

Yanık sonrası oluşan barsak mukoza değişiklikleri ve bakteriyel translokasyona Pentoksifillinin etkisi *

Dinçer AVLAN, Selim AKSÖYEK, Tansu SALMAN, Nezahat GÜRLER, Uęur ÇEVİKBAŞ, Alaattin ÇELİK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Mikrobiyoloji ve Patoloji Anabilim Dalları

Özet

Amaç: Yanık sonrasında ortaya çıkan barsak iskemisinin neden olduğu akut enflamasyon mukoza hasarına ve bakteriyel translokasyona (BT) neden olmaktadır. Pentoksifillin (PTF) mikrovasküler sirkülasyonu düzenleyen ve antiinflamatuvar etkileri olan bir ajandır. Bu çalışmada yanık sonrası ortaya çıkan barsak mukoza değişiklikleri ile buna eşlik eden BT'na PTF'nin etkisi araştırıldı.

Yöntem: Wistar-Albino cinsi erişkin kırk sıçan 4 gruba ayrıldı. Deneklerin sırt cildi vücut yüzeyinin % 35'i oranında traş edilerek sıcak su ile üçüncü derece yanık oluşturuldu. Grup A kontrol, grup B yanık grubu olarak belirlendi. C grubunda bulunan deneklere yanık oluşturulduktan 30 dk. sonra, D grubundakilere ise 4 saat sonra PTF verildi. Tüm gruplarda steril şartlar altında laparotomi yapılarak mikrobiyolojik çalışma için barsak, mezenter lenf nodu (MLN), dalak ve kandan, histopatolojik çalışma için ileumdan örnekler alındı.

Bulgular: A grubunda kanda üreme olmazken MLN'da iki, dalakta bir, barsakta ise sekiz denekte üreme vardı. B grubundaki tüm deneklerden alınan örneklerde üreme saptandı, C grubunda bir denekte kanda, diğer örneklerde ise tüm deneklerde üreme tespit edildi. D grubunda kanda üreme olmadı, iki denekte MLN, üç denekte dalak, sekiz denekte barsakta üreme saptandı. Histopatolojik değerlendirmede; B grubunda normal mukoza villüs yapısına hiç rastlanmazken, C grubunda iki, D grubunda sekiz hayvanda normal mukoza villüs yapısı saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları yanık sonrası ortaya çıkan barsak mukoza hasarı ve bakteriyel translokasyonun PTF tedavisi ile anlamlı şekilde azaldığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Yanık, bakteriyel translokasyon, pentoksifillin

* XVI. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde serbest bildiri olarak sunulmuştur (14-17 Ekim 1998, Antalya).

Adres: Dr. Dinçer Avlan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe, Mersin
Yayına kabul tarihi: 15.04.2002

Summary

The effect of Pentoxifylline on the bacterial translocation and intestinal mucosal changes following burns

Aim: Intestinal ischemia occurring following burns causes acute inflammation, which in turn causes mucosal injury and bacterial translocation (BT). Pentoxifylline (PTF) is an agent which regulates microvascular circulation and has antiinflammatory effects. In this study, intestinal mucosal changes after burn and accompanying BT and the effect of PTF on BT is investigated.

Method: Forty Wistar-Albino rats were randomly assigned to four groups. The backs of animals were shaved which consisted of % 35 of body surface area and a third degree scald burn was formed.

Group A was assigned as control and group B as burn group. PTF was administered in group C at 30 minutes and in group D 4 hours after the burn.

Under aseptic conditions, laparotomy was performed at 24 hours after burn in all groups and a segment of small intestine, mesenter lymph node (MLN), spleen and blood were removed for microbiologic analysis and ileum was taken for histopathologic study.

Results: In group A blood cultures were sterile while there was growth in the MLN of two subjects, in the spleen of one subject and in the small intestine of eight subjects. Bacterial growth was identified in all samples in group B. In group C, bacteria were identified in blood of one subject and in the other samples of the all subjects. In group D, blood cultures were sterile while there was growth in the MLN of two subjects, in the spleen of three subjects and in small intestine of eight subjects.

Among the histopathologic evaluation, group B mucosal villi were all abnormal, while they were normal in two animals in group C and eight animals in group D.

Conclusion: The result of this study demonstrates that intestinal mucosal injury and BT occurring after burn significantly decrease with PTF administration.

