

## Proton pompa inhibitörleri ve toplum kökenli pnömoni riski: Topluma dayalı olgu-kontrol çalışması

Sinem Ezgi GÜLMEZ<sup>1</sup>, Anette HOLM<sup>2</sup>, Henrik FREDERIKSEN<sup>1</sup>, Thøger Gorm JENSEN<sup>3</sup>, Court PEDERSEN<sup>2</sup>,  
Jesper HALLAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik Farmakoloji Araştırma Birimi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Enstitüsü, Güney Danimarka Üniversitesi, Odense, Danimarka

<sup>2</sup> Odense Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Odense, Danimarka

<sup>3</sup> Odense Üniversitesi Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Odense, Danimarka

### ÖZET

**Amaç:** Yakın çalışmalar, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımının, pnömoni riskini artırdığına işaret etmektedir. Bu çalışmada, bu ilişkiyi doğrulama ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmanın tipi ve bölgesi: Danimarka, Funen eyaletine ait veri kullanarak, bir topluma dayalı olgu-kontrol çalışması düzenledik. Olgular, 2000–2004 yılları arasında herhangi bir hastaneden pnömoni tanısı almış tüm hastalardı(n=7.642). Yaş ve cinsiyet olarak uyumlandırılmış 34.176 kontrol olguları seçildi. PPI ve diğer ilaçların kullanımına ait veriler, mikrobiyoloji örnekleri, göğüs radyografisi bulguları ve eşlik eden hastalıklar, yerel kayıtlardan elde edildi. Karıştırıcı faktörler, lojistik regresyon analizi ile kontrol edildi.

**Bulgular:** PPI güncel kullanımı ve toplum kökenli pnömoni ilişkisini gösteren düzeltilmiş odds oranı (OO): 1.5 (%95 güven aralığı[GA]: 1.3-1.7) idi. Histamin-2 reseptör antagonistleri (OO: 1.10; %95 GA: 0.8-1.3) ya da PPI geçmiş kullanımı ile (OO: 1.2; %95 GA: 0.9-1.6) ile bir ilişki bulunmadı. PPI'lerin yakın zamanda (indeks tarihinden 0-7 gün önce) kullanılmaya başlanması ile daha güçlü bir ilişki bulundu (OO: 5.0; %95 GA: 2.1-11.7), ve risk daha uzun süre önce başlamış tedaviye göre azalıyor (OO: 1.3; %95 GA: 1.2-1.4). Alt grup analizleri, 40 yaş ve daha üstü kişiler için daha yüksek riske işaret etti (OO: 2.3; %95 GA: 1.3-4.0). Doz-yanıt ilişkisi bulunamadı.

**Sonuç:** PPI kullanımı, özellikle yakın zamanda kullanıma başlandığında, toplum kökenli pnömoni riski artışı ile ilişkilidir.

**Anahtar kelimeler:** farmakoepidemioloji, olgu-kontrol çalışması, proton pompa inhibitörleri (PPI), toplum kökenli pnömoni (TKP)

### SUMMARY

#### Use of proton pump inhibitors and the risk of community acquired pneumonia: A Population-based case control study

**Aim:** Recently, the use of proton pump inhibitors (PPIs) has been associated with an increased risk of pneumonia. We aimed to confirm this association and to identify the risk factors.

**Material and methods:** We conducted a population-based case-control study using data from the County of Funen, Denmark. Cases (n=7642) were defined as all patients with a first-discharge diagnosis of community-acquired pneumonia

---

#### Yazışma adresi (Address for correspondence)

Uzm. Dr. Sinem Ezgi Gülmez. Departement De Pharmacologie 33076 Bordeaux-France

Tel.: 3355 7579 564 / e-posta: sinemezgi.gulmez@u-bordeaux2.fr

Alındığı tarih: 10.07.2008, revizyon sonrası alınma: 12.09.2008, kabul tarihi: 11.10.2008

Bu makalenin orijinali, "Archives of Internal Medicine" dergisi, Mayıs 2007 sayısında yayınlanmıştır (Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia A Population-Based Case-Control Study. Arch Intern Med 2007;167:950-955).

"Copyright © (2007), American Medical Association. All Rights reserved."

Bu makale, orijinal çalışmanın Türkçe kaleme alınmış özetidir.

from a hospital during 2000 through 2004. We also selected 34,176 control subjects, who were frequency matched to the cases by age and sex. Data on the use of PPIs and other drugs, on microbiological samples, on x-ray examination findings, and on comorbid conditions were extracted from local registries. Confounders were controlled by logistic regression.

