

YOĞUN BAKIMDA BARSAK KAYNAKLI İNFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ

Kubilay DEMİRAĞ

Barsaklar nütrientlerin emiliminde ve vücudun homeostazının sağlanmasında önemli fonksiyonlara sahiptir. Erişkinde ince barsak 2 milyon cm^2 'lik emici yüzey alanına sahiptir ve bu alan bir tenis kortunun alanına eşdeğerdir. İnsan dışkısında 500'den fazla mikroorganizma türü vardır ve mikroorganizma sayısı 1 g dışkıda 10^{12} mikroorganizmaya kadar çıkabilir. Anaerob/aerob mikroorganizma oranı yaklaşık olarak 100-1000/1'dir. Aynı zamanda barsaklar önemli miktarda lenfoid doku içerirler. Lenfoid doku miktarı dalak lenfoid dokusuna eşdeğerdir. Barsağın müköz tabakasındaki hücre replikasyonu kemik iliğinde ki replikasyon kadar fazladır ve günde 17 milyar hücre barsak lümenine dökülür.

Mikrobiyal Translokasyon

Bu kadar önemli fonksiyonlara sahip olan barsağın diğer bir önemli özelliği de mikroorganizmalara karşı bariyer görevi üstlenmesidir. Barsak içerisinde yer alan potansiyel olarak patojenik Gram negatif bakteriler ve bunların endotoksinleri normalde insanı öldürebilecek kapasiteye sahiptir. Barsağın sağladığı bariyer fonksiyonu sayesinde vücut bu patojenlerden korunur. Bariyer sisteminin 4 komponenti vardır;

- 1) Doğal mikrobiyal flora,
- 2) Barsağın mekanik özellikleri,
- 3) İmmün sistem,
- 4) Barsak-karaciğer aksı.

Doğal mikrobiyal florayı anaerobik bakteriler oluşturur ve epitel hücrelerinin hemen yanında yer alırlar. Anaerobik bakteriler potansiyel patojenlerin epitele tutunmalarını engellerler. Bu işleve "kolonizasyona direnç" adı verilmiştir (2). Doğal mikrobiyal floranın uzun süreli geniş spektruma sahip antibiyotik kullanımıyla değişmesi mikrobiyal translokasyonu kolaylaştıracaktır. Müköz tabaka anaerob bakterilerin epitel yakınında yerleşmeleri için optimum koşulları sağlamaktadır. Aynı zamanda içerdiği sekretuar IgA, bakteri hücre duvarındaki antijenlere bağlanarak bakterinin epitele tutunmasını engeller. Bilier obstrüksiyon veya total parenteral nütrisyon nedeniyle safra akışının kesilmesi müköz tabakadaki sekretuar IgA miktarını azaltmaktadır. Barsağın peristaltik hareketleri de stazı önleyerek bakterilerin epitele tutunmalarını engelleyen bir faktördür. Ayrıca dezmozomlar sayesinde birbirlerine sıkıca bağlı olan epitel hücreleri de mekanik bir bariyer oluştururlar. Barsak iskemisi bu mekanik bariyer özelliğini etkileyebilir.

Barsaktaki immün sistem "barsakla ilgili lenfoid doku" (gut-associated lymphoid tissue-GALT) olarak adlandırılır ve epitel hücreleri arasındaki lamina propriadaki lenfositlerden, Peyer plaklarından ve mezenterik lenf nodlarından oluşur. İmmün sistemin elemanları, mikroorganizmaları ve bunların ürünlerini elimine ederek ve karaciğere ve sistemik dolaşıma geçişlerini engelleyerek işlev görürler. Kritik hastalardaki immünosupresyon bu elemanların işlevini etkilemektedir. Barsak-karaciğer aksı da safra tuzlarının barsak lümeninde endotoksini bağlamasıyla endotoksin translokasyonunu engeller. Hepatik disfonksiyon ve safra yollarında obstrüksiyon dolaşıma fazla miktarda endotoksin geçişine neden olabilir.

