

İntestinal iskemik önkoşullamanın barsak histopatolojisi ve bakteriyel translokasyona etkisi *

Dinçer AVLAN, Selim AKSÖYEK, Ali NAYCI, İsmail CİNEL, Candan ÖZTÜRK, Leyla CİNEL, Uğur ORAL

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Mikrobiyoloji, Patoloji Anabilim Dallar, Mersin

Özet

Amaç: İskemik ön koşullama ilk defa kalpte tanımlanan ve son zamanlarda barsakta da etkisi saptanan bir fenomendir. Bu çalışmanın amacı intestinal iskemik ön koşullamanın barsak morfolojisi ve bakteriyel translokasyona etkisini ve bu etkinin nitrik oksit yolağı ile ilişkisini belirlemektir.

Yöntem: Ağırlıkları 250-300 gr. olan 24 adet Wistar-Albino rat üç gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (n=8) laparotomi yapıldı. I/R (n=8) grubuna laparotomi yapıldı ve superior mezenterik arter 30 dk. klempe edildi. İskemik ön koşullama grubunda (n=8) 10 dk.süre ile iskemi ve 10 dk. reperfüzyonu takiben 30 dk. iskemi uygulandı. 24 saat sonra tüm hayvanlardan intestinal hasarı ve bakteriyel translokasyonu değerlendirmek için steril şartlarda doku ve kan örnekleri alındı.

Bulgular: I/R grubunda izole edilen bakteri insidensi diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05). İskemik ön koşullama, I/R nun yolağı intestinal hasarı ve BT'nu anlamlı şekilde azalttı (p<0.05). I/R grubunda ileal örneklerde iNOS ekspresyonunun arttığı, iskemik ön koşullama ile bunun önlendiği saptandı.

Sonuç: İntestinal I/R da artan iNOS aktivasyonu ve bakteriyel translokasyonun azalmasında iskemik ön koşullamanın anahtar rolü olduğunu göstermektedir. İntestinal iskemik önkoşullamanın sepsisten multi-organ yetmezliğine kadar giden kaskatta intestinal hasarı ve bakteriyel translokasyonu bloke ederek rol alabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: İskemi-Reperfüzyon, barsak hasarı, nitrik oksit, iNOS, multi organ yetmezliği

* XIX. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde serbest bildiri olarak sunulmuştur (7-11 Ekim, 2001) Belek, Antalya

Adres: Dr. Dinçer Avlan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, eski otogar yanı, Zeytinlibahçe, Mersin

Yayına kabul tarihi: 23.10.2002

Summary

The effects of intestinal ischemic preconditioning on the intestinal histopathology and bacterial translocation

Aim: Ischemic preconditioning (IPC) was first demonstrated in the heart but this protective effect has been also recently described in the intestine. The aim of this study was to determine the effects of intestinal ischemic preconditioning on the morphology of intestine and bacterial translocation.

Method: 24 male Wistar rats weighting 250-300 gr. were randomized into three groups. A control group of rats (n=8) were subjected to laparotomy. In an ischemic group (n=8), laparotomy was performed and the superior mesenteric artery was occluded by an atraumatic clamp for 30 min. In the preconditioned group (n=8), before the ischemia-reperfusion period (as in ischemic group), rats were subjected to initial 10 min of intestinal ischemia and 10 min of reperfusion. Twenty-four hours later, to evaluate whether the I/R induced intestinal injury and BT, tissue and blood samples were collected and liver, spleen, mesenteric lymph node specimens were obtained under sterile conditions for microbiological analysis. Samples of ileum were removed for histopathological evaluation.

Results: In I/R group, the incidence of bacteria isolated from a mesenteric lymph nodes, spleen, liver and blood was significantly higher than other groups (p<0.05). IPC prevented I/R induced BT and significantly reduced the I/R induced intestinal injury (p<0.05). Increased iNOS expression observed on the ileal specimens of the I/R group was found to be prevented by IPC.