**Results:** The adjusted odds ratio (OR) associating current use of PPIs with community-acquired pneumonia was 1.5 (95% confidence interval [CI]: 1.3-1.7). No association was found with histamine 2 receptor antagonists (OR: 1.10; 95% CI: 0.8-1.3) or with past use of PPIs (OR: 1.2; 95% CI: 0.9-1.6). Recent initiation of treatment with PPIs (0-7 days before index date) showed a particularly strong association with community-acquired pneumonia (OR: 5.0; 95% CI: 2.1-11.7), while the risk decreased with treatment that was started a long time ago (OR: 1.3; 95% CI: 1.2-1.4). Subgroup analysis revealed high ORs for users younger than 40 years (OR: 2.3; 95% CI, 1.3-4.0). No dose-response effect could be demonstrated.

**Conclusion:** The use of PPIs, especially when recently begun, is associated with an increased risk of community-acquired pneumonia.

**Key words:** case-control study, community-acquired pneumonia (CAP), pharmacoepidemiology proton pump inhibitors (PPIs)

## GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI), artmış mide asidi salgısı durumlarının tedavisinde ana seçenektir<sup>(1)</sup>. Genel olarak güvenilir bir ilaç grubudur<sup>(2,3)</sup>, ancak bu ilaçların kullanımına bağlı gastrointestinal neoplazi, malabsorbsiyon ve enfeksiyona yatkınlık da bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Yakın zamanda da alt gastrointestinal sistemde (GIS) özellikle Salmonella, Campylobacter, ve Clostridium difficile enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir<sup>(5-9)</sup>. Lahej ve ark.<sup>(10)</sup>, yaptıkları bir anket çalışmasında gastrik asit süpresyon tedavisi ile ilişkili toplum kökenli pnömoni (TKP) riski artışı bildirmişlerdir. Daha sonra yaptıkları topluma dayalı bir başka çalışmada da PPI ve Histamin-2 reseptör antagonistleri (H2RA) güncel kullanıcılarında TKP riskinin arttığını ve bu ilişkinin doz-bağımlı olduğunu bildirmişlerdir<sup>(OO; 1.8)<sup>(11)</sup></sup>. Pediatrik hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada ise gastrik asit inhibitörlerinin gastroösefageal reflü hastası çocuklarda akut gastroenterit ve TKP riskini artırdığı bildirilmiştir<sup>(12)</sup>. Biz bu çalışmada, PPI kullanımı ve TKP riski arasındaki olası ilişkiyi doğrulamak, risk faktörlerini belirlemek ve potansiyel nedensel olmayan ilişkileri araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Veriler

Veriler dört farklı kaynaktan elde edilmiştir: Danimarka Funen Eyaleti Hasta Kayıtları; Danimarka Sivil Kaydı; Odense Farmakoepidemioloji Veri Bankası (the Odense University Pharmacoepidemiological Database, OPED); ve Odense Üniversitesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Funen Eyaleti Hasta Kayıtları, 1977'den beri Funen Eyaletindeki tüm hastanelerden taburcu edilen hastaların kayıtlarını içermektedir. Hasta kayıtları, 1977-1993 yılları arasında Uluslararası Hastalık Sınıflandırması - Versiyon 8 (ICD-8); 1994-2003 yılları arasında da Uluslararası Hastalık Sınıflandırması - Versiyon 10 (ICD-10) kodlarıyla kayıtlıdır. OPED ise, 1992 yılından beri Funen Eyaletindeki tüm geri ödemesi yapılmış reçete kayıtlarını içermektedir<sup>(13)</sup>. Her bir reçete, hastaya ait bir numarası, hastanın yaşı ve cinsiyeti, eczanenin adı, reçete yazan doktorun kodu ve geri ödemesi yapılmış ilacın tüm bilgilerini kapsar. İlaçlar, anatomic-therapeutic-chemical (ATC) kodlarıyla kodlanmış ve kantiteleri de Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılında tanımladığı tanımlanmış günlük doz (defined daily dose, DDD) ile belirtilmiştir.

Hastaların kan ve balgam kültürleri, polimeraz zincir reaksiyonu testleri sonuçları, hastaneye yatıştan 1 gün önce (pratisyen hekimler tarafından alınan örnekleri de dahil etmek için) ve 4 gün sonra (hafta sonlarını dahil etmek için), çalışma

periyodu sırasında Funen Eyaleti'ne hizmet veren Odense Üniversitesi Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan elde edilmiştir. Mikrobiyolojik veriler, mikrobiyolojik bulgulara göre, cinsiyet, yaş, hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü şeklinde tabakalandırılmış spesifik odds oranlarını hesaplamak için kullanılmıştır.

