

Comparison the incidence of aspiration pneumonia in critically ill patients receiving sucralfate or ranitidine in Sina Hospital in the years of 1382-83

Atabak Najafi, MD
Seyyed Reza Ghaffari, MD
Mojtaba Mojtahedzadeh, MD
Mohammad Reza Khajavi, MD
Fatemeh Hajimohammadi, MD
Mehrgan Hajimahmoodi, MD
Azar Haddadi, MD



ABSTRACT

In order to compare efficacy of sucralfate and ranitidine in prevention of aspiration pneumonia as one of the important causes of mortality and morbidity in critically ill patients, this study was performed on the mechanically ventilated patients in Sina Hospital in the years of 1382-83.

In this study 80 traumatic patients that needed mechanical ventilation were accidentally divided in two equal groups. The first group received sucralfate for the prevention of stress ulcers and the latter ranitidine, meanwhile the incidence of aspiration pneumonia and stress ulcer were observed.

In the first group sucralfate therapy was begun with 1 gr oral sucralfate and continued each 6 hrs and in the second group 100 mg loading dose of ranitidine continued with 50 mg each 8 hrs.

For all of patients we examined CBC, CXR, ABG, intragastric pH monitoring and aspiration pneumonia. Criteria contains rising WBC, Chest Xray infiltration especially in the right lung, positive blood culture and concomitant positive ETT secretion culture were observed. Stress Ulcer was considered with more than 5 RBC's in each mg of gastric juice.

After completion of study, aspiration pneumonia incidence were 3.40 (7.5%) in sucralfate and 11.40 (27.5%) in ranitidine group (p value = 0.019).

There was no significant difference between the incidence of stress ulcer in sucralfate (6.40, 15%) and in ranitidine group (4.40, 10%) (p value = 0.739).

There is a significant difference in aspiration pneumonia prevention in these groups.

Based on the results of this study we recommend using sucralfate in critically ill patients for both stress ulcer and aspiration pneumonia prevention.

Key words: Aspiration pneumonia, Stress ulcer, Sucralfate, Ranitidine

مقایسه توزیع فراوانی پنومونی آسپیراسیون در دو گروه دریافت کننده سوکرافیت و رانیتیدین در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا در تهران در سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳

دکتر آتابک نجفی

استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

دکتر سیدرضا غفاری

دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

دکتر مجتبی مجتهدزاده

استادیار فارماکولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

دکتر محمدرضا خواجهی

استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

دکتر فاطمه حاجی محمدی

استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امیراعلم

دکتر مهرگان حاجی محمودی

متخصص بیهوشی

دکتر آذر حدادی

استادیار بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

چکیده

به منظور مقایسه کارآیی سوکرافیت و رانیتیدین در پیشگیری از پنومونی اسپیراسیون به عنوان یکی از علل عمده مرگ و میر در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مطالعه حاضر بر روی کلیه بیماران تحت تهویه مکانیکی بیمارستان سینا در سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳ با معیارهای ورود به مطالعه انجام شد. در این مطالعه ۸۰ بیمار ترومایی در دو گروه ۴۰ نفری و تحت تهویه مکانیکی برای پیشگیری از استرس اولسر و پنومونی اسپیراسیون به طور اتفاقی تحت درمان با رانیتیدین یا سوکرافیت قرار گرفتند و با یکدیگر مقایسه شدند.

در گروه اول سوکرافیت ۱ گرم هر شش ساعت گاوژ در گروه دوم ابتدا ۱۰۰ میلی‌گرم وریدی دوز اولیه و سپس ۵۰ میلی‌گرم رانیتیدین تزریقی هر هشت ساعت تجویز می‌شد و بیماران تحت بررسی‌های سنجش اسیدیتة داخل معده‌ای، گرافی قفسه سینه، سنجش گازهای خون شریانی، شمارش گلبول‌های خونی و بررسی معیارهای تشخیصی پنومونی اسپیراسیون شامل تب، لوکوسیتوز بالا رانده، ارتشاح ریوی خصوصاً ریه راست، مثبت شدن کشت خونی و کشت ترشحات لوله تراشه قرار می‌گرفتند و وجود بیشتر از ۵ گلبول قرمز در ۱ سی‌سی از ترشحات شیرابه معده به عنوان زخم استرسی معده تلقی می‌شد.

