



© Zehra Nur Baykara,
© Volkan Alparslan

Yoğun Bakım Ünitesinde Stres Ülser Profilaksisi

Stress Ulcer Prophylaxis in Intensive Care Unit

Geliş Tarihi/Received : 17.05.2017
Kabul Tarihi/Accepted : 10.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Zehra Nur Baykara, Volkan Alparslan
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Zehra Nur Baykara (✉),
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta : nur.baykara@yahoo.com

Tel. : +90 505 937 45 78

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-1638-2643

ÖZ Stresle ilişkili mukoza hastalığı kritik hastalığın sık görülen bir komplikasyonudur. Stresle ilişkili mukoza hastalığına bağlı gastrointestinal kanamaya engel olmak amacıyla, yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalara proton pompa inhibitörleri ya da histamin 2 reseptör antagonisti ile stres ülser profilaksisi sıklıkla rutin olarak uygulanır. Halbuki; yeni çalışmalar, stres ülser profilaksisinin özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonu ve nozokomiyal pnömoni olmak üzere artmış enfeksiyon riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle; stres ülser profilaksisi uygulanmadan önce risk fayda oranı göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Stres ülser profilaksisi, yoğun bakım ünitesi, proton pompa inhibitörleri, histamin 2 reseptör antagonistleri

ABSTRACT Stress related mucosal disease is a frequent complication of critical illness. To prevent gastrointestinal bleeding due to stress related mucosal disease, proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists with stress ulcer prophylaxis is often routinely performed in critical patients in the intensive care unit. Whereas; recent studies have shown that stress ulcer prophylaxis is associated with increased risk of infection, especially *Clostridium difficile* infection and nosocomial pneumonia. Therefore, the risk benefit ratio must be considered before stress ulcer prophylaxis is performed.

Keywords: Stress ulcer prophylaxis, intensive care unit, proton pump inhibitors, histamine 2 receptor antagonists

Giriş

Stresle ilişkili mukoza hastalığı, üst gastrointestinal sistem (GIS) mukozasında kritik hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan akut, eroziv, enflamatuvar lezyonlarla seyreden klinik durumdur. Bu lezyonlar, genellikle yüzeysel olup asemptomatik seyretmekle beraber, submukozaya ve muscularis propriaya kadar ilerleyip, masif hemoraji ve perforasyona neden olabilirler. Derin, submukozaya kadar ilerleyen lezyonlar stres ülseri olarak adlandırılırlar (1). Stresle ilişkili mukoza hastalığı, hastanede yatan hastalarda sıkça görülse de, kritik hastalığın fizyolojik stresini takiben ortaya çıktığı için en çok yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında görülür. Endoskopi ile yapılan çalışmalar, yoğun bakım hastalarının yoğun bakıma yatışlarının ilk 24 saatinde %74 ila %100'ünün üst GIS mukozasında erozyonlar ve subepitelyal hemoraji varlığını göstermiştir (2,3). Stres ülserleri en çok mide fundusu ve gövdesinde görülmekle beraber, bazen antrum, duodenum ve özofagusta da görülebilmektedir (2). Stres ülserlerine bağlı GIS kanaması gizli, açık ve klinik olarak önemli GIS kanaması şeklinde olabilir. Dışkıda gizli kan

varlığında gizli GIS kanamasının varlığından söz edilir. Açık GIS kanaması tabiri hematemez ve/veya melena ile ortaya çıkan tabloyu klinik tabloyu anlatır. Klinik olarak önemli GIS kanaması ise; hemodinamik instabilitenin ortaya çıktığı ya da transfüzyon ihtiyacının olduğu ya da endoskopik/cerrahi girişim gereksiniminin ortaya çıktığı kanamalar olarak tarif edilir. Klinik olarak önemli GIS kanaması ortaya çıktığında mortalite %50'ye yaklaşmaktadır (4).

Gerek eski, gerekse yeni meta-analizler, stres ülser profilaksisinin sağkalım olasılığını azaltmasa da klinik olarak önemli GIS kanaması sıklığını azalttığını ortaya koymuştur (5-7). Stres ülser profilaksisi alan hastalarda klinik olarak önemli GIS kanaması riski %0,6 ila %8,5 arasında iken, profilaksi uygulanmayan hastalarda %15'e ulaşmaktadır (8-10). Ancak stres ülser profilaksisinin nozokomiyal pnömoni ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu gibi istenmeyen sonuçları olabilir. Bu yüzden tüm yoğun bakım hastalarına rutin olarak profilaksi uygulanması doğru değildir, ancak tüm dünyada aksi yöndeki uyarılara karşın yaygın bir uygulamadır. Stres ülser profilaksisi ile ilgili kılavuzların geliştirilip uygulandığı durumlarda hem

profilaksinin uygun endikasyonlarda uygulanma oranları artmakta hem de maliyet düşmektedir (11).

