

Milan Terzić  
Saša KovačevićInstitut za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra  
Srbije, Beograd

## Trauma i operacija: medijatori inflamacije i lezije

### Ključne reči

trauma  
operacija  
sindrom sistemskog inflamatornog  
odgovora (SIRS)  
sindrom multiple organske  
disfunkcije (MODS)  
sindrom multiple organske  
insuficijencije (MOF)

### Sažetak

Medijatori imaju ključnu ulogu u nastanku sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (*systemic inflammatory response syndrome - SIRS*), sindroma multiple organske disfunkcije (*multiple organ dysfunction syndrome - MODS*), i sindroma multiple organske insuficijencije (*multiple organ failure - MOF*) vitalnih organa. Ovaj kratak revijalni članak prikazuje dosadašnja znanja o medijatorima inflamacije i lezija. Najpre se opisuju faktori koji nastaju tokom intenzivne traume (intraoperativni stres), odnosno supstancije koje se oslobađaju iz neutrofila i dovode do oštećenja tkiva, produkti aktivacije komplementa i selektini kao molekuli adhezije. Crevo u šoku ističe se kao značajan faktor tranzicije neinfektivnog u infektivni SIRS. Zatim se analiziraju medijatori koji se oslobađaju tokom sepsa: citokini, azot-monoksid, fosfolipaza A, faktor aktivacije trombocita i prokoagulantne supstancije. Oslobođanje medijatora uslovljeno je najpre intenzivnom traumom, šokom ili sepsom, a sekundarno aktivacijom različitih kaskada medijatora tokom posttraumatskih i postoperativnih komplikacija. Zbog toga su medijatori od izuzetnog značaja za procenu intenziteta lezije organa i ishoda lečenja.

Dobro je poznato da medijatori igraju važnu ulogu u razvoju sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (*systemic inflammatory response syndrome-SIRS*), sindroma multiple organske disfunkcije (*multiple organ dysfunction syndrome-MODS*) i multiple organske insuficijencije (*multiple organ failure-MOF*) vitalnih organa. MOF je i dalje udružen s visokim mortalitetom.

Izučavanjem patogeneze MOF-a, potrebno je napraviti razliku između stresa prouzrokovanog traumom i operacijom i bolesti unutrašnjih organa, s obzirom na postojanje fundamentalno različitih, patofizioloških mehanizama. U ovom revijalnom radu analiziraju se medijatori nastali pod uticajem traume ili operativnog stresa.

Trauma ili operativni stres predstavlja inicijatore kompleksne kaskade reakcija koje imaju za rezultat multifokalne patofiziološke procese. U zavisnosti od intenziteta traume može nastati MODS ili MOF, koji zahvata pluća, jetru, bubrege, creva, srce, nadbubrege ili mozak.

Patofiziološka zbivanja, čak i ona nastala tokom prvih nekoliko dana posle traume, imaju veliki prognostički značaj za ishod lečenja pacijenta. Medijatori koji se stvaraju u ovim stanjima veoma su validni pokazatelji kako posttraumatskog i postoperativnog toka, tako i mortaliteta.