Danimarka Sivil Kaydı, kaynak popülasyonu tanımlamak, kontrol olgularını belirlemek ve tüm bireylerin indeks tarihinden en az 6 ay öncesine kadar Funen Eyaletinde ikamet ediyor olduklarını doğrulamak için kullanılmıştır. Tüm bu veri bankaları arasında bağlantı, Danimarka sınırları içinde ikamet eden her birey için tek olan, 10 basamaklı sosyal güvenlik numarasının (civil personal number, CPR) kod olarak kullanılması ile sağlanmıştır<sup>(14)</sup>.

### **Olgular**

Her yaştaki olgular, 2000-2004 yılları arasında Funen Eyaleti'ndeki hastanelerden birine ilk TKP tanısı ile yatan hastalardı. Olguların indeks tarihi, TKP pnömoni tanısı aldıkları tarih olarak belirlendi. Toplam 8.950 hastane yatışı tanımlandı. Hastane yatışının ilk 2 gününden itibaren çekilen tüm göğüs radyografileri, manüel olarak yeniden değerlendirildi ve kodlandı. Hastane yatışının ilk 2 gününden sonraki radyografiler, infiltratın hastane dışında kazanılmış olduğu varsayılmaya çağından dolayı dikkate alınmadı. Çalışmadaki birincil son noktamız, TKP tanısı ile taburcu edilmiş her hastane yatışı idi.

### **Kontroller**

Kontrol olguları, Funen Eyaleti popülasyonundan rasgele ve olgularla yaş (10-yıllık gruplar halinde) ve cinsiyet frekansı uyumlandırılmış olarak, 4:1 orantısında seçildi. Her bir kontrol olgusuna 1 Ocak 2000-31 Aralık 2004 dönemi içinden rasgele bir indeks tarihi atandı. Olguların, olgu olarak seçilmeden önce kontrol grubundaki bireyler olarak da seçilmelerine olanak verildi (n=767)<sup>(15)</sup>. Böylece, elde edilen odds oranı, insidans oran orantılarının yansız tahminleri olarak hesaplandı.

### **Dışlanma ölçütleri**

Malign infiltratların, yanlılıkla pnömoni

infiltratı olarak tanımlanmasından kaçınmak için, indeks tarihinden 5 yıl önce ve 6 ay sonraki dönemde nonmelanom cilt kanseri dışındaki cilt kanseri olguları dışlandı (887 olgu, 1.395 kontrol). Ayrıca, hastanede kazanılmış enfeksiyon olgularını dahil etmemek için, indeks tarihinden 7 gün önceki bir tarihte, herhangi bir hastaneden taburcu edilmiş olgular da dışlandı. Son olarak, indeks tarihlerinden 7 gün önceki herhangi bir tarihte taburcu edilmiş 178 kontrol olgusu da olgu olarak seçilemeyecekleri için dışlandı. Bu dışlanmalardan sonra final olgu-kontrol oranı 1:4'den 1:4,4'e saptı.

### **Maruziyet tanımı**

Olguların ve kontrol olgularının maruziyet durumları, OPED'den elde edildi. İndeks tarihlerinden önceki 90 gün içerisinde PPI (ATC kodu A02BC) reçetesi alanlar güncel kullanıcılar, indeks tarihinden 90 günden daha önce PPI alanlar geçmiş kullanıcılar olarak düşünüldü.

### **Veri analizi**

Ham ve düzeltilmiş odds oranları, %95 güven aralığı (GA) içinde nonkondisyonel lojistik regresyon analizi ile tahmin edildi. Potansiyel karıştırıcı faktörler, yaş; cinsiyet; güncel inhale kortikosteroid (KS), antipsikotik ilaç ya da nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı; indeks tarihinden en az 1 ay öncesinde TKP tanısı; daha önce kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), peptik ülser (PÜ), alkolle ilişkili hastalık, diyabet, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, inme ya da psikiyatrik hastalık tanıları almış olmak idi (ICD ve ATC kodları gösterilmemiştir). Çok değişkenli modellerde, antibiyotik kullanımı dahil edilmedi, çünkü PPI kullanımı ve TKP arasında nedensel bir yolak olabiliirdi. Bunun yerine bazı analizler, antibiyotik kullanmayan kişilerde sınırlandı.