Patofizyoloji

Stres ülserlerinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmese de kritik hastalık sırasında splanknik kan akımındaki azalmaya bağlı mukoza iskemisi, mide asiti sekresyonu ve intestinal içeriğin mideye reflüsünün rol oynadığı düşünülmektedir (8). Kritik hastalık sırasında sistemik hipoperfüzyon, azalmış kalp debisi, artmış katekolamin sekresyonu, hipovolemi, vazokonstriksiyon ve enflamatuvar sitokin salınımı splanknik hipoperfüzyona neden olur. İskemiye bağlı olarak hidrojen iyonlarının nötralize edilebilme kabiliyetinde azalma hücre ölümü ve ülserasyonu hızlandırırken, mukus tabakasındaki bozulma mukozayı hidrojen iyonları ve pepsinin gastroduodenal mukoza üzerindeki zarar verici etkilerine açık hale getirir (12-14). Gastrik motilitenin azalması gastrik mukozanın asitle temas süresini uzatır, ülserasyon riskini artırır. Gastrik hipoperfüzyonun mide mukozasında hasara neden olması yanında uzun süreli hipoperfüzyon sonrası reperfüzyon hasarı da nonoklüziv mezenter iskemisi ve mukoza hasarına neden olabilir (12-14). Reperfüzyon sırasında nitrik oksid sentaz seviyelerindeki artış hiperemiye, hücre ölümüne ve artmış enflamatuvar yanıtı neden olur. Bu durum GIS epitelinde daha fazla hasara ve ülserasyona neden olur. Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar, gastrik lezyonların oluşumu için yüksek asit düzeyleri, safra tuzları ve iskeminin hepsinin varlığının gerektiğini, bu faktörlerin hiçbirinin tek başına ülserasyona neden olmadığını düşündürmektedir (15).

Stres ülserlerinin oluşumunda nispeten az çalışılmış bazı faktörler de rol oynuyor olabilir. Bir olgu kontrol çalışmasına göre yoğun bakımda GIS kanaması geçiren hastalarda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığı, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (%36 ve %16, sırasıyla, $p=0,04$) (16). Başka bir prospektif epidemiyolojik bir çalışmaya göre yoğun bakım hastalarında *H. pylori* seropozitifliği kontrol grubuna göre daha yüksektir ve her ne kadar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da, kanama şiddetiyle *H. pylori* seropozitifliği arasında bir ilişki var görünmektedir (gizli GIS kanaması geçirenlerde seropozitiflik %50, klinik olarak önemli kanama geçirenlerde seropozitiflik %100) (17). Ancak yapılan sınırlı sayıdaki çalışma *H. pylori* enfeksiyonu ile strese bağlı mukoza hastalığı ya da gastrointestinal kanama arasında ilişki olup olmadığı konusunu tam olarak netleştirememiştir.

Risk Faktörleri

Prospektif, çok merkezli, 2256 hastayı kapsayan bir çalışmada klinik olarak önemli gastrointestinal kanama için majör risk faktörleri 48 saati geçen mekanik ventilasyon [Odds oranı (OR): 15,6] ve koagülopati (OR: 4,3) olarak belirlenmiştir (4). Daha küçük örneklem büyüklüğüne sahip çeşitli çalışmalarda diğer risk faktörleri sepsis, hipotansiyon, karaciğer yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, kafa travması ya da spinal travma, majör yanıklar (vücut yüzey alanının %35'inden fazla), organ transplantasyonu, yüksek doz kortikosteroid kullanımı, önceden mevcut peptik ülser varlığı ya da geçirilmiş üst GIS kanaması olarak belirlenmiştir (8,9,18-20).

Kortikosteroid tedavisi stres ülser profilaksisi için öteden beri bir endikasyon kabul edilse de kortikosteroid tedavisinin tek başına stres ülseri oluşumuna neden olduğunu gösteren deliller yeterli değildir. Sıklıkla stres ülseri oluşumuna neden olabilecek diğer bir risk faktörüyle birlikte (nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımı gibi) stres ülseri oluşumuna neden olmaktadır (21).

Prognoz

Stres ülserlerinin mortaliteye etkisi büyük oranda aşikar GIS kanaması olup olmamasıyla belirlenmektedir. Aşikar GIS kanaması varlığında mortalite oranı GIS kanaması olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksektir (%49 ve %9, sırasıyla, $p<0,05$) (13). Bin altıyüz altmış altı yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmaya göre, klinik olarak önemli GIS kanaması mortaliteyi artırmakta [(Risk oranı); 1-4], YBÜ'de kalış süresini yaklaşık 4-8 gün uzatmaktadır (10).

