

# Yoğun Bakım Ünitelerinde Strese Bağlı Eroziv Sendrom Profleksisi

## *Stress Related Erosive Syndrome Prophylaxis in Intensive Care Units*

Ali Konan, Yusuf Alper Kılıç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Strese bağlı eroziv sendromda ciddi kanama hastaların %06-6'sında görülmektedir ancak bu kanamaların insidansı azalma eğilimindedir. Bunda profilaktik ilaçların yaygın kullanımı dışında kritik hastaların bakımlarında ve endoskopik tedavilerdeki gelişmeler de etkilidir. Strese bağlı eroziv sendrom için iki önemli risk faktörü 48 saatten daha uzun süren entübasyon (odds oranı 15.6) ve koagülopati (odds oranı 4.3) varlığıdır. Strese bağlı eroziv sendromun önlenmesi öncelikle genel tıbbi prensiplerin uygulanmasını gerektirir. Bu önlemler sıvı resüsitasyonu, sepsisin kontrolü ve uygun doku oksijenasyonunun sağlanmasıdır. Profleksisi üç grupta incelenebilir. 1- gastrik asidin nötralizasyonu (antasitler), 2- gastrik asit sekresyonunun azaltılması ( $H_2$  reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri), 3- mide mukozasının güçlendirilmesi (sükralfat). Profleksisi kanama insidansını azaltmasına rağmen mortalitede bir azalmayı göstermek mümkün olmamıştır. (Yoğun Bakım Derg 2010; 2: 48-51)

**Anahtar sözcükler:** Strese bağlı eroziv sendrom, kanama, profleksisi

**Geliş Tarihi:** 09.04.2010

**Kabul Tarihi:** 28.05.2010

### Abstract

Although the incidence is decreasing, stress-related erosive syndrome causes overt bleeding in 0.6-6% of critically ill patients. The use of prophylactic medicine and advances in the care and endoscopic treatment of the patients is responsible for this decrease. The two main factors in the development of the stress-related erosive syndrome are ventilation lasting more than 48 hours and coagulopathy. General preventive measures such as fluid resuscitation, control of sepsis and adequate tissue oxygenation is essential to prevent stress-related erosive syndrome. Prophylaxis may be divided in three groups: neutralization of the gastric acid (antacids), inhibition of the gastric acid secretion ( $H_2$  blockers, proton pump inhibitors) and reinforcement of the gastric mucosa (sucralfate). Although prophylaxis decreases the incidence of bleeding, a decrease in the mortality is not shown. (Yoğun Bakım Derg 2010; 2: 48-51)

**Key words:** Stress-related erosive syndrome, bleeding, prophylaxis

**Received:** 09.04.2010

**Accepted:** 28.05.2010

### Tanım

1971 yılında Lucas tarafından strese bağlı eroziv sendrom (stress-related erosive syndrom) tanımlandığından beri bu klinik durumu anlatmak için bir çok terim kullanılmıştır. Bunlardan sık kullanılanları stres gastriti, stres ülserleri, stres erozyonları, strese bağlı mukozal hastalık, strese bağlı mukozal hasar, strese bağlı mukozal kanama ve eroziv gastritistir. Bu terimlerin hepsi de gastrik mukoza üzerindeki baskıyı ifade etmektedir. Ancak mukozada bariz bir inflamatuvar cevap olmadığından gastritis terimi bu sendromu tanımlamak için uygun değildir (1).

### İnsidans

Strese bağlı eroziv sendromunun insidansı incelenen hasta grubuna ve bu sendromun tanımına göre değişmektedir. Strese bağlı eroziv sendrom üç şekilde tanımlanabilir;

- 1- Sadece endoskopik olarak tespit edilebilen ve gaytada veya nazogastrik aspiratta guiliac testini pozitif yapabilecek mukozal değişiklikler
- 2- Hastada vital bulgularla değişikliğe yol açmayan gözle görülebilen ancak klinik olarak önemsiz kanama
- 3- Klinik olarak önemli kanama. Bu tip kanamanın kriterleri şöyledir: a) kanama başladıktan sonraki 24 saat içerisinde sistolik kan basıncında 20 mm Hg'dan daha fazla düşme, b) nabız hızında dakikada 20

vurudan daha fazla artma ve sistolik basınçta ortostatik değişikliğin 10 mm Hg'dan fazla olması, c) kanamanın başladıktan sonraki 24 saat içerisinde 2 gr/dl'den daha fazla hemoglobin düşmesi ve kan transfüzyonu ihtiyacı, d) hemoglobinin transfüzyon yapılan üniteden 2 gr/dl daha az kadar yükselmemesi (örneğin hemoglobini 7 gr/dl olan bir hastada 5 ünite eritrosit transfüzyonundan sonra hemoglobin düzeyinin 10 gr/dl'den daha düşük olması) (1).