Tabakalandırılmış analizler, yaş, mevsim, PPI dozu ve PPI kullanım yakınlığı bakımından yapıldı. Doz-yanıt ilişkisi, dozun kaba bir göstergesi olarak geçmiş 90 gün içinde geri ödemesi yapılmış PPI kümülatif miktarı kullanılarak değerlendirildi. Sona erme noktaları 50 DDD'den az, 50-100 DDD ve 100 DDD'den fazla olarak seçildi. PPI'ların yakınlık kullanım analizlerinde, maruz kalmış

özneler, ilk kez PPI reçetesi edilme zamanına göre tabakalandırıldı. Buna göre sona erme noktaları, indeks tarihinden 7, 14, 28, 56 ve 84 gün öncesi olarak belirlendi. PPI "yakın geçmiş kullanımı" (son reçete, indeks tarihinden 90-180 gün önce) ve "uzak geçmiş kullanımı" (son reçete, indeks tarihinden 180 gün önce) de analiz edildi. Son olarak alt grup analizleri, ölümcül pnömoni (öznenin hastaneye başvurusundan 30 gün sonra ölümü), göğüs radyografisi pozitif ve negatif pnömoni, pnömokoksik pnömoni ve havadan gelen (airborne) patojen için pozitif test sonucu olan pnömoni için yapıldı.

Yakın ve uzak geçmiş kullanım dışındaki tüm analizler için referans, PPI'ye maruz kalmamış kişi-zaman idi. Bu iki analiz içinse referans, hiç PPI kullanmama idi. H2RA kullanımı için analiz yapılırken, PPI güncel kullanıcıları dışlandı.

Çalışma, Danimarka Veri Koruma Ajansı (Danish Data Protection Agency) tarafından onaylanmıştır ve etik kurul onayı gerekmemektedir.

## BULGULAR

Çalışmaya alma kriterlerine uyan 7.642 olgu (%52.8 erkek) tanımlandı. Olguların ve kontrol olgularının karakteristikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Beklenildiği üzere olgular, kronik hastalıklar tarafından daha çok etkilenmişlerdi.

7.642 olgunun 817'si (%10.7) ve 34.176 kontrol olgusunun da 1.584'ü (%4.6) güncel PPI kullanıcısıydı. Güncel PPI kullanımı ve TKP ilişkisini gösteren düzeltilmiş OO 1.5 (%95 GA 1.3-1.7) olarak bulundu. Ne H2RA kullanımı ile (OO 1.1; %95 GA 0.8-1.3), ne de geçmiş ya da uzak geçmiş PPI ya da H2RA kullanımı ile belirgin bir ilişki bulunmadı (Tablo II). Her 3 düzey için de güncel (OO 1.4; 1.6 ve 1.4) ya da kümülatif (OO 1.7; 2.1 ve 1.3) dozlarda doz-yanıt ilişkisi bulunmadı (Tablo II).

Tablo III çeşitli alt grup hastalar için tabaka-spesifik ham ve düzeltilmiş odds oranlarını göstermektedir. İndeks tarihlerinden önce hiç hastane başvurusu olmamış özneler için OO 1.8 (%95 GA; 1.0-3.2) ve indeks tarihlerinden önceki 90 gün içinde antibiyotik almamış hastalar için OO 1.6 (%95 GA; 1.4-1.8) olarak bulduk.

**Tablo I:** 7.642 toplum-kökenli pnömoni olgusu ve bunların 34.176 kontrol olgusunun karakteristik özellikleri. Aksi belirtilmediği sürece, veriler sayı (%) olarak gösterilmiştir. (Kısaltma:SS, standart sapma).

	<b>Olgular (n=7.642)</b>	<b>Kontrol olguları (n=34.176)</b>
Yaş, ortalama (SS)	55.5 ± 31.2	56.5 ± 29.5
<40	2123 (27.8)	9.016 (26.4)
≥40-60	990 (13)	4448 (13)
≥60	4529 (59.2)	20712 (60.6)
Erkek	4035 (52.8)	18.293 (53.5)
İnfiltrat	3942 (51.5)	-
Güncel ilaç kullanımı		
- PPI	817 (10.7)	1.584 (4.6)
- H2RA	161 (2.1)	512 (1.5)
- Bronkodilatörler	1.125 (14.7)	1026 (3)
- İnhalatör kortikosteroidler	857 (11.2)	910 (2.6)
- Sistemik kortikosteroidler	814 (10.6)	921 (2.7)
- NSAİİ	855 (11.2)	2717 (7.9)
- Antikolinerjikler	387 (5.0)	282 (0.8)
- İmmün sistem düzenleyici ilaçlar	20 (0.2)	36 (0.1)
- Anti-psikotikler	485 (6.3)	833 (2.4)
- Antibiyotikler	3726 (48.7)	4.021 (11.7)
- Disülfiram	20 (0.2)	26 (0.0)
Hastalık Hikayesi		
- Toplum-kökenli pnömoni	1190 (15.5)	1412 (4.1)
- KOAH	1442 (18.8)	918 (2.7)
- Peptik ülser	555 (7.2)	1114 (3.2)
- Diabetes mellitus	609 (7.9)	1.116 (3.2)
- Böbrek yetmezliği	150 (1.9)	114 (0.3)
- Hepatik siroz	57 (0.75)	68 (0.2)
- İskemik kalp hastalığı	1183 (15.4)	2325 (6.8)
- Kalp yetmezliği	1105 (14.4)	1504 (4.4)
- İnme	840 (11)	1659 (4.8)
- Alkolle ilişkili hastalık ya da ilaç kullanımı	316 (4.1)	430 (1.2)
- Psikiyatrik hastalık	553 (7.2)	904 (2.6)

**Tablo II:** Proton pompa inhibitörleri (PPI) ya da histamin-2 reseptör antagonistlerine (H2RA) maruziyet ile toplum-kökenli pnömoni arasındaki ilişki.

