

# YOĞUN BAKIM HASTALARINDA STRESE BAĞLI MUKOZAL KANAMALAR\*

Banu ÇEVİK, Ayşegül ÇİZEN, Arzum ÖRSKIRAN, Erhan ÇIPLAKLIGİL, Elif BOMBACI, Serhan ÇOLAKOĞLU

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Yoğun bakım hastaları strese bağlı mukozal kanamalar açısından oldukça yüksek risk taşımaktadır. Bu kanamalar klinik olarak önem taşıyabilir; bu durum mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Bu hastalarda stres ülser profilaksisi yapılmasına karşın sağkalım üzerine etkisi henüz gösterilememiştir. Bu yazıda, stres ülser profilaksisine rağmen yoğun gastrointestinal kanamadan dolayı kaybedilen iki olguyu tartışmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Gastrointestinal kanama; profilaksi; mide ülseri/komplikasyonlar; stres/komplikasyonlar; yoğun bakım.

## STRESS-RELATED MUCOSAL DISEASES IN CRITICALLY ILL PATIENT

*Critically ill patients have increased risk for stress-related gastrointestinal hemorrhage. These hemorrhages can be clinically important which are associated with increased mortality and morbidity. Stress ulcer prophylaxis are used in these patients but has not been shown to improve survival. We reported two cases that died due to massive gastrointestinal bleeding in spite of stress ulcer prophylaxis.*

**Key Words:** Gastrointestinal hemorrhage; prophylaxis; stomach ulcer/complications; stress/complications; intensive care.

Strese bağlı mukozal kanamalar (SBMK), sıklıkla yoğun bakım hastalarında karşılaşılan gastroduodenal sistemin eroziv bir hastalığıdır. Bu kanamalar yüzeysel mukozal hasarlardan fokal derin mukozal yaralara kadar değişen klinik özelliklere sahiptir ve yoğun bakım hastalarının mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli bir yer tutar. Yoğun bakım hekimleri stres ülserlerinin önlenmesi amacıyla birtakım önlemler almak zorundadır ancak bu tedbirlerin sağkalım üzerine olan etkileri net olarak açıklanamamıştır.<sup>[1,2]</sup>

Bu yazıda yoğun bakımda takip edilirken profilaksiye rağmen gastrointestinal kanama nedeniyle kaybedilen iki olgunun sunulması ve konu ile ilişkili kaynaklarda yer alan farklı görüşlerin tartışılması amaçlandı.

## OLGU I

Altmış üç yaşında kadın hasta akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım servisine alındı. Hastanın ailesinden alınan öyküsünden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kronik böbrek yetmezliği olduğu, hastada son bir haftadır nefes darlığı meydana geldiği öğrenildi. Fizik muayenede hasta takipneikti (solunum sayısı 35/dakika) ve periferik siyanozu vardı. Hastanın "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)" skoru 15 olarak hesaplandı. Hasta entübe edilerek mekanik ventilasyon (SIMV, Tidal hacim: 570 ml, FiO<sub>2</sub>: %50, fr: 12/dak, PS: 15 mbar) başlandı. Kan üre nitrojeni: 86 mg/L ve kreatinin: 2.1 mg/L dışında laboratuvar değerleri normal sınırlardaydı. Hasta, 4x50 mg ranitidin de dahil olmak üzere standart yoğun bakım te-

"15th International Intensive Care Symposium" Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (12-14 Mayıs 2005, İstanbul).

**Başvuru tarihi:** 12.8.2005 **Kabul tarihi:** 20.2.2006

**İletişim:** Dr. Banu Eler Çevik, Bağdat Cad., Noter Sok., Yazıcıoğlu Apt., No: 10/12, Şaşkınbakkal, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 441 39 00 / 1298 **e-posta:** banueler@yahoo.com

davi protokolü başlanarak 3 mg/saat midazolam ile sedatize edildi. Solunum parametrelerinin düzelmesi ve genel durum bozukluğu nedeniyle hasta mekanik ventilasyondan ayrılamadı ve aralıklı olarak sedasyona devam edildi. Yatışının 26. gününde hastada hematemez gelişmesi üzerine düşük molekül ağırlıklı heparin kesilerek tedaviye 40 mg omeprazol eklendi. Tam kan ve taze donmuş plazma transfüzyonu yapılarak hematokrit değeri %30'da tutulmaya çalışıldı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde mukozal erozyonlar saptandı ve 250 mg/s i.v. somatostatin tedavisi başlandı. Ancak hastanın nazogastrik tüpünden kahve telvesi görünümü mide sıvısı gelmeye devam etti. İnotropik ilaçlarla hemodinamik stabilitenin sağlanmasına karşın 29. günde kardiyopulmoner arrest nedeniyle kaybedildi.

