



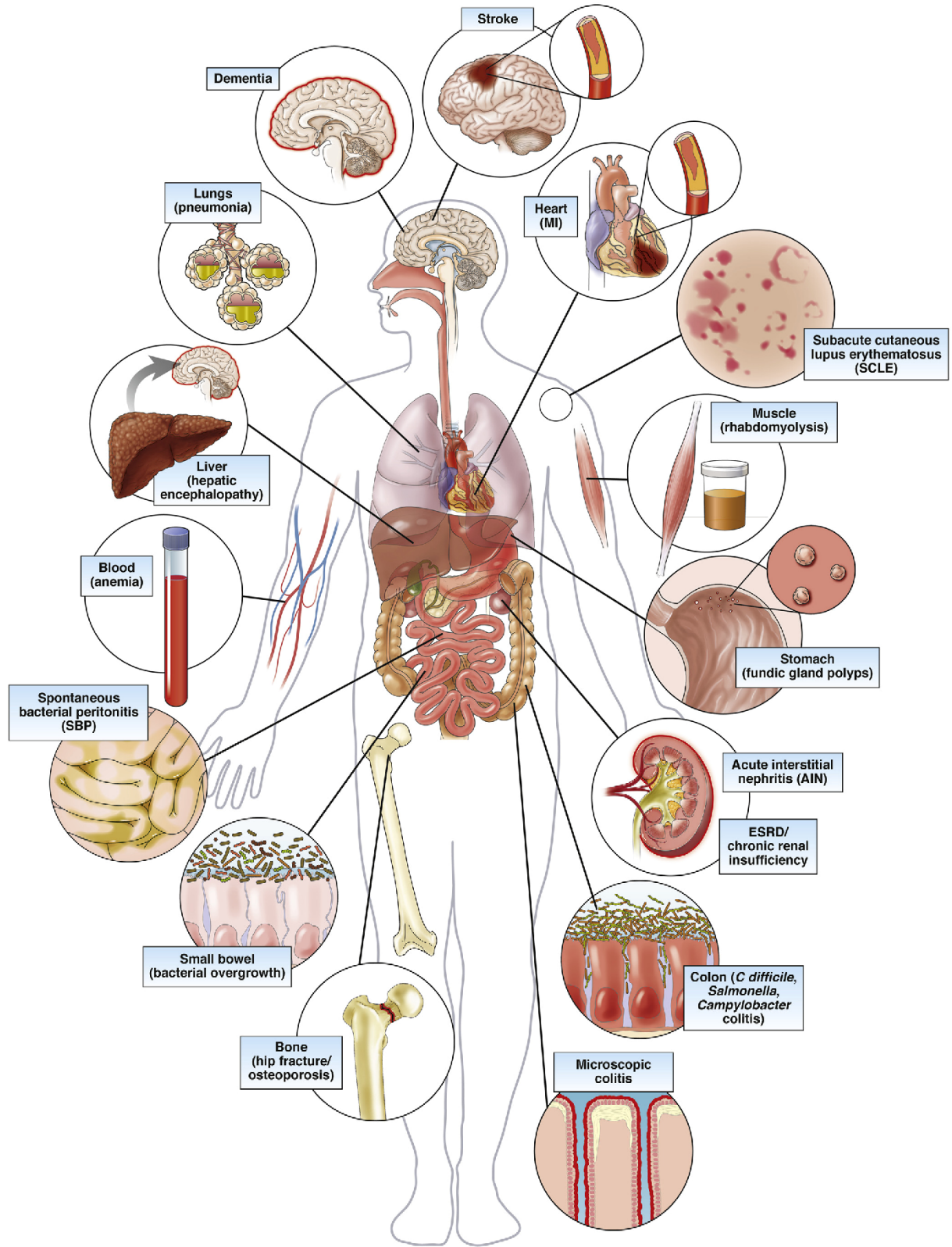
Proton pompa inhibitörleri (PPI) en sık reçete edilen ilaçlardan olup, H⁺K⁺-ATPaz pompasının inhibisyonu ile gastrik asit sekresyonunu engelleyerek mide hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Hastaneye başvuran dahili branşlardaki hastaların %44.9'una cerrahi hastaların %23.3'üne reçete edilmektedir. Bununla birlikte, reçetesiz kullanımı ile ilgili elde veri bulunmamaktadır

İlk piyasalara çıktığı 1989 tarihinden sonra ilk kez 1996 yılında olmak üzere PPI bağlı nadir hiper sensitivite reaksiyonları ve çeşitli anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir

PPI bağlı advers ilaç reaksiyon sıklığı %0.37 (1989 -2017-USA). (Bu reaksiyonların %17 hipersensitivite reaksiyonları %0.24 (131 vaka) anafilaktik reaksiyonlarıdır)

(<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>)



Vaezi et al, Gastroenterology 2017; 153: 35

İtalya farmakovijilans kayıtlarına göre advers ilaç reaksiyon sıklığı %0.86 (2008-IT). Hipersensitivite reaksiyonları nadir.

