

# Stres Ülser Profilaksinin Yoğun Bakım Ünitesindeki Ventilatör İlişkili Pnömoni İnsidansı Üzerine Etkisi

## *The Effect of Stress Ulcer Prophylaxis on Ventilator-Associated Pneumonia Incidence in the Intensive Care Unit*

Kamil Gönderen<sup>1</sup>, Avşar Zerman<sup>1</sup>, Burcu Başarık Aydoğan<sup>1</sup>, Melda Türkoğlu<sup>2</sup>, Gülbin Ayyengel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Yan Dal Eğitim Programı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık görülen nozokomiyal enfeksiyonlardan biridir. Mekanik ventilasyon desteğindeki hastalar üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması için risk altındadır. GİS profilaksisi için kullanılan asit supresyon tedavisinin bakteriyel pnömoni gelişmesine neden olabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu derlemede amaç, yoğun bakım ünitesinde yapılan stres ülser profilaksinin VİP insidansı üzerine olan etkisinin incelenmesidir. (Yoğun Bakım Derg 2015; 6: 10-2)

**Anahtar sözcükler:** Stres ülser profilaksi, ventilatör ilişkili pnömoni, yoğun bakım ünitesi

**Geliş Tarihi:** 29.04.2014 **Kabul Tarihi:** 11.02.2015 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 18.05.2016

### Abstract

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most common causes of nosocomial infections in the intensive care unit. Mechanically ventilated patients are at risk for upper gastrointestinal (GI) bleeding. It has been shown in previous studies that acid suppression therapy used for GI prophylaxis may cause the development of bacterial pneumonia. The aim of this review is to evaluate the effect of stress ulcer prophylaxis on VAP incidence in the intensive care unit. (Yoğun Bakım Derg 2015; 6: 10-2)

**Keywords:** Stress ulcer prophylaxis, ventilator-associated pneumonia, intensive care unit

**Received:** 29.04.2014 **Accepted:** 11.02.2015 **Available Online Date:** 18.05.2016

### Giriş

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), daha öncesinde pnömoniyi destekleyen belirti ve bulgusu olmayan bir hastada endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) desteğine başlandıktan 48 saat ve daha sonrasında gelişen pnömoni tablosudur. Mekanik ventilasyonun ilk 96 saati içinde gelişirse erken başlangıçlı VİP (early onset VAP), 96 saat ve daha sonrasında gelişirse geç başlangıçlı VİP (late onset VAP) olarak tanımlanır (1). VİP insidansı; yoğun bakım ünitesinin (YBÜ) tipine, uygulanan girişimlere ve hasta özelliklerine göre değişmekle birlikte %7-70 olarak bildirilmektedir (2).

#### Ventilatör ilişkili pnömoni, risk faktörleri ve epidemiyolojisi

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimini önlemek için geliştirilen kılavuzlarda bazı temel risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri hastanın yaşı ve altta yatan hastalıkları gibi hastaya bağlı bazı faktörler ve yatak başının yüksekliği, uygulanan beslenme yöntemi, sedasyon protokolü ve ağız bakımı gibi sağlık bakımı ile ilişkili faktörler olarak sıralanabilir (3, 4). VİP gelişme oranı 2,5-39/1000 ventilatör gündür. VİP'e bağlı mortalite oranı %20-33 olmakla birlikte erken başlangıçlı VİP'te hastalık seyri ve prognozu daha iyidir (2, 5).

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda strese bağlı olarak üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları görülebilmektedir. Cook ve ark. larının (6) dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yaptığı bir çalışmada üst GİS kanaması tüm olgu serisinde %1,5; 48 saatten fazla İMV uygulanan olgularda ise %2 olarak saptanmıştır. Başka iki çalışmada ise; 48 saatten fazla İMV uygulanan olgularda üst GİS kanaması oranları %2,4 ve %3,5 olarak bulunmuştur (7, 8). Mutlu ve ark. larının (9) derlemesinde ise; İMV uygulanan olgularda üst GİS kanaması gelişme oranı %5-25 olarak bildirilmiştir. GİS kanaması için majör risk faktörleri >48 saat mekanik ventilasyon desteği, koagülopati, akut hepatik yetmezlik, nazogastrik tüp yerleştirilmesi, alkol kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, *Helicobacter pylori* pozitifliği, spinal kord hasarı, vücut alanının %35'ten fazlasını kapsayan yanık, akut akciğer hasarı ve cerrahi olarak saptanmıştır (6, 10, 11). Yoğun bakım hastasında gelişen GİS kanamanın artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu ve uzamış yatış günü ile maliyet artışına neden olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (8). Bu nedenle yoğun bakım hastalarında stres ülser profilaksisi yapılması son yıllarda tartışmalı olmakla birlikte halen yaygın kullanılan bir yaklaşımdır.

