

**ARAŞTIRMA
MAKALESİ**

**Etem Hızaler¹
Vesile Şenol²
Ülfet Çetinkaya²
İzzet Şahin¹**

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Parazitoloji
Anabilim Dalı, Kayseri,
Türkiye
² Erciyes Üniversitesi, Halil
Bayraktar Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksek Okulu,
Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi:
İzzet Şahin
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri
Tel: +90 352 207 66 66
E-mail: izzetsahin@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi: 28.02.2017
Kabul Tarihi: 10.10.2017
DOI: 10.18521/ktd.295468

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Proton Pompa İnhibitörü Kullanımının *Blastocystis* sp.'nin Görülme Sıklığı Üzerine Etkisi

ÖZET

Amaç: *Blastocystis* sp. insanlarda en sık görülen intestinal sistem protozoonlarından biridir ve kontamine olmuş gıdalarla ve su ile fekal oral yolla bulaşmaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıklarında çoğunlukla kullanılan proton pompa inhibitörlerinin (PPI), midenin pH'nı yükselttiği bilinmektedir. Bu çalışma, PPI kullanımının *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı üzerine etkisini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na Gastroenteroloji polikliniğinden Ocak 2013 - Haziran 2013 tarihleri arasında rutin dışkı incelemesi için gönderilen ve 1 ay içerisinde düzenli olarak PPI kullanımı olan 100 hasta ile, hiç PPI kullanımı olmayan; fakat gastrointestinal şikayetleri olan 100 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubunu ise hiç polikliniğe başvurmamış 100 sağlıklı birey oluşturmuştur. Dışkı örnekleri bekletilmeden nativ-lugal yöntemi ile incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda PPI kullananların %24'ünde, kullanmayanların %5'inde ve kontrol grubunun %8'inde *Blastocystis* sp. saptanmıştır. Proton pompa inhibitörlerini kullanan grupta *Blastocystis* sp. görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($X^2=8,883$, $p<0.001$).

Sonuç: Çalışma bulgularımıza dayanarak PPI kullananlarda blastosistosis' in göz ardı edilmemesi gerektiği kanaatine varılmıştır. Mevcut literatüre göre yapmış olduğumuz bu çalışma; *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı ile PPI kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup, gelecekte yapılacak benzeri çalışmalara referans oluşturması bakımından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Blastocystis* sp., Gastrointestinal sistem, Nativ-Lugol inceleme, Proton pompa inhibitörü.

The Effect of Proton Pump Inhibitor Usage on the Incidence of *Blastocystis* sp

ABSTRACT

Objective: *Blastocystis* sp. is one of the most common intestinal system protozoa in humans and it is infected with contaminated water and food through fecal-oral pathway. It is known that the proton pump inhibitors (PPI), which are commonly used in gastrointestinal system diseases, increase pH of the stomach. This study was aimed to investigate the effect of PPI usage on the incidence of *Blastocystis* sp..

Methods: This research was performed with 100 patients who used PPI regularly within 1 month, 100 patients who used without any PPI with gastrointestinal complaints sent for routine fecal examination from the Gastroenterology Polyclinic to the Parasitology Laboratory of the Faculty of Medicine of Erciyes University between January 2013 and June 2013. Control group constituted 100 healthy individuals who did not apply to polyclinics. Stool specimens were examined in detail by the native-lugale method.

Results: *Blastocystis* sp. was detected in 24% of PPI users, 5% of non-users and 8% of control group in the study. In the group using PPI, incidence of *Blastocystis* sp. was found to be significantly higher ($X^2 = 8,883$ $p<0.001$).

Conclusion: As a result of our work, it is considered that blastocystosis should not be ignored for the patient who used PPI. This study that was performed according to our knowledge, this is one of the first study assessing the relationship between incidence of *Blastocystis* sp. and the usage of PPI and it is important in term of being a reference oncoming studies that will be performed in the future.

Keywords: *Blastocystis* sp., Gastrointestinal system, Native-Lugole, Proton pump inhibitor.