Mikrobiyal translokasyon (MT) terimi, mikroorganizmaların ve bunların ürünlerinin barsak lümeninden transeptilyal olarak ekstralümenal bölgelere geçişini ifade eder (1). Barsak bariyerinden bakterilerin geçişine ait ilk çalışmalara 19.yy. sonunda ve 20.yy. başında rastlanmaktadır. İlk kez 1928 yılında Arnold ve ark. duodenumdan lenfatiklere translokasyon olduğunu göstermişlerdir (1). Fine ve ark. da 1950'li yıllarda yaptıkları çalışmalarda geridönüşümsüz şok ve sepsis etiyojisinde barsaktan bakteri ve endotoksin translokasyonunun rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (15). Bakteriyal translokasyon terimi ise ilk kez 1966 yılında Wolochow ve ark. (23) tarafından kullanılmıştır. Başlangıçta bu görüşleri yaygın olarak kabul edilmemişse de son 10 yılda translokasyon konusunda oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda sepsis, yanıklar, majör travma ve hemorajik şokta translokasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (2).

MT oluşumunu kolaylaştıran faktörler;

- 1) Lümendeki patojenik mikrobiyal dansitede artış (antibiyoterapi, elemental diyet, TPN),
- 2) Epitelin hasarlanması (radyasyon, sitotoksik ilaçlar, CMV enfeksiyonu, barsak obstrüksiyonu, serbest oksijen radikalleri),
- 3) Azalmış kan akımı ve oksijen sunumu (hemorajik şok, yanıklar, endotoksin uygulanması, mezenterik oklüzyon, jeneralize hipoksi),
- 4) İmmüno-supressif ajanlar (yüksek doz kortikosteroidler).

Bu durumlarda mikroorganizmalar ve ürünlerinin epitel bariyerini 3 yolla geçtiği düşünülmektedir;

- 1) Makrofajlar aracılığıyla (barsak antijenlerinin uzaklaştırıldığı yol),
- 2) Direkt olarak epitel hücreleri aracılığıyla (transsellüler; klasik translokasyon),
- 3) Epiteldeki ülserasyonlar aracılığıyla (parasellüler).

Mikroorganizmalar bariyeri geçtikten sonra sistemik dolaşıma lenfatik sistem veya portal sistem yoluyla katılabilirler. Bunlardan lenfatik yol MT için daha fazla kabul edilmektedir (13).

Sepsis ve multiple organ yetmezliğinde herhangi bir enfeksiyon odağı belirlenmemiş olmasına rağmen enterik bakterilerle baktereminin belirlenmesi patogeneizde MT'un rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Septik odak belirlenmeden baktereminin gözlenmesi "barsak orijinli septik durumlar" terimini gündeme getirmiştir (3). MT konusunda insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır ve sonuçlar çelişkilidir.

MT'un belirlenmesi için iki yöntem kullanılmaktadır;

- 1) Baktereminin, endotoksemisinin veya organlarda bakteri varlığının belirlenmesi,
- 2) Potansiyel olarak transloke olmuş bakteri ve endotoksine terapötik yaklaşımla sekonder organ disfonksiyonunun engellendiğinin gösterilmesi.

Pozitif kan kültürleriyle MT'un belirlenmesi zordur, zira yalnız vücudun defansından kaçabilen canlı bakteriler kültürde üretilebilir. Endotoksinin belirlenmesi de hızlı klirens ve hassas olmayan yöntemler nedeniyle her zaman olası değildir. Bu nedenle MT'un belirlenmesinde yanlış-negatif sonuçların elde edilme olasılığı yüksektir. Spesifik bakteriyal enzimlerin ölçülmesi veya elektron mikroskopinin kullanılmasının MT insidansını daha doğru olarak göstereceği ileri sürülmüştür.

