

Uzun Dönem Proton Pompa İnhibitörü Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler

Benan KASAPOĞLU¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Proton pompa inhibitörleri (PPI) günümüzde tüm dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Bu ilaçlar midenin apikal yüzeyindeki asit sekrete eden pariyetal hücrelerdeki H⁺-K⁺-ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar (1). Kullanım alanları arasında gastro-özofageal reflü hastalığı, peptik ülser, eroziv özofajit, *Helikobakter pilori* eradikasyonu, non-steroid antiinflatuvar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması, ülser dışı dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu sayılabilir (2).

Günümüzde, bu ilaç grubunun endikasyon dışı kullanımına da sık rastlanmaktadır. Ayrıca 1980'lerin sonunda kullanıma giren PPI'ların uzun dönem kullanımında görülen yan etkiler ile ilgili olarak da pek çok çalışma yapılmaktadır. Khara SH ve arkadaşlarının son dönemde yaptıkları bir çalışmada 500 hasta dosyası incelenmiş, bu hastaların 143 (%29)'ünün PPI kullandığı ve bunların da %46'sının endikasyon dışı olduğu tespit edilmiştir (3).

Proton pompa inhibitörlerinin uzun dönem kullanımlarında sık olmamakla birlikte ciddi sistemik yan etkilerin ortaya çıkabileceği özellikle son dönemde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yan etkiler arasında *Clostridium difficile*'e bağlı kolit, toplumdan kazanılmış pnömoni, akut interstisyel nefrit, Vitamin B₁₂ eksikliği, kalça kırığı riskinde artış, ve fundik bez polibi görülme sıklığında artış sayılabilir. Ayrıca uzun dönem PPI kullananlarda klopidogrel'in anti-platelet etkisinin de

azaldığı gösterilmiştir. Bu yazıda bu yan etkiler güncel literatür bilgileri ışığında ayrıntılı olarak irdelenecektir.

1. *Clostridium difficile*'e bağlı kolit

Son yıllarda *C. difficile*'e bağlı kolit vakalarının sayısında ve ciddiyetinde bir artış olmuştur (4). Barsak florasını değiştiren her türlü etken *C. difficile* kolonizasyon riskini artırır. *C. difficile* enfeksiyonu için en iyi bilinen risk faktörleri arasında antibiyotik kullanımı, artmış yaş, hastanede yatış, kemoterapi, immünyüpresif tedavi alımı ve altta yatan ağır kronik hastalıklar sayılabilir (5-7).

C. difficile sporları aside dirençli bile olsa vejetatif formları çok duyarlıdır. Gastrik asidin ağız yoluyla vücuda alınan bakterilerin eliminasyonunda önemli olduğu düşünüldüğünde, gastrik pH'yı arttırabilecek her türlü ilacın teorik olarak *C. difficile* enfeksiyonunu da arttırabileceği söylenebilir. İngiltere'de yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında da asit supresyonu ile (PPI ya da H₂-reseptör antagonisti kullanarak) toplum kökenli *C. difficile* ilişkili kolitler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada multivaryans analiz ile PPI kullanımının (odds oranı [OR] 2.1, 95% güvenilirlilik aralığı (confidence interval)[CI] 1.2- 3.5) *C. difficile* ilişkili kolit gelişimini arttırdığı görülmüştür (8). Ayrıca son dönemde yapılan 12 çalışmanın ve 2948 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde de benzer şekilde PPI (OR 1.96, 95% CI 1.28-3.00) ya da H₂-reseptör antagonisti (OR 1.40, 95% CI 0.85-2.29) kullanımının *C. difficile* enfeksiyonu riskini arttırdığı bulunmuştur. Bu

metaanalizde sadece *C. difficile* değil Salmonella, Campylobacter gibi diğer enterik enfeksiyonlarda da artış saptanmıştır (OR 2.55, 95% CI 1.53-4.26) (9).

Yüz kırk *C. difficile*'e bağlı kolit vakasının dâhil edildiği bir diğer çalışmada ise ilginç olarak PPI kullanımının rekürens oranını 4,17 kat arttırdığı gösterilmiştir (10).

