

Review***Consumption acid secretion inhibitors in patients and Consequences it***Hasan Karami¹, fatemeh mohamadi kharkeshi², Shahryar Karami^{3*}, Nazanin Ghobadi³

1. Department of Pediatric Gastroenterology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3. Department of Dentistry, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: fatemeh_mohamadi76@yahoo.com

(Received 29 November 2016; Accepted 28 September 2016)

Abstract

The last two decades has increased dramatically drugs proton pump inhibitor (PPI: Proton Pump Inhibitors) in children and adults, so that increase 4-fold in the prevalence of PPI between 2003-2000 in infants, with existed an estimated increase of 7.5 years from 2004 to 1999. Several studies have been conducted on adult patients that There are relationship between antacid and infectious diseases (pneumonia and infections of the gastrointestinal) and non-infectious diseases (pelvic fractures and a deficiency of vitamin B12). This finding challenges the methods of experimental treatment an antacid drugs in cases of suspected GERD in infants and children. Accordingly, the present study was to evaluate the side effects associated with medications of antacids in the pediatric population.

This study was a review and search the database based on Magiran SID, Medlib, Iranmedex, proquest Elsevier, Ovid, PubMed, Science direct. 52 articles were found and finally 12 articles were related to the purposes of this study. Articles were Inclusion criteria that the relationship between drugs inhibit acid secretion show the risk of Necrotizing enterocolitis, sepsis, bacteremia, pneumonia and infections of the gastrointestinal. It can be concluded that PPI and H2bloker should be used in both children and adult with caution.

Keywords: Proton Pump Inhibitors, Antacids, Pneumonia, Infection of the digestive system.

Clin Exc 2017; 6(1): 12-24 (Persian).

مصرف مهارکننده‌های ترشح اسید در بیماران بستری و پیامدهای آن

حسن کرمی^۱، فاطمه محمدی^{۲*}، شهریار کرمی^۳، نازنین قبادی^۴

چکیده

دو دهه اخیر مصرف داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPI: Proton Pump Inhibitors) به‌طور چشمگیری در گروه کودکان و بزرگسالان افزایش یافته است، به‌طوری‌که بین سال‌های ۲۰۰۳-۲۰۰۰، افزایش چشمگیر ۴ برابری در شیوع مصرف PPI در نوزادان، با تخمین افزایش ۵/۷ برابری از سال‌های ۲۰۰۴-۱۹۹۹ وجود داشته است. مطالعات متعددی بر روی بیماران بزرگسال رابطه‌ای را میان داروهای آنتی‌اسید و بیماری‌های عفونی (پنومونی و عفونت‌های دستگاه گوارش) و بیماری‌های غیر عفونی (شکستگی‌های لگن و کمبود ویتامین B12) یافته‌اند. این یافته‌ها شیوه‌های درمان تجربی داروهای آنتی‌اسید در موارد مشکوک GERD در نوزادان و کودکان را به چالش می‌کشاند. براین اساس مطالعه حاضر به بررسی و پژوهش ارزیابی اثرات جانبی و عوارض جدی وابسته به داروهای آنتی‌اسید در جمعیت کودکان پرداخته است. مطالعه حاضر یک مطالعه مروری و بر اساس جستجو در پایگاه اطلاعاتی SID, Medlib, Iranmedex, Magiran, Science direct Ovid, Pubmed, Elsevier, proquest انجام شد. از مقالات مرتبط فارسی و انگلیسی در بازه سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۰۰ استفاده شد. ۵۲ مقاله استخراج شد و در نهایت ۱۲ مقاله مرتبط با اهداف این مطالعه بررسی شد. مقاله‌هایی که معیارهای ورود به این مطالعه را داشتند رابطه مهم و جدی را بین مصرف داروهای مهارکننده ترشح اسید و خطر ابتلا به اتروکولیت نکروزان، سپسیس، باکتری، پنومونی و عفونت‌های دستگاه گوارش نشان می‌دهند. با توجه به تأثیر مشکوک آنتاگونیست H2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون و شواهد رو به رشد ابتلا به عفونت‌های جدی، داروهای آنتی‌اسید باید در نوزادان و کودکان مشکوک به بیماری گوارشی بستری و سرپایی با احتیاط استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: مهارکننده پمپ پروتون، آنتی‌اسید، پنومونی، عفونت دستگاه گوارش.

مقدمه

تعریف درد

لذا پیشگیری از استرس اولسر به یک رویکرد متداول در اکثر بخش‌های ویژه درآمد. بیماری مخاطی وابسته به استرس (SRMD: Stress Related Mucosal Disease) یک بیماری موکوزال ناشی از استرس است که بر اثر کاهش پرفیوژن مخاطی ایجاد می‌شود.

از سال ۱۸۰۰ میلادی استرس اولسر در بیماران بدحال بستری شناخته شد (۱) با این حال تا اوایل سال ۱۹۷۰ مطالعه‌ای در زمینه علل زیرساخت انجام نشد. در سال ۱۹۸۰ در کارآزمایی بالینی در چند بیمار مشخص شد که میزان وقوع خونریزی گوارشی با مصرف داروهای که باعث افزایش PH معده شده‌اند کاهش یافته است (۲-۳).

۱. دانشیار گوارش اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران، ساری، مازندران.

۲. دستیار کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران، ساری، مازندران.

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران، ساری، مازندران.

* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، بیمارستان بوعلی سینا، گروه کودکان.

E-mail: fatemeh_mohamadi76@yahoo.com.

© تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۸/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۹/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۶

اثربخشی مهارکننده‌های اسید در پیشگیری از خونریزی مخاطی

در پاتوفیزیولوژی SRMD، مجموعه‌ای از شکسته شدن سدهای مخاطی و حضور فاکتورهای تهاجمی وجود دارد. عامل اصلی در گسترش SRMD هایپوپرفیوژن شدن مخاطی است که از اثرات وابسته به استرس می‌باشد که در بدن در پاسخ به بیماری نشات می‌گیرد. این اثرات باعث فعال‌سازی سیستم عصبی سمپاتیک، افزایش آزادسازی کاتکول‌امین‌ها، انقباض عروقی، هایپولمی، آزاد شدن سایتوکان‌ها پیش التهابی می‌شود. در ادامه این روند همچنان که نفوذپذیری سد مخاطی به خطر می‌افتد آزاد شدن یون‌های هیدروژن و پپسین سبب آسیب لایه اپی‌تلیال موکوسی می‌شود. در ادامه هایپوپرفیوژن مخاط، حرکات دستگاه گوارش هم کاهش می‌یابد که باعث تأخیر در حذف مواد اسیدی و سایر محرک‌ها از معده می‌شود (۹-۱۰). از دیگر عوامل مسبب SRMD پیامدهای حاصل از خون‌رسانی مجدد است. زمانی که بعد از دوره‌های طولانی هایپوپرفیوژن جریان خون به حالت اول برمی‌گردد سطوح بالای نیتريت اکساید سنتتاز منجر به پرخونی، مرگ سلولی و پاسخ التهابی افزایش می‌یابد (۹-۱۰). از دیگر عوامل مخرب تجویز گلوکوکورتیکوئید در بیماران می‌باشد مادامی که با سایر عوامل خطر زخم گوارشی مثل مصرف آسپرین یا NSAID همراه باشند افزایش خطر استرس اولسر را سبب می‌شوند (۶-۱۱). Chaibou و همکارانش طی مطالعه‌ای عوامل خطر اصلی خونریزی گوارشی در کودکان بدحال را نارسایی تنفسی (OR=4)، کوآگولوپاتی (OR=9.3) را از خطر مرگ‌ومیر کودکان (PRISM) معادل ۱۰ یا بالاتر (OR=4) برشمردند (۱۲).

رژیم‌های درمانی مهارکننده‌های اسید

رژیم‌های درمانی مهارکننده‌های اسید شامل موارد ذیل می‌باشند؛

۱. **آنتی‌اسیدها:** سبب خنثی‌سازی محتوی اسید معده می‌شوند. نیاز به تکرار دفعات تجویز جهت برقراری سطح

میکروسیرکولاسیون گوارشی و لایه موکوسی با برقراری جریان خون مخاط از بین بردن یون‌های هیدروژن و رادیکال‌های اکسیژن و سایر ترکیبات سمی و افزایش بی‌کربنات جهت خنثی‌سازی یون‌های هیدروژن سبب حفظ یکپارچگی مخاط روده می‌شود. SRMD زمانی ایجاد می‌شود که سد مخاطی به خطر افتد و توان مهار اثرات مضر یون‌های هیدروژن و رادیکال‌های اکسیژن را نداشته باشد (۴). لذا از آنتی‌اسیدها، سوکرافیت، مهارکننده‌های پمپ و آنتی‌هیستامین‌ها به‌منظور جلوگیری از آسیب مخاطی ناشی از اسید تولیدشده استفاده می‌شود (۵). SRMD به‌عنوان یک عامل مهم در موربیدیتی و مورتالیتی بیماران بدحال مطرح است. این موربیدیتی می‌تواند مدت‌زمان بستری بیماران را به مدت‌زمان ۸-۴ روز افزایش دهد. در امتداد آن مورتالیتی بیماران بستری با وقوع SRMD و خونریزی مخاطی حدود چهار برابر بیشتر از بیمارانی است که دچار خونریزی مخاطی وابسته به استرس نشده‌اند. هرچند اکثر موارد مورتالیتی این بیماران در اثر نارسایی ارگان‌های مختلف و بیماری زمینه‌ای است تا خونریزی حقیقی (۳-۹، ۶). در مطالعات مختلف دیگری از پیامدهای تجویز نابجای مهارکننده‌های اسید و بروز عوارض همانند پنومونی^۱، NEC، سپسیس، عفونت‌های بیمارستانی نام‌برده شده است. در مطالعه اپیزیتون و همکاران ۶۷ درصد بیمارانی که داروهای پیشگیرانه زخم مخاطی گوارشی را دریافت نموده‌اند اندیکاسیون واقعی نداشته‌اند (۸). عدم آگاهی و استفاده نابجا از مهارکننده‌های اسید در افزایش موربیدیتی و مورتالیتی و افزایش زمان بستری بیماران تأثیرگذار می‌باشد. در این مطالعه سعی شده است که به اندیکاسیون‌های تأیید شده تجویز مهارکننده اسید و پیامدهای تجویز آن در مواردی از شایع‌ترین علل بستری در بخش‌های مراقبت ویژه پرداخته شود.

1. Necrotizing Enterocolitis

اثر ضد ترشحي تزريق مداوم به‌طور چشمگيري در روز اول کاهش مي‌يابد و مانيتورينگ PH معده نشان مي‌دهد که ۷۰ درصد بيماران PH معده‌اي بالای ۴ در ۲۴ ساعت اول دارند که در روز سوم به ۲۶ درصد تنزل مي‌يابد. PPI در مقايسه با H2 بلاکرها با تاکی فيلاکسی همراه نيستند و ۱۰۰ درصد بيماران PH بالای ۴ را طی ۷۲ ساعت پس از تزريق حفظ مي‌کنند(۱۴).

در ارتباط با کاربرد داروهای پيشگيرانه زخم در جلوگیری از بيماری‌های تنفسي و گوارشي مطالعاتي صورت گرفته است(۱۷-۱۵) که جامع‌ترين آن مطالعه گسترده‌ای در ۱۱ کشور دنيا در سال ۲۰۱۴ بوده است. در اين مطالعه ۲۳ اندیکاسيون برای داروهای پيشگيرانه زخم گوارشي گزارش شد که ونتیلاسیون مکانیکی با ۴۳ مورد(۴۵ درصد) شایع‌ترين آنان بوده است. در رتبه‌های بعدی کواگولوپاتی ۱۶ مورد(۱۷ درصد)، عدم دریافت تغذیه خوراکی ۱۲ مورد(۱۳ درصد) و شوک ۱۱ مورد(۱۱ درصد) بوده است(۱۵).