Stres Ülseri Profilaksisi

Stres ülserlerinin önlenmesinde gastrik hipoperfüzyonun önlenmesi ve asit üretiminin kontrolü önemli rol oynar. Sistemik dolaşım uygun görüldüğünde bile visseral kan akımı azalmış olabilir. Gastrik tonometri yöntemiyle intramukozal pH ölçümü intramukozal pH'ı değerlendirmede yardımcı olabilir. Her ne kadar stresle ilişkili mukoza hastalığının oluşumunda tek faktör yüksek asit konsantrasyonu değilse de yüksek riskli hastalarda asit üretiminin kontrolünün stres ülserlerine bağlı kanama ataklarını azalttığı gösterilmiştir (5-7). Cook ve ark'nın (5) yaptığı meta-analize göre antiasitler, sukralfat ve Histamin 2 (H_2)-reseptör antagonistleri aşikar ya da klinik olarak önemli kanamayı azaltmaktadırlar. Stres ülserlerine

bağlı kanamaları önlemek için kullanılan farmakolojik ajanlar gastrik asit sekresyonunu inhibe edenler [H_2 -reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri (PPI), prostaglandin analogları], gastrik lümendeki asiti nötralize edenler (antiasitler) ve asit sekresyonundan bağımsız olarak mukoza koruyucu ajanlar (sukralfat) olarak üç gruba ayrılırlar.

Günümüzde stres ülser profilaksisinde PPI ve H_2 -reseptör antagonistleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni meta-analizler GIS kanamasını önlemede PPI'nin H_2 -reseptör antagonistlerine göre daha etkili oldukları yönünde düşük kalitede delil sağlamaktadır (22-24). Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'dan 58 YBÜ kapsayan yeni bir çalışmaya göre stres ülser profilaksisinde en sık kullanılan ajan (profilaksi uygulanan hastaların %70'i) PPI'dir.

Sukralfat ve antiasitler nadiren kullanılır. Bunda antiasitlerin ve sukralfatın etkinliklerinin daha düşük olması, daha sık uygulama gerektirdikleri için YBÜ'de iş yükünü artırmaları (antiasitler her 1-2 saatte bir, sukralfat her 6 saatte bir), elektrolit dengesizlikleri ve ilaç etkileşimleri gibi yan etkilerinin rolü vardır. Randomize çalışmalar ve meta-analizler etkinliği yüksek olan PPI ve H_2 -reseptör antagonistlerinin nozokomiyal pnömoni ve *C. difficile* enfeksiyonlarının sıklığını artırabildiklerini düşündürmektedir (4,25,26).

Endikasyonlar

Stres ülser profilaksisi tüm yoğun bakım hastalarına rutin olarak uygulanmamalı, gastrointestinal kanama açısından yüksek risk taşıyan hastalara uygulanmalıdır. Her ne kadar yüksek risk tanımı konusunda kesin bir uzlaşma mevcut değilse de genel olarak aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birini taşıyanlara stres ülser profilaksisi uygulanması gerektiği düşünülür:

- Coagülopati: Trombosit sayısı <50000, uluslararası düzeltme oranı >1,5, ya da parsiyel tromboplastin zamanı >2x kontrol değeri,
- Mekanik ventilasyon >48 saat,
- Önceden mevcut ülser varlığı/geçirilmiş üst GIS kanaması (son 1 sene içinde),
- Kafa travması, Glaskov koma skoru ≤ 10 ,
- Spinal travma,
- Karaciğer ya da böbrek nakli,
- Parsiyel hepatektomi,
- Genel vücut travması (Yaralanma şiddet skoru ≥ 16),
- Majör yanıklar (vücut yüzey alanının %35'inden fazla),
- Aşağıdaki minör kriterlerden iki ya da fazlasının varlığı:

sepsis*, YBÜ'de kalış süresi >1 hafta, gizli ya da aşikar GIS kanaması >6 gün, kortikosteroid tedavisi (>250 mg hidrokortizon/gün ya da eşdeğeri).

Klinisyenler yüksek risk grubunda olmayan hastalarda hastanın özel durumlarını (hastalık şiddeti, enteral beslenmenin uygulanıp uygulanmayacağı, ne kadar süreyle enteral beslenme uygulanmayacağı, komorbid hastalık varlığı, vb.) ve stres ülser profilaksisinin fayda ve risklerini değerlendirerek hastaya özel karar vermelidir (21).

Randomize çalışmalar ve uluslararası kılavuzlara göre stres ülser profilaksisi gastrointestinal kanama açısından yüksek risk taşıyan hastalara uygulanmalıdır (12,21,27,28). Bu yaklaşım stres ülser profilaksisinin yan etkilerinden koruyucu bir yaklaşımdır. Epidemiyolojik kohort çalışmalardan elde edilen deliller, PPI ve H_2 -reseptör blokeri gibi ajanların gastrointestinal kanama riskini azaltmalarına karşın, nozokomiyal pnömoni ve *C. difficile* enfeksiyonu sıklığını artırdığını göstermektedir. Diğer potansiyel yan etkiler arasında ilaç etkileşimleri, intolerans ve trombositopeni sayılabilir. Bir çalışmada 930 hastanın sadece 30'u gastrointestinal kanamayı önlemek için stres ülser profilaksisine ihtiyaç duymaktadır (29). Sadece yüksek risk grubuna stres ülser profilaksisi uygulamak maliyeti de düşürecektir.