Hayvan deneylerinde MT ile mortalite ve septik komplikasyonların ilişkisi gösterilmişse de insanlarda MT'un patofizyolojik önemi henüz kesinleşmemiştir. Burada ilginç olan nokta hayvan ve insan deneylerinin sonuçları arasındaki uyumsuzluğun, bakteri veya endotoksinin portal dolaşıma geçmeden sistemik inflamatuvar yanıt oluşturmasıyla açıklanmaya çalışılmasıdır (13). Barsakların hemorajik şokta sitokin ürettiği ve portal dolaşımda bakteri veya endotoksin belirlenirse de sitokin salınımının olduğu gösterilmiştir (7). Bu

nedenle MT'un patofizyolojik öneminin anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

MT'un Engellenmesinde Terapötik Yaklaşımlar

Barsak Duvarı Hasarının ve Permeabilite Artışının Önlenmesi

Splanknik Perfüzyonun Artırılması: Yeterli sıvı resüsitasyonu ve hemodinamik stabilitenin sağlanması çok önemlidir. Bu konuda diğer çalışmalar iki potent vazokonstriktör olan tromboksan A2 ve anjiotensin II'nin etkilerinin önlenmesi hakkında yapılmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde yanıklı hayvanlara uygulanan tromboksan A2 reseptör blokleri ve ACE inhibitörü MT'da belirgin azalma sağlamışlardır (15).

Ksantin Oksidaz İnhibisyonu: Deitch ve ark. (6) sıçanlara uyguladıkları şok modelinde, allopürinol ile ksantin oksidaz aktivitesinin engellenmesiyle ve oksijen serbest radikal oluşumunun azalmasıyla mukozal hasarlanmanın önlendiğini göstermişlerdir.

Nitrik Oksit: Barsak iskemi-reperfüzyon modellerinde nitroprussid gibi NO-donorleriyle mukozal bütünlüğü korunurken NO-sentaz inhibitörleri mukozal permeabiliteyi artırmıştır (14).

Metabolik Destek: TPN uygulanmasıyla barsak bütünlüğünün bozulduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle mümkün olduğunca erken enteral nütrisyon uygulanması kabul edilmektedir. Ayrıca glutamin hem enteral, hem de parenteral olarak uygulandığında barsak bütünlüğünü korumuştur (1).

İntravasküler Terapötik Girişimler

Lipopolisakkarit Nötralizasyonu: Endotoksin antiserumu ve anti-lipopolisakkarit anti-koru uygulanan hayvanlarda hem endotoksemi, hem de MT engellenmiştir (15).

İnflamatuar Mediatorler: Anti-TNF antikoru ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir.

Intraluminal Terapötik Yaklaşımlar

Peristaltizmin Artırılması-Fiber Uygulanması: Bakterinin barsak mukozası ile temas halinde olduğu sürenin azaltılması ve bakterinin mukozaya invazyonunun engellenmesi amacıyla peristaltizmin devamının sağlanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Ratlarda fiber içeren diyetle beslenme MT'ü belirgin derecede azaltmıştır (18). Direkt mekanik etki yanında, fiberin mikrofloranın normal ekolojik dengesinin korunmasında rol oynadığı ve fiber yıkım ürünlerinin enterositlerin çoğalmasına yardımcı olduğu gösterilmiştir (15).

Epitel Yüzeyine Bakterinin Bağlanması Engellenmesi: Mukozal yüzeydeki B-hücrelerinin ürettiği sekretuar IgA, bakterileri bağlayarak epitelial hücrelere invazyonu engellemektedir (21).

Lipopolisakkarit Nötralizasyonu: Lümen içerisindeki endotoksinin nötralizasyonu endotoksin translokasyonunu ve proinflamatuar kaskadların indüksiyonunu engelleyebilir. Safra asitlerinin, laktoferrin ve laktulozun anti-endotoksin etki göstererek translokasyonu engellediğine ait çalışmalar vardır (15).

Bakteriyal Eliminasyon-Selektif Digestif Dekontaminasyon (SDD)

Sistemik infeksiyona yol açan faktörün MT olduğu görüşü kabul edilirse en akılcı yaklaşımın barsak lümenindeki bakterilerin sayısının azaltılması olacağı düşünülebilir. Burada "selektif" terimi oldukça önemlidir. Nonpatojenik anaeroblar MT'a karşı koruyucu olduğundan bu bakteriler korunarak dekontaminasyon uygulanmalıdır.