Literatürdeki çalışmalarda kanamanın tariflendiği kriterler oldukça değişiklik göstermektedir (2). Yoğun bakım hastalarının hemen hepsinde sadece endoskopiyle tespit edilebilen mukozal değişiklikler görülmektedir (3). Ciddi kanama ise hastaların %06-6'sında görülmektedir. Pimantal ve arkadaşlarının bir referans hastanesinin yoğun bakımında yaptıkları çalışmada ciddi kanama hastaların %0.17'sinde görülmüştür (4).

Strese bağlı ciddi kanamaların insidansı azalma eğilimindedir. Bunda profilaktik ilaçların yaygın kullanımı dışında kritik hastalarının bakımlarındaki ve endoskopik tedavilerdeki gelişmeler de etkilidir (5).

### Risk Faktörleri

Canadian Critical Care Trials Group'un 1994 yılında 2252 hastayı dahil ettikleri prospektif çok merkezli çalışmada strese bağlı mukozal lezyon için iki önemli risk faktörü 48 saatten daha uzun süren entübasyon (odds oranı 15.6) ve koagülopati (odds oranı 4.3) varlığıdır.

Koagülopati, trombosit sayısının mililitrede 50000'den az olması, INR'nin 1,5'ten fazla olması veya PTT'nin kontrolden 2 kat daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır (6). Bu çalışmada kafa travması, vücut yüzeyinin %30'undan daha fazla yanık, komplike cerrahi geçirmiş hastalar, pulmoner hipertansiyon, transplantasyon yapılmış veya yapılacak hastalar, önceki 6 hafta içerisinde peptik ülser hastalığı veya gastrit tanısı almış olan hastalar ve antikoagülan, glukokortikoid, aspirin ve steroid olmayan anti inflamatuvar alan hastalara profilaksi uygulanmıştır (674 hasta).

Yukarıda sayılan risk faktörlerinin her ikisine birden sahip olan hastaların %8,5'inde klinik olarak ciddi kanama görülmüştür. Bu iki risk faktöründen herhangi biri olmayan hastaların sadece %0,1'inde kanama görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca hipotansiyonda da istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişirse de kanama riskinin arttığı görülmüştür.

Aynı ekibin daha sonra en az 48 saat mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada ise renal yetmezlik gastrointestinal kanama için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (7).

Strese bağlı mukozal hasar risklerini inceleyen çalışmalarda septik hasta sayıları istatistiksel bir sonuca varmak için yeterli değildir. Ancak sepsiste sıklıkla hipotansiyon ve koagülopati görülmesi sepsisin de bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (8).

Strese bağlı erozif sendrom gelişimi için az sayıda çalışmada başka risk faktörleri de belirlenmiştir (Tablo 1) (9).

## Patofizyoloji

Strese bağlı erozif sendromun gelişmesinde birçok etken vardır. Mide mukozasını koruma mekanizmaları, mukozal prostoglandinler, mukus-bikarbonat tabakası, epitel rejenerasyonu, mukozal kan akımı, hücreler arasındaki sıkı bağlardır (1). Yoğun bakım hastalarında bu koruma mekanizmalarından bir ya da bir kaç bozulmaktadır.

Strese bağlı mukozal hasarın oluşması için asit varlığı şarttır. Ancak yanık ve bazı travma hastaları dışında yoğun bakım hastalarında mide lümen pH'sı genellikle normaldir. Savunma mekanizmaları bozulduğunda az miktarda asit bile mukozal hasara yol açabilmektedir. Mide sıvısında bulunan pepsin ise mide mukozasına direk hasar verebilmektedir. Pepsin mide pH'sının 4,5'ten daha yüksek olduğu durumlarda inaktiftir.