Tokom trudnoće razvijen sindrom multiple disfunkcije

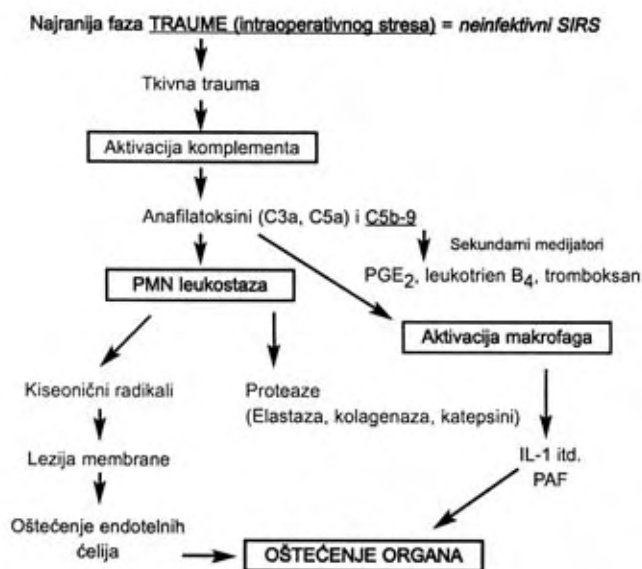
organa (MODS) negativno utiče na stanje fetoplacentne jedinice. Nastali patofiziološki uslovi ponekad se teško razlikuju od izmenjenih stanja tokom normalnog graviditeta. Mehanizmi adaptacije na trudnoću mogu biti takvog intenziteta da funkcionalne promene prerastu u disfunkcionalne. Mada se trudnoća smatra izmenjenim fiziološkim stanjem, nastanak MODS-a skoro uvek ima vitalne implikacije. Deficit regionalne perfuzije kiseonika i globalni defekti volumena, dve su potencijalne patološke sekvele. Ukoliko nastane SIRS, postoji velika opasnost od fetomaternalnog letalnog ishoda<sup>8</sup>.

### Intenzivna trauma (intraoperativni stres) i njen uticaj na medijatore

Intenzivna trauma (lezija mekih tkiva, multiple frakture) dovodi do generalizovane inflamacije u organizmu. Sekvestracija polimorfonuklearnih leukocita (PMN) po vitalnim organima, kao što su pluća i jetra, glavni je uzrok oslobađanja medijatora i nastanka ranih morfoloških promena.<sup>6</sup> Sindrom abdominalnog kompartmana (*abdominal compartment syndrome - ACS*) karakteriše se povišenim intraabdominalnim pritiskom koji dovodi do oslobađanja proinflatornih citokina i, kao sekundarni insult, učestvuje u patogenezi posttraumatskog MOF-a.<sup>19</sup>

## Lezija tkiva prouzrokovana polimorfonuklearnim neutrofilima

Kako se sekvestracija polimorfonuklearnih leukocita odigrava u toku prvog sata šoka, patofiziološki mehanizam leukostaze može se objasniti "sindromom usporenog toka (*low flow syndrome*)" ili aktivacijom endotela i PMN, što dovodi do povećanja adhezencije i agregacije ćelija. Leukostaza u plućima je najvažniji morfološki znak rane faze šoka i uvek je povezana sa intenzivnom degranulacijom polimorfonukleara. Pored leukostaze, kod ovih pacijenata se može konstatovati veoma intenzivno bubrenje ćelija endotela. Bubrenje je posledica hipoksije, reperfuzije ili direktne traume prouzrokovane aktiviranim polimorfonuklearnim neutrofilima s posledničnim oslobađanjem medijatora, kao što su kiseonični radikali i proteaze (slika 1).



Slika 1. Aktivacija komplementa traumom dovodi do aktivacije makrofaga i stvaranja citokina, kao i leukostaze s degranulacijom granulocita i oslobađanja kiseoničnih radikala i proteaza

Na taj način se akutni inflamatorni odgovor karakteriše akumulacijom polimorfonukleara i drugih ćelija bele krvi. Leukocitoza u šoku je prouzrokovana premeštanjem ćelija iz marginalizovanih depoa u cirkulaciju<sup>14</sup>. Oslobađanje leukocita iz kostne srži je od manjeg značaja u ovom akutnom procesu. Smatra se da je od presudnog značaja na marginalizovane depoe uticaj epinefrina, koji se oslobađa tokom šoka.

Ovaj rani stadijum šoka zavisi od generalizovanog inflamatornog odgovora i može se opisati kao neinfektivni SIRS. Polimorfonukleari, aktivirani tokom šoka i traume, primarno su odgovorni za oštećenja ćelija i rani neinfektivni inflamatorni odgovor<sup>5</sup>.

