

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ İLAÇLARIN UMBİLİKAL ARTER
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ethem Tuğşad ÖZ

Danışman

Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN

Konya-2022

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **Ethem Tuğşad ÖZ**'ün “**Proton Pompa İnhibitörü İlaçların Umbilikal Arter Üzerine Etkileri**” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA/ 15 Haziran 2022

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN	İmzası
	N.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.	
Üye	Prof. Dr. K. Esra NURULLAHOĞLU ATALIK	İmzası
	N.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.	
Üye	Prof. Dr. Hülagu BARIŞKANER	İmzası
	Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.	

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 22/06/2022 tarih ve 13/09 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

İmzası

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

15/06/2022

Ethem Tuğşad ÖZ

BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı : Proton Pompa İnhibitörü İlaçların Umbilikal Arter Üzerine Etkileri
Öğrencinin Adı Soyadı : Ethem Tuğşad ÖZ
Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı : 22

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRÜ (PPI) İLAÇLARIN UMBİLİKAL ARTER ÜZERİNE ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 9	% 9	% 0	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	% 6
2	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat

Danışman Öğretim Üyesi Adı Soyadı : Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN
İmza :

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince bilgilerini ve tecrübelerini özveri ile aktaran, hiçbir konuda benden yardımını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşe Saide ŞAHİN'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ile aktararak desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK, Doç. Dr. Salim Yalçın İNAN, Doç. Dr. Burak Cem SONER ve Dr. Öğr. Üyesi İpek DUMAN'a teşekkür ederim. Beni her zaman destekleyen ve hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan eşime, anneme ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Ethem Tuğşad Öz

İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak.....	i
Tez Onay Sayfası.....	ii
Tez Beyan Sayfası.....	iii
Benzerlik Raporu.....	iv
Önsöz ve Teşekkür.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Listesi	viii
Şekiller Listesi.....	ix
Tablolar Listesi.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Proton Pompası İnhibitörleri	2
2.1.1. Farmakokinetik Özellikleri	3
2.1.2. PPI'lerin Advers Etkileri	5
2.1.2.1. Asit İnhibisyonundan Bağımsız Advers Etkiler	5
2.1.2.1.1. Alerjik Reaksiyonlar	5
2.1.2.1.2. Mikroskopik Kolit Oluşumu	5
2.1.2.1.3. Akut İnterstisyel Nefrit ve Kronik Böbrek Hastalığı	5
2.1.2.1.4. Karaciğer Enzimlerine Etkisi ve Sitokrom Enzimlerine Bağlı İlaç Etkileşimi.....	6
2.1.2.1.5. Demans	6
2.1.2.1.6. Kardiyovasküler Etkileri	6
2.1.2.2. Asit İnhibisyonuna Bağlı Advers Etkiler	7
2.1.2.2.1. Artan Gastrointestinal Enfeksiyon	7
2.1.2.2.2. Elektrolit Dengesinin Bozulması	7
2.1.2.2.3. Diğer Besinlerin Azalmış Emilimi	7
2.1.3. PPI'lerin Endikasyonları	8
2.1.4. Proton Pompa İnhibitörlerinin Gebelikte Kullanımı	9
2.1.4.1. PPI'lerin Preeklamside Kullanımı.....	10
2.1.4.2. PPI'lerin Bebeğe ve Süte Geçişi.....	12

2.1.5. PPİ'lerin Düz Kaslar Üzerine Etkileri	12
2.2. Umbilikal Kordun Yapısı ve Özellikleri	12
2.3. Nitrik Oksit (NO)	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Genel	15
3.2. Deneysel Prosedür	15
3.3. Kullanılan Kimyasallar	16
3.4. İstatistiksel Yöntemler	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	25
7. KAYNAKLAR	26
8. ÖZGEÇMİŞ.....	31
9. EKLER.....	32
9.1. Etik Kurul Onayı	32
9.2 Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Onayı	33

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

5-HT	: Serotonin
AGT	: Anjiyotensinojen
AngII	: Anjiyotensin II
EAA	: Eğri Altındaki Alan
EDRF	: Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör)
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
KHS	: Krebs-Henseleit Solüsyonu
L-NAME	: L-Arjinin Metil Ester Hidroklorür
NO	: Nitrik oksit
NSAİİ	: Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
PG	: Prostaglandin
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PPI	: Proton pompası inhibitörü
RAS	: Renin-anjiyotensin sistemi
ROCK-2	: Rho Kinaz 2
SFlt-1	: Çözünür FMS benzeri tirozin kinaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1. PPI'lerin yaptığı kovalent bağ.....	3
Şekil 2. PPI kullanımının megalin reseptörü üzerinden preeklampsideki etkisi...	11
Şekil 3. Gebelik süresi tamamlanmış gebelerden sezaryen yoluyla alınmış insan umbilikal kord kesiti.....	13
Şekil 4. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında omeprazol (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7).....	18
Şekil 5. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında esomeprazol (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7).....	19
Şekil 6. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında pantoprazol (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7).....	20
Şekil 7. 5-HT (10^{-6} M) ile kasılan insan umbilikal arterinde PPI (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) varlığında alınan cevaplar (n=7).....	21

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolün farmakokinetik özellikleri...	4
Tablo 2. Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolün FDA onaylı endikasyonları....	8
Tablo 3. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında omeprazol (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7)	18
Tablo 4. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında esomeprazol (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7)	19
Tablo 5. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında pantoprazol (10^{-8} M – 10^{-6} M - 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7)	20

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Proton Pompa İnhibitörü İlaçların Umbilikal Arter Üzerine Etkileri

Ethem Tuğşad ÖZ

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi / Konya -2022

Bu in vitro çalışmada proton pompa inhibitörü (PPI) olan omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolun bazal tonus düzeyinde ve serotonin (5-HT, 10^{-6} M) ile önkasılma oluşturulan umbilikal arter üzerine olan etkileri ve bu etkide nitrik oksitin rolü araştırılmıştır.

Umbilikal arter halkaları sıcaklığı 37°C ' de sabit tutulan %95 O_2 -%5 CO_2 karışımı ile gazlandırılan ve Krebs-Henseleit (KHS) solüsyonu içeren 10 ml'lik izole organ banyolarına alındı. Uygulanan prosedürlere verilen cevaplar izometrik olarak kaydedildi.

Umbilikal arter halkalarının bazal tonusu üzerine PPI'lerin etkilerinin araştırıldığı bölümde, kümülatif tarzda banyoya uygulanan esomeprazol (10^{-8} M- 10^{-4} M) veya pantoprazol (10^{-8} - 10^{-4} M) dokuların bazal tonusunu etkilemedi. Kümülatif olarak uygulanan omeprazol ise düşük dozlarda (10^{-8} M - 10^{-6} M) bazal tonusu etkilemedi; ancak 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda umbilikal arterlerde kasılma oluşturdu. Organ banyosuna kümülatif olarak uygulanan omeprazol düşük konsantrasyonlarda (10^{-8} M - 10^{-6} M), 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevaplarını anlamlı olarak inhibe etti; yüksek konsantrasyonlarda (10^{-5} M - 10^{-4} M) ise umbilikal arter halkalarında doza bağlı olarak artan kasılma cevabı oluşturdu. Esomeprazol ve pantoprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M), 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevaplarını anlamlı olarak azalttı. Dokuların L-NAME ile inkübe edilmesi PPI'lerin umbilikal arter halkaları üzerine olan etkilerini değiştirmedir.

Bu sonuçlar, umbilikal arterlerde omeprazolun yüksek konsantrasyonlarda bazal tonus düzeyinde ve ön kasılma uygulanan dokularda kasılma cevabı oluşturduğunu; önkasılma uygulanan dokularda pantoprazolun ise omeprazol ve esomeprazole daha fazla gevşetici etki yaptığını ve PPI'lerin etkilerine nitrik oksitin aracılık etmediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, proton pompası inhibitörü, umbilikal arter.

ABSTRACT
REPUBLIC OF TÜRKİYE
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Effects Of Proton Pump Inhibitor Drugs On Umbilical Artery

Ethem Tuğşad ÖZ

Department of Medical Pharmacology

Master Thesis / Konya-2022

In this in vitro study, the effects of omeprazole, esomeprazole and pantoprazole, which are proton pump inhibitors (PPI), on the basal tone level and on the umbilical artery that pre-contracted with serotonin (5-HT, 10^{-6} M) and the role of nitric oxide in this effect were researched.

Umbilical artery rings were taken into 10 ml isolated organ baths containing Krebs-Henseleit (KHS) solution and gassed with a mixture of 95% O₂-5% CO₂, the temperature of which was kept constant at 37°C. Responses to the applied procedures were recorded isometrically.

In the section where the effects of PPIs on the basal tone of the umbilical artery rings were investigated, esomeprazole (10^{-8} M - 10^{-4} M) or pantoprazole (10^{-8} M - 10^{-4} M) applied cumulatively to the bath did not effect the basal tone of the tissues. Cumulatively applied omeprazole did not effect basal tone at low doses (10^{-8} M - 10^{-6} M) but contraction in the umbilical arteries at 10^{-5} M and 10^{-4} M concentrations. Omeprazole applied cumulatively to the organ bath at low concentrations (10^{-8} M - 10^{-6} M) significantly inhibited the maximal contractile responses with 5-HT; At high concentrations (10^{-5} M - 10^{-4} M), it caused an increased contractile response in the umbilical artery rings depending on the dose. Esomeprazole and pantoprazole (10^{-8} M - 10^{-4} M) significantly reduced the maximal contractile responses with 5-HT. Incubation of tissues with L-NAME did not alter the effects of PPIs on umbilical artery rings.

These results showed that omeprazole at high concentrations in the umbilical arteries produced a contraction response at the basal tone level and in the precontracted tissues; shows that pantoprazole has a more relaxing effect than omeprazole and esomeprazole in pre-contracted tissues, and that the effects of PPIs are not mediated by nitric oxide.

KeyWords: Esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, proton pump inhibitor, umbilical artery.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide asit salgısını azaltmak amacıyla proton pompa inhibitörleri (PPI), histamin H₂-reseptör blokörleri ve antimuskarinik etkili ilaçlar kullanılmaktadır. PPI, etkinlikleri yüksek ve advers etkileri düşük olması nedeniyle dünyada en sık reçete edilen ilaçlardır. PPI grubunda esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, dekslansaprazol ve tenatoprazol olmak üzere 7 ilaç mevcuttur. Aralarında klinik kullanıma ilk giren ilaç omeprazoldür. Daha sonra lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve stereo-izomerik bileşikler esomeprazol ve dekslansoprazol kullanıma girmiştir. Proton pompası inhibitörleri gebelerde de sıklıkla kullanılmaktadır. Fransada yapılan uzun süreli bir çalışmada (yaklaşık 8 yıl) gebelerin %74'ü en az bir gastrointestinal ilaç almıştır. Bu ilaçların %31'i mide asidini azaltan ilaçlar, %51,5 antispazmotikler, %10,3'ün de antidiyareikler olduğu belirtilmiştir. Ayrıca reçetelenen PPI oranı, 2010'da %12,2'den 2018'de %26,0'a yükseldiği belirtilmiştir.