Her ne kadar son dönemde yapılan çalışmalarda uzun dönem PPI kullananlarda artmış *C. difficile* ve diğer enterik enfeksiyon riski gösterilmişse de bu konuda daha geniş çaplı, prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Toplum kökenli pnömoni

İntragastrik Ph artışının bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olarak toplum kökenli pnömoni (TKP) riskini arttırabileceği de iddia edilmektedir. Bu konuda yapılmış geniş çaplı vaka-kontrol çalışmaları bulunmaktadır. Hollanda'da yapılan bir çalışmada son 6 ayda PPI kullanmayan hastalarla halen PPI kullanmakta olan hastalar arasında TKP gelişim riski açısından anlamlı fark bulunmuştur (OR: 1.73 95% CI:1.33-2.25) (11). Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada ise TKP nedeniyle hastaneye başvurmuş 7000 hasta sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve halen PPI kullanmakta olmanın TKP riskini arttırdığı saptanmıştır (OR: 1.5 95% CI:1.3-1.7) (12).

Son dönemde İngiltere'de yapılan 7297 yeni tanı almış pnömoni vakası ile 9993 yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol vakasının dâhil edildiği epidemiyolojik bir çalışmada halen asit baskılayıcı tedavi kullanımının pnömoni için risk oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada PPI kullanımı (relatif risk (RR): 1.16, 95% CI: 1.03-1.31) ile pnömoni riski artarken, H₂-reseptör antagonisti (RR 0.98 ,95% CI 0.80 -1.20) kullanımının böyle bir risk artışına yol açmadığı saptanmıştır (13). Bunun yanı sıra ilginç olarak İngiltere'den bildirilen bir çalışmada ise PPI kullanıyor olmak genel olarak pnömoni riskini arttırmazken (OR: 1.02 _95% CI:0.97-1.08), son 30 gün içinde PPI'nin yeni başlanmış olmasının pnömoni riskini arttırdığı tespit edilmiştir (OR: 1.96 _95% CI:1.69 -2.29) (14).

Bu konuda karşıt görüş bildiren yayınlar da vardır. Esomeprazol kullanan 28000 hastanın dahil edildiği 31 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta-analizde ise esomeprazol kullanımı ile pnömoni dahil herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu gelişim riski arasında herhangi bir ilişki saptan-

mamıştır (15). Benzer şekilde Sultan ve ark yaptıkları 70 randomize kontrollü çalışmadan oluşan meta-analizde de PPI kullanımının pnömoni riskini arttırdığına dair bir veri bulunmamıştır (16).

Bu konuda da tam bir görüş birliği sağlanamamış olsa da patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında uzun dönem PPI kullanımının toplum kökenli pnömoni riskini arttırabileceği akıldaki tutulmalıdır.

3. Vitamin B₁₂ eksikliği

Diyetle alınan B₁₂ vitamini (kobalamin) proteinlere sıkıca bağlıdır ve yeterli seviyede emilebilmesi için gastrik asit tarafından proteinlerden ayrılması gerekir. Midede tükrük R proteini ile birleşen serbest kobalamin daha sonra ince barsakta pankreatik enzimlerin R proteinleri parçalamasıyla serbest hale geçer ve mideden salınan intrinsik faktör ile birleşerek distal ileumdan emilir. Özellikle yaşlı hastalarda vitamin B₁₂ eksikliği sık karşılaşılan bir durumdur ve genellikle midede atrofik gastrit, hipo/aklorhidri ya da *Helikobakter pilori* varlığı ile ilişkili bulunmuştur (17). Kısa süreli asit baskılayıcı ajan kullanımının serumda vitamin B₁₂ eksikliği yaptığı bilinmektedir (18).

Ancak uzun süre kullanılan asit baskılayıcı ajanların bu konudaki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Valuck ve ark. 12 aydan uzun süre ya da kısa süreli H₂ reseptör antagonisti ya da PPI kullanımının vitamin B₁₂ eksikliği riskini belirgin şekilde (OR 4.45; 95% CI 1.47-13.34) arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada serum vitamin B₁₂ düzeylerine etki açısından karşılaştırıldığında kısa ya da uzun süreli kullanım arasında fark olmadığı da gösterilmiştir (19).