Yoğun bakım hastalarında sıklıkla görülen hipoperfüzyon hem yeterli oksijen ve enerjinin mucoza hücrelerine ulaştırılmaması nedeniyle hem

de mukozal hücrelerdeki karbonik anhidraz tarafından bikarbonatla birlikte oluşan hidrojen iyonunun ortamdan yeterince uzaklaştırılmaması dolayısıyla hücre içi asidoz oluşması nedeniyle strese bağlı mukozal hasar patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Hipoperfüzyon ayrıca nitrik oksit ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve prostaglandin sentezinin azalmasına yol açmaktadır (10). Nitrik oksit normalde gastrointestinal mukozada sürekli olarak bulunur ve mide mukozal kan akımının sağlanmasında önemlidir. Ancak hipoperfüzyon sırasında oluşan aşırı nitrik oksit üretimi reperfüzyon hiperemisine yol açarak inflamatuvar cevabın artmasına ve sitokin üretimine neden olmaktadır. Yoğun bakım hastalarında anti oksidan kullanımının gastrointestinal komplikasyonları azalttığı yönünde az sayıda yayın varsa da bu konuda bir karara varmak için daha iyi planlanmış araştırmalara ihtiyaç vardır (11).

Hipoperfüzyon ayrıca mucoza hücrelerinde oluşan H<sup>+</sup> iyonunun hücre içinden uzaklaştırılmasını ve bikarbonat yapımını azaltır. Yoğun bakım hastalarında sıklıkla varolan sistemik asidoz da mucoza hücrelerindeki pH'nın daha da düşmesine neden olur.

Yoğun bakım hastalarında gastrointestinal sistem motilite bozuklukları oldukça sıktır. Mide boşalmasında gecikme ventilatöre bağlı hastaların yaklaşık %50'sinde, ciddi kafa travması olan hastaların %80'inde görülür (12). Gecikmiş mide boşalması oral alınan ilaçların farmakokinetiklerini etkiler. Yoğun bakımda sıklıkla kullanılan opiyat ve sedatifler ise mide motilitesini azaltır. Aslında yoğun bakım da kullanılan ilaçların mide motilitesine olan etkileri tedavi sırasında sıklıkla göz ardı edilmektedir (10). Gastrointestinal sistemdeki motilite bozukluğu enteral beslenme sorunları yarattığı gibi strese bağlı akut mukozal lezyonların tedavisi için gereken ilaçların verilmiş yollarını da etkileyebilir.

Strese bağlı mukozal hasarın patofizyolojisinde helicobacter pylori enfeksiyonunun rolü net olarak belirlenememiştir. Roberts ve arkadaşlarının yoğun bakım hastaları ve hemşirelerinde kontrol grubuna göre daha sık helicobacter pylorii enfeksiyonu görülmüştür (13). Ulrich ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi geçiren 2956 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tüm hastalar H2 reseptör antagonisti ile profilaksi almış ve ciddi kanama oranı %0,9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada strese bağlı ciddi kanaması olan hastaların Helicobacter pylorii seropozitifliği kontrol grubundan daha farklı bulunmamıştır (14). Yapılan bir hayvan çalışmasında helicobacter pylori enfeksiyonunun stresin erken döneminde akut mukozal lezyon oluşmasında etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etki ilerleyen zamanla birlikte kaybolmaktadır ve bu süreçte interlökinlerin bir etkisi görülmemiştir (15).

## Strese bağlı erozif sendrom profilaksisine genel bakış

Strese bağlı erozif sendromun önlenmesi öncelikle genel tıbbi prensiplerin uygulanmasını gerektirir. Bu önlemler sıvı resüsitasyonu, sepsisin kontrolü ve uygun doku oksijenasyonunun sağlanmasıdır (16). Daha sonra yüksek riskli hastalara profilaksi uygulamak gerekmektedir.

Profilaksi üç grupta incelenebilir. 1- gastrik asidin nötralizasyonu (antasitler), 2- gastrik asit sekresyonunun azaltılması (H2 reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri), 3- mide mukozasının güçlendirilmesi (sukralfat). Bu üç ilaç grubunun yanında enteral nütrisyonu da profilaksi için kullanılacak modalitelerden biri olarak saymak uygun olacaktır. Profilaksi için bir çok çalışma yapılmıştır ve bunların sonuçları çelişkilidir; bunun nedeni bu çalışmalardaki hasta grubu, ilaçlar ve sonuç beklentilerinin farklı olmasıdır (6). Profilaksi kanama insidansını azaltmasına rağmen mortalitede bir azalmayı göstermek mümkün olmamıştır (16).

