

# CERRAHİ TIP BİLİMLERİ

## Genel Cerrahi

## Yanık ve İmmün Sistem

*Dr.N.Zafer CANTÜRK\**

*Dr.N.Zafer UTKAN\**

*Dr.N.Nuri GÖNÜLLÜ\**

*Dr.Cihan YJLDIRIR\**

Ulaşım, resusitasyon ve destekleyici tedavideki gelişmelerin sonucu ciddi şekilde yanan hastalarda erken mortalité azalmıştır. Bu gelişmelere bağlı olarak, septik komplikasyonlarla geç morbidité ve mortalité belirgin şekilde artmıştır. Yanık ölümlerinin %75-85 primer ve major nedeni olarak enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır (1-7). Çok sayıda çalışmada termal yaralanmaları takiben hem spesifik hemde nonspesifik immün fonksiyonlarda değişiklik olduğu bildirilmiştir. Bu değişiklikler nötrofil fonksiyonlarında bozulma, dolaşan inhibitör faktörlerin artması, supresör T hücre yapımı; kompleman, immünglobulinler, fibronektin ve diğer serum proteinlerinde yetmezlik ve retiküloendotelial sistemde fonksiyon bozukluğunu içermektedir (1).

Termal yaralanmalarda immün yetmezlik kavramının 1868'de Werlhelm 1876'da Avdakof, 1888'de Rydiger, 1893'de Kinjannitzin tarafından 19.yüzyıl sonlarında rapor edildiği Echinard tarafından bildirilmiştir (8). Sonraki yıllarda yanık hastalığının toksik, muhtemelen antijenik bir faktöre bağlı olduğu fikri ortaya atılmıştır. 1955'de Fedcrow ve arkadaşları, toksin ve antitoksin fenomenini sunmuş ve hiperimmün serumun yararlı etkisinin olacağını bildirmişlerdir. Bu konuda yazarların fikri iki farklı hipotez arasında bölünmüş olup Pusckar, Dolezlova ve Dinic gibi bilim adamlarının "yanık deri tarafından üretilen toksinler toksiktir ve antijeniktir" dedikleri, Koslovski ve arkadaşları ise bakteriyel toksinlerin yanık hastalığının etkeni olduğu düşüncesini kabul ettikleri Echinard tarafından bildirilmiştir (8). Bugün artık lipoprotein tabiatında yanık toksini, immünosupresif polipeptid,

prostoglandin, interferon, endotoksin ya da metabolik ve stres faktörleri gibi çok sayıda faktörün yanıkta immünodepresyona yol açtığı kabul edilmektedir (8). Son zamanlarda Ninneman ve arkadaşları serum aktif peptid varlığından söz etmişlerdir (9). Bunların ötesinde yanıklı hastaların bazılarında organa spesifik bazılarında ise nonspesifik antikorlar saptanmıştır (8,10,11). Konakçı savunma sistemi üç direnç basamağı şeklinde incelenmektedir. İlk önce mekanik bariyer sağlam deri, solunum ve gastrointestinal mukoza ile sağlanmaktadır. Daha sonra, birbirinden kesin sınırlarla ayrılamayan hatta sürekli etkileşim halindeki nonspesifik savunma sistemi ile spesifik savunma sisteminden oluşan diğer iki sistem gelmektedir.

### Yanıkta Mekanik Bariyer

Termal yaralanma mikroorganizmaların invazyonuna yol açacak şekilde deriyi tahrip etmekte ve defansın ilk kademesini ortadan kaldırmaktadır (6). Daha az oranda tahribat faringcal, nazal ve trakcal mukozada oluşur. Bunlara ek olarak intestinal mukozada da patolojik değişiklikler oluşmaktadır. Koagüle deri ve eksuda da mikroorganizmalar için ideal bir ortam yaratmaktadır. Sonuçta eskar enfeksiyon için avasküler rezervuar olarak gelişir (2).

### Nonspesifik Savunma Sistemi

Minör termal yaralanmalar dahil her türlü travma iltihabi reaksiyonlara yol açmaktadır. Lökotrienler gibi araziidonik asit metabolizması ürünleri, tromboksanlar, hiyalürinidaz, serotonin ve prostaglandin-

ler gibi mononükleer hücrelerden, yaralanan dokulardan salınan kimyasal mediatörler lokal vazodilatasyon, artmış kapiller permabilite ve polimorf nüveli lökositler ile monositlerin kemotaksisi dahil bir takım cevaplara neden olurken daha ciddi yanıklar venöz staz ve mikrovasküler tromboza yol açmaktadır (2).

