gündüz

dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, esomeprazol alan grupta %59.7 ±19.3, rabeprazol alan grupta %60.5 ±16.1, lansoprazol alan grupta %63.7 ±11.9, pantoprazol alan grupta ise %39.1 ± 25.1 olarak bulundu. Tedavinin 1. günü sonuçları açısından, rabeprazol, esomeprazol ve lansoprazol alan gruplar arasında istatistiksel fark bulunmazken; rabeprazol ve lansoprazol grupları, pantoprazol grubundan istatistiksel olarak üstün bulundu (p<0,05). Tedavinin 5. gününün gündüz dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalaması, esomeprazol grubunda %75.5 ±12.4, rabeprazol grubunda %67.2 ±24.1, lansoprazol grubunda %74.6 ±17.6 ve pantoprazol grubunda %67.0 ±21.4 bulundu. Tedavinin 5. gününün gündüz dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Grupların tedavi öncesi ve tedavisinin 1. ve 5. günü gündüz dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, grafik 6’da verilmiştir.



Grafik 6 : Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günü gündüz dönemindeki pH > 4 zaman yüzdeleri.

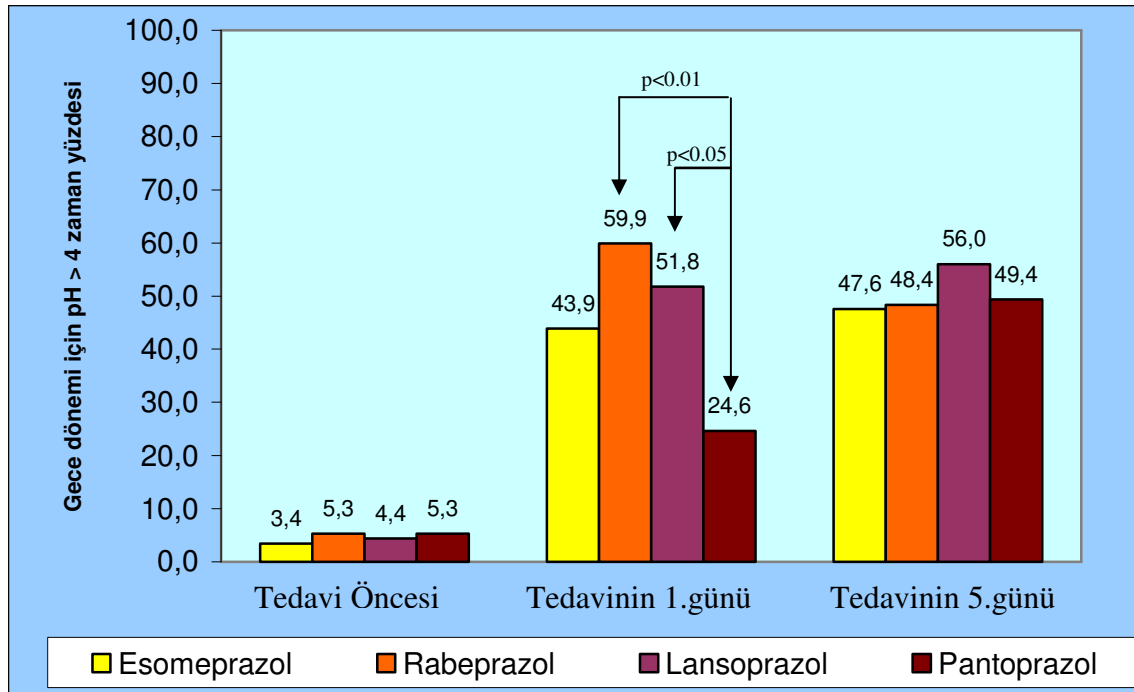
Dört ilaç grubunda da tedavi öncesi gündüz pH ortalaması 1.3 bulundu. PPI tedavisinin 1. günündeki gündüz pH ortalaması ise esomeprazol alan grupta 4.2, rabeprazol alan grupta 3.9, lansoprazol alan grupta 4.4, pantoprazol alan grupta 3.0 olarak bulunurken; 5. gündeki gündüz pH ortalaması ise sırasıyla 4.9, 4.7, 4.8, 4.6 bulundu. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 5. günündeki gündüz pH ortalaması açısından, 4 ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki gündüz pH ortalamaları, grafik 7’de verilmiştir



Grafik 7 : Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki gündüz pH ortalamaları