## OLGU II

Yetmiş dört yaşında erkek hasta ani kalp durması nedeniyle uygulanan kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası yoğun bakıma alındı. Hastanın öyküsünde diabetes mellitus, hipertansiyon ve Myastenia gravis tanılarıyla ilaç kullandığı, iki hafta önce koroner artere stent konulduğu öğrenildi. APACHE II skoru 23 olarak hesaplandı. İlk alınan arteriyel kan gazı örneğinde; pH: 7.51, PaO<sub>2</sub>: 157.8 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 34 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 27.6 mmol/L, BE: 8.6, SpO<sub>2</sub>: %98 olarak saptandı. Hastaya mekanik ventilasyon (SIMV, tidal hacim: 650 ml, FiO<sub>2</sub>: %60, fr: 12/dak, PS: 15 mbar) uygulandı ve ranitidin 4x50 mg ile birlikte standart yoğun bakım tedavi protokolü başlandı. Dolaşım desteği sağlamak amacıyla Dopamin ve Dobutrex infüzyonları yapıldı. Laboratuvar testleri normal sınırlarda değerlendirildi. Yatışının 14. gününde ani gelişen hematokezya nedeniyle hastaya masif transfüzyon uygulandı. Kolonoskopi yapılmasına karar verilmesine karşın hastanın genel durumunun elvermemesi nedeniyle ertelendi. Düşük molekül ağırlıklı heparin kesildi. Hasta, yoğun kan kaybı sonucu gelişen tedaviye dirençli hipotansiyon nedeniyle 15. günde kaybedildi.

## TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemde (GİS) 400-500 değişik bakteri ve mantar türü bulunmaktadır. Ağızdaki mikroorganizmaların devamlılığı tükrük salgısı ile sağlanırken midedeki mikrobiyal yoğunluk, mide asidinin bakterisidal etkisinden dolayı azalmaktadır. İnce bağırsak ve kolona doğru artan mikroorganiz-

ma yoğunluğu GİS'in en uç noktasında %40'a kadar yükselir. Bu mikroorganizmaların insan vücuduna zarar vermesini engelleyen birçok savunma mekanizması vardır. Birincisi, bu bakterilerin çoğu saprofitir ve invaziv infeksiyon eğilimleri çok azdır. İkincisi, ağız yoluyla alınan mikroorganizmalar üzerine etkili olan mide asididir. Son olarak ise bağırsakların mukozal yüzeylerinde bulunan intrinsik koruma fonksiyonudur. Yani bağırsaklardaki retikuloendotelial sistem (RES) (lenfatik sistem ve fagositik hücreler) mukozal koruma engeline zarar vermek isteyen organizmaları yakalayarak yok eder. RES'in üçte ikisinin batın bölgesinde yerleşmiş olması en sık mikrobiyal invazyonun bağırsak mukozasında olduğunu düşündürmektedir.<sup>[1]</sup>

Mide asidi, pariyetal hücrelerin bazolateral tabakasına yerleşmiş olan gastrin, histamin ya da asetilkolin reseptörlerinin uyarılmasına yanıt olarak mide pariyetal hücrelerinden salınmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması intraselüler kalsiyum, siklik adenozin monofosfat (cAMP) ile protein kinazın artması ve hidrojen-potasyum adenozin trifosfatın aktivasyonuna yol açar; bu durum mukozal yüzeylerde ülser oluşumu ile sonuçlanır. Pepsin de pH'ın 4.5 ya da daha yüksek değerlerinde inaktive olur.<sup>[2]</sup> Strese bağlı mukozal kanamaların nedeni tam açıklanamamakla beraber mukozal hasar ile savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen mukozal iskemiye bağlı geliştiği düşünülmektedir.<sup>[3,4]</sup>