Fetal dolaşım sırasında insan plasentasının otonom inervasyonu olmaması nedeniyle umbilikal damar tonusu üzerine endojen veya eksojen maddelerin vasküler etkileri; umbilikal-plasental dolaşımın düzenlenmesi ve fetüsün gelişimi açısından önemlidir. PPI'lerin in vivo ve in vitro çalışmalarda vazoaaktif etkileri olduğu gösterilmiştir. Literatürde insan damar düz kaslarında PPI'lerin etkisi ile ilgili yayınlar az sayıdadır ve umbilikal damarlarda PPI'lerin etkileri konusunda in vitro çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı izole insan umbilikal arterinin bazal tonusu ve serotonine (5-HT) bağlı kasılma cevapları üzerine omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolun etkileri ve bu etkilerde nitrik oksit'in (NO) rolünü araştırmaktır. Gebelerde sık kullanılan bu ilaç grubunun umbilikal arterler üzerine olan direkt etkileri ile ilgili bilgilerin yetersiz olması nedeniyle çalışmanın orijinal nitelikte olacağı ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

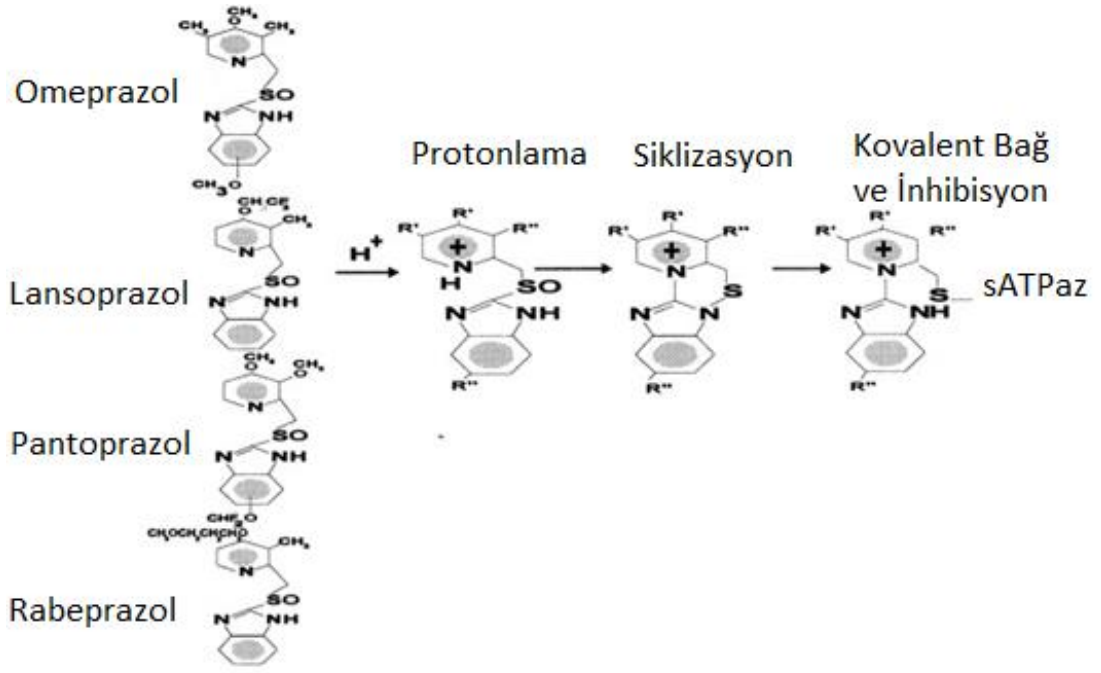
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Proton Pompası İnhibitörleri

Mide asit salgısını azaltmak amacıyla proton pompa inhibitörleri (PPI), histamin H₂-reseptör blokörleri ve antimuskarinik etkili ilaçlar kullanılmaktadır. PPI'ler, etkinlikleri yüksek ve advers etkileri düşük olması nedeniyle dünyada en sık reçete edilen ilaçlardır. 2006'da bu ilaçlara dünya çapında harcanan miktar 7 milyar £'dur (Forgacs ve Loganayagam, 2008).

Proton pompasını irreversibl olarak inhibe eden PPI'ler klinik kullanımda olan en güçlü gastrik asit baskılayıcı ajanlardır. Böylece uyaran ne olursa olsun hem bazal hem de uyarılmış mide asidi salgısı baskılanmaktadır (Richardson ve ark. 1998; Robinson, 2004). PPI grubunda esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, dekslansoprazol ve tenatoprazol olmak üzere 7 ilaç mevcuttur (Galmiche ve ark. 2004; Wiesner ve ark. 2021). Aralarında klinik kullanıma ilk giren ilaç omeprazoldür. Daha sonra lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve stereo-izomerik bileşikler esomeprazol ve dekslansoprazol kullanıma girmiştir. Yeni bir benzimidazol türevi PPI olan tenatoprazol, bu gruptaki diğer ilaçlardan daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir (Strand ve ark. 2017).

Proton pompası olarak da adlandırılan K⁺, H⁺-ATPaz enzimi mide paryetal hücrelerinin kanalikül membranında bulunmakta ve karbonik anhidraz reaksiyonu ile oluşan H⁺'yi mide lümenine pompalamaktadır (Yeo ve ark. 2006). Tümü ön ilaç olan bazik yapıda ki PPI'ler düşük pH'li (2'den az) paryetal hücrenin sekretuar kanalikül boşluklarında birikmekte ve H⁺ varlığında aktif metabolitlerine dönüşmektedir (Sachs ve ark. 2010; Engevik ve ark. 2020; Alasmari ve ark. 2021). Aktif metabolitler ekstrasitoplazmik yüzeyden erişilebilen proton pompasının alt biriminde bulunan bir veya daha fazla sistein ile kovalent bağ yaparak mide asidi salgısının uzun süreli inhibisyonuna neden olur (Şekil 1) (Besancon ve ark. 1997; Stedman ve Barclay, 2000). Kovalent bağlanma nedeniyle, PPI'lerin inhibitör etkileri plazma yarı ömürlerinden çok daha uzun sürmektedir (Shin ve Sachs 2008). İnsanlarda gastrik asit sekresyonunun yeniden başlaması için gereken süre ilaçlara bağlı olarak değişmektedir, bu süre lansoprazol için 15 saat, omeprazol için 28 saat ve pantoprazol için ise 46 saattir (Sachs ve ark. 2006).



Şekil 1. PPI'lerin yaptığı kovalent bağ (Besancon ve ark. 1997).

2.1.1. Farmakokinetik Özellikleri

PPI'lerin farmakokinetik özellikleri ilaca göre değişmektedir (Tablo 1). PPI'lerinin biyotransformasyonunda başlıca iki sitokrom P450 enzimi sorumludur, bunlar CYP2C19 ve CYP3A4'tür. Omeprazol ile yapılan çalışmalarda CYP2C19'un etkiliği CYP3A4'e yaklaşık 10 kat fazla bulunmuştur. Diğer PPI'ler için oran daha düşük olsa da omeprazol ve diğer PPI'lerin farmakokinetiği CYP2C19 aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Kearns ve Winter, 2003).

PPI'lerin asit salgısını inhibe etme süreleri de ilaca göre farklılık göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, rabeprazolun asit salınımını baskılamasının, diğer PPI'lere (esomeprazol, pantoprazol, omeprazol ve lansoprazol) göre daha uzun süreli olduğu belirtilmektedir (Warrington ve ark. 2002; Pantoflickova ve ark. 2003).

Tablo 1. Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolun farmakokinetik özellikleri (Nexium Monograph, 2001; Vanderhoff ve Tahboub, 2001; Horn, 2004; Shin ve Kim, 2013; Strand ve ark. 2017).

	Omeprazol	Esomeprazol	Pantoprazol
Biyoyararlanım %	30-40	64-90	77
Pik Plazma Seviyelerine Ulaşma Süresi (t_{maks} saat)	0,5-3,5	1,5	2-3
Proteine Bağlanma %	95	97	98
Plazma Eliminasyon Yarı Ömrü ($t_{1/2}$ saat)	0,5-1	1-1,5	1-1,9
Birincil Atılım Yolu	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer
Karaciğer Metabolizması	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19
Oral Dozun İdrarla Atılımı %	77	80	71-80
Maksimum Plazma Konsantrasyonu (C_{maks} $\mu\text{mol/L}$)	0,7 (20 mg omeprazol)	2,4 (40 mg esomeprazol)	5,73 (40 mg pantoprazol)
Plazma Konsantrasyonu – Zaman Eğrisinin Altında Kalan Alan AUC_{0-24} ($\mu\text{mol/sa/L}$)	1,11 (20 mg omeprazol)	4,32 (40 mg esomeprazol)	9,93 (40 mg pantoprazol)
Doğrusal Farmakokinetik	Hayır	Hayır	Evet
Klirensi (mL/min)	400-620 (20 mg omeprazol)	160-330	90-225 (40 mg pantoprazol)
Görünür Dağılım Hacmi (L/kg)	0,13-0,35 (20 mg omeprazol)	0,22-0,26	0,15 (40 mg pantoprazol)

2.1.2. PPI'lerin Advers Etkileri

PPI'lerle ilişkili advers etkilerin genel insidansı %5'ten az olup, en sık görülen advers etkiler baş ağrısı, ishal, karın ağrısı ve bulantıdır (Vanderhoff ve Tahboub, 2001). PPI'lerin advers etkilerini gastrik asit salınımının inhibisyonundan bağımsız ve asit inhibisyonuna bağlı advers etkiler olarak ikiye ayırmak daha uygundur.

2.1.2.1. Asit İnhibisyonundan Bağımsız Advers Etkiler

2.1.2.1.1. Alerjik Reaksiyonlar

Lansoprazol kullanan hastada anafilaksi gözlemlendiği (Choi ve ark. 2012), bazı hastalarda ise Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz veya PPI tarafından indüklenen hipersensitivite sendromu gibi şiddetli gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları (Tip-4) bildirilmiştir. Bu vakaların en çok görüldüğü PPI'nin esomeprazol olduğu ifade edilmektedir. Esomeprazole reaksiyon gösteren hastaların az bir kısmında diğer PPI'ler denenmiş, çapraz hipersensitivite reaksiyonları gözlemlenmiştir (Lin ve ark. 2018). Ayrıca, esomeprazol alan hastada rabdomiyoliz gözlemlendiği, ilacın kesilmesiyle beraber hastanın klinik tablosunun düzelmeye başladığı yayınlanmıştır (Tröger ve ark. 2010). Omeprazol ve esomeprozolun ise, kullanan kişilerde agranülositoza neden olduğu bildirilmiştir (Dury ve ark. 2012).

2.1.2.1.2. Mikroskopik Kolit Oluşumu

PPI ile tedavi edilen hastalarda diyare sıklıkla görülmektedir. Lansoprazol, rabeprazol ve omeprazol arasında diyare insidansında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Shimura ve ark. 2012).

PPI ile ilişkili kolajenöz kolitin genellikle ilacın kesilmesinden sonra kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir. PPI kullanan hastalarda diyare şikayeti olduğunda, kolajenöz kolit olabileceği düşünülmelidir (Kinoshita ve ark. 2018).

2.1.2.1.3. Akut İnterstisyel Nefrit ve Kronik Böbrek Hastalığı

1993-2011 yılları arasında biyopsi ile kanıtlanmış akut interstisyel nefrit vakalarının, %70'inin ilaçlardan ve bunlarında %14'ünün PPI'lerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Muriithi ve ark. 2014). PPI kullanımının akut ve kronik böbrek hastaları için risk faktörü olduğu H₂ reseptör antagonistlerinin risk oluşturmadığı bulunmuştur (Lazarus ve ark. 2016).

2.1.2.1.4. Karaciğer Enzimlerine Etkisi ve Sitokrom Enzimlerine Bağlı İlaç Etkileşimi

PPİ kullanımına bağlı olarak plazma aspartat transaminaz ve alanin transaminaz düzeyinde küçük artışlar olduğu da bildirilmiştir (Stedman ve Barclay, 2000).

PPİ kullanımının klopidoğrel in etkinliğini azalttığı ve bu etkileşimin sitokrom enzimlerine bağlı olduğu bildirilmiştir. PPİ'ler esas olarak CYP2C19 ve CYP3A4 yoluyla metabolize edilir ve CYP2C19 aktivitesinin yarışmalı inhibitörleridir. Klopidoğrel ön ilaç olup, önemli oranda CYP2C19 enzimleri ile aktif metabolitine dönüştürülmektedir. Omeprazol, esomeprazol ve lansoprazol CYP2C19'a karşı daha güçlü inhibitör etkinlik gösterir. Bu nedenle klopidoğrel kullanan kişilerde, PPİ olarak pantoprazol ve özellikle rabeprazol kullanımının daha uygun olduğu belirtilmiştir (Chen ve ark. 2013; Funck-Brentano ve ark. 2013; Sabet ve McGhee 2021).