Akut mukozal sendrom sonucu oluşan kanamaların tedavisi ise yukarıda sayılan ilaç gruplarıyla medikal tedavi ve/veya endoskopi, anjiyografi veya ameliyat gibi invazif girişimler gerektirmektedir.

**Tablo 1. Strese bağlı erozif sendromla ilişkili risk faktörleri**

Çok yüksek risk
Uzamış mekanik ventilasyon
Koagülopati
Yüksek risk
Sepsis
Böbrek yetmezliği
Karaciğer yetmezliği
Hipotansiyon
Travma
Ciddi yanık
Nörolojik travma
Myokard enfarktüsü
Nörolojik cerrahi
Çoklu organ yetmezliği
İleus
Yüksek doz kortikosteroid tedavisi

Strese bağlı erozif sendrom kritik hastalarda hem mortaliteyi, hem de yoğun bakımda kalış süresini uzatmaktadır (17). Ancak profilaksinin etkinliği tartışmalıdır. Bu konuda ilk yapılan çalışmalarda etkinlik belirginken muhtemelen genel yoğun bakımın iyileşmesi sayesinde son çalışmalarda profilaksinin yararı daha az gibi görünmektedir (18). Bazı yazarlar bu nedenle yoğun bakıma yatırılan her hastada strese bağlı erozif sendrom profilaksisi başlanmasını önerirken bazıları da sadece risk faktörü olan hastalara uygulanmasını önermektedir. Benzer şekilde doktorlar arasında da strese bağlı erozif sendrom profilaksisi endikasyonu ve seçilecek ilaçlar konusunda bir konsensus olmadığı görülmektedir (19). Asit baskılayıcı tedavi verilen hastaların oranı tüm hastane genelinde %54'e ulaşmaktadır ve bunların %65'i doğru endikasyonla başlanmamaktadır (20). Bir eğitim hastanesinin yoğun bakımında yapılan bir çalışmada klinik uygulama kılavuzlarının ortaya konmasıyla strese bağlı mukozal sendrom profilaksisi uygulamasındaki doğruluk oranı artmış, bakım maliyetleri azalmıştır (21). Benzer bir etki yoğun bakım dışındaki hastalar için de gösterilmiştir (22).

### Antasitler

Antasitler strese bağlı erozif sendrom profilaksisinde ilk kullanılmaya başlanan ilaçlardır. Yapılan çok sayıda çalışmada strese bağlı erozif sendrom insidansını azalttıkları gösterilmiştir (23). Ancak bu çalışmalar eski tarihlidir ve daha önce de bahsedildiği gibi yoğun bakım standartlarının yükselmesiyle strese bağlı erozif sendrom insidansı zaten düşme eğilimindedir. Bu nedenle antasitlerin etkinliğinin yüksek görülmesi bir yanılsamadır.

Antasitler etkilerini gastrik asidi nötralize ederek ve pepsine bağlanarak gösterirler. Alüminyum içeren antasitler mukus ve bikarbonat salgısını ve gastrik mukozal kan akımını artırırlar.

Antasit tedavisinin amacı pepsinojenin pepsine dönüşümünü azaltmak için mide pH'sını 4'ün üzerinde tutmaktır.

Antasitler 1-2 saatte bir 30-60 ml dozunda verilirler. Magnezyum içeren antasitlerin yan etkileri diare, hipermagnezemi ve alkemidir, alüminyum içeren antasitler ise hiperfosfatemi, konstipasyon ve metabolik alkalozu neden olabilirler. Tüm antasitler oral alınan ilaçların absorpsiyonunu azaltabilir. Antasitlerin yüksek miktarda kullanımı aspirasyon pnömonisi riskini artırabilir (24).

### Sukralfat

Sukralfat sükröz oktasülfatın emilmeyen bazik bir alüminyum tuzudur ve mide mukozasını epitel hücrelerine bağlanarak korur, asidi nötralize edici etkisi yoktur. Sukralfat mide mukozal perfüzyonunu, mukus ve bikarbonat salgısını artırır. Emilimi zayıftır.