Key words: Burn, Bacterial translocation, Pentoxifylline

Giriş

Yanıkta mortaliteyi arttıran en önemli komplikasyon Gr (-) sepsistir (13,14). Yanık sonrasında özellikle splanknik sahada görülen kan akımındaki azalma barsak mukozasında iskemiye neden olarak mukoza villüs yapısında enterositlerden başlayan hipoksik hücre hasarının ortaya çıkmasında rol oynar. Mukoza hücrelerinin arasındaki bütünlüğün bozulması bakteriyel translokasyon (BT) için önemli bir faktördür (5,11). Normalde barsak cidarı makromoleküllerin geçişine izin vermez. Yanık, barsak tıkanıklığı, cerrahi travma, total parenteral beslenme, hipovolemik şok, tıkanma sarılığı, radyoterapi, kemoterapi gibi durumlarda özellikle barsak mukozasında meydana gelen değişiklikler, barsak mikroflorasının değişmesi barsak mukozasının bütünlüğünün bozulmasına ve BT'na sebep olur. BT, sistemik inflamatuvar yanıt sendromundan sepsis ve çoklu organ yetmezliğine kadar olan süreçte önemli bir tetikleyici faktördür.

Pentoksifillin (PTF) dimetilksantin türevi bir ilaç olup hücre içi fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Bu etki ile hücre membran stabilizasyonu sağlar, eritrosit deformabilitesini artırır, trombositlerin adhezyonunu engeller ve böylece mikrovasküler alanda sirkülasyonu, dolayısıyla dokunun kanlanmasını artırır. PTF özellikle tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 6 (IL-6) yapımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (15,20,23). Bu etkileri yanında PTF özellikle pulmoner ve intestinal alanda doğrudan vazodilatasyon yapar (17,22).

PTF' nin bu etkileri göz önüne alınarak tasarlanan bu çalışmada, sıçanlarda sıcak su yanığı oluşturularak yanık sonrası ortaya çıkan barsak mukoza değişiklikleri ve BT'na etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Enstitüsü'nde (DETAM) yapılmıştır. Ağırlığı 180-220 gr olan 40 adet Wistar-Albino cinsi sıçan kullanılmıştır. Deneyde kullanılan tüm hayvanlar metal kafeslerde, serbest olarak, sabit çevre koşullarında, su ve standart laboratuvar yemi ile beslenerek takip edilmiştir. Yanık oluşturulan tüm sıçanlarda 100 mg/kg Ketamin HCl ile

intramuskuler olarak uygulanan anesteziyi takiben sırt derisi tüm vücut yüzeyinin yaklaşık % 35'i oranında traş edildi. Traş edilen bölgede 100°C su ile 15 sn. süre ile, epidermis ve dermisi içeren üçüncü derece yanık oluşturuldu. Yanık öncesinde, yanığa bağlı sıvı kaybını önlemek amacıyla 3 mL ringer laktat solüsyonu intraperitoneal olarak verildi. Denekler onarlı 4 gruba ayrıldı.

Grup A kontrol grubu idi. Grup B'deki deneklere yanık oluşturulmasından 24 saat sonra steril şartlarda median laparotomi yapılarak örnekler alındı. Grup C'deki deneklere yanık oluşturulduktan 30 dk. sonra, Grup D'deki deneklere ise 4 saat sonra 25 mg/kg Pentoksifillin (Trental-Türk Hoechst San. ve Tic. A.Ş.) intraperitoneal olarak verildi ve her iki grupta 24 saatin sonunda steril şartlarda median laparotomi yapılarak örnekler alındı.

Mikrobiyolojik değerlendirme; Her denekten aerob ve anaerob kültürler için MLN, dalak, kan ve barsaktan doku örnekleri alındı. Örneklerin hava ile temasını önlemek için, kaynatılarak oksijeni giderilmiş transport besiyerleri kullanıldı. Kan örnekleri BACTEC Peds Plus/F vial içinde inokülasyonu takiben BACTEC 9240 sistem (Becton Dickinson Mikrobiyolojik Sistem) de 37°C'de, 7 gün enkübe edildi. Pozitif kültürlerin eozin-methylen blue (EMB) agar ve kanlı agarda subkültürü yapıldı. Diğer örnekler ise kanlı agar ve thioglukolate broth'da kültüre edildiler. Üreme olan kültürlerdeki bakteriler standart mikrobiyolojik yöntemlerle belilendiler. Her grupta MLN, dalak ve kandaki üremeler translokasyon olarak değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme; İleoçekal valvden yaklaşık 2 cm uzaklıktan alınan 1 cm uzunluğundaki ileum segmenti % 4'lük tamponlu formaldehit ile oda ısısında fikse edildi, rutin uygulanan metodlar ile hazırlanan parafin bloklardan alınan 3-5 mikronluk kesitler Hematoksilin-Eozin boyası ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi. Barsak mukoza villus yapısındaki değişiklikler 1'den 4'e kadar evrelendi (21).