Yoğun bakımda takip edilen tüm hastalar, SBMK ve strese bağlı üst GİS kanamalar açısından diğer hastalarla aynı riski taşımamaktadırlar.<sup>[5]</sup> Bu hastalarda kanama sıklığı %70-90, mortalite %50-77 olarak bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Kritik hastalarda stres ülseri gelişimi hipovolemi, kardiyak debinin azalması ve artan vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Daha da önemlisi splanknik hipoperfüzyondur ki bu durum asidin geri difüzyonu, bikarbonat sekresyonu, mukozal kan akımı ve gastrointestinal motilitede azalmaya yol açar. Mekanik ventilasyon en çok karşılaşılan risk faktörlerinden olsa da bağırsak iskemisi ve akut organ yetmezliğine neden olan kritik hastalıkların birçok stres kanamaları için etken faktörlerdir (koagülopati, şok, karaciğer ve böbrek bozuklukları, yanık, travma, transplantasyon hastaları ve çoklu ilaç kullanımı gibi).<sup>[3,7]</sup> Baş ve spinal kord yaralanmaları gibi santral sinir sistemini ilgilendiren tek sistem travmaları ile "Injury Severity Score" değeri 16'dan

yüksek olan hastalar GİS kanama için bağımsız bir belirleyici faktör olarak kabul edilmelidirler.<sup>[8]</sup>

Endoskopik çalışmalarla, hastaların %74-100'ünde yoğun bakıma yatışlarını takip eden 1-2 gün içinde mukozal hasar başladığı gösterilmiştir. Ancak hızlı iyileşme süreci nedeniyle bu hasar çok da önemli kabul edilmemektedir. Mide tüpünden kahve telvesi görünümlü materyal gelmesi, hematemez, melena ve hematokezya gibi kanamalar, hastaların %5-25'inde klinik olarak belirgindir. Klinik önemi olan kanamalar ise hastaların %3-6'sında gelişir ve hemodinamik olarak instabilite nedeniyle masif transfüzyon gerektirir.<sup>[9]</sup> Yoğun bakım hastalarında profilaktik mide koruyucu ilaç kullanımının yaygınlaşması ile gastrointestinal kanama sıklığının son otuz yılda azaldığı bildirilmiştir.<sup>[4]</sup>

Cook ve ark.,<sup>[10]</sup> 1994 yılında klinik olarak önem taşıyan kanamaları tanımlamışlardır. Buna göre, belirgin kanama ile beraber sistolik kan basıncının kanamadan 24 saat sonra 20 mmHg düşmesi, nabız hızının 20 atım/dakika artması, hemogloblin konsantrasyonunun en az 2 g/dL azalması, kanamadan sonraki 24 saat içinde 2 ünite eritrosit transfüzyonu yapılması ya da transfüzyon sayısı eksi iki kadar hemogloblin değerinde yükselme sağlanamaması gibi komplikasyonlardan birinin görülmesi klinik önemi olan kanamalardır. Aynı çalışmada GİS kanamalarına bağlı mortalitenin en sık nedenleri olarak 48 saatten uzun süren mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezlikleri ve koagülopatiler gösterilmiştir. Günümüzde de halen bu iki faktörün strese bağlı kanamaların en önemli nedenlerinden olduğu kabul görmektedir.<sup>[4]</sup>

Strese bağlı mukozal kanamalarda en önemli hedef, kanamaların önlenmesine yönelik olmalıdır. Kanamaların tedavi edilmesi, önlenmesinden daha zor olup mortalite riskini de artırmaktadır.<sup>[6]</sup> Splanknik kan akımının korunması, enteral beslenme, sukralfat, histamin-2-reseptör antagonistleri (H2R antagonistleri) ve proton pompa (PP) inhibitörlerinin kullanımı koruyucu tedbirleri oluşturmaktadır.<sup>[1,6]</sup>

Splanknik hipoperfüzyon sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, katekolamin salınımının artması, vazokonstriksiyon, hipovolemi, azalmış kardiyak *output* ve proinflatuvar sitokinlerin salınımı sonucu gelişir. Agresif sıvı resüsitasyonu ile yeterli doku perfüzyonunun ve hemodinaminin sağlanması splanknik kan akımının korunmasının temel hedefidir.<sup>[11]</sup>