Yanıkta polimorf nüveli lökositlerin doğal kemotaktik yeteneği ya normal kalmakta ya da hafifçe azalmaktaysa da, kemotaksisin ciddi şekilde süpresyonu polimorf nüveli lökositlerin ortamda olması ile ilgilidir (12-15). Kandan kaynaklanan makrofajların ve nötrofillerin fagositik aktivitesi azalmaktadır (16,17). Nötrofillerin intrasellüler öldürücü gücü değişmektedir (15,18). Nötrofil bakteriyel indeksi kullanılarak belirlenen normal nötrofil fonksiyonları artmış bakteriyemi insidansı ile ilgili bulunmuştur (19,20). Termal yaralanma sonrası, supresör makrofaj aktivitesinin aşırı uyarımı supresör T hücreleri ile makrofajların karşılıklı ilişkisine, prostaglandin üretimi ve onlarla aktivasyonuna, steroidlere, bu hücrelerin direncine ve T supresör makrofaj aktivitesinin düzeltilmesine yol açabilmektedir (2).

Termal yaralanmanın direkt etkisi ile salınan prostaglandinler ve lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerinin lenfosit cevabının süpresyonuna yol açmakta olduğu bildirilmiştir (21). PGE2 supresör T lenfositleri aktive etmektedir. Aynı yazarlar PGE2'nin monosit supresör aktivitesinin önemli bir mediatörü olduğunu saptamışlardır (2). Sonuçta, yanık yaralanmalarından sonra salınan metabolitlerden PGE'nin immün sistemin tüm fonksiyonlarını baskılayan faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (22,23). Endotoksinlerin B hücreleri için mitojenik olduğu ve direkt olarak B hücrelerinin gelişimini etkileyebildiği de gösterilmiştir (24). Potansiyel immüno-regulator ajan olarak Gram (—) bakteriyel endotoksinlerin T hücre proliferasyonu ve matürasyonunu hızlandırdığı ve conconavalin A'ya T hücre cevabını artırdığı, bunlara ek olarak T hücrelerinin, Natürel killer (NK) hücrelerinin ve makrofajların sitotoksitesini etkilediği bildirilmiştir (25).

Kompleman sistemi antibakteriyel savunma, virusların nötralizasyonu, vasküler permeabilitede değişiklikler, lökosit kemotaksisi ve opsonizasyonunda çok önemli rol oynamaktadır (1). Bjornson ve arkadaşları (26), total kompleman ve serum opsonik

aktivitesinde ciddi yanıklardan sonra 10 gün içinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Alexander ve arkadaşları ile Bjornson ve arkadaşları, C3, properdin ve faktör B'nin yanığı takiben tükendiğini göstermişlerdir (27,28). Ninneman ve arkadaşları (29), yanık yüzdesi ile orantılı olarak yanıklı hastalarda C3 düzeyinde belirli artışlar bulmuşlardır. Stratta ve arkadaşları ise hem klasik hem de alternatif kompleman yolu ile akut faz cevabı olarak gelişen inisiyal kompieman aktivasyonu kavramını ortaya atmışlardır. Bu çalışmada sepsis, eksizyon-greftleme işlemi ile anlamsız da olsa plazma değişiminin kompleman azalmasına yol açmakta olduğunu bildirmişlerdir (1).

Kantitatif bir çalışma travmadan hemen sonra farklı üç safha olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada ilk 24-48 saat içinde düşük kompleman düzeyi, 3.günde normal, daha sonra artmış düzeyler izlenmektedir. 4.günden sonra devam eden düşük düzey kötü prognoza işaret etmektedir (30). Opsionik aktivitenin ilk 4 gün içinde düştüğü daha sonra normale döndüğü tek istisnanın septisemi olduğu bildirilmiştir (31).

Yanığı takiben fibronektin düzeyinin düşük seviyelerde seyrettiği gösterilmiştir (1,32). Plazma değişimi ile dolaşımdaki düzeyinin çok az yükseldiği, fakat sepsis ya da eksizyon-greftleme işleminin uygulanması ile fibronektin düzeyinde anlamlı düşüş saptanmıştır (1).

