

SINDROMI I PËRGJITHSHËM INFLAMATOR (SPI)

MITHAT DEMNERI, ALEKSANDËR HOXHA, KLITI PILIKA, OREST GJINI,
NIKOLIN FILIPI*

Summary

INCIDENCE OF SIRS IS HIGH IN TRAUMATIZED PATIENT WITH SEVERE BRAIN INJURY. SIRS MAY PROGRESS PRODUCING MULTI ORGAN FAILURE (MOF).

There are 62 patients in our review attended to the ICU of the Clinic of Neurosurgery at UHC in Tirana during the period 1998 to 2000 whose GCS score were 5 – 10 pts in the moment of attendance. Mean age of the group was 32.6 ± 10.4 years and the follow-up began from the second day to the 25-th. Patients presenting temperatures above 38°C or below 36°C , ventilation frequency over 20 per minute or $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg and the WBC count over 12.000 or below 4.000 are classified as patients presenting SIRS. The criteria of Knaus for the single organ insufficiency are applied in describing the organ insufficiency in MOF. Presence of the three organ insufficiencies is considered as MOF.

It is shown that SIRS was manifested in 46 (74.1%) of the group and 32 (69.5%) of them developed MOF, ARDS was presented in 23 (37.1%). Sepsis was present in 30 (48.3%) patients and 4 of them developed septic shock. Patients single organ failure had a mortality rate of 32.3%, those with two organs failure had a mortality rate of 65.6% and others with three or more organs failure had a mortality rate of 100%. In our study it is shown up that there is a significant inverse correlation (-0.78) between GCS score of the patient at the admission and MOF. Sepsis is shown to be the most important predisposing factor for MOF. There were no significant correlation between SIRS without development to MOF and the mortality rate in our group of patients.

Shfaqja e sindromit të përgjithshëm inflamator (SPI) është e shpeshtë në traumat e rënda kraniocerebrale. Ky sindrom është i lidhur me sekuelat mikro-cirkulatore të uljes së debitit sanguine dhe/ose me konsekuencat e lezioneve indore traumatike.

Sekelat mikro-cirkulatore

Ato mund të jenë rrjedhojë direkte e ishemiës, pastaj e reperfuzionit. Ulja e debitit sanguine gjatë traumas ndiqet nga anomali të endoteliumit vaskular (edemë qelizore, rritje e permeabilitetit kapilar), nga prezenca e mikrotrombeve leukotrombocitare dhe nga ekzistenca e një edeme intersticiale. Rivendosja e perfuzionit indor

favorizon sintezën e radikaleve të lira, që rrisin nga ana e tyre lezionet endoteliale e indore. Këto fenomene janë të rëndësishme veçanërisht në nivel të qarkullimit hepato-splanknik, ku dëmtimi i murit intersticial favorizon kalimin e përmbajtjes bakterike apo toksike intestinale drejt qarkullimit limfatik mezenterik apo sanguine portal e më pas sistematik. Megjithatë transferimi bakterial mbetet një fenomen i rrallë dhe baktereminë e hasim vetëm në pacientë agonike. Në të kundërt, endotoksinemia mund të jetë shumë e hershme dhe tranzitore në insuficiencën cirkulatore akute me origjinë traumatike. Në bashkëveprim me radikale të lira, të prodhuara nga reperfuzioni i territorit splanknik ishemic, endotoksina prodhon

* Dërguar në Redaksi në 20 Maj 2002, miratuar për botim në 20 Qershor 2003.

Nga Shërbimi i reanimacionit të neurokirurgjisë, QSUT-së.

Adresa për letërkëmbim: Hoxha A: Shërbimi i reanimacionit të neurokirurgjisë, QSUT-së.

sekretimin e $\text{TNF}\alpha$ nga makrofaget. $\text{TNF}\alpha$ është nismëtari i SPI nga vënia në lojë e shumë sistemeve homeostatike : citokinat, faktorët e rritjes, hormonet, proteinat e «fazës akute», eikozanoidet dhe faktorët endoteliale. $\text{TNF}\alpha$ është faktori kryesor i zhvillimit të lezionit pulmonar akut – ALI (Acute Lung Injury) që mund të progresojë drejt SDRA. Kështu është vënë re se duke filluar nga ora e dytë post-traumatike, gjenden përqendrime plazmatike shumë të larta të interleukinës-6 dhe interleukinës-8. Ekziston një lidhje midis gravitetit të traumas dhe përqendrimit të interleukinave që mbesin të larta përgjatë 24-48 orëve post-traumatike.

