

Yoğun Bakımda Gastrointestinal Hemorajiler ve Profilaksi

Dr. Kaya Sarıbeyoğlu, Dr. Salih Pekmezci

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinin önemli sorunlarından biri üst gastrointestinal sistem kanamalarıdır. Bu komplikasyonun en önemli nedenlerinden biriye, YBÜ’de izlenen hastalarda bulunan birçok faktör sonucu gelişen strese bağlı mukozal hastalıktır. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu komplikasyonun özellikleri ve profilaksisinin nasıl uygulanacağı halen tartışmalıdır. Bu yazıda strese bağlı mukozal hastalık nedeniyle gelişen üst gastrointestinal sistem kanamalarını ve YBÜ’de görülebilen diğer bazı üst gastrointestinal sistem kanaması nedenlerini ele alacağız.

Anahtar kelimeler: kanama, stres, gastrit, gastrointestinal kanama, profilaksi

SUMMARY

Upper gastrointestinal bleeding (UGB) is amongst the major problems of the intensive care. Stress-related mucosal disease (SRMD), which is associated with numerous factors belonging to intensive care unit (ICU) patients, is one of the leading cause of UGB. SRMD is associated with high morbidity and mortality and its features and prophylaxis are still controversial. In this article, we aimed to focus on SRMD and several other etiologies which are usually responsible of UGB in ICU.

Key words: bleeding, stres, gastritis, gastrointestinal bleeding, prophylaxis

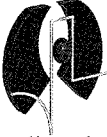
Acil tanı ve tedavi gerektiren hastalıklar arasında önemli bir yeri olan gastrointestinal sistem kanamalarının (GİSK) genel mortalitesi %10 civarındadır ve geçtiğimiz dört dekad içinde bu hızda belirgin bir değişiklik görülmemiştir (1). Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) GİSK nedeniyle izlenen hastaların bir bölümünü, hastalığın derecesi veya hastanın özellikleri yoğun tedavi ve takip gerektirenler oluşturmaktadır. GİSK birbirinden çok farklı nitelikteki etyolojileri içeren bir tanımdır. Bu nedenle yazımızda, YBÜ’lerin son yıllarda üzerinde çok tartışılan özel bir sorununu, strese bağlı mukozal hastalık (SBMH) nedeniyle gelişen üst gastrointestinal sistem kanamalarını (ÜGİK) ve diğer önemli ÜGİK nedenlerini ele alacağız.

Strese bağlı mukozal hastalık (SBMH)

Tanım ve Etiyoloji

SBMH kısaca fizyolojik stres ortamında mide mukozasında oluşan hasarı tanımlar (2). Bu hastalığın ifadesinde geçmişten bugüne stres ülser, stres erozyonu, eroziv gastrit ve hemorajik gastrit gibi birçok terim kullanılmaktaysa da, son yıllarda SBMH tercih edilmektedir. Bu konuyla ilgili olan diğer bir önemli nokta da kanamanın şiddetinin ifadesidir. Cook ve arkadaşlarının YBÜ’de izlenen hastalarda gelişen SBMH ve bununla ilişkili ÜGİK’yi inceleyen önemli çalışmalarında “belirgin ÜGİK” ve “klinik olarak önemli ÜGİK” olarak iki farklı tabloyu tanımlamışlardır (3). Yazarlar belirgin ÜGİK’yi hematemez, nazogastrik sondadan kan veya kahve telvesi şeklinde aspirat, hematozezi veya melena görülmesi olarak tarif etmişlerdir. Klinik olarak önemli ÜGİK tanımıdaysa şu özellikler yer alır: sistolik kan basıncında spontan olarak 20 mmHg veya daha fazla düşüş; nabız hızında dakikada 20 veya daha fazla artış veya hasta doğrultulduğunda sistolik kan basıncında 10 mmHg veya daha fazla düşüş; hemoglobin düzeyinde 2 g/dL’den daha fazla düşüş ve sonrasında hemoglobin düzeyinin, (transfüzyon yapılan ünite – 2 g/dL) değeri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde yükselmemesi. Cook ve arkadaşlarının diğer bir çalışmalarında bu tanımdan hareketle klinik olarak önemli ÜGİK görülen YBÜ hastalarını kanama görülmeyenlerle, mortalite ve YBÜ’de yatış süreleri açısından karşılaştırma yapılmıştır (4). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, YBÜ hastalarında bu şiddette ÜGİK görülmesi mutlak mortalite riskini %20-30 oranında arttırırken YBÜ yatış süresi 4 ila 8 gün uzamaktadır.

