

Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının Toplumda Gelişen Pnömoni Sıklığı ve Seyrine Etkisi

The Effect of Proton-Pump Inhibitors on the Frequency and the Course of the Community Acquired Pneumonia

Evrım Eylem Akpınar¹, Derya Hoşgün¹, Derya Öztuna², Esen Sayın¹, Esra Büyük¹, Meral Gülhan¹

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Amaç: Proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrointestinal hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış en önde gelen ilaçlardır. Bu ilaçların etkinliği, gereğinden fazla kullanılmalarına ve buna bağlı potansiyel risklere yol açmaktadır. Bu çalışmada kliniğimize yatan toplumda gelişen pnömoni (TGP) hastalarında, PPI kullanım oranlarını ve PPI kullanımının pnömoninin seyrine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Hastanemiz göğüs hastalıkları kliniğinde pnömoni tanısıyla yatırılan hastalar, PPI kullanımı açısından sorgulandı. Halen kullanmakta olan, son 3 ay içinde kullanmış olan, hiç kullanmamış olanlar kaydedildi. PPI kullanım oranları ve PPI kullanımının, tedavi süresi, hastanede yatış süresi, klinik düzelleme, radyolojik düzelleme, komplikasyon gelişimi, yoğun bakım gereksinimi ve mortalite üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 68 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 70,7±12,5 idi. PPI kullanım oranları (halen kullanan, daha önce kullanmış ve hiç kullanmamış) sırasıyla %39, %11,8, %48,5 idi. Halen PPI kullanmakta olan hastalarda tedavi süresi, hastanede yatış süresi, klinik ve radyolojik iyileşme süresi hiç kullanmamışlara göre daha uzun bulundu (sırasıyla p=0,008, p=0,024, p=0,007, p=0,016). Komplikasyon oranı halen kullanmakta olan hastalarda hiç kullanmamışlara göre daha yüksek orandıydı (%14,8'e karşı %6,1).

Sonuç: TGP'li hastaların %39'u halen PPI kullanmaktaydı. Bu hasta grubunda pnömoni daha ağır seyretmektedir. TGP sıklığını ve morbiditesini azaltmak için PPI'ların gereksiz kullanımından sakınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Toplumda gelişen pnömoni, proton pompa inhibitörü, seyir

ABSTRACT

Objective: Proton pump inhibitors (PPIs) are the primary drugs with proven efficacy in gastrointestinal diseases. The effectiveness of these drugs causes unnecessary use and potential risks. The aim of the study was to evaluate the rates of PPI use and its effect on the course of the disease in patients with community acquired pneumonia (CAP).

Methods: The patients who were hospitalized due to pneumonia were asked about the use of PPIs, whether they were a current user, user in the last 3 months or never used. The rates of PPI use and the effect of PPI use on clinical and radiological improvement, duration of treatment and hospitalization, development of complication, need of intensive care unit and mortality were evaluated.

Results: Sixty-eight patients were included in the study. The mean age of patients was 70.7±12.5 years. The rates of PPI use (current use, use in 3 months and never used) were as follows: 39%, 11.8% and 48.5% respectively. The duration of treatment and hospitalization, duration of clinical and radiological improvement were found longer in patients who were using PPI currently compared to never used (respectively; p=0.08, p=0.024, p=0.007, p=0.016). The rate of complications was higher in the current users than never users (14.8% vs 6.1%).

Conclusion: Thirty-nine percent of the patients with CAP were using PPI currently. The course of pneumonia was more severe in this group. The unnecessary use of PPIs should be avoided in order to decrease the incidence and morbidity of CAP.

Keywords: Community-acquired pneumonia, proton-pump inhibitor, course

Alındığı tarih / Received date: 21.11.2012; Kabul tarihi / Accepted date: 15.03.2013 Çevrimiçi yayın tarihi / Available online date: 20.09.2013

Yazışma adresi / Address for correspondence: Derya Hoşgün, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Mevlana Bulvarı, Konya Yolu No:86-88 06520 Balgat, Ankara, Türkiye; E-posta: deryahosgün@gmail.com

© Telif hakkı 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013; 15(3):169-172 • DOI: 10.5152/solunum.2013.033

Makalelerin tam metinlerine www.solunum.org.tr/dergi adresinden ulaşabilirsiniz. • Available online at www.solunum.org.tr/dergi