بر طبق بررسی‌های صورت گرفته در گروه تحت درمان با سوکرافیت ۳ نفر و در گروه رانیتیدین ۱۱ نفر دچار پنومونی اسپیراسیون شدند (p=0/019۰/۰۱۹) که نشانگر تفاوت معنی‌دار مابین دو گروه درمانی است؛ در حالی که ۶ نفر در گروه سوکرافیت و ۴ نفر در گروه رانیتیدین دچار استرس اولسر شدند (p=۰/۷۳۹) که اختلاف معنی‌داری ندارند.

یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که با توجه به پیشگیری بهتر پنومونی اسپیراسیون توسط سوکرافیت و عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین دو دارو در پیشگیری از بروز استرس اولسر، استفاده از سوکرافیت مناسب‌تر است.

کل واژگان: پنومونی اسپیراسیون، استرس اولسر، سوکرافیت، رانیتیدین، بخش مراقبت‌های ویژه

مقدمه

پنومونی اسپیراسیون از مشکلات و مسائل شایع بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه است که شیوعی در حدود ۱۷٪ تا ۲۲٪ دارد. (۱ و ۲) یافتن شیوه‌هایی برای کم کردن شیوع پنومونی اسپیراسیون از دیرباز در مد نظر بوده است.

استفاده از شیوه‌های پیشگیرانه مختلف مثل بالا نگه داشتن سر تخت، جلوگیری از خارج کردن لوله تراشه بیماران، حفظ بهداشت دهان، تغذیه روده‌ای سریع، تراکتوستومی و ژژونوستومی از نمونه‌های این روش‌ها

است. (۳، ۴) همچنین استفاده از روش‌های شیمیایی مثل آنتی‌بیوتیک‌ها (جهت استریل شدن ترشحات معده به عنوان منشاء عفونت) و سوکرافیت از دیگر روش‌ها است. (۵، ۴)

این مطالعه به منظور بررسی مقایسه‌ای اثرات سوکرافیت و رانیتیدین در کاهش شیوع پنومونی اسپیراسیون صورت گرفته است.

استرس اولسر که اولین بار در بیماران ترومایی و بیماران جراحی اعصاب در زمان پس از جراحی توسط کوشینگ توصیف شد به عنوان کوشینگ اولسر شناخته

می‌کند. (۹، ۱۰، ۱۱) این در حالی است که در برخی از منابع رانیتیدین به علت پیشگیری بهتر از زخم معده استرسی و کاهش پنومونی شیمیائی ارجح است. (۱۲، ۲)

در برخی مطالعات به علل ذکر شده از ترکیب سوکرالفیت و آنتی‌بیوتیک خوراکی در پیشگیری از پنومونی آسپیراسیون استفاده شده است. (۱۳، ۱۴، ۱۵) این در حالی است که کوریات^۱ تفاوت معنی‌داری بین این دو رژیم در بروز پنومونی آسپیراسیون پیدا نکرد (۱۲، ۲) ولی مایر^۲ شیوع ۲۷/۵٪ پنومونی در گروه رانیتیدین و ۲۰/۸٪ در گروه سوکرالفیت یافت. (۱۱)

روش اجرای طرح

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی ۸۰ بیمار با سن بیشتر از ۲۰ سال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تحت تهویه مکانیکی، به دو گروه ۴۰ نفری سوکرالفیت و رانیتیدین تقسیم شدند. بیماران به صورت اتفاقی و براساس جداول اعداد در دو گروه قرار گرفتند.

بیماران همگی از بیماران دچار ضربه سر یا ترومائی تحت تهویه مکانیکی بودند که برای پیشگیری از استرس اولسر نیاز به مهارکننده‌های H₂ یا سوکرالفیت داشتند.