Barsak mukoza villüs yapısındaki değişiklikleri gösteren evrelere 1'den 4'e kadar puan verilerek, her gruptaki evreleme puanı ile o evredeki denek sayısı çarpıldı ve histolojik skoru bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Barsak mukoza villüs yapısındaki değişikliklerin evrelendirilmesi.

Evre	Puan	Yapısal Değişiklikler
1	1	Normal mukoza villüs yapısı
2	2	Villüslerde hafif küntleşme, kısalma ve ödem
3	3	Villüslerde belirgin basıklaşma ve kısalma
4	4	Belirgin villüs düzensizliği, lenf foliküllerinde hiperplazi

İstatistiksel değerlendirmede; gruplardaki bakteri üremeleri ve gruplar arasındaki ilişkiler log-olabilirlik oran (Likelihood ratio) istatistiği ile araştırılmıştır. P değerinin 0.01'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Histopatolojik değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığını araştırmak için Kruskal-Wallis testi, hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için Dunn testi uygulanmış p<0.01 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Makroskopik olarak yanık grubunda (Grup B) barsak renginin normale göre soluk ve mat olduğu, barsak duvarının incelendiği ve barsaklarda dilatasyon olduğu görüldü. Diğer gruplarda barsaklarda makroskopik olarak normalden farklılık saptanmadı.

Mikrobiyolojik inceleme için alınan kültürlerin sonuçları değerlendirildiğinde, B grubundaki (yanık

grubu) tüm deneklerde bakteri üremeleri tespit edildi. Buna karşın özellikle yanık sonrası 4. saatte PTF verilen D grubunda kanda üreme olmazken, iki denekte MLN, üç denekte dalak, 8 denekte barsakta üreme saptandı (Tablo 2).

Grup B ile grup C karşılaştırıldığında yalnızca kandaki üremelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.01). Buna karşın B grubu ile D grubu karşılaştırıldığında kan, MLN ve dalaktaki üremeler açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu saptandı (p<0.01). Tablo 3'de üreyen bakteri cinslerinin gruplara göre dağılımı görülmektedir. Alınan örneklerin çoğunda birden fazla bakteri üremesi ve üreyen bakteriler içinde E.coli ve enterokokların en çok üreyen bakteriler olduğu saptanmıştır.

Mukoza villüs yapısındaki değişiklikler değerlendirildiğinde, yanık grubunda normal mukoza villüs

Tablo 2. Kültürde üreme olan hayvan sayılarının gruplara göre dağılımı.

Gruplar	Kan	MLN	Dalak	Barsak
Grup A	0/10	2/10	1/10	8/10
Grup B	10/10	10/10	10/10	10/10
Grup C	1/10*	10/10	10/10	10/10
Grup D	0/10*	2/10*	3/10*	8/10

*B grubu ile karşılaştırıldığında p<0.01

Tablo 3. Alınan örneklerde üreyen bakteri cinslerinin gruplara göre dağılımı.

Gruplar	Kan	MLN	Dalak	Barsak
Grup A	Üreme yok	E.coli Enterokok Staf. aureus	Staf. aureus	E. coli Enterokok Staf. aureus B. fragilis
Grup B	E. coli Enterokok Staf. aureus Clostridium	E. coli Enterokok Staf. aureus Clostridium Proteus mirabilis Peptosreptokok	E. coli Enterokok Staf. aureus Clostridium Proteus mirabilis Peptosreptokok	E. coli Enterokok Staf. aureus Clostridium Proteus mirabilis Peptosreptokok
Grup C	Enterokok	E. coli Enterokok Staf. aureus	E. coli Enterokok Clostridium Staf. aureus	E. coli Enterokok Staf. aureus Clostridium Peptosreptokok
Grup D	Üreme yok	Staf. aureus	Staf. aureus	E. coli Proteus mirabilis Staf. aureus Peptosreptokok

Tablo 4. Mukoza villüs yapısında değişiklik ortaya çıkan hayvan sayıları ve toplam histolojik skorun gruplara göre dağılımı.