Sa ćelijskog aspekta, prvi medijatori u traumi su kiseonični radikali ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ), mijeloperoksidaza, hipohlorasta kiselina i proteaze (*elastaza, kolagenaza, katepsini*). Navedeni medijatori su u stanju da oštete ćelijsku membranu. Postoje i drugi izvori slobodnih radikala, kao što su ciklooksiggenaza i poremećaji transporta elektrona u mitohondrijama prouzrokovani ishemijom. Terapija kiseonikom takođe može biti izvor stvaranja radikala (*hiperoksija*).

## Aktivacija komplementa i nastanak oštećenja tkiva

Sa humoralnog aspekta, aktivacija sistema komplementa nastaje u ranom stadijumu šoka. U tom procesu takođe učestvuju koagulacija, fibrinoloiza i sistem kalikrein-kinin.

Tokom traume ili intraoperativnog stresa aktivira se sistem komplementa alternativnim putem (lezija tkiva mehaničkom traumom ili opekotinom)<sup>4</sup> (slika 1). Bakterije dovode do aktiviranja komplementa klasičnim i alternativnim putem. Aktivacija komplementa ima veoma važnu ulogu u ranoj (*rana faza SIRS*) i u kasnoj fazi šoka (*infektivni SIRS*) stvaranjem inflamatornih medijatora zbog anafilatoksina ( $C_{3a}$ ,  $C_{4a}$ ,  $C_{5a}$ ). Fiziološki značaj anafilatoksina u šoku ograničen je na polimorfonukleare (*adhezija, agregacija, degranulacija*). Dodatni efekat aktivacije komplementa predstavlja stvaranje snažnih proinflamatornih citokina - tumor necrosis factor (TNF) i interleukin 1 (IL-1) i faktora aktivacije trombocita (*platelet-activating factor-PAF*) u makrofagima. Kompleks membranskog ataka ( $C_{5b-C_9}$ ) može osloboditi sekundarne veoma važne inflamatorne medijatore, kao što su prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ), leukotrieni i tromboksan<sup>7</sup>.

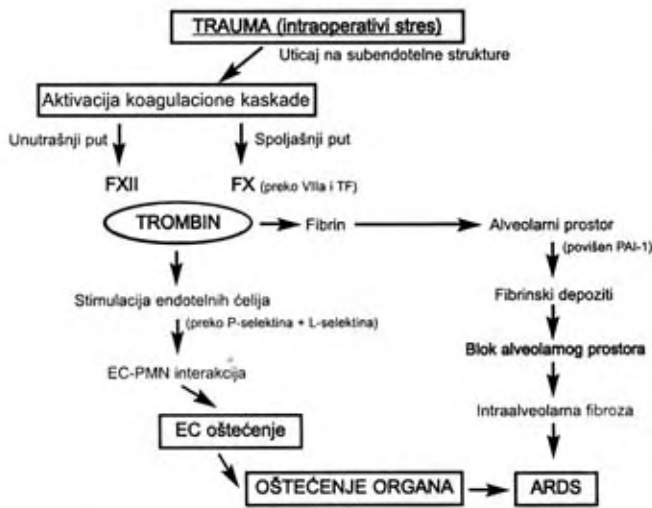
Anafilatoksini  $C_{3a}$  i  $C_{5a}$  veoma su važni za aktivaciju sistema komplementa alternativnim putem. Nastanak MOF-a i ishod bolesti mogu se predvideti čak i prvog dana posle traume određivanjem  $C_{3a}$  i terminalnog kompleksa komplementa (*terminal complement complex - TCC*) koga čine  $C_{5b}$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$  i  $C_9$ . Prvog dana posle traume kod pacijenata kod kojih će nastati MOF, koncentracije  $C_{3a}$  i TCC značajno su veće nego kod osoba kod kojih se MOF neće razviti. Aktivacija komplementa i polimorfonukleara ( $C_{3a}$ , odnos  $C_{3a}/C_3$  i elastaza neutrofila) najznačajniji su prognostički parametri preživljavanja pacijenata s politraumom<sup>20</sup>. Nedavno je dokazano da prokalcitonin i IL-6 predstavljaju veoma važne prognostičke markere MODS-a, i pouzdane parametre diferencijalne dijagnoze između neinfektivnog SIRS-a i sepse<sup>9,10</sup>.