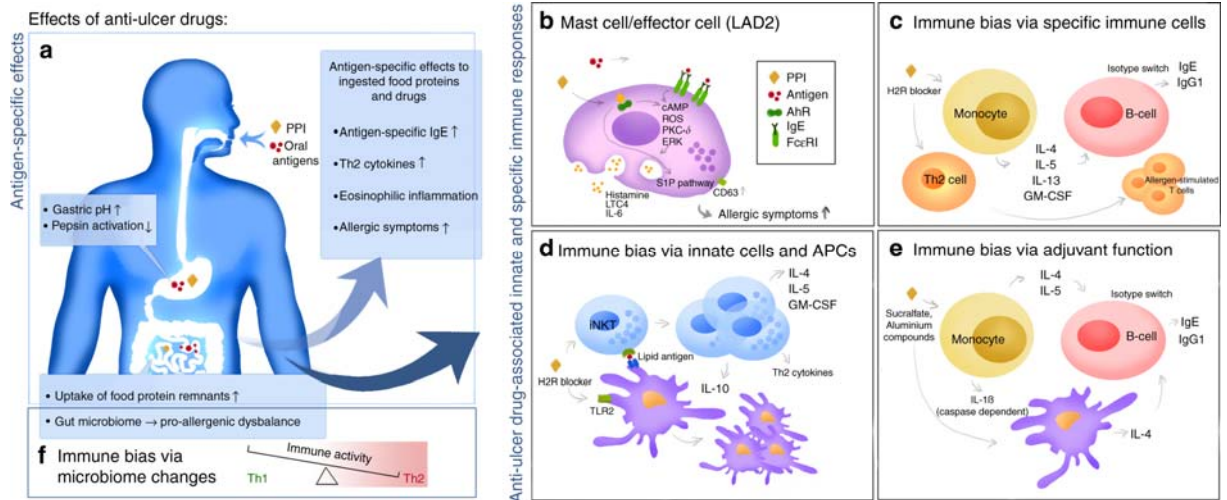
Yapılan çeşitli araştırmalarda prevalansları; (artmış kullanımları ile birlikte) yıllara göre artış göstermektedir.

Reaksiyonlar birinci sıklıkla Omeprazole, ikinci sıklıkla Lansoprazole karşı bildirilmiştir. Son yıllarda yeni çalışmalarda Pantoprazole bağlı reaksiyon sıklığı dikkat çekmektedir.

PPI'lara karşı aşırı duyarlılık; bu ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle yaşamı tehdit edici reaksiyonların sıklığı, ppi aşırı duyarlılığını önemli bir sorun haline getirmektedir

PPI ilaçların immün sistem üzerine etkileri aşağıdaki gibidir;

- İnterselüler adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak nötrofil işlevlerini azaltırlar
- Lizozomal enzimleri inhibe ederek enfeksiyon ve/veya tümör immün defansını zayıflatır
- Gastrik mukozada Th1 ve Th2 yollarının down regülasyonu ile proinflamatuvar mediatörlerden IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerini azaltırlar
- STAT-6 üzerinden IL-4 ve IL-13 sinyallerini azaltıp, eotaxin-3, IL-13, IL-5 mRNA ekspresyonunu belirgin olarak azaltır



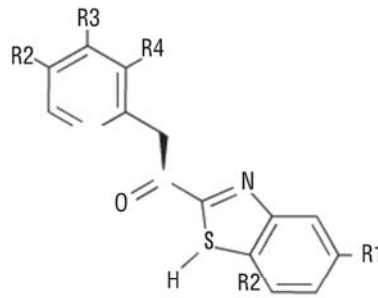
Allerjenik gıdaların sindirilememesi, epitel bariyer fonksiyon kaybı ve mikrobiyom değişiklikleri nedeniyle oluşabilecek allerjik reaksiyonlar ile ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalar vardır;

- Başlandığında gıda spesifik IgE değerlerinde artma bırakıldığında azalma görülüyor
- Gebelikte kullanımı hem anne hem bebeği açısından gıda duyarlanma olasılığını artırıyor
- Ayrıca ilaç metabolizmasına etkisiyle ilaca bağlı gelişen allerjik reaksiyon risklerini de arttırmaktadır.