GİRİŞ

Tür düzeyinde belirtilmediği zaman; kuşlar, sürüngenler, arthropodlar ve memeliler gibi çok geniş bir konak popülasyonuna sahip olan *Blastocystis* sp. dünya genelinde yaygın olarak bulunan ve birçok epidemiyolojik çalışmada en fazla bildirilen parazittir(1,2). *Blastocystis* sp. immün yetmezlikli hastalarda özellikle de HIV pozitif olanlarda önemli bir ishal etkenidir. İrritabl barsak sendromu (IBS), kolon kanseri ve kronik ishalleri hastalıklar gibi gastrointestinal sistem hastalığı ile olan ilişkisi nedeniyle *Blastocystis* sp.'nin intestinal fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabileceği düşünülmektedir(3). Kontamine olmuş gıdalarla ve su ile fekal oral yolla bulaştığı bilinen *Blastocystis* sp.'nin son yıllarda parazitolojik tanı için kullanılan moleküler tanı yöntemleri ile yapılan çalışmalarla insandan insana, hayvandan hayvana, insandan hayvana ve hayvandan insana bulaşabildiği gösterilmiştir(4,5). İnsanlardaki patojenitesi ile ilgili olarak birçok farklı görüş ortaya atılmıştır. Parazitin semptomatik ve asemptomatik bireylerde hem apatojen hem de patojen suşların varlığının tespiti, patojenitesi hakkında farklı görüşlerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır(4,6).

Proton pompa inhibitörleri, gastrointestinal sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan ilaçlardır ve midenin apikal bölgesindeki asit salınımını sağlayan parietal hücrelerdeki H⁺- K⁺-ATPaz pompasına geri dönüşümsüz olarak bağlanıp asit sekresyonunu inhibe ederler. Proton pompa inhibitörleri, gastro-özofajiyal reflü, peptik ülser, eroziv özofajit, *Helicobacter pylori* eradikasyonu, non-steroid anti-enflamatuar (NSAI) ilaçların sebep olduğu gastrik ülser riskinin azaltılması, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması, ülser dışı dispepsi ve Zollinger-Ellison Sendromu gibi birçok hastalık grubunda kullanılmaktadır(7,8).

Blastocystis sp. enfeksiyonunda görülen semptomlar birçok gastrointestinal sistem hastalığı semptomları ile benzerlik göstermektedir. Proton pompa inhibitörleri, mide asidesini azalttığı için bu ilacı kullananlarda *Blastocystis* sp. kistlerinin mideden daha kolay geçebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma; değişik gastrointestinal sistem şikayeti nedeniyle kullanılan proton pompa inhibitörlerinin *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı üzerine etkisinin araştırılması amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi insan etik kurulundan onay alınmıştır (Karar tarihi: 06.11.2012, Karar no: 2012/677). Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na Gastroenteroloji polikliniğinden Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında rutin dışkı incelemesi için gönderilen ve 1 ay içerisinde düzenli olarak proton pompa inhibitörü kullanımı olan 100 hasta (Hasta grubu 1) ile hiç proton pompa inhibitörü kullanımı olmayan fakat gastrointestinal şikayetleri olan 100 hasta (Hasta grubu 2) dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise hiç polikliniğe başvurmamış sağlıklı bireylerden oluşan 100 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Dışkı örnekleri bekletilmeden nativ-lugal yöntemi ile X40 büyütme ışık mikroskopunda ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

İstatistiksel analiz: Elde edilen verilerin analizi için "Statistical Package for the Social Sciences (Chicago, IL, USA) Version 21,0" istatistiksel paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede kategorik değişkenlerin analizi için Ki-kare testi, *Blastocystis* sp. prevalansı belirleyicileri için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. P<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gastrointestinal şikayetleri olan ve PPI kullanan hastaların %24'ünde, GİS şikayetleri olan fakat PPI kullanmayan hastaların yalnız % 5'inde, kontrol grubunun ise %8'inde *Blastocystis* sp. pozitifliği tespit edilmiştir. Gruplar, B. hominis görülme sıklığı açısından karşılaştırıldığında; PPI kullanan hastalarda enfeksiyon görülme oranı hem PPI kullanmayan hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($X^2=8,883$, p<0.001) (Tablo 1).