Gastrik tonometri ile mide mukozal kan akımının ölçülmesinin faydalı olabileceği önerilmiş olsa da bu teknik geniş kullanım alanı bulamamıştır.<sup>[1,9]</sup>

Yoğun bakım hastalarında erken enteral beslenme, bağırsak ile ilişkili lenfoid dokunun stimülasyonu (immünitenin iyileştirilmesi), infeksiyonların azalması, viseral kan akımının artması, mukozal koruma tabakasının iyileştirilmesi ve glisemik kontrolün sağlanması açısından çok önemlidir. Geriye dönük çalışma sonuçları enteral beslenmenin strese bağlı kanamalarda tek başına yeterli olup olmadığı ve profilaksi gereksinimi konusunda ortak görüş bildirilmemektedir.<sup>[11]</sup> İleriye dönük çalışmalarda bildirilen sonuçlar ise çalışmaların yeterli planlanamaması ve hasta sayısının azlığı nedeniyle güvenilirlik kazanamamıştır.<sup>[12]</sup> Enteral beslenmenin asit baskılayıcı ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmekte, hastanın beslenme toleransı iyi olsa da bu ilaçlara devam edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu çelişkinin açıklanabilmesi için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>[8]</sup>

Yoğun bakım hastalarında gelişen böbrek ve karaciğer bozukluklarının yanı sıra hastaların çok fazla ilaç kullanıyor olması; seçilecek profilaktik ilaçların farmakokinetik özelliklerinin ve etkileşim potansiyellerinin bilinmesini gerektirir.<sup>[13]</sup> SBMK için en sık kullanılan profilaktik ilacın 1968-2003 yılları arasındaki "MEDLINE" taramalarında histamin-2-reseptör antagonistleri olduğu bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Bu ilaçlar asit salınımında azalmaya neden olmakla beraber asit üretimini tam anlamıyla baskılayamamaktadırlar. Genellikle sürekli infüzyon yerine aralıklı uygulama ile tedavi önerilmektedir. Kısa yarılanma ömürleri olduğundan doz sık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Asit baskılayıcı etkilerine çok hızlı tolerans gelişir ve "rebound" asit hipersekresyonu görülür. Emilimleri için asidik ortam gerektiren ilaçlar H2R antagonistleri ile etkileşirler; digoksin, nifedipin, aspirin gibi ilaçların ise yıkımını azaltarak emilimini artırır.<sup>[2]</sup>

Geçmiş dönemlerde çoğu hekim asit baskılayıcı ilaçların Gr (-) bakteriyal üremeye neden olacağını ve mide sıvısının aspirasyonu ile nozokomiyal pnömoni sıklığının artacağını düşündüklerinden mide koruyucu olarak sukralfat tercih etmekteydi.<sup>[11]</sup> Ancak son çalışmalar göstermiştir ki; H2R antagonistleri ya da sukralfat kullanımı ile nozokomiyal pnömoni sıklığı değişmemekte, bununla birlikte klinik

önem taşıyan GİS kanama sıklığı H2R antagonistleri kullanımı ile azalmaktadır.<sup>[11,15]</sup> Ancak bu görüşlerin aksine, Safdar ve ark.<sup>[16]</sup> ventilatörle ilişkili pnömoniye önleme stratejileri arasında klorheksidin ile ağız bakımı ve profilaktik aerosollerin yanı sıra mide koruyucu olarak H2R antagonistleri yerine sukralfat tercih edilmesi gerektiğini savunmuşlardır.

