

# Bölüm 6

## STRES ÜLSERİ VE PROFİLAKSİSİ

Nurcan KUTLUER KARACA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yoğun bakım hastalarında stres ülserleri yaygın olarak görülür. Stres ülseri ilişkili kanama yoğun bakım hastaları için önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle birçok kritik hasta, stres ülserine bağlı gastrointestinal sistem (GIS) kanamasının önlenmesi veya stres ülseri ile ilişkili kanama tedavisi için profilaksiye ihtiyaç duyar.

Yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalar, GIS kanaması için genellikle mekanik ventilasyon, koagülopati, sepsis, travma gibi potansiyel risk faktörlerine maruz kalırlar<sup>(1,2)</sup>. Bu nedenle, kritik hastalarda strese bağlı GIS kanama riski daima yüksektir. Bununla birlikte, yoğun bakım hastalarında strese bağlı GIS kanama insidansı son on yılda yaklaşık %5 oranına kadar düşürülmüştür<sup>(2,3)</sup>. Etkin hemodinami yönetimi ve mekanik ventilasyon kontrolü bu azalmada önemli bir yere sahiptir. Ancak yoğun bakımdaki kritik hastalarda GIS kanaması varlığında ise, 90 günlük mortalite oranının %50'den daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>(4,5,6)</sup>.

Stresle ilişkili mukoza hastalığı, kiritik hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan akut, enflamatuar lezyonlardır. Bu lezyonlar, genellikle yüzeysel ve mukozada sınırlı olmakla beraber submukozaya kadar ilerleyebilir. Bu derin lezyonlar stres ülserleri olarak adlandırılır. Bu lezyonlar, masif kanamaya veya perforasyona neden olabilirler. Stres ülserleri en çok hipoksik hasara daha duyarlı olan mide fundusunda görülmekle beraber, özofagus ve duodenumda da görülebilir.

Stres ülserleri genellikle asemptomatik seyretmekle beraber, gizli (dışkıda gizli kan varlığı), açık (hematemez, melena) ve klinik olarak önemli (sistolik veya diyastolik basıncın 24 saat içindeki değerinden  $\geq 20$  mmHg düşmesi, ortostatik olarak nabızda  $\geq 20$  atım / dakika artış ve sistolik kan basıncında  $> 10$  mmHg azalma, kanama başladıktan sonraki 24 saat içinde hemoglobinin  $> 2$  g / dL azalma veya  $\geq 2$  ünite kan transfüzyonu) şeklinde olabilir. Bu lezyonlar yoğun bakım hastalarının

%75 ile %100 'ünün mide yüzeyinde yoğun bakıma yatışlarının ilk 24 saatinde görülmektedir<sup>(7)</sup>. Perforasyona neden olan stres ülserleri yoğun bakım ünitesi hastalarının %1'inden azında görülmektedir<sup>(8)</sup>.

### PATOFİZYOLOJİ

Stres ülserleri genellikle midenin fundusunda görülmekle beraber antrum, duodenum veya distal özofagusta da görülebilir. Yüzeysel olmakla beraber, kapiller yataktan sızıntı şeklinde kanamalara neden olabilir. Submukoza tabakasını geçen lezyonlar masif kanamalara veya perforasyona neden olabilir<sup>(9)</sup>. Majör travma veya kritik hastalık durumlarında, erken dönemde görülen ülserler genellikle midenin proksimal bölgesinde görülür ve nadiren klinik olarak önemli kanamaya neden olur. Geç dönemde ortaya çıkan ülserler ise daha distal alanlarda (antrum, duodenum) ve daha derin olma eğilimindedir<sup>(10,11)</sup>. Erken ve geç dönem stres ülserlerinin aynı patofizyolojiye sahip olup olmadığı belirsizdir. Bununla birlikte, her iki tip

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, nurcankutluer@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-1940-799X

Propton pompa inhibitörleri karaciğer sitokrom P450 enzimi ile metabolize olur. İlaç etkileşimleri oldukça nadirdir.

Varfarin, diazepam, klopidogrel, fenitoin, karbamezepin gibi ilaçların etkisinde uzamaya neden olabilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Uzun dönem kullanımlarında hipomagnezemi ve B12 eksikliği gelişebilir.

### Sükralfat

Etkilerini mide asidi salgısını değiştirmeden ve mide pH'nı değiştirmeden, mide mukozasında koruyucu bir örtü yaparak gösterir. Mide mukozasından mukus, prostaglandin, bikarbonat salgılanmasını uyarırlar. Oral, nazogastrik yol ile uygulanır. İntravenöz uygulaması yoktur. Yan etkileri çok nadirdir, iyi tolere edilirler. Böbrek yetmezliği olan hastalarda alüminyum toksisitesi açısından dikkatli kullanılması gerekir.