Maruziyet	Olgular	Kontrol olguları*	Ham-odds oranı	Düzeltilmiş odds oranı**
Güncel kullanım				
PPI	817 / 6825	1584 / 32592	2.4 (2.2 - 2.7)	1.5 (1.3 - 1.7)
H2RA	139 / 6686	478 / 32114	1.4 (1.1 - 1.7)	1.1 (0.8 - 1.3)
Yakın geçmiş kullanım				
PPI	123 / 6702	335 / 32257	1.7 (1.4 - 2.1)	1.2 (0.9 - 1.6)
H2RA	26 / 6660	134 / 31980	0.9 (0.6 - 1.4)	0.7 (0.4 - 1.1)
Uzak geçmiş kullanım				
PPI	806 / 5896	2795 / 29462	1.4 (1.3 - 1.5)	1.0 (0.9 - 1.1)
H2RA	820 / 5840	2861 / 29119	1.4 (1.3 - 1.5)	1.12 (1.0 - 1.2)
Geçmiş 90 gün içinde PPI kümülatif doz, DDD				
- 50	158 / 6825	415 / 32592	1.8 (1.5 - 2.1)	1.4 (1.1 - 1.8)
50 - 100	307 / 6825	585 / 32592	2.5 (2.1 - 2.8)	1.6 (1.3 - 1.8)
100 -	352 / 6825	584 / 32592	2.8 (2.5 - 3.2)	1.4 (1.2 - 1.7)
Daima PPI kümülatif doz, DDD				
- 50	64 / 6825	135 / 32592	2.2 (1.6 - 3.0)	1.7 (1.2 - 2.5)
50 - 200	170 / 6825	275 / 32592	2.9 (2.4 - 3.5)	2.1 (1.7 - 2.7)
200-	583 / 6825	1,174 / 32592	2.3 (2.1 - 2.6)	1.3 (1.2 - 1.5)

\* yaş, cinsiyet ve indeks tarihi ile uyumlandırılmış.

\*\* Yaş, cinsiyet, TKP, KOAH, PÜ, alkolle ilişkili tanılar, iskemik kalp hastalığı, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, diyabet, kalp yetmezliği, inme ve sistemik ve inhaled KS, bronkodilatörler, NSAİİ, antikolinerjikler ve antipsikotiklerin güncel kullanımına göre düzeltilmiştir.

Kısaltma: GA, %95 güven aralığı; PPI, proton pompa inhibitörleri; TKP, toplum-kökenli pnömoni; H2RA, histamin-2 reseptör antagonistleri; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

**Tablo III:** PPI güncel kullanımı ile toplum-kökenli pnömoninin tabaka özellikli odds oranları.

Tabaka	Olgular Maruz / maruz değil	Kontrol olgular Maruz maruz değil	Ham odds oranı (GA)	Büzeltilmiş odds oranı (GA)*
Erkek	423 / 3612	746 / 17547	2.8 (2.4 – 3.1)	1.7 (1.5–2.0)
Yaş (yıl)				
<40	30 / 2094	29 / 8986	4.1 (2.5 – 6.9)	2.3 (1.3–4.0)
≥40–60	107 / 883	127 / 4321	4.1 (3.2 – 5.4)	2.0 (1.4–2.8)
≥60	681 / 3848	1427 / 19285	2.4 (2.1 – 2.6)	1.5 (1.3–1.7)
Hastalık öyküsü				
- TKP	210 / 980	155 / 1257	1.7 (1.4 – 2.2)	1.4 (1.1–1.8)
- KOAH	242 / 1200	112 / 806	1.5 (1.1 – 1.8)	1.2 (0.9–1.6)
- Peptik ülser	219 / 336	318 / 796	1.6 (1.3 – 2.0)	1.4 (1.1–1.8)
- Karaciğer sirozu	18 / 39	6 / 62	4.8(1.7 – 13.1)	4.6 (1.3–17.2)
- İskemik kalp hastalığı	267 / 916	296 / 2029	2.0 (1.7 – 2.4)	1.5 (1.2–1.9)
- Diabetes mellitus	114 / 495	110 / 1006	2.1 (1.6 – 2.8)	1.7 (1.2–2.4)
- Böbrek yetmezliği	51 / 99	24 / 90	1.9(1.1–3.4)	1.8 (0.9–3.4)
- Kalp yetmezliği	204 / 901	174 / 1330	1.7(1.4 – 2.2)	1.3 (1.0–1.6)
- İnme	162 / 678	201 / 1458	1.7 (1.4 – 2.2)	1.4 (1.1–1.9)
- Alkolle ilişkili hastalık ya da ilaç kullanımı	62 / 254	54 / 376	1.7 (1.1 – 2.5)	1.2 (0.7–2.0)
- Psikiyatrik hastalık	114 / 439	117 / 787	1.7 (1.3 – 2.3)	1.2 (0.9–1.7)
- Daha önce hastane yatışı olmaması	27 / 660	100 / 6701	2.7 (1.7 – 4.2)	1.8 (1.0–3.2)
- Geçmiş 90 gün içinde antibiyotik kullanmamış olmak	391 / 3525	1.212 / 28943	2.7 (2.4 – 3.0)	1.6 (1.4–1.8)