Tablo 1: Araştırma gruplarına göre *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı

Araştırma grupları	<i>Blastocystis</i> sp.				Toplam		P
	Negatif		Pozitif		Sayı	%	
	Sayı	%	Sayı	%			
Hasta Grubu	PPI kullanımı Evet	76	76.0	24	24.0	100	100.0
	PPI kullanımı Hayır	95	95.0	5	5.0	100	100.0
Kontrol grubu		92	92.0	8	8.0	100	100.0
Toplam		263	87.7	37	12.3	300	100.0

Blastocystis sp. enfeksiyonu %15.5 ile 49-64 yaş aralığında daha fazla görülmekle birlikte, genel olarak yaş grupları arasında *Blastocystis* sp.

görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 2) ($p>0,05$).

Tablo 2: Yaş gruplarına göre *Blastocystis* sp. 'nin görülme sıklığı

Yaş Grubu	<i>Blastocystis</i> sp.				Toplam		P
	Negatif		Pozitif		Sayı	%	
	Sayı	%	Sayı	%			
17-32	77	90.6	8	9.4	85	100	p>0.05
33-48	104	87.4	15	12.6	119	100	
49-64	60	84.5	11	15.5	71	100	
65-87	22	88.0	3	12.0	25	100	
Toplam	263	87.7	37	12.3	300	100	

Blastocystis sp. görülme sıklığı kadınlarda %13.7 ile erkeklere göre (%10.8) daha

yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 3) ($p>0,05$).

Tablo 3: Cinsiyete göre *Blastocystis* sp. 'nin görülme sıklığı

Cinsiyet	<i>Blastocystis</i> sp.				Toplam		P
	Negatif		Pozitif		Sayı	%	
	Sayı	%	Sayı	%			
Erkek	124	89.2	15	10.8	139	100	p>0.05
Kadın	139	86.3	22	13.7	161	100	
Toplam	263	87.7	37	12.3	300	100	

Blastocystis sp. görülme sıklığı ilköğretim (%13.9) ve lise (%14.9) mezunlarında, ön lisans ve lisans mezunlarına göre daha yüksek olmakla

birlikte eğitim düzeyi ile *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 4) ($p>0,05$).

Tablo 4: Eğitim durumuna göre *Blastocystis* sp. 'nin görülme sıklığı

Eğitim Düzeyi	<i>Blastocystis</i> sp.				Toplam		P
	Negatif		Pozitif		Sayı	%	
	Sayı	%	Sayı	%			
İlköğretim	62	86.1	10	13.9	72	100	p>0.05
Lise	86	85.1	15	14.9	101	100	
Ön lisans	38	88.4	5	11.6	43	100	
Lisans ve üzeri	77	91.7	7	8.3	84	100	
Toplam	263	87.7	37	12.3	300	100	

Ev hanımlarında daha yüksek oranda (%24.1) *Blastocystis* sp. görülmekle birlikte, mesleki statü ile *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 5) ($p>0,05$).

Tablo 5: Bireylerin mesleklerine göre *Blastocystis* sp. 'nin görülme sıklığı

Meslekler	<i>Blastocystis</i> sp.				Toplam		P
	Negatif		Pozitif		Sayı	%	
	Sayı	%	Sayı	%			
Ev hanımı	41	75.9	13	24.1	54	100	p>0.05
Memur	102	90.3	11	9.7	113	100	
İşçi	40	90.9	4	9.1	44	100	
Emekli	45	91.8	4	8.2	49	100	
Diğer	35	87.5	5	12.5	40	100	
Total	263	87.7	37	12.3	300	100	

Lojistik regresyon analizine göre *Blastocystis* sp.'nin görölme sıklığına etkileyen belirleyiciler incelendiğinde; proton pompa inhibitörü kullanımının, *Blastocystis* sp.'nin

görölme sıklığının %16,708'inden sorumlu olduğu ve bu kişilerde enfeksiyon görölme riskinin 4.543 kat arttığı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Lojistik regresyon analizine göre *Blastocystis* sp.'nin görölme sıklığına etkileyen belirleyiciler