Conclusion: Our data suggest IPC as a key factor that reduces bacterial translocation and iNOS activation in intestinal I/R. This is the first study showing that intestinal IPC blocks the cascade of events that causes bacterial translocation and intestinal injury which may lead to sepsis.

Key words: Ischemia-reperfusion, intestinal injury, nitric oxide, iNOS, multiple organ failure

Giriş

Son yıllarda iskemi reperfüzyon (I/R) hasarı miyokart infarktüsü, travma, septik şok ve multi organ yetmezliğindeki mortalite ve morbiditenin önemli bir kaynağı olarak gösterilmektedir. Barsak hipoperfüzyonunun multipl organ yetmezliğine kadar giden sistemik inflematuvar süreçte tetikleyici etken olarak rol aldığı kabul edilmektedir (17). Barsak mukozaya bariyerindeki hasarlanmanın bakteriyel translokasyonu tetiklemesi ve sepsise yol açabilmesi gastrointestinal sistemin multi organ yetmezliğinin motoru olarak tanımlanmasına ve dikkatlerin buraya yönelmesine neden olmuştur (13,14).

Bakteriyel translokasyon (BT) barsak mukozaya bariyerinin bozulmasıyla endojen bakterilerin mezenter lenf nodu (MLN), dalak, karaciğer ve kan dolaşımı gibi vücutun diğer alanlarına geçişi olarak tanımlanır (16,26). I/R hasarı, barsak mukozaya bariyerindeki hasarlanmanın temelinde yatan ve sistemik inflematuvar yanıt sendromu (SIRS), sepsis, multi-organ yetmezliği gibi klinik tabloların nedeni olabilen bir fenomendir. I/R hasarının patogeneğinde süperoksit anyonu, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevleri, nitrik oksit ve peroksinitrit gibi reaktif nitrojen ürünlerinin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir (29).

İskemik ön koşullama (İÖK), bir veya birden fazla kısa süreli iskemi ve reperfüzyon periyotlarının bunu izleyen uzun süreli I/R'a karşı dokunun dirençli hale gelmesi olarak tanımlanmıştır. Bu fenomen ilk kez kalpte gösterilmiş (18) fakat son zamanlarda barsakta da koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır (12). Bu çalışma intestinal İÖK'nin I/R hasarına bağlı oluşan barsak mukozaya hasarı, BT ve iNOS aktivasyonu üzerine etkilerini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı. Çalışmada ağırlıkları 250-300 gr. arasında değişen 24 adet Wistar-Albino rat kullanıldı. Tüm hayvanlar standart yem ve su ile beslenerek, uygun çevre koşullarında barındırıldı.

Deney Protokolü: Tüm ratlara 80 mg/kg. Ketamin

Hcl. ve 7 mg/kg. Xylazine ile intramusküler anestezi uygulandı. Ratlar herbiri sekiz hayvan içeren üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu (n=8) olup steril şartlar altında yalnızca median laparotomi yapıldı. I/R grubu (n=8) na steril şartlarda median laparotomi yapılarak superior mezenterik arter (SMA) tespit edildikten sonra atravmatik mikrovas-küler bir klemp ile 30 dk. süre ile kapatılarak iskemi oluşturuldu. İÖK grubunda (n=8) steril şartlarda median laparotomi yapılarak, 10 dk. iskemi, 10 dk. re-perfüzyon periyodundan sonra 30 dk. iskemi uygulandı. Tüm ratlarda işlem sonrasında batin 3/0 ipek sutürle kapatıldı. 24 saat sonunda tüm hayvanlara steril şartlarda laparotomi ve sternotomi yapılarak mikrobiyolojik çalışma için kan, MLN, karaciğer, dalak ve histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışma için ileumdan örnekler alındı.