C-reaktif protein, haptoglobin, alfa<sub>1</sub>-antiirripsin ani konakçı savunmasında önemli rol oynamaktadır (1). Diğer akut faz reaktanlarının düzeyindeki artışla birlikte C reaktif proteinin yüksek düzeylere ulaştığı bildirilmiştir (1,33). Sepsis ya da eksizyon-greftleme işleminin uygulaması sonrası artma, plazma değişimi sonrası azalma Stratta ve arkadaşlarının çalışmalarında rapor edilmiştir (1).

### Humoral Immunité

Termal yaralanma sonrası, immünglobulinlerin kinetiklerinde değişiklikler bildirilmiştir (1,8). Çok sayıda çalışmada antikor litresinde azalma ve termal yaralanmanın ciddiyetindeki artış ile değişen immünglobulin düzeyleri bulunmuştur (12,34,35). İmmünglobulin düzeyi antijenik uyarım, yaş, genetik faktörler, immünglobulin üretim ve metabolizması, primer ve sekonder antijenik etkileşime spesifik cevaplar, plazma volüm dilüsyonu, kapiller perméabilite, yaralanmanın ciddiyeti ve sepsisin varlığı

gibi çok sayıda faktörlerce etkilenmektedir (1). Arturson ve arkadaşları 1%9'da bütün immünglobulin çeşitlerinin yanık sonrası normale döndüğünü görmüşlerdir (36). Kohn ve arkadaşları, Ig G'deki düşüşün Ig A ve Ig M'den daha belirgin olduğu şeklindeki gözlemlerini rapor etmişlerdir (37). Aynı yazarlar Ig G düzeyinin ölen hastalarda tamamen düştüğünü de saptamışlardır. 1970 yılında Munster de Ig G düzeyinde bir iki ay içinde normale dönen düşüşler olduğunu ortaya koymuştur (38). Yanığı takiben Ig G düzeyindeki bu düşüşün yanığın seyri sırasında ortaya çıkan septik komplikasyonlarla alakalı olduğu ileri sürülmüştür (2). Özellikle ilk 48 saat içinde hastaneye başvuran yanıklarda serum immünglobulin düzeyi %500 mg'dan az ise bu hastalarda sepsis açısından ciddi risk altında oldukları savunulmuştur (38). 1986 yılında Stratta ve arkadaşları da yanık sonrası Ig G düzeyinin önce azaldığını, daha sonra normale çıktığını oysa Ig A ve Ig M'in yanık sonrası devrede normalin alt sınırında seyrederken daha sonra Ig M düzeyinin değişmediği ama Ig A'nın yavaşça arttığını bildirmişlerdir. Aynı yazarlar ayrıca plazma değişiminin ve sepsisin, immünglobulin düzeyini belirgin şekilde etkilemediğini ama eksizyon-greftleme işleminin çeşitli etkiler yaptığını ileri sürmüşlerdir (1).

Ritzman ve arkadaşları Ig G düzeyinin yanıklı çocuklarda asla azalmadığını öte yandan yanık sonrası hızla yükseldiğini bildirmişlerdir (39). Genelde, antijene sekonder cevap normal ya da yüksek iken, in vivo primer antikor cevabının yanıklı insan ve hayvanlarda inhibe olduğu görülmüştür (40).

### Hücrel İmmünite

Termal yaralanma hücrel immünite ile ilgili pek çok konuyu etkilemektedir. Çeşitli raporlarda, allograft yaşam süresinin uzadığı (41), tümör hücrelerine direncin azaldığı (42), fitomitojenlere "recall" antijenlere cevapta ve karışık lenfosit reaksiyonlarında değişiklik olduğu bildirilmiştir (44-46).

Çok çeşitli antijenlere karşı değişen lenfosit blast transformasyonunun septik komplikasyonların gelişmesini önlemek için kullanılabilirliğini şeklindeki görüşler ileri sürülmüştür (47). Yanığın hem süpressör hücre aktivitesini artıran hem de helper hücre aktivitesini azaltan (49), düzenleyici T lenfositlerin alt gruplarının fonksiyonlarını etkilediği bildirilmiştir. Sonuçta T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> oranı spesifik tedavi sonrası normale dönüyorsa da yanıklılarda bu oranın belir-

gin şekilde bozulduğu gösterilmiştir. (44,50). Süpressör hücrelerin azami profili-ferasyonunun septik komplikasyonların görülmesi ile uyumlu olarak yanık sonrası 7-14.günler arasında olduğu rapor edilmiştir (51).