Sepsiste sağkalım kampanyasının 2016'da yayınlanan kılavuzunda (30) kanama riski olan ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda stres ülser profilaksisi PPI yada H_2 -reseptör blokeri ile yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla koagülopati, 48 saati aşan mekanik ventilasyon, hipotansiyon gibi gastrointestinal kanama açısından risk faktörlerinin olduğu belirtilmektedir. Ancak bu risk faktörünü taşımayan hastalarda kanama ihtimalinin çok düşük olduğu [%0,2, %95 güven aralığı (GA); 0,02-0,5] vurgulanarak, hastanın karakteristikleri ve *C. difficile* ve ventilatör ilişkili pnömoni enfeksiyonlarının lokal epidemiyolojisi göz önüne alınıp kar zarar analizi yaparak karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir (30).

Enteral Nutrisyon ve Stres Ülser Profilaksisi

Şu ana kadar elde edilen veriler yüksek risk taşıyan ve enteral nutrisyon alan hastalarda stres ülser profilaksisine gerek yoktur demek için yeterli değildir. Ancak enteral nutrisyonun olabildiğince erken başlatılması önerilir.

Sık sorulan sorulardan birisi enteral beslenme uygulanan hastalarda stres ülser profilaksisi uygulamanın gerekli olup olmadığıdır. Bazı çalışmalara göre (7,31-33), enteral

beslenme tek başına stres ülserlerine bağlı aşikar kanama riskini azaltmamakta, stres ülser profilaksisi enteral beslenen hastalarda etkili olmamakta, hatta zararlı kabul edilmektedir (7).

Yoğun bakımda 1077 kritik hastada yapılan randomize bir çalışmaya (33) göre enteral nütrisyon 48 saatten uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda aşikar GIS kanaması riskini bağımsız olarak azaltan bir faktördür (RR; 0,3, %95 GA, 0,13-0,67). Ancak bu çalışmada hastalar i.v. ranitidin ya da nazogastrik yoluyla sukralfat alanlar olarak randomize edilmişlerdir. Enteral nütrisyon alanlar ve almayanlar olarak randomize edilmemişlerdir (33). Yanık hastalarında yapılan bir gözlemsel çalışmada (n=526) sadece erken enteral nütrisyon uygulanan hastalarda aşikar GIS kanaması riski H₂-reseptör antagonisti (simetidin)/antiasit alan, erken enteral nütrisyon uygulanmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur (%3,3 ve %8,3, sırasıyla, p<0,05) (32). Bu çalışmalar, enteral nütrisyonun stres ülser profilaksisi için farmakolojik profilaksiye uygun bir alternatif olacağını düşündürürken, bu hususun teyit edilmesi için randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmek gerekir.

Stres ülser profilaksisini önlemede H₂-reseptör antagonistlerini plasebo ile karşılaştıran randomize çalışmaların kantitatif bir derlemesinde (7) H₂-reseptör antagonistlerinin etkisinin hastanın erken enteral nütrisyon alıp almadığına bağlı olarak değiştiği belirlenmiştir. Buna göre, erken enteral beslenme almayan hastalarda H₂-reseptör antagonistleri kanama riskini azaltmakta, mortaliteye ve nozokomiyal pnömoni sıklığına etkisi bulunmamaktadır. Buna karşın erken enteral beslenme uygulanan hastalarda H₂-reseptör antagonistleri mortaliteyi ve nozokomiyal pnömoni sıklığını artırmakta, GIS kanaması sıklığını azaltmamaktadır. Bu derlemenin bazı limitasyonları vardır, stres ülseri açısından yüksek risk ve düşük risk taşıyan hastalar dahil edilmiştir.

Elimizdeki çalışmalara ait bildiriler bu konuda daha geniş çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Şu ana kadar elde edilen veriler yüksek risk taşıyan hastalar enteral nütrisyon aldıkları takdirde stres ülser profilaksisine gerek yoktur demek için yeterli değildir.

Ajan Seçimi

Asit salgısının baskılanması için optimal ajanın hangisi olduğu konusu netleşmiş değildir. Bununla birlikte, düşük kaliteli deliller ışığında aşağıdaki önerilerde bulunulmuştur;