\* Yaş, cinsiyet, TKP, KOAH, PÜ, alkolle ilişkili tanılar, iskemik kalp hastalığı, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, diyabet, kalp yetmezliği, inme ve sistemik ve inhale KS, bronkodilatörler, NSAİİ, antikoagülanlar ve antipsikotiklerin güncel kullanımına göre düzeltilmiş. Kısaltma: GA, %95 güven aralığı; PPI, proton pompa inhibitörleri; TKP, toplum-kökenli pnömoni; H2RA, histamin-2 reseptör antagonistleri; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

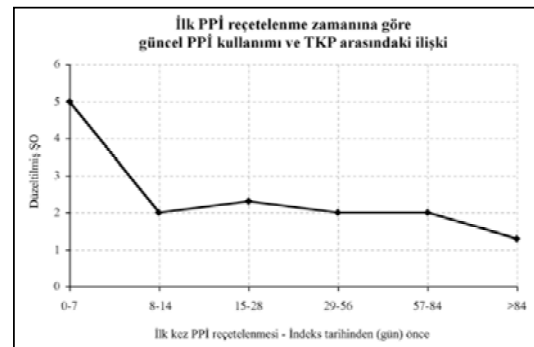
Tablo IV, son noktalara göre gruplandırılmış alt grupların odds oranlarını vermektedir. Tüm analizlerde referans olarak kontrol grubunun tamamı kullanılmıştır. Düzeltilmiş OO 1.1-1.8 arasında değişmekteydi ki sonucusu ölümcül pnömoniyi temsil etmektedir.

Son olarak, PPI kullanımına başlama zamanı ve TKP riski arasındaki zamansal ilişkiyi analiz ettik (Şekil 1). İndeks tarihinden 0-7 gün önce PPI tedavisine başlayan grupta en yüksek OO bulduk (OO: 5.0; %95 GA; 2.1-11.7). Daha erken başlayan PPI tedavisi için odds oranı giderek azaldı; örneğin indeks tarihinden 84 gün önce başlanan PPI tedavisi için OO 1.3'e düştü (%95 GA; 1.2-1.4).

**Tablo IV:** Modifiye edilmiş son noktalara oluşturulmuş alt gruplarda, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ve toplum-kökenli pnömoni (TKP) arasındaki ilişki.

Olguların alt grupları	Olgular Maruz/ maruz değil	Kontrol olguları Maruz/ maruz değil	Ham odds oranı (GA)	Düzeltilmiş odds oranı (GA)*
Göğüs radyografisi pozitif TKP (n=3.942)	432 / 3510	1584 / 32592	2.5(2.2 - 2.8)	1.5(1.3 - 1.7)
Göğüs radyografisi negatif TKP (n=3.700)	385 / 3315	1584 / 32592	2.3(2.1 - 2.6)	1.4(1.2 - 1.7)
Ölümcül TKP (n=692)	129 / 563	1584 / 32592	4.7(3.8 - 5.7)	1.8(1.4 - 2.3)
Streptococcus pneumoniae TKP (n=776)	51 / 725	1584 / 32592	1.4(1.0 - 1.9)	1.1(0.8 - 1.6)
Airborne patojen pozitif** (n=1.639)	91 / 1548	1584 / 32592	1.2(0.9 - 1.5)	1.1(0.8 - 1.4)
Airborne patojen negatif** (n=6.003)	726 / 5277	1584 / 32592	2.8(2.5 - 3.1)	1.5(1.4 - 1.7)

\* Yaş, cinsiyet, TKP, KOAH, PÜ, alkolle ilişkili tanılar, iskemik kalp hastalığı, karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği, diyabet, kalp yetmezliği, inme ve sistemik ve inhale KS, bronkodilatörler, NSAİİ, antikoagülanlar ve antipsikotiklerin güncel kullanımına göre düzeltilmiş. \*\* "Airborne" mikroorganizmalar: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Neisseria meningitidis, Respiratory syncytial virüs (RSV), Influenza A ve B virüs, Parainfluenzavirüs, Pneumocystis carinii, Molds, Chlamydia pneumoniae ve psittaci.