در صورتی که در گروه سوکرالفیت سطح فسفر سرم به زیر ۲/۹ نزول می‌کرد یا در گروه رانیتیدین سطح آنزیم‌های کبدی به سه برابر مقدار نرمال می‌رسید و یا در هر گروه در صورت مثبت شدن کشت خونی بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، بیمار از مطالعه خارج می‌شد (۱۴) بیمار از طرح خارج شدند.

با توجه به مطالعات قبلی انجام شده و عدم وجود تفاوت معنی‌داری بین سوکرالفیت و رانیتیدین در پیشگیری از استرس اولسر و با توجه به مؤثر بودن هر دو

می‌شود و در بخش مراقبت‌های ویژه شیوع ۲۵٪ تا ۱۰۰٪ در بیماران بدون پروپیلاکسی دارد. (۲، ۶، ۷)

خنثی‌سازی شیرابه معده به بالا بردن اسیدیته داخل معده‌ای به بالاتر از ۵ و اسیدیته داخل مخاطی به بالاتر از ۳/۵ در پیشگیری از زخم‌های مخاطی مؤثر است. در این راستا استفاده از ترکیبات پوشاننده مخاطی که تغییری در اسیدیته ایجاد نمی‌کنند نیز مؤثر خواهد بود.

با توجه به کثرت مطالعات موجود روی استرس اولسر و پنومونی آسپیراسیون وجود شرایط بسیار متغیر در مطالعات و محل انجام آنها و همچنین شرایط بومی و فردی جمعیت‌های مختلف بر آن شدیم تا در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان سینا دوشویه مختلف پیشگیری از استرس اولسر را با یکدیگر مقایسه کرده و شیوع پنومونی بیمارستانی را در این دو شیوه بسنجیم.

در ۱۵ سال اخیر نشان داده شده که مهارکننده‌های H₂ با افزایش اسیدیته معده موجب افزایش رشد باکتری‌های گرم منفی در معده می‌شوند که به این طریق در صورت آسپیراسیون این محتویات، فرد دچار آسپیراسیون عفونی می‌شود، در حالی که ترکیبات با خاصیت پوشانندگی مخاطی مثل سوکرالفیت که یک اکتا سولفات سوکروز و هیدروکسید آلومینیوم است با دوز ۱ تا ۲ گرم هر شش ساعت اثری معادل مهارکننده‌های H₂ دارد. (۸)

سوکرالفیت می‌تواند به عنوان واسطه تحریکی پروستاگلاندینی با افزایش پروستاگلاندین‌ها ترشح مخاطی مخاط معده را زیاد کرده و مقاومت مخاطی در برابر خاصیت تخریب‌کنندگی اسید معده به وجود آورد.

سوکرالفیت به علت عدم تغییر H₂ معده جلو خاصیت آنتی‌باکتریال شیرابه معده را نمی‌گیرد و در مقایسه با مهارکننده‌های اسیدیته میزان کلونیزاسیون باکتری‌های داخل معده و به تبع آن پنومونی آسپیراسیون را کم

1- Cuyatt
2- Mayer

روزانه چک می‌شد. مدت زمان لوله گذاری به روز و میزان مرگ و میر بیماران به صورت اتفاقی بررسی می‌شد. مشخصات جمعیتی در گروه کنترل و گروه مداخله و نیز سایر متغیرهای مربوط به این گروه از طریق تست آغیر وابسته^۴ و ویژگی‌های عددی (تعداد موارد) از بین هر گروه و مقایسه با خود گروه از طریق تست‌های غیر پارامتریک^۵ و ویژگی‌های درون‌گروهی شامل متغیرهای قبل و بعد مثل اسیدیته از طریق آزمون تی جفتی^۶ و مقایسه مقادیر متغیرهایی چون فشار خون و ضربان قلب در هر گروه بر مبنای آنووا^۷ انجام شد. آزمون‌ها در نرم‌افزارهای آماری SPSS 11.5 انجام و در شرایط $p\text{-value} < 0/05$ تفاوت آماری معنی‌دار تلقی می‌شد.