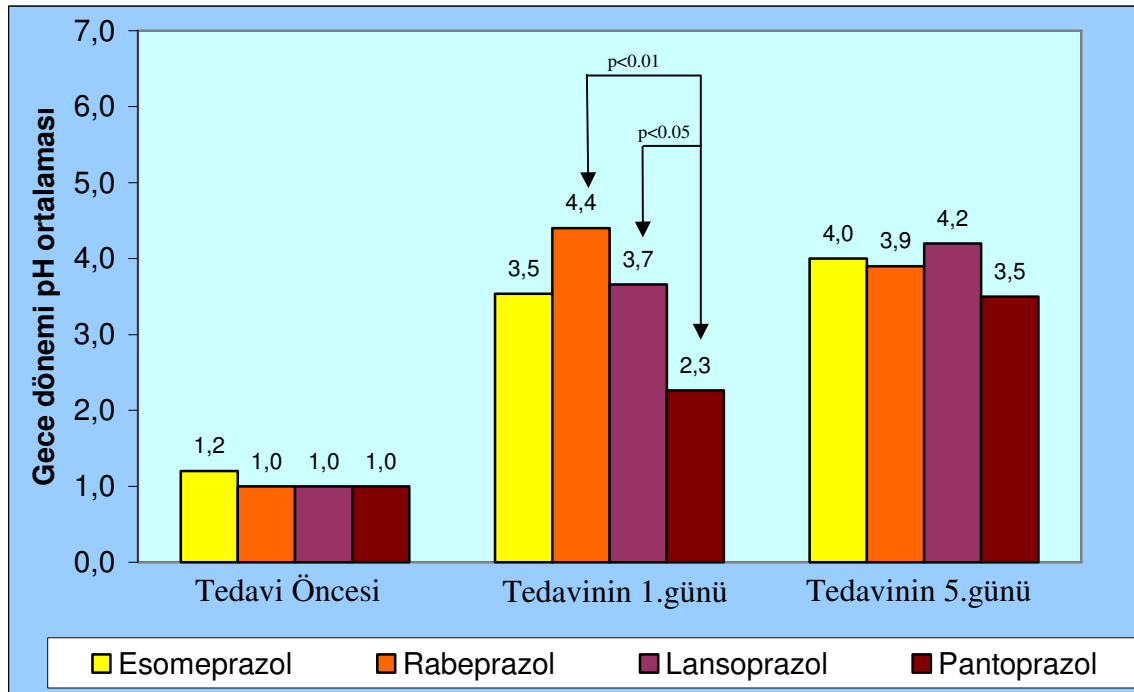
Grupların tedavi öncesi(0.gün) gece dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, esomeprazol alan grupta % 3.4, rabeprazol alan grupta %5.3, lansoprazol alan grupta % 4.4 ve pantoprazol alan grupta % 5.3 bulundu. Bu bulgular açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Tedavinin 1. gününde ise grupların değerleri sırasıyla, %43.9 ±29.4, %59.9 ±23.3 , %51.8 ±31.1 ve %24.6 ±30.4 olarak bulundu. Tedavinin 1. gününün gece dönemindeki pH>4 zaman yüzdesi açısından, rabeprazol,

esomeprazol ve lansoprazol alan gruplar arasında istatistiksel fark bulunmazken; rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazol alan gruptan istatistiksel olarak üstün bulundular (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$). Tedavinin 5. gününün gece dönemindeki $pH>4$ zaman yüzdesi, esomeprazol grubunda $\%47.6 \pm 34.4$, rabeprazol grubunda $\%48.4 \pm 19.6$, lansoprazol grubunda $\%56.0 \pm 30.2$ ve pantoprazol grubunda $\%49.4 \pm 27.8$ bulundu. Tedavinin 5. gününün gece dönemindeki $pH>4$ zaman yüzdesi açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. gününün gece dönemindeki $pH>4$ zaman yüzdesi ortalamaları grafik 8'de verilmiştir.



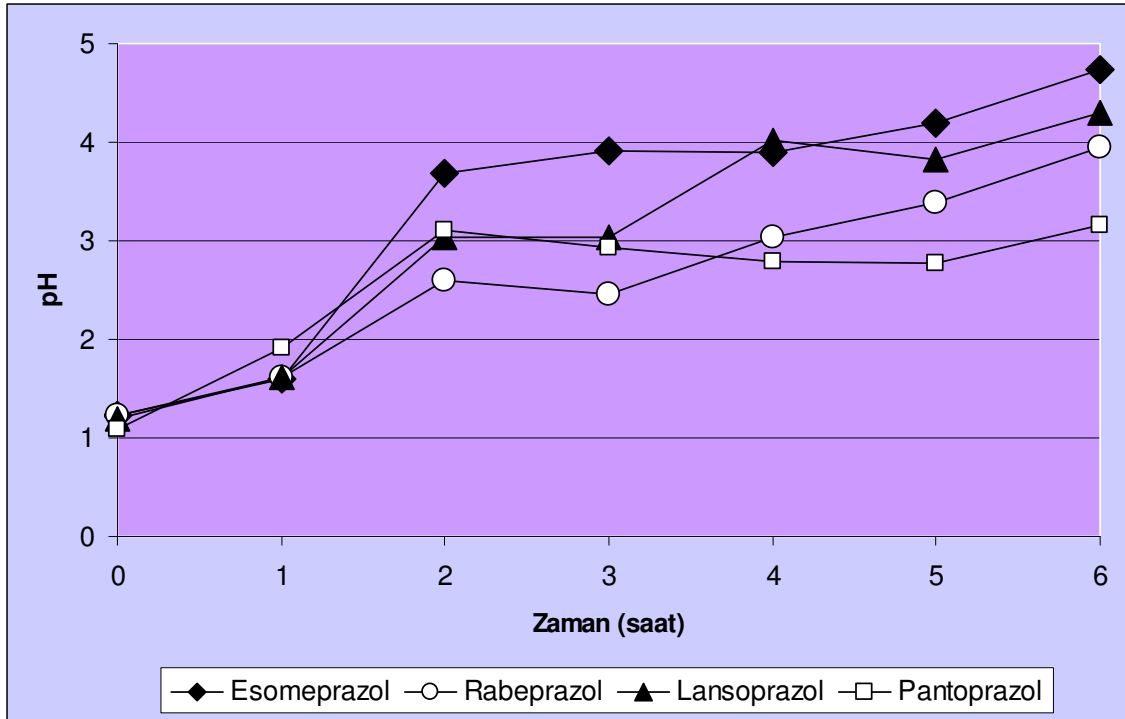
Grafik 8 : Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. gününün gece dönemindeki $pH>4$ zaman yüzdesi ortalamaları

Dört ilaç grubundaki tedavi öncesi gece pH ortalaması, esomeprazol alan grupta 1.2, rabeprazol, lansoprazol ve pantoprazol alan gruplarda ise 1.0 bulundu. PPI tedavisinin 1. günündeki gece pH ortalaması, sırasıyla 3.5 ± 1.8 , 4.4 ± 1.5 , 3.7 ± 1.3 ve 2.3 ± 1.9 olarak bulundu. Tedavinin 1. günündeki gece pH ortalaması açısından, esomeprazol, rabeprazol ve lansoprazol arasında anlamlı bir fark bulunmazken; rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazolden istatistiksel olarak üstün bulundu (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$). PPI tedavisinin 5. gününde ise bu değerler sırasıyla 4.0 ± 1.8 , 3.9 ± 1.6 , 4.2 ± 1.5 ve 3.5 ± 1.7 olmakla beraber bu dört ilaç grubunun sağlamış olduğu 5. gündeki gece pH ortalamaları açısından, istatistiksel bir fark bulunmadı. Dört ilaç grubunda, tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki gece pH ortalamaları, grafik 9'da verilmiştir.