130 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sukralfat, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti anti-antasitlerle karşılaştırılmıştır. Kanama açısından bir fark bulunamamasına rağmen sukralfat grubunda anlamlı bir şekilde daha az pnömoni ve mortalite görülmüştür (25). Maier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da bu sonucu teyid etmiş ayrıca sukralfatın daha maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (26).

Sukralfatın plaseboya göre bir üstünlüğü olmayan çalışmalar olsa da (ki bu çalışma da her iki grupta da enteral beslenme çok sık kullanılmıştır) (27) genel olarak sukralfatın strese bağlı erozif sendrom profilaksisinde, diğer ilaçlar kadar etkili olduğu kabul edilmektedir. Sukralfatın kullanımını kısıtlayan etkenlerden en önemlisi oral yolla verilen ilaçların emilimini azaltmasıdır (Tablo 2). Bu etki diğer ilaçların sukralfattan 2 saat önce verilmesiyle giderilebilir. Kronik böbrek yetmezlikli ve yoğun bakımlarda hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda sukralfat kullanımına bağlı alüminyum toksisitesi de bildirilmiştir (28, 29). Serum alüminyum düzeyleri ranitidin tedavisi alan hastalarda da yükselmesine rağmen bu etki sukralfat alan hastalarda daha belirgindir (30).

**Tablo 2. Strese bağlı erozif sendrom profilaksisinde kullanılan ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimi**

Simetidin	Şu ilaçların eliminasyonunu geciktirir: N-asetilprokainamid, Prokainamid Şu ilaçların absorpsiyonu ile etkileşir: Kalsiyum kanal blokörleri, klordiazepoksid, diazepam, lidokain, meperidin, metronidazol, midazolam, nifedipin, fenitoin, propafenon, propranolol, kinidin, teofilin, triazolam, trisiklik antidepressanlar, varfarin
Omeprazol	Şu ilaçların eliminasyonunu engeller: siklosporin, diazepam, fenitoin, varfarin
Sukralfat	Şu ilaçların emilimiyle etkileşir: simetidin, digoksin, fluorokinolon antibiyotikler, ketokonazol, L-tiroksin, fenitoin, kinidin, ranitidin, tetrasiklin, teofilin

### H<sub>2</sub> Reseptör antagonistleri

H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri strese bağlı erozif sendrom profilaksisinde en çok tercih edilen ilaçlardır (31). Bu gruptaki ilaçlar simetidin, ranitidin, nizatidin ve famotidindir. Oral ve parenteral formları vardır. Asit salınımını parietal hücrelerin bazolateral membranındaki H<sub>2</sub> reseptörlerini selektif olarak bloke ederek azaltırlar (16).

H<sub>2</sub> reseptör antagonisleri 1200 yoğun bakım hastasıyla yapılan bir çalışmada klinik olarak önemli gastrointestinal kanamayı sukralfata göre anlamlı derecede azaltmışlardır. Yine aynı çalışmada ventilatöre bağlı pnömoni insidansında anlamlı bir fark bulunamamıştır (32).

H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerine bağlı santral sinir sistemi toksisitesi doza bağımlı değildir ve özellikle yaşlılarda, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda konfüzyon ve halüsinasyon şeklinde görülür. Obstüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkokonstriksiyona neden olabilirler. Travma hastalarında ranitidin toplam enfeksiyon riskini sukralfattan daha fazla artırdığı iddia edilmiştir (33).

Tek doz verildiğinde famotidin mide pH'sını omeprazole göre daha çabuk yükseltir (34). Ancak mide pH'sının sürekli olarak 4-6 arasında kalması isteniyorsa famotidin sürekli infüzyonu daha uygun olur (35). İlacın başlanmasından 72 saat sonra gelişen tolerans ise H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin etkinliğini kısıtlamaktadır.

### Proton Pompa İnhibitörleri

Ticari olarak elde edilebilen 4 adet proton pompa inhibitörü vardır: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol. Lansoprazol ve pantoprazolun parenteral formları mevcuttur. Proton pompa inhibitörlerinin aktif formu H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPazı inaktive ederek proton pompasını inaktive eder. Bu bağ geri dönüşümsüzdür ve proton pompası ömrü boyunca (yaklaşık 96 saat) bloke olur. Proton pompa inhibitörlerine karşı tolerans gelişmez, bu ilaçlar iyi emilirler ve ilk geçiş etkisi çok azdır.