Yoğun bakım hastalarında kolonizasyona direnç mekanizmalarının çoğu etkilenmiştir. Bilinç kaybı normal yutma ve öksürme mekanizmalarını bozarken TPN gibi faktörler mukozal atrofisine neden olmaktadır. Ayrıca endotrakeal tüpler trakeal mukozayı hasarlayarak

bakterilerin yayılımını kolaylaştırmaktadır. Stres ülser profilaksisi için antasitlerin kullanımı gastrik pH'ı artırmaktadır. Yine yoğun bakım hastalarında yaygın olarak kullanılan antibiyotikler normal mikrobiyal florayı bozmaktadır.

SDD ile topikal olarak uygulanan nonabsorbable antibiyotikler ile orofarenks ve üst gastrointestinal bölgedeki potansiyel olarak patojenik olan mikroorganizmaların bastırılması amaçlanmaktadır. Bu baskılama ile yoğun bakımda infeksiyonun ve mortalitenin azaltılabileceği ileri sürülmüştür.

SDD ilk kez granülositopenik hastalarda denenmiştir (8). Yoğun bakım hastalarında kullanımı ise Stoutenbeek ve arkadaşları (19) ile başlamıştır. Beş günden fazla mekanik ventilasyon desteğinde olan travma hastalarında non-absorbable olan polimiksin E, tobramisin ve amfoterisin B ile orofarenks ve barsaklardan aerobik Gram negatif bakteriler ve mantarları elimine etmeye çalışmışlardır. Orofarenksteki kolonizasyonda, total infeksiyon ve solunum yolları infeksiyon oranlarında azalma belirlenmişse de mortalite üzerinde olumlu etkisi bildirilmemiştir. Kontrol grubu olmadığı için çalışmanın sonuçları çelişkili olarak kabul edilmiştir.

Daha sonraki yıllarda yoğun bakım hastalarında SDD'un etkinliğinin araştırıldığı 40'dan fazla araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı randomize, bir kısmı randomize değildir. Bazıları özel hasta grupları üzerinde gerçekleştirilmiştir (multiple travma, karaciğer transplantasyonu, yanıklar gibi). Bazılarında kontrol grubu yokken, bazılarında krosover olarak kontrol grubu oluşturulmuştur. Antibiyotik protokollerinde de oldukça fazla değişkenlik gözlenmektedir. Polimiksin, tobramisin ve amfoterisin B'nin sistemik sefotaksim profilaksisiyle birleştirilmesi en sık kullanılan rejimlerdir. Bunların dışında neomisin, nalidiksik asit, gentamisin ve norfloksasine de rastlanmaktadır. Sistemik antibiyotik olarak da sefazolin, seftazidim, seftriakson, sefuroksim ve sefotaksim değişen dozlarda kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda da sistemik antibiyotik profilaksisi uygulanmamıştır. Hem optimal antibiyotik protokolü, hem de sistemik antibiyotik kullanımının yararı henüz belirlenmemiştir.

Bazı çalışmalara yoğun bakıma yatırılan tüm hastalar dahil edilirken, diğerlerine en az 3-5 gün yoğun bakımda kalan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma başlangıcında primer infeksiyonu olan hastalar da yalnız bir çalışmada kapsam dışı bırakılmıştır (5).

Çalışmaların çoğunun amacı SDD'un bakteriyel kolonizasyon ve nosokomiyal infeksiyonların (özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarının) önlenmesindeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Solunum yolu infeksiyonu tanısı yalnız 7 çalışmada korunmuş kateter örnekleri ile doğrulanmış, diğerlerinde ise klinik ve radyolojik değerlendirme ile trakeal aspirat kültürleri kullanılmıştır.

Tüm çalışmalarda SDD, orofarenks ve trakeada Gram negatif bakteri kolonizasyonunu 48 saat içerisinde azaltmıştır. Rektal dekontaminasyon ise ancak 10-12 günde gözlenmiştir ve kolonizasyon oranı %20'nin altına düşmemiştir.

Çalışmaların kontrol gruplarındaki solunum yolu infeksiyonu oranlarında da belirgin farklılıklar gözlenmektedir (%8-%100 arasında). Dolayısıyla kontrol grubunda infeksiyon oranı yüksek olan çalışmalarda SDD etkin bulunurken diğerlerinde bu etki daha az olarak belirlenmiştir. İnfeksiyon oranındaki azalmaya temel olarak alt solunum yolu infeksiyonları katkıda bulunmuştur.