#### Stres ülser profilaksisinde kullanılan ajanlar

Eselden beri antiasitler, sukralfat ve H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri (H<sub>2</sub>RA) bu amaçla kullanılırken; günümüzde proton pompa inhibitörleri

(PPI)'de bu profilaksi tedavisinde yerini almıştır. PPI'lerden biraz bahsetmek gerekir, çünkü PPI'ler günümüzde gerek gastroözefageal reflü gerekse peptik ülser profilaksi ve tedavisi için en sık reçetelendirilen ilaçlardır (12, 13). Uzun vadede kullanımlarının kemik kırıklarında, toplumda kazanılmış pnömoni sıklığında ve *Clostridium difficile* enfeksiyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (14, 15). Profilaksi için ajan seçiminde ilaçların farmakolojik etkilerine de dikkat etmek gerekir. H<sub>2</sub>RA'ya bağlı taşiflaksi, trombositopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma; sukralfatın intragastrik uygulanmasındaki zorluklar ve PPI'lerin sitokrom p450 metabolizması sonucu gelişecek ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Peki GİS profilaksisi için kullanılan ve asit süpresyonu yapan bu ilaçların VIP gelişimine ne gibi katkıları olabilir? Azalmış gastrik asidite üst gastrointestinal sistemde ve dolayısıyla üst solunum yollarında bakteriyel kolonizasyonun artmasına, mikroaspirasyonla akciğerlere yerleşmesine ve sonuçta bakteriyel pnömoni gelişmesine neden olabilir. Ayrıca ATP bağımlı H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> kanallarının midedeki pariyetal hücreler yanında solunum yolunda da bulunması ve buradaki sekresyonların da PPI'ler ile inhibe edilmesi sayesinde bakteriyel aşırı çoğalmanın oluşmasına neden olabilir (16). Bakteriyel aşırı çoğalma ise solunum sekresyonlarının pH'ının değişmesine neden olarak nötrofillerin fagositik fonksiyonlarının bozulmasına ve doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinin azalmasına neden olarak da pnömoni riskinde artışa sebep olabilir (17, 18). Ancak yoğun bakım hastalarında gelişen VIP ile mide asiditesini baskılayıcı ilaçlar arasındaki ilişki ancak bazı çalışmalarda gösterilebilmiş, bazı çalışmalarda ise gösterilememiştir (19, 20).

Proton pompa inhibitörleri kullanıma girmeden önce daha yaygın olarak kullanılan sukralfat, antiasit ve H<sub>2</sub>RA kullanımının stres ülser profilaksisindeki yeri birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Mide asiditesini baskılayan üç farklı tedavi (sukralfat, antiasit ve ranitidin) alan mekanik ventilatördeki hastaların bakteriyel kolonizasyon, erken ve geç gelişen nozokomiyal pnömoni ve GİS kanama oranı açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada GİS kanama oranları sukralfat alan grupta %10, antiasit alan grupta %4 ve ranitidin alan grupta %6 olarak saptanmış ve anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (p>0.5). Erken pnömoni gelişimi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, geç gelişen pnömoni insidansı açısından sukralfat alan grupta %5, antiasit alan grupta %16, ranitidin alan grupta %21'lik bir oran saptanmıştır. Mortalite açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sukralfat alan hasta grubunda diğer hasta gruplarına göre daha düşük ortalama mide pH'ı ve daha düşük mide kolonizasyonu bulunmuştur (21).

Diğer yandan 269 makale ve 63 randomize çalışmanın incelendiği bir metaanalizde; H<sub>2</sub>RA ve antiasitlerin klinik olarak saptanan önemli kanamayı sukralfata göre daha iyi önledikleri; ancak nozokomiyal pnömoni riskini daha fazla arttırdıkları gösterilmiştir (22). Huang ve ark.larının (23) yaptığı başka bir çalışmada YBÜ'deki hastalarda, GİS profilaksi için kullanılan H<sub>2</sub>RA'larının kanama açısından sukralfata üstünlüğü bulunmamasına rağmen, gastrik kolonizasyon ve VIP insidansında artış saptanmıştır.