Grafik 9 : Tedavi öncesi ve PPI tedavisinin 1. ve 5. günündeki gece pH ortalamaları

İlaçların ilk dozunun mide pH'sını 4'ün üzerine çıkarma süresi karşılaştırıldığında, esomeprazol alan grupta bunun 3. saat, lansoprazol alan grupta 4. saat, rabeprazol alan grupta 6. saatte sağlandığı bulundu. Pantoprazol alan grupta ise 2.saatte pH ortalamasının 3'e ulaştığı ve 6. saate dek aynı seviyede devam ettiği görüldü. Esomeprazol grubu, rabeprazol grubundan 3. saatte sağlamış olduğu pH değeri ile istatistiksel olarak üstün bulunurken ($p<0.05$), diğer saatlerde 4 ilaç arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Dört ilacın 1.gündeki ilk dozlarından sonra sağlamış oldukları saatlik ortalama pH değişiklikleri, grafik 10'da verilmiştir



Grafik 10 : PPI'lerin 1.gündeki ilk dozlarından sonra sağlamış oldukları saatlik ortalama pH değişiklikleri

5.TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda, gastroözefajial reflü semptomları olan hastalarda, esomeprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg günde tek doz olarak kullanıldı. Tedavinin birinci gününde, mide pH'sının 4 ve üzerinde olduğu zamanın gün içerisindeki yüzdelerini, esomeprazolde(%54), rabeprazolde(%58), lansoprazolde(%60), pantoprazolde (%35) olarak bulduk. Tedavinin 1. günündeki pH>4 zaman yüzdesi açısından, esomeprazol, rabeprazol ve lansoprazol grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmazken; rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazol alan gruptan istatistiksel olarak üstün bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında olgulardan kaynaklanan farkı ortadan kaldırmak için her hastada tedavinin birinci gününde sağlanan pH>4 zaman yüzdesinden, tedavisiz olan 0. günün pH>4 zaman yüzdesini çıkararak ilk günde sağlanan pH>4 zaman yüzdesi farkı dikkate alındığında, esomeprazol (%50), rabeprazol(%51) ve lansoprazol(%55), pantoprazolden(%27) anlamlı olarak üstün bulundu ($p<0,05$). Yine birinci gündeki 24 saatlik pH ortalamaları, esomeprazol(4.0), rabeprazol(4.2) ve lansoprazolde(4.2) birbirine yakın değerler de iken, pantoprazolde(2.7) bu üç ilaca göre düşük bulundu. Bu sonuçlarla rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazol alan gruptan istatistiksel olarak üstün bulundu ($p<0,05$).

Buna karşılık İsveç'te Röhss ve ark.(108) yapmış olduğu randomize, cross-over bir çalışmada, PPI'lerinin karşılaştırıldığı üç çalışma kolu oluşturulmuş ve her bir kolda verilen esomeprazol 40 mg; birinci kolda lansoprazol 30 mg, ikinci kolda pantoprazol 40 mg, üçüncü kolda rabeprazol 20 mg ile karşılaştırılmış ve gruplar ilaçsız dönemler sağlanarak değiştirilmiş. Bu şekilde her bir koldaki hasta sayısı 32–38 arasında oluşmuş. Günde tek doz uygulama sonucu, 1. ve 5. gün mide içi pH'ya etkileri karşılaştırılmış. Tüm gruplarda, esomeprazol hem 1. ve 5. gündeki 24 saatlik pH>4 zaman yüzdesi hem de 24 saatlik pH ortalaması açısından, diğer PPI'lerden üstün bulunmuş. Çalışma gruplarının sonuçları incelendiğinde, 1. gündeki pH>4 zaman yüzdesi açısından birinci kolda esomeprazol % 40, lansoprazol %33, ikinci kolda esomeprazol %50, pantoprazol

%29, üçüncü kolda esomeprazol % 41, rabeprazol % 30 bulunmuş. Bu dört ilacın 24 saatlik pH ortalamaları esomeprazolde sırasıyla 3.5, 3.9, 3.4 iken, lansoprazolde 3.2, pantoprazolde 2.9, rabeprazolde 2.7 bulunmuş. Bu çalışmada hem 1. gündeki pH>4 zaman yüzdesi hem de 1. gündeki 24 saatlik pH ortalamaları bizim çalışmamıza kıyasla özellikle lansoprazol ve rabeprazol gruplarında düşük bulunmuştur. Biz çalışmamızda, 1. gün pH>4 zaman yüzdesi ve pH ortalamaları açısından, esomeprazol, lansoprazol ve rabeprazol arasında anlamlı bir fark bulamadık. Fakat her üç PPI, pantoprazolden 1. gün etkileri açısından anlamlı derecede üstündü. Bizim çalışmamızdaki asit salgısındaki baskılamanın genel olarak daha yüksek olmasını, çalışma hastalarımızın yaş ortalamalarının (yaklaşık 40 yaş), buradaki çalışmaya göre (yaklaşık 30 yaş) daha yüksek olmasına ve genetik farklılıklara bağlayabiliriz. Röhss ve ark. çalışması, bir PPI'nün diğerlerine karşı etkinliğini göstermek amacıyla planlandığı ve bu ilacı üreten ilaç firması tarafından desteklendiği için bizim çalışmamıza göre daha fazla bias içermektedir.