Evre/Puan	Grup A (n=10)	Grup B (n=10)	Grup C (n=10)	Grup D (n=10)
1	10	0	3	8
2	0	5	6	2
3	0	3	1	0
4	0	2	0	0
Skor (n x puan)	10	27*	18*	12

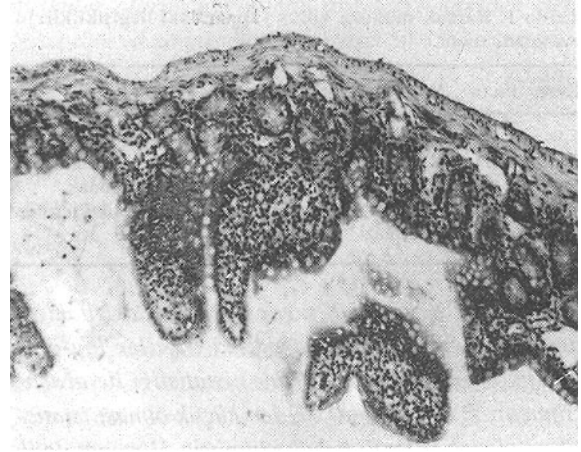
*A grubu ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$

yapısına hiç rastlanmazken, grup C'de 3, grup D'de ise sekiz denekte normal mukoza villüs yapısı gözlemlendi. Yanık sonrasında mukozada ortaya çıkan değişiklikler villüslerde kısalma, küntleşme, villüs uçlarında epitelial açılma ve lenfosit infiltrasyonu şeklindeydi (Resim 1,2).

Mukoza villüs yapısında değişiklik ortaya çıkan denek sayıları, bu değişikliklerin evrelemesi ve gruplara göre dağılımı ile toplam histolojik skorun gruplara göre dağılımı tabloda topluca görülmektedir (Tablo 4).



Resim 1. Yanık grubuna ait barsak örneğinde mukozal villüslerde kısalma, küntleşme ve kalınlaşma ile birlikte lenfosit infiltrasyonu, villüs açıklarında subepitelial açılma görülmektedir (H.EX125).



Resim 2. Yanık grubunda barsak duvarında incelme, mukozal villüslerde düzleşme ve lenfosit infiltrasyonu görülmektedir (H.EX125).

Kontrol grubu ile yanık grubu mukoza villüs yapısında ortaya çıkan değişiklikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p < 0.01$). Yine A grubu ile geç tedavi grubu olan D grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.01$). Fakat yanık grubu olan B grubu ile tedavi grupları olan C ve D gruplarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 4).

Tartışma

Yanık sonrasında mortalitenin en önemli nedeninin sepsis olduğu bilinmektedir. Yanık hastalarında sepsis kaynağı olarak gastrointestinal sistem dikkat çekmiştir. Deitch ve ark. yanık sonrasında canlı bakterilerin MLN ve daha ötesine geçtiğini göstermiştir (10). Daha sonra bu konuda devam eden çalışmalarla yanık hastalarında sepsisin ana kaynağının gastrointestinal sistem olabileceği anlaşılmıştır (13,18). Bu çalışmada da yanık sonrasında MLN, dalak ve kanda barsak kökenli bakteriler tespit edilmiştir. Bu bulgular, yanık sonrasında görülen sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gibi klinik durumların kaynağı olarak gastrointestinal sistemin olabileceğini desteklemektedir.

Barsak lümeni içerisinde bulunan canlı bakterilerin ve bakteri ürünlerinin barsak duvarını geçerek mezenter lenf nodları, kan dolaşımı ve diğer dokulara yayılmasına bakteriyel translokasyon denir