**Şekil 1:** İlk reçeteleme zamanına göre, güncel PPI kullanımı ve toplum kökenli pnömoni (TKP) arasındaki ilişki.

## SONUÇ

Bu büyük olgu-kontrol çalışmamızda, güncel PPI kullanımının TKP riski ile orta derecede ilişkili olduğunu bulduk (OO, 1.5; %95 GA; 1.3-1.7). Bu ilişki, çoğu tabaka ve son noktalar bakımından

alt gruplarda da benzerdi. Riskteki artış en belirgin olarak PPI kullanımına yeni başlayan kişilerdeydi. Ancak ne doz-yanıt ilişkisi ne de kümülatif etki bulundu. Yalnızca güncel PPI kullanıcıları risk altındaydı. H2RA kullanıcılarında riskin artmış olduğunu doğrulayamadık.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde PPI ve TKP ilişkisini ortaya koyan tek çalışma, Laheij ve ark. çalışmasıdır<sup>(11)</sup>. Bu olgu-kontrol çalışmasında, PPI-TKP ilişkisi için düzeltilmiş odds oranını 1.7 (%95 GA; 1.2-2.3) olarak bulunmuştur. Ayrıca H2RA kullanıcılarında da risk bildirmişlerdir (OO, 1.5; %95 GA; 1.1-2.2). Bizim ve bahsi geçen çalışmalar arasındaki temel ve en önemli fark, bizim çalışmamızda, riski altgruplarda da tanımlayabilmemize olanak veren çok daha büyük bir örneklemenin olmasıdır. Bizim çalışmamızı daha güçlü kılan nokta, tüm hastane kayıtlarını ve PPI reçetelerini içeren gerçek bir topluma dayalı yaklaşıma sahip olmasıdır. Veri kaynakları arasında, tek ve kişisel bir belirleyici numara ile bağlantı kurulabilmiştir ve böylece göğüs radyografileri manüel olarak yeniden gözden geçirilebilmiştir.

Çalışmamızda seçim yanlılığı olmadığı şöyle açıklanabilir: Tüm ikamet edenler, olgu olarak çalışmamıza dahil edilebilmiştir. PPI-TKP ilişkisi, çalışmaya başladığımızda çok geniş ölçüde bilinmiyordu ya da düşünülüyordu, bu nedenle de hastanın PPI kullanmasının hastaneye başvuru nedenini etkilemesi söz konusu olamazdı. Hekimlerin, bireyleri, spesifik hastalıklar ya da maruziyetlerle ilgili olarak düşünmeleriyle ilgili olan hatırlama yanlılığı, çalışmamızda bulduğumuz sonuçları etkilemesi olası değildir, çünkü çalışmamızda, ölümcül pnömoni olgularında PPI kullanımıyla ilgili çok daha güçlü bir ilişki bulduk. Çalışmamızın olası bir limitasyonu, çalışmaya sadece hospitalize edilmiş hastaları dahil etmemiz olabilir. Öte yandan karıştırıcı faktörlerin de düşünülmesi gerekir. PPI kullanan hastalar, genellikle daha duyarlıdır ve kronik hastalıklardan daha fazla yakınırlar. Gerçekten de bizim veri setimizde bu durum belirgin olarak gösterildi.

Alkolizm ve sigara, TKP için bilinen risk faktörleridir<sup>(16,17)</sup> ve PPI kullanımı ile ilişkili olabilir. Ham belirleyiciler olarak, KOAH öyküsü ve alkole bağlı hastalık olup olmamasını kullandık. Çok değişkenli modellere bu belirteçlerin eklenmesi