Aynı şekilde Pantoflickova ve ark.(36) H. pylori negatif, yaş ortalaması 26.5 olan 18 sağlıklı kişide yaptıkları randomize, çift kör, cross-over çalışmada; rabeprazol 20 mg/gün, lansoprazol 30 mg/gün, pantoprazol 40 mg/gün ve omeprazol 20 mg/gün'ün 1. gündeki etkinlikleri karşılaştırılmış. Yapmış oldukları çalışmada, 24 saatlik pH>4 zaman yüzdesi, rabeprazolde % 33.3, lansoprazolde % 31, pantoprazolde % 20 ve omeprazolde % 13 bulunmuş. Bu fark, istatistiksel olarak rabeprazol lehine anlamlı bulunmuş ($p \leq 0,03$). Aynı çalışmada, rabeprazol ile 3.6, lansoprazol ile 3.3, pantoprazol ile 2.2 ve omeprazol ile 1.8'lik bir 24 saatlik pH ortalaması sağlanmış. Bu sonuçlar da istatistiksel olarak rabeprazol lehine anlamlı bulunmuş ($p \leq 0,03$). Bu çalışmada, bizim çalışmamızda olan rabeprazol, lansoprazol ve pantoprazol sonuçlarını dikkate aldığımızda, bizim çalışmamızda bu ilaçların (özellikle rabeprazol ve lansoprazolün) 1. gündeki sağlamış oldukları pH>4 zaman yüzdesi ve 24 saatlik pH ortalaması daha yüksek bulundu. Bu farkı, çalışmamızdaki yaş ortalamasının yüksek olmasına (39–44 arasında) ve ırklar arasındaki CYP450 polimorfizminin, PPI'lerin metabolizmasını etkilemesine bağladık.

Bizim çalışmamızda, tedavinin beşinci gününde mide pH'sının 4 ve üzerinde olduğu zamanın gün içerisindeki yüzdesini, esomeprazolde %67, rabeprazolde %60, lansoprazolde %68 ve pantoprazolde %59 olarak bulduk. Gruplar arasında, 5. gündeki 24 saatlik pH>4 zaman yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Yine 5. gündeki 24 saatlik pH ortalamaları, esomeprazolde 4.6, rabeprazolde 4.4, lansoprazolde 4.6, pantoprazolde 4.2 olarak bulundu ve dört grup arasında bu parametrelerde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Buna karşılık yukarıda bahsedilen Röhss ve ark.(108) çalışmasında, 5. gündeki pH>4 zaman yüzdeleri, Grup 1 de esomeprazolde %58, lansoprazolde %44, Grup 2'de esomeprazolde %70, omeprazolde %44, Grup 3'te esomeprazolde %67, pantoprazolde %45, Grup 4'te esomeprazolde %60, rabeprazolde %45 bulunmuş. Bu beş ilacın 24 saatlik pH ortalamaları, esomeprazolde 4.3, 4.9, 4.7, 4.4 iken, lansoprazolde 3.8, omeprazolde 3.6, pantoprazolde 3.7, rabeprazolde 3.5 bulunmuş. Bu çalışmanın 5. gün sonuçları, hem pH>4 zaman yüzdesi hem de 5. gündeki 24 saatlik pH ortalamaları açısından bizim çalışmamıza göre lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazol grubunda düşük olarak bulunmuştur. Beşinci gün sonuçlarında, bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulmadık.

Miner ve ark.(38) yapmış olduğu, gastroözefajial reflü hastalığı olan, H. pylori negatif 34 hastayı içeren, cross-over beş yollu bir çalışmada esomeprazol 40 mg/gün, rabeprazol 20 mg/gün, lansoprazol 30 mg/gün, pantoprazol 40 mg/gün ve omeprazol 20 mg/gün'ün 5. gündeki etkinlikleri karşılaştırılmış ve 24 saatlik pH>4 zaman yüzdesi, esomeprazolde %58, rabeprazolde %51, lansoprazolde %48, pantoprazolde %42 ve omeprazolde %49 bulunmuş. Esomeprazolün sağladığı yüksek pH>4 zaman yüzdesi, diğer PPI'lerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (p<0,001). Aynı çalışmada 5. günde, esomeprazol 4.04, rabeprazol 3.70, lansoprazol 3.56, pantoprazol 3.33 ve omeprazol 3.54'lük bir 24 saatlik pH ortalaması sağlamış. Bu fark, istatistiksel olarak hem esomeprazol ile rabeprazol(p=0,003) hem de esomeprazol ile lansoprazol, pantoprazol, omeprazol kıyaslandığında(p<0,0001), esomeprazol lehine anlamlı

bulunmuş. Bu çalışmadaki hasta yaşı ortalaması ve pH>4 zaman yüzdeleri bir önceki çalışmaya göre bizim çalışmamıza yakındır. Fakat bizim çalışmamızda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Wilder-Smith ve ark.(109) yapmış olduğu, 37 gönüllü hasta içeren cross-over bir çalışmada lansoprazol 15, 30, 60 mg/gün, esomeprazol 20, 40, 80 mg/gün'ün, 5.gün etkileri karşılaştırılmış. Çalışmada, pH>4 olduğu ortalama zaman dilimi, esomeprazol 40 mg/gün'de lansoprazol 30 mg/gün'e göre ve esomeprazol 80 mg/gün, lansoprazol 60 mg/gün'e göre daha iyi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kullandığımız dozlar dikkate alındığında, Wilder-Smith ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada pH>4 zaman yüzdesi, esomeprazol 40 mg/gün ile %64, lansoprazol 30 mg/gün ile %45 oranında bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş(p<0,001). Esomeprazol ile sağlanmış olan değer, çalışmamızda bulunan değere yakın olmakla birlikte lansoprazol değeri, çalışmamıza göre düşüktür. Aynı çalışmada, 24 saatlik pH ortalaması, esomeprazol 40 mg/gün'de, lansoprazol 30 mg/gün'e göre daha iyi bulunmuştur. Aynı şekilde, D. A. Johnson ve ark.(42) yapmış olduğu gastroözefajial reflü hastalığı olan, H. pylori negatif 35 hastayı içeren iki yollu cross-over bir çalışmada, 5. gündeki pH>4 zaman yüzdesi, esomeprazolde %61, lansoprazolde ise % 51 bulunmuş, bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer olarak aralarında anlamlı istatistiksel bir fark bildirilmemiştir.