Mikrobiyolojik analiz: Her hayvandan alınan 1 ml kan örneği Bactec Peds Plus/F kan kültür ortamında 37°C'de 7 gün enkübe edildi (Bactec 9240 sistem). Tüm kültürler kanlı agar, eozin metilen-blue agar (EMB) ve çukolata agar besiyerlerine ekildi ve "acridine orange" ve gram tekniğiyle boyandı. Karaciğer, dalak, MLN örnekleri 2 ml "brain heart infusion" ortamı içerisinde tartıldı, homojenize edildi, kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekildi. Tüm kültürler aerobik ve anaerobik ortamlarda inkübe edildi ve 24-48 saat sonra üreme değerlendirildi. Bakteriyel türlerin saptanmasında klasik yöntemler ve API (Biomeriex sistem) kullanıldı. Üreyen mikro-organizmalar CFU/gr (colony forming unit/gr) olarak hesaplandı.

Histopatolojik analiz: İleumdan alınan 2 cm uzunluğundaki segmentin % 10 formaldehit ile fiksasyonunu takiben, standart yöntemlerle hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin ile boyandı. Oluşan mukozaya hasarı ışık mikroskopunda Chiu ve arkadaşları tarafından tarif edilen (4) histolojik hasar skalasına göre 0 dan 5 e kadar skorlandı. Grade 0; normal mukozal villus, grade1; sıklıkla kapiller konjesyonun eşlik ettiği mukozaya villus apeksinde subepitelial açıklık (Gruenhagen's space), grade 2; subepitelial açıklıkta artma, epitel tabakasının lamina propria orta derecede ayrılması, grade 3; villuslarda masif epitelial dökülme, villus uçlarında çiplaklaşma, grade 4; villuslarda belirgin dejenereasyon, lamina propria'nın çiplaklaşması dilate

kapillerlerin ortaya çıkışı ve lamina propriada hücre infiltrasyonu, grade 5; lamina proprianın bütünlüğünün bozulması, hemoraji ve ülserasyon (4,27).

İmmünohistokimyasal analiz: İleumdan hazırlanmış olan doku örnekleri deparafinizasyon ve enkübasyon işlemlerinden geçirildikten sonra hazırlanan kesitler streptavidin-biotin kompleks (ABC) tekniği kullanılarak poliklonal anti-iNOS antikoları boyandı (Transduction Laboratories, Lexington, KY, USA). Hematoksile-eozin ile çapraz boyama yapılarak patoloğ tarafından kör olarak değerlendirildi. Her alanda 100 hücre sayılarak, negatif alanlara 0; 1-5 % boyanma alanlarına 1; 6-25 % boyanan alanlara 2; 26-100 % boyanma alanlarına 3 puan verilerek skorlandı.

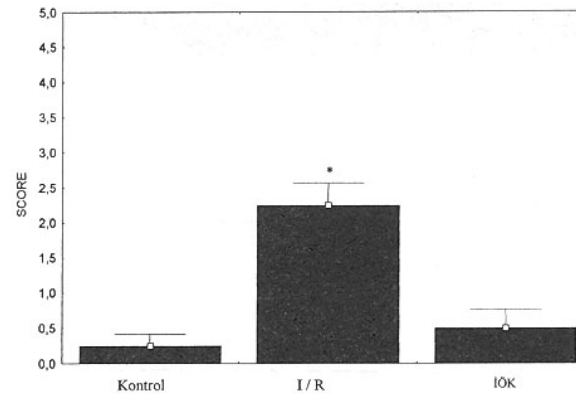
İstatistiksel analiz: Kültürlerdeki üremelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, histolojik hasar skorlarının ve immünohistokimyasal boyanma skorlarının karşılaştırılmasında Kruskal-Vallis varyans analizi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deney esnasında ölen hayvan olmadı. I/R grubundaki ratlarda yüksek oranda BT saptandı. MLN ve dalakta üreyen bakteri insidensi, kontrol grubu ve İÖK grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Diğer taraftan I/R grubunda karaciğer dokusunda üreme saptanmasına karşın, İÖK grubu ile karşılaştırıldığında arada anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