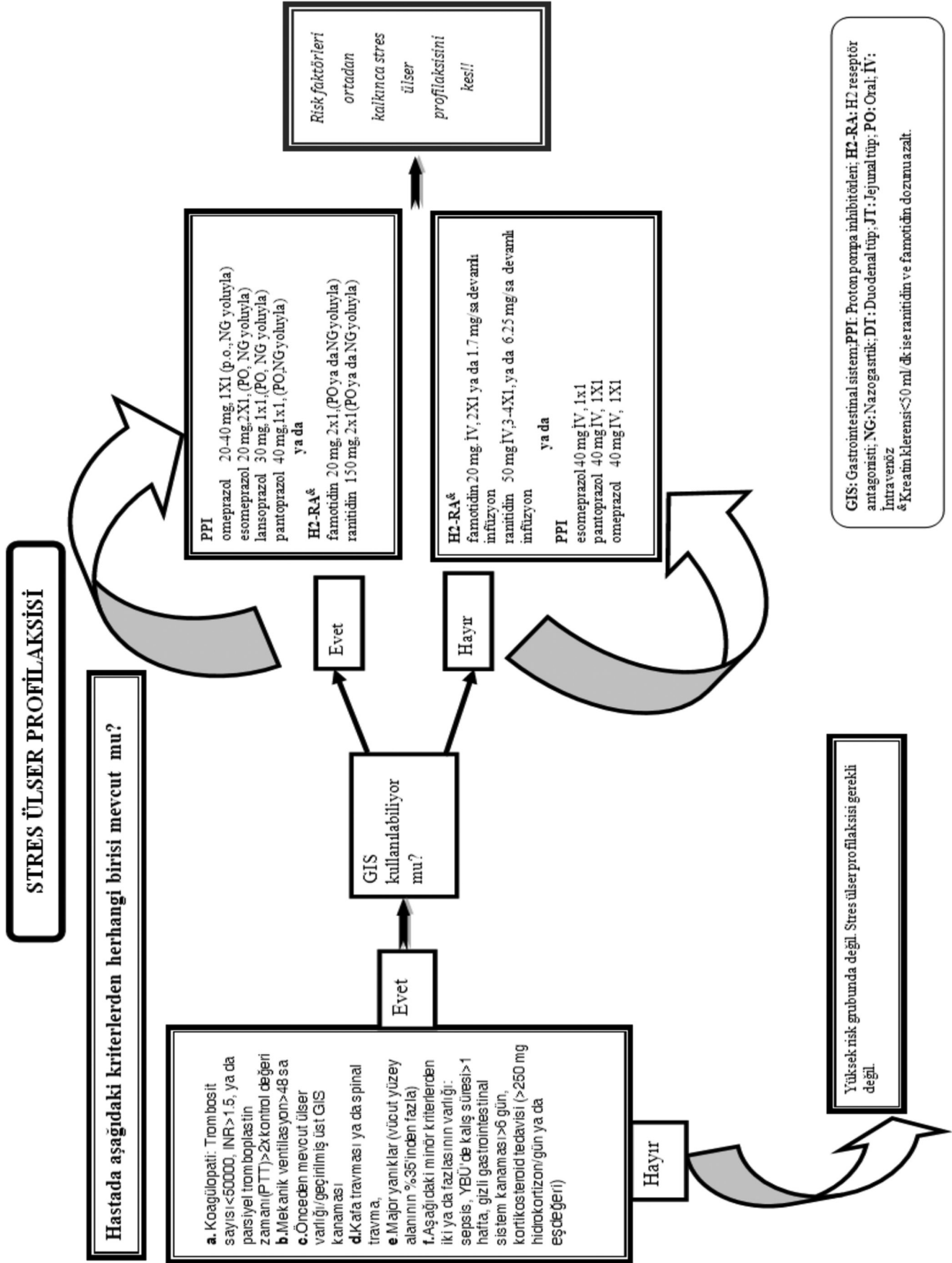
a. Stres ülser profilaksisinin gerekli olduğu ve enteral yoldan ilaç kullanabilen hastalar için oral PPI diğer profilaktik ajanlara (H₂-reseptör antagonistleri, sukralfat, antiasit) tercih edilir. Bu tercih, oral PPI'nın daha etkili olduğu yolundaki bazı düşük kalitedeki delillere dayanmaktadır. Oral PPI'yi tolere edemeyen hastalarda oral H₂-reseptör antagonistleri uygun bir seçenektir (Bakınız Ek 1).

b. Enteral yoldan ilaç alamayan hastalar için i.v. H₂-reseptör antagonistleri ya da i.v. PPI kullanılabilir. Maliyet göz önüne alındığında, PPI'nın bu hasta popülasyonunda daha etkili olduğu yönündeki delillerin yeterince güçlü olmadığına dayanarak, bazı klinisyenler H₂-reseptör antagonistlerini (genellikle famotidin) tercih ederler. Maliyetin önemli olmadığı durumlarda PPI seçilmesi gereken ajandır. Enteral yol kullanılmaya başlandığında i.v. ajanlar kesilip, oral profilaktik ajanlara geçilmelidir.