SBMH etyolojisinde birçok faktör yer alır. Splanknik hipoperfüzyon bunlardan biridir ve sistemik dolaşımın korunduğu durumlarda dahi ortaya çıkabilir (5). Splanknik hipoperfüzyon strese bağlı olan çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. Bunlar arasında sempatik sistem aktivasyonu ve katekolamin salınımına bağlı vazokonstriksiyon, kalp debisinde azalma ve sitokin salınımı sayılabilir (2). Bu, vücudun beyin ve kas gibi organlara kan akımını arttırmak amacıyla ortaya koyduğu bir reflekstir. Gastrik mukoza hasarı sonucunda permeabilitenin artması süreci daha da hızlandırır (6). Öte yandan dolaşım yeniden düzeldiğinde



gelişecek reperfüzyon hasarı da SBMH etyolojisinde önemli bir tutar (6-8). Ancak hekimler için gastrointestinal sistemdeki iskemiyi doğru tahmin etmek her zaman kolay bir iş değildir. Maynard ve arkadaşlarının çalışmalarında klasik sistemik doku oksijenizasyonu ölçümlerinin gastrointestinal sistemdeki oksijenizasyonu göstermede yeterli olmadığı ve bu amaçla uygulanan gastrik tonometrinin splanknik alandaki iskemiyi göstermede daha etkin olduğu bildirilmiştir (9,10).

Öte yandan YBÜ'lerinde kullanılan bazı ilaçlar SBMH etyolojisinde yer alır. Opiatlar, sedatifler bağırsak motilitesini ve venöz dönüşü azaltarak SBMH'yi artırabilir; antibiyotikler ve vazopressör ilaçların da buna benzer etkileri olabilmektedir (5). Mekanik solunum YBÜ'lerinde sıklıkla uygulanan bir yöntemdir ve SBMH etyolojisindeki rolü tartışılan konulardan biridir. Yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınçlı mekanik solunum (positive end-expiratory pressure- PEEP) uygulamalarında kalbe venöz dönüşün azaldığı, dolayısıyla kalp debisinin düştüğü gösterilmiştir (11). Buna bağlı olarak splanknik kan akımında azalma görülebilir. Öte yandan mekanik solunumun katekolamin salınımını artırdığı klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (12-14). Bu verilerin ışığında mekanik ventilasyon ve SBMH arasında - kesin olarak ispatlanmamışsa da- bir ilişki olduğu görülmektedir.

Helicobacter pylori kronik gastrit ve peptik ülser hastalıklarıyla ilişkisi ispatlanmış bir ajandır. Buna karşın SBMH etyolojisindeki yeri tartışmalıdır ve literatürde çokça ele alınan bir konudur. Van der Voort ve arkadaşları, YBÜ'de mekanik ventilasyon uygulanan hastaları prospektif olarak incelemişler ve H. Pylori varlığıyla endoskopi bulgularını karşılaştırmışlardır (15). Bu çalışmanın sonuçları YBÜ'de mekanik ventilasyon uygulanan ve H. Pylori saptanan hastalarda mukozal hasarın daha şiddetli olduğu yönündedir. Maury ve arkadaşlarının çok merkezli prospektif çalışmalarında da benzer bulgular saptanmış ve H. Pylori YBÜ'lerde görülen ÜGİK'lerle ilişkili bulunmuştur (16). Buna karşın Robert ve arkadaşları, yine çok merkezli ve prospektif bir çalışmada yukarıda belirtilen görüşlerin aksine YBÜ'de yatmakta olan ve ÜGİK atakları geçiren hastalarda H. Pylori ilişkisi saptamamıştır (17). Bununla birlikte anti-H. pylori immunglobülin A'nın SBMH'de bağımsız risk faktörü olduğunu buna karşın anti-H. pylori immunglobülin G'nin böyle bir özelliğinin olmadığı bildirilmiştir (18). Bu durum hastalığın belirli bazı bireylerde ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Özetle H. Pylori ile SBMH arasındaki ilişki henüz kesin olarak gösterilmemiştir ve H. Pylori açısından rutin bir araştırma veya profilaksi gerekli değildir.