Değişkenler	<i>Blastocystis</i> sp.				P değeri
	Wald	Tahmini kaba risk	% 95 GA		
			Alt sınır	Üst sınır	
Yaş	0.290	1.526	0.328	7.099	p>0.05
Cinsiyet	0.053	1.117	0.437	2.854	p>0.05
Eğitim düzeyi	0.844	1.847	0.499	6.836	p>0.05
Mesleği	0.291	0.677	0.164	2.796	p>0.05
PPI kullanımı	16.708	4.543	2.199	9.386	p<0.001

GA: Güven aralığı

TARTIŞMA

Dünyada, tropikal ve subtropikal bölgelerde ve özellikle de gelişmekte olan ülkelerde paraziter hastalıklar hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. *Blastocystis* sp.'nin neden olduğu enfeksiyon ise, dünyanın hemen her yerinde her yaş grubunda ve her sosyo-ekonomik düzeye sahip bireylerde görölmektedir(9). Hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber, modern alt yapı yetersizliğine bağlı sanitasyon eksikliği olan toplumlarda daha yüksek oranda saptanmaktadır(1,4,9). Ülkemizde de, blastosistosis en sık görülen paraziter enfeksiyonlardan biridir(6,10-12). Ülkemizde çalışmaların yapıldığı bölgelerin coğrafik durumu, bölge halkının temizlik ve beslenme alışkanlıkları ile gelenek ve görenekleri, toplumun kültür durumu gibi birçok faktör parazitlerin bulaşma ve yayılmasını etkilemektedir. Bu nedenle de bölgeler arasında prevalans farklılıkları görölmektedir.

Uzun süre PPI kullanımı enterik enfeksiyonlara davetiye çıkarmaktadır. Bu görüş PPI kullanımı sonucunda gastrik pH'nın yükselmesi sonucu gastrik asit ile mikroorganizmaların yok edilmesinin engellendiği hipotezine dayanmaktadır(13). Leonard ve ark.(14) yapmış oldukları bir meta-analiz sonucunda hastanede yatan ve PPI kullanım hikayesi olan hastalarda *Clostridium difficile*'nin sebep olduğu ishal ve *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria* ve *Shigella* enfeksiyonu riskinin saptandığı bildirilmiştir(14). Sporları aside dirençli olan *Clostridium difficile*'nin vejetatif formları oldukça duyarlıdır. Gastrik asidin vücuda ağız yoluyla alınan birçok bakterilerin eliminasyonunda önemlilik arz ettiği düşünüldüğünde, pH'ı arttırabilecek her türlü ilacın teorik olarak enfeksiyonları da arttırabileceği söylenebilir. Yapılan bir çalışmada bu hipotezi doğrular şekilde Heidelberg ve ark.(15) hastane kaynaklı veya toplum kökenli olup olmadığı fark etmeksizin PPI kullanımı ile *C. difficile* enfeksiyonlarının ilişkili olduğunu ve riskin iki kattan daha fazla artış gösterebileceğini bildirmişlerdir(15).

Khara ve ark.(16) son dönemde yaptıkları

bir çalışmada 500 hastanın dosyasını incelenmişler, bu hastaların % 29'unun PPI kullandığını ve bunların % 46'sının endikasyon dışı olduğunu tespit etmişlerdir(16). Proton pompa inhibitörleri, kronik nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, peptik ülser hastalığı, eroziv özofajitte, *H. pylori* enfeksiyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörleri, iyi tolere edilen ilaçlar olmasına rağmen, tüm ilaçlarda olduğu gibi beklenmedik yan etkilerinin olduğu da bildirilmiştir(17,18).

Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ile solunum sistemi enfeksiyonlarına yakınlık arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamakta beraber, PPI kullanımı gastrik pH'ın artmasına ve gastrik kolonizasyona sebep olmaktadır. Mikro aspirasyonlar sonucunda akciğer kolonizasyonu oluşabilmektedir(19). Yapılan başka bir çalışma ile PPI kullanımının toplum kökenli pnömoni riskini %36 oranında arttırdığı bildirilmiştir(20). Toplum kökenli pnömoni riskini belirlemek için 80.000 hasta üzerinde vaka kontrollü olarak yapılan bir çalışmada, tanı öncesinde 1 ay içinde başlanan PPI tedavisinin pnömoni riskini arttırdığı bildirilmiştir(21). Toplum kökenli pnömoni tanısıyla takip edilen 7642 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise bir hafta süreyle PPI kullanan hastalarda pnömoni riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir(22).