PPI, gastrik pH'ı sürekli 4'ün üzerinde tutmada H₂-reseptör antagonistlerine göre daha başarılıdır (34). Etkilerinin hızlı başlaması, lineer kinetikleri, uzun etkili olmaları, etkilerine karşı tolerans gelişmemesi en önemli avantajlarıdır. Yakın zamanda yapılan, 8 randomize kontrollü çalışmayı (1587 kritik hasta) kapsayan bir meta-analize (23) göre PPI alan hastalarda H₂-reseptör antagonisti alan hastalara göre daha nadir GIS kanaması görülmektedir (%3,3 ve %6,6, sırasıyla, OR; 0,3, %95 GA; 0,17-0,54). Dahili ve cerrahi hastalarda yapılan, 1720 hastayı kapsayan, başka bir meta-analizde benzer şekilde PPI'nın aşikar ve klinik olarak önemli kanamayı azaltmada H₂-reseptör antagonistlerine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (RR; 0,35; %95 GA; 0,21-0,59; p<0,0001; I₂=%15) (22). Her iki meta-analize göre de mortalite, yoğun bakımda kalış süresi ve nozokomiyal pnömoni sıklığı PPI ve H₂-reseptör antagonisti alan hasta gruplarında benzerdir (22,23). Ancak, PPI'nın gastrointestinal kanamayı azaltmada H₂-reseptör antagonistlerine göre daha etkili olduğunu gösteren bu metaanalizlere dahil edilen çalışmaların kalitesi düşük ya da orta derecededir (27). Diğer çalışmalarda ve meta-analizlerde PPI ve H₂-reseptör antagonistleri klinik olarak önemli kanama riskini azaltma potansiyelleri açısından karşılaştırılmışlardır, sonuçlar çelişkilidir. Sepsiste sağkalım kampanyası kılavuzunda da stres ülser profilaksisi için H₂-reseptör antagonistleri yerine PPI önerilmektedir (Öneri derecesi 2C).

Bir çalışmada oral PPI ile tedavi, i.v. H₂-reseptör antagonistlerine göre maliyet açısından daha uygun bulunmuştur ve oral PPI alan hasta grubunda klinik olarak önemli kanama gelişme oranı H₂-reseptör antagonistleri alan

Ek 1.



hasta grubuna göre daha düşüktür (%6 ve %31, sırasıyla, $p < 0,05$) (35). Uygun olgularda, oral PPI, i.v. H₂-reseptör antagonistlerine tercih edilmelidir. Mortalite, YBÜ'de kalış süresi, ve nozokomiyal pnömoni sıklığı açısından PPI ve H₂-reseptör antagonistleri arasında önemli fark görülmemektedir (35).

Yoğun bakımda 1200 mekanik ventilasyon uygulanan hastayı kapsayan bir çalışmada (36) hastalar 2 gruba ayrılmış, bir grup hastada nazogastrik yoluyla sukralfat + i.v. plasebo kullanılmış, ikinci grupta ise i.v. H₂-reseptör antagonistleri+nazogastrik yolla plasebo uygulanmıştır. H₂-reseptör antagonistleri kullanan grupta sukralfat kullanan gruba göre GIS kanaması sıklığı daha düşük bulunmuştur (%1,7 ve %3,8, sırasıyla, $p=0,02$) (36).

Tedavi Süresi

Hastalar periyodik olarak stres ülser profilaksisi ihtiyacının devam edip etmediği açısından değerlendirilmelidir. Stres ülser profilaksisi, risk faktörleri ortadan kalkınca kesilmelidir.

Bir çok klinisyen stres ülser profilaksisini hasta yoğun bakımdan çıkarken ya da enteral beslenmeye başladıklarında keserler. Buna karşın birçok merkezde hastalar YBÜ'den sonra da profilaksi almaya devam etmektedirler. Halbuki çok az hasta YBÜ sonrası stres ülser profilaksisine ihtiyaç duyar. Her hasta risk faktörleri açısından ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Farmakolojik Ajanlar

H₂-reseptör antagonistleri: Pariyetal hücrelerde H₂-reseptörlerini kompetitif olarak antagonize ederek asit sekresyonunu azaltırlar. Ancak, gastrin ve asetilkolin farklı reseptörler üzerinden asit sekresyonunu uyardığı için asit sekresyonu tam olarak inhibe edilemez. Oral, nazogastrik veya i.v. yoldan kullanılabilirler (Bakınız Ek 2). Devamlı i.v. infüzyon yoluyla kullanılmaları asit sekresyonunu aralıklı bolus uygulamaya göre daha fazla inhibe etse de devamlı i.v. uygulama ile daha nadir GIS kanaması görüldüğü yönünde yeterince güçlü deliller yoktur. En önemli dezavantajlarından birisi hızlı bir şekilde taşifilaksi gelişebilmesidir. Tolerans gelişmesi kullanmaya başladıktan 72 saat sonra görülebilmektedir (12). Hatta i.v. devamlı ranitidin infüzyonu ile tedavinin ikinci gününde antisekretuar etkinliğinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37). Sitokrom P450 enzimini inhibe ederek ilaç etkileşimine neden olabilirler. Simetidin; fenitoin, teofilin, varfarin, lidokain ve kloritromisin klirensini

azaltır. Ranitidin; nifedipin ve siklosporinle etkileşime girebilir (12). H₂-reseptör antagonisti kullanan hastalarda deliryum ve trombositopeni görülebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir.