SBMH'de risk faktörleri

SBMH ile ilgili olarak bazı risk faktörleri mevcuttur. Bunlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi sayılan faktörler YBÜ'lerde çok sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar veya hastalıklara eşlik eden durumlardır. Bu risk faktörleri içinde

istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiş olanlar (bağımsız risk faktörleri) 48 saatten uzun mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetersizliği ve INR değerinin 1,5'un üzerinde veya trombosit sayısının 50000/mm³ altında olduğu koagülopatidir (3). Bu iki faktörden en az birinin varlığında kanama riski %3,7 iken bu iki faktörün olmadığı hallerde risk %0,1'dir.

Tablo 1: Strese bağlı mukozal hastalıkla ilişkili risk faktörleri (2)

- Solunum yetersizliği (48 saatten uzun mekanik ventilasyon gerektiren)
- Koagülopati (INR>1,5; trombosit < 50000/mm³)
- Akut böbrek yetersizliği
- Akut karaciğer yetersizliği
- Sepsis
- Hipotansiyon
- Şiddetli kafa veya omurilik travması
- Antikoagülasyon
- GİK hikayesi
- Düşük intragastrik pH
- Vücut yüzeyinin %35'ten fazlasını tutan termal yanık
- Majör cerrahi (4 saati aşan)
- Yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Enteral beslenme

SBMH profilaksisi ve tedavisi

SBMH profilaksisinin gerçekten gerekli olup olmadığı ve profilaksi amacıyla kullanılacak ilaçların seçimi tartışmalı konulardır. YBÜ'lerde çalışan hekimler için SBMH profilaksisi önemli bir konudur. Daley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada YBÜ hekimlerinin %28,6'sının, hastadaki riskleri göz önüne almadan rutin SBMH profilaksisi uyguladıklarını saptamışlardır (19). Profilaksi amacıyla YBÜ'lerde en yaygın kullanılan ilaçlar H2 reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri ve sukralfat'tır (20). Mide asidini doğrudan tamponlayarak intragastrik pH'yı yükselten antasitlerin, etkilerini koruyabilmeleri için 1-2 saatte bir verilmesi gerektiğinden, YBÜ'lerde kullanımı pratik değildir. Öte yandan yüksek miktarda antasit uygulaması aspirasyon pnömonisi ve böbrek yetersizliği olan hastalarda katyon birikimine bağlı toksisite riski taşımaktadır (5).

Sukralfat mide epiteline yapışarak koruyucu bir bariyer oluşturan, mukus ve bikarbonat salgısını arttıran, epidermal büyüme hormonu salınımını ve mukoza yenilenmesini arttıran ve mukoza kan akımını artıran bir ilaçtır; kullanım dozu her 6 saatte bir 1 gram'dır (2). Sukralfatın SBMH profilaksisindeki etkinliğini araştırılan çalışmaların bir bölümünde bu ilaç kanama profilaksisinde en az H2 reseptör blokerleri kadar etkili bulunmuştur (21-23). Mide pH'sının yükseltilmesi sonucu Gram-negatif kolonizasyonun artacağı ve bu durumun da pnömoni riskini arttıracığı yaygın bir endişe konusudur. Sukralfat'ın mide asidini etkilemeyişi bu ilacın YBÜ'deki hastalarda pnömoni oranlarını da



düşürebileceğiyle ilgili ümit vermiştir. Cook ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınladıkları meta-analiz'de sukralfat profilaksisinin SBMH üzerine en az mide asidini azaltan ilaçlar kadar etkili olduğu, buna karşın daha az pnömoni ve mortalite oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir (24). Ne var ki aynı ekibin 1998 yılında yayınladığı çok merkezli, randomize çift kör kontrollü çalışmada ranitidin mekanik solunum uygulanan hastalarda sukralfat'a göre daha etkili bulunmuş, ayrıca gruplar arasında pnömoni oranları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (25).