GİRİŞ

Tedavi ve aşılamadaki yeni gelişmelere rağmen toplumda gelişen pnömoni (TGP) dünyada halen en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir (1). TGP, enfeksiyon ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerindedir. Pnömoni olguların %20-40'ında hospitalizasyon gerekir ve bunların da %5-10'u yoğun bakım ünitesine yatırılır. TGP nedeniyle ayaktan tedavi edilen hastalarda mortalite düşük iken (%1) hospitalize edilen hastalardaki mortalite oranları %30'lara varabilmektedir (2).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik asit salgısını azaltmada 1980'li yıllardan beri kullanılan potent ilaçlardır. Antiasitler ve H2 reseptör blokörleri, PPI kadar etkin olmasa da bazı hastalarda alternatif olabilecek ilaçlardır. Günümüzde bu ilaç grubunun endikasyon dışı kullanımına sık rastlanmaktadır. Khara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 500 hasta dosyası incelenmiş ve bunların %46'sında endikasyon dışı kullanım saptanmıştır (3). PPI'nin uzun dönem kullanımlarında çeşitli yan etkilerin ortaya çıkabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Bu çalışmalarda, PPI kullanımı ile TGP insidansının arttığı saptanmıştır. PPI kullanımı ile TGP insidansı arasındaki bu ilişki, muhtemelen gastrik asit supresyonuna bağlı üst gastrointestinal sistemde artan bakteriyel kolonizasyondur (4,5).

Çalışmamızda, kliniğimize yatan TGP'li hastalarda PPI kullanım oranını değerlendirmeyi ve PPI kullanımının pnömoninin seyrine etkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Etik kurul onayı sonrası, hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde, Ocak 2011 - Haziran 2012 tarihleri arasında TGP tanısıyla yatırılarak izlenen hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Antibiyotik tedavisi başlamadan önce hemogram, biyokimya, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon değerlendirmesi için kan örneği alındı. CRP düzeyleri Roche COBAS INTEGRA® 400 plus analyzer (Germany, 2009) cihazı kullanılarak "automatic calorimetric assay" yöntemi ile ölçüldü, >5 mcg/dL yüksek kabul edildi. Oksijen satürasyonu pulse oksimetre (Rossmax® pulse oximeter, Taiwan) ile ölçüldü. Hastalar CURB-65 ve Pnömoni ağırlık skoruna (PSI) göre gruplandırıldı. Antibiyotik tedavisi Ulusal Rehber göre ampirik olarak başlandı (2). Hastalar PPI kullanımı açısından sorgulandı ve halen kullanmakta olan, son 3 ay içinde kullanmış olan, hiç kullanmamış olan şeklinde kaydedildi. Klinik düzelme, genel durumda düzelme, takipne, taşikardi, hipokside düzelme, ateş, lökositozda, CRP'de düşüş izlenmesi olarak tanımlandı (2). Hastalara yatış sırasında 3. günde, 7 ve 10. günde PA-akciğer grafisi çekti. Başlangıca göre infiltrasyonda veya konsolidasyonda gerileme izlenmesi radyolojik düzelme olarak tanımlandı. Hastalar tedavi başlangıcından itibaren 4. ve 6. haftalarda kontrole çağrılarak hemogram, sedim, CRP değerleri ve PA-akciğer grafisi ile değerlendirildi. Tedavi süresi, komplikasyon gelişimi, mortalite kaydedildi. Hastalarda PPI kullanım oranları ve PPI kullanımının, tedavi süresi, klinik düzelme, radyolojik düzelme, kompli-

kasyon gelişimi, yoğun bakım gereksinimi ve mortalite üzerine etkisi değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı ölçüt olarak; ölçümle elde edilen değişkenlerde ortalamaya±standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)], sayımla elde edilen değişkenlerde frekans (%) kullanılmıştır. Kategorik verilerde bağımsız grup karşılaştırmasında ki-kare testi, ölçümle elde edilen verilerde bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda farklılık bulunursa farklılığı yaratan grup/grupları belirlemek için post-hoc testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir p değeri bulunduğu, eş zamanlı olarak çoklu karşılaştırma testleri Conover (1980) tarafından önerildiği biçimde gerçekleştirilmiştir (6). p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 33 kadın (%48,5), 35 erkek (%51,5) 68 hasta alındı. Yaş ortalaması (±standart sapma) 70,7±12,5 yıldır. Hastaların 27'si (%39,7) halen PPI kullanıyordu, 33'ü (%48,5) hiç PPI kullanmamıştı, 8'i ise (%11,8) daha önce PPI kullanmıştı. **Tablo 1**'de hastaların demografik özellikleri, PPI kullanım ve