Proton pompa inhibitörlerinin, gece asit salınımına olan etkilerinin gün içindeki asit salınımına göre düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, tedavinin 1. gününde gece döneminde sağlanmış olan pH>4 zaman yüzdesi ortalamaları, esomeprazol alan grupta %44, rabeprazol alan grupta %60, lansoprazol alan grupta %52, pantoprazol alan grupta ise %25 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre rabeprazol, esomeprazol ve lansoprazol alan gruplar arasında istatistiksel fark bulunmazken; rabeprazol ve lansoprazol, pantoprazol alan gruptan istatistiksel olarak üstün bulundu (sırasıyla p<0,01 ve p<0,05). Ayrıca

tedavinin 1. gününde, esomeprazolde 3.5, rabeprazolde 4.4, lansoprazolde 3.7, pantoprazolde 2.3'lük gece pH ortalaması sağlandı. Buna karşın yukarıda bahsedilen D. Pantoflickova ve ark.(36) yapmış olduğu çalışmada, aynı zamanda rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve omeprazolun gece pH'ya olan etkileri de karşılaştırılmış ve bu çalışmada gece pH ortalaması, rabeprazolde 2.3, lansoprazolde 2.1, pantoprazol ve omeprazolde 1.6 olarak tespit edilmiş. Bu değerler, çalışmamıza göre düşük bulunmuştur. Fakat bu düşüklük, aynı çalışmanın gün içindeki ortalama pH'sinde de görülmüştür. Wilder-Smith ve ark.(109) yapmış olduğu çalışmada, esomeprazol 40 mg/gün ve lansoprazol 30 mg/gün kullanımının gece dönemindeki etkinlikleri de karşılaştırılmıştır. Uyku dönemini de içeren beşinci gündeki dozdan sonraki 12–24. saatler arası karşılaştırıldığında, esomeprazol 40 mg/gün ile %50, lansoprazol 30 mg/gün ile %40 oranında pH>4 zaman yüzdeleri tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş(p<0,05). Biz çalışmamızda, 5. gün gece dönemi pH>4 zaman yüzdesini, esomeprazol ve rabeprazolde %48, lansoprazolde %56, pantoprazolde ise %49 olarak bulduk ve aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Bizim çalışmamızda, ilaçların ilk dozunun pH'ı 4'ün üzerine çıkarma süresi karşılaştırıldığında; esomeprazol alan grupta 3. saat, lansoprazol alan grupta 4. saat, rabeprazol alan grupta 6. saatte bunun sağlandığı bulundu. Pantoprazol alan grupta ise 2.saatte pH ortalamasının 3'e ulaştığı ve 6. saatte dek aynı seviyede devam ettiği görüldü. Sadece ilk dozdan sonraki 3. saatte, esomeprazol grubu, rabeprazol grubundan sağlamış olduğu pH değeri ile istatistiksel olarak üstün bulunurken (p<0,05), diğer saatlerde 4 ilaç arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yukarıda bahsedilen D. Pantoflickova ve ark.(36) yapmış olduğu 18 vakalılık cross-over çalışmada, rabeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg ve omeprazol 20 mg'in ilk dozlarının gastrik pH'ı 4'ün üzerine çıkarma süreleri karşılaştırılmış ve lansoprazolün 3.saatte, omeprazol, pantoprazol ve rabeprazolün ise 6. saatte gastrik pH'yı 4'ün üzerine çıkardığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bunu en kısa sürede sağlayan esomeprazol bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Lansoprazol ve rabeprazol sonuçlarımız ise bu

çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Bunun yanında Robinson ve ark.(14) yapmış olduğu in vitro bir çalışmada, rabeprazol, omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol ile gastrik H/K adenozin trifosfataz inhibisyon oranları çalışılmış. Yapmış oldukları çalışmada, in vitro ortamda bulunan H/K ATPaz enziminin %80 'lik kısmının inhibisyonu rabeprazol ile 5 dakika, omeprazol ve lansoprazolde 15 dakika sonunda sağlanırken, pantoprazolde ise 45 dakikanın sonunda ancak %50'lik kısmı inhibe edilebilmiştir. Bu in vitro çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızdaki pantoprazol grubunun etkisinin geç başlaması ile örtüşmektedir.

Diğer çalışmalarda, tüm ilaçlar aynı hastalar üzerinde farklı zamanlarda çalışıldığı için gruplar arasında, bir farklılık söz konusu değildi. Bizim çalışmamızda, toplam hasta sayımız yüksek olmasına rağmen, bu uygulama tarafımızca etik görülmediğinden, hastalar randomize olarak dört gruba ayrıldı. Bu nedenle, çalışmamızda oluşan ilaç grupları arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmak için, proton pompa inhibitörlerinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alınarak metabolizmalarında önemli bir rol alan CYP2C19'un mutasyon analizini yaparak, çalışmamıza sadece mutasyon göstermeyen (wild tip) CYP2C19 genotipi olan hastalar alındı. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi sadece H.pylori negatif olan hastalar, çalışmaya dahil edildi. Ayrıca hastaların tedavi öncesi 24 saatlik pH-metre sonuçlarına göre bazal pH>4 zaman yüzdesi %15'ten fazla olanlar da çalışma dışı bırakıldı. Bazal düzeye göre birinci ve beşinci günlerde sağlanan asit baskılamasındaki artış da fark olarak hesaplanarak gruplar arasındaki farklılığı en aza indirmeye çalıştık.