لذا همان‌گونه که مصرف بجای دارو می‌تواند از بروز عوارض گوارشي-خونريزی مخاطی افزایش طول مدت بستری، میزان ناتوانی و میزان مرگ‌ومیر بيماران بستری بکاهد مصرف نابجای آن‌ها نیز می‌تواند با بروز عوارض و پیامدهای ناگوار همراه باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری و بر اساس جستجو در پایگاه اطلاعاتی SID, Medlib, Iranmedex, Magiran Science direct Ovid, Pubmed, Elsevier, proquest انجام شد. از مقالات مرتبط فارسی و انگلیسی در بازه سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۰۰ استفاده شد. ۵۲ مقاله استخراج شد و در نهایت ۱۲ مقاله مرتبط با اهداف این مطالعه بررسی شد. واژه‌های کلیدی مورد جستجو شامل؛ ساپرس‌اسید، آنتاگونیست H2، هیستامین، رانیتیدین، امپرازول، لنزوپرازول، فاموتیدین، سایمتیدین است. این واژه‌ها در ترکیب با اثرات و عوارض سوء، اثرات جانبی و عفونی مورد بررسی و پژوهش قرار می‌گیرند. پژوهش به جمعیت

قابل قبول از PH برای کاهش SRMD هستند که مصرف آن‌ها را با مشکل مواجه می‌کند. دیگر ایراد این دسته دارویی این است که سبب افزایش بروز پنومونی و تجمع الکترولیتی در بدن می‌شوند.

۲. **سوکرالفتیت:** ترکیبی از نمک‌های سولفات آلومینوم هیدروکلرید هستند که در اطراف مولکول سوکروز قرار گرفتند این ماده به سلول‌های اپیتلیال می‌چسبند تا مخاط معده را بپوشانند. این ماده با سایر داروها در خون تداخل ندارد ولی در سطح مخاط کاهش جذب روده‌ای بعضی از داروها همچون کتوکونازول، دیگوکسین- تتراسایکلین را دارد. لذا توصیه می‌شود که با مصرف آن‌ها حداقل دو ساعت فاصله داشته باشد. ایراد دوم این دسته آن است که در نارسایی کلیوی محدودیت مصرف دارد.

۳. **H2 بلاکرها:** H2 بلاکرها با مهار گیرنده H2 سلول‌های پرییتال معده باعث کاهش ترشح اسید می‌شوند از میان انواع در دسترس سایمتدین کمترین قدرت و فاموتیدین بیشترین اثر را دارد که در بيماران کلیوی باید تصحیح میزان مصرف انجام شود. با مهار آنزیم SYP450 در متابولیسم تعدادی از داروها از جمله داروهای ضد تشنج تأثیرگذارند که سایمتدین تداخل بالاتری نسبت به رانیتیدین دارد. ضمناً این داروها باعث ایجاد تولرانس ۷۲ ساعت پس از تجویز می‌شوند.

۴. **PPI: PPI²** ها سبب مهار آنزیم H-K آدنوزین‌های فسفاتاز در سطح ترشحي سلول‌های پرییتال می‌شود مانند امپرازول.

امپرازول با سیستم سیتوکروم تداخل اثر دارند درحالی‌که رابی‌پرازول و پنتاپرازول کمترین تداخل دارویی را دارند. شروع اثر سریع، طول اثر طولانی، عدم ایجاد تولرانس از مزایای آنان است.

تحقیقات نشان داده است که سوکRALفتیت در جلوگیری از خونريزی مخاطی نسبت به H2 بلاکر در سطح پایین‌تری قرار دارد(۱۳). محدودیت اثر H2 بلاکرها در آن است که در آن‌ها به‌سرعت تاکیفیلکسی مشاهده می‌شود.

². Proton Pump Inhibitor

نکروزان شناسایی شدند که استفاده از آنتاگونیست H2 شامل رانیتیدین، فاموتیدین یا سایمتیدین بیش از یک روز قبل از تشخیص انتروکولیت نکروزان ثبت شده بودند (اما چنانچه آنتاگونیست H2 بعداً تجویز شدند یا قبل از ترخیص داده شدند یا مرگ قبل از ۴ ماهگی داشتند محاسبه نشدند). هر مورد انتروکولیت نکروزان بر اساس وزن تولد، نژاد و مرکز با ۳ کنترل بدون انتروکولیت نکروزان تطبیق داده شدند. مطالعه نشان داد که استفاده قبلی آنتاگونیست H2 با خطر قابل توجه افزایش انتروکولیت نکروزان ($OR=1.71$) نسبت شانس (۹۵ درصد فاصله اطمینان (CI): ۱/۱۹-۲/۳۴، $P<0.001$) در ارتباط بود. Terrin و همکارانش مطالعه مشاهده‌ای چندمرکزی و آینده‌نگر بر روی نوزادان با وزن تولد بسیار کم (نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم) و سن جنینی بین ۳۲ و ۲۴ هفتگی انجام دادند (۲۲). بیماران در دو گروه قرار گرفته‌اند (گروه اول با تجویز رانیتیدین و گروه دوم بدون تجویز رانیتیدین)، دو گروه از نظر عفونت، انتروکولیت نکروزان و مرگ به مدت یک سال تحت نظر قرار گرفتند. شروع و مدت دوره درمان رانیتیدین توسط افراد مراقب پایش گردید درحالی که آن‌ها از اهداف مطالعه مطلع نبودند (۱۹).

پیامدهای سپسیس، پنومونی، عفونت‌های مجاری ادراری بر طبق علائم بالینی، نتایج کشت مثبت یا مدارک رادیوگرافی موردبررسی قرار گرفتند. تشخیص انتروکولیت نکروزان براساس معیارهای استاندارد بالینی و رادیوگرافی تعیین گردید. از ۲۷۴ نوزاد مورد مطالعه، ۹۱ نوزاد رانیتیدین مصرف کردند و ۱۸۳ نوزاد آن را مصرف نکردند. مطالعه نشان داد که نوزادان در معرض رانیتیدین در مقایسه با کودکانی که در معرض رانیتیدین قرار نگرفته بودند با احتمال بیشتری به عفونت، سپسیس، عفونت‌های مجاری ادراری یا پنومونی دچار شدند (۹۵ درصد فاصله اطمینان (CI): ۲/۹-۱۰/۴، $P<0.001$) همچنین، نوزادان در معرض رانیتیدین افزایش قابل توجه خطر و مرگ ($P=0.003$) را داشتند (۱۹).