Proton pompa inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle birlikte PPI, sukralfat ve H<sub>2</sub>RA kullanımını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Kantorova ve ark.ları (7) İMV uygulanan ve koagülopatisi olan yüksek riskli olgularda ülser profilaksisi açısından PPI, H<sub>2</sub>RA, sukralfat ve plaseboyu karşılaştırmış; tedaviler arasında GİS kanama görülme sıklığı açısından fark saptamamıştır. PPI ve H<sub>2</sub>RA kullanan olgularda daha fazla gastrik bakteriyel kolonizasyon saptanmasına rağmen VIP gelişimi açısından farklılık gösterilememiştir. Son yıllarda ülser profilaksisinde daha sıklıkla kullanılan PPI ile H<sub>2</sub>RA'yı karşılaştıran bir çalışmada ise PPI'lerin ek bir üstünlüğü gösterilememiş; VIP görülme sıklığı ile ilgili bir ilişki saptanamamıştır (24). YBÜ'de izlenen 1100 hastanın değerlendirildiği 2013'de yayınlanan metaanalizde ise nozokomiyal pnömoni gelişimi

açısından PPI ile H<sub>2</sub>RA arasında fark bulunmamıştır (25). Krag ve ark.larının (26) yayınladığı başka bir metaanalizde ise PPI veya H<sub>2</sub>RA ile yapılan profilaksinin plasebo gruptan ve profilaksi almayan gruptan mortalite, GİS kanama veya pnömoni gelişimi açısından anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.

Proton pompa inhibitörlerinin GİS kanama profilaksisi ve VIP gelişimi için diğer ajanlarla farklılığının gösterilemediği birçok çalışmaya karşın; PPI kullanımının farklarının olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin; Khorvash ve ark.larının (27) yaptığı çalışmada pantoprazol alan grupta VIP gelişme insidansı sukralfat alan gruba göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. 2010 yılında yayınlanan, PPI ve H<sub>2</sub>RA'yı karşılaştıran 7 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde PPI kullanımının klinik önemi olan GİS kanama oranlarını azalttığı, fakat mortalite ve pnömoni insidansında bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (28). Alhazzani ve ark.larının (25) 2013'de yayınladığı bir metaanalizde ise H<sub>2</sub>RA ile karşılaştırıldığında PPI kullanımının klinik önemi olan GİS'in kanamayı azalttığı; nozokomiyal pnömoni gelişimi, mortalite ve YBÜ'de kalış süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir. Benzer olarak son yıllarda yayınlanan başka bir metaanalizde PPI kullanımının GİS kanama insidansını azalttığı, nozokomiyal pnömoni gelişimi ve mortalite üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir (29).

Ventilatör ilişkili pnömoneide yaşanan bu belirsizlik YBÜ'de sık görülen başka bir enfeksiyon için geçerli değildir. Yoğun bakım hastalarında PPI kullanımı ile *C. difficile* enfeksiyon oranının artması arasındaki ilişki net bir şekilde değişik çalışmalarda gösterilmiştir (15, 30).

Amerika Sağlık Sistemi Eczacılar Derneği (American Society of Health System Pharmacists) 1999'da koagülopati olması (trombosit sayısı<50.000/mm<sup>3</sup>; INR>1,5, aPTT>Normalin 2 katı), 48 saatten uzun mekanik ventilasyon uygulanması, bir yıl içinde peptik ülser ve GİS kanama öyküsünün olması, bir haftadan uzun süreli yoğun bakım yatışı, 6 günden uzun süren gizli kanama ve glukokortikoid kullanımı (250 mg hidrokortizon eşdeğeri) öyküsünden en az biri bulunan tüm yoğun bakım hastalarında GİS profilaksi kullanımını önermiştir (11). Ventilatör ilişkili pnömoni önleme paketinde ve 2012 sepsis kılavuzunda stres ülser profilaksisi halen önerilmektedir (31). Danimarka Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Derneği tarafından 2014'de yayınlanan "Yoğun Bakımda Stres Ülser Profilaksisi Kılavuzu"nda ise yoğun bakım hastalarında rutin olarak ülser profilaksisi kullanımı önerilmemektedir (kanıt düzeyi: 1C) (32).

Profilakside tartışılan bir diğer konu da, enteral beslenmenin GİS kanama profilaksisinde tek başına yeterli olup olmadığıdır. GİS kanama riski yüksek olmayan ve enteral beslenme alan YBÜ hastalarında stres ülser profilaksisini önermeyen çalışmalar hızla artmaktadır (33). Çünkü yoğun bakım olgularında enteral beslenmenin stres ilişkili mukozal hasar oluşumuna karşı etkin bir koruma sağladığı bilinmektedir. Raff ve ark.ları (34) da yanık olgularının izlendiği bir YBÜ'de enteral beslenmenin H<sub>2</sub>RA'larına göre daha etkin bir stres ülser profilaksisi sağladığını göstermiştir. 2014'te yayınlanan bir metaanalizin subgroup analizlerinde ise enteral nütrisyon alan hastalar ile almayan hastalar arasında mortalite, GİS kanama ve pnömoni gelişimi açısından fark gösterilememiştir (26). Aksine 2010'da yapılan bir metaanalizde ise H<sub>2</sub>RA ve enteral nütrisyon alan hastalarda nozokomiyal pnömoni gelişiminde artış bulunmuştu (35). Bu bulgular eşliğinde enteral beslenmenin GİS kanama profilaksisi üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Sonuç