2.1.2.1.5. Demans

PPİ kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla tüm demans türlerinde anlamlı derecede yüksek risk bulunmuştur (Haenisch ve ark. 2015). PPİ (Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ve rabeprazol) kullanımının demans gelişimini arttırabileceği belirtilmiştir. Bu durumun erkeklerde çok daha belirgin olduğu gözlenmiştir (Gomm ve ark. 2016). Farelerde yapılan testlerde; bu etkinin PPİ 'lerin β -amiloid seviyelerini artırmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (Badiola ve ark. 2013).

2.1.2.1.6. Kardiyovasküler Etkileri

Kafkas popülasyonunda PPİ kullanımı ile akut miyokard enfarktüsü riski arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, pantoprazol, lansoprazol, omeprazol, esomeprazol ve rabeprazol dahil olmak üzere beş PPİ'nin hepsinin akut miyokard enfarktüs riskini arttırdığı bulunmuştur (Tseng ve ark. 2021).

PPİ grubu ilaçların kan basıncını etkileyebildiği de öne sürülmüştür. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada, esomeprazolün nitritin akut kardiyovasküler etkileri üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Yaşları 19 ila 39 arasında değişen, sigara içmeyen on beş sağlıklı, normotansif denek, sodyum nitrit ($0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$) almadan önce, esomeprazol ($3 \times 40 \text{ mg}$) uygulanmış ardından kan

basıncı plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Nitrit ile birlikte plasebo alan hasta grubunda sistolik kan basıncını maksimum 6 ± 1.3 mm Hg düşmüş, nitrit ile birlikte esomeprazol uygulanan grupta ise kan basıncındaki düşme azalmıştır. Nitritin sistolik kan basıncını düşürücü etkisinin, yüksek oranda emilimi için gereken asidik mide ortamına bağlı olduğu bildirilmiştir (Montenegro ve ark. 2017).

2.1.2.2. Asit İnhibisyonuna Bağlı Advers Etkiler

2.1.2.2.1. Artan Gastrointestinal Enfeksiyon

PPİ'lerin uygulanması, mide suyunun bakterisid etkisini, mide ve özofagus içindeki pH'ı azaltmaktadır. Ayrıca, PPİ'ler lizozomal enzim inhibisyonuyla antibakteriyel bağışıklığı azaltamakta olup, bulaşıcı hastalık insidansını arttırmaktadır (Liu ve ark. 2013).

Mide asidi salgısı PPİ'ler tarafından azaltığında; Salmonella, Campylobacter ve Clostridium difficile'nin vejetatif formu dahil aside dayanıksız bakterilerin gastrointestinal sistemde enfeksiyon oluşturma ve büyüme riskinin arttığı gösterilmiştir (Khanna ve ark. 2012; Brophy ve ark. 2013).

2.1.2.2.2. Elektrolit Dengesinin Bozulması

Kronik PPİ uygulamasının, barsak lümenin pH'ını arttırarak magnezyum emilimini azaltabileceği bildirilmiştir (William ve Danziger, 2016). Esomeprazol ile yapılan bir çalışmada, benzer şekilde serum magnezyum seviyelerinde azalma olduğu ifade edilmiştir (Bai ve ark. 2012). Diğer çalışmada da PPİ (esomeprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol) kullanımının hipomagnezemi yanında hipokalemi ve düşük miktarda da olsa hipoparatiroidizm oluşturabileceği aktarılmıştır (Hoorn ve ark. 2010).

2.1.2.2.3. Diğer Besinlerin Azalmış Emilimi

Demir, kalsiyum ve B12 vitamini gibi bazı besinlerin etkili emilimi için mide asidi gerekmektedir. Uzun süreli PPİ uygulamalarının, özellikle gündüz yemek sonrası dönemde gastrik asit salgısının inhibisyonu nedeniyle, demir, kalsiyum ve vitamin B12 emilim düzeylerini azalabileceği belirtilmiştir (Kinoshita ve ark. 2018; Porter ve ark. 2021; Damodharan ve ark. 2021).

PPİ tedavisi alan kişilerde, kontrol grubuna göre kemik mineral yoğunluğu ve T- skor değerlerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Kırkpantur

ve ark. 2009). Ayrıca kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak osteopeni ve osteoporoz riskini arttırabileceği de yayınlanmıştır (Hussain ve Mazumder 2021).

PPI kullanımının, diyetten hem-olmayan demirin (baklagillerde bulunan demir) emilimini engelleyebileceği belirtilmektedir (Hutchinson ve ark. 2007).

2.1.3. PPI'lerin Endikasyonları

PPI'ler dispepsi tedavisi (Talley ve ark. 1998), gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tedavisi (Dellon ve ark. 2013), nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile ilişkili ülserlerin önlenmesi (Scheiman ve ark. 2006), *Helicobacter pylori* 'ye bağlı olan veya olmayan peptik ülser hastalığı (Gastik ve duodenal ülser) tedavisi ve önlenmesinde (Ramakrishnan ve Salinas, 2007; Mouly ve ark. 2013), peptik ülsere bağlı gastrointestinal kanama (Laine ve Jensen, 2012) ve Zollinger-Ellison sendromu tedavisi (Hirschowitz ve ark. 2005) gibi gastrointestinal sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolün FDA onaylı endikasyonları (Strand ve ark. 2017).

FDA Onaylı Endikasyonları	Omeprazol	Esomeprazol	Pantoprazol
Gastroözofageal reflü hastalığı			
Eroziv özofajit tedavisi	✓	✓	✓
Eroziv özofajite koruma	✓	✓	✓
Noneroziv reflü hastalığı	✓	✓	
Peptik ülser hastalığı			
Duodenal ülser tedavisi	✓		
Gastrik ülser tedavisi	✓		
NSAİİ kaynaklı ülser profilaksisi		✓	
Zollinger-Ellison sendromu	✓	✓	✓

Tablo 2. Devamı

Helicobacter pylori tedavisi			
İkili tedavi	✓		
Üçlü tedavi	✓	✓	
Pediatrik kullanımı			
Her yaşta (ağırlığa göre dozlama)	✓	✓	
5 yaşından sonra kullanımı			✓
Özel kullanımları			
Varis dışı akut GI kanaması (IV)		✓	✓
Nazogastrik tüp yoluyla uygulama		✓	

2.1.4. Proton Pompa İnhibitörlerinin Gebelikte Kullanımı

PPİ'ler gebelerde de sıklıkla kullanılmaktadır. Fransada yapılan uzun süreli bir çalışmada (yaklaşık 8 yıl) gebelerin %74'ü en az bir gastrointestinal ilaç almıştır. Bu ilaçların %31'i mide asidini azaltan ilaçlar, %51,5 antispazmotikler, %10,3'ün de antidiyareikler olduğu belirtilmiştir. Ayrıca reçetelenen PPİ oranının, 2010'da %12,2'den 2018'de %26,0'a yükseldiği belirtilmiştir (Meyer ve ark. 2021).

Gebe hayvanlarda omeprazol ile yapılan bir çalışmada, doza bağlı fetal mortalite nedeniyle, omeprazol gebelik için tehlikeli olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonraki insan çalışmalarında, hayvan çalışmalarının aksine herhangi bir teratojenik etki bulunamamıştır (Varşa ve ark. 2021). Hamilelik ve emzirme döneminde diğer PPİ'lerin (lansoprazol, esomeprazol ve pantoprazol) kullanımı ile yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemiştir (Diav-Citrin ve ark. 2005; Nava-Ocampo ve ark. 2006).

Gebelerde uzun süreli PPİ kullanımının, konjenital malformasyon riskinde artış oluşturduğu bildirilmiştir (Li ve ark. 2020; Koyyada, 2021). Çok merkezli olarak 410 gebe de yapılan bir çalışmada, H. pylori ile ilişkili olan ve olmayan peptik ülser ve reflüözofajit endikasyonlarında, günlük ortalama 20 mg omeprazol, 30 mg

lansoprazol veya 40 mg pantoprazol kullanılmıştır. Majör anomali görülme oranı; tüm trimesterlerde omeprazol %3.6, lansoprazol % 3.9, pantoprazol %2.1 ve kontrol %3.8 olarak belirtilmiştir. İlk trimesterlerde ise majör anomaliler omeprazol %4.1, lansoprazol %4.6, pantoprazol %2.4 ve kontrol %3.8 olduğu bulunmuş ve PPI kullanımının anomali riskini arttırabileceği belirtilmiştir (Diav-Citrin ve ark. 2005). Ancak başka bir çalışmada anomali riskinde artış olmadığını ifade edilmiştir. İsrail’de 1998-2009 yılları arasındaki tıbbi veriler ve hasta dosyaları incelendiğinde, 114.960 bebek doğumu gerçekleşmiş olup, ilk trimesterde PPI kullananlarda konjenital malformasyon riskinde artış gözlemlenmemiştir. Ayrıca üçüncü trimesterde de PPI kullanımı perinatal mortalitede artış, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum oranında artış oluşturmamıştır (Matok ve ark. 2012).

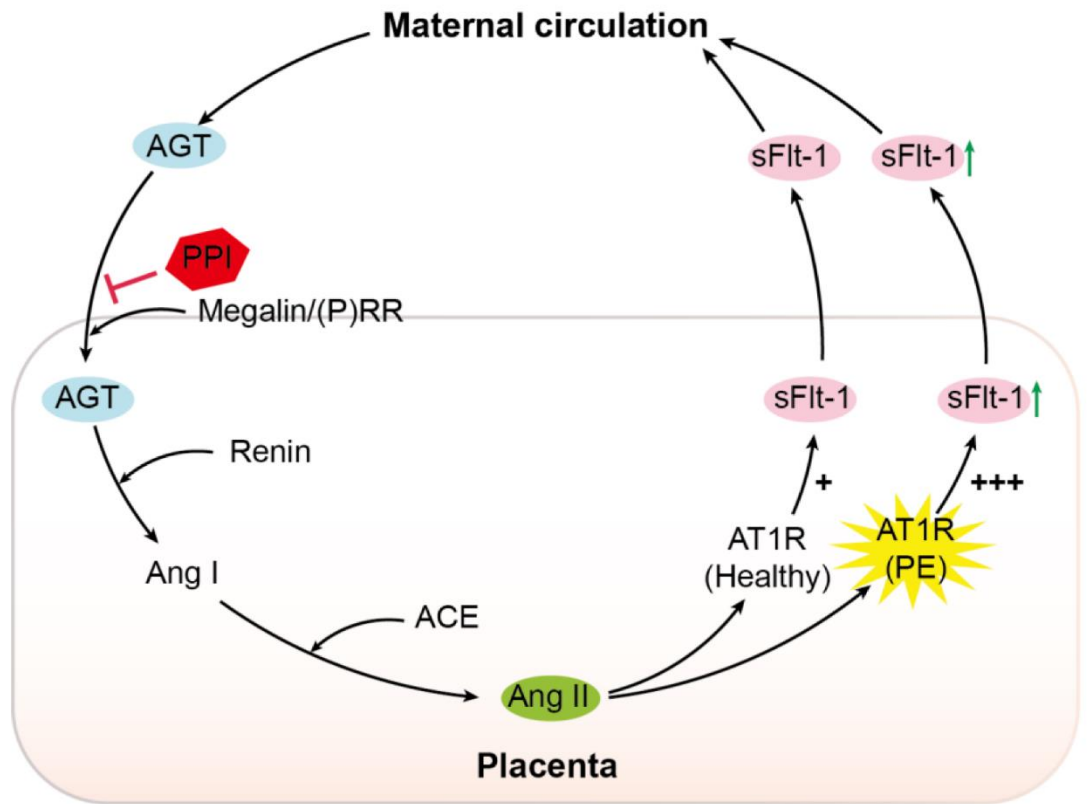
Gebelikte PPI’lerin güvenli kullanımı ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Daha fazla güvenlik çalışmasına sahip olması ve daha eski olması sebebiyle omeprazolün kullanımı tavsiye edilmiştir (Nava-Ocampo ve ark. 2006). Ancak başka bir çalışmada ise gebelikte en fazla güvenlik verisine sahip olan PPI olarak lansoprazol belirtilmektedir. Lansoprazol’ün yapılan hayvan çalışmalarında önerilen insan dozunun 40 katına kadar kullanılan dozlarında fetal toksisite gözlenmemiştir (Varşa ve ark. 2021).