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanımı intragastrik sekresyonu inhibe ederek intestinal kalsiyum ve magnezyum emilimini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda uzun süre PPI kullanımının kalça kırığı riskini %25, vertebra kırığı riskini %50, bilek ve ön kol kırığı riskini %9 oranında artırdığı bildirilmiştir(23). Geniş ölçekli benzer bir çalışma da İngiltere' de yapılmıştır ve bu çalışmada kalça kırığı riskinin 50 yaşın üstündeki ve 1 yıldan fazla PPI kullanan hastalarda % 44 oranında arttığı rapor edilmiştir(24). Vaka kontrollü çalışmalardaki artmış kırık riskinin PPI kullanımı ile nedensel bir ilişkisinin olmayacağını savunan araştırmacılar da vardır. Bu araştırmacılar; alkol alımı, sigara

kullanımı veya vücut kitle indeksi gibi bazı durumlarında kemik kırığı üzerinde etkili olabileceğini ve bu faktörlerin sonucu etkilemiş olabileceğini savunmaktadırlar(25). Araştırmacılar arasında fikir birliği olmamasına rağmen, ABD gıda ve ilaç dairesi, sağlık çalışanlarını yüksek doz veya uzun süreli PPI kullanımına karşı uyarmıştır(26). Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi PPI'ların uzun süre kullanımı sonucu, vücudumuzda işlevsel rolü çok fazla olan magnezyumun eksikliğine neden olacağını belirtmiştir(27). Proton pompa inhibitörlerinin intestinal duvardan magnezyumun emilimini engelleyerek veya lümeninde aşırı miktarda kayba yol açarak hipomagnezemiye neden oldukları düşünülmektedir(28). Hipomagnezemi; tetaniye, kardiyak aritmiye, konvülsiyonlara, hipokalsemiye ve hipokalemiye neden olmaktadır(27).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan paraziter enfeksiyonlarda da; uzun süre PPI kullanımına bağlı olarak gastrik pH'nın artması sonucu kist, yumurta ve larvaların mideden bağırsaklara geçişinin ve bağırsaklarda yaşam alanlarının kolaylaşacağı düşünülmektedir. Fakat bu alanda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışma, PPI kullanımı ile *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Kader ve ark.(29) yapmış olduğu çalışmada PPI kullanan ve hala gastrik ve peptik ülser şikayetleri olan hastalara uyguladıkları gastrointestinal endoskopi ve gastrik biyopsi işlemleri sonucunda hastaların % 10.0'ında mide giardiasisi, *H. pylori* ve intestinal metaplazi saptamışlardır. İlgili çalışmada mide giardiasisinin PPI kullanımıyla ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir (29).

Çalışmamızda ise; PPI kullanımı ile inhibe olan mide asidesinin azalmasına bağlı olarak oral yolla alınan *Blastocystis* sp. kistinin geçişinin kolaylaşacağı ve buna bağlı olarak PPI kullananlarda *Blastocystis* sp. enfeksiyonu görülme riskinin artacağı sonucuna varılmıştır.

Nitekim *Blastocystis* sp.'nin görülme sıklığı incelendiğinde; PPI kullanan grubun % 24'ünde, PPI kullanmayan grubun %5'inde, kontrol grubunun ise %8'inde *Blastocystis* sp. pozitif olarak saptanmıştır. PPI kullanımının *Blastocystis* sp. görülme sıklığını anlamlı düzeyde artırdığı gözlenmiştir($p<0.001$).

GİS şikayetleri olan ve PPI kullanmayanların, hiçbir GİS şikayeti olmayanlara göre mide pH'sı daha düşüktür. Çalışmamızda GİS şikayetleri olan ve PPI kullanmayanlarda, kontrol grubuna göre daha az *Blastocystis* sp.'ye rastlanması, çalışmamızın amacını olumlu yönde desteklemektedir.