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, CURB-65, PSI* ve PPI** kullanım oranları

| Parametre | Değer n (%) |
|--|-------------------|
| Yaş ortalaması (±standart sapma) [min-max] | 70,7±12,5 [20-96] |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 33 (%48,5) |
| Erkek | 35 (%51,5) |
| CURB-65 | |
| Grup1 | 26 (%38,2) |
| Grup2 | 33 (%48,5) |
| Grup3 | 9 (%13,2) |
| PSI | |
| Evre 1 | 11 (%16) |
| Evre 2 | 28 (%41) |
| Evre 3 | 10 (%14,7) |
| Evre 4 | 15 (%22) |
| Evre 5 | 4 (%5,8) |
| PPI Kullanımı | |
| Halen kullanıyor | 27 (%39,7) |
| Hiç kullanmamış | 33 (%48,5) |
| Daha önce kullanmış | 8 (%11,8) |

CURB-65: Confusion Urea Respiratory Rate Blood pressure -65

PSI: Pnömoni ağırlık indeksi

PPI: Proton pompa inhibitörü

CURB-65, PSI dağılım oranları gösterilmiştir. Halen PPI kullanan hastalarla hiç kullanmamış olanların yaş ortalaması, CURB-65 dağılımı benzerdi (sırasıyla $p=0,138$, $p=1,000$). Halen PPI kullanmakta olan hastalarda PSI, hiç kullanmayanlara göre daha yüksekti ($p=0,045$). Pnömoninin radyolojik bulguları açısından halen PPI kullanan grupta, hiç kullanmamış grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Halen PPI kullanan hastalarda ortalama klinik düzelme süresi 5,7 gün iken, hiç kullanmamış olan grupta 3,09 gün saptandı. Klinik düzelme PPI kullanan hastalarda daha geçti ($p=0,007$). Radyolojik iyileşme süresi halen PPI kullanmakta olan grupta 8,4 gün iken, hiç kullanmamış olan grupta 5,7 gündü. Proton pompa inhibitörü kullanmayan grupta radyolojik iyileşme süresi daha kısa saptandı ($p=0,016$). Tedavi süresi açısından bakıldığında PPI kullanmayan grupta ortalama süre 9,2 gün iken, halen kullanan grupta 12,8 gündü. PPI kullanmayan grupta tedavi süresi daha kısaydı ($p=0,008$). Hastanede yatış süresi PPI kullanmayan hastalarda PPI kullanan gruba göre daha kısaydı ($p=0,024$). **Tablo 2'**de halen PPI kullanmakta olan ve hiç kullanmamış hastaların yaş ortalaması, klinik ve radyolojik özellikleri gösterilmiştir. Son üç ay içinde PPI kullanan grupta klinik düzelme 3,88, radyolojik düzelme 5, tedavi süresi 8,88 ve hastanede yatış süresi 6,13 gün olarak saptandı. İstatiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,08$).

Halen PPI kullanan 27 hastanın 4'ünde (%14,8), hiç kullanmayan 33 hastanın 2'sinde (%6,1) parapnömonik efüzyon saptandı.

Toplam 68 hastanın biri hiç kullanmayan grupta diğeri halen kullanan grupta olmak üzere 2 exitus gelişti.

Altmış sekiz hastanın 3'ünde yoğun bakım yatışı oldu. Bunun 2'si halen kullanan, 1'i hiç kullanmayan grupta idi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda; TGP'li hastalarda PPI kullanımı yaklaşık %50 (Halen kullanan grupta; %39, daha önce kullanmış grupta; %11,8) oranındaydı. Halen PPI kullanmakta olan hastalarla hiç kullanmamış olan hastalar benzer yaş grubundaki hastalardı. Halen PPI kullanmakta olan hastalarda pnömoni ağırlık indeksi daha yüksekti. Radyolojik özellikler ve CURB-65 dağılımı açısından fark izlenmedi. Halen PPI kullanmakta olan grupta kullanmayanlara göre klinik, radyolojik düzelme daha geç, tedavi süresi daha uzun, komplikasyon gelişme oranı daha yüksek bulunurken, mortalite açısından fark izlenmedi.