(2,3,9,12). Barsak mukozasının devamlılığı, normal barsak florası ve peristaltizmi, gerek barsaktaki lokal immünite, gerekse sistemik immünite bakteriyel translokasyonun önlenmesinde etkili faktörlerdir. Bu faktörlerin bozulması bakteriyel translokasyonu için kolaylaştırıcı rol oynarlar (1,12,13,19). Bununla birlikte mide asiditesinin de bakteriyel koloizasyonda ve beraberinde BT ile yakın ilişkisi vardır. Avanoğlu ve ark. H-2 reseptör blokerlerinin mide pH'nı arttırdığını ve bakteriyel translokasyona neden olduğunu deneysel olarak göstermişlerdir (4). Yanık sonrasında kısa süre içerisinde özellikle splanknik sahadaki kan akımının önemli ölçüde azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir (21). Yanığı takiben azalan splanknik kan akımı iskemi dolayısıyla hipoksiye neden olur. Hücresel düzeyde ortaya çıkan mediatörler, lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikallerinin etkileşimi ile mukozal lezyonlar belirir (8,13). Hipoksi sonucu barsak mukoza bariyerinin bozulması, mukoza hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların çözülmesi, mukus yapısının bozulması bakteriyel translokasyonunun oluşumunda en önemli hazırlayıcı fizyopatolojik değişiklikler olarak görülmektedir. Son yıllarda intestinal mukozanın bütünlüğünün korunmasında nitrik oksit (NO) rolü tanımlanmıştır. Yanık sonrasında intestinal mukoza hücrelerinde "inducible" nitrik oksit sentaz (iNOS) enziminde artış olduğu ve buna bağlı olarak oluşan peroksinitrit gibi potent oksidan ürünlerin mukoza hücrelerinde hasara neden olup BT oluştuğu ve iNOS enziminin inhibe edilmesiyle BT'nun önlenildiği gösterilmiştir (7).

Deneysel olarak yanık oluşumundan 6 saat sonra makromoleküllerin barsak duvarından geçişi gösterilmiştir (6). Deneysel yanık oluşturulan hayvanlarda 1. günde MLN'da mikroorganizmalar tespit edilirken (13), benzer bir çalışmada yanık oluşumundan yedi saat sonra sıçanların barsak duvarından ve MLN'dan *Pseudomonas* cinsi bakteri üremeleri saptanmıştır (18). Bu bulgular yanık ile başlayıp sepsise kadar gidebilen BT sürecinin erken dönemde başladığını göstermektedir. Bu bilgileri temel alarak çalışmamızda PTF'ni yanık sonrası erken dönemde uyguladık ve yanık sonrası 24. saatte aldığımız kültürlerde tüm hayvanlarda barsak kaynaklı bakterilerin ürediğini saptadık.

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda oluşturulan

bakteriyel translokasyonu modellerinde en sık izole edilen mikroorganizmaların, *E. coli*, enterokok, stafilokok olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da yanık sonrası ortaya çıkan bakteriyel translokasyonda *E. coli* ve enterokok en fazla üreyen mikroorganizmalardır.

Metilksantin türevi olan ve fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etkisini gösteren PTF, özellikle eritrosit deformabilitesini artırarak, lökosit ve trombositlerin endotele yapışmasını engelleyerek mikrovasküler alandaki kan dolaşımını artırır. PTF bu özelliklerinden dolayı klinikte periferik ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Sepsis oluşturulan hayvanlarda PTF'nin hücre membranını istirahat potansiyelini düzelttiği, hücre membranındaki Na-K ATP az'ın aktivitesini artırarak hücre ölümüne neden olan iyon değişikliğini engellediği ve hücre membran stabilizasyonu sağladığı gösterilmiştir (16,17).

Deneysel olarak oluşturulmuş sepsis esnasında incebarsak mukozasında mikrovasküler dolaşımın bozulduğu ve iskemi oluştuğu tespit edilmiş, bu durumun PTF ile anlamlı derecede düzeldiği gösterilmiştir. Araştırmacılar PTF'nin bilinen etkilerine ilaveten özellikle splanknik sahada direk vazodilatasyon etkisi olabileceğini ileri sürmektedirler (20).

Udossin ve arkadaşları sıçanların ince barsağında ortaya çıkan iskemi reperfüzyon hasarını PTF ile anlamlı derecede önlediklerini bildirmişlerdir (22). Bir çok deneysel ve klinik çalışmada da kanıtlandığı gibi PTF özellikle mikrovasküler alanda dolaşımı arttırıcı ve antiinflamatuvar etkisi olan bir ajandır. Çalışmamızda özellikle yanık oluşturulduktan 4 saat sonra PTF verilen grupta (grup D) alınan kültür örneklerinde, yanık grubuna (grup B) ve yanık sonrası 30. dk. da PTF verilen gruba (grup C) göre bakteriyel translokasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.01$). Barsak mukoza villüs yapısındaki değişikliklerde, 4. saatte PTF verilen grupta daha belirgin olmak üzere her iki grupta da yanık grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Bu bulgular bakteriyel translokasyonu için alınan kültür örneklerindeki üremelerle korelasyon göstermekteydi.