Yapılan ikili lojistik regresyon analizinde de bulgularımızı doğrular nitelikte sonuçlar elde edilmiş olup, modele alınan bağımsız değişkenler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, mesleki statü ve PPI kullanımı) arasında yalnızca PPI kullanımının *Blastocystis* sp. enfeksiyonunun %16,7'sinden sorumlu olduğu ve parazitin görülme sıklığını 4.5 kat artırdığı saptanmıştır(Exp B: 4,543 % 95 CI 2,199-9,386).

Sonuç olarak; elde edilen veriler göre PPI kullananlarda blastosistosisin göz ardı edilmemesi gerektiği açıktır. Bu ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma, PPI kullanımı ile *Blastocystis* sp. görülme sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup, bu yönüyle gelecekte yapılacak çalışmalara referans oluşturabilecek niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Garcia LS. Intestinal protozoa: Amebae. In: Garcia LS, ed. Diagnostic Medical Parasitology. Washington DC: ASM Press, 2007;27-30.
2. Tan KSW. New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of *Blastocystis* spp. Clin Microbiol Rev 2008;21(4):639-65.
3. Marcos LA, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. Curr Opin Infect Dis 2013;26(4):295-301.
4. Doğruman Al F, Hökelek M. *Blastocystis hominis* Fırsatçı Bir Patojen mi?. Türkiye Parazit Derg 2007;31(1):28-36.
5. Ok ÜZ. Blastocystosis. In: Mehmet Ali Özcel, ed. Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. İzmir; Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, 2007; 383-6.
6. Ertuğ S, Malatyalı E, Ertabaklar H, et al. Subtype distribution of *Blastocystis* isolates and evaluation of clinical symptoms detected in Aydın province, Turkey. Mikrobiyol Bul 2015;49(1):98-104.
7. Korkut E, Özden A. Proton Pompa İnhibitörleri ve Güvenirlikleri. Güncel Gastroenteroloji 2010;14(1):24-7.
8. Kasapoğlu B, Türkay C. Uzun Dönem Proton Pompa İnhibitörü Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler. Güncel Gastroenteroloji 2010;14(1):19-23.
9. Windsor JJ. *Blastocystis hominis*. In: Cox FEG, Wakelin D, Gillespie SH, Despommier DD, eds. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infection. 10 nd ed. Washington DC; ASM Press, 2005; 556-70.
10. Çelik T, Daldal N, Karaman Ü, et al. Malatya ili merkezinde üç ilköğretim okulu çocuklarında bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazit Derg 2006;30(1):35-8.

11. Cetinkaya U, Yazar S, Kuk S, et al. The Distribution of Intestinal Parasites Determined Between 2009-2010 in Erciyes University, Medical Faculty, Parasitology Laboratory. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012;18(Suppl-A):93-6.
12. Karadam SY, Ertabaklar H, Ertuğ S. Aydın'da üç farklı kreş ve anasınındaki çocuklarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitol Derg* 2008;32(3):257-60.
13. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987;28(1):96-107.
14. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2047-56.
15. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(4):219-32.
16. Khara HS, Pitchumoni CS. Proton Pump Inhibitors: A Better Prescription. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009;43(6):597-98.
17. Wolfe MM, Soll AH. The Physiology of Gastric Acid Secretion. *N Engl J Med* 1998;319:1707-15.
18. Chubineh S, Birk J. Proton Pump Inhibitors: The Good, the Bad, and the Unwanted. *South Med J* 2012;105(11):613-8.
19. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RC. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004(16);292:1955-60.
20. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*,2010;31(11):1165-77.
21. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149(6):391-8.
22. Eom CS, Jeon CY, Lim JW. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(3):310-9.
23. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106(7):1209-18.
24. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947-53.
25. Ye X, Liu U, Wu C. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23:(9):794-800.
26. Voelker R. Proton pump inhibitors linked to fracture risk. *JAMA*. 2010;304:(1):29.
27. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355(17):1834-6.
28. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27(2):180-5.
29. Kader SA, Mansour AM, Mohran Z, et al. A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;28(1):149-57.