Dharmarajan ve ark'nın 659 erişkin hasta (yaşları 60-102 arasında) üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise uzun dönem (ortalama 18.2 +/- 16.0 (SD) ay) H₂ reseptör antagonisti kullanımı ile serum Vitamin B₁₂ seviyelerinde bir azalma gözlenmezken, PPI kullanımının serum Vitamin B₁₂ düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir (20). Bu çalışmalar ışığında uzun dönem PPI kullanan hastalarda serum B₁₂ vitamin düzeylerinin ara sıra da olsa kontrol edilmesinin faydalı olacağı söylenebilir.

4. Osteoporoz ve kalça kırığı riskinde artış

Diyetle alınan kalsiyumun büyük bir kısmı duodenum ve proksimal jejunumdan emilmektedir. Kalsiyum da dâhil olmak üzere tüm iyonik moleküllerin ince barsaktan emilebil-

mek için çözümleri gerekmektedir. Kalsiyum iyonları asidik ortamda bağlı buldukları aminoasitlerden ayrılarak serbest hale geçerler. Bu nedenle gastrik asit salınımının baskılandığı her durumda teorik olarak kalsiyum emiliminin de bozulacağı düşünülmektedir. Ivanovich ve Recker aklorhidri varlığında kalsiyum karbonat emiliminin azalabileceğini göstermişlerdir (21, 22).

Asit baskılayıcı tedaviler ve vücut mineral dansitesi (VMD) arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıdaki çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (23, 24).

Son dönemde yapılmış, 65 yaş üstü, 5995 erkek ve 5339 kadın hastayı içeren bir retrospektif analizde, kalça VMD'sinde erkeklerde PPI kullananlarda kullanmayanlara göre istatistiksel anlamlı bir düşüklük saptanırken kadınlarda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada PPI kullanım sürelerinin belirtilmemiş olması önemli bir kısıtlılıktır (25).

Kalça kırığı riski ve PPI kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. İngiltere'de yapılan geniş çaplı bir vaka-kontrol çalışmasında, lojistik regresyon analizinde 1 yıldan uzun süre PPI kullanımının kalça kırığı riskini 1.44 (95% CI 1.30–1.59) kat ve aynı şekilde histamin-2 reseptör antagonisti (H₂RA) kullanımının bu riski 1.34 (95% CI 1.14–1.38) kat arttırdığı bulunmuştur (26). Bir başka retrospektif vaka-kontrol çalışmada ise 50 yaş üstü hastalarda osteoporotik kalça, bilek ve omurga kırıkları ile PPI kullanımı karşılaştırılmış ve 1-6 yıl süre ile PPI kullanımının kırık riskini arttırmadığı ancak 7 yıl ve üzerinde PPI kullanımının bu riski arttırdığı (OR 1.92, 95% CI 1.16–3.18) gösterilmiştir (27).

Postmenapozal 1211 kadının alındığı bir prospektif çalışmada başlangıçta ve 6 yıl sonraki vizitte hastalar osteoporoz açısından değerlendirilmiş. Çalışmanın başlangıcında hastaların %5'i omeprazol kullanmaktaymış. Vertebral kırık riski omeprazol kullanan ve kullanmayan hastalarda sırası ile 1.89 ve 0.60 /100 kişi yıl olarak tespit edilmiş ($p = 0.009$). Çoklu değişken analizinde omeprazol kullanımının vertebral kırık için bağımsız risk faktörü olduğu (rölatif risk 3.10, %95 CI 1.14–8.44) bulunmuştur. Ancak bu çalışmada omeprazol kullanım süresi ya da kalça kırığı riski konusunda herhangi bir bilgi verilmemiştir (28).

Bunun yanı sıra kalça kırığı riski ile PPI kullanımı arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren geniş çaplı çalışmalar

da mevcuttur (29). Ancak bu çalışmalar risk grubunda olmayan hastalarda yapıldığı için bu çalışmalarda kalça kırığı olan hasta sayısı da azdır. Benzer şekilde Targownik ve ark'nın son dönemde yaptıkları bir çalışmada son 5 yıl içinde toplam 1500'den fazla doz PPI kullanımı ile kemik mineral dansitesinde azalma arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (30).