SDD nosokomiyal infeksiyon insidansını ve parenteral antibiyotik gereksinimini azaltmakla birlikte yalnızca 3 çalışmada yoğun bakımda kalış sürelerinde ve mekanik ventilasyon sürelerinde azalmaya yol açmıştır (4,5,20). Maliyet analizlerinde de sistemik antibiyotik gereksinimindeki azalmaya rağmen SDD'un getirdiği ekstra maliyetin ön plana çıktığı gösterilmiştir (16).

Yalnız 6 çalışmada mortaliteyi azalttığı belirlenmiştir. Bu çalışmaların 3'ü randomize değildir. Yine 3'ünde mortalitedeki azalmanın enfeksiyona bağlı olan ölümlerdeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir.

Bugüne kadar SDD ile ilgili randomize çalışmaları konu alan 4 kapsamlı meta-analiz yayınlanmıştır (9,10,17,22). Hepsinde SDD ile solunum yolu enfeksiyonu insidansında belirgin azalma belirlenmiştir. Ancak analiz edilen araştırmalar incelendiğinde sistematik metodoloji farkları olduğu gözlenmiştir (özellikle pnömoni tanımında). Solunum yolu enfeksiyonu kriterleri daha kesin olduğunda ve kontrol grubunda mortalite oranı %20'nin altında olduğunda çalışma sonuçlarının daha güvenilir olduğu belirlenmiştir.

Mortalite üzerinde ise SDD'un belirgin etkinliği olmadığı saptanmıştır. Rölatif riskler arasında en büyük fark sistemik antibiyotiklerin kullanıldığı ve kullanılmadığı çalışmalar arasında belirlenmiştir. Sistemik antibiyotiklerin erken verilmesinin mortalite üzerinde en fazla etkili olduğu düşünülmüştür.

SDD'un uzun vadedeki yan etkileri de önemlidir. Başlangıçta yapılan çalışmalarda belirlenmese de, daha sonra yapılan çalışmalar SDD'un yoğun bakımdaki ekolojik dengeyi bozduğunu ve antibiyotiklere direnç gelişimine neden olduğunu göstermiştir (11,12). Örneğin tobramisin ve sefotaksime dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter* spp. enfeksiyonlarında, metisiline dirençli *S.aureus* enfeksiyonlarında ve Gram pozitif bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda artış belirlenmiştir.

SDD, enfeksiyon oranını (özellikle alt solunum yolu enfeksiyonları) azaltmaktadır ancak bu azalma özellikle kontrol gruplarında yüksek enfeksiyon oranı olan çalışmalarda gözlenmiştir. Mortalitede ise anlamlı fark belirlenmemiş, yalnız yüksek enfeksiyon oranı saptanan bazı çalışmalarda enfeksiyona bağlı ölüm insidansının azaldığı gösterilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarındaki azalmaya rağmen mortalitede azalma belirlenmemesine çeşitli açıklamalar getirilmeye çalışılmıştır. Öncelikle korunmasız trakeal aspirat alımı sırasında kontaminasyon olabileceğinden, pnömoni tanısının normalden fazla olarak belirlenebileceği, böylelikle SDD ile orofarenjeal kolonizasyondaki azalmanın yanlış yüksek olarak yorumlanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca SDD'un etkinliğiyle ilgili araştırmaların yalnız enfeksiyona bağlı ölümler incelenerek yapıldığında daha iyi sonuçlar elde edilebileceği ileri sürülmüştür. Son bir görüş ise enfeksiyonlar ile mortalite arasında bir ilişki olmadığıdır. Bu görüşe göre yoğun bakımdaki hastalar enfeksiyon nedeniyle değil enfeksiyonla birlikte ölmektedirler (13).