کودکان (تولد تا ۱۸ سالگی) و به مطالعات انگلیسی‌زبان و داروهای کنترل‌شده اصلی محدود می‌شود. مطالعات گنجانده‌شده در این بررسی به مطالعات اصلی دارونما کنترل یا مقایسه‌ای با یک مورد ساپرس‌کننده غیراسیدی می‌باشد که با هدف ذکرشده جهت ارزیابی رابطه میان داروهای آنتی‌اسیدی و اثرات سوء جدی (مانند عفونت‌ها) محدود می‌شوند که نتایج این بررسی در زیر ذکرشده است. مقالاتی که معیارهای ورود به این مطالعه را داشتند بیماران بستری در PICU و NICU بوده‌اند. این مطالعات به گروه‌های PICU و NICU و جمعیت کودکان بدون مراقبت‌های ویژه با توجه به تفاوت‌های اصلی این گروه‌ها، تقسیم شدند. خلاصه داده‌های به‌دست‌آمده از این مقالات موردبررسی در زیر نشان داده شدند.

یافته‌ها

نتایج حاصل از اختلاف شیوع انتروکولیت نکروزان، پنومونی حاصل از ونتیلاسیون، سپسیس، عفونت‌های بیمارستانی، بیماری‌های دهان و دندان در بیماران درمان شده با مهارکننده اسید و افرادی که این داروها را دریافت نکرده‌اند مورد بررسی قرار گرفته است که هر یک از موارد در ذیل اشاره شده است.

NEC³

انتروکولیت نکروزان شرایط پزشکی است که به‌طور اولیه در نوزادان نارس دیده می‌شود، به‌طوری‌که بخش‌هایی از روده به نکروز (مرگ بافت) دچار می‌شود. انتروکولیت نکروزان اصولاً در نوزادان نارس دیده می‌شود. تشخیص معمولاً بر اساس یافته بالینی می‌باشد اما غالباً نیاز به کمک رادیولوژی پیدا می‌کند. گولت و همکارانش یک مطالعه گذشته‌نگر مورد-کنترل از آنتاگونیست‌های H2 و شیوع انتروکولیت نکروزان بر روی نوزادان کم‌وزن در هنگام تولد انجام دادند (۱۸). از طریق پایگاه داده‌های ۱۹ مرکز تحقیق نوزادان، ۷۸۷ نوزاد با وزن تولد بین ۴۰۰-۱۵۰۰ گرم و با تشخیص انتروکولیت

3. Necrotizing Enterocolitis

کردند(۲۱). اختلاف در میزان پنومونی ونتیلاتور در گروه‌های ساکرافیت(۴۲ درصد)، رانیتیدین(۴۸ درصد)، امپرازول(۴۵ درصد) و بدون درمان(۴۱ درصد) از نظر آماری افزایش معناداری نداشتند. درحالی‌که مطالعات زیادی این موضوع را مورد تأیید قرار دادند.

پنومونی

پنومونی اصطلاحی کلی از عفونت ریه است و توسط ارگانیزم‌های مختلفی ایجاد می‌شود(۲۲). مطالعات در NICU ها و مراکز گوارش کودکان افزایش فراوانی از نظر آماری در میزان پنومونی در نوزادان و کودکان دریافت‌کننده داروی آنتی‌اسید نشان می‌دهد. تشخیص پنومونی براساس علائم بالینی و نتایج کشت مثبت یا مدارک رادیوگرافی بود. Canani و همکارانش یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر در کودکان بین سنین ۳۶-۴ ماه، در ۴ مراکز گوارش اطفال انجام دادند تا ارتباط میان داروهای آنتی‌اسید با پنومونی و گاستروانتریت را ارزیابی کنند(۲۳). کودکان مراجعه‌کننده با علائم مشابه GERD که با روش‌های PH متری و بیوپسی مری تشخیص داده شدند انتخاب شدند. نیمی از این کودکان امپرازول(یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در هر روز) و نیمی دیگر از آن‌ها رانیتیدین(یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در هر روز) را برای یک دوره دوماهه دریافت کردند. تنها کودکانی که تفکیک‌پذیری حاکی از بیماری را نشان دادند، با پیشنهاد انطباق پزشکی و دارویی، در مطالعه گنجانده شدند. این کودکان با گروه کنترل سالمی انطباق داده شدند که پیش از ثبت‌نام در معرض داروهای آنتی‌اسید قرار نگرفته بودند. در طی یک دوره پیگیری، ۱۱ بیمار(۱۲ درصد) از ۹۱ بیماری که آنتی‌اسید را دریافت کردند و ۲ بیمار(۲ درصد) از ۹۵ بیمار گروه کنترل دچار پنومونی شدند. این یافته‌ها افزایش آماری بسیار مهمی را در میزان پنومونی در کودکان دریافت‌کننده آنتی‌اسید نشان می‌دهند($P < 0.05$). در تجزیه و تحلیل لجستیک رگرسیون، کودکان در معرض داروهای آنتی‌اسید به‌طور

پنومونی ونتیلاتور عارضه‌ای جدی در ارتباط با به‌کارگیری تهویه مکانیکی است. قابل‌ذکر است که تشخیص پنومونی ونتیلاتور با مجموعه معیارهای رادیولوژیکی، بالینی و آزمایشگاهی داده می‌شود. از ۴ مطالعه انجام‌شده در PICU^۵، دو مطالعه افزایش خطر پنومونی ونتیلاتور را با استفاده از درمان مهارکننده‌های اسید در مقایسه بدون درمان با این داروها نشان دادند و در دو مطالعه نشان داده‌شده است که در بیماران متصل به دستگاه مکانیکی مصنوعی با و بدون دریافت آنتاگونیست‌های H₂، پنومونی ونتیلاتور به‌طور قابل‌توجهی با مصرف داروهای آنتی‌اسید مرتبط بوده است(۲۱-۲۰). Elward و همکارانش مطالعه کوهورت(گروهی) آینده‌نگری را بر روی عوامل مرتبط با پنومونی وابسته به دستگاه تنفس در بیماران PICU انجام دادند(۲۰). معیارهای تشخیصی برای پنومونی ونتیلاتور بر اساس معیارهای نظام مراقبت عفونت‌های بیمارستانی بودند. از ۵۹۵ بیمار وابسته به تهویه مکانیکی با پنومونی وابسته به دستگاه تنفس در تجزیه و تحلیل‌های تک متغیره، زمانی که با بیماران متصل به دستگاه تهویه بدون ابتلا به VAP مقایسه شدند، متخصصان با افزایش قابل‌توجه پنومونی ونتیلاتور ۴۷ درصد در مصرف آنتاگونیست‌های H₂ در برابر بدون مصرف آنتاگونیست‌های H₂، ۲۴ درصد مواجه شدند. گرچه سایر متغیرها از جمله شدت بیماری، سندرم ژنتیکی، لوله‌گذاری دوباره، انتقال به خارج از PICU، تغذیه با رگ محیطی، استروئیدها، کاتتر مرکزی، عفونت خونی را نویسندگان در حین مصرف آنتاگونیست H₂ در تجزیه و تحلیل رگرسیون چندگانه گنجانده بودند. Yildiz و همکارانش یک مطالعه کنترل‌شده تصادفی آینده‌نگر انجام دادند در مقایسه با شیوع پنومونی ونتیلاتور در میان بیماران لوله‌گذاری شده در یک PICU که به‌طور تصادفی امپرازول، رانیتیدین، ساکرافیت یا دارو به‌عنوان پروفیلاکسی زخم استرس^۶ دریافت کردند، بررسی