24 saat sonra ileum örneklerinde yapılan histopa-

tolojik değerlendirmede; I/R'nun anlamlı mukoza hasarına neden olduğu görüldü (Şekil 1). Bu grupta histopatolojik olarak villüs epitelinde dökülme, kapiller dilatasyonu, lamina propria bütünlüğünde bozulma saptandı. Kontrol grubu ve İÖK grubunun histopatolojik skoru I/R grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$) (Şekil 1). Kontrol grubu ile İÖK grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu



Şekil 1.

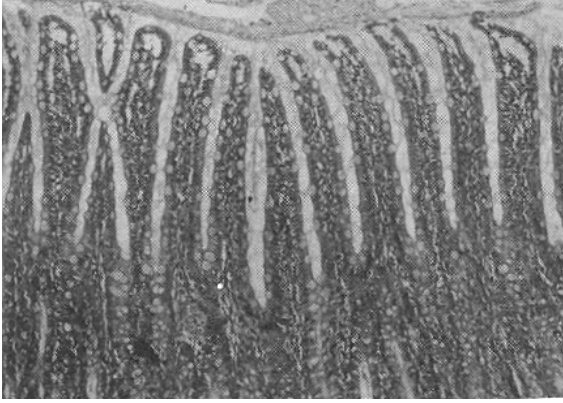


Resim 1.

Tablo 1. Kan ve doku örneklerinde üreyen bakteri insidensi ve yüzdeleri.

Grup	MLNs		MLNs		MLNs		MLNs	
	İnsidense	CFU/ml	İnsidense	CFU/ml	İnsidense	CFU/ml	İnsidense	CFU/ml
Kontrol (n=8)	0/8 (% 0)	-	0/8 (% 0)	-	0/8 (% 0)	-	0/8 (% 0)	-
I/R (n=8)	8/8 (% 100)	822.13±345.69 (850)	8/8 (% 100)*.†	300.75±73.90 (297)	8/8 (% 100)*	463.5±96.94 (458)	4/8 (% 50)	362.5±223.55 (213)
İÖK (n=8)	2/8 (% 25)	50.13±95.18 (0)	2/8 (% 25)	83.25±180.87 (0)	4/8 (% 25)	80.88±144.23 (16)	0/8 (% 0)	-

*Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$, †İÖK grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$



Resim 2.

Tablo 2. İNOS skorlarının istatistiksel sonuçları ve gruplara göre dağılımı.

Gruplar	n	Mean±SD	Median	Min	Max
Kontrol	8	1±0	1	0	0
I/R*	8	3±0	3	3	3
İÖK	8	1.125±0.354	1	1	2

*Kontrol ve İÖK grupları ile karşılaştırıldığında $p<0.05$

(Resim 1 A,B).

İmmünohistokimyasal olarak iNOS skorları değerlendirildiğinde; Kontrol grubunda iNOS boyanması saptanmazken, I/R grubunda anlamlı iNOS ekspresyonu saptandı. İÖK grubunda ise iNOS ekspresyonunun I/R grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmada intestinal İÖK'nin postiskemik intestinal mukozal hasarı önlediği, I/R'nun tetiklediği iNOS ekspresyonunu azaltarak ve intestinal mukozal bütünlüğü koruyarak BT'nu önlediği saptanmıştır. Sonuçlarımız bakteriyel translokasyonla iNOS arasındaki ilişkinin intestinal dokularda yaşamsal olduğunu gösterir niteliktedir.