Oslobađanjem pomenutih medijatora dolazi do oštećenja ćelija (endotelne ćelije, organ-specifične ćelije) i nastanka generalizovanog inflamatornog odgovora sa oštećenjem primarnih organa (organi u šoku). Pored toksičnog efekta medijatora na ćelije, postoji i hipoksična komponenta povezana sa smanjenim snabdevanjem kiseonikom, čiji je uzrok sindrom usporenog toka i neravnomerna distribucija<sup>4</sup>.

Leukocitoza i sistem komplementa (u interakciji ili odvojeno) predstavljaju *okidače* u najranijoj fazi teške traume ili intraoperativnog stresa, što dovodi do aktivacije kompleksa kaskadnog sistema i oslobađanja medijatora toksičnih za tkiva. Kao rezultat ranog oslobađanja medijatora nastupa inflamatorni odgovor, koji je uglavnom ograničen na ćeliju. Ovaj odgovor može biti nezavisan od infekcije. Dakle, inflamatorni stres dovodi do oštećenja organa, koje se često konstatuje u šoku (rano oštećenje organa, rana disfunkcija organa). Međutim, rano oštećenje organa ne mora uvek imati za posledicu njihovu disfunkciju i može biti morfološki reverzibilno.

## Selektini u ranoj fazi šoka i traume

U ranoj fazi traume zahvaljujući adheziji specifičnih proteina (na primer, P- i L- selektina) vezuju se polimorfonukleari za endotelne ćelije. Adhezija polimorfonukleara ima za posledicu oštećenje membrana endotelnih ćelija pod uticajem kiseoničnih radikala i proteaza. Izgleda da u ovo vreme nije prisutna infekcija, budući da ekspresija P-selektina (GMP-140) na endotelnim ćelijama može biti stimulirana oslobađanjem histamina, kiseoničnim radikalima, terminalnim kompleksom komplementa (TCC-om) ili povećanom produkcijom trombina (slika 2).

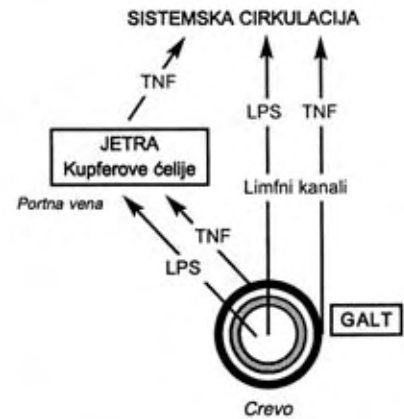


Slika 2. Aktivacija koagulacije traumom dovodi do stvaranja trombina.

Trombin stimuliše endotelne ćelije i generiše fibrin koji može blokirati alveolarne prostore i dovesti do adultnog respiratornog distres sindroma (*adult respiratory distress syndrome-ARDS*). PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor 1*): inhibitor aktivatora plazminogena 1; TF (*tissue factor*): tkivni faktor; EC (*endothelial cell*): endotelna ćelija; PMN (*polymorphonuclear neutrophil*): polimorfonuklearni neutrofil; FX: Faktor X; FXII: Faktor XII; VIIa: Faktor VIIa.