Gebelik sırasında magnezyum eksikliği durumu, fetal büyüme ve gelişmeyi engelleyebilir ve erken doğumu tetikleyebilir bu yüzden düzeyi önemlidir. Kronik birincil magnezyum eksikliği kadınlarda sık görülür, bu durum diyet kaynaklıdır. Kadınların yaklaşık %20’si önerilen magnezyum miktarın üçte ikisinden daha azını alabilmektedir. Gebelik sürecinde magnezyum eksikliği görülme riski daha yükselmektedir (Fanni ve ark. 2021). Ayrıca PPI’lerin kesilmesinden hemen sonra, tekrar verildiğinde veya başka bir PPI ile değiştirilmesinden sonra tekrarlanan hipomagnezemi görülmüştür. Histamin H₂ reseptör antagonistleri (ranitidin gibi) kullanılması ile de hipomagnezemi gözlemlenmemiştir (Janett ve ark. 2015).

2.1.4.1. PPI’lerin Preeklamside Kullanımı

Preeklampsi, gebeliğin 20. Haftasından sonra ortaya çıkan, yeni başlangıçlı hipotansiyon ve proteinüri ile karakterize hipertansif bir hastalıktır (Sun ve ark. 2021). Preeklampside, sFlt-1’in (Çözünür FMS benzeri tirozin kinaz) aşırı salgılanmasının hipertansiyona, endotel disfonksiyonuna ve ardından maternal organ hasarına neden olduğu düşünülmektedir (Onda ve ark. 2017).

Megalin, yeni keşfedilen bir endositik reseptördür. Bu reseptör böbreğin proksimal tübülünde renin ve pro-renin'in geri emilimini sağlamaktadır. Ayrıca renal anjiyotensin II (Ang II) oluşumunda rol oynamaktadır. Esomeprazol, megalin reseptörü üzerinden anjiyotensinojen (AGT) ve renin salınımını azaltarak plasental renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesini baskılamıştır. Böylece Ang II oluşumunu ve dolaylı olarak sFlt-1 sentezini azaltmıştır (Şekil 2.) (Sun ve ark. 2021). Başka bir çalışmada da insan umbilikal ven endotel hücrelerine in vitro PPI uygulanmasının sFlt-1 salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. sFlt-1 salgısını en çok esomeprazol ve rabeprazol azaltmıştır (Onda ve ark. 2017). Esomeprazol, omeprazol ve pantoprazol ile yapılan başka bir çalışmada sFlt-1 azaltma gücü esomeprazol > pantoprazol > omeprazol olarak gösterilmiştir. Preeklampsia tanısında sıklıkla kullanılan sFlt-1/PlGF (Plasental büyüme faktörü) oranı da PPI uygulamasına bağlı olarak azalmıştır. Çünkü PPI uygulamasında sFlt-1 seçici olarak etkilenmekte (azalır) ve PlGF etkilenmemektedir. PPI kullanımına bağlı sFlt1'de ki en büyük düşüş, sFlt-1 düzeyinin en yüksek olduğu (30-34. haftalar arasında) zamanlarda meydana gelmektedir (Saleh, 2017).



Şekil 2. PPI kullanımının megalin reseptörü üzerinden preeklampsideki etkisi (Sun ve ark. 2021).

2.1.4.2. PPI'lerin Bebeğe ve Süte Geçişi

Gebe ve emziren kadınlarda, gebelik boyunca, emzirme öncesi ve sırasında günlük 10 mg oral esomeprazol verilmiştir. Umbilikal kordondan alınan kandaki esomeprazol konsantrasyonu, annenin serumundaki seviyenin %40'ı olarak bulunmuştur. Doğumdan 12 saat sonra (dozdan 23,2 saat sonra), bebeğin serumunda esomeprazol saptanmamıştır. Anne sütünde, son dozdan 0.7, 4.0 ve 8.2 saat sonra esomeprazol konsantrasyonları sırasıyla 10.5, 19.6 ve 3.0 ng/mL'dir. Maternal uygulamadan 10 saat sonra esomeprazol saptanmamıştır. Anne sütü yoluyla günlük bebeğe geçen esomeprazol dozu 0.003 mg/[kg·gün] olarak bulunmuştur. Bebeğin normal gelişiminde ve ilaca bağlı herhangi bir saptanabilir yan etki gözlemlenmemiştir (Saito ve ark. 2020).

2.1.5. PPI'lerin Düz Kaslar Üzerine Etkileri

PPI'lerin düz kaslı yapılar üzerine vazoaktif etkileri ve etki mekanizmaları farklı dokularda araştırılmıştır. Bu ilaçlarla yapılan in vitro çalışmalarda tavşan corpus kavernosum (Sarioğlu ve ark. 2000) vas deferens (Yenişehirli ve Onur, 2006) ve miyometriyum (Yıldırım ve ark. 2001) gibi düz kaslı yapılarda gevşeme oluşturdıkları ve/veya kasılmayı inhibe ettikleri yayınlanmıştır. Myometriyum düz kasında yapılan bir çalışmada, spontan kasılmalar üzerine PPI'lerin (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol ve rabeprazol) etkisi araştırılmış ve bilinen güçlü tokolitik ilaçlarla (nifedipin, atosiban, izoksuprin, MgSO₄) karşılaştırılmıştır. PPI'ler diğer ilaçlara göre düşük etkinlik göstermiş ve bu ilaçlar içinde pantoprazol en etkin bulunmuştur (Nifedipin > atosiban > izoksuprin > pantoprazol > MgSO₄). Pantoprazol ayrıca Ca⁺⁺, KCl, oksitosin ve PGE₂ tarafından indüklenen kasılmaları da inhibe etmiş ve bu inhibisyona NO, PG (Prostaglandin)'ler veya Ca bağımlı K akımlarının aracılık etmediği yayınlanmıştır (Terranova ve ark. 2014).

2.2. Umbilikal Kordun Yapısı ve Özellikleri

Umbilikal kord, fetüsü plasentaya bağlayan tübüler görünümlü sarmal bir yapıdır (Spurway ark., 2012). Umbilikal kordun sarmal yapısı, damarların yapısını güçlendirmekte ve içerisindeki damarların sıkışmasına engelleyici koruyucu bir etkinlik sağlamaktadır (Moshiri ve ark. 2014). Gebeliğin 4. ile 8. haftası arasında oluşumuna başlamakta, 12. haftasında son şeklini alarak omfalomezenterik kanal ile birleşmektedir. Genellikle 5. Haftada kordon içerisinde kan akımı başlamaktadır

(Spurway ark., 2012). Gebeliğin 6. haftasında iki umbilikal arter ve iki umbilikal ven mevcuttur. Gebeliğin 8. haftasında, sağ umbilikal ven gerileyerek ve umbilikal kordonun içinde sadece sol umbilikal ven kalmaktadır (Predanic, 2014). Böylece bilinen umbilikal kord yapısı iki arter, bir ven ve allantoisten oluşan Wharton jeline gömülü olarak bulunmaktadır (Şekil 3.) (Spurway ark., 2012). Wharton jeli, umbilikal kordu sıkışmaya karşı korumaktadır, umbilikal kordun dış kısmında ise mukopolisakkaritten zengin bir zar ile kaplanmıştır. Umbilikal ven plasentadan oksijence zengin kanı fetüse taşımaktadır. Umbilikal ven fetal karaciğerdeki sol portal vene bağlanmaktadır. Umbilikal arterler oksijence fakir kanı fetüsten plasentaya taşımaktadır (Moshiri ve ark. 2014). Umbilikal arterler, fetüste pelvis içindeki iliak arterlerle devam etmektedir (Predanic, 2014). Umbilikal kordun normal çapı 2 cm'den az olmaktadır. Umbilikal kord 50-60 cm uzunluğa kadar uzar ve yaklaşık 40 kadar sarmal dönüş yapmaktadır (Dudiak ve ark. 1995).



Şekil 3. Gebelik süresi tamamlanmış gebelerden sezaryen yoluyla alınmış insan umbilikal kord kesiti (Mauro ve ark. 2011).

a-) Amniyotik Epitelyum, b-) Sub-amniyotik Wharton Jeli, c-) Wharton Jel İçi Kısım, f-) Vasküler Endotelyum, ua-) Umbilikal Arter, uv-) Umbilikal Ven.

Umbilikal kordun vasküler düz kası umbilikal ve plasental dolaşım düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Umbilikal kordun (damarların), intra fetal kısımları hariç otonom innervasyonunun olmadığı gösterilmiştir (Hülsemann, 1971). Otonom inervasyonun olmaması umbilikal kord damarlarının tonusunun düzenlenmesinde lokal üretilen veya kan dolaşımı yoluyla taşınan eksojen veya

endojen vazomotor maddelerin önemini artırmaktadır (Cai ve ark. 1993; Errasti ve ark. 1999).

2.3.Nitrik Oksit (NO)

NO, damar endotel hücrelerinde sentezlenip salıverilen, hem bazal koşullarda hem de çeşitli endojen ve ekzojen uyarılarla salgılanarak sürekli damar tonusunu düzenlemektedir (Kayaalp, 2012).

NO organizmada, Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla, L-arjinin'den oluşmaktadır. NOS'un üç izoformu bulunmaktadır. Nöronal NOS (nNOS-NOS I) merkezi ve periferik nöronlarda ve diğer bazı hücrelerde yapısal olarak eksprese edilmektedir. İndüklenebilir NOS (iNOS-NOS II) lipopolisakkaritler, sitokinler gibi maddelere yanıt olarak birçok hücrede eksprese edilmektedir. Endotelial NOS (eNOS-NOS III) ise çoğunlukla endotel hücrelerde eksprese edilmektedir (Förstermann ve Sessa 2012). Yarılanma zamanı 4-6 saniyedir ve vazodilatör etki gösterir.

L-arjinin analogu olan L-NAME'nin eNOS' a kompetitif bir şekilde bağlanarak NO'nun üretimini azalttığı gösterilmiştir (Adaramoye, ve ark. 2012). L-NAME deneysel çalışmalarda endotel kaynaklı NO üretimini inhibe etmek amacıyla kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulunun 21 Şubat 2020 tarih ve 2020/2336 karar sayılı etik kurul onayı ve Konya İl Sağlık Müdürlüğü Konya Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu onayı ile Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD. Araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Genel

Çalışmada, Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden sezaryen sonrası tıbbi atık olarak ayrılan umbilikal kordların 1/3 orta kısmından alındı. Umbilikal kord örnekleri 6 gebeden elde edildi ve soğuk Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) içinde Tıbbi Farmakoloji Laboratuvarı'na getirildi.

İzole organ banyosundaki analizler için çevre dokulardan temizlenen umbilikal arterlerden 2-3 mm genişlikte ve 10-15 mm uzunlukta spiral şeritler şeklinde preparatlar hazırlandı. Hazırlanan şeritler sıcaklığı 37°C' de sabit tutulan %95 O₂-%5 CO₂ karışımı ile sürekli gazlandırılan KHS solüsyonu içeren 10 ml'lik izole organ banyolarına alındı. Dokular 1,5 gram istirahat gerilimi altında; 15 dakika aralıklarla KHS ile yıkanarak 60 dakika süreyle dinlendirildi. Dinlenme periyodunun bitiminde uygulanan ajanlara alınan cevaplar bir transdüser (BIOPAC MP36, California USA) yardımı ile izometrik olarak (Commat, Ankara, TÜRKİYE) kaydedildi.