Deri testleri PPI akut reaksiyonların tanısında yararlıdır (yüksek özgüllük ve düşük duyarlılık) Önceki araştırma ve vaka raporları PPI arasında moleküler yapılarındaki farklılıklara bağlı olarak değişken çapraz reaksiyon paternleri olduğunu göstermektedir

Bunlar;

1. Tüm gruba aşırı duyarlılığı olanlar. Bütün PPI allerjisi olanlar
2. Patern A: Omeprazole, esomeprazole ve pantoprazole aşırı duyarlılığı olanlar. (lansoprazole ve rabeprazolü tolere edenler)
3. Patern B: Lansoprazol ve rabeprazole aşırı duyarlılığı olanlar (omeprazol, esomeprazol ve pantoprazolü tolere edenler)
4. Patern C: Seçici tek PPI aşırı duyarlı olanlar (Diğer PPI tolere edenler)



	R1	R2	R3	R4
Omeprazole	-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
Lansoprazole	-	-	-OCH ₂ -CF ₃	-CH ₃
Pantoprazole	-OCF ₂ H	-	-OCH ₃	-OCH ₃
Rabeprazole	-	-	-O(CH ₂) ₃ -OCH ₃	-CH ₃
Esomeprazole	-OCH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃

Figure. Proton pump inhibitor (PPI) structure: the common structure of the PPIs is shown in the figure and the different lateral chains in the table.

J Investig Allergol Clin Immunol 2010; Vol. 20(2): 157-161

A, B, C patternle ilgili olarak PPI arasındaki muhtemel çapraz reaksiyonların farkında olunmalı; Bununla birlikte, güvenli ve alternatif bir PPI belirlemek için ayrıntılı allerji tanısıal yaklaşımı ile tespit edilebilir.

Bu tanısal yaklaşımda;

- Sağlıklı kontrollerle tespit edilen irrite edici olmayan deri test konsantrasyonları kullanılmaktadır.
- Deri test solüsyonları aşağıdaki ilaçların, oral formdaki ticari preparatların dilüsyonları ile hazırlanmalıdır; Omeprazol kapsül (20 mg), Lansoprazol kapsül (30 mg), Pantoprazol tablet (40 mg), Rabeprazol tablet (20 mg) ve Esomeprazol tablet (20 mg)

- Deri prick testi için enjektabl preparatlar, ticari formların 1/10 ve 1/1 dilüsyonları ile Omeprazol (4 mg/mL), Pantoprazol (4 mg/mL) ve Esomeprazol (8 mg/mL), birlikte pozitif (histamin 0.01%) ve negatif (saline 0.9%) kontrollerle hazırlanmalıdır.
 - Deri testleri için ilaçların ticari formdaki tablet ve mikropellet kapsüller bir havanda öğütülmeli 1 mL %0.9 NaCl eklenerek solüsyon hazırlanmalıdır.
 - Deri prick testleri ön kola uygulanmalı ve uygulandıktan 20 dakika sonra okunmalıdır.
 - Negatif kontrole göre 3 mm ve üzeri endürasyon pozitif olarak değerlendirilmelidir.
 - Eğer deri prick testleri negatif ise, intradermal testler; Omeprazol (4 mg/mL), Pantoprazol (4 mg/mL) ve Esomeprazol (8 mg/mL) enjektabl formda 1/1,000, 1/100, ve 1/10 dilüsyonlarla hazırlanmalı, 0.03 ml of test solüsyonları ile bleb oluşturacak şekilde intradermal uygulanmalı oluşan blep çapı ölçülmelidir. Testten 15 dakika sonra test yeri okunduğunda önceki çapa göre en az 3 mm ve üzeri eritem ve indürasyon çap artışı pozitif olarak değerlendirilmelidir.
 - Test negatif olan deri testlerinden sonra alternatif ilaç bulmaya yönelik tek-kör, plasebo-kontrollü, oral provokasyon testleri yapılmalıdır. Bu testlerde , Omeprazol kapsül (5, 10 ve 20 mg), Lansoprazol kapsül (7.5, 15 ve 30 mg), Pantoprazol tablet (5, 10 ve 20 mg), Rabeprazol tablet (5, 10 ve 20 mg) ve Esomeprazole tablet (5, 10 ve 20 mg) farklı günlerde 30-dakika aralıklarla verilmeli, tam doza ulaşınca ya da ilaç reaksiyonu düşündüren bulgular ortaya çıkana kadar doz artışı yapıp test tamamlanmalıdır. Test esnasında ortaya çıkacak klinik bulgulardan(ürtiker, anjioödem, bronkospazm, veya diğer objektif bulgular görüldüğünde test pozitif kabul edilmelidir.
- . Tüm gruba aşırı duyarlı olanlarda alternatif tedavilerden H2 receptör blokörleri tercih edilmelidir.

Jordakieva G, Kundi M, Untersmayr E, Pali-Schöll I, Reichardt B, Jensen-Jarolim E. Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. *Nat Commun.* 2019 Jul 30;10(1):3298. doi: 10.1038/s41467-019-10914-6. PMID: 31363098; PMCID: PMC6667461.