Dëmtimet indore

Të lidhura me vetë traumën, ato janë përgjegjëse të vënies në lojë të sistemit komplementar, që aktivizon polinuklearet dhe makrofaget, shton permeabilitetin kapilar dhe provokon kaskadën e koagulimit duke kontribuar kështu në krijimin e trombozës dhe trombopenisë. Koncentrimi plazmatik i elastazës, të çliruar nga granulocitet, është proporcional me gravitetin e lezioneve traumatike. Ky përqendrim plazmatik lidhet në mënyrë direkte me incidencën e lezionit pulmonar akut, të insuficiencës multiorganike dhe vdekshmërisë. Traumat kranioerebrale të izoluar janë në origjinë të varësisë së VO_2 përballë TaO_2 , duke sugjeruar kështu që sindroma post-traumatike mund të ketë një pjesë neuro-endokrine në gjenezën e saj, përbri fenomeneve lokale.

Kërkesa e shtuar e qelizave për oksigjen

Mediatorët e SPI rrisin kërkesën për oksigjen të qelizave. Në të vërtetë, shumica e energjisë qelizore shpenzohet për pompimin e substancave përmes membranës, kundër një gradienti apo për shpejtimin e një kalimi shumë të ngadaltë nga difuzioni i thjeshtë pasiv. Kur permeabiliteti membranor rritet për disa substancë të padëshirueshme, rriten gjithashtu nevojat për oksigjen, për të rritur rendimentin e pompës membranore dhe mbajtjen e citozolit normal. Bashkë ekzistenca e kësaj kërkesë të shtuar dhe furnizimit të kufizuar me oksigjen nga anomalitë makro e mikrocirkulatore, shpjegojnë zgjatjen e mundshme të borxhit në oksigjen edhe pas korigjimit të thejstë të hipovolemisë post-traumatike.

Pasojat e SPI.

Rrjedhë klinike e SPI është sindromi i insuficiencës multiorganike (MOF). Ky sindrom është një entitet klinik e biologjik që njihet që nga vitet 70.

Ky është shfaqur në dy dekadat e fundit si një sfidë madhore terapeutike e reanimatorëve. MOF-i është përcaktuar edhe si sëmundje e progresit mjekësor. I njohur për herë të parë më 1973 si një problem postkirurgjikal, më pas ai u pranua si një entitet nozologjik i veçantë që ndodh në njësitë e kujdesit intensiv. Në mënyrë pragmatike, MOF është një konstelacion klinik i disfeksioneve të rënda fiziologjike që ndodhin në organe të ndryshme në të njëjtën kohë apo njëri pas tjetrit, zakonisht në ambjentin e traumës, sepsit, komplikacioneve të rënda inflamatorë (pankreatiti akut), djegies apo deficiteve të gjeneralizuara të perfuzionit indor të shoqëruara me shok hipovolemik apo etiologji të tjera(1).

Shpesh organizmi është i aftë të mbijetojë nga dëmtimet traumatike të izoluar dhe çrregullimet funksionale, por kjo trauma mund të progresojë në sindrom të përgjithshëm inflamator (SPI) për shkak të sintezës së citokinave dhe të mediatorëve të tjerë inflamatorë të cilët mund të shkaktojnë insuficiencë uni apo multiorganike(MOF). Dhe ky kombinim mund të jetë fatal.