H2 reseptör blokerleri SBMH tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Etkilerini, histaminin uyardığı asit sekresyonunu inhibe ederek ve böylece mide pH'sını artırarak gösterirler. YBÜ'de izlenen hastalarda SBMH'ye bağlı kanamalar üzerine etkili oldukları bildiren bir meta-analiz ve çift kör randomize çok merkezli bir prospektif çalışma mevcuttur (24,25). Buna karşın H2 reseptör bloker tedavisinin kanama oranı açısından anlamlı bir fark yaratmadıklarını bildiren ve rutin kullanımlarının anlamsız olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (26,27). H2 reseptör blokerlerinin olumsuz bir özelliği de ilaçlara karşı kısa bir zaman içinde tolerans gelişebilmesidir (5). Bununla birlikte H2 reseptör blokerleri, etkileri gösterilmiş, güvenli ve kullanımları pratik ilaçlar olmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

Proton pompa inhibitörleri (PPI) mide asidini en güçlü şekilde inhibe eden ilaçlardır. Bu etkileri nedeniyle SBMH kanamalarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. PPI profilaksisiyle serilerinde kanamanın hiç görülmediğini bildiren çalışmalarda omeprazol kullanılmıştır. Öte yandan omeprazol, ranitidin (28) ve simetidin (29) ile karşılaştırıldığı çalışmalarda kanama oranlarını bu ilaçlara göre anlamlı olarak düşürmüştür. Buna karşın Kantorova ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmalarında intravenöz omeprazolün SBMH'yle ilgili kanama profilaksisinde etkili olduğu gösterilememiştir (26). Günümüzde SBMH kanaması profilaksisinde giderek artan oranda kullanılan PPI'lerle ilgili olarak daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu görülmektedir.

Tedavi

SBMH'ye bağlı kanaması olduğu düşünülen hastalarda resüsitasyon sonrası ilk yapılması gereken işlemlerden biri, hastanın ve merkezin koşullarının elverdiği en kısa zamanda üst gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesini yapmaktır. SBMH'de endoskopi bulguları diffüz peteşiler, yüzeysel erozyonlar ve mukozada solukluktur (30). Kanamanın tek bir odaktan olduğu saptanırsa bu bölgeye hemostatik işlem (adrenalin enjeksiyonu, bipolar elektrokoagülasyon vs.) uygulanabilir. SBMH saptanan hastalarda yaygın kanama olduğu takdirde agresif medikal tedaviye hemen başlanmalıdır. Hipovoleminin düzeltilmesi, anemi ve koagülasyon bozukluğuna yönelik olarak kanamalarının (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş

plazma, trombosit süspansiyonu vs.) transfüzyonu uygulanmalıdır. Medikal tedavide mide pH'sını yükseltmek amacıyla H2 reseptör blokerleri veya PPI kullanılır (31). Mide mukozasını koruma amacıyla sukralfat da kullanılabilir. Radyolojik olarak mideden kanayan arter saptandığı takdirde embolizasyon veya selektif kateterizasyonla vazopressin infüzyonu kanamayı geçici olarak kontrol edebilir ancak tek başına nüks olasılığı yüksektir (30).

SBMH'ye bağlı kanamalarda cerrahi en son seçenektir ve diğer tüm tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda gündeme gelir. Total gastrektomi en etkin cerrahi seçenektir ancak yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Kanamayı kontrol etmek amacıyla daha az invaziv ameliyatlara (trunkal vagotomi, gastrik devaskularizasyon vs.) da seçilebilir (32).

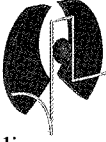
Özefagus Varis Kanamaları

Portal hipertansiyonun en ciddi komplikasyonlarından biri varis kanamalarıdır. Varislerin tanısı genellikle endoskopik olarak konulur. Kronik karaciğer hastalığı olduğu bilinen hastalarda ÜGİK saptanması aklı öncelikle özefagus varis kanamalarını (ÖVK) getirmelidir.