## Crevo kao važan organ u šoku

Hipoksično i reperfuziono oštećenje dovodi do nekroze enterocita i povećava njihovu propustljivost. Prenošenje bakterija kroz zid creva može se odigrati u ranoj fazi šoka, čak i tokom stadijuma usporenog toka krvi. Navedene pretpostavke su dokazane u eksperimentalnom modelu, pozitivnim hemokulturama kod babuna s traumatskim šokom<sup>21</sup>. Prenošenje bakterija u cirkulaciju i endotoksemija koja sledi ne uslovljavaju infektivnu komponentu u postoperativnom/posttraumatskom toku. Tokom prenošenja mikroorganizama oslobađaju se brojni medijatori inflamacije (npr. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 i drugi citokini). Zbog hipoksije zida creva u sindromu usporenog toka krvi traumatsko-hipovolemičnog šoka, aktivira se limfno tkivo creva (*gut-associated lymphoid tissues-GALT*), pri čemu se oslobađaju medijatori, kao što su IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF, histamin, lizozim i defensini. Njihovo oslobađanje ne mora zavisiti od endotoksina (slika 3).



Slika 3. Mogući izvori stvaranja citokina, oslobađanja endotoksina i prenošenja bakterija iz creva tokom šoka.

GALT (*gut associated lymphoid tissue*): limfno tkivo creva; TNF (*tumor necrosis factor*): faktor nekroze tumora; LPS: endotoksin.

Mora se istaći da navedeni proinflamatorni medijatori intenziviraju rani SIRS i doprinose nastanku ranog MOF-a. Klinički, hipoperfuzija creva u najranijem stadijumu bolesti uzrokuje ileus i progresivnu crevnu disfunkciju, tako da proksimalni deo creva postaje rezervoar patogena i toksina koji doprinose nastanku sepse tokom MOF-a. Infekcije koje se konstatuju u daljem toku bolesti pogoršavaju crevnu disfunkciju. Dakle, crevo je istovremeno uzročnik i žrtva MOF-a<sup>11</sup>.

## Azot-oksidi posle traume i sepse

Postoji dokaz o aktivaciji puta stvaranja L-arginin-azot oksida (NO) u sepsi, gde NO verovatno igra ulogu u vaskularnoj insuficijenciji<sup>18</sup>. Dobro poznata insuficijencija glatkih mišića krvnih sudova u odgovoru na norepinefrin naziva se vazoplegija i predstavlja uzrok periferne vaskularne insuficijencije, naročito tokom hiperdinamske faze sepse. Nema sumnje da je NO glavni faktor vaskularnog oštećenja u endotok-

semiji i sepsi<sup>17</sup>. Tokom traume nisu konstatovani visoki nivoi nitrita i nitrata kao dokaz stvaranja azot-oksida u eksperimentalnom modelu na majmunu, mada su koncentracije nitrata značajno povišene i u korelaciji su sa nivoom neopterina i biopterina u septičnom modelu<sup>21</sup>.

Odložena cirkulatorna insuficijencija je posledica povećanog stvaranja NO posle indukcije enzima sintetaze azot-oksida u mnogim organima, kao što su pluća, jetra, slezina i creva. Ayala i sar. (1990, 1991)<sup>1</sup> su dokazali povećan nivo TNF u plazmi tokom krvarenja, a Bahrami i sar. (1995)<sup>3</sup> su utvrdili povećanje nivoa endotoksina i faktora nekroze tumora (TNF).

### Lezija organa i sistem aktivirane koagulacije i fibrinolize

Aktivacija sistema koagulacije tokom akutnog procesa (šoka), kao i tokom kasnijih stadijuma (hiperdinamička faza, MODS), ima značajnu ulogu u patofiziološkom mehanizmu oštećenja organa<sup>25</sup>. Tokom šoka najpre dolazi do aktivacije sistema koagulacije (unutrašnjim i spoljnim putem) i stvaranja trombina. Trombin stimuliše endotelne ćelije što ima za rezultat ekspresiju adherentnih proteina (P-selektina). Trombin razlaže fibrinogen na monomere fibrina, što dovodi do stvaranja fibrinskog ugruška polimerizacijom. Ove koagulative promene uzrokuju nastanak akutne plućne insuficijencije zbog deponovanja fibrina u alveolarnom prostoru<sup>4</sup>. Stvaranje fibrina je najvećim delom prouzrokovano transudacijom proteina plazme (fibrinogena), zbog povećane permeabilnosti u kapilarnom regionu pluća.