Lahenji ve ark. (5) populasyon temelli cohort çalışmalarında PPI kullananların %2,45'inde TGP geliştiğini saptamışlardır ve pnömoni gelişme riskinin PPI kullanımının erken dönemlerinde arttığı (0-7 günler), uzun dönem kullanımında ise azaldığını ileri sürmüşlerdir. Sarkar ve ark. (7) yaptığı çalışmada, devamlı PPI kullanımı ile TGP arasında ilişki olmadığı, PPI kullanımının ilk birkaç gününde özellikle ilk 48 saatde riskin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Gülmez ve ark. (4) çalışmasında, PPI kullanımının ilk 7 gününde TGP riskinin belirgin olarak arttığı, 3 ay önce başlayan ve halen kullanmakta olan grupta bu oranın azaldığı bildirilmiştir. Bir metaanalizde PPI başlangıç zamanı 7 günden kısa olanlarda, 30 gün ve 30-180 gün olanlara göre TGP riskinin belirgin olarak

Tablo 2. Gruplara göre CURB-65, PSI, radyolojik özellikler ve tedavi, klinik, radyolojik iyileşme, hastanede yatış süreleri

| PPI | Halen kullanan | Hiç kullanmamış | p |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------|
| n | 27 | 33 | |
| Yaş | 73,03±8,05 | 68,24±15,96 | 0,138 |
| CURB-65 (n%) | | | |
| <2 | 11 (40,7) | 13 (39,4) | 1,000 |
| ≥2 | 16 (59,3) | 20 (60,6) | |
| PSI (n%) | | | |
| <3 | 11 (40,7) | 16 (59,3) | 0,045 |
| ≥3 | 22 (66,7) | 11 (33,3) | |
| İnfiltrasyon (n%) | | | |
| Unilateral | 21 (77,8) | 28(84,8) | 0,520 |
| Bilateral | 6 (22,2) | 5 (15,2) | |
| Plevral efüzyon | | | |
| Var | 4 (14,8) | 2 (6,1) | 0,097 |
| Yok | 23 (85,2) | 33 (93,9) | |
| Klinik düzelme (gün) | 5,78±5,06 [3 (0-25)] | 3,09±1,01 [3 (0-7)] | 0,007 |
| Radyolojik düzelme (gün) | 8,44±4,95 [7 (0-25)] | 5,73±3,43 [5 (0-17)] | 0,016 |
| Tedavi süresi (gün) | 12,89±5,56 [14 (4-32)] | 9,27±3,68 [8 (1-17)] | 0,008 |
| Hastanede yatış süresi (gün) | 9,59±5,21 [7 (3-25)] | 6,7±4,10 [7 (0-23)] | 0,024 |

PPI: Proton pompa inhibitörü

CURB-65: Confusion Urea Respiratory Rate Blood pressure -65

PSI: Pnömoni ağırlık indeksi

arttığı saptanmıştır (8). Giuliano ve ark. (9) yaptığı metaanalizde yüksek doz ve devamlı PPI kullanımının düşük doz ve bir aydan kısa süreli kullanıma göre TGP riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Literatürdeki çalışmalar ve metanalizler genelde populasyon veri tabanlı çalışmalardır. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalara göre olgu sayısı azdır. Çalışmamızda halen PPI kullanmakta olan grupta, ne zaman bu ilaca başlanıldığı, hangi dozda ve ne kadar süre ile kullanıldığı ve daha önce kullanan grupta, hangi dozda kullanıldığı, ne zaman kesildiği sorgulanmamıştır. Ancak TGP'li hastalardan oluşan çalışma popülasyonumuzun yarısının daha önce PPI kullanmış veya halen kullanmakta olan hastalardan oluşması dikkat çekiciydi.

Gastrik asid gastrointestinal sistemde patojen mikroorganizmalara karşı önemli bir bariyerdir. Gastrik asit pH artımı ile bu bariyer bozulmaktadır (5). PPI kullanımı ile alkolden asetaldehit üretilerek, intragastrik aerobik bakterilerin arttığı saptanmıştır. Artmış bakteriyel kolonizasyonun orofarenkse, buradan mikroaspirasyonlarla akciğerde kolonize olmasıyla TGP insidansının arttığı öne sürülmüştür. Bu hipotezin kanıtı olarak bu hastalarda bronkoalveoler lavajdaki kültürler sunulmuştur (10). PPI kullanımı ile lökosit, sitotoksik T-lenfositler ve natural killer hücrelerin aktivitesinde değişiklik olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (11-13). Ventilator ilişkili pnömoni ve PPI kullanımı ile ilgili bir

çalışmada pnömöni gelişmeden önce, intragastrik alkali pH'de gram negatif kolonizasyonun geliştiği belirlenmiştir (14). Bunun aksine, Mejivis ve arkadaşlarının (15) TGP'li hastalarda, PPI kullanımı ve mikrobiyolojik değerlendirme ile ilgili çalışmalarında, pnömöni olguların sadece 5'inde gastrik bakteriler saptanmıştır. Yine bu çalışmada tanımlanan bu 5 olgunun 2'si devamlı PPI kullanan, 3'ü kullanmayan grupta olduğu bildirilmiştir.