### SONUÇ

Yoğun bakım hastaları stres ülseri için risk altındadır. Klinik önemli kanama bu hastalarda morbidite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Stres ülser profilaksisi için optimal farmakolojik ajanın hangisi olduğu net değildir. Uygun ilaç seçiminde yarar ve olası yan etkiler dikkate alınmalıdır. Yoğun bakım hastalarında uygulanacak stres ülser profilaksisinde göz önünde bulundurulması gereken ilkeler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- Rutin profilaksi yapılmasını destekleyen çalışmalar yoktur. Klinik önemli kanama riski yüksek olan hastalara profilaksi uygulanmalıdır.
- Enteral yoldan ilaç kullanabilen stres ülser profilaksisi uygulanacak hastalarda, oral PPI alternatif diğer ajanlara ( $H_2$ -R antagonistleri, sukralfat, antiasit) tercih edilir. Oral PPI ajanları tolere edemeyen hastalarda oral  $H_2$ -R antagonistleri uygun bir seçenektir.
- Enteral yoldan ilaç almayan hastalarda, intravenöz PPI veya  $H_2$ -R antagonistleri kullanılabilir. Enteral yol kullanılmaya başlandığında oral profilaktik ajanlara geçilmelidir.
- PPI'lar gastrik asit sekresyonunu  $H_2$ -R antagonistlerine göre daha fazla inhibe etmesine rağmen, klinik olarak önemli kanama riskini azaltma potansiyelleri açısından sonuçlar çelişkilidir.

- PPI ve  $H_2$ -R antagonistlerin, yoğun bakım hastalarında mortalite üzerine farkı gösterilmemiştir.
- PPI ve  $H_2$ -R antagonistleri nazokomial pnömoni ve Clostridium difficile enterokolit riskini arttırabilir. Bu etki gastrik asit salgısını daha fazla inhibe ettiği için PPI kullanan hastalarda daha fazladır.
- Antiasitlerin profilakside kullanımı yoktur.

### KAYNAKÇA

1. 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.
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):833-45.
3. Krag M, Perner A, Möller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(2):186-90.
4. García-Rayado G, Lanás A. Upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: proton-pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists or placebo? Many questions remain unanswered. *Curr Med Res Opin.* 2018; 34(11):1881-3.
5. 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(6):368-75.
6. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, Dücker H, Luedde T, Trautwein C, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Crit Care.* 2014;29(4): 696.e11
7. 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 Jun;30(6 Suppl): S351-5
8. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, van Heerden JA. Abdominal complications following cardiac surgery. *Am J Surg* 1994; 167:553.
9. Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 210:48.
10. 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.
11. Terdiman JP, Ostroff JW. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: a case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. *Am J Med* 1998; 104:349.
12. Ritchie WP Jr. Role of bile acid reflux in acute hemorrhagic gastritis. *World J Surg* 1981; 5:189.

13. Schindlbeck NE, Lippert M, Heinrich C, Müller-Lissner SA. Intra-gastric bile acid concentrations in critically ill, artificially ventilated patients. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:624.
14. O'Brien PE. Gastric acidity: the gastric microvasculature and mucosal disease. In Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Hagland UH, eds. *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. St. Louis: C.V. Mosby, 1989:145-158
15. Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse* 2006;26;18-28
16. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005; 20:35-45. 15. Ritchie WP Jr. Acute gastric mucosal
17. Bowen JC, Fleming WH, Thompson JC. Increased gastrin release following penetrating central nervous system injury. *Surgery* 1974; 75:720.
18. Stremple JF, Molot MD, McNamara JJ, et al. Posttraumatic gastric bleeding: prospective gastric secretion composition. *Arch Surg* 1972; 105:177.
19. Watts CC, Clark K. Gastric acidity in the comatose patient. *J Neurosurg* 1969; 30:107.
20. Daley RJ, Rebeck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004; 32:2008.
21. Pingleton SK, Hadzima SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1983; 11:13.
22. 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.
23. Cook D, Heyland D, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1999; 27:2812.
24. 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.
25. Wang Y, Ye Z, Ge L, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 368: l6744.
26. Pemberton LB, Schaefer N, Goehring L, et al. Oral ranitidine as prophylaxis for gastric stress ulcers in intensive care unit patients: serum concentrations and cost comparisons. *Crit Care Med* 1993; 21:339.
27. Hinrichsen H, Halabi A, Kirch W. Clinical aspects of cardiovascular effects of H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Eur J Clin Invest* 1995; 25 Suppl 1:47.
28. Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, et al. Famotidine and long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93:1325.
29. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310:2435.
30. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9.