3.2. Deneysel Prosedür

Çalışmanın ilk grubunda PPI'lerin umbilikal arter şeritlerinin bazal tonus üzerine etkileri araştırıldı. Bu amaçla 10⁻⁶ M 5-HT ile maksimum kasılma cevapları alındıktan sonra dokular yıkanarak dinlendirildi ve bazal tonus düzeyinde banyoya kümülatif olarak ilave edilen omeprazol (10⁻⁸ M - 10⁻⁴M), esomeprazol (10⁻⁸ M - 10⁻⁴ M) ve pantoprazol (10⁻⁸ M - 10⁻⁴ M) ile konsantrasyon-cevap eğrileri elde edildi.

Umbilikal arterde endotel bütünlüğünü test etmek için bazı dokularda 5-HT ile maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra 10⁻⁷ M Asetilkolinle gevşeme cevapları araştırıldı.

Çalışmanın diğer grubunda ise 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde PPI'lerin etkileri araştırıldı. Banyoya 10⁻⁶ M 5-HT ilave edilerek kasılma cevapları

alındı. Kasılma cevapları maksimum düzeye ulaştığında ortama kümülatif tarzda omeprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M), esomeprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M) veya pantoprazol (10^{-8} M - 10^{-4}) ilave edilerek konsantrasyon-cevap eğrileri kaydedildi. Uygulanan bu prosedür nitrik oksit sentez inhibitörü L-NAME (10^{-4} M) ile 15 dakika inkübe edilen dokularda tekrarlandı.

3.3. Kullanılan Kimyasallar

Serotonin (5-HT) (Sigma), Omeprazol (Omeref) (Vem İlaç), Esomeprazol (Essium) (Polifarma), Pantoprazol (Zygosis) (Polifarma), Nuu-nitro-L-arginin metil lester (L-NAME, Sigma).

Çalışmada kullanılan tüm ajanlar distile su ile hazırlandı.

Krebs-Henseleit Solüsyonu (KHS) [mM]: NaCl 118.3; KCl 4.69; KH_2PO_4 1.18; CaCl_2 1.25; MgSO_4 1.17; NaHCO_3 25.0; Glikoz 11.1

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada uygulanan ajanlara alınan cevaplar 10^{-6} M 5-HT ile alınan maksimum kasılma cevabının yüzdesi (%) şeklinde değerlendirildi. Analizler bilgisayar ortamında SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı yardımıyla yürütüldü. Sürekli sayısal nitelikte olan verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek üzere tüm gruplara Shapiro-Wilk testi uygulandı. Bu test sonucuna göre tüm grup verilerinin normal dağılıma uygun olduğu görülerek, verilerin özetlenmesinde aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve analizlerde parametrik testler kullanıldı. Kontrol grubunun farklı konsantrasyonlarda elde edilen değerlerle karşılaştırılması bağımlı gruplarda Student t testi ile yapıldı. Her bir konsantrasyondaki (10^{-8} M, 10^{-6} M, 10^{-4} M) Kontrol ve L-NAME gruplarının karşılaştırılması bağımsız gruplarda Student t testi ile yapıldı.

Ayrıca, 10^{-8} M, 10^{-6} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda kontrol değişkeninin omeprazol, esomeprazol ve pantoprazol gruplarındaki değerlerinin karşılaştırılması tek yönlü-ANOVA ile değerlendirildi ve bu test sonucunun anlamlı çıkması durumunda ikincil test olarak Tukey-HSD testi kullanıldı.

Bütün analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

5-HT (10^{-6} M), umbilikal arter halkalarında tekrarlanabilir nitelikte ve zamana bağlı değişim göstermeyen kasılma cevapları oluşturdu. Asetilkolin 10^{-7} M ilavesiyle endotele bağlı gevşeme cevaplarının olduğu test edildi. Umbilikal arter halkalarının bazal tonusu üzerine PPİ'lerin etkilerinin araştırıldığı bölümde, kümülatif tarzda banyoya uygulanan esomeprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M) veya pantoprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M) dokuların bazal tonusunu etkilemedi. Kümülatif olarak uygulanan omeprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M) ise düşük dozlarda bazal tonusu etkilemedi ancak; 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda umbilikal arterlerde kasılma cevapları oluşturdu. Bu kasılma cevapları 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda sırasıyla 27.50 ± 4.36 ; 46.84 ± 3.89 olarak hesaplandı.

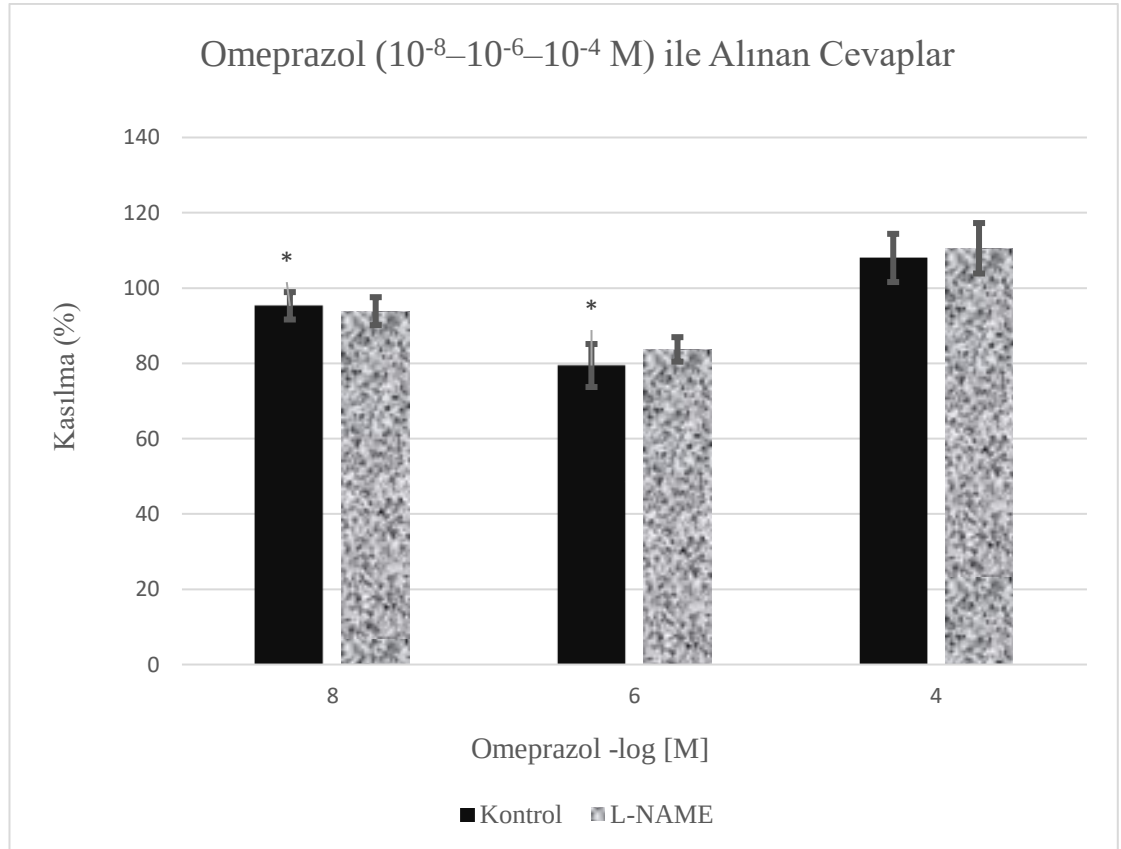
Diğer grupta 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde PPİ'lerin gevşetici etkileri araştırıldı. 10^{-6} M 5-HT ile maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra organ banyosuna kümülatif olarak uygulanan omeprazol 10^{-8} M - 10^{-6} M konsantrasyonlarda, 5-HT ile alınan kasılma cevaplarını anlamlı olarak azalttı; 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda ise kasılma cevapları oluşturdu. Dokuların 10^{-4} M L-NAME ile inkübe edilmesi 5-HT'ye bağlı kasılma cevapları üzerine omeprazolun tüm konsantrasyonlarında gözlenen cevapları etkilemedi (n=7; Tablo 3; Şekil 4). Umbilikal arter şeritlerinde 10^{-6} M 5-HT ile maksimum kasılma cevabı alındıktan sonra banyoya kümülatif olarak ilave edilen esomeprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M) konsantrasyona bağımlı tarzda gevşeme oluşturdu ve dokuların 10^{-4} M L-NAME ile inkübe edilmesi esomeprazol ile alınan gevşeme cevaplarını değiştirmedi (n=7; Tablo 4, Şekil 5). Benzer şekilde pantoprazol (10^{-8} M - 10^{-4} M) (Tablo 3 p<0.05) ile alınan konsantrasyona bağımlı tarzda gevşeme cevapları da 10^{-4} M L-NAME ile inkübasyondan etkilenmedi (n=7; Tablo 5, Şekil 6).

PPİ'lerin umbilikal arterde farklı konsantrasyonlarda oluşturduğu gevşeme cevapları da karşılaştırıldı (Şekil 7). Pantoprazol 10^{-8} M, 10^{-6} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda çalışmada kullanılan diğer PPİ'lere göre daha fazla gevşeme oluşturdu (p>0.05; n=7). Omeprazol ile esomeprazolun 10^{-8} M konsantrasyonda gevşetici etkileri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak; 10^{-6} M konsantrasyonda esomeprazol, omeprazole göre daha fazla gevşetici etki gösterdi (p>0.05; n=7).

Tablo 3. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında omeprazol (10^{-8} – 10^{-6} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7; 5-HT ile alınan maksimum cevabın %'si olarak ifade edilmiştir).

	10^{-8} M	10^{-6} M	10^{-4} M
Kontrol	95,29±3,64 *	79,43±5,71 *	108±6,40
L-NAME	93,86±3,72	83,71±3,25	110,57±6,70

* 5-HT ile alınan kasılma cevaplarına göre ($p<0,05$).



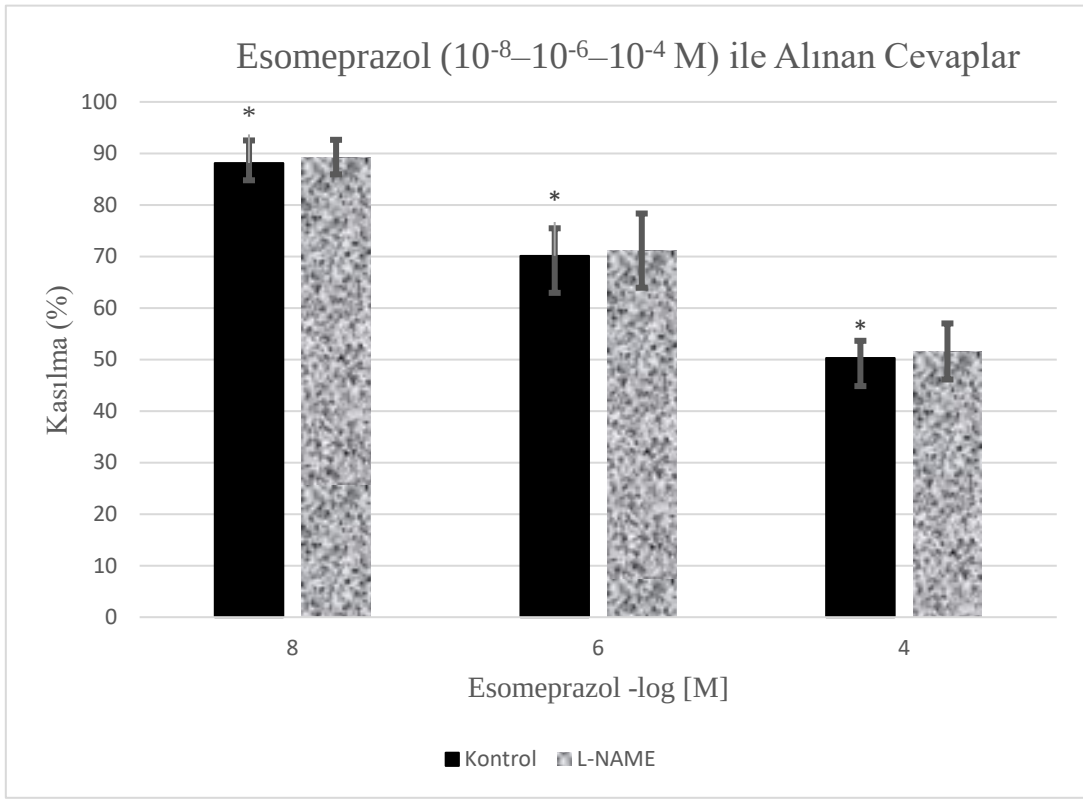
* 5-HT ile alınan kasılma cevaplarına göre ($p<0,05$).