4. Ventilation Associated Pneumonia

5. Pediatric Intensive Care Unit

6. Stress Ulcer Prophylaxis

خونی یا باکتریایی با جدا شدن یک پاتوژن واضح در کشت خون یا جرم‌های معمول جدا شده در تکرار کشت‌های خون و مرتبط با علائمی از قبیل بی‌ثباتی دما، آپنه و برادی‌کاردی تعریف شدند. از ۳۷۶ نوزاد ثبت‌نام‌شده در مطالعه، ۴۲ نوزاد (۱۱ درصد) عفونت خون داشتند. عفونت‌های جریان خون به‌طور قابل توجهی با وزن بسیار کم هنگام تولد، سن کم جنینی، نمرات پایین تر آپگار، افزایش شدت بیماری در زمان پذیرش، بیماری‌های تنفسی در هنگام پذیرش و دریافت سه دارو، از قبیل استروئیدها، تئوفیلین و آنتاگونیست‌های H₂ مرتبط بودند (۳۱). زمانی که این متغیرها با تجزیه و تحلیل لجستیک رگرسیون بررسی شدند، تنها وزن بسیار کم هنگام تولد، بیماری‌های تنفسی و استفاده از آنتاگونیست‌های H₂ (OR: 2.9; P= .008) به‌طور مستقل با عفونت‌های جریان خون مرتبط بودند (۱۶).

Graham و همکارانش جهت بررسی عوامل خطر برای باکتریی گرم منفی در نوزادان با وزن بسیار کم هنگام تولد در NICU ها یک مطالعه موردی شاهدهی انجام دادند (۳۲). ۴۸ مورد از نوزادان با وزن هنگام تولد بسیار کم مبتلا به باکتریی گرم منفی نیازمند به بیمارستان (با جدا شدن پاتوژن واضح در کشت خون پس از ۴۸ ساعت از بستری شدن) شناسایی شدند. این موارد با ۱۶۹ مورد شاهد منطبق بودند. عوامل خطر به‌صورت گذشته‌نگر از پذیرش تا روز قبل از اولین کشت خون گرم منفی (برای گروه مورد) یا تاریخ ترخیص یا مرگ (برای گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند. گرچه چندین عامل خطر به نظر می‌رسیدند که به‌طور قابل توجهی با باکتریی گرم منفی مرتبط بودند، مصرف آنتاگونیست‌های H₂ و افزایش مصرف PPI با باکتریی گرم منفی مرتبط بوده‌اند اما به مقدار معنی‌داری از نظر آماری دست نیافتند.

Bianconi و همکارانش یک بررسی تک مرکزی گذشته‌نگر را در زمینه ارتباط مصرف رانیتیدین و بروز سپسیس‌های دیررس انجام دادند. از ۵۶۹ نوزاد مورد مطالعه، ۵۳ (۹ درصد) در معرض رانیتیدین بودند و ۷۴ مورد (۱۳ درصد) دچار سپسیس دیر هنگام شدند (۳۳).

قابل ملاحظه‌ای احتمالاً بیشتر از گروه کنترل به پنومونی مبتلا شده بودند (R: 6.39 [CI: 1.38-29.7]) (۲۳).

مطالعات مختلفی با هدف ارزیابی کارآیی و ایمنی PPIS در کودکان انجام شده است (۲۴-۲۶). در مطالعه Orenstein و همکارانش کودکان بین ۲۸ روز تا ۱۲ ماه با GERD^۷ علامت‌دار که به درمان محافظه‌کارانه پاسخ نداده بودند انتخاب شدند. ۸۱ کودک برای دریافت لنزوپرازول به‌طور تصادفی انتخاب شدند و ۸۱ کودک دیگر برای گروه دارونما به‌طور تصادفی انتخاب شدند (۲۶).

اگرچه همه حوادث با لنزوپرازول مرتبط نبودند، عوارض جانبی جدی به‌طور قابل توجهی در گروه دریافت‌کننده لنزوپرازول نسبت به گیرندگان دارونما بیشتر بوده است. (مقایسه با دارونماها با لنزوپرازول (۱۲ درصد در مقابل ۲ درصد؛ P=۰/۰۳۲)، با عفونت مجرای تنفسی تحتانی بیشتری مشاهده شد) (۲۶).

در شرایط رکود رشدی، نقص ثانویه سیستم ایمنی به علت در دسترس نبودن غذا، سوء جذب و سلیاک، سیستمیک فیبروزیس ضمن شیوع بالای عفونت‌های سیستمیک و تنفسی، غلظت بالای ترشحات نیز شانس عفونت را بالاتر می‌برد که با تجویز داروهای مهارکننده اسید این شیوع بالاتر نیز خواهد رفت (۳۰-۲۵).

سپسیس^۸

سپسیس پاسخ سیستم ایمنی به عفونت‌ها با حمله به اندام و بافت‌های بدن می‌باشد. سپسیس به‌وسیله جدا کردن پاتوژن واضح جدا شده در کشت خون یا جدا شدن جرم‌های معمولی در تکرار کشت‌های خون، همراه با نشانه‌هایی از قبیل بی‌ثباتی دما، آپنه و برادی‌کاردی تشخیص داده می‌شود (۳۱).