Akut varis kanamasında öncelikle etkin bir resüsitasyon uygulanmalıdır. Kronik karaciğer hastalarında hemostaz sistemi genellikle bozuktur ve buna yönelik olarak kanamalarının replasmanı gerekli olabilir (33). Balon tamponadı ÖVK'de sıkça başvurulan ve akut kanamayı durdurabilen bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan tüpler işlevlerine göre değişkenlik gösterir; Sengstaken-Blakemore, Linton-Nachlas ve Minnesota tübü gibi farklı çeşitleri mevcuttur (34). Tüp takılırken varisler travmatize edilebilir ve kanama arttırılabilir. Ayrıca tamponad ortadan kaldırıldıktan sonra olguların önemli bir bölümünde kanama tekrarlar. Tüp özefagusta dekübit ülserlerine neden olmaması için aralıklı olarak söndürülmelidir.

Akut varis kanamasında farmakolojik tedavi oldukça etkilidir. Somatostatin ve bir somatostatin analogu olan oktreotid varis kanamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar splanknik ve portal kan basıncını düşürmektedirler (35). Vazopressin de benzer etkiyle kanamayı durduruyorsa da koroner arterler üzerine olumsuz etkileri ilacın kullanımını sınırlamaktadır. Terlipressin ise bir vazopressin analogudur ve vazopressine göre daha düşük yan etkiye sahiptir.

Kanayan varisler endoskopik olarak da tedavi edilebilir. Skleroterapi ve bant ligasyonu kanamaların çoğunun durdurulmasında etkilidir. Stiegmann ve arkadaşları ilk akut varis kanaması atağında, skleroterapi ve bant ligasyonunun kanamayı sırasıyla %77 ve %86 oranında durdurduğunu bildirmişlerdir (36). Skleroterapi tekrarlayan uygulamalarda submukozada oluşturduğu enflamasyon ve damarlardaki obliterasyon ile uzun dönem etki oluşturur (37). Bant



ligasyonu mekanik olarak kanayan varisi kapatır ve akut kanamalarda günümüzde en çok tercih edilen girişimdir (34).

Akut varis kanamalarının tedavisinde şant ameliyatları da kullanılmaktadır. Seçilecek şant ne kadar selektif ise hepatik ensefalopati riski de o kadar düşüktür ancak selektif şantlarda portal kan basıncı diğer non-selektif şantlar kadar azalmaz (38). Distal splenorenal (Warren şanti) ve mezokaval şantlar selektif şantlardır ve yan etkileri daha düşüktür. Özefagus varislerinden kanamayı önlemek amacıyla yapılan şant-dışı bir ameliyat da Sugiura ameliyatıdır. Sugiura ameliyatında özefagus transeksiyonu ve re-anastomozu, paraözefajeal devaskülarizasyon, splenektomi ve pilorplasti uygulanır (39). Shah ve arkadaşları Sugiura ameliyatı uyguladıkları 14 hastanın hepsinde kanamayı kontrol altına aldıklarını bildirmişlerdir (40). Transjüğüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) da portal basıncı azaltır ve özefagus varis kanamasını kontrol edebilir. Uygulanan şant hepatik venler ve portal venin karaciğer içindeki dalları arasındadır. TIPS'in portal basıncı anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (41).

Peptik Ülser Kanamaları

ÜGİK'nin en önde gelen nedenidir. Peptik ülser tedavisinde çok etkili ilaçlar kullanıma girmesine rağmen kanama komplikasyonu ciddiyetini sürdürmektedir. Kanama ülserleşmenin sonucu olarak submukoza veya lümen dışı damarların erozyonları sonucunda gelişir. Peptik ülser hastalığına yatkınlık oluşturan durumların başında Helicobacter pylori ve non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) gelir (42). Öte yandan cerrahi stres, majör yanıklar, alkol alımı, kortikosteroidler ve hastanede yatışın da ülser kanamalarında rolü olduğu bilinmektedir (33).