Şekil 4. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında omeprazol (10^{-8} – 10^{-6} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7; 5-HT ile alınan maksimum cevabın %'si olarak ifade edilmiştir).

Tablo 4. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında esomeprazol (10^{-8} – 10^{-6} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7; 5-HT ile alınan maksimum cevabın %'si olarak ifade edilmiştir).

	10^{-8} M	10^{-6} M	10^{-4} M
Kontrol	88,14±4,38 *	70,14±5,33 *	50,29±3,35 *
L-NAME	89,29±3,35	71,14±7,20	51,57±5,44

* 5-HT ile alınan kasılma cevaplarına göre ($p<0,05$).



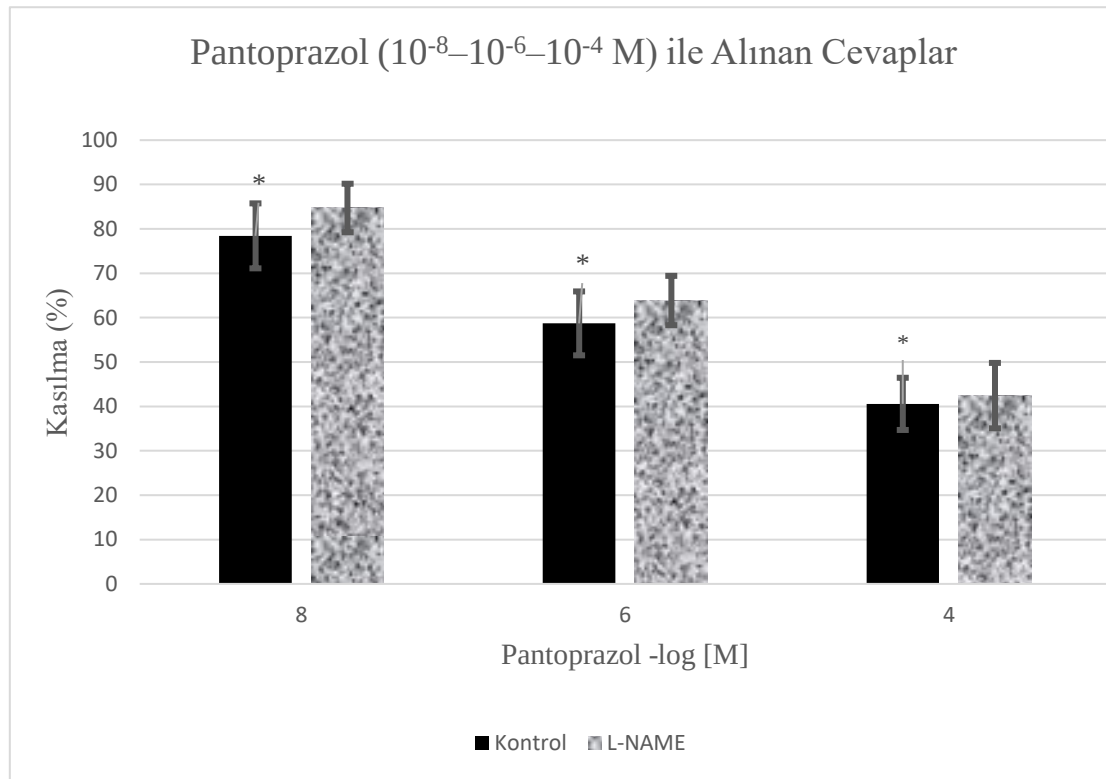
* 5-HT ile alınan kasılma cevaplarına göre ($p<0,05$).

Şekil 5. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında esomeprazol (10^{-8} – 10^{-6} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7; 5-HT ile alınan maksimum cevabın %'si olarak ifade edilmiştir).

Tablo 5. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında pantoprazol (10^{-8} – 10^{-6} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7; 5-HT ile alınan maksimum cevabın %'si olarak ifade edilmiştir).

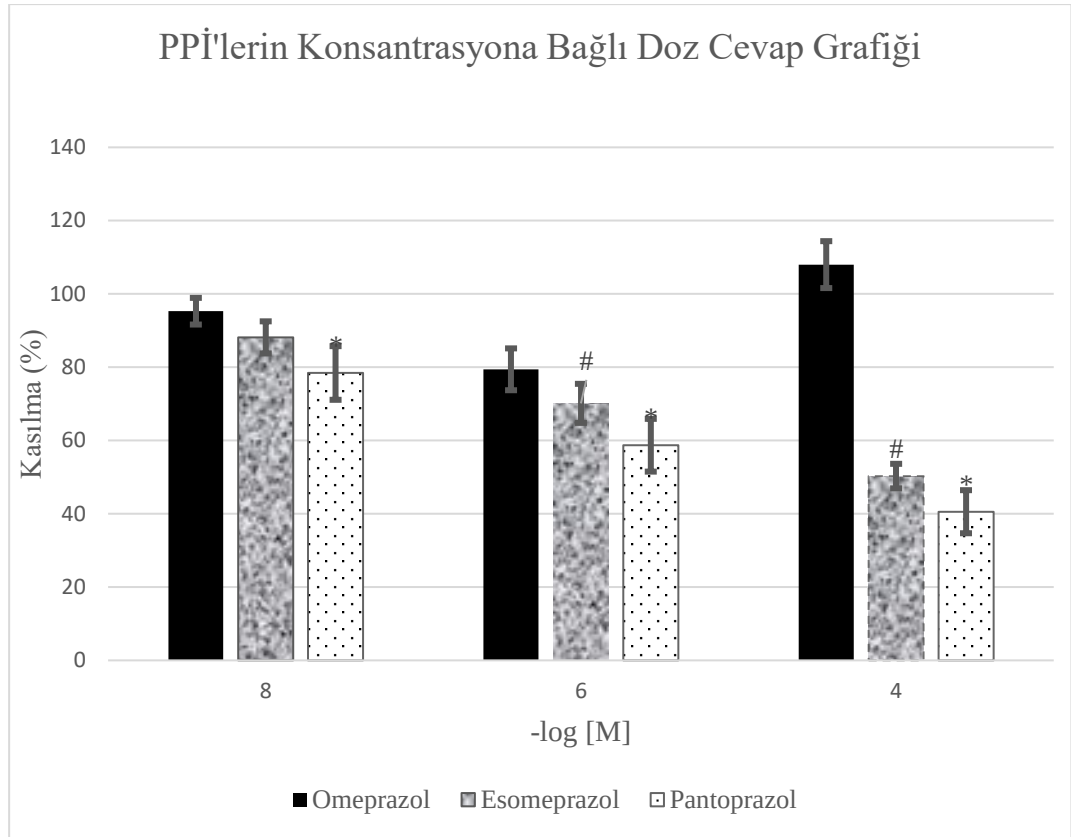
	10^{-8} M	10^{-6} M	10^{-4} M
Kontrol	78,43±7,32 *	58,71±7,20 *	40,57±5,88 *
L-NAME	84,71±5,47	63,86±5,56	42,43±7,37

* 5-HT ile alınan kasılma cevaplarına göre ($p<0,05$).



* 5-HT ile alınan kasılma cevaplarına göre ($p<0,05$).

Şekil 6. 5-HT ile kasılan izole umbilikal arter halkalarında pantoprazol (10^{-8} – 10^{-6} – 10^{-4} M) ile alınan cevaplar (n=7; 5-HT ile alınan maksimum cevabın %'si olarak ifade edilmiştir).



* Aynı konsantrasyonda esomeprazol ve omeprazol ile alınan gevşeme cevaplarına göre

Aynı konsantrasyonda omeprazol ile alınan gevşeme cevaplarına göre

($p < 0,05$; 5-HT ile alınan kasılma cevaplarının %'si olarak ifade edilmiştir).

Şekil 7. 5-HT (10^{-6} M) ile kasılan insan umbilikal arterinde PPI (10^{-8} - 10^{-6} - 10^{-4} M) varlığında alınan cevaplar (n=7).

5. TARTIŞMA

İzole insan umbilikal arterinde yapılan bu çalışmada; bazal tonus düzeyinde uygulanan omeprazol yüksek konsantrasyonlarda kasılma oluşturmuş; esomeprazol ve pantoprazol ise dokuların bazal tonusunu etkilememiştir. 5-HT ile önceden kasılan arterlerde, omeprazolun düşük konsantrasyonlarında gevşeme yüksek konsantrasyonlarında kasılma gözlenmiş; esomeprazol ve pantoprazol ise dokularda doza bağımlı gevşeme cevapları oluşturmuştur. Organ banyosuna L-NAME ilave edilmesi hem bazal tonus düzeyinde hem de 5-HT ile kasılma sonrası uygulanan omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolun umbilikal arter şeritleri üzerine olan etkilerini değiştirmemiştir.

Umbilikal damarların sinirsel inervasyonu bulunmamaktadır. Bu nedenle umbilikal damarların tonusunu etkileyen endojen veya eksojen maddelerin vasküler etkileri fetusun gelişimi ve umbilikal plasental tonusun düzenlenmesi açısından önemlidir. PPI'ler mide paryetal hücrelerinde proton pompasını inhibe ederek asit salgısını azaltmaları nedeniyle, gebelerde gastrointestinal sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan ilaçlardır. PPI'lerin vasküler etkilerinin $H^+/K^+-ATPaz$ aktivitesi inhibisyonuna bağlı olmadığı da gösterilmiş (Rhoden, 2000) ve farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Fenilefrin ve KCl ile ön kasılma oluşturulan sıçan aortunda leminaprazol gevşeme cevapları oluşturmuş ve bu gevşeme cevapları nitrik oksit sentez blokörü veya kalsiyum kanal blokörleri varlığında ya da endotel tabakasının kaldırılması ile inhibe edilmiştir (Okabe ve ark. 1996). İnsan miyometrium düz kasında yapılan bir çalışmada ise omeprazol dokunun spontan kasılmalarını 10^{-3} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda inhibe etmiş ve bu etkinin kalsiyum kanalı blokajı yoluyla olduğu yayınlanmıştır (Yıldırım ve ark. 2001).

Damar düz kasında yapılan çalışmalarda PPI'ler genellikle yüksek dozda denenmiştir. İnsan internal mamarian arteri ve radyal arterinde yapılan bir çalışmada farklı ajanlarla ön kasılma oluşturulmuş; 10^{-5} M - 10^{-3} M konsantrasyonlarda kullanılan omeprazol ve lansoprazol bu kasılma cevaplarını tamamen inhibe etmiştir. Araştırmacılar omeprazol ve lansoprazolun klinik kullanımda maksimum plazma konsantrasyonlarının 1-5 mikromolar olduğunu karaciğer fonksiyon bozukluğu veya farklı nedenlerle en fazla 15 mikromolar'a çıkabildiğini ve in vitro gevşeme oluşturan

konsantrasyonun oldukça yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Naseri ve Yenişehirli, 2006).