Beck-Sagu و همکارانش مطالعه‌ای چندمرکزی آینده‌نگری جهت ارزیابی عوامل برای عفونت خون در بیماران مبتلا در سه NICU^۹ انجام دادند (۳۱). عفونت‌های

7. Gastroesophageal Reflux Disease

8. Sepsis

9. Neonatal Intensive Care Unit

عفونت‌های بیمارستانی

Rojas و همکارانش در یک مطالعه آینده‌نگر نوزادان پذیرفته شده در هشت NICU در امریکای جنوبی را جهت تعیین عامل خطر برای عفونت‌های بیمارستانی در این جمعیت مورد بررسی قرار داده‌اند (۳۴). عفونت بیمارستانی به‌عنوان عفونت پس از ۷۲ ساعت بستری شدن با نتایج کشت مثبت و درمان آنتی‌بیوتیکی تعیین شد. از ۱۵۰۴ نوزاد واجد شرایط، ۸۰ نوزاد برای ۱۲۷ حادثه اپیزود عفونت بیمارستانی مورد درمان قرار گرفتند. نوع عفونت دقیقاً در این مطالعه مورد توصیف قرار نگرفت. عامل خطر مادری و نوزادی مورد ارزیابی قرار گرفتند و تنها آن دسته که عفونت بیمارستانی را زودتر نشان دادند وارد شدند. در تجزیه و تحلیل تک‌متغیره، آنتاگونیست H2 به‌طور قابل توجهی با عفونت‌های بیمارستانی مرتبط بودند. زمانی که از طریق تجزیه و تحلیل رگرسیون چند متغیری بررسی می‌شود، در معرض آنتاگونیست H2 قرار گرفتن به‌عنوان ریسک فاکتوری برای عفونت بیمارستانی بوده است.

Singh-Naz و همکارانش مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر جهت بررسی عامل خطر مرتبط با عفونت‌های بیمارستانی در بیماران مبتلا به PICU در مدت یک سال انجام دادند (۳۵). متغیرها شامل سن، ریسک مرگ‌ومیر، وضعیت ایمنی، مصرف آنتاگونیست H2 و طول مدت اقامت بودند. از ۹۵۴ کودک پذیرفته شده، ۹۶ کودک دچار عفونت‌های بیمارستانی شدند. در طول تجزیه و تحلیل تک‌متغیری، مصرف آنتاگونیست H2 به‌طور قابل توجهی در کودکان مبتلا به عفونت‌های بیمارستانی در مقایسه با کودکان بدون عفونت‌های بیمارستانی بیشتر بود (۴۹/۳ درصد در مقایسه ۲۴/۶ درصد؛ $P < 0.0001$). با این حال، با تجزیه و تحلیل‌های لجستیک رگرسیون چند متغیری، آنتاگونیست H2 دیگر عامل خطر مهمی برای عفونت‌های بیمارستانی نبود.

با این حال، در $PH < 4$ اسیدپتیه طبیعی معده، بسیاری از پاتوژن‌ها نمی‌توانند زنده بمانند ولی در حالت هایپوکلروهیدریک یا آکلروهیدریک، پاتوژن‌ها می‌توانند

رشد کنند. این حالت منجر به افزایش کولونیزاسیون باکتریایی و رشد بیش‌ازحد پاتوژنی در معده و دستگاه گوارش می‌شود.

این نظریه در مطالعه توسط Carrion و همکارانش مورد حمایت قرار گرفت که در آن نوزادان تغذیه شده با فرمول اسیدی شده یا شیر سینه مادر دچار PH معده‌ای کمتر شدند و به‌طور قابل توجهی کولونیزاسیون باکتریایی معده‌ای کمتری داشتند (۳۶). علاوه بر اثر داروهای آنتی‌اسید بر روی اسیدپتیه معده‌ای، مطالعات حاکی از این هستند که این عوامل به‌طور مستقیم از فعالیت لکوسیت جلوگیری می‌کند و به‌موجب آن پاسخ کلی ایمنی بدن به عفونت را کاهش می‌دهد (۳۶-۳۵). این مکانیسم‌ها ممکن است علت اصلی افزایش عفونت‌های مشاهده شده در آن دسته از کودکانی باشد که داروی آنتی‌اسید دریافت می‌کنند.

بیماری‌های دندانی

در بیماران بستری به دلایل مختلف شانس بیماری‌های دهان و دندان بالا می‌رود. در موارد انتوباتیسیون، خشکی دهان تبعات ساکشن‌های متعدد، عدم رعایت بهداشت دهان و دندان، مصرف آنتی‌بیوتیک سیستمیک،^{۱۰} NPO ماندن، شکستگی و فشردگی دندان‌ها در طی اقدامات درمانی و تشنج بیماران و ... از عوامل مهم صدمه به بافت دندانی است. زمانی که بالأخص در سالمندی و یا متعاقب بیماری مزمن سیستمیک پیامدهای کمبود ویتامینی به‌خصوص کمبود ویتامین‌های گروه A, B, C, D، میتراها (کمبود کلسیم و روی) نیز در بیمار ایجاد شده باشد احتمال ضایعات دهانی بالاتر خواهد رفت. تجویز مهارکننده‌های اسیدی باعث رشد بیش‌ازحد میکروبی در محیط معده می‌شود و با تجمع میکروبی احتمال پنومونی اسپیراسیون، رشد باکتری‌های پاتوژن در محیط دهان بالا می‌رود و بیماران را در معرض عفونت بافت‌های دهانی، ژنژیویت، خرابی و شکستگی دندان، استئوماتیت قرار می‌دهد. لازم است که در کنار توجه به بیماری زمینه‌ایی

¹⁰. Nil per Os, Latin For Nothing Mouth

کم کردن مورتالیتی و مورتالیتی بیمارستانی کمک کننده باشد. در بیماران سرپایی نیز استفاده از PPI می تواند با افزایش ریسک پنومونی اکتسابی همراه می باشد (۳۷).

Laheij و همکاران افزایش ۱/۸۹ برابری پنومونی اکتسابی در بیماران دریافت کننده PPI گزارش کردند حتی در این مطالعه بین دوز PPI و خطر پنومونی هم ارتباط بوده است (۳۷).