نتایج

در کل ۹۴ نفر وارد مطالعه شدند و ۱۴ نفر به علل مختلف (مثبت بودن کشت خون در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه و...) از مطالعه خارج شدند. باقی‌مانده در ۲ گروه ۴۰ نفری سوکرافیت و رانیتیدین تقسیم شدند. نمونه‌ها از نظر مشخصات جمعیتی، سن و جنس و معیارهای دموگرافیک مورد مقایسه قرار گرفتند و اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. (جدول ۱) میزان متوسط اسیدیته داخل معده‌ای پس از مداخله در روزهای سوم و پنجم به ترتیب در گروه رانیتیدین $4/001 \pm 0/74$ و $5/01 \pm 0/96$ و در گروه سوکرافیت در همان روزها $3/56 \pm 0/62$ و $3 \pm 0/56$ ($p_1 = 0/61$)

روش در این مورد و نیز با عنایت به لزوم انجام پیشگیری از استرس اولسر در تمامی بیماران نیازمند مراقبت‌های ویژه، امکان داشتن گروه کنترل بدون پروفیلاکسی مقدور نبود. لازم به ذکر است که در انتخاب بیماران و بررسی تحقیقاتی ما اصول اخلاقی پژوهش‌های انسانی بیانیه هلسینکی لحاظ شد.

بیماران در بدو ورود تحت آزمایش‌های روتین، گرافی قفسه سینه، شمارش گلبول‌های خونی و کشت خونی در سه نوبت قرار می‌گرفتند و همچنین ترشحات لوله تراشه و لوله معده آنان کشت و شیرابه معده از نظر میزان اسیدیته مورد سنجش قرار می‌گرفت.

در طول مطالعه هر ۴۸ ساعت تا ۷ روز اسیدیته معده و ترشحات لوله تراشه برای تعیین اسیدیته و کشت گرفته می‌شد و هر ۴۸ ساعت برای بیماران گرافی قفسه سینه و کشت خون انجام می‌شد. جدول علائم حیاتی سه ساعته و بر طبق روتین بخش مراقبت‌های ویژه بود.

پس از گرفتن اولین نمونه بیماران گروه رانیتیدین دوز لودینگ^۱ را به صورت تزریق وریدی ۱۰۰ میلی‌گرم و دوزهای بعدی را به میزان ۵۰ میلی‌گرم هر هشت ساعت دریافت می‌کردند و در بیماران گروه سوکرافیت ۱ گرم دارو هر شش ساعت گاوژ می‌شد. بر اساس دستور کتاب اسلیسینگر^۲ گاوژ سوکرافیت نیم ساعت قبل از گاوژ غذایی انجام می‌شد.^(۸)

با توجه به تعاریف موجود در منابع عفونی افراد دچار: (۱) افزایش تعداد گلبول‌های سفید خون، (۲) علائم مثبت گرافی قفسه سینه (ارتشاح منتشر یا لوکالیزه بخصوص در ریه راست)، (۳) کشت خونی مثبت، (۴) ترشحات لوله تراشه عفونی و همخوانی با کشت خونی و (۵) تب، در گروه پنومونی قرار می‌گرفتند.

بیماران پیگیری شدند و میزان تغییرات نمره آپاچی^۳ دو بیماران که بیانگر وضعیت عمومی بیماران است

- 1- loading
- 2- Sleisenger
- 3- APACHE II
- 4- Independent sample T-test
- 5- Non Parametric
- 6- Paired t test
- 7- ANOVA

پنومونی آسپیراسیون به رز معنی داری در گروه سوکرافیت کمتر بود (۳ در برابر ۱۱) که این مسأله با مطالعات کوک^۲ همخوانی ندارد^(۱۲) ولی با مطالعات میر و هاور^۳ که طرح‌های جداگانه‌ای به صورت ملی در کشور آلمان انجام دادند همخوانی و شباهت زیادی دارد.^(۸، ۳) این در حالی است که در اینجا به همراه سوکرافیت^(۱۱، ۱۰) از هیچ آنتی‌بیوتیکی برای آلودگی زدایی از روده (با استناد به مطالعه کوک و همکاران) استفاده نشده است.^(۱۲)