Ventilatör ilişkili pnömoni ve stres ilişkili GİS kanama YBÜ hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Eğer mide asiditesinin

azaltılması VIP insidansını arttırıyor ise; tüm YBÜ hastalarında olmasa bile sadece GİS kanama açısından yüksek riskli (böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonları bozuk, koagülasyon parametrelerinde anormallik olan, trombosit sayısı az ve/veya fonksiyonları bozuk, enteral beslenme almayan vb.) hasta gruplarına bu profilaksinin yapılması daha uygun olacaktır. Ama sonucun genellenmesi ve rutin pratikte kullanılabilmesi için daha iyi planlanmış, daha fazla sayıda hasta içeren ve karma hasta gruplarını değerlendiren çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.A., K.G.; Tasarım - K.G., A.Z., M.T.; Denetleme - G.A., B.B.A.; Kaynaklar - K.G., B.B.A.; Malzemeler - K.G., A.Z.; Literatür taraması - K.G., B.B.A.; Yazıyı yazan - K.G.; Eleştirel İnceleme - G.A., M.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author contributions:** Concept - G.A., K.G.; Design - K.G., A.Z., M.T.; Supervision- G.A., B.B.A.; Resource - K.G., B.B.A.; Materials - K.G., A.Z.; Literature Search - K.G., B.B.A.; Writing - K.G.; Critical Reviews - G.A., M.T.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Langer M, Cigada M, Mandelli M, et al. Early onset pneumonia: multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987;13:342-6. [CrossRef]
- Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:31-40. [CrossRef]
- Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40. [CrossRef]
- Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, et al. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J* 2005;26:106-11. [CrossRef]
- Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25. [CrossRef]
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377-81. [CrossRef]
- Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51:757-61.
- Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. Canadian Critical Care Trials Group. 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. [CrossRef]
- Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1222-41. [CrossRef]
- Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH, et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of *Helicobacter pylori*. *Federal Hyperimmune Immunoglobulin Therapy Study Group. Crit Care Med* 1996;24:1974-81. [CrossRef]
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:347-79.
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810. [CrossRef]
- Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Review article: Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliments Pharmacol Ther* 2000;14:651-68. [CrossRef]
- Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol* 1995;26:1413-8. [CrossRef]
- Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243-5. [CrossRef]
- Proton pump inhibitors: bacterial pneumonia. *Prescribe Int* 2012;21:210-2.
- Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliments Pharmacol Ther* 2000;14(Suppl 1):74-81. [CrossRef]
- Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135-53. [CrossRef]
- Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med* 1998;338:791-7. [CrossRef]
- Mallow S, Rebeck JA, Osler T, et al. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonist in critically ill trauma patients? *Curr Surg* 2004;61:452-8. [CrossRef]
- Prod'hom G, Leuenberg P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120: 653-62. [CrossRef]
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-14. [CrossRef]
- Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 2010;14:R194. [CrossRef]
- Ojiako K, Shingala H, Schorr C, et al. Famotidine versus pantoprazole for preventing bleeding in the upper gastrointestinal tract of critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2008;17:142-7.
- Alhazzani W, Alenezi A, Jaeschke RZ, et al. Proton Pump Inhibitors Versus Histamine 2 Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med* 2013;41:693-705. [CrossRef]
- Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive care medicine* 2014;40:11-22. [CrossRef]
- Khorvash F, Abbasi S, Meidani M, et al. The comparison between proton pump inhibitors and sucralfate in incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Adv Biomed Res* 2014;3:52. [CrossRef]
- Lin PC, Chang CH, Hsu PI, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1197-205. [CrossRef]
- Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:507-20. [CrossRef]
- 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;171:33-80. [CrossRef]
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 *Intensive Care Med* 2013;39:165-228. [CrossRef]
- Madsen KR1, Lorentzen K, Clausen N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J* 2014;61:C4811.
- Taşbakan MS, Deniz S, Gürğün A, et al. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon uygulanan olgularda üst gastro-intestinal sistem kanamaları. *Ege Tıp Dergisi* 2010;49:185-91.
- Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997;23:313-8. [CrossRef]
- Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:2222-8. [CrossRef]