I/R hasarı intestinal dokularda reaktif oksijen türlerinin lokal olarak oluşmasına, sitokinlerin salınımına ve bunların sonucunda lokal hasarlanan dokuya dolaşımdaki nötrofillerin göçüne neden olmaktadır (9,22). Bu kompleks etkileşim intestinal duvar bütünlüğü ve BT arasında önemli rol oynamaktadır. Bu noktada uzamış iskeminin istenmeyen etkilerine

karşı dokuyu dirençli hale getiren bir fenomen olarak tanımlanan İÖK önem kazanmaktadır (23). Bu çalışmada da intestinal İÖK'nin I/R hasarına karşı koruyucu olduğu histopatolojik ve mikrobiyolojik verilerle ortaya konulmaktadır (Tablo 1, Şekil 1).

Nitrik oksit yaklaşık son on beş yıldır üzerinde oldukça yoğun çalışılan ve organizmadaki fizyolojik ve patofizyolojik bir çok olayda rolü saptanmış, arginin aminoasitinden sentezlenen bir moleküldür. Nitrik oksit sentezinde görevli nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin birkaç formu vardır. Uyarılabilir nitrik oksit sentetaz "inducible NOS" (iNOS) organizma da bir çok hücrede bulunur, özellikle sepsis, I/R hasarı gibi inflamatuvar durumlarda aktivitesi artar ve fazla miktarlarda nitrik oksit yapımına neden olur. Ortaya çıkan nitrik oksitin toksik ürünleri de organizmada negatif yönde etki yapmaktadır (19). Nitrik oksitin nekrotizan enterokolitli hastalardaki barsak hasarında önemli bir rol oynadığı ve iNOS miktarının bu hastalarda anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır (6). Son yıllarda nitrik oksitin (NO) BT fizyopatolojisindeki rolü net olarak ortaya konmuştur (15,24). Sorrels ve arkadaşları, lipopolisakkarit ile oluşturulan endotoksemide iNOS artışı olduğunu, buna bakteriyel translokasyonun eşlik ettiğini ve iNOS'un aminoguanidin ile inhibe edilmesi ile intestinal hasarın önlediği ve bakteriyel translokasyonun azaldığını göstermişlerdir (24). NO'in intestinal fizyolojide paradoksal rol oynağı görülmektedir. Küçük miktarlarda NO mukoza kan akımını artırarak sitoprotektif etki gösterirken, NO'in masif salınımı barsak mukoza bütünlüğünün bozulmasına ve barsak bariyer fonksiyonunda yetersizliğe neden olur (19). NO süperoksit radikali ile birleşerek oldukça toksik olan peroksinitrit oluşumuna yol açmaktadır (5). Masif miktarlardaki NO ve/veya peroksinitritin mitekondride hücresel solunuma etki ederek apoptozisi tetiklemektedirler. Bu süreç proteinleri nitratlamakta ve nitratlanmış proteinler apoptotik enterositlerde saptanabilmektedir (6,24). Apoptotik enterositlerin lümeneye dökülmeleri intestinal mukozada boş alanların oluşumuna neden olur ki buda BT'a zemin hazırlamaktadır (19). Suzuki ve Deitch, iNOS genlerinden arındırılmış farelerde intestinal mukozanın I/R hasarına daha dirençli olduğunu ve BT'nun daha az olduğunu ortaya koymuşlardır (25). İÖK'nin apoptozisi önlemedeki kullandığı olası mekanizmalardan biri apoptotik yollarla

ilişkili gen ekspresyonunu düzenlemesidir (11,20). I/R'nun mukoza hasarına yol açarken aktive ettiği mekanizmalar içinde masif NO saliverilmesi, peroksinitrit oluşumu ve hipoksantin dehidrogenaz'ın ksantin oksidaz'a dönüşümü sayılabilir (7). Çalışmamızda I/R'nun yol açtığı intestinal mukozal hasar ve iNOS (inducible nitricoxide sentaz) ekspresyonundaki artışın İÖK ile önlendiği gösterilmiştir. Bu konuda daha önce yapılan çalışmaları da göz önüne alarak, İÖK'nin iNOS ekspresyonunu baskılamak suretiyle sitoprotektif etkiyi başlattığı ve bu mekanizma ile BT'ü azalttığını düşünmekteyiz.