ضمناً در استفاده از این داروها تفاوت قابل ملاحظه‌ای مابین وضعیت عمومی بیماران به صورت کلی در دو گروه رانیتیدین و سوکرافیت وجود دارد که این وضع با آپاچی بهتر در گروه سوکرافیت می‌تواند مربوط به کمتر بودن تعداد موارد پنومونی باشد. همین‌طور میزان مرگ و میر به علت بالا بودن مرگ و میر در بیماران پنومونی به تبع در گروه رانیتیدین بالاتر و در گروه سوکرافیت پایین‌تر بوده است (۱۴ نفر در مقابل ۸ نفر) ($p=0/0121$). به نظر می‌رسد با توجه به لزوم پیشگیری از زخم معده استرسی در کلیه بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، با توجه به شیوع آسپیراسیون پنومونی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه و با توجه به عدم وجود اختلاف معنی دار مابین شیوع زخم معده در دو گروه ($p=0/0735$) و قابل قبول بودن میزان پیشگیری از زخم معده در گروه سوکرافیت و کمتر بودن همزمان شیوع پنومونی آسپیراسیون ($p=0/019$) در این بیماران و همچنین بهتر شدن وضعیت عمومی و نمره آپاچی بیماران و کمتر بودن مرگ و میر در گروه سوکرافیت، بهتر است در بخش مراقبت‌های ویژه برای پیشگیری از زخم معده استرسی و پنومونی آسپیراسیون از

به دست آمد که اختلاف اسیدیت به تدریج در دو گروه با یکدیگر معنی دار شد. (نمودار ۱)

میزان بروز زخم معده در حین بررسی در گروه رانیتیدین ۴ نفر (۱۰٪) و در گروه سوکرافیت ۶ نفر (۱۵٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. (نمودار ۲) میزان بروز پنومونی آسپیراسیون ۳ نفر در گروه سوکرافیت و ۱۱ نفر در گروه رانیتیدین بود که اختلاف معنی دار است. ($p=0/019$)

سیر صعودی گلبول‌های سفید خون بیماران مورد مطالعه قرار گرفت و در گروه سوکرافیت ۶ نفر در برابر ۱۰ نفر در گروه رانیتیدین بود. ($p=0/04$) (تست کای اسکوار)^۱ میزان شیوع سندرم زجر تنفسی بالغین در گروه رانیتیدین ۶ نفر و در گروه سوکرافیت ۴ نفر بود. ($p=0/0739$) (تست کای اسکوار) که تفاوت معنی دار نیست. میزان مرگ و میر در انتهای مطالعه ۱۴ نفر در گروه رانیتیدین بود (۸ نفر در جریان پنومونی و ۶ نفر به علل دیگر) و ۸ نفر (۳ نفر به علت پنومونی و ۵ نفر به علل دیگر) در گروه سوکرافیت ($p=0/0121$) که اختلاف معنی دار است. تغییرات آپاچی در دو گروه به شکل مندرج در جدول شماره ۲ بود (آزمون تی-تست).

بحث

هدف از این مطالعه بررسی دو شیوه مختلف کنترل زخم معده استرسی و اثر این دو شیوه در پیشگیری از پنومونی آسپیراسیون بود. همان‌طور که در جدول شماره ۱ ذکر شده است تفاوت معنی داری در ابتدای مطالعه بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. در پی استفاده از سوکرافیت میزان شیوع زخم معده اندکی بیشتر از گروه رانیتیدین بود (۶ در برابر ۴) که این مسأله با نتایج تحقیقات مشابه که قبلاً صورت گرفته همخوانی دارد^(۹، ۱۰) که البته این اختلاف معنی دار نبود ($p=0/0735$) ولی میزان بروز