Sonuç olarak, SDD ile ilgili çalışmaların kurgu ve metodlarında belirgin farklılıklar gözlenmekle birlikte SDD'un nosokomiyal kolonizasyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı belirlenmiştir. Mortalite, maliyet, yoğun bakımda kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi içinse prospektif, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu savunulmuştur. Bakteriyal direnç gelişimi ve Gram pozitif enfeksiyonlarda artışa yol açtığına dair ciddi kuşkular vardır. Bu nedenle kar/zarar analizi yapıldığında yoğun bakım hastalarında rutin kullanımının önerilemeyeceği, ancak homojen subpopülasyonların daha fazla yarar görebileceği belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Alexander JW: Barrier function of the intestine: Role of immunonutrition, "Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*" kitabında s. 676, Springer-Verlag, New York (1995).
- 2- Biffi WL, Moore EE: Role of the gut in multiple organ failure, "Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds): *Textbook of Critical Care*, 4.baskı" kitabında s. 1627, W.B. Saunders Company, Philadelphia (2000).
- 3- Border JR, Hassett J, LaDuca J, Seibel R, Steinberg S, Mills B, Losi P, Border D: The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS - 40) in the ICU, *Ann Surg* 206:427 (1987).
- 4- Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, Wells CL, Konstantinides NN, Lehmann SL, Mann HJ: Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients, *Arch Surg* 127:163 (1992).
- 5- Cockerill FR, Muller SR, Anhalt JP, Marsh HM, Farnell MB, Mucha P, Gillespie DJ, Ilstrup DM, Larson-Keller JJ, Thompson RL: Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract, *Ann Intern Med* 117:545 (1992).
- 6- Deitch EA, Bridges W, Baker J, Ma JW, Ma L, Grisham MB, Granger DN, Specian RD, Berg R: Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation, *Surgery* 104:191 (1988).
- 7- Deitch EA, Xu D, Franko L, Ayala A, Chaudry IH: Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock, *Shock* 1:141 (1994).
- 8- Guiot HFL, van der Meer JW, van Furth R: Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: infection prevention in patients with decreased host defence mechanism by selective elimination of potentially pathogenic bacteria, *Infect Dis* 143:644 (1981).
- 9- Heyland DK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyat GH: Selective decontamination of the digestive tract: an overview, *Chest* 105:1221 (1994).
- 10- Kollef MH: The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections; A meta-analysis, *Chest* 105:1101 (1994).
- 11- Nardi G, Valentinis U, Proietti A, De Monte A, Di Silvestre A, Muzzi R, Peressutti R, Troncon MG, Giordano F: Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheobronchial tree and antibiotic resistance. A three year study, *Intensive Care Med* 19:273 (1993).
- 12- Nau R, Ruchel R, Mergerian H, Wegener U, Winkelmann T, Prange HW: Emerge of antibiotic-resistant bacteria during selective decontamination of the digestive tract, *J Antimicrob Chemother* 25:881 (1990).
- 13- Nieuwenhuijzen GAP, Deitch EA, Goris RJA: Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome, *Eur J Surg* 162:259 (1996).
- 14- Payne D, Kubes P: Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability, *Am J Physiol* 265:189 (1993).
- 15- Redl H, Bahrami S, Schlag G: Possible therapeutic approaches to deal with bacterial/endotoxin translocation, "Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*" kitabında s. 692, Springer-Verlag, New York (1995).
- 16- Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, Villanueva R, Duran MT: Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study, *Intensive Care Med* 18:398 (1992).

- 17- Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group: Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract, *BMJ* 307:525 (1993).
- 18- Spaeth G, Specian RD, Berg RD, Deitch EA: Food without fiber promotes bacterial translocation from the gut, *Surgery* 108:240 (1990).
- 19- Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Sandstra DF: The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in trauma patients, *Intensive Care Med* 10:185 (1984).
- 20- Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Mulder PGH, Ince C, Bruining HA: Decreased mortality rate and length of hospital stay in surgical intensive care unit patients with successful decontamination of the gut, *Crit Care Med* 21:1692 (1993).
- 21- Tomasi TB: Mechanisms of immune regulation at mucosal surfaces, *Rev Infect Dis* 5 (Suppl 4): S784 (1983).
- 22- Vandenbroucke-Grauls C, Vandenbroucke J: Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory infections and mortality in the intensive care unit, *Lancet* 338:859 (1991).
- 23- Wolochow H, Hildebrand GJ, Lammanna C: Translocation of microorganisms across the intestinal wall in rats: Effect of microbial size and concentration, *J Infect Dis* 116:523 (1966).