Transkripsiyonel düzenleyici protein olarak bilinen nükleer faktör kappa B (NF-kB) I/R hasarının tetiklediği multi-organ yetmezliğinde rol alan mediatörlerin düzenlenmesinde çok önemli rol oynar (1). NF-kB'nin aktivasyonunun antioksidan tedavi ile baskılandığı gösterilmiştir (2). Kim ve arkadaşları NF-kB aktivasyonunun önlenmesi ile iNOS'un baskılandığını da göstermişlerdir (8). Chen ve arkadaşları ise lipopolisakkarit ile indüklenen iNOS ve COX-2 geninin NF-kB aktivasyonunun önlenmesi ile baskılandığını saptamışlardır (3). Qu ve arkadaşlarının çalışmasında ise rat ince barsağında NF-kB'nin iNOS ekspresyonunu düzenlediği de gösterilmiştir (21). Bu nedenle çalışmamızdaki I/R modelinde İÖK NF-kB aktivasyonunu baskılayarak işlev görmüş ve İÖK grubunda saptadığımız iNOS supresyonuna NF-kB'nin olumlu etkisinin neden olabileceği düşünülmüştür.

BT ve NO arasındaki ilişki iNOS supresyonunun intestinal hasarı önlediği ve BT'yi azalttığı yönündedir (15,24). Szabo ve arkadaşları I/R'nın rol aldığı septik durumlarda NO ve/veya peroksinitritin DNA zincirlerinde kırılmalara yol açarak poly (ADP-riboz) sentaz (PARS) enzimini aktive ettiğini ve hücreyi enerji yetmezliğine götürdüğünü göstermişlerdir (27). Taner ve arkadaşlarının çalışmasında ise lipopolisakkarit ile tetiklenen intestinal mukoza hasarı ve BT'nun PARS inhibitörleri ile önlendiği görülmektedir (28). Liaudet ve arkadaşları tarafından I/R ile tetiklenen PARS yolağının İÖK ile baskılandığı gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da yukarıda sözü edilen tüm mekanizmalar ele alındığında İÖK'nin intestinal hasarı önlemede iNOS supresyonu ile etkili olabileceği, aynı zamanda PARS inhibisyonunun da BT azaltmada etken olabileceği dü-

şünülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızda İÖK intestinal mukoza hasarını önlemiş ve I/R ile tetiklenen BT'ü azaltmıştır. Bu çalışma intestinal İÖK'nin BT'dan septik durumlara giden kaskatı iNOS ekspresyonunu etkileyerek durdurduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Abraham E: NF-kB activation. Crit Care Med 28:100, 2000
2. Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP, et al: In vivo antioxidant treatment supresses nuclear factor-kB activation and neutrophilic lung inflammation. J Immunol 157:1630, 1996
3. Chen Y, Yang L, Lee TJ: Oroxylin A inhibition of lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 gene expression via suppression of nuclear factor-kappaB activation. Biochem Pharmacol 59:1445, 2000
4. Chiu CT, McArdle AH, Brown R, Scott H, Gurd F: Intestinal mucosal lesion in low-flow states. Arch Surg 101:478, 1970
5. Crow JP, Beckman JS: Reactions between nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: footprints of peroxynitrite in vivo. Adv Pharmacol 34:17, 1995
6. Ford HR, Watkins SC, Reblock KK, Rowe MI: The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. J Pediatr Surg 32:275, 1992
7. Hassoun PM, Yu FS, Zulueta JJ, White AC, Lanzillo JJ: Effect of nitric oxide and cell redox status on the regulation of endothelial cell xanthine dehydrogenase. Am J Physiol 268:809, 1995
8. Kim EJ, Jin HK, Kim YK, Lee HY, Lee SY, Lee KR, Zee OP, Han JW, Lee HW: Suppression by a sesquiterpene lactone from Carpesium divaricatum of inducible nitric oxide synthase by inhibiting nuclear factor-kappaB activation. Biochem Pharmacol 61:903, 2001
9. Kubes P: Polymorphonuclear leukocyte-endothelium interactions: A role for pro-inflammatory and anti-inflammatory molecules. Can J Physiol Pharmacol 71:88, 1993
10. Liaudet L, Yang Z, Al-Affar EB, Szabo C: Myocardial ischemic preconditioning in rodents is dependent on poly (ADP-ribose) synthetase. Mol Med 7:406, 2001
11. Maulik N, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton D, Das DK: Ischemic preconditioning reduces apoptosis by upregulating anti-death gene Bcl-2. Circulation 100(suppl II)11:369, 1999
12. McCallion K, Wattanasirichaigoon S, Gardiner KR, Fink MP: Ischemic preconditioning ameliorates ischemia- and reperfusion-induced hyperpermeability in rats. Shock 14:429, 2000
13. Meakins JL, Marshall JC: The gastrointestinal tract: the "motor" of the multiple organ failure. Arch Surg 121:197, 1986
14. Miner TJ, Tavaf-Motamen H, Stojadinovic A, Shear-Donohue T: Ischemia-reperfusion protects the rat small intestine against subsequent injury. J Surg Res 82:1, 1999