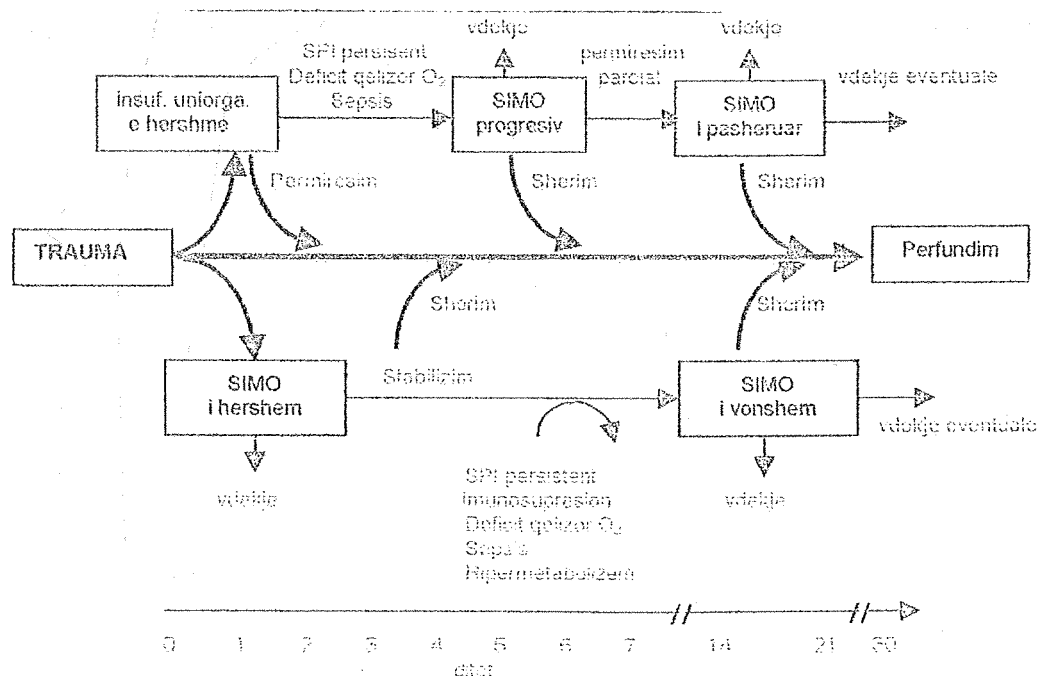
Pasojat post-traumatike, vihen në fillim në dukje në nivel pulmonar, veçanërisht kur ekziston një dëmtim pulmonar direkt apo sekondar (inhalim i likidit gastrik, kontuzion parenkimatoz). Lezioni pulmonar akut karakterizohet nga një dëmtim i qelizës endoteliale, shtim i permeabilitetit kapilar, agregime leuko-trombocitare dhe shkatërrim të pneumociteve të tipit I. Ky lezion çon në një ulje të compliancës, mospërputhje të raportit ventilim-perfuzion, hipoksemi, hypertension arterial pulmonar dhe mbi të gjitha ekzagjerim të sindromit inflamator. Përgjigja inflamatorë shoqërohet më shpesh me një insuficiencë respiratore në 24-72 orët që ndjekin agresionin primar(2). Termi ALI i korrespondon një prekje akute pulmonare, që përmbledh situata fizpatologjike që shkojnë nga një prekje e lehtë pulmonare deri në ARDS. Dëmtimi pulmonar debuton më shpesh me një dëmtim të endoteliumit kapilar pulmonar. Këto fenomene qelizore ndodhin në saj të një ndërveprimi kompleks që fut në lojë trombocitet, polinuklearet neutrofile, qelizën endoteliale. Aktivizimi katalitik i polinukleareve çon në prodhimin e proteazave dhe të radikaleve të lira të oksigjenit. Prekja e qelizave endoteliale që pason, jep një shtim të permeabilitetit të membranës alveolo-kapilare me kalim të ujit plazmatik në alveolat pulmonare. Ky fluks likidi shpjegon anomalitë e vërejtura në klishe radiografike, po ashtu edhe anomalitë e raportit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (3). Këto modifikime anatomopatologjike janë në origjinë të një çrregullimi global të

raporteve ventilacion/perfuzion që çojnë në hipoksemi dhe në ulje të compliancës pulmonare. Fatkeqësisht, këto modifikime fiziopatologjike ndodhin në një moment ku kërkesa për oksigjen është e rritur, duke kërkuar një ventilacion 15-20 litra në minutë, kërkesë së cilës, pacienti nuk mund ti përgjigjet spontanisht, duke krijuar kështu nevojën e ventilimit mekanik. Nqs mortaliteti që i atribuohet vetëm ARDS është 50%, në më të shumtën e rasteve vdekja nuk vjen vetëm në kontekstin e hipoksisë, por të instalimit progresiv të MOF-it në raport me një infeksion sekondar. Ky burim infeksioni në më të shumtën e rasteve ndodhet në mushkëri. Shtimi i kërkesës për oksigjen çon në një ulje të tonusit arterial dhe rritje të debitit kardial pa modifikime të presionit arterial. Mungesa e një përgjigje të tillë është e lidhur me një prengarkesë inadeguata, me një kardiopati pre-ekzistuese apo me një disfunkcion miokardik të fituar gjatë traumës (4). Alterimet e kontraktilitetit miokardik janë vënë re eksperimentalisht gjatë shokut hemoragjik, dhe i atribuohen disa faktorëve depresorë apo radikaleve të lira, të dala nga qarkullimi hepato-splanknik pas reperfuzionit. Keqshpërndarja e debitit sanguin është në origjinë të disfunkcionit dhe më pas të insuficiencës multiorganike. Në mënyrë të përgjithshme, MOF-