Proton pompa inhibitörleri varise bağlı olmayan akut üst gastrointestinal sistem kanamalarında yaygın olarak kullanılırlar ve 24 saat gastrik pH'yı 6'nın üzerinde tutabilirler, ayrıca tekrar kanama oranını ve cerrahi gereksinimini azaltırlar (36, 37). Ancak bu ilaçların strese bağlı erozif sendrom profilaksisinde kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Birkaç küçük çalışmada etkinliği gösterilmiş olsa da (38) bu çalışmalar tek merkezli ve az hasta sayılı çalışmalardır. Yapılan hayvan çalışmalarında proton pompa inhibitörlerinin mide pH'sını yüksek tuttuğu, gastik debiyi azalttığı ve mukozal bütünlüğü koruduğu saptanmıştır (39).

Proton pompa inhibitörlerinin yan etkileri karın ağrısı, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. Omeprazol varfarin ve diazepam metabolizmalarını etkileyerek bu ilaçların yarı ömrünü uzatır. Pantoprazol ise yoğun bakımda sıklıkla kullanılan ilaçlarla etkileşmez.

### Strese Bağlı Erozif Sendrom Profilaksisi ve Nazokomiyal Pnömoni

Strese bağlı erozif sendrom profilaksisinin nazokomiyal pnömoni riskini arttıracığı endişesi asit baskılayıcı ilaçların kullanımını kısıtlamıştır.

Açlık durumunda mide pH'sının 3.5'un altında olması midenin steril kalmasını sağlar. pH'nın 4'ün üzerine çıkması durumunda ise mideye kolonizasyon olur (40). Strese bağlı erozif sendrom profilaksisi alan hastalarda mide patojenik bakteriler için bir rezervuar görevi görür ve bu bakterilerin aspirasyonu da nazokomiyal pnömoni için bir risk faktörüdür (41). Buna rağmen yapılan bir meta analizde gastrik pH'yı yükselten ilaçların kontrol gruplarına göre daha fazla nazokomiyal pnömoniyeye yol açmadığı ancak sukralfatin daha düşük nazokomiyal pnömoni oranıyla birlikte olduğu gösterilmiştir (41). Daha yeni tarihli başka bir meta analizde ise ranitidinin pnömoni riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Her iki çalışma da bu konuda büyük çok merkezli çalışmalara olan ihtiyacın altını çizmişlerdir (42).