İntravenöz PP inhibitörleri, H2R antagonistlerinden daha güçlü ve uzun etkili ilaçlardır ve mide asit üretimini yavaşlatırlar.<sup>[5]</sup> Bu ilaçların farklı dozlarının farmakokinetik, farmakodinamik özelliklerinin ve etkilerinin karşılaştırılması, uygulama yolları, pratik uygulamalar ve maliyet üzerine çalışmalar yapılmıştır. İntravenöz PP inhibitörleri tekrarlayan peptik ülser kanama riskine karşı “cost-effective” bulunmuştur.<sup>[17,18]</sup> Kantorova ve ark.,<sup>[15]</sup> her üç mide koruyucu ilacın da klinik önem taşıyan GİS kanamalarında benzer etkileri olduğunu, ancak PPI kullanılan grupta nozokomiyal pnömoni sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla %11 PP inhibitörleri, %10 H2R antagonistleri, %9 sukralfat). İntravenöz PP inhibitörlerinin H2R antagonistlerinden daha üstün olduğu yönünde kuvvetli veriler yoktur.<sup>[19]</sup> Bununla birlikte PP inhibitörlerinin asit baskılama özelliklerinin H2R antagonistlerinden daha güçlü olduğu, yan etkilerinin benzer olduğu, ilaç etkileşimi ve tolerans riskinin daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> Faisy ve ark.<sup>[20]</sup> ise profilaksi uygulamalarının stres ülseri kanamalarının önlenmesinde etkili olmadığı, klinik önem taşıyan kanamaların her iki grupta da görülebileceği görüşündedirler.

Üst ve alt gastrointestinal sistemin esnek fiberoptik endoskoplarla incelenmesi çok değerli bir tanı ve tedavi aracıdır. Acil endoskopi, medikal veya cerrahi gibi bir karara ışık tutacak ise uygulanmalıdır. Mortalite üzerine etkileri gösterilememekle birlikte tekrarlayan kanamalarda faydalı olabileceği bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Bjorkman ve ark.,<sup>[22]</sup> endoskopi için en uygun zamanın belirlenmesi konusunda yaptıkları çalışmalarında, acil ve elektif uygulamalar arasında yoğun bakımda kalış süresi, hasta sağ kalım oranı ve kanama odağının belirlenmesi açısından fark saptamamışlardır. Olgularımızın birinde elektif şartlarda yapılan endoskopi ile mide mukozasındaki yüzeysel erozyonlara skleroterapi yapıldı ve gastroenteroloji kliniğinin önerileriyle somatostatin tedavisi başlandı. Diğer olgumuzda planlanan kolonoskopi, hastanın genel durumu elvermediğinden yapılamadı.

Yoğun bakım hastaları venöz tromboemboli (VTE) için yüksek derecede risk taşıdıklarından profilaktik tedavi uygulanması önerilmektedir. Fransa ve Kanada'daki yoğun bakımlarda ileriye dönük olarak yapılan bir çalışmada, heparinin kontrendike olduğu durumlar hariç tutularak hastaların %91.7'sinde düşük doz standart heparin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin kullandığı sonucu bulunmuştur.<sup>[23]</sup> Elektronik ortamda yapılan taramalarda dört ileriye dönük çalışmaya rastlanmış ve derin ven tromboz sıklığı %13-31 olarak bildirilmiştir.<sup>[24]</sup> Yoğun bakıma kabul edilen hastaların ultrasonografi ile yapılan ilk değerlendirilmesinde derin ven trombozu riski %2.7 iken yatışını takip eden günlerde bu riskin %9.6'ya yükseldiği gösterilmiştir. Mekanik ventilasyon süresinin uzamasıyla venöz tromboz riski artışı doğru orantılı bulunmuştur. Yoğun bakım ilişkili derin ven trombozu için dört bağımsız risk faktörü bildirilmiştir; bunlar aile öyküsü, son dönem böbrek yetersizliği, trombosit transfüzyonu ve vazopresör ilaç kullanımıdır.<sup>[25]</sup> Stark ve ark.,<sup>[26]</sup> kanama için bilinen risk faktörü yoksa 40 yaşın üzeri, konjestif kalp yetmezliği, KOAH ya da solunum yolu infeksiyonu olan hastalarda VTE profilaksisi yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin aktif gastroduodenal ülser, beyin kanamaları, gastrointestinal, genitouriner sistem ve kanama eğilimi olan organik lezyonlarda göreceli kontraendike olduğu bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> Yoğun bakım hastalarında VTE profilaksisinin gerekliliği kanıta dayalı tıp ışığında ele alınmalı ve ileri çalışmalar planlanmalıdır.<sup>[27,28]</sup>