Patolojik olarak timusta D N A sentezi bozulmaktadır (52). Lenf nodlarında B hücreleri ile ilgili alanlar dolu iken T hücreleri ile ilgili alanlarda T hücresi eksikliği gösterilmiştir (53,54).

Termal yaralanma oluşan hastalarda interlökin L üretimi normal olanlardan farklı değilken, yanıkta görülen immün yetmezliğin belirgin özelliklerinden **birinin** interlökin üreten hücrelerin sayısı ve/veya fonksiyonlarında değişiklik olduğu bildirilmiştir (50,55).

### Yanıklı Hastalarda İmmünmodulasyon

Yanıklı hastalarda immünmodulasyon sağlamak için çok çeşitli tedavi şekilleri geliştirilmiştir. İmmünitinin pasif olarak güçlendirilmesi için hiperimmün serum kullanmak doğru ülkelerde oldukça eski bir yöntemdir. Bu konuda Dolzalova ve arkadaşları ile Kuzin ve arkadaşlarının iyi sonuçlar aldığı fakat uzun vadede etkisinin yetersiz olduğunu rapor ellikleri Echinard tarafından bildirilmiştir (8).

Globulinler, Arturson ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır, ancak sonuçlar çok inandırıcı bulunmamıştır (36). Spesifik immünglobulinler ve sensitize lenfositlerde denenmiştir (57). Nötrofil transfüzyonu (58) ve kriyospitat kullanımı da yararlı olabilir (32).

Aktif tedavi aşılama ve immünstimülasyonu içermektedir. Alexander ve arkadaşları yanıklı hastalarda kullandıkları polivalent pseudomonas aşısı ile aşılanmışlarda aşılanmamışlara göre daha düşük mortalite saptamışlardır (59). Birçok ilacın yanıklı hayvanlarda spesifik antikor cevabını geliştirdiği gösterilmiştir. Miller ve arkadaşları indometazin ve TP<sub>5</sub> uyguladıkları yanıklı hayvanlarda splenositlerin in vitro antikor cevabını geliştirdiğini bildirmişlerdir (60). TP's'in yararlı etkisi Stinnet ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (61). Hansbrough ve arkadaşları termal yaralanma oluşturulan deney hayvanlarında indometazin ve ibuprofen benzeri non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla ya da sitotoksik alkilleyici ajan siklofos-

famîd ile hücresele immüniteyi belirgin şekilde geliştirmişlerdir (62). Miner ve arka-daşları polimiksin B uygulamasının yanıklı hastalarda septik komplikasyonları istatistiki olarak anlam-sız da olsa düşürdüğü fakat anlamlı olarak T helper/süpresör oranını bakteriyel antijenlere lenfosit cevabında gelişmeler yaptığını bildirmişlerdir (63).

İmmünostimulanlar arasında BCG, Miller tarafından başarı ile kullanılmıştır (64). C.parvumun CP-46.665 molekül ağırlığında bileşiminin yanık oluşturulan deney hayvanı modellerinde yararlı etki yaptığı gösterilmiştir (61). Timozinin in vitro test edildiğinde iyi sonuçlar verdiği de bilinmektedir (65,66).

Deneysele yanık oluşturulan farelerde yanık sonrası uygulanan ibuprofen ve indometazin gibi prostaglandin blokerleri ile simetidin ve ranitidin gibi H<sub>2</sub> reseptör antagonist ajanların hücresele immünitenin korunmasında etkilidirler (62,67,68). Bu ilaçların kullanıldığı yanıklı farelerde sepsis karşısında yaşam süresi dramatik olarak artmıştır (69). Polimiksin B'nin küçük dozlarının uygulanması gibi serum en-

dotoksin düzeyini düşürücü doğrudan yaklaşımlar da ileri sürülmüştür (64). Bu arada lityum karbonat (LiCO<sub>3</sub>), muramylopeptid MPD, levamizolun iromünomodulator ajan olarak denendiği termal yaralanma oluşturulan deney hayvanlarında yararlı etkisi gösterilememiştir (61).