Tedavi

Peptik ülserin medikal tedavisinde en çok kullanılanlar asit salgısını baskılayan ilaçlar, somatostatin ve analoglarıdır. H2 reseptör blokerleri ve PPI ülserlerin ve kanamalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülser tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan H2 reseptör blokerleri ve PPI'nin kanama komplikasyonu geliştiğinde mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir (42). Ancak kanamanın tedavisini takiben uygulanan PPI tedavisinin yeniden kanama riskini belirgin şekilde azaltmaktadır (32).

Akut kanamalarda en etkin tedavi yöntemlerinden biri endoskopik girişimlerdir. Girişim hem aktif kanamayı durdurmak, hem de kanamanın tekrar etmesini önlemek amacıyla uygulanır. Genel kabul gören görüş medikal resüsitasyonu takiben hastaya endoskopi yapılmasıdır. Akut kanamaların tedavisinde uygulanan endoskopi deneyim gerektirir. Hemostaz için elektrokoter, argon plazma koagülasyon, ısıtıcı prob, lazer, sklerozan madde enjeksiyonu, adrenalin enjeksiyonu, alkol, siyanoakrilat, polidokanol, trombin, fibrin yapıştırıcı, hemoklip, dikiş, bant ligasyon,

endo-lup kullanılabilir (43). Prospektif randomize bir çalışmanın sonuçları aktif ülser kanamalarında adrenalin enjeksiyonuyla termal koagülasyonun birarada uygulanmasının, bu işlemlerin tek başına sağlayacağı etkiden daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir (44). Endoskopik girişimler sonrası yeniden kanama riskini Lau ve arkadaşları yeniden kanama riskini %9 ila %25 olarak bildirmişlerdir (45).

Anjiyografiyle tedavi, farmakolojik ve endoskopik yöntemlerle tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanabilir. Anjiyografiyle aktif kanamanın olduğu alana selektif olarak vazopressin enjeksiyonu uygulanabilir (46). Cerrahi peptik ülser kanamalarında en son seçenek olarak ortaya çıkmaktaysa da bazı hastalarda cerrahi girişim kaçınılmazdır. Resüsitasyona cevap vermeyen masif kanamaların görüldüğü hastalar, cerrahi –dışı tanı ve tedavi olanaklarının olmayışı veya yetersiz kalışı ve perforasyon, tıkanma ya da neoplazi gibi cerrahiye gerektirecek başka bir endikasyonun varlığında cerrahi endikasyon oluşur (32). Multisentrik, prospektif bir çalışmada peptik ülser hastalığına bağlı ÜGİK nedeniyle başvuran hastaların %12'sinde cerrahi girişimin gerekli olduğu bildirilmiştir (47).

Duodenal ülser kanamalarında cerrahi seçenekler sütür ligasyon, gastroduodenal arter bağlanması gibi göreceli basit bir işlemde geniş mide rezeksiyonlarına kadar değişebilir. Mide ülserler kanamalarındaysa, ülseri içine alacak mide rezeksiyonları genellikle tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Henneman PL. Gastrointestinal Bleeding. In: Marx JA, editor. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 5th ed. Philadelphia: Mosby, 2002; 194 –200.
- 2.Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis. AACN Adv Crit Care 2007;18:119-26.
- 3.Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd TJ, Roy P, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377-81.
- 4.Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, Kirby A, Tryba M; 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;5:368-375.
- 5.Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care 2005;20:35-45.
- 6.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.
- 7.Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. Am J Health Syst Pharm 2005; 62:S11-S17.
- 8.Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2001; 119:1222-1241.
- 9.Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. JAMA 1993;270:1203 - 10.
10. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. Chest 1995;108: 1648- 54.