Kliniğimizde, eğer bir kontrendikasyon yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin ile VTE profilaksisi yapılmaktadır. Periyodik olarak koagülasyon parametreleri takip edilmekte patolojik değerler alındığında tedavi kesilmektedir. Stres ülseri profilaksisi amacıyla da H2R antagonistleri tercih edilmekte ve bölünmüş dozlarda 150-200 mg ranitidin kullanılmaktadır. Hastalarımızın özgeçmişinde gastrit ya da ülser gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren bir özellik saptanmadı. Her iki olgumuzda mide koruyucu tedavi kullanılmasına karşılık klinik önem taşıyan GİS kanama gelişmesi Cook ve ark.'nın<sup>[25]</sup> öne sürdüğü gibi uzamış mekanik ventilasyona bağlı olabilir. Bu sonuç Faisy ve ark.'nın<sup>[20]</sup> haklı çıkarır yöndedir. Daha öncede bahsedildiği üzere bu hastalara masif transfüzyon gerekmektedir; biz de hastalarımıza masif kan transfüzyonu uyguladık. Hastalarımızın birinde hemodinamik açıdan stabiliteyi sağlayabil-

dik ancak ikinci hastamızda transfüzyon ve inotropik ilaçlarla desteklenmesine karşın yoğun kanama nedeniyle gelişen hipotansiyon tedaviye yanıt vermedi. Her iki hastamızı, ağırlıklı olarak GİS kanamanın etkilediğini düşündüğümüz genel durum bozukluğu sonucu kaybettik.

Sonuç olarak; ciddi SBMK'lar yoğun bakım hastalarında yüksek ölüm oranıyla sonuçlanır. Mide koruma amacıyla kullanılan ilaçların birbirlerine olan üstünlükleri konusunda farklı görüşler olsa da klinik uygulamalarda bu ilaçların kullanımını sürmektedir. Bu konuda her servisin kendi protokolleri çerçevesinde hareket etmesinin uygun olacağı kanısındayız.

### KAYNAKLAR

1. Marino PL. Gastrointestinal prophylaxis. In: Zinner SR, editor. The ICU book. USA: Williams and Wilkins; 1998. p. 94-105.
2. Welage LS. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(10 Suppl 2):S4-S10.
3. Mc Laren R. A review of stress ulcer prophylaxis. *Journal of Pharmacy Practice* 2002;15(2):147-57.
4. Yang YX, Lewis JD. Prevention and treatment of stress ulcers in critically ill patients. *Semin Gastrointest Dis* 2003;14(1):11-9.
5. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(6 Suppl):S362-4.
6. Metz DC. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. *Curr Med Res Opin* 2005;21(1):11-8.
7. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004;32(10):2008-13.
8. Barletta JF, Erstad BL, Fortune JB. Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit Care* 2002;6(6):526-30.
9. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001;119(4):1222-41.
10. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330(6):377-81.
11. Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10 Suppl 2):S11-7.
12. MacLaren R, Jarvis CL, Fish DN. Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1614-23.
13. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Crit Care* 2005;9(1):45-50.
14. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004;26(2):197-213.
15. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51(57):757-61.
16. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005;50(6):725-39; discussion 739-41.
17. Devlin JW. Proton pump inhibitors for acid suppression in the intensive care unit: formulary considerations. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10 Suppl 2):S24-30.
18. Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH. A cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2003;37(5):631-5.
19. Cash BD. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit Care Med* 2002;30(6 Suppl):S373-8.
20. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003;29(8):1306-13.
21. Kapıcıoğlu S. Gastrointestinal sistem kanamaları. In: Şahinoğlu AH, editor. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p. 1085-93.
22. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004;60(1):1-8.
23. Lacherade JC, Cook D, Heyland D, Chrusch C, Brochard L, Brun-Buisson C; French and Canadian ICU Directors Groups. Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: a Franco-Canadian cross-sectional study. *J Crit Care* 2003;18(4):228-37.
24. Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002;17(2):95-104.
25. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33(7):1565-71.
26. Stark JE, Kilzer WJ. Venous thromboembolic prophylaxis in hospitalized medical patients. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):36-40.
27. Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124(6 Suppl):357S-363S.
28. Cook D, McMullin J, Hodder R, Heule M, Pinilla J, Dodek P, Stewart T; Canadian ICU Directors Group. Crit Care. Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey 2001;5(6):336-42.