لذا انتخاب بیماران نیازمند به تجویز مهارکننده های اسید در بیمارستان ها باید با دقت صورت بگیرد تا از عوارض گوارشی ناشی از بستری بیماران و بیماری زمینه ای بکاهد. در غیر این صورت به عوارض بستری بیماری اضافه خواهد شد. در اکثریت موارد شاهد آن هستیم که استفاده از مهارکننده های تولید اسید فراتر از نیاز صورت می گیرد. توضیح احتمال مصرف بیش از حد داروهای پیشگیرانه زخم شاید به علت عدم آگاهی کامل از اندیکاسیون تجویز آن، ترس های بدون توجیه از عدم تجویز داروها، عدم آگاهی از عوارض مهارکننده های تولید اسید و نقش واضح آن ها در افزایش رشد بیش از حد میکروبی و خطرات آسپیراسیون تنفسی می باشد. ضمن بروز عوارض احتمالی، هزینه های درمانی و دارویی نیز به بیماران تحمیل می شود. با مصرف پروبیوتیک ها و فراورده های پروبیوتیک می توان با پیامدهای افزایش PH معده و زمینه رشد فزاینده میکروبی مقابله کرد. ولی بهتر است در شروع تجویز دقت نظر به عمل آید و از مصرف نابجای مهارکننده اسید پرهیز گردد.

کودک پیامدهای اقدامات درمانی همچون انتوباسیون و عفونت های دهان و دندان را نیز در نظر داشت (۳۰-۲۵).

بحث و نتیجه گیری

بر اساس راهنمای بالینی معتبر^{۱۱} ASHP بیماران تحت ونتیلاسیون و یا دچار اختلال انعقادی و یا آنانی که دو عامل خطر از عوامل زیر را دارند باید از داروهای پیشگیرانه ایجاد زخم مخاطی استفاده نمایند (۱).

این عوامل شامل سابقه زخم معده و روده ای، خونریزی گوارشی یک سال گذشته، سپسیس، اقامت بالاتر از یک هفته در بخش مراقبت های ویژه، مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، نارسایی کلیه، نارسایی کبد، سوختگی بالاتر از ۳۵ درصد بدن، ضربه به سر و ضایعات مخاطی می باشند.

علی رغم وجود این گایدلاین معتبر در مطالعاتی ۶۸ درصد بیماران بخش مراقبت ویژه بدون داشتن فاکتور خطر برای خونریزی داروی پیشگیرانه مصرف می کنند و تعداد زیادی از آنان به هنگام ترک بخش مراقبت های ویژه و حتی بعد از رفع عوامل خطر برای خونریزی همچنان این داروها را مصرف می نمایند (۳۵،۱).

در مطالعه سال ۲۰۱۴ که در ۱۱ کشور به صورت گسترده انجام شد (۳۵)، ۹۷ بخش مراقبت ویژه مورد ارزیابی قرار گرفتند که ۶۲ بخش از این ۹۷ مورد دارای راهنمای بالینی جهت مصرف داروهای پیشگیرانه زخم گوارشی بوده اند. در ۷۴ مرکز (۶۶ درصد) داروهای مهارکننده پمپ پروتون استفاده شد که ۷۷/۲ درصد آن را امپرازول تشکیل می داده است در ۳۰ مرکز درمانی بلوکرهای هیستامینی داروی اصلی بوده اند که رانیتیدین ۹۹/۵ درصد را تشکیل می داده است.

همان گونه که در مقالات مختلف آمده است ریسک ایجاد عفونت های تنفسی بیمارستانی، سپسیس با مصرف نابجای H2 بلاکرها افزایش می یابد و در مقابل استفاده بجای آن ها می تواند در جلوگیری از خونریزی گوارشی و

¹¹. American Society Of Health-System Pharmacists

References

1. ASHP therapeutic guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *Am J Health –System Pharm.* 1999;56:347-379.
2. Schuster Dp. Stress Ulcer Prophylaxis; In Whom? With What? *Crit Care Med.* 1993;21; 4-6.
3. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, Mc Gue MK, Zuckerman GR. Prospective Evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med.* 1984;76, 623-630.
4. Duerksen D.R. Stress –related mucosal disease in critically ill patients. *Best pract res clin Gastroentrol.* 2003;17:327-344.
5. Kianifar H, Mahmoodi E, Jafari S, Jafari H, Fazeli F, Shojae P, Esmaily H, Karami H. Role of Pulse Oximetry In Detecting Mild to Moderate Hepatopulmonary Syndrome In Children. *Govaresh.* 2012;17(3);189-193.
6. Spirt M.j, Stress–related mucosal disease:risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther.* 2004;26(2).197-213.
7. Lewis J.D, Shin E.J, Metz D.C. Characterization of gastrointestinal tract in the critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000; 28,46-50.
8. Zeitoun A, Zeineddin M, Dimassi H. Sress Ulcer Prophylaxis Guideline:Are They Being Implemented In Lebanese Health Care Centers? *World J Prophylactic Therapy After Discharge.* *Ann Pharmacother.* 2007;41(10):1611-1616.
9. Martindale R.G. Contemporary strategies for the prevention of stress related mucosal bleeding. *AM J Health Syst Pharm.* 2000;10(2), 17.12.
10. Fennerty M.B. pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationalefor the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med.* 2002; 30(6), 351 –355.
11. Daley R.J, Rebuck J.A, Welage L.S. Roogers F B. Prevention Of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med.* 2008: 32.
12. Chaibou M, Tucci Dugas M.A. Farrel C.A, Proulex F. Lacroix X. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquire in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *pediatrics.* 1998; 102; 933-938.
13. Cook D, heyland D, Griffith L, et al. risk factor for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian critical care trials group. *Crit Care Med.* 1999; 27;2812.
14. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Haler F, Husler J, Inaunen W. Effect Of Repeated Injection And Continuous Infusion Of Omeprazol And Ranitidin On Intragastric PH over 72 Hours. *Am j Gastroentrol.* 1999: 94,351-357.
15. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise M.P, Borthwick M, Bendel S, Mcarthur Cook D, Nielsen N, Pelos P, Keus F. The Intensive Care Unit: An International Survey Of 97 Unit In 11 Countries;Stress Ulcer Prophylaxis In The Icu.*Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 59 (5), 576 – 585.
16. Cook D.J, Reeve B.K, Guyatt G.H, Heyland D.K, Griffith L.E, Buringham L, Trya M. Stress Ulcer Prophylaxis In Criticallyill Patient. Resolving Discordant meta – analysis. *JAMA.* 1996; 275:308-314.
17. Barkun A.N, Bardou M, Pham C.Q, Martel M. Proton Pump Inhibitors Vs. Histamin 2 Receptor Antagonists For Stress-Related Mucosal Bleeding Prophylaxis In Critically Patients: A Meta–Analysis. *Am J Gastrol.* 2012;107:507.
18. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(2).
19. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, et al.Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics.* 2012;129(1).
20. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilatorassociated pneumonia in pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care.* 2002;17(4):240–245.
21. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL.Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated

- pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care.* 2002;17(4):240-245.
22. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005; 294(23):2989-2995.
 23. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006;117(5).
 24. Najafi M, Seighali F. Eradication Of *Helicobacter Pylori* With Triple Therapy Regimn (Omperezol, Clarithromycin And Amoxicillin) In Children For Seven Days (A Pilot Study) *Jornal Of Pediatric Review.* 2014;2(2):727.
 25. Karami H, Ghasemi M, Khademloo M, Evaluation of Clinical Manifestations And Therapeutic And Diagnostic Progression of Dyspepsia In Children Referred To Boo-Ali Hospital of Sari In 2005-2006. *J Mazandran Univ Med Sci.* 2007;17 (59):115 -121.
 26. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the effi cacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal refl ux disease. *J Pediatr.* 2009;154(4):514-520.
 27. Mehrani J, Karami H, Karami Sh, Ghobadi N. Effect of Nutritional composition on periodontal disease. *Journal of Clinical Excellence.* 2015; 3(2): 34-55.
 28. Karami S, Ghobadi N, Karami H. Variety of tooth eruption sequence, symptoms and treatment. *Clin Exc .* 2017; 6 (1) :1-11 Karami S, Ghobadi N, Karami H. Diagnostic approach and Treatment in children's dental fracture. *Clin Exc.* 2016; 5 (1):113-123.
 29. Shahraki, T, Farahmand, F, Shahraki, M, Karami H. Clinical and Laboratory Findings of Celiac Disease in Patients Referred to Children Medical Center. *JBUMS.* 2009; 11(4): 69-74.
 30. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(12):1110-1116.
 31. Graham PL 3rd, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):113-117.
 32. Bianconi S, Gudavalli M, Sutija VG, Lopez AL, Barillas-Arias L, Ron N. Ranitidine and late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Med.* 2007;35(2):147-150.
 33. Rojas MA, Efi rd MM, Lozano JM, et al. Risk factors for nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol.* 2005;25(8):537-541.
 34. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 1996;24(5):875-878.
 35. Carrion V, Egan EA. Prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11(3):317-323.
 36. Laheij R.J, Sturenboom M.C, Hassing R, Dieleman J, Stricker B.H, Janson J.B. Risk Of Community -Acquired Pneumonia And Use Of Gastric Acid-Suppressive Drugs. *JAMA.* 2004; 292,1955-1960.
 37. Khoshoo V, Edell D, Thompson A, Rubin M. Are we overprescribing antirefl ux medications for infants with regurgitation? *Pediatrics.* 2007; 120(5):946-949.

سؤالات

۱- کدام یک از عوامل خطر زیر جز معیارهای خطر ASHP نمی‌باشد؟

الف) سابقه زخم معده و روده

ب) خونریزی گوارشی طی یک سال گذشته

ج) اقامت بالاتر از سه روز در بخش مراقبت ویژه

د) مصرف گلوکوکورتیکوئید

۲- داروهای H₂ بلاکر با کدام یک از داروهای زیر تداخل اثر دارند؟

الف) پروپرانولول

ب) استامینوفن

ج) سدیم والپورات

د) سفتریاکسون

۳- بروز کدام یک از بیماری‌های زیر با استفاده نابجا از داروهای پیشگیرانه از زخم افزایش نمی‌یابد؟

الف) سپسیس

ب) پنومونی وابسته به ونتیلاتور

ج) انتروکولیت نکروزان

د) هر سه مورد

۴- کدام یک از موارد ذیل در پاتولوژی SRMD دخیل نمی‌باشد؟

الف) شکسته شدن سد مخاطی

ب) عوامل تهاجمی

ج) هیپوپرفوزیون مخاط

د) فعال‌سازی سیستم پاراسمپاتیک

۵- کدام یک از عوامل خطر SRMD می‌باشد؟

الف) تعداد پلاکت‌های کمتر از ۱۰۰۰۰۰

ب) ونتیلاسیون مکانیکی به مدت حداقل ۴۸ ساعت

ج) مصرف گلوکوکورتیکوئید بدون وجود عوامل خطر

د) لکوسیتوز (گلبول‌های سفید خون بیشتر از ۱۵۰۰۰)

۶- سوکوالفیت سبب کاهش جذب روده‌ای کدام دارو نمی‌شود؟

الف) پنی سیلین

ب) کتوکونازول

ج) سیکلوسپورین

د) تتراسایکلین

۷- کدام یک از خصوصیات، آنتی اسیدها نمی باشد؟

الف) نیاز به تکرار دفعات تجویز

ب) تاکی فیلاکسی

ج) تجمع الکترولیتی

د) افزایش بروز پنومونی

۸- بیشترین قدرت اثر، مربوط به کدام H_2 بلاکر است؟

الف) سایمتیدین

ب) فاموتیدین

ج) رانیتیدین

د) هر سه قدرت یکسانی دارند.

۹- طبق راهنمای بالینی معتبر ASHP، کدام حالت نیاز به داروهای پیشگیرانه از زخم ندارد؟

الف) ونتیلاسیون مکانیکی

ب) اختلال انعقادی

ج) دارای دو عامل خطر

د) دارای یک عامل خطر

۱۰- کدام یک از حالات ذیل، در مصرف داروهای پیشگیرانه زخم معده دخیل نمی باشد؟

الف) عدم آگاهی کامل از اندیکاسیون تجویز دارو

ب) ترس بدون توجیه از عدم تجویز داروها

ج) عدم آگاهی از عوارض مهارکننده‌های تولید اسید

د) وجود عوامل خطر متعدد خونریزی گوارشی