i përbëhet nga 7 insuficiencia organesh: insuficiencia respiratore, renale, hepatike, kardiovaskulare, hematologjike, gastro-intestinale e neurologjike. Secilën nga këto insuficiencia e gjejmë në më tepër se gjysmën e publikimeve për sindromin e insuficiencave organike(5,6,7).

Përgjigja normale e organizmit ndaj një agresioni sot njihet mirë dhe përmban një numër elementesh kardiovaskularë, veçanërisht takikardi, rritje të kontraktilitetit dhe të debitit kardial, shtim të konsumimit të oksigjenit nën influencën e sekretimit të katekolaminave(9,10). Përgjigja neuro-endokrine përmban përveç sekretimit të katekolaminave natyrale, të tilla si kortizoli, ADH, hormoni i rritjes, glukagoni e insulina. Aktivizohet gjithashtu edhe koagulimi (aktivizim i sistemit komplementar dhe të sistemeve fibrinolitike). Maksimumi i kësaj përgjigje arrihet zakonisht 2 deri në 5 ditë pas agresionit inicial, dhe më pas bien në mënyrë progresive duke filluar nga dita e 7 deri në të 10. Në të vërtetë një numër pacientësh kanë edhe përtej ditës së 10 takikardi, takipne, ethe dhe një gjendje hipermetabolike.

Pas prekjës pulmonare, vejmë re dy skema evolutive klinike. Tipi i evolucionit që është edhe më i shpeshti vihet re tek traumat. Ky përshkruhet si një evolucion në dy kohë, në të cilën koha e parë



Skema nr. 1

përfaqësohet nga prekje pulmonare dhe më pas një zhvillim progresiv i SPI i komplikuar më pas me encefalopati, me anomali hematologjike që përfshijnë leukopeninë, KID dhe trombopeni, një prekje gastrointestinale me hemoragji digestive, ileus, pankreatit apo kolecistit.

Në asistojmë paralelisht me një dëmtim të funksionit hepatic e renal dhe vdekja vjen me tablonë e MOF-it midis ditës së 14 e 21 pas agresionit primar.(14,15,16,17)

Skema e dytë evolutive, që vihet re më rrallë në traumat, por më shpesh në gjendjet septike, shokun septik apo kardiogjenik, konsiston në një prekje pulmonare (ALI), por pothuajse njëkohësisht renale e hepaticke. Rregjistrohet një ulje e kontraktilitetit të ventrikulit të majtë. Vdekja ndodh rreth ditës së 10, nën një tablo të përafërt me skemën e parë (8).

Skema nr.1. paraqet sekuenat e ndryshme kohore të fillimit dhe përfundimit të MOF-it. Insuficiencia uniorganike apo MOF-i i hershëm janë pasojë e përgjigjes hiperinflamator brenda 3 ditëve të para që pasojnë traumën.

Në të kundërt, MOF progresiv apo i vonshëm përfaqëson reduktimin gradual të rezervave funksionale organike si pasojë e inflamacionit të mbishtuar, imunosupresionit, reduktimit të rezervave qelizore në oksigjen, sepsis apo hipermetabolizmit.

Paralelisht me përshkrimin kronologjik, është e mundur të rregjistrohet në të gjitha situatat, një aktivitet metabolik që është në origjinë të

shtimit të kërkesës dhe konsumit të oksigjenit nga organizmi.