Sonuç olarak gerek bakteriyel translokasyon, gerekse mukoza villüs yapısındaki değişiklikler 4. saatte PTF verilen grupta yanık grubuna ve 30. dk'da PTF verilen gruba göre anlamlı şekilde azalmıştı.

Biz çalışmamızdan çıkan sonuçların, önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi PTF'nin mikrovasküler alanda dolaşımı arttırması, splanknik sahada vasodilatasyon yapması ve antiinflatuar etkileri ile barsak mukoza bütünlüğünün korunmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Daha önce yapılan çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonuçlarından hareketle, yanık hastalarında gastrointestinal sistemden bakteri translokasyonunu ve neden olabileceği septik komplikasyonları özellikle yanıktan sonraki erken dönemde PTF kullanımının azaltabileceğini düşünmekteyiz

Kaynaklar

- Alexander JW, Boyce S, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL: The process of microbial translocation. *Ann Surg* 212:496, 1990
- Alexander JW, Gianotti L, Pyles T, et al: Distribution and survival of bacterial translocation after thermal injury and sepsis. *Ann Surg* 213:558, 1991
- Alverdy JC, Aoyo E, Moss G: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 104:185, 1988
- Avanoğlu A, Herek Ö, Ulman İ, et al: Effects of H-2 receptor blocking agents on bacterial translocation in burn injury. *Eur J Pediatr Surg* 7:278, 1997
- Barber AE, Jones WG, Minei JP, et al: Bacterial overgrowth and intestinal atrophy in the etiology of gut barrier failure in the rat. *Am J Surg* 161:300, 1991
- Carter EA, Tompkins RG, Schiffin E, Burke JF: Cutaneous thermal injury alters macromolecular permeability of rat small intestine. *Surgery* 107:335, 1990
- Chen LW, Hsu CM, Wang JS, et al: Specific inhibition of iNOS decreases the intestinal mucosal peroxynitrite level and improves the barrier function after thermal injury. *Burns* 24:699, 1998
- Chiu CJ, Mc Ardle AH, Brown R, Scott H: İntestinal mucosal lesion in flow states. *Arch Surg* 101:478, 1970
- Dasco CC, Luterman A, Currari PW: Systemic antibiotic treatment in burned patients. *Surgical Clinics of North America* 67:57, 1987
- Deitch EA, Berg R, Specian R: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 122:185, 1987
- Fonkalsund EW, Krumel T.M: Bacterial translocation: The gut as a mucosal barrier Ed. Fonkalsund EW. *Infections and immunologic disorders in pediatric surgery*. 1993, s:53
- Gardiner KR, Erwin PJ, Anderson NH, et al: Colonic bacteria and bacterial translocation in experimental colitis. *Br J Surg* 80:512, 1993
- Jones WG, Minei JP, Barber AE, et al: Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg* 211:399, 1990
- Jones WG, Barber AE, Minei JP, et al: Differential pathophysiology of bacterial translocation after thermal injury and sepsis. *Ann Surg* 214:24, 1991
- Mollit DL, Pavlos ND: Alterations of red cell deformability and whole blood viscosity in the neonate. *J Pediatr Surg* 26:572, 1991
- Refsum SE, Norwood W, Rowlands BJ, Boston VE: Pentoxifylline improves resting membran potential in sepsis. *J Pediatr Surg* 28:1144, 1993
- Refsum SE, Rowlands BJ, Boston VE: Pentoxifylline improves intracellular electrolytes in sepsis. *J Pediatr Surg* 29:801, 1994
- Saadia R, Schein M, Mac Farlane C, Baffard KD: Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg* 77:487, 1990
- Salman FT, Buyruk MN, Gürler N, Çelik A: The effect of surgical trauma on the bacterial translocation from the gut. *J Pediatr Surg* 27:802, 1992
- Steeb GD, Wilson MA, Garrison RN: Pentoxifylline preserves small intestine microvascular blood flow during bacteremia. *Surgery* 112:756, 1992
- Tokyay R, Zeigler ST, Traber DL, Stothert JC, et al: Postburn gastrointestinal vasoconstriction increases bacterial and endotoxin translocation. *J Appl Physiol* 74:1521, 1993
- Udassin R, Vromen A, Seros D, Haskel Y: Pentoxifylline attenuates ischemia reperfusion injury to the small intestine in the rat. *Pediatr Surg Int* 11:329, 1996
- Waage A, Sorensen M, Stordal B: Differential effect of pentoxifylline on tumor necrosis factor and interleukin 6 production. *Lancet* 335:543, 1994