1- Chi squar test

2- Cook

3- Haver

جدول شماره ۱: مشخصات پایه بیماران مورد مطالعه

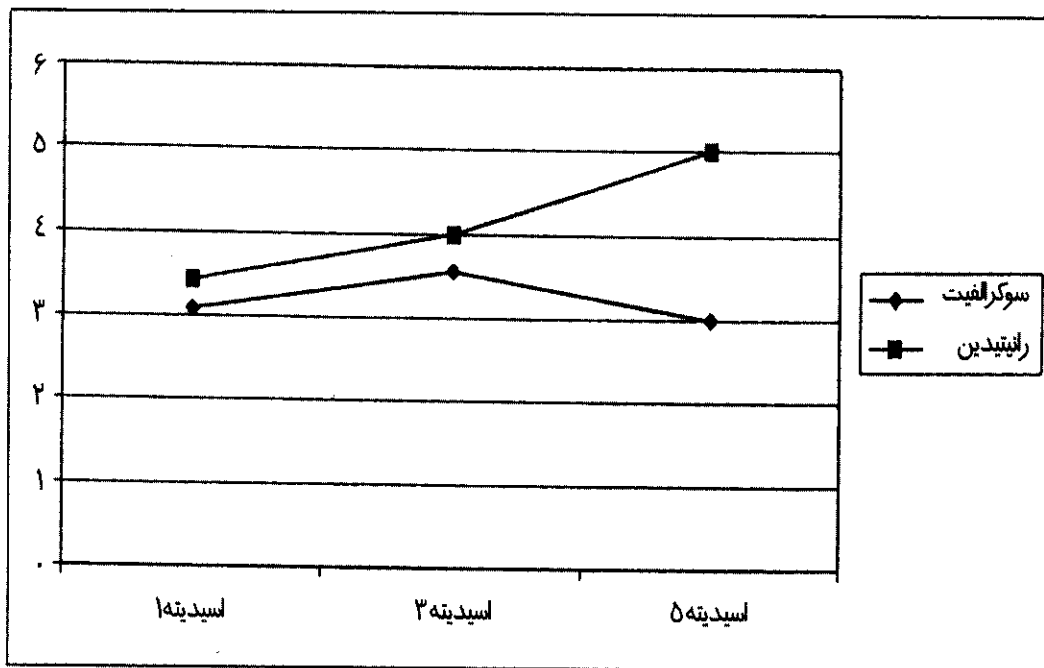
متغیرها	گروه سوکرافیت	گروه رانیتیدین	P-value
تعداد	۴۰	۴۰	-
سن	۵۶/۴۵ ± ۱۳/۱۲	۵۸/۰۲ ± ۱۲/۸	۰/۰۵۸۹
نسبت مرد به زن	۲۸:۱۲	۲۷:۱۳	۰/۹۳
متوسط GCS	۷/۰۵ ± ۳	۸/۱ ± ۲	۰/۰۶۹۳
آپاچی در شروع مطالعه	۱۸/۲۳ ± ۶/۲	۱۵/۲۵ ± ۷/۳	۰/۰۵۲۶
اسیدیتة اینتراگاستریک (هنگام ورود به بخش مراقبت‌های ویژه)	۳/۰۸ ± ۰/۷	۳/۴۳ ± ۰/۶	۰/۰۷۱