Ky hipermetabolizëm, karakteristik për të gjitha situatat e SPI, të disfeksioneve organike apo të MOF-it, karakterizohet në planin hemodinamik me takikardi, shtim të debitit kardial, ulje të rezistencave vaskulare sistemike dhe ulje të diferencave arteriovenoze në oksigjen. Këto situata karakterizohen me një përdorim të keq të oksigjenit nga indet, qoftë për arsye qelizore mitokondriale, qoftë për arsye të « shunteve intraorganike » duke realizuar perfuzione inefikase në planin metabolik. Konsekuencat e këtyre fenomeneve është rritja e laktatemisë.(11,12,13)

Kriteret e përcaktimit të SPI *

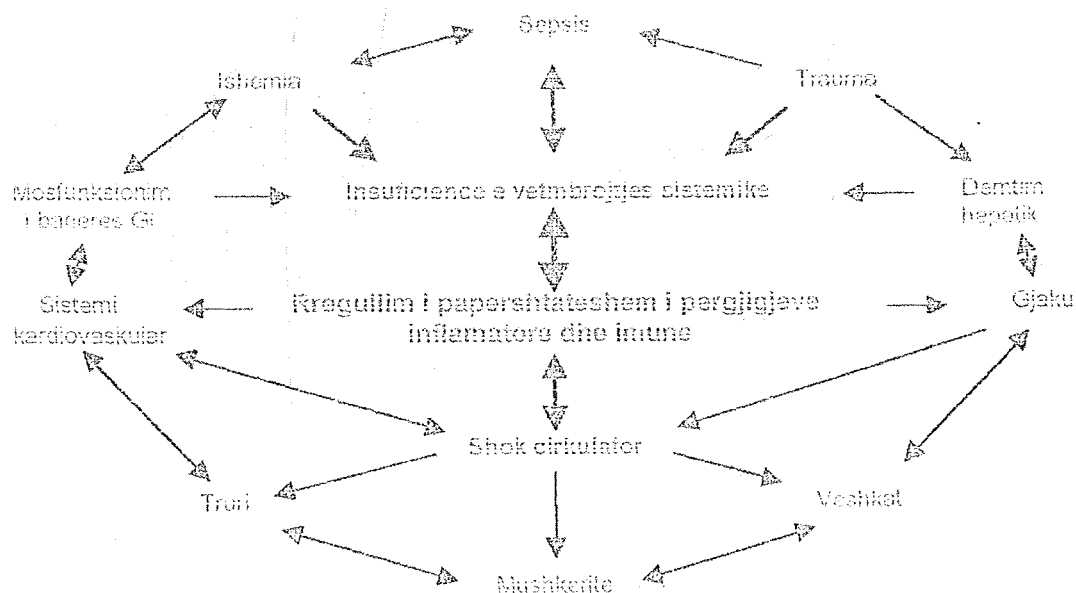
⇒ Temperatura >38 °C

⇒ Frekuenca kardiake > 90 rrahje në minutë

⇒ Takipnë me frekuencë respiratore > 20/minutë ose hiperventilim me $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$

⇒ Leukocitet > 12000/mm³ ose < 4000/mm³

*prania e një apo më tepër nga kriteret e mësipërme.



Model relacional i ndërveprimit të organeve dhe sistemeve në MOF.

Skema nr.2

Faktorët që ndikojnë në zhvillimin e MOF-it.

- Graviteti i sëmundjes (shkalla APACHE II)
- Trauma e rëndë
- Moshë mbi 65 vjeç (mbi 55 vjeç për të sëmurët traumatike)
- Sepsis apo infeksion në shtrim
- Sepsisi sistematik
- Hipotensioni arterial që zgjat mbi 24 orë
- Deficiti në transportin dhe përdorimin e oksigjenit
- Interventet madhore
- Disfeksionimi hepatic paraekzistues
- Përdorimi kronik i alkoolit

Kriteret për përcaktimin e insuficiencës organike

të modifikuara nga Knaus WA e Wagner D.

⇒ Insuficiencia neurologjike

Glasgow Coma Scale = 6 pikë

Glasgow Coma Scale: Shuma e përgjigjes motore, asaj verbale dhe hapjes së syve.