Aktivacija koagulacije spoljnim putem inicirana je faktorom VII u prisustvu tkivnog faktora. Tkivni faktor je identifikovan u mnogim strukturama (mozak, monociti, endotel i alveolarni intersticijalni prostor)<sup>13</sup>; on takođe može započeti koagulaciju u alveolarnom prostoru. Deponovanje fibrina zajedno sa smanjenjem fibrinolitičke aktivnosti (inhibitor aktivatora plazminogena 1 - PAI 1 je povišen!) predstavlja osnovu za stvaranje bloka vazduha u alveolama, atelektazu i poremećaje u odnosu ventilacije i perfuzije, što je morfološki supstrat lezije pluća preko sistema alveola (slika 2).

Prokoagulantno stanje je takođe značajno u mehanizmu razvoja diseminovane intravaskularne koagulacije, koja se manifestuje deponovanjem fibrina u mikrovaskularnom sistemu i daljim lezijama organa<sup>16</sup>. Ovo stanje hiperkoagulabilnosti postaje značajno tek u kasnijim stadijumima postoperativnog i posttraumatskog toka bolesti. Pacijenti s traumom i sepsom imaju visoku prokoagulantnu aktivnost, koja je inicijator klinički veoma značajne kaskade medijatora tokom daljeg razvoja lezija organa, naročito pluća.

### PAF kao medijator lezija tkiva u traumi i sepsi

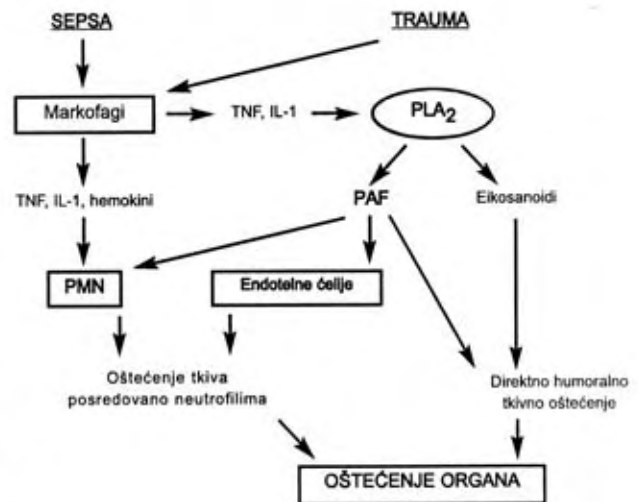
Faktor aktivacije trombocita (*platelet-activation factor* - PAF) brzo nastaje u endotelnim ćelijama tokom šoka kao odgovor na različite stimulse (trombin, histamin, leukotrieni). Adherenca polimorfonukleara na ćelije endotela

u ranom stadijumu bolesti ostvaruje se preko PAF receptora. Citokini (IL-1, TNF) su u stanju da sintetišu PAF u ćelijama endotela<sup>12</sup>.

Dokazano je da se PAF oslobađa iz trombocita u velikim koncentracijama u pacijenata sa sepsom<sup>16</sup>. Budući da povećava permeabilnost u stanjima šoka i sepse, i da se smatra odgovornim za leziju tkiva, PAF predstavlja značajan toksični medijator.