Osteoporoz ve kalça kırığının özellikle yaşlı hastalarda yol açtığı morbidite ve mortalite gözönüne alındığında PPI'ların uzun dönem kullanımının kesin olmamakla birlikte bu konuda da problem yaratabileceği akılda tutulmalı ve gereksiz kullanımlardan kaçınılmalıdır.

5. Akut interstisyel nefrit

Proton pompa inhibitörü kullanımına bağlı metabolik yan etkiler genellikle nadir ve hafif seyirlidir. Ancak bu yan etkiler arasında en ağır seyredilenlerden birisi akut interstisyel nefrittir (AKIN). Akut interstisyel nefrit pek çok farklı PPI grubu ile rapor edilmiştir ve genellikle tedavi başlandıktan sonraki ilk birkaç hafta içinde görülür ve pek çok klinisyen tarafından gözden kaçırılabilir (31-33). Yaşlılarda daha sık görülme eğilimindedir. Son dönemde bazı yayınlarda AIN gelişimi ile PPI kullanımı arasındaki ilişkiye daha çok dikkat çekilmektedir ve uzun dönem PPI kullanımında da bildirilmiştir (34-36). Ancak 64 vakalık sistematik bir derlemede PPI kullanımına bağlı AIN gelişiminin nadir görülen, idiosenkrotik ve öngörülmesi zor bir reaksiyon olduğu ve aralarındaki ilişkinin düşük bir ihtimal olduğu belirtilmiştir (37).

6. Fundik bez polibi gelişim riskinde artış

Fundik bez polipleri ve PPI kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışm yapılmıştır. Jalving ve ark. 12 aydan uzun süre PPI kullanımı ile fundik bez polip gelişim riskinin arttığını göstermişlerdir (38). Ayrıca PPI kullanımına başlanması ile fundik bez polibi geliştiğini ve tedavinin kesilmesi ile bu poliplerin gerilediğini gösteren çalışmalar da vardır (39, 40).

Ancak bazı çalışmalarda *H. pylori* negatif olan hastalarda fundik bez polibi gelişim riski kontrol grubu ile aynı bulunmuştur (41, 42). Ayrıca PPI kullanan hastalarda görülen fundik bez poliplerinin displazi oranlarının ailesel adenomatöz poliplerle karşılaştırıldığında çok daha düşük olduğu da bildirilmiştir. Bu konuda geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Klopidoğrel ve PPI'ların birlikte kullanımı

Klopidoğrel, adenozin difosfat tarafından indüklenen bir platelet aktivasyon inhibitörüdür. Klopidoğrelin antiplatelet etkisini gösterebilmesi için sitokrom P450 enzimi tarafından aktive edilmesi gerekir (43). PPI'lar da aynı şekilde sitokrom P450 enzim sistemi ile, özellikle CYP2C19 ve CYP3A4 ile, metabolize edilirler. Bu nedenle teorik olarak klopidoğrel kullanan hastalarda PPI tedavisi eklenmesi klopidoğrelin aktif metabolite dönüşümünü yani etkisini azaltabilir. Bir başka önemli nokta da PPI kullanımı ile artan gastrik pH klopidoğrelin emilimini azaltabilecektir.

Üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle takip edilen 2777 hasta ve 5532 kontrol vakasının alındığı bir çalışmada düşük doz aspirin ya da klopidoğrel kullanan hastalarda tedaviye PPI eklenmesinin kanama riskini azalttığı gösterilmiştir (44). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından anti-platelet tedavi verilen hastalarda PPI kullanımının da tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Ancak Kanada'da yapılan bir çalışmada kalp krizi geçirmiş 734 vaka ve 2057 kontrol vakasının karşılaştırıl-

masında PPI ve klopidoğrel kullanan hastaların tek başına klopidoğrel kullananlara göre ölüm ve tekrar kalp krizi ile başvuru oranlarının istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (OR: 1.27; 95% CI 1.03–1.57) (45).