⇒ Insuficiencia respiratore (të paktën një nga kriteret e mëposhtme)

$\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mm Hg}$

Ventilim mekanik për të paktën 3 ditë me $\text{FiO}_2 > 0,4$ apo $\text{PEEP} > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

$\text{AaDO}_2 > 350 \text{ mm Hg}$ ($\text{AaDO}_2 = 713 \text{ FiO}_2 - \text{PaCO}_2 - \text{PaO}_2$)

Frekuenca respiratore $< 5/\text{min}$ apo $> 49/\text{min}$

⇒ Insuficiencia hematologjike (të paktën një nga kriteret e mëposhtme)

Leukocitet $< 1000/\text{mm}^3$

Trombocitet $< 20000/\text{mm}^3$

Hematokriti $< 20\%$

⇒ Insuficiencia kardiovaskulare (të paktën një nga kriteret e mëposhtme)

Frekuenca kardiake $< 54/\text{min}$

$\text{PAM} < 49 \text{ mm Hg}$ ($\text{PAS} < 60 \text{ mm Hg}$)

Takikardi ventrikulare dhe / ose fibrilacion ventricular

⇒ Insuficiencia renale (të paktën një nga kriteret e mëposhtme)

Diureza $= 479 \text{ ml}/24\text{orë}$ ose $159 \text{ ml}/8\text{orë}$

Azotemia $= 100 \mu\text{g}/100\text{ml}$

Kreatinemia $= 3,5 \mu\text{g}/\text{ml}$

⇒ Insuficiencia hepatike (të paktën një nga kriteret e mëposhtme)

Bilirubinemia $> 6 \text{ mg}\%$

Koha e Protrombinës $> 4 \text{ sek}$ mbi kontrollin

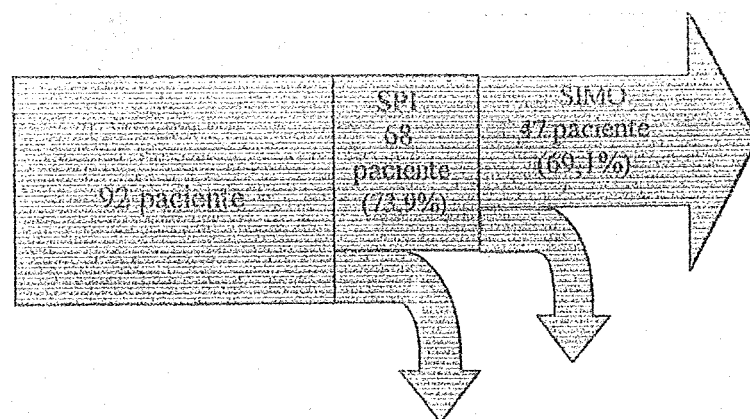
Metoda dhe materiali

Për të vlerësuar incidencën dhe rëndësinë e MOF-it që ndjek traumën e rëndë kraniocerebrale, në morbiditetin dhe mortalitetin e të sëmurëve, kemi studiuar në mënyrë retrospektive 62 pacientë të hospitalizuar në Reanimacionin Neurokirurgjikal të QSUT në vitet 1998-2000. Të gjithë të sëmurët paraqisnin traumë të rëndë kraniocerebrale. Në studim kemi përfshirë vetëm pacientët me traumë kraniocerebrale puro, pa probleme të politraumës. Të sëmurët kishin në fillim të vëzhgimit Glasgow Coma Scale midis 5 dhe 10 pikë. Kemi përjashtuar nga ky vëzhgim ata të sëmurë që nuk kanë mbijetuar më tepër se 24 orët e para pas traumës. Kemi përjashtuar ekstremet e moshave, për arsye të veçorive të tyre anatomike e fiziopatologjike, duke përfshirë në vëzhgim të sëmurë me moshë mesatare $32,6 \pm 10,4$. Midis tyre ishin 53 meshkuj (85,4%) dhe 9 femra (14,5%).

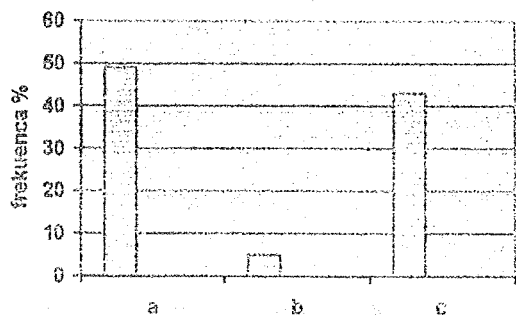
Përcaktimi i insuficiencës së një organi është mbështetur në kriteret e Knaus. Prezenca e 3 (tre) insuficiencave organike përcakton sindromën e insuficiencës multiorganike.