### Fosfolipaza A<sub>2</sub> i sindrom adultnog respiratornog distresa

Između fosfolipaze A<sub>2</sub> nepankreasnog porekla (PLA<sub>2</sub>), hipotenzije u sepsi i sindroma adultnog respiratornog distresa (ARDS) postoji direktna korelacija<sup>24</sup>. Kod pacijenata sa traumom povećava se nivo PLA<sub>2</sub>, koji je u pozitivnoj korelaciji sa nastankom ARDS i s mortalitetom<sup>23</sup>. Lezija sluznice tokom hemoragijskog šoka prethodi prodoru bakterija i PLA<sub>2</sub> kroz zid creva u cirkulaciju. Crevna mukoza ima visoke koncentracije PLA<sub>2</sub>, koje se ekscesivno aktiviraju tokom splanhične hipoperfuzije i dovode do stvaranja proinflatornih lipidnih medijatora, kao što su lizofosfolipidi (prekursori PAF) i arahidonska kiselina (primarni supstrat eikosanoida)<sup>15</sup> (slika 4). Dokazano je da se PLA<sub>2</sub> oslobađa tokom sepse delom pod uticajem TNF.



Slika 4. Reakcije u stanjima traume i sepse koje dovode do oštećenja organa

PAF (*platelet activating factor*): faktor aktivacije trombocita

Sistem renin-angiotenzin ima značajnu ulogu u splanhičnoj hemodinamici, koja postaje značajna u stanjima traume i šoka. Angiotenzin II je primarni medijator odgovoran za povećanu ukupnu vaskularnu rezistenciju koja uzrokuje smanjenje mezenterične perfuzije.

## Zaključak

U stanjima traume, sepse i disfunkcije organa koje imaju za rezultat MOF, medijatori imaju značajnu ulogu u nastanku lezije ćelija vitalnih organa. Oslobođanje medijatora primarno zavisi od intenziteta traume, šoka ili sepse, a sekundarno od aktivacije različitih kaskada medijatora tokom post-traumatskih i postoperativnih komplikacija.

Mada aktivacija patofizioloških mehanizama može biti posledica uticaja različitih stimulusa, endotoksin ima

značajnu ulogu u svim procesima. Inicijalni neinfektivni inflamatorni odgovor može se razviti u SIRS endogenim putem - preko zida creva, ili egzogeno - infektivnim stresom (endotoksinom ili egzotoksinom, zbog fokalne ili nozokomijalne infekcije). Navedeno stanje preko sindroma multiple disfunkcije organa (MODS) može dovesti do sindroma multiple insuficijencije organa (MOF). Medijatori koji se oslobađaju tokom traume i sepse od neprocenjivog su značaja za prognozu i ishod kao i procenu intenziteta lezije tkiva i organa.

Milan Terzic  
Sasa Kovacevic

Institute of Obstetrics and Gynecology,  
Clinical Center of Serbia, Belgrade

## Trauma and operation: mediators of injury and inflammation

### Key words

Trauma  
Operation  
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)  
Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)  
Multiple organ failure (MOF)

### Abstract

Mediators play a key role in the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and multiple organ failure (MOF) of vital organs. In this short review, we update our knowledge on these mediator networks. First, we summarize the stimuli that occur during severe trauma (intraoperative stress), including polymorphonuclear neutrophil-derived tissue-damaging substances, complement activation products, and adherence molecules such as selectins. The gut in shock is discussed as an important intermediate step in the transition from noninfectious to infectious SIRS. Second, we describe the mediators, including cytokines, nitric oxide, phospholipase A2, platelet-activating factor, and procoagulatory substances, that are released during sepsis. The release of mediators depends primarily on the severity of trauma, shock, or sepsis and secondarily on activation of the various cascades of mediators during posttraumatic/postoperative complications. The mediators are thus of decisive importance regarding the intensity of organ damage and the outcome.