Buna karşın bizim çalışmamızda, serotonin ile kasılan insan umbilikal arterinde, omeprazol düşük konsantrasyonlarda gevşeme yüksek konsantrasyonda ise kasılma şeklinde bifazik cevap oluşturmuş ve nitrik oksit sentezinin bloke edilmesi bu cevapları etkilememiştir. Benzer şekilde omeprazolun bazal tonus düzeyinde uygulanması da yüksek dozlarda umbilikal arter tonusunu artırmış ve nitrik oksit sentezinin inhibe edilmesi bazal tonus artışını etkilememiştir. Literatürde insan damar düz kaslarında PPI'lerin etkisi ile ilgili yayınlar az sayıdadır ve bu ilaçlara bağlı bifazik cevap olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır. Ancak, omeprazolün deney hayvanlarından izole edilen damar düz kas hücrelerinde kasıcı ya da gevşetici mekanizmaları etkilediği belirtilmektedir. Bir çalışmada 10^{-5} M - 3×10^{-4} M konsantrasyonlarda uygulanan omeprazol fenilefrin ile kasılan sıçan aortunda doza bağlı gevşeme cevapları oluşturmuş ve bu cevaplar L-NAME ilavesi veya endotelin kaldırılması ile inhibe edilmiş ve L-Arginin ilavesi bu inhibisyonu önlemiştir. Araştırmalar omeprazole bağlı gevşeme cevaplarına nitrik oksitin aracılık ettiğini belirtmişlerdir (Kelicen ve ark. 2002). Fare torasik aortasında yapılan bir çalışmada ise omeprazolun asetilkoline bağlı gevşeme cevaplarını azalttığı, sodyum nitroprusiyat ile alınan gevşeme cevaplarını ise etkilemediği ve insan safen ven segmentlerinde NO üretimini azalttığı yayınlanmıştır (Ghebremariam ve ark. 2013). Domuz aort endotel hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise 100 mikrom M omeprazolun intraselüler kalsiyum düzeyini azaltarak EDRF (Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör) ve PGI_2 salınımını azalttığı yayınlanmıştır (Kamiya ve ark. 2021). Araştırmacılar PPI'lerin vazoaaktif etkilerinin hastalık modelleri, doku, deneysel prosedür ve kullanılan ajanlara bağlı olarak farklılık gösterdiğini öne sürmüşlerdir (Hsin ve ark. 2018).

PPI (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol)'ler genel olarak rasemik karışımlardır. Esomeprazol, omeprazolun S-enantiyomeridir. Stereoizomerlerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri farklılık göstermektedir. Örneğin, esomeprazol aynı oral dozdaki omeprazole kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek EAA (Eğri Altındaki Alan- UAC)'ya sahiptir. Bireyler arası varyasyona bağlı, EAA'da ki azalma omeprazolde esomeprazole kıyasla daha barizdir. Gastrik pH>4'ün süresi ve pentagastrin uyarılmış gastrik asit sekresyonun

inhibisyonu gibi gastrik asit inhibitör etkinliği esomeprazol için omeprazolden daha fazla bulunmuştur. Bu durum lansoprazol için benzer şekilde mevcuttur. R-enantiyomeri (deklansoprazol), S-enantiyomerine kıyasla EAA daha yüksek bulunmuştur (Andersson ve Weidolf, 2008).

Çalışmamızda 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde esomeprazol konsantrasyona bağlı gevşeme oluşturmuş ve bu gevşeme cevapları L-NAME ile inkübe edilen dokularda değişmemiştir. Buna karşın, esomeprazolun sirozlu sıçanlarda karaciğerdeki damar sistemi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada endotelin-1'in farklı konsantrasyonlarına bağlı kasılma cevaplarının 30 mikrom esomeprazol ile inkübasyon sonrası değişmediği gözlenmiştir (Hsin ve ark. 2018). Diabetli hastalarda yapılan diğer bir çalışmada ise esomeprazolun NO biyoyararlanımını azaltarak kan basıncını artırdığı yayınlanmıştır (Hove ve ark. 2013). Normal ve preeklampitik kadınlardan sezaryenle elde edilen maternal omental arterler izole edilmiş, arterler tromboksan agonisti U46619 ile inkübe edilerek vazokonstriksiyon sağlanmıştır. Uygulanan esomeprazol, hem preeklampsili hem de normal gebelerin arterlerinde güçlü gevşeme oluşturmuştur. Endotelsiz arterlerde ise esomeprazolle gevşeme oluşturmamıştır; araştırmalar gevşeme cevaplarının endotel aracılığıyla gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir (Onda ve ark. 2017).

Çalışmanın diğer grubunda pantoprazol kullanılmıştır. Esomeprazole benzer şekilde 5-HT ile kasılan umbilikal arter şeritlerinde pantoprazolde tüm konsantrasyonlarda gevşeme oluşturmuş ve bu gevşeme cevapları nitrik oksid sentezinin inhibe edilmesiyle farklılık göstermemiştir. Bulgularımızla uyumlu olarak; tavşan aortunda yapılan bir çalışmada pantoprazol düşük dozlarda etki göstermemiş yüksek dozlarda ise noradrenaline ile oluşan kasılma cevaplarını doza bağımlı olarak inhibe etmiştir (Hammoda, 2012). Diğer bir çalışmada ise sıçan alt özofageal sfinkterinde 10^{-4} M pantoprazolle dokuların inkübe edilmesi anlamlı gevşeme oluşturmuştur (Yurtsever ve ark. 2011). Yenidoğan sıçanlarda yapılan bir çalışmada da karbakol ile kasılmış dokuda pantoprazol gevşetici etkinlik göstermiş ve bu etkide rho-kinaz inhibisyonun etkili olduğu yayınlanmıştır (Welsh ve ark. 2014).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İzole insan umbilikal arterinde yapılan bu çalışmada; bazal tonus düzeyinde uygulanan omeprazol yüksek konsantrasyonlarda kasılma oluşturmuş; esomeprazol ve pantoprazol ise dokuların bazal tonusunu etkilememiştir. 5-HT ile önceden kasılan arterlerde, omeprazolun düşük konsantrasyonlarında gevşeme yüksek konsantrasyonlarında kasılma gözlenmiş; esomeprazol ve pantoprazol ise dokularda doza bağımlı gevşeme cevapları oluşturmuştur.

Bu çalışmada kullandığımız PPI'lerin konsantrasyonları klinik sınırlar içerisinde yer aldığından in vitro elde ettiğimiz sonuçların klinik önemi olduğu kanısındayız. Diğer in vitro çalışmalarda farklı olarak; umbilikal arterlerde yapılan bu çalışmada omeprazol düşük konsantrasyonlarda gevşeme, yüksek konsantrasyonlarında kasılma oluşturmuştur. Çeşitli çalışmalarda omeprazolün plazma konsantrasyonunun $1-5 \times 10^{-6}$ M olduğu yayınlanmıştır. Çalışmamızda yüksek konsantrasyonlarda (10^{-5} M – 10^{-4} M) omeprazol kullanımının oluşturduğu kasılmanın, in vivo ortamda gerçekleşmeyeceği düşünülmektedir

Çeşitli çalışmalarda farklı mekanizmalarından bahsedilmiş olup bizim çalışmamızda, PPI'lerin gevşetici etkisinde NO'un rolunun araştırılması için dokular L-NAME inkübe edilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Organ banyosuna L-NAME ilave edilmesi hem bazal tonus düzeyinde hem de 5-HT ile kasılma sonrası uygulanan omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolün umbilikal arter şeritleri üzerine olan etkilerini değiştirmemiştir. Bu sonuçlar umbilikal arterlerde PPI'lerin etkilerine NO'ın aracılık etmediğini göstermektedir.

Gebelerde sık kullanılan bir ilaç grubu olan PPI'lerin umbilikal damarlardaki gevşetici etki mekanizmasının belirlenmesi ve özellikle omeprazolün in vivo etkisinin değerlendirilmesi için daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *Bmj*. 2008, 336.7634: 2-3.
- Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. Proton pump inhibitors. *Drugs*. 1998, 56.3: 307-35.
- Robinson M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors—overview and clinical implications. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004, 20: 1-10.
- Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004, 19.6: 655-62.
- Wiesner A, Zwolińska-Wcisło M, Paśko P. Effect of Food and Dosing Regimen on Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors Therapy—A Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021, 18.7: 3527.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and liver*. 2017, 11.1: 27.
- Yeo M, Kwak MS, Kim DK, Chung IS, Moon BS, et al. The novel acid pump antagonists for anti-secretory actions with their peculiar applications beyond acid suppression. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2006, 38.1: 1-8.
- Sachs G, Shin JM, Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion. *Current gastroenterology reports*. 2010, 12.6: 437-47.
- Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. *Physiological reviews*. 2020, 100.2: 573-602.
- Alasmari IH, Saleh MMA, Alahmari MA, Asiri SM, Asiri AY. Proton Pump Inhibitors Awareness among Physicians and Pharmacists in Primary Healthcare Centres in Abha, Saudi Arabia. *Middle East Journal of Family Medicine*. 2021, 7.10: 80.
- Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H₂ K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *Journal of Biological Chemistry*. 1997, 272.36: 22438-46.
- Shin J, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Current gastroenterology reports*. 2008, 10.6: 528-34.
- Sachs G, Shin JM, Howden CW. The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006, 23: 2-8.
- Kearns GL, Winter HS. Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003, 37: 52-9.
- Warrington S., Baisley K, Boyce M, Tejura B, Morocutti A, et al. Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomeprazole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002, 16.7: 1301-07.
- Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003, 17.12: 1507-14.
- Nexium Product Monograph, Astra Zeneca Canada Inc. 2001, 28.
- Vanderhoff BT, Tahboub R. Inhibitor effect of omeprazole in isolated human myometrial smooth muscle. *Life Sciences*. 2001, 69.4: 435-42.
- Horn J. Relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors—focus on rabeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004, 20: 11-9.
- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2013, 19.1: 25.
- Choi SW, Han JM, Bae YJ, Lee YS, Cho YS, et al. Lessons from two cases of anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012, 37.5: 614-6.

- Lin CY, Wang CW, Hui CY, Chang YC, Yang CH, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: a clinical and in vitro T-cell reactivity study. *Allergy*. 2018, 73.1: 221-9.
- Tröger U, Reiche I, Jepsen MS, Huth C, Bode-Böger SM. Esomeprazole-induced rhabdomyolysis in a patient with heart failure. *Intensive care medicine*. 2010, 36.7: 1278-9.
- Dury S, Nardi J, Gozalo C, Lebargy F, Deslee G. Agranulocytosis induced by proton pump inhibitors. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012, 46.10: 859.
- Shimura S, Hamamoto N, Yoshino N, Kushiya Y, Fujishiro H, et al. Diarrhea caused by proton pump inhibitor administration: comparisons among lansoprazole, rabeprazole, and omeprazole. *Current therapeutic research*. 2012, 73.3: 112-20.
- Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2018, 24.2: 182.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014, 64.4: 558-56.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA internal medicine*. 2016, 176.2: 238-46.
- Stedman CAM, Barclay ML. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000, 14.8: 963-78.
- Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, Ducint D, Molimard M, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013, 106.12: 661-71.
- Chen J, Chen SY, Lian JJ, Zeng XQ, Luo TC. Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo—a systematic review. *Clinical cardiology*. 2013, 36.4: 184-9.
- Sabet S, McGhee JE. New Guidance on Cytochrome P450 2C19 Phenotype-based Use of Proton Pump Inhibitors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021, 72.5: 697-9.
- Haenisch B, vonHolt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2015, 265.5: 419-28.
- Gomm W, vonHolt K, Thomé F, Broich K, Maier W, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA neurology*. 2016, 73.4: 410-6.
- Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PloS one*. 2013, 8.3: e58837.
- Tseng HJ, Cheng CM, Tsai SJ. Proton Pump Inhibitor Exposure and Acute Myocardial Infarction Risk: A Nested Cohort Study. *Cardiovascular Toxicology*. 2021, 21.6: 444-50.
- Montenegro MF, Sundqvist ML, Larsen FJ, Zhuge Z, Carlström M, et al. Blood pressure-lowering effect of orally ingested nitrite is abolished by a proton pump inhibitor. *Hypertension*. 2017, 69.1: 23-31.
- Liu W, Baker SS, Trinidad J, Burlingame AL, Baker RD, et al. Inhibition of lysosomal enzyme activities by proton pump inhibitors. *Journal of gastroenterology*. 2013, 48.12: 1343-52.
- Khanna S, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM, Pardi DS. Gastric acid suppression and outcomes in *Clostridium difficile* infection: a population-based study. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier. 2012, 636-42.
- Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* Infections Following First Prescription for PPI: A Cohort Study Using Routine Data. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2013, 108.7: 1094-100.
- William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World journal of nephrology*. 2016, 5.2: 152.