Diğer çalışmalara göre bizim çalışmamızda PPI'lerinin daha yüksek oranda pH>4 zaman yüzdesi sağlamalarını; hastalarımızın diğer çalışmalara göre yaş ortalamalarının yüksek olmasına dolayısı ile ilaçların metabolizmalarının yavaşlamasına ve çalışma popülasyonlarının genetik farklılıklarından kaynaklanan Sitokrom P450 polimorfizmine bağladık.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, Türk GÖR hastalarında, pantoprazolün tedavinin ilk gününde mide içi asit baskılama derecesi, diğer PPI'lerine göre anlamlı derecede düşüktür. Bu düşüklük, gece asit salınımında daha belirgindir. Tedavinin beşinci gününde, PPI'leri arasındaki bu fark kaybolmaktadır. Bilinenin aksine, PPI'leri, gece asit salınımını da belirgin olarak baskılamaktadırlar.

İlk doz ile mide içi pH'yı 4'ün üzerine çıkarma süreleri açısından ilaçları hızlarına göre sıraladığımızda, en hızlı esomeprazolün, ardından da lansoprazolün geldiği görüldü.

Bu sonuçlara göre; hızlı semptom baskılanması istenen, gerektiğinde(on-demand tedavi) PPI kullanımı önerilen ve H.pylori eradikasyonu yapılan hastalarda pantoprazol kullanımı beklenen faydayı sağlamayabilir.

CYP polimorfizmi, PPI metabolizmasını etkileyerek klinikte beklenen sonuçları değiştirebilmektedir. Bu nedenle, her bölge veya ülkenin CYP polimorfizminin araştırılması, literatür verilerinin buna göre değerlendirilmesi ve buna göre ilaç seçiminin belirlenmesi uygun olacaktır.

7.ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda, gastroözefajial reflü hastalarında farklı proton pompa inhibitörlerinin intragastrik pH üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız, randomize, tek merkezli, prospektif, dört yollu bir çalışmadır. GÖRH olan, histopatolojik olarak H.pylori negatif bulunan ve CYP2C19 genotipi açısından her iki allelde de mutasyon saptanmayan (wild tip) hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Tedavi olarak Grup 1'e esomeprazol 40 mg/gün, Grup 2'ye rabeprazol 20 mg/gün, Grup 3'e lansoprazol 30 mg/gün ve Grup 4'e pantoprazol 40 mg/gün verildi. Tüm hastalara başlangıçta 48 saatlik pH-metre ölçümü yapıldı. Ayrıca tedavinin 5. gününde 24 saatlik pH-metre işlemi tekrar yapıldı.

Bulgular: Esomeprazol grubunda 10 kişi, rabeprazol grubunda 11 kişi, lansoprazol grubunda 10 kişi, pantoprazol grubunda 10 kişi olmak üzere, toplam 41 hasta ile çalışma tamamlandı. Tedavinin 1. gününde 24 saatlik pH>4 zaman yüzdesi esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol alan grupta sırasıyla %54, %58, %60, %35 bulunurken, rabeprazol ve lansoprazolün, pantoprazolden istatistiksel olarak üstün olduğu görüldü(p<0,05). Tedavinin 1. günü ile tedavi öncesi pH>4 zaman yüzdesinin farkı esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol alan grupta sırasıyla %50, %51, %55, %27 bulundu. İlaçsız güne göre tedavinin birinci gününde sağlanan asit baskılama derecesi esomeprazol, rabeprazol ve lansoprazol gruplarında pantoprazolden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.05). Fakat yukarıdaki tüm parametreler açısından 5. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Pantoprazolün tedavinin ilk günü asit baskılama derecesi diğer PPI'lere göre anlamlı derecede düşüktür. Tedavinin beşinci gününde PPI'ler arasındaki bu fark kaybolmaktadır. Kısa sürede semptom baskılanması istenen, gerektiğinde(on-demand

tedavi) PPI kullanımı önerilen ve H.pylori eradikasyonu yapılan hastalarda pantoprazol kullanımı beklenen faydayı sağlamayabilir.

Anahtar Kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, reflü, gastrik asit, pH

8. ABSTRACT

Purpose: In this study of ours, we targeted to compare the effects of different proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods: Our study is randomized, with a single center, prospective, and in four ways. The study also included patients who are GERD, whose H.pylori are found to be negative histopathologically, and in whose both alleles no mutation was determined from the point of CYP2C19 genotype (wild type). The patients included in the study were separated in 4 groups randomly. Group 1 was given esomeprazole 40 mg/day, Group 2 rabeprazole 20 mg/day, Group 3 lansoprazole 30 mg/day and Group 4 pantoprazole 40 mg/day as treatment. All patients' pH was measured with pH meter initially for 48 hours initially. Additionally, on the 5th day of the treatment, 24 hours of pH measurement by pH-meter process was repeated.

Results: Study was completed with 41 patients, of which 10 people were in Esomeprazole group, 11 people in rabeprazole group, 10 people in lansoprazole group and 10 people in pantoprazole group. On the first day of the treatment, the percentages of time that pH>4 in 24 hour period, were found respectively 54%, 58%, 60%, 35% in esomeprazole, rabeprazole, lansoprazole, pantoprazole groups. It was observed that rabeprazole and lansoprazol were better than pantoprazole ($p<0,05$). The difference in pH>4 fraction time between the first day of the treatment and before the treatment started was found 50%, 51%, 55%, 27% in esomeprazole, rabeprazole, lansoprazole, pantoprazole groups respectively. Acid supression degree obtained on the first day of the treatment compared to the day without medicine, were found higher in esomeprazole, rabeprazole and lansoprazole groups than pantoprazole ($p<0.05$). However, from the point of all above mentioned parameters, a statistically significant difference between the groups on the 5th day could not be found.