## Literatura

1. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol* 1991;260:167-169.
2. Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR, Ertel W, Chaudry LH. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin. *Cytokine* 1990;2:170-175.
3. Bahrami S, Schlag G, Yao YM, Redl H. Involvement of endotoxin, tumor necrosis factor, and nitric oxide in hemorrhagic shock-related alterations. In: Schlag G, Redl H. (Eds). *Shock, sepsis, and organ failure - nitric oxide*. Heidelberg, Springer Verlag, 1995; pp. 59-83.
4. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16(2):337-352.
5. Botwinski CA. Systemic inflammatory response syndrome. *Neonatal Netw* 2001; 20: 21-28.
6. Brady CA, Otto CM. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31:1147-1162.
7. Bucova M. Role of cytokines in the development of local and systemic inflammation and septic shock. *Vnitr Lek* 2002;48:755-762.
8. Curran CA. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in the obstetric population. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002;15:37-55.
9. Du B, Li Y, Chen D, Pan J. Serum procalcitonin and interleukin-6 help differentiate between severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome of non-infectious origin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:1111-1114.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, Giamarellou H. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2002;28:1351-1356.
11. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 2001;15:1-10.
12. Hosford D, Koltai M, Braquet P. Platelet-activating factor in shock, sepsis, and organ failure. In: Schlag G, Redl H. (Eds) *Pathophysiology of shock, sepsis, and organ*

- failure. Heidelberg, Springer Verlag, 1993;pp 502-517.
13. Idell S, James KK, Coalson JJ. *Fibrinolytic activity in bronchoalveolar lavage of baboons with diffuse alveolar damage: trend in two forms of lung injury.* Crit Care Med 1992;20:1431-1437.
  14. Jagels MA, Hugli TE. *Mechanisms and mediators of neutrophilic leukocytosis.* Immunopharmacology 1994;28:1-9.
  15. Koike K, Moore EE, Moore FA, Carl VS, Pitman JM, Banerjee A. *Phospholipase A2 inhibition decouples lung injury from gut ischemia reperfusion.* Surgery 1992;112:173-179.
  16. Kushimoto S, Yamamoto Y. *SIRS (systemic inflammatory response syndrome): clinical entity, definitions, and the significance.* Nippon Rinsho 1999;57:227-235.
  17. Parratt GJR, Stoclet JC, Furman BL. *Substances mainly derived from vascular endothelium, endothelium-derived relaxing factor, or nitric oxide and endothelin as chemical mediators in sepsis and endotoxaemia.* In: Neugebauer E, Holaday JW. (Eds). Handbook of mediators of septic shock. CRC Press, Boca Raton, 1993;pp 381-393.
  18. Parratt JR. *Nitric oxide and cardiovascular dysfunction in sepsis and endotoxaemia: an introduction and an overview.* In: Schlag G, Redl H. (Eds). Shock, sepsis, and organ failure - nitric oxide. Heidelberg, Springer Verlag, 1995;pp 1-29.
  19. Rezende-Neto JB, Moore EE, Melo de Andrade MV, Teixeira MM, Lisboa FA, Arantes RM, de Souza DG, da Cunha-Melo JR. *Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome: stage for multiple organ failure.* J Trauma 2002;53:1121-1128.
  20. Roumen RMH, Redl H, Schlag G. *Inflammatory mediators in relation to the development of MOF in patients following severe blunt trauma.* Crit Care Med 1995;23:474-479.
  21. Schlag G, Redl H, Dinges HP, Davies J, Radmore K. *Bacterial translocation in a baboon model of hypovolemic-traumatic shock.* In: Schlag G, Redl H, Siegel JH, Traber DL. (Eds). Shock, sepsis, and organ failure. Heidelberg, Springer Verlag, 1991;pp 53-83.
  22. Schlag G. *Comments to NO in trauma.* In: Schlag G, Redl H. (Eds). Shock, sepsis, and organ failure - nitric oxide. Heidelberg, Springer Verlag, 1995;pp 344-346.
  23. Uhl W, Büchler M, Nevalainen TJ, Deller A, Beger HG. *Serum phospholipase A2 in patients with multiple injuries.* J Trauma 1990;30:1285-1289.
  24. Vadas P, Pruzanski W, Stefanski E. *Pathogenesis of hypotension in septic shock: correlation of circulating phospholipase A2 levels with circulatory collapse.* Crit Care Med 1988;16:1-8.
  25. Wadhwa J, Sood R. *Multiple organ dysfunction syndrome.* Natl Med J India 1997;10:277-282.