جدول شماره ۲: تغییرات آپاچی در دو گروه

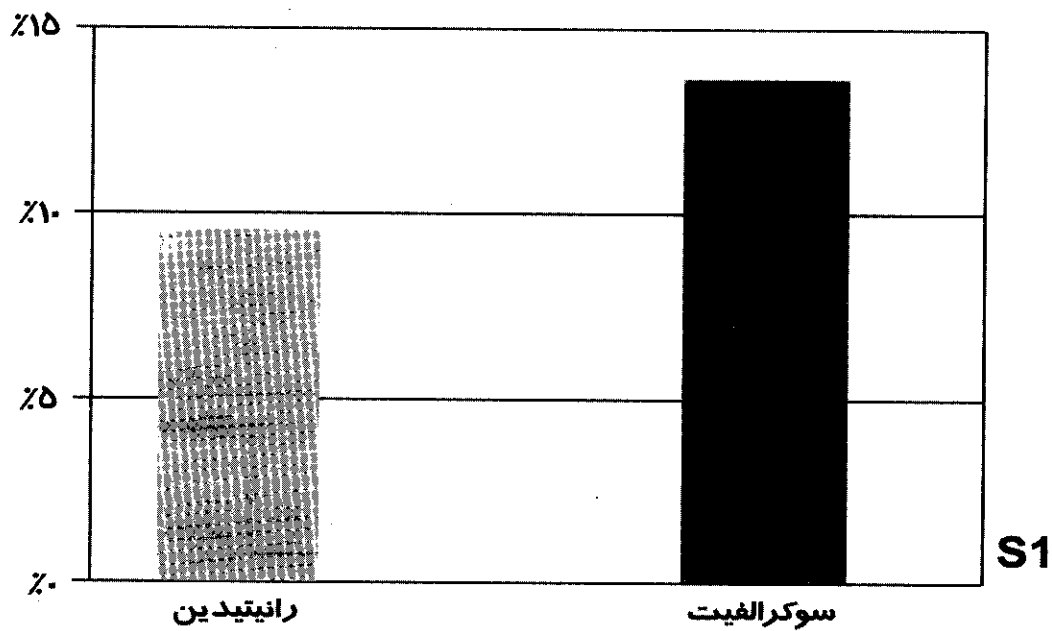
نمره آپاچی	روز سوم	روز پنجم	P-value
رانیتیدین	۱۵/۲۵ ± ۷/۳	۲۳/۲ ± ۱۱/۳	۰/۰۰۳
سوکرافیت	۱۸/۲۳ ± ۶/۲	۱۴/۳ ± ۸/۳	۰/۰۱

جدول شماره ۳: بررسی کلی بیماران مبتلا به پنومونی و غیر پنومونی

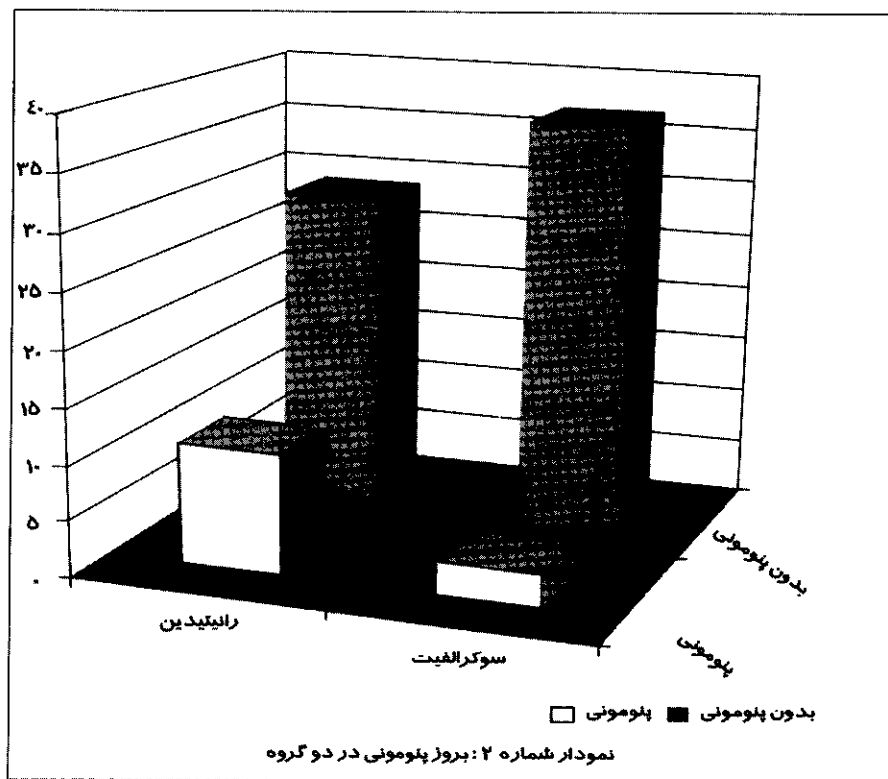
گروه بیماران	تعداد	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	P-value
معیار آپاچی	پنومونی	۱۴	۱۷/۳۵ ± ۳/۶۵	۰/۰۰۱
	غیر پنومونی	۶۶	۱۶/۰۴ ± ۷/۰۸	۰/۰۷۲۱
GCS	پنومونی	۱۴	۷/۶ ± ۱/۸	۰/۰۶
	غیر پنومونی	۶۶	۸/۹ ± ۲/۹	۰/۰۰۳
مدت اینتویشن	پنومونی	۱۴	۱۶/۵۹ ± ۸/۶	۰/۰۴۲
	غیر پنومونی	۶۶	۱۳/۹ ± ۹/۲	-