Proton pompa inhibitörleri: PPI asit sekresyonunu pariyetal hücre membranının lümenal yüzeyindeki hidrojen-potasyum adenozin trifosfata bağlanarak inhibe eder. Oral, nazogastrik yol ile, i.v. olarak kullanılabilirler. Doz kullanılan PPI'ya bağlı olarak değişir. Etkilerinin hızlı başlayıp, uzun sürmesi, etkilerine karşı tolerans gelişmemesi en önemli avantajlarıdır. Devamlı omeprazol infüzyonu başladıktan 72 saat sonra dahi hastaların %100'ünde mide pH'si 4'ün üzerindedir (37). Renal yoldan elimine edilmedikleri için renal fonksiyon bozukluğunda güvenle kullanılabilirler. Bazı yan etkiler tarif edilse de, oldukça güvenli ilaçlardır. Ancak i.v. formlarının 1 hafta-10 günden fazla kullanımlarının güvenli olduğuna dair kontrollü çalışmalar yoktur (21). Diazepam, karbamezepin, fenitoin, trisiklik antidepresanlar, disulfiram, metoklopramid, vorikonazol ve esitalopramın etkisinde uzamaya neden olabilirler (27). Klopidogrel antirombotik etkisiyle etkileşerek kardiyovasküler olayları tetikleyebilirler.

Sukralfat: Epitel hücrelerine bağlanarak, mukoza ile lümendeki asit arasında ince bir tabaka oluşturur. Gastrik asit sekresyonu üzerine etkisi yoktur. Enteral yoldan verilen ilaçların (florokinolonlar, tetrasiklinler, ranitidin, ketokonazol ve digoksin) ve besin maddelerinin absorpsiyonunu bozabilir. Bu tür ilaç etkileşimlerine engel olmak için diğer ilaçların sukralfattan en az 2 saat sonra verilmeleri gerekir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda alüminyum toksisitesi açısından dikkatli olunması gerekir. Nadir görülen alüminyum toksisitesi dışında iyi tolere edilir. Ancak, 8 tanesi renal fonksiyon bozukluğu olan 11 mekanik ventilasyon uygulanan hastada günde 6 gr sukralfat kullanılmış, hiçbirinde alüminyum toksisitesi görülmemiştir (38). Enteral nütrisyon alan hastalarda sukralfatın bezoar oluşumuna (gastrik motilitesi azalmış olan hastalarda) neden olma potansiyeli vardır. İlk çalışmalar, (5) mide pH'ını etkilemediği için sukralfatla mide pH'ını etkileyen ajanlara göre daha nadir nozokomiyal pnömoniye neden olabileceği öngörüsünü doğrular görünse de daha sonra yapılan geniş randomize çalışmada (36) nozokomiyal pnömoni sıklığı sukralfat ve ranitidin alan hastalarda farklı bulunmamıştır. İntravenöz omeprazolü (40 mg/gün), i.v. famotidin (40 mg, 2x1), sukralfat (1 gr, 4x1) ve i.v. plasebo ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada da gastrik kolonizasyon sıklığı mide pH'ını yükselten ajanlara göre (omeprazol,

Ek 2. Stres ülseri profilaksisinde kullanılan ajanların Türkiye'deki müstahzarları, kullanılış yolları ve dozlar

İlaç	Doz	Veriliş yolu	Formülasyon	Oral alamayan hastalar için öneriler
H ₂ reseptör antagonistleri	-	-	-	-
Famotidin	20 mg, 2X1	Oral, NG	Film tablet	Tabletler ezilerek NG'den verilebilir
-	20 mg, 2X1	i.v.	Ampul, flakon	-
Ranitidin	150 mg, 2X1	Oral, NG	Film tablet, efervesan tablet, şurup	Tabletler ezilerek NG'den verilebilir, efervesan tablet, şurup formları da NG'den kullanılabilir
-	50 mg, 3X1	i.v.	Ampul	-
PPI	-	-	-	-
Esomeprazol	20 mg, 2X1	Oral, NG	Enterik kaplı tablet, mikropellet kapsül	-
-	40 mg, 1X1	i.v.	Flakon	-
Lansoprazol	30 mg, 1X1	Oral, NG	Enterik kaplı mikropellet kapsül, SR-kapsül, kapsül	Mikropellet kapsülleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda elma suyunda çözülerek NG yoluyla kullanılabilir
Omeprazol	20-40 mg, 1X1	Oral, NG	Enterik kaplı mikropellet kapsül	Enterik kaplı mikropellet kapsülleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda elma suyunda ya da suda çözülerek NG yoluyla kullanılabilir
-	40 mg, 1X1	i.v.	Flakon	-
Pantoprazol	40 mg, 1X1	Oral, NG	Tablet, enterik kaplı tablet	-
-	40 mg, 1X1	i.v.	Flakon	-

NG: Nazogastrik, SR: Yavaş salımlı, PPI: Proton pompa inhibitörleri, i.v.: İntravenöz

famotidin) sukralfat grubunda daha düşük bulunsa da, nozokomiyal pnömoni sıklığı açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır (39).