15. Mishima S, Xu D, Lu Q, Deitch EA: Bacterial translocation is inhibited in inducible nitric oxide synthase knockout mice after endotoxin challenge but not in a model of bacterial overgrowth. *Arch Surg* 132:1190, 1997
16. Mishima S, Xu D, Lu Q, Deitch EA: The relationship among nitric oxide production, bacterial translocation, and intestinal injury after endotoxin challenge in vivo. *J Trauma* 44:175, 1998
17. Moore FA: The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 178:449, 1999
18. Murray CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124, 1986
19. Nadler EP, Ford HR: Regulation bacterial translocation by nitric oxide. *Pediatr Surg Int* 16:16, 2000
20. Nakamura M, Wang NP, Zhao ZQ, Wilcox JN, Thourani V, Guyton RA, Vinten-Johansen J: Preconditioning decreases Bax expression, PMN accumulation and apoptosis in reperfused rat heart. *Cardiovasc Res* 45:661, 2000
21. Qu XW, Wang H, De Plaen IG, Rozenfeld RA, Hsueh W: Neuronal nitric oxide synthase (NOS) regulates the expression of inducible NOS in rat small intestine via modulation of nuclear factor kappa B. *FASEB J* 15:439, 2001
22. Rosales C, Juliano RL: Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes. *J Leukoc Biol* 57:189, 1995
23. Sola A, Hotter G, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Catafau-Rosello J: Modification of oxidative stress in response to intestinal preconditioning. *Transplantation* 69:767, 2000
24. Sorrells DL, Friend C, Koltuksuz U, Courcoulas A, Boyle P, Garret MS, Watkins S, Rowe MI, Ford HR: Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endotoxin challenge in vivo. *Arch Surg* 131:1155, 1996
25. Suzuki Y, Deitch EA, Mishima S, Lu Q, Xu D: Inducible nitric oxide synthase gene knockout mice have increased resistance to gut injury and bacterial translocation after an intestinal ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med* 28:3692, 2000
26. Swank GM, Deitch EA: Role of the gut multiple organ failure: Bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 20:411, 1996
27. Szabo C, Dawson VL: Role of poly (ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischemia-reperfusion. *TIPS* 19:287, 1998
28. Taner S, Cinel I, Ozer I, Onde U, Taner D, Koksoy C: Poly (ADP-ribose) synthetase inhibition reduces bacterial translocation in rats after endotoxin challenge. *Shock* 16:159, 2001
29. Willy C, Dahouk S, Starck C, Kaffenberger W, Gerngrob H, Plappert UG: DNA damage in human leukocytes after ischemia/ reperfusion injury. *Free Rad Biol&Med* 28:1, 2000