ile odds oranları değişmedi (veri gösterilmedi). Bir başka hipotez, gastroözofagiyal reflü (GÖR) hastalığının kendisinin PPI kullanıcılarında TKP riskinin artışıyla açıklaması olabilir<sup>(18)</sup>. Reflü, bazı havayolu belirtilerini gösterebilir, ancak reflü ve TKP arasında bir ilişki olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır<sup>(19,20)</sup>. Ayrıca, bizim veri setimizde çok küçük bir grupta GÖR vardı<sup>(21)</sup>. Ayrıca, reflü dışında başka bir nedenle (peptik ülser gibi) PPI kullananlarda da ilişki bulduk. Bu nedenle de GÖR, güçlü bir karıştırıcı faktör değildir. Bir başka olası yanlılık, protopatik yanlılıktır<sup>(22)</sup>. Protopatik yanlılık, bir hastalığın erken evresinde, henüz kesin tanı konulmamışken, bir ilacın dikkatsizce reçete edilmesi neticesinde ortaya çıkar. Pnömoninin erken ve atipik belirtileri olan karın ağrısı ve bulantı<sup>(23)</sup>, GÖR ile karışabilir ve dolayısıyla hastaya PPI tedavisi başlanabilir. Protopatik yanlılık, yeni başlayan tedavi ile olan ilişkiyi açıklayabilir ancak bu ilişkinin aylar süren bir zaman dilimine uzanmasını açıklamaz. Benzer bir yanlılık, dispepsi nedeniyle hastane başvurusu olmadan önce antibiyotik tedavisi başlanmış olsaydı, beklenebilirdi. Ancak, çalışmamızda indeks tarihinden önce antibiyotik kullanmamış hastalarda daha yüksek bir PPI-TKP riski bulduk (Tablo III). Dahası, antibiyotik kullananlar dışlandıktan sonra zamansal ilişki daha belirgin hale geldi (veri gösterilmedi).

PPI kullanımı ile artmış Salmonella, Clostridium enfeksiyonu ve farklı patojenlerle meydana gelen TKP riski artışını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(5,7,8)</sup>. En basit mekanistik açıklama, asit salgısının belirgin olarak inhibe edilmesiyle, koruyucu bir bariyer görevi gören "asit duvarı"nın yıkılması ve böylece patojenlerin aşağı (Salmonella ya da Clostridium) ya da yukarı (TKP) yayılması olabilir. Bu basit mekanizma modeli, çalışmamızda, airborne patojenlerle meydana gelen enfeksiyon riskinin PPI kullanımından etkilenmemesiyle desteklenmektedir.

Kuşkusuz, PPI'ler, peptik ülser, GÖR tedavisi ya da NSAİİ bağlı ülser komplikasyonlarının önlenmesinde çok etkili ilaçlardır. Ancak, 1995–2004 yılları arasında, Funen Eyaletinde PPI kullanımı %300 artmıştır<sup>(24)</sup>. PPI kullanımının sadece çok küçük bir orantısı, bilinen peptik ülser, GÖR ya da NSAİİ kullanan hastalar içindir<sup>(19)</sup>.

Bizim çalışmamız ve diğerleri, PPI'lerin duyarsızca reçete edilmemesi gerektiğine işaret etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: Brunton, LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Co; 2006: 967-81.
2. Mignot G. Proton pump inhibitors. In: Dukes MNG, Aronson JK, eds. Meyler's side effects of drugs: An encyclopaedia of adverse reactions and interactions. 14th ed. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science Publishers; 2000: 1230-31.
3. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002; 66: 273- 80.
4. Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: potential gastrointestinal side effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651- 68.
5. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A. Gastric acid, acid-suppressing drugs and bacterial gastroenteritis: how much of a risk? *Epidemiology* 1997; 8: 571- 4.
6. Neal KR, Scott HM, Slack RCB, Logan RFA. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *BMJ* 1996; 312: 414- 5.
7. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33- 8.
8. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhea. *J Hosp Infect* 2003; 54: 243- 5.
9. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989- 95.
10. Laheij RJF, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJR, Jansen JBMJ. Gastric acid suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 847- 51.
11. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955- 60.
12. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117: e817- e820.
13. Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registers. *Dan Med Bull* 1997; 44: 445- 8.
14. Frank L. Epidemiology: when an entire country is a cohort. *Science* 2000; 287: 2398- 9.
15. Hallas J, Gaist D, Bjerrum L. The waiting time distribution as a graphical approach to epidemiologic measures of drug utilization. *Epidemiology* 1997; 8: 666- 70.
16. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, et al. Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1219- 25.
17. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schafer T. Risk factors for community-acquired pneumonia: a systematic review. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 381- 6.
18. Sataloff RT. Community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2005; 293: 795- 6.
19. Roka R, Rosztochy A, Izbeki F, et al. Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2005; 71: 92- 6.
20. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 747- 53.
21. Lassen A, Hallas J, SchaffalitzkyDeMuckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 577- 83.
22. Collet JP, Boivin JF. Bias and confounding in pharmacoepidemiology. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 2000: 765- 84.
23. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl 4): IV1- 64.
24. General statistics of sale of medicinal products. Danish Medicines Agency Web adresi. [www.dkma.dk](http://www.dkma.dk). Erişim: 6 Şubat 2006.