Literatürde TGP'li PPI kullanan hastaların mikrobiyolojik değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, gastrik bakterilerinin pnömöni üzerine etkileri çelişkilidir. Bizim çalışmamızda hastalar etkenin izolasyonu için tetkik edilmese de PPI kullanan grupta kullanmayan ve daha önce kullanmış gruba göre pnömöninin daha ağır seyretmesi (klinik, radyolojik düzelme, hastanede yatış ve tedavi süresinin uzun olması) PPI kullanımının TGP'den sorumlu etkeni olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir.

Literatürdeki PPI kullanan olgularda, TGP'nin yaşla ilişkisi çelişkilidir. Bazı çalışmalarda PPI kullanımı ile 60 yaş üstü riskin arttığı belirtilirken, bazı çalışmalarda ise yaşla ilişki saptanmamıştır (4,7,16). Bizim çalışmamızda halen PPI kullanan grupla, hiç kullanmamış grubun yaş ortalaması benzerdi. Her iki grupta da yaş ortalaması 65'in üzerindeydi.

SONUÇ

Çalışmamızda TGP'li hastalarda halen PPI kullanmakta olanların oranı oldukça yüksek (%39) ve PPI kullanmakta olan hastalarda kullanmayanlara göre komplikasyon oranı, PSI daha yüksek, hastanede yatış süresi, klinik ve radyolojik iyileşme süresi daha uzun bulunmuş olup PPI'ların gereksiz kullanımından sakınılması gerektiği düşünülmüştür. TGP'li hastalarda PPI kullanımının pnömöni gelişimi ve seyri üzerine etkisini değerlendirmek için daha geniş popülasyonları içeren, pnömöni etkenin de izole edileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ufuk Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - E.E.A.; Tasarım - E.E.A., D.H.; Denetleme - M.G.; Kaynaklar - E.E.A., D.H.; Malzemeler - E.S., E.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.S., E.B.; Analiz ve/veya yorum - D.Ö., D.H., E.E.A.; Literatür taraması - D.H.; Yazıyı yazan - D.H.; Eleştirel inceleme - E.E.A.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ufuk University.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions

Concept - E.E.A.; Design - E.E.A., D.H.; Supervision - M.G.; Funding - E.E.A., D.H.; Materials - E.S., E.B.; Data Collection and/or Processing - E.S., E.B.; Analysis and/or Interpretation - D.Ö., D.H., E.E.A.; Literature Review - D.H.; Writing - D.H.; Critical Review - E.E.A.

KAYNAKLAR

1. Ma HM, Tang WH, Woo J. Predictors of in-hospital mortality of older patients admitted for community-acquired pneumonia. *Age Ageing* 2011; 40: 736-41. [CrossRef]
2. Çilli A. Toplumda Gelişen Pnömonilerin Epidemiyolojisi ve Etyolojisi. *Toplumda Gelişen Pnömoni Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri* 2011; 4: 1-10.
3. Khara HS, Pitchumoni CS. Proton Pump Inhibitors: A Better Prescription is Needed. *J Clin Gastroenterol* 2009; 6: 597-8. [CrossRef]
4. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-5. [CrossRef]
5. Laheiji RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60. [CrossRef]
6. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, Chapter 5, Section 5.2, 1980, p.229-39.
7. Sarkar M, Hennessy S, Yang Yu Xiao. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk For Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-8. [CrossRef]
8. Eom SC, Jeon YC, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 22: 183.
9. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 337-44. [CrossRef]
10. Thomson Alan BR, Michel DS, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2323-30. [CrossRef]
11. Scaringi L, Cornacchione P, Fettucciari K, Rosati E, Rossi R, Marconi P, et al. Activity inhibition of cytolytic lymphocytes by omeprazole. *Scand J Immunol* 1996; 44: 204-14. [CrossRef]
12. Aybay C, İmir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer activity. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1413-8. [CrossRef]
13. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002; 30: 1118-22. [CrossRef]
14. Özcan PE. Ventilatör ilişkili Pnömoni. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2004; 2: 15-25.
15. Mejivis SC, Cornips MC, Voorn GP, Souverein PC, Endeman H, Biesma DH, et al. Microbial evaluation of proton-pump inhibitors and risk of pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 38: 1165-72. [CrossRef]
16. Gau JT, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao TC. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatrics* 2010; 10: 45. [CrossRef]