11. Welsh DA, Summer W, deBoisblanc B, Thomas D. Hemodynamic consequences of medical ventilation. *Clin Pulm Med* 1999; 6:52 - 65.
12. Tanaka S, Sagawa S, Miki K, Claybaugh JR, Shiraki K. Changes in muscle sympathetic nerve activity and renal function during positive pressure breathing in humans. *Am J Physiol* 1994;266:R1220-8.
13. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
14. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:263 - 72.
15. van der Voort PH, van der Hulst RW, Zandstra DF, Geraedts AA, van der Ende A, Tytgat GN. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in stress-induced gastric mucosal injury. *Intensive Care Med* 2001;27:68-73.
16. 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.
17. Robert R, Gissot V, Pierrot M, Laksiri L, Mercier E, Prat G, Villers D, Vincent JF, Hira M, Vignon P, Charlot P, Burucoa C. *Helicobacter pylori* infection is not associated with an increased hemorrhagic risk in patients in the intensive care unit. *Crit Care* 2006;10:R77.
18. Riestler KA, Peduzzi P, Holford TR, Ellison III RT, Donta ST. Statistical evaluation of the role of *Helicobacter pylori* in stress gastritis: applications of splines and bootstrapping to the logistic model. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1273-9.
19. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004;32:2008-13.
20. Janicki T, Stewart S. Stress-ulcer prophylaxis for general medical patients: a review of the evidence. *J Hosp Med* 2007;2:86-92.
21. Maier RV, Mitchell D, Gentilello L. Optimal therapy for stress gastritis. *Ann Surg* 1994;220:353-360.
22. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991;19:942-949.
23. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, Kunches LM, Farber HW, Wedel SA, McCabe WR. 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; 317:1376-1382.
24. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-314.
25. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A. 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: 791-797.
26. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, Ochmann J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51:757-761.
27. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadziahic N, Divine G, Verter J, Bresalier RS. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med* 1994;121:568-575.
28. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1255-1259.
29. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, Bagin RG, Rock JA, Hepburn B, Laine L. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33:760-765.
30. Bass BL, Turner DJ. Acute Gastrointestinal Hemorrhage. In: Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, Townsend CM (editors). *Sabiston Textbook of Surgery*, 17th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004; 1241-1264.
31. Woofler A, Goodgame R. Grand rounds in gastroenterology from Baylor College of Medicine. Upper gastrointestinal bleeding in the ICU. *MedGenMed* 2006 2;8:43.
32. Stabile BE, Stamos MJ. Surgical management of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:189-222.
33. Memişoğlu K. Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005, 1:1-6.
34. Fallah MA, Prakash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. *Med Clin North Am* 2000; 84 (5): 1183-1208.
35. Grace ND. Diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension. American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(7):1081-1091.
36. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, Sun JH, Lowenstein SR. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992; 326(23):1527-1532.
37. Yesildag E, Emir H, Tekant G, Sarimurat N, Bozkurt P, Yeker Y, Senyuz OF. Esophageal variceal bleeding secondary to portal hypertension: endoscopic sclerotherapy as the first-step treatment. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002; 12(3): 199-202.
38. Galloway JR. Surgical shunt procedures. In: Morris, Peter J.; Wood, William C (editors). *Oxford Textbook of Surgery*, 2nd ed., Oxford: Oxford University Press, 2000; 1735-1746.
39. Idezuki Y, Kokudo N, Sanjo K, Bandai Y. Sugiura procedure for management of variceal bleeding in Japan. *World J Surg* 1994;18(2): 216-221.
40. Shah SR, Nagral SS, Mathur SK. Results of a modified sugiura's devascularisation in the management of "unshuntable" portal hypertension. *HPB Surg* 1999; 11:235-239.
41. Rossle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Noldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-171.
42. Simoons M, Rutgeerts P. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15(1): 121-133.
43. Savides TJ, Jensen DM. Therapeutic endoscopy for nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(2): 465-487.
44. Chung SS, Lau JY, Sung JJ, Chan AC, Lai CW, Ng EK, Chan FK, Yung MY, Li AK. Randomised comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding ulcers. *BMJ* 1997;314 (7090): 1307-1311.
45. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999; 11;340(10):751-756.
46. Rockey DC. Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M (editor). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2002; 211-248.
47. Rockall TA. Management and outcome of patients undergoing surgery after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Steering Group for the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *J R Soc Med*. 1998; 91(10): 518 - 523.