Benzer şekilde akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye başvuran 8205 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise klopidoğrel PPI ile birlikte kullanan hastalarda PPI'siz kullananlara göre ölüm ve akut koroner sendrom nedeniyle tekrar hospitalizasyon oranları istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (OR: 1.25; 95% CI 1.11–1.41) (46). Ayrıca Klopidoğrel ve PPI'ların birlikte kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda Pantoprazol kullanımının diğer PPI'ların aksine böyle bir etki yaratmadığına dair yayınlar vardır (45).

Proton pompa inhibitörleri genel olarak iyi tolere edilen, düşük yan etkilere sahip ilaçlar olmalarına rağmen, özellikle uzun dönemli kullanımlarında ortaya çıkabilecek olan potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu ilaçların endikasyonları dâhilinde kullanılmasına özellikle dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988; 319: 1707-15.
2. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002; 66: 273-80.
3. Khara HS, Pitchumoni CS. Proton Pump Inhibitors: A Better Prescription is Needed. *Journal of Clinical Gastroenterology*; July 2009;6:597-8.
4. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerging Infect Dis* 2006; 12:409-15.
5. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004;171:51-8.
6. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1339-50.
7. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland IV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:653-9.
8. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171:33-8.
9. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56.
10. Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in Clostridium difficile colitis. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;15;64:2359-63.
11. Laheij 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.
12. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007;167:950-5.
13. Rodriguez LA, Ruigo'mez M, Wallander M, Johansson S. Acid-suppressive Drugs and Community-acquired Pneumonia. *Epidemiology*. 2009; 20(6):800-6.
14. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149: 391-8.
15. Estborn L, Joelsson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf*. 2008;31:627-36.
16. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:761-6.
17. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1290-7.
18. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994; 120:211-5.
19. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(4):422-8.

20. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? J Am Med Dir Assoc. 2008 Mar;9(3):162-7.
21. Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. Ann Intern Med 1967;66:917-23.
22. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. N Engl J Med 1985; 313:70-3.
23. Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Bone mineral density in patients taking H2-receptor antagonist. Calcif Tissue Int 1998;62:283-5.
24. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14: 1922-8.
25. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. Calcif Tissue Int 2008;83: 251-9.
26. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
27. Targownik LE, Lix LM, Metzge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008;179:319-26.
28. Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. Calcif Tissue Int 2009;84: 13-9.
29. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy 2008;28:951-9.
30. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. Gastroenterology.
31. Ra A, Tobe SW. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. Ann Pharmacother 2004;38:41-5.
32. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: Experience from a single UK renal unit. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1441-6.
33. Geevasinga N, Kairaitis L, Rangan GK et al. Acute interstitial nephritis secondary to esomeprazole. Med J Aust 2005;182:235-6.
34. Krishnamurthy M. Long-term use of proton pump inhibitors: are they really safe? A case of delayed acute interstitial nephritis. J Am Geriatr Soc. 2009;57(8):1513-4.
35. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. Clin Nephrol 2007; 68:65-72.
36. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC (2007) Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. Br J Clin Pharmacol 2007;64:819-23.
37. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545-53.
38. Jalving, M. et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol. Ther. 2006;24, 1341-8.
39. Kim, J.S. et al. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole. Korean J. Gastroenterol. 2008;51,305-8.
40. Choudhry, U. et al. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. Am. J. Clin. Pathol. 1998;110,615-21.
41. Vieth, M. and Stolte, M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. Am. J. Clin. Pathol. 2001;116,716-20.
42. Fossmark, R. et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patient with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. Scand. J. Gastroenterol. 2007;1-5.
43. Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. Catheter Cardiovasc Interv. 2003;59:295-302.
44. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. Am J Gastroenterol. 2007;102:507-15.
45. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180:713-718.
46. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1038-9.



HİPOKRAT

Hipokrat'ın öğretilerinin etkisi uzun süreli oldu (bu vakada, bir diz çıkığını redükte ediyor). 9. yüzyıla ait bir kitabın 'Hipokrat'ın Anlatıkları Çerçevesinde Chiton'lu Apollonyos'un Yorumları'nın 11. yüzyıla ait kopyasında da görüldüğü gibi. Biblioteca Medicea-Laurenziana, Floransa