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

### Kaynaklar

- Duerksen DR, Stress-related mucosal disease in critically ill patients, Best practice and research Clinical Gastroenterology 2003; 17: pp 327-44.
- Spirt MJ, Stanley S. Update on Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. Crit Care Nurse Feb 2006; 26: 18-28.
- Lucas CE, Sugawa C, Riddle J et al. Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. Arch Surg 1971; 102: 266-73.
- Pimentel M, Roberts DE, Bernstein CN et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2801-6.
- Hiramoto JS, Terdiman JP, Norton JA. Evidence-based analysis: postoperative gastric bleeding: etiology and prevention. Surgical oncology 2003; 12: 9-19.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trial Group. New Engl J Med 1994; 330: 377-81.
- Cook D, Heyland D, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. Crit Care Med 1999; 27: 2812-7.
- Trzeciak S, Dellinger P. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med 2004; 32: S571-S577.
- Spirt M. Stress-Related Mucosal Disease: Risk Factors and Prophylactic Therapy. Clin Ther 2004; 26: 197-213.
- Fennerty MB, Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit Care Med 2002; 30: S351-S355.
- Schmidt H, Martindale R, The gastrointestinal tract in critical illness: nutritional implications. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003, 6:587-591.
- Ritz MA, Fraser R, Tam WT et al. Impacts and Patterns of Disturbed Gastrointestinal Function in Critically Ill Patients. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3044-50.
- Robertson MS, Cade JF, Clancy RL. Helicobacter pylori infection in intensive care: Increased prevalence and a new nosocomial infection. Crit Care Med 1999; 27: 1276-80.
- Halm U, Halm F, Thein D et al. Helicobacter pylori infection: a risk factor for upper gastrointestinal bleeding after cardiac surgery? Crit Care Med 2000; 28: 110-3.
- Yamamoto N, Sakagami T, Fukuda Y et al. J Gastroenterol, 2000 35: 332-340.
- Beejay U, Wolfe MM. High Risk Bleeding, Part II, Acute Gastrointestinal Bleeding in the Intensive Care Unit: The Gastroenterologist's Perspective. Gastroenterology Clinics 2000; 29(2): 309-36
- Cook DJ, Griffith LE, Walter SD et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care 2001; 5: 368-75.
- Ben-Menachem T, McCarthy B, Foget R et al. Prophylaxis for stress-related gastrointestinal hemorrhage: A cost effectiveness analysis. Crit Care Med 1996; 24: 338-45.
- Lam NP, Le PT, Crawford SY et al. National survey on stress ulcer prophylaxis. Crit Care Med 1999; 27: 98-103.
- Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of Acid-Suppressive Therapy in Hospitalized Patients. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3118-22.
- Pirmana-aree S, Forrest D, Brown G et al. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care. Intensive Care Med 1998; 24: 217-23.
- Liberman JD, Whelan CT. Brief report: Reducing Inappropriate Usage of Stress Prophylaxis Among Internal Medicine Residents. A Practice-Based Educational Intervention. J Gen Intern Med 2006; 21: 498-500.
- Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. Drugs 1997; 54: 581-96.
- Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care 2005; 20: 35-45
- Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: The role of gastric colonization. N Engl J Med 1987; 317: 1376-82
- Maier RV, Mitchell D, Gentilello L. Optimal therapy for stress gastritis. Ann Surg 1994; 220: 353-63.
- Faisy C, Guerot E, Diehl JL et al. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress ulcer prophylaxis. Intensive Care Med 2003; 29: 1306-13.
- Mulla H, Peek G, Upton D, et al. Plasma aluminum levels during sucralfate prophylaxis for stress ulceration in critically ill patients on continuous venovenous hemofiltration: A randomized, controlled trial. Crit Care Med 2001; 29: 267-71.
- Thorburn K, Samuel M, Smith EA. Aluminum accumulation in critically ill children on sucralfate therapy. Pediatr Crit Care Med 2001; 2: 247-9.
- Stoehr G, Luebbers K, Wilhelm M et al. Aluminum load in ICU patients during stress ulcer prophylaxis. Eur J Int Med 2006; 17: 561-6.
- Daley R, Rebeck J, Welage L et al. Prevention of stress ulceration: Current trends in critical care. Crit Care Med 2004; 32: 2008-13.
- Cook DJ, Guyatt G, Marshall J et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. New Engl J Med 1998; 338: 791-7.
- O'Keefe GE, Gentilello LM, Maier RV. Incidence of infectious complications associated with the use of histamine2-receptor antagonists in critically ill trauma patients. Ann Surg 1998; 277: 120-5.
- Abe Y, Inamori M, Togawa JI et al. The cooperative effects of single doses of omeprazole and famotidine on intragastric pH. J Gastroenterol 2004; 39: 21-5.
- Baghaie A, Mojtahedzadeh M, Levine RL et al. Comparison of the effect of intermittent administration and continuous infusion of famotidine on gastric pH in critically ill patients: Results of a prospective, randomized, crossover study. Crit Care Med 1995; 23: 687-91.
- Morgan D. Intravenous proton pump inhibitors in the critical care settings. Crit Care Med 2002; 30: S369-S372.
- Barkun AN, Cockram AW, Plurde V et al. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1565-84.
- Lasky MR, Metzler MH, Phillips JO. A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. J Trauma 1998; 44: 527-33.
- Topaloğlu U, Müstüoğlu T, Aktürk Z et al. Omeprazole is more effective than famotidine for preventing acute gastritis in rats. Surg today 2004; 34: 690-4.
- Kallet RH, Quinn TE. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. Respir Care 2005; 50: 910-21.
- Cook DJ, Laine LA, Guyatt GH et al. Nosocomial pneumonia and the role of gastric pH. A meta analysis. Chest 1991; 100: 7-13.
- Messori A, Trippoli S, Vaiani M et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2000; 321: 1-7.