- Bai JP, Hausman E, Lionberger R, Zhang X. Modeling and simulation of the effect of proton pump inhibitors on magnesium homeostasis. 1. Oral absorption of magnesium. *Molecular pharmaceutics*. 2012, 9.12: 3495-505.
- Hoorn EJ, van der Hoek J, Rob A, Kuipers EJ, Bolwerk C, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *American journal of kidney diseases*. 2010, 56.1: 112-6.
- Porter KM, Hoey L, Hughes CF, Ward M, Clements M, et al. Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2021, 114.4: 1286-94.
- Damodharan S, Ra GM, Sakthibalan M, Dakshinamoorthy K, Muraliswaran P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Irish Journal of Medical Science*. 2021, 190.3: 1213-7.
- Kirkpantur A, Altun B, Arıcı M, Turgan C. Proton pump inhibitor omeprazole use is associated with low bone mineral density in maintenance haemodialysis patients. *International journal of clinical practice*. 2009, 63.2: 261-8.
- Hussain MS, Mazumder T. Long-term use of proton pump inhibitors adversely affects minerals and vitamin metabolism, bone turnover, bone mass, and bone strength. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2021, 000010151520210203.
- Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut*. 2007, 56.9: 1291-5.
- Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Räisänen P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1998, 12.11: 1055-65.
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *The American journal of gastroenterology*. 2013, 108.12: 1854.
- Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2006, 101.4: 701-10.
- Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *American family physician*. 2007, 76.7: 1005-12.
- Mouly C, Chati R, Scotté M, Regimbeau JM. Therapeutic management of perforated gastroduodenal ulcer: literature review. *Journal of visceral surgery*. 2013, 150.5: 333-40.
- Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. 2012, 107.3: 345-60.
- Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J. Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005, 3.1: 39-48.
- Meyer A, Feraut M, Drouin J, Carbonnel F, Weill A. Drug use for gastrointestinal symptoms during pregnancy: A French nationwide study 2010–2018. *PloS one*. 2021, 16.1: e0245854.
- Varşa RG., Ciobanu AM, Cimpoca-Raptis BA, Gica C, Botezatu R, et al. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Romanian Journal of medical Practice*. 2021, 16.3: 78.
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, Van Tonningen MR, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005, 21.3: 269-75.
- Nava-Ocampo AA, Velázquez-Armenta EY, Han JY, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *Canadian family physician*. 2006, 52.7: 853-4.
- Li CM, Zhernakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusselaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2020, 51.4: 410-20.

- Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies*. 2021, 76.1: 13-21.
- Matok I, Levy A, Wiznitzer A, Uziel E, Koren G, et al. The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy. *Digestive diseases and sciences*. 2012, 57.3: 699-705.
- Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM. The role of magnesium in pregnancy and in fetal programming of adult diseases. *Biological Trace Element Research*. 2021, 199.10: 3647-57.
- Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, e al. Hypomagnesemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterology research and practice*. 2015, 2015: 827-33.
- Sun Y, Tan L, Neuman RI, Broekhuizen M, Schoenmakers S, et al. Megalin, Proton Pump Inhibitors and the Renin–Angiotensin System in Healthy and Pre-Eclamptic Placentas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, 22.14: 7407.
- Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Muto M, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2017, 69.3: 457-68.
- Saleh L, Samanta, R, Garrelds IM, van den Meiracker AH, Visser W, et al. Low soluble fms-like tyrosine kinase-1, endoglin, and endothelin-1 levels in women with confirmed or suspected preeclampsia using proton pump inhibitors. *Hypertension*. 2017, 70.3: 594-600.
- Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Kawasaki H, Kaneko K, et al. Esomeprazole During Pregnancy and Lactation: Esomeprazole Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and the Infant's Serum. *Breastfeeding Medicine*. 2020, 15.9: 598-601.
- Sarioğlu Y, Yıldırım S, Utkan T, Yıldırım MK, Uma S. Evidence of relaxant effect of omeprazole in rabbit corpus cavernosum in vitro. *Life sciences*. 2000, 66.15: 1411-21.
- Yenişehirli A, Onur R. Specific H⁺/K⁺-ATPase inhibitors decreased contractile responses of isolated rat vas deferens. *Pharmacological research*. 2006, 54.6: 397-405.
- Yıldırım K, Sarioğlu Y, Kaya T, Çetin A, Yıldırım S. Inhibitor effect of omeprazole in isolated human myometrial smooth muscle. *Life Sciences*. 2001, 69.4: 435-42.
- Terranova C, Petrella C, Improta G, Severini C, Signore F, et al. Relaxant effect of proton pump inhibitors on in vitro myometrium from pregnant women. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014, 52: 125-31.
- Spurway J, Logan P, Pak, S. The development, structure and blood flow within the umbilical cord with particular reference to the venous system. *Australasian journal of ultrasound in medicine*. 2012, 15.3: 97-102.
- Moshiri M, Zaidi SF, Robinson TJ, Bhargava P, Siebert JR, et al. Comprehensive imaging review of abnormalities of the umbilical cord. *Radiographics*. 2014, 34.1: 179-96.
- Predanic M. Sonographic assessment of the umbilical cord. *Donald School Basic Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014, 296.
- Dudiak CM, Salomon, CG, Posniak HV, Olson MC, Flisak ME. Sonography of the umbilical cord. *Radiographics*. 1995, 15.5: 1035-50.
- Mauro A, Buscemi M, Provenzano S, Gerbino A. Human umbilical cord expresses several vasoactive peptides involved in the local regulation of vascular tone: protein and gene expression of Orphanin, Oxytocin, ANP, eNOS and iNOS. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2011, 49.2: 211-18.
- Hülsemann M. Innervation of the umbilical vessels. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie*. 1971, 120.1: 137-50.
- Cai WQ, Dikranian K, Bodin P, Turmaine M, Burnstock G. Colocalization of vasoactive substances in the endothelial cells of human umbilical vessels. *Cell and tissue research*. 1993, 274.3: 533-8.

- Errasti AE, Velo MPR, Torres RM, Sardi SP, Rothlin RP. Characterization of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes mediating vasoconstriction in human umbilical vein. *British journal of pharmacology*. 1999, 126.2: 437.
- Kayaalp O. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt 13. Baskı Pelikan Yayıncılık. 2012.
- Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*. 2012, 33.7: 829-837.
- Adaramoye OA., Nwosu IO, Farombi EO. Sub-acute effect of NG-nitro-L-arginine methyl-ester (L-NAME) on biochemical indices in rats: protective effects of Kolaviron and extract of *Curcuma longa* L. *Pharmacognosy Research*. 2012, 4.3: 127.
- Rhoden KJ. Inhibition of vascular smooth muscle tone by the H⁺, K⁺-ATPase inhibitor SCH 28080. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2000, 52.7: 857-62.
- Okabe S, Amagase K, Fujita H, Iwata K, Satake N, et al. Vasoinhibitory effect of leminoprazole, a H⁺, K⁺ (+)-ATPase inhibitor, on rat aortic rings. *General pharmacology*. 1996, 27.1: 117-21.
- Naseri E, Yenişehirli A. Proton pump inhibitors omeprazole and lansoprazole induce relaxation of isolated human arteries. *European journal of pharmacology*. 2006, 531.1-3: 226-31.
- Kelicen P, Pekiner C, Sarioğlu Y, Uma S. Omeprazole-induced relaxation in rat aorta is partly dependent on endothelium. *Pharmacological research*. 2002, 46.4: 321-3.
- Ghebremariam YT, Le Pendu P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013, 128.8: 845-53.
- Kamiya C, Odagiri K, Hakamata A, Sakurada R, Inui N, et al. Omeprazole suppresses endothelial calcium response and eNOS Ser1177 phosphorylation in porcine aortic endothelial cells. *Molecular Biology Reports*. 2021, 48.7: 5503-11.
- Hsin IF, Hsu SJ, Chuang CL, Huo TI, Huang HC, et al. The effects of proton pump inhibitor on hepatic vascular responsiveness and hemodynamics in cirrhotic rats. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018, 81.7: 585-92.
- Andersson T, Weidolf L. Stereoselective disposition of proton pump inhibitors. *Clinical Drug Investigation*. 2008, 28.5: 263-279.
- Hove KD, Brøns C, Færch K, Lund SS, Petersen JS, et al. Effects of 12 weeks' treatment with a proton pump inhibitor on insulin secretion, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind prospective placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2013, 56.1: 22-30.
- Hammoda M. Comparative study between pantoprazole and ranitidine on some cardiovascular preparations. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012, 46.2: 115-37.
- Yurtsever AS., Pektaş M, Özkur M, Ün I, Erenmemişoğlu A, Büyükaşar K. Proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole induce relaxation in the rat lower oesophageal sphincter. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011, 63.10: 1295-300.
- Welsh C, Kasirer MY, Pan J, Shifrin Y, Belik J. Pantoprazole decreases gastroesophageal muscle tone in newborn rats via rho-kinase inhibition. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014, 307.3: 390-6.

8.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ethem Tuğşad	Soyadı	Öz
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
E-mail		Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Anadolu Ünivesitesi	2016
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi	2022

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczacı	Konya Şehir Hastanesi	2020 – Devam ediyor
Eczacı	Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2017 – 2020

Yabancı Dil	İngilizce
--------------------	-----------

9. EKLER

9.1. Etik Kurul Onayı

T.C. NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI	
Toplantı Sayısı:103	Toplantı Tarihi: 21 Şubat 2020
Karar Savısı:2020/2336:Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN' in "Proton Pompa inhibitörü ilaçların umbilikal arter üzerine etkileri" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 17.02.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Eczacı Ethem Tuğşad ÖZ' ün yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN' in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir. Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir. Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Ayşe S. ŞAHİN Yardımcı Araştırmacı: Eczacı Ethem Tuğşad ÖZ	

ASLI GİBİDİR

21.02.2020

Ömer KONDU

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri

9.2 Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Onayı



T.C.
KONYA VALİLİĞİ
Konya İl Sağlık Müdürlüğü
Konya Şehir Hastanesi



Sayı: 34028083-799

02.09.2021

Konu: Eylül Ayı TUEK Toplantısı

TIPTA UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD'da Prof.Dr.Ayşe Saide ŞAHİN'in proje sorumlusu, Hastanemizde Eczacı Ethem Tuğşad ÖZ'ün yardımcı araştırmacı olduğu "Proton Pompa İnhibitörü (PPI) İlaçların Umbilikal Arter Üzerine Etkileri" başlıklı Eczacı Ethem Tuğşad ÖZ'ün yüksek lisans tez çalışmasının hastanemizde yapılmasının uygun olduğuna (02.09.2021 tarih ve 09-43 no'lu karar gereği) oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim GÜNEY
Hastane Başhekimi