Antiasitler: Antiasitlerin pH'yi arzu edilen düzeye getirebilmeleri için her 1-2 saatte bir oral ya da nazogastrik yoldan 30-60 mL dozunda verilmeleri gerekir ki bu yoğun bakımda önemli bir iş yükü oluşturur. Diğer sakıncaları ilaç etkileşimlerine neden olabilmeleri, aspirasyon pnömonisi riskini artırmaları, hipermagnezemi, hiperkalsemi, hipofosfatemi, konstipasyon ve diyare oluşturabilmeleridir (12).

Prostanoidler: Misoprostol gibi prostanoidler gastrik asit sekresyonunu pariyetal hücrelerin histamine yanıt olarak c-Adenozin monofosfat sentezine engel olarak azaltırlar. Ayrıca mukoza defans mekanizmalarını kuvvetlendirerek

sitoprotektif etki gösterirler. Örnek olarak prostanoidlerin oluşturduğu kapiller yatak vazodilatasyonu lokal iskemiden koruyabilir. Yoğun bakım hastalarında stres ülser profilaksisi için yaygın kullanımları yoktur. Bunda prognoza etkileri konusunda verilerin yetersiz olması ve diyare eğilimi yaratması rol oynamaktadır (40).

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.N.B., V.A., Konsept: Z.N.B., V.A., Dizayn: Z.N.B., V.A., Veri Toplama veya İşleme: Z.N.B., V.A., Analiz veya Yorumlama: Z.N.B., V.A., Literatür Arama: Z.N.B., Yazan: Z.N.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;210:48-52.
- DePriest JL. Stress ulcer prophylaxis. Do critically ill patients need it? *Postgrad Med* 1995;98:159-61, 165-6, 168.
- Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA Jr. Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med* 1974;291:925-9.
- 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;330:377-81.
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-14.
- Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1151-8.
- Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:2222-8.
- Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadzihajic N, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994;121:568-75.
- Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: a reappraisal. *Ann Intern Med* 1987;106:562-7.
- Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, 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.
- Mostafa G, Sing RF, Matthews BD, Pratt BL, Norton HJ, Heniford BT. The economic benefit of practice guidelines for stress ulcer prophylaxis. *Am Surg* 2002;68:146-50.
- Spirit MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 2006;26:18-28.
- 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 Groups. *N Eng J Med* 1994;330:377-81.
- Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005;20:35-45.
- Ritchie WP Jr. Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia. *Gastroenterology* 1975;68:699-707.
- Maury E, Tankovic J, Ebel A, Offenstadt G; Parisian Group of the Upper Gastrointestinal Bleeding Survey. An observational study of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: is *Helicobacter pylori* the culprit? *Crit Care Med* 2005;33:1513-8.
- 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.
- Martin LF, Booth FV, Reines HD, Deysach LG, Kochman RL, Erhardt LJ, et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. *Ann Surg* 1992;215:332-7.
- Hatton J, Lu WY, Rhoney DH, Tibbs PA, Dempsey RJ, Young B. A step-wise protocol for stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Surg Neurol* 1996;46:493-9.
- McBride DQ, Rodts GE. Intensive care of patients with spinal trauma. *Neurosurg Clin N Am* 1994;5:755-66.
- www.uptodate.com/contents/stress-ulcer-prophylaxis-in-the-intensive-care-unit.
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41:693-705.
- Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. 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.
- Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. 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.
- MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 2014;174:564.
- Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013;347:f5416.
- Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, Oberg E, Kirkegaard PRC, Maymann-Holler N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J* 2014;61:C4811.
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by journal of health-system pharmacy:AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacist 1999;56:347-79.
- Cash BD. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit Care Med* 2002;30(Suppl 6):373-8.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;41:580-637.
- Pingleton SK, Hadzima SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1983;11:13-6.
- 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.
- Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1999;27:2812-27.
- Somberg L, Morris J Jr, Fantus R, Graepel J, Field BG, Lynn R, et al. Intermittent intravenous pantoprazole and continuous cimetidine infusion: effect on gastric pH control in critically ill patients at risk of developing stress-related mucosal disease. *J Trauma* 2008;64:1202-10.
- Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH. cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2003;37:631-5.
- Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, 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.
37. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Halter F, et al. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. Am J Gastroenterol 1999;94:351-7.
38. Tryba M, Kurz-Müller K, Donner B. Plasma aluminum concentrations in long-term mechanically ventilated patients receiving stress ulcer prophylaxis with sucralfate. Crit Care Med 1994;22:1769-73.
39. 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 200;51:757-61.
40. Martin LF, Booth FV, Reines HD, Deysach LG, Kochman RL, Erhardt LJ, et al. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. Ann Surg 1992;215:332-7.