Rezultatet

Është vënë re se 46 pacientë (74,1%) kanë paraqitur shenjat klinike të SPI. Nga këta 32 (69,5% e tyre) kanë kaluar në MOF. (Skema nr. 3)



Skema nr. 3



Skema nr. 4

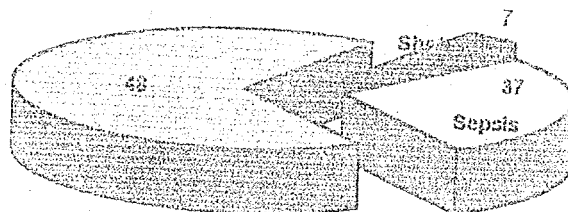
Kemi vënë re dy tipe të insuficiencës multiorganike. Tipi i parë është i hershëm (para ditës së tretë post-traumatike) me përgjegjës tra-

pacientëve).(Skema nr. 4)

Kështu në kolonën e parë paraqitet mungesa e MOF-it, në të dytën Mof-i i hershëm dhe në të tretën MOF-i i vonshëm.

Kemi vëzhguar që sepsisi është faktori kryesor predispozues në MOF. Sepsisin e kemi hasur në 30 të sëmurë (48,3%0, midis të cilëve 4 kanë zhvilluar shok septik. (Skema nr. 5)

Kemi vënë re komplikacione respiratore, që shkojnë nga çrregullimet ventilatore, në pneumopati deri në ARDS. Kemi konsideruar si ARDS, atëherë kur kemi vërejtur infiltrime pulmonare bilaterale + $PaO_2/FiO_2 < 300$. Në total 44 pacientë (71%) kanë paraqitur një ose më shumë komplikacione respiratore. ARDS e kemi hasur në 23 të sëmurë (37,1%). Kemi konstatuar që tipi i

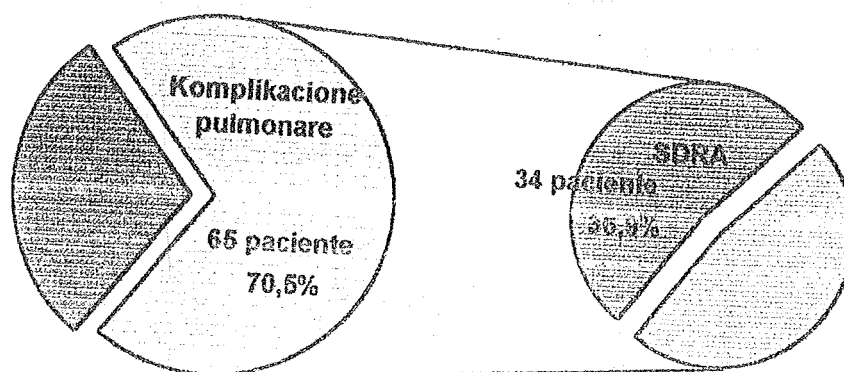


Skema nr. 5

umën dhe shokun dhe tipi i dytë i vonshëm (pas ditës së shtatë) me përgjegjës traumën, shokun dhe sepsisin. Grafiku i mëposhtëm vë në dukje shfaqjen e sindromit të insuficiencës multiorganike të her-

lezionit cerebral të vërejtur në CT-scan nuk influencon në shfaqjen e komplikacioneve respiratore.(Skema nr. 6)

Kemi vënë re një korrelacion të rëndësi-

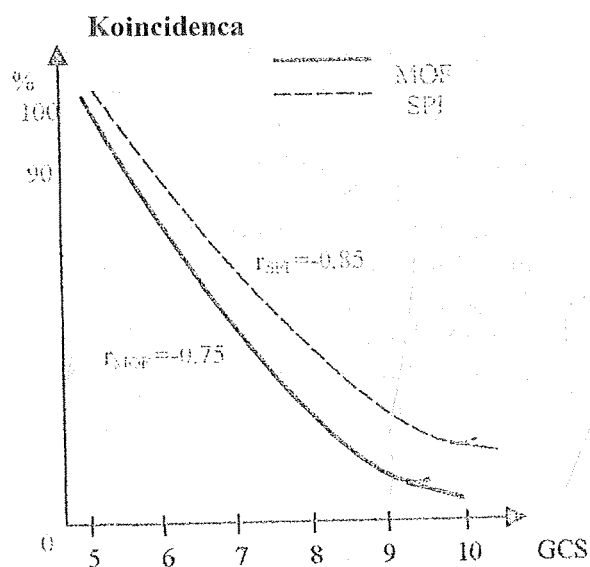


Skema nr. 6

shme (D3) pas traumës së rëndë, pa ekzistencë infeksioni (4,8% e pacientëve) dhe asaj të vonshme (D7) ku infeksioni është gjetur shpesh (43,2% e

shëm invers proporcional midis GCS me SPI dhe MOF-it, sic tregohet në grafikun e mëposhtëm. Në të kundërt, nuk është parë ndonjë korrelacion midis

SPI pa MOF dhe mortalitetit.