Termal yaralanma oluşan hastalarda universal profilaktik Ig G tedavisinin endike olmadığı bildirilmişse de, başlangıç Ig G düzeyi normal veya düşük olan çok az sayıda hasta için eğer başlangıç düzeyi 300mg/dl ve altında ise bu hastalarda profilaktik Ig G uygulanması önerilmiştir (70). Plazma değişiminin klinik etkinliği tam anlamıyla ortaya konmamışsa da konvensiyonel tedaviye cevap vermeyen olgularda yararlı etki gösterdiği ileri sürülmüştür (71).

Sonuçta, enfeksiyon başlamadan önce erken plazma uygulaması ile birlikte ciddi yanık alanlarının erken ekizyon ve greftlenmesi yanık sonrası immün depresyona yol açan patojenik faktörlerin ortadan kaldırılmasını sağlamak ve gereği halinde kullanılan immünomodulator ajanlarla birlikte septik komplikasyonlar ve ölüm önlenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Stratta RJ, Warden OD, Ninnemenn JL, Safle JR: Immunologic parameters in burned patients: Effect of therapeutic interventions. *J Trauma*, 26:7-17,1986.
2. Munster AM: Alterations of host defense mechanism: *Surg Clin North Am.* 67: 47-56. 1987,
3. Hershman MJ, Cheadle WG, George CD, Cost KM, Appel SH, Davidson PP, Polk HC: The response of immunoglobulins to infection after thermal and nonthermal injury. *J Trauma*,54 408-411,1988.
4. Deitch EA, Dobke M, Baxter CR: Failure of local immunity *Arch Surg.* 120:78-84, 1985.
5. Shorr RM, Ershler WB, Gameiii RI : Immunoglobulin production in burned patients. *J Trauma*, 24:319-322,1984.
6. Curreri PW, Lutherman A, Braun DW: Burn injury: Analysis of survival and hospitalization time for 937 patients. *Ann Surg*, 192:472-478, 1980.
7. Bjornson AB, Altemeier WA, Björnson HS: Changes in humoral components of host defense following burn trauma. *Ann Surg*, 186:88-96, 1977.
8. Echinard CE: Immunity of the burned patient: An overview. *Scand J plast Reconstr Surg*, 21:317-321,1987.
9. Ninneman JL, Özkan AN, Sullivan JJ: Hemolysis and suppression of neutrophil Chemotaxis by a low molecular weight component of human burn patient sera. *Immunology Letters*, 10:63-69, 1985.
10. Moran KT, Anholt GT, O'Reilly TJ, Thupari JN. Munster AM: Autoantibody formation in burned patients after inhibition of Suppressor T cell activity with Polymyxin B.I *Burn Care Rehabil.* 10:213-215,1989.
11. Grzybowski J, Kubica J: Autoimmunizacta I antointoksy kacja jaco wynile oparzen termicznych. *postepy High Med Dows*, 31:521-542,1977.
12. Alexander JW, Ogle CK. Stinnet JE: A sequential prospective analysis of immunologic abnormalities and infection following severe thermal injury. *Ann Surg*, 188:809,1978.
13. Van Dijk WC, Verbrugh HA, Van Ricswick REN: Neutrophil function, serum opsonic activity and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surg*, 92:21, 1982.
14. Deitch EA, Gelder F, McDonald JC: Significance of abnormal neutrophil chemotaxis after thermal injury. *J Trauma*, 22:199, 1982.
15. Deitch EA, Gelder F, McDonald JC: Sequential prospective analysis of nonspecific host defense system after thermal injury. *Arch Surg*, 119: 83-89. 1984.
16. Curreri PW, Heck EL, Brown L: Stimulated neutrophil antibacterial function and prediction of wound sepsis in burned patients. *Surgery*, 74:6,1973.
17. Smith CW-Goldman AS: Selective effect of thermal injury on mouse peritoneal macrophages. *Infect Immun*, 5:938, 1977.