Conclusions: On the first day of the treatment, pantoprazol's acid suppression degree, is significantly lower as compared to other PPI's. However for the fifth day of the treatment there is no difference between the PPI's. In patients who are requested to have symptom suppression in a short time, who are suggested to use PPI when necessary (on-demand treatment) and H.pylori eradication is implemented, pantoprazol use can not provide the benefits expected.

Key words: Proton pump inhibitors, reflux, gastric acid, pH

9.KAYNAKLAR

1. Scott DR, Helander HF, Hersey JS, et al. The site of acid secretion in the mammalian parietal cell. *Biochim Biophys Acta*, 1993;1146:73-80
2. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, et al. Long term effect of H2RA therapy on mucosal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625-32
3. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief and grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2000;118:S9-31
4. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:243–270
5. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Safety of proton pump inhibitors. *Med Clin (Barc)* 2006;127:790–795
6. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, et al. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics* 2004;5:181–202
7. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:297–302
8. Sachs G, Shin JM, Howden CW (2006) Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 23(Suppl 2):2–8

9. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for Gastroesophageal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress related erosive syndrome. *Gastroenterology*, 2000;118:S9-31
10. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:935-951
11. Sostek MB, Chen Y, Andersson T. Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:386–390
12. Hassan-Alin M, Andersson T, Niazi M, et al. A pharmacokinetic study comparing single and repeated oral doses of 20 mg and 40 mg omeprazole and its two optical isomers, S-omeprazole (esomeprazole) and R-omeprazole, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:779–784
13. Schwab M, Klotz U, Hofmann U, et al. Esomeprazole-induced healing of gastroesophageal reflux disease is unrelated to the genotype of CYP2C19: evidence from clinical and pharmacokinetic data. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:627–634
14. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Drugs* 2003;63(24):2739-2754
15. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95:2–8
16. Uno T, Niioka T, Hayakari M, et al. Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:143–149

17. Qiao HL, Hu YR, Tian X, et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:107–112
18. Ishizawa Y, Yasui-Furukori N, Takahata T, et al. The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1179–1189
19. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103–113
20. Marier JF, Dubuc MC, Drouin E, et al. Pharmacokinetics of omeprazole in healthy adults and in children with gastroesophageal reflux disease. *Ther Drug Monit* 2004;26:3–8
21. Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28:1868–1876
22. Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: A randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28:419–427
23. Calabresi L, Pazzucconi F, Ferrara S, et al. Pharmacokinetic interactions between omeprazole/pantoprazole and clarithromycin in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2004;49:493–499

24. Yasui-Furukori N, Saito M, Uno T, et al. Effects of fluvoxamine on lansoprazole pharmacokinetics in relation to CYP2C19 genotypes. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1223–1229
25. Saito M, Yasui-Furukori N, Uno T, et al. Effects of clarithromycin on lansoprazole pharmacokinetics between CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:302–309
26. Miura M, Inoue K, Kagaya H, et al. Influence of rabeprazole and lansoprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28:167–175
27. Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, et al. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26:341–346
28. Cheer SM, Prakash A, Faulds D, et al. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003;63:101–133
29. Setoyama T, Laurent A, Humphries T, et al. Pharmacokinetics of rabeprazole following single intravenous and oral administration to healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:37–42
30. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors—focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 6):11–19
31. Hu YM, Xu JM, Mei Q, et al. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotype in healthy Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26:384–388

32. Lin CJ, Yang JC, Uang YS, et al. Time-dependent amplified pharmacokinetic and pharmacodynamic responses of rabeprazole in cytochrome P450 2C19 poor metabolizers. *Pharmacotherapy* 2003;23:711–719
33. James L, Walson P, Lomax K, et al. Study 119 Pediatric Trial Investigators Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole sodium in subjects aged 12 to 16 years with gastroesophageal reflux disease: an open-label, single and multiple-dose study. *Clin Ther* 2007; 29:2082–2092
34. Uno T, Shimizu M, Yasui-Furukori N, et al. Different effects of fluvoxamine on rabeprazole pharmacokinetics in relation to CYP2C19 genotype status. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:309–314
35. Robinson M. Review article: pH, healing and symptom relief with rabeprazole treatment in acid-related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 6):30–37
36. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1507–1514
37. Tolman KG, Täubel J, Warrington S, et al. Comparison of the effects of single and repeated oral 946 Eur J Clin Pharmacol 2008;64:935–951 doses of lansoprazole and rabeprazole on ambulatory 24-hour intragastric pH in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2006; 26:21–28
38. Miner P, Katz PO, Chen Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2616–2620

39. Röhss K, Wilder-Smith C, Kilhamn J, et al. Suppression of gastric acid with intravenous esomeprazole and omeprazole: results of 3 studies in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45:345–354
40. Hartmann D, Eickhoff A, Damian U, et al. Effect of intravenous application of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in healthy adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:133–137
41. Miehle S, Madisch A, Kirsch C, et al. Intragastric acidity during treatment with esomeprazole 40 mg twice daily or pantoprazole 40 mg twice daily—a randomized, two-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:963–967
42. Johnson DA, Stacy T, Ryan M, et al. A comparison of esomeprazole and lansoprazole for control of intragastric pH in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:129–134
43. Norris V, Baisley K, Dunn K, et al. Combined analysis of three crossover clinical pharmacology studies of effects of rabeprazole and esomeprazole on 24-h intragastric pH in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:501–510
44. Warrington S, Baisley K, Dunn K, et al. Effects of single doses of rabeprazole 20 mg and esomeprazole 40 mg on 24-h intragastric pH in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:685–691
45. Li ZS, Zhan XB, Xu GM, et al. Effect of esomeprazole and rabeprazole on intragastric pH in healthy Chinese: an open, randomized crossover trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:815–820

46. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20:153–167
47. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Effect of omeprazole 10 mg on intragastric pH in three different CYP2C19 genotypes, compared with omeprazole 20 mg and lafutidine 20 mg, a new H₂-receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1149–1157
48. Sohn YH, Lee WS, Park CH, et al. Influence of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter pylori* status on the antisecretory effect of omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:162–171
49. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Effect of concomitant dosing of famotidine with lansoprazole on gastric acid secretion in relation to CYP2C19 genotype status. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:67–74
50. Yamano HO, Matsushita HO, Yanagiwara S. Plasma concentration of rabeprazole after 8-week administration in gastroesophageal reflux disease patients and intragastric pH elevation. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:534–540
51. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidine with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:302–311
52. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, et al. Different dosage regimens of rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotype status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:290–301

53. Ji S, Kim HS, Kim JW, et al. Healing rapidity of peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 21:1381–1387
54. Fujioka T, Yoshiiwa A, Okimoto T, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future prospects. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl 17):3–6
55. Treiber G, Malfertheiner P, Klotz U. Treatment and dosing of *Helicobacter pylori* infection: when pharmacology meets clinic. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:329–350
56. Kadayıfçı A, Büyükhatipoğlu H, Savaş MC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with Triple Therapy: An Epidomilogic Analysis of Trend in Turkey Over 10 Years. *Clinical Therapeutics* 2006;28:1960–1966
57. B. J. Egan, M. Katicic, H. J. O’Connor, et al. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12:31-37
58. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781
59. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, et al. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics* 2007;8:1199–1210
60. Mahachai V, Thomson AB, Vilaichone RK. Effect of *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs on the risk of peptic ulcer bleeding. *J Med Assoc Thai* 2004;87(Suppl 2):S295–S299

61. Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:716–721
62. McCarthy DM. Management of bleeding peptic ulcer: current status of intravenous proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(Suppl):7–12
63. Julapalli VR, Graham DY. Appropriate use of intravenous proton pump inhibitors in the management of bleeding peptic ulcer. *Dig Dis Sci* 2005;50:1185–1193
64. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:286–296
65. Moayyedi P, Talley N. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086–2100
66. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al. Shortterm treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002095
67. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452–1458
68. Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, et al. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion* 2007;75(Suppl 1):69–78

69. Pace F, Annese V, Prada A, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis* 2005;37:741–750
948 *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:935–951
70. Bour B, Staub JL, Chousterman M, et al. Long-term of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:805–812
71. Egan LJ, Myhre GM, Mays DC, et al. CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1521–1528
72. Kawamura M, Ohara S, Koike T, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism influences the preventive effect of lansoprazole on the recurrence of erosive reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:222–226
73. Ariizumi K, Ohara S, Koike T, et al. Therapeutic effects of 10 mg/day rabeprazole administration on reflux esophagitis was not influenced by the CYP2C19 polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1428–1434
74. Savarino V, Savarino E, Parodi A, et al. Functional heartburn and non-erosive reflux disease. *Dig Dis* 2007;25:172–174
75. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:642–653
76. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007;23:163–173

77. Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007;369:1580–1581
78. Naesdal J, Brown K. NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf* 2006;29:119–132
79. Brown TJ, Hooper L, Elliott RA, et al. A comparison of the costeffectiveness of five strategies for the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: a systematic review with economic modelling. *Health Technol Assess* 2006;10:iii–iv, xi–xiii, 1–183
80. Jaworski T, Sarosiek I, Sostarich S, et al. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci* 2005;50:357–365
81. Chen JT, Pucino F, Resman-Targoff BH. Celecoxib versus a non-selective NSAID plus proton-pump inhibitor: what are the considerations? *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006;20:11–32
82. Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, et al. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:448.e27–448.e36
83. Zapata-Colindres JC, Zepeda-Gómez S, Montaña-Loza A, et al. The association of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can J Gastroenterol* 2006;20:277–280 *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:935–951 949
84. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:4–19

85. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269–275
86. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385–393
87. Martín de Argila C. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005;65(Suppl 1):97–104
88. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955–1960
89. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950–955
90. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819–823
91. Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:545–553
92. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1272–1276
93. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–2953

94. Waldum HL, Qvigstad G. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2007;56:1019–1020
95. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut* 2006;55:1217–1221
96. Yang YX, Hennessy S, Propert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133:748–754
97. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1341–1348
98. Singh M, Dhindsa G, Friedland S, et al. Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1051–1061
99. Horwhat JD; Wong RHK. Risk factor for gastroesophagealreflux disease. Gastroesophageal reflux disease. In: Orlando RC, ed. Marcel Dekker Inc New York 2000. p.37-83
100. Labenz J, Malfertheiner. *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: Causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997;41:227_80
101. Chang CS, Poon SK, Lien HC, et al. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterolog* 1997;92:668-71.
102. Bovrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Interactions between *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Dis Esop* 1998;11:203-9

103. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalance of cag A *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-7.
104. Holtmann G, Cain C, Malfertainer P. Gastric H pylori infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazol. *Gastroenterology* 1999;117:11-6.
105. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg KEC, et al. *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazol therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J gastroenterolog* 1999;94:884-7
106. Lundell L, Navu N, Anderson A. Gastritis development and acid supression therapy revisited. Results of a randomised clinical study with long therm follow-up. *Gastroenterology* 1997;112:A28
107. Morales TG, Bhattacharyya A, Camargo E, et al. Methylen blue staining for Intestinal metaplasia of the gastric cardia with follow-up for dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1998;48:913-8
108. Röhss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazol 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:531-539
109. Wilder-Smith C, Lind T, Lundin C, et al. Acid control with esomeprazole and lansoprazole: A comparative dose-response study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2007;42:157-164