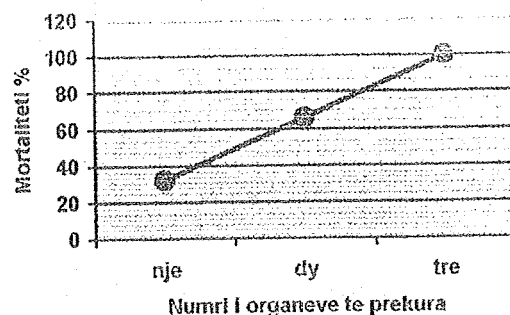


Skema nr. 7

Vihet re që, sa më i madh numri i sistemeve që paraqesin insuficiencë dhe sa më e madhe të jetë zgjatja e saj, aq më i lartë do të jetë mortaliteti. Kështu insuficiencia e një sistemi të vetëm që zgjat më shumë se një ditë është përlllogaritur të ketë një mortalitet 32,3%, insuficiencia e njëkohshme e dy sistemeve e rrit këtë mortalitet në 65,6%, ndërsa ajo e tre sistemeve e ka mortalitetin afërsisht 100%, megjithë trajtimin

intensiv të kryer.

Faktorët kërcënues për zhvillimin e MOF-it janë : 1. Graviteti i sëmundjes bazë, që mund ta



Skema nr. 8

vlerësojmë me shkallën APACHE II (kur ky është mbi 20 pikë); 2. Prania e infeksionit apo sepsisit në shtrim dhe 3. Moshë mbi 55 vjeç.

Kështu, mund të konkludojmë se sindromi i insuficiencës multiorganike është një nga shkaqet më të rëndësishme të morbiditetit dhe mortalitetit në kontigjentin e të sëmurëve me traumë të rëndë kranio-cerebrale. Suporti i hershëm pulmonar e kardiovaskular dhe trajtimi sa më i mirë i traumës kranio-cerebrale, insuficiencës respiratore dhe sepsisit janë faktorë kyç në rritjen e mbijetesës post-traumatike.

BIBLIOGRAFIA

1. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of AAA; an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973; 178; 117-22.
2. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271; 226-33.
3. Marshall JC. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS). In : Sibbald WJ, Vincent JL eds. *Clinical trials for the treatment of sepsis*. Berlin: Springer Verlag, 1995; 122-35.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of Innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101; 1644-55.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985; 202; 685-93.
6. Goris FJA, Nuytinck KS, Redl H. Scoring systems and predictors of ARDS and MOF. *Prog Clin Biol Res* 1987; 236B; 3-15.
7. Cerra FB, Negro F, Abrams J. APACHE II score does not predict multiple organ failure of mortality in postoperative surgical patients. *Arch Surg* 1990; 125; 519-22.
8. Zobel G, Kutting M, Ring E, Grubbauer HM. Clinical scoring systems in children with continuous extracorporeal renal support. *Child Nephrol UROL* 1990; 10; 14-7.
9. Cerra FB, Siegel JH, Border JR, Peters DM, McMenamy RR. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery and sep-

- sis. *J Trauma* 1979; 19; 621-9.
10. Clowes GHA, O'Donnell TF, Blackburn GL, Maki TN. Energy metabolism and proteolysis in traumatized and septic man. *Surg Clin North Am* 1976; 56; 1169-84.
11. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2; 319-23.
12. Hertz MI. Repair after acute lung injury: a clinical approach. In : Bihari D, Cerra FB eds: *New horizons: multiple organ failure*. Society of Critical Care Medicine. Fullerton, Calif. 1989; 217-40.
13. Murray JL, Mathay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138; 720-3.
14. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983; 23; 775-87.
15. Meakins JL. Etiology of multiple organ failure. *J Trauma* 1990; 30; 165-8.
16. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B. physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* 1979; 86; 163-93.
17. Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW. Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5; 271-87.