نمودار شماره ۱: بررسی میزان اسیدیته در حین بررسی



نمودار شماره ۲: شیوع زخم معدی استرسی



قطع شده و رانیتیدین در آن روز جایگزین شود. در آخر لازم به ذکر است با توجه به نظرات بسیار متنوع در مورد آلودگی زردایی انتخابی از روده شاید بهتر باشد در بررسی دیگری تأثیرات سوکرافیت به تنهایی و سوکرافیت به همراه آنتی بیوتیک مقایسه شود.

سوکرافیت با دوز ۱ گرم هر ۶ ساعت استفاده شود. البته لازم به ذکر است به علت خاصیت چلات کننده فسفر توسط هیدروکسید آلومینیم در صورت استفاده از سوکرافیت پایش فسفر هر ۴۸ ساعت لازم بوده و در صورت افت فسفر به کمتر از ۲/۹ باید سوکرافیت موقتاً

References:

1. Apte NM., Karnard DR., Medheaker TP., et al. Gastric colonization and pneumonia in critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized clinical trial. Critical Care Med (1992); 20: 590-93.
2. Cook D., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and

ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Groups. N Engl J Med (1998); 338: 791-7.

3. **Leurop Soubrier , et al. Prevention of ventilator associated pneumonia in ICU setting.** Critical Care Med (2002) Sep., 7(3): 161-7.

4. **Hauer T., Lacour M., Gaustmeier P. Nosocomial infection in Intensive Care Unit, a national wide study.** Eur. Res. J. (1996); Aug; 9(8): 1729-35.

5. **Torrass A., El-Ebiary M., Soler N., et al. Stomach as a source of infection of respiratory tract during mechanical ventilation.** Infection (1993), May-Jun; 21(3): 137-9.

6. **Messori, et al. Bleeding and pneumonia in Intensive Care Unit patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer.** Meta Analysis; BMJ (2000); 321:1103.

7. **Wyncoll DL., et al. Prevention of gastrointestinal bleeding during mechanical ventilation.** N. Engl. J. Med. (1998) Mar; 19: 338(12); 791-7.

8. **Marvin H. Sleisenger, Fortran J. Gastrointestinal diseases.** Forth edition (1998): 780.

9. **Edlesston JM., et al. A comparison of frequency of stress ulcer and secondary pneumonia in sucralfate or ranitidine treated Intensive Care Unit patients.** Critical Care Med. (1998); 59: 1491-6.

10. **Prod'homme, Lenenburger P., Koefler J., et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer.** Ann. Inter. Med. (1999); 120: 653-62.

11. **Ronald V. Mayer, et. al. Optimal therapy for stress gastritis.** Ann Surgery, (1999); 220: 353-363

12. **Cook D., et al. Stress ulcere prophylaxis in critically ill patients.** JAMA; 1996; 275: 308-312

13. **Born Stein C., Azonly E., De Lessence A. Cohenly, et al. Combinet sucralfate and antibiotic use are potential means for protection against early onset vent associated pneumonia.** Clinical Infectious Diseases. (2004) May, 15;38 (10): 1409-11

14. **Stontbeek P., Van Saenc HK. Prevention of pneumonia by selective decontamination of digestive tract.** Critical Care Med, (1991) Dec; 19 (12):1491-6

15. **Martin H., Kollef M. Prevention of hospital associated pneumonia and ventilated associated pneumonia.** Critical Care Med; (2004), 32: 1396-99