18. Moran KT, Alio MM, O'reilly TJ, et al: Neutrophil intracellular kill following thermal injury. Arch Surg, 123:686,1988.
19. Alexander JW, Meakins JL: A Physiological basis for development of opportunistic infection in man. Ann Surg, 176:273,1972.
20. Alexander JW, Stinnett JD, Ogle CK: A comparison of immunologic profiles and their influence on bacteriemia in surgical patients with a high risk of infection. Surgery, 86:94,1979.
21. Ninneman JL: Immunologic defenses against infection. Alterations following thermal injuries. J Burn Care Recon, 3:355,1982.
22. Waymack JP, Guzman RF, Mason Jr AD, Pruitt BA: Effect of prostaglandin E in multipl models. VII. effect on resistance to sepsis. Burns, 16: 9-12,1990.
23. Ninneman JL, Stockland AE: Participation of prostaglandin E in immunosuppression following thermal injury. J trauma, 24:201,1984.
24. Xiao G, Chopra RK-Adler WII, Munster A, Winchurch RA: Altered expression of lymphocyte IL-2 receptors in burned patient J. Trauma, 28:1669,1988.
25. Rang YH-Carl M, Maheshwari RKWatson LY, Grimley PH: Incorporation of bacterial lipopolysaccaride by human Leu-11 + Natural Killer Cells. Ultrastructural and functional corelations. Lab Invest, 58: 196,1988.
26. Bjornson AB, Altemeier WA, Bjornson IIS: Changes in humoral components of host defense following burn trauma. Ann Surg, 186:88,1977.
27. Alexander JW, McClellan MA, Ogle CK, et al: Consumptive opsoninopathy possible pathogenesis in lethal and opportunistic infections. Ann Surg, 184: 672, 1976.
28. Bjornson AB, Altemeier WA, Bjornson IIS: Host defense against opportunistic microorganism following trauma. Ann Surg, 188:93,1978.
29. Ninneman JL, Fisher JC, Wachtel TL: Effect of thermal injury and subsequent therapy on serum protein concentrations. Burns, 6:165,1980.
30. Dehennin CM, Pinon G, Greco JM: Alterations of complement system following thermal injury, use in estimation of vital prognosis. JTrauma, 118:129,1978.
31. Bjornson AB, Alexander JW: Opsonic activity of sera from patients after thermal injury. Surg Forum, 24:44,1973.
32. Lanser ME, Saba I'M, Scovill WA: Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury. Ann Surg, 192:776,1980.
33. Daniels JC, Larson DL, Abston S, Ritzmann SE: Serum protein profiles in thermal burns II. Protease inhibitors complements factor and C-Reactive protein. J Trauma, 14:153,1974.
34. Shorr RM, Ersler WB, Gamelli RL: Immunglobulin production in burned patients. J Trauma, 24:319,1984.
35. Rappaport FT, Bachvaroff RJ: Kinetics of humoral responsiveness in several thermal injury. Ann Surg, 183:51, 1975.
36. Arturson G, Hogman CF, Johansson GO, Killander J: Changes in immunoglobulin levels in severely burned patients. Lancet, 1:546, 1969.
37. Kohn J, Cort D: Immunoglobulin in burned patient. I-ancct. 1:836, 1969.
38. Munster AM, Hogland HC, Pruitt BA: The effect of thermal injury on serum immunoglobulins. Ann Surg, 172:965,1970.
39. Ritzmann SE, Larson DL, et al: Immunoglobulin levels in burned patients. Lancet, 1:1152,1969.
40. Alexander JW, Moncrief JA: Alteration of the immune response following severe thermal injury. Arch Surg, 93:75, 1966.
41. Markley K. Fountain S, Smallman E: The effect of traumatic and non-traumatic shock on allograft survival. Surgery, 70:667, 1971.
42. Minster JJ: Decreased resistance to tumor cells after stress followed by increased resistance. Proc Soc Exp Biol Med, 113:337,1963.
43. Munster AM, Eureius K, Mortensen RF, Mason AD: Ability of splenic lymphocytes from injured to induce graft versus host reaction. Transplantation, 14:106,1972.
44. Melrvine AJ, O'Mahony JB, Saporoschetz I, Mannic JA: Depressed immune respons in burn patients. Ann Surg, 196:297, 1982.
45. Miller CL, Baker CO. Changes in lymphocyte activity after thermal injury. J Clin Invest, 63:202,1979.
46. Leguit P Jr, Meines ZA: Immunological studies in burn patients. Intern Arch Allergy, 44:101, 1973.
47. Munster A M, Winchurch RA, Birmingham WJ, Keeling P: Longitudinal assay of lymphocitic responsiveness in patient with major burns. Ann Surg, 192: 772,1980.
48. Winchurch RA, Munster AM: Posttraumatic activation of suppressor cells. Reticuloendothel Soc, 27:83,1980.
49. Antonacci AC, Good RA, Gupta S: T cell subpopulations following thermal injury. Sur Gynecol Obstet, 155:1, 1982.
50. Antonacci AC, Reaves LE, Calvano SE, et al: Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations after thermal injury in human beings. Surg Gynecol Obstet, 159:1,1984.
51. Munster AM: Immunologic response of trauma and bums. An overview. Am J Med, 76: 142,1984.
52. Sulowska ES, Kumar A, Clairmont G: Elevated Cortisol levels and changes in thymus metabolism in burn trauma. Burns, 5:136,1978.
53. Farre! MF, Day NK- Tsakraklides V, et al: Study of lymphocyte depletion on serum complement perturbations following acute thermal trauma. Surgery, 13:697,1973.

54. Linares HA, Beathard GA, Larson DL: Morphological changes of lymph nodes of children following acute thermal burns. *Burns*, 4:165,1978.
55. Antonacci AC: How do immunomodulators affect host defense in the burn patient. *Trauma*, 24:101,1984.
56. Jones CE-Alexander JW, Fisher MW: Clinical evaluation of Pseudomonas hyperimmune globulin. *J Surg Res*, 14:87, 1973.
57. Ishizawa S, Sakai H, Sarles H, et al: Effect of thymosin on T-lymphocyte functions in patients with acute thermal burn. *J Trauma*, 18:48,1978.
58. Alexander JW: Immunological responses in the burned patients. *J Trauma*, 19:887,1979.
59. Alexander JW, Fisher MW, MacMillan BG: Immunological control of Pseudomonas infection in burn patients: A clinical evaluation. *Arch Surg*, 102:31,1971.
60. Maghsudi M, Miller CL: The immunomodulating effect of TP5 and indomethacin in burn-induced hypoi mmunily. *J Surg Res*, 37:133,1984.
61. Stinnet JD, Loose LD, Miskell P: Synthetic immunomodulators for prevention of fatal infections in a burned Guinea pig model. *Ann Surg*, 198:53,1983.
62. Hansbrough J, Peterson V, Sirvent RZ, Claman HN: Postburn immunosuppression in an animal model II. Restoration of cell-mediated immunity by immunomodulating drugs. *Surgery*, 95:290,1984.
63. Munster AMWinchurch RA, Thupari .IN, LrnsI CB: Reversal of postburn immunosuppression with low-dose polymyxine B. *J Trauma*, 26:995,1986.
64. Miller CL: Burns and the immune network. *J Trauma*, 19:880, 1979.
65. Ishizawa S, Sakai II, Sharles II, et al: Efficacy of thymosin on T-lymphocyte functions in patients with acute thermal burns. *J Trauma*. 18:48,1978.
66. Hardy MA, Freund M, Freidman N: In vitro effect of thymosin on T cells from immunodepressed surgical patients. *Surgery*, 80:238,1976.
67. Bender EM, Hansbrough JF-Sirvent RZ-et al: Restoration of immunity in burned mice by Cimetidin. *J Trauma*, 25:131, 1985.
68. Sirvent RZ, Hansbrough .JF: Postburn immunosuppression in an animal model II. Maintenance of normal splenic helper and suppressor lymphocyte subpopulations by immunomodulating drugs. *Surgery*, 97:721,1985.
69. Sirvent RZ; Hansbrough JF, Bender EM: Postburn immunosuppression in an animal model IV. Improved resistance to septic challenge with immunomodulating drugs. *Surgery*, 99: 53,1986.
70. Munster AM, Moran KT, Thupari J, Alio M, Winchurch RA: Prophylactic intravenous immunoglobulin replacement in high-risk burn patients. *J Burn Care Rehabil*, 8:375,1987.
71. Hansbrough JF, Sirvent RZ, Peterson VM: Immunomodulation following burn injury. *Surg Clin North Am*, 67:69, 1987.