

## DERLEMELER

# Multi Organ Yetmezliği (Etyopatogenez, Önlenmesi ve Tedavisi Konusunda Son Görüşler)

Müfide Nuran AKÇAY\*, Güngör AKÇAY", Ahmet A.BALIK\*\*\*, Tahsin DEMİRTAŞ""

\* Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD,

\*\* Yrd.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi iç Hastalıkları ABD,

\*\*\* Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD,

\*\*\*\* Prof.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, ERZURUM

Multi organ yetmezliği henüz yeni tanımlanmış klinik bir sendrom olup, sistemik sepsis ile karakterize klinik tablo üzerine, progressif organ yetmezliğinin yerleşmesi şeklinde tanımlanabilir (1-3).

Multi organ yetmezliği (MOY) cerrahi yoğun bakım ünitelerindeki ölümlerin %10-100'ünden sorumludur. MOY gelişenlerde mortalite %30-100 arasındadır. Bu nedenle MOY'in önlenmesi konusunda yeni görüşlere ihtiyaç vardır (1-5).

MOY'nin ilk tanımlanması 1970'li yıllara rastlar. 1973'de Tilney, bir grup aort anevrizma rüptürlü hastayı postop dönemde incelemiş, kan kaybı ve şokun, hasta olmayan diğer organları etkilediğini tesbit etmiştir. Ancak bu sendromu ilk tanımlayan 1975 yılında Baue olmuştur (2,3,6,7).

Bu sendromu başlatan olaylar inatçı veya ağır perfüzyon defektleri, sepsis, doku yaralanmaları, iskemi, pankreatit gibi enflamatuvar süreçler, büyük hematomlar, organ transplantasyon komplikasyonları vs.'dir (1-6). Tran ve ark. (4) travma geçiren hastaların %8-42'sinde MOY geliştiğini belirttiler. Etken ne olursa olsun, MOY davet edici bir durumu takiben akciğerlerde başlayıp, hepatik, intestinal ve renal yetmezlik ile devam eden bir durumdur. Hematolojik ve myokard yetmezliği MOY'ne geç eklenirken, merkezi sinir sistemi de bu sendroma erken veya geç eklenebilir (1-3).

MOY, belirgin evreler sonucu ortaya çıkar. Başlangıçta genellikle resüsitasyon yapılmış bir şok evresi vardır. Daha sonra hipermetabolizma ile karakterize bir evreye girilir. Bu evrede genellikle bir akciğer sorunu vardır. Eğer bu süreç bu evrede durdurulamazsa, 14-21 gün içinde MOY'ne dönüşür ve sonuçta hasta kaybedilebilir (1). Yetmezliğe giren organın direkt travmaya maruz kalması ve primer hastalığa tutulması şart değildir. Ayrıca primer hastalık ile organ yetmezliği

gelişmesi arasında günler, haftalar süren bir zaman vardır (2).

## ETYOPATOGENEZ'DE ROL OYNADIĞI İLERİ SÜRÜLEN HİPOTEZLER

### 1. Enfeksiyon Hipotezi

Bu hastalar klinik olarak septik göründüklerinden, 1970'li yıllarda olayın septik foküse bağlı olduğu düşünülmüştür. Ancak daha sonraki çalışmalarda, MOY'li hastaların ancak %50'sinde enfeksiyon odağı bulunabilmiştir (2). Tran ve ark. (4) ise, MOY'li hastaların ancak %46'sında bir enfeksiyöz fokus bulabildiler. Deitch (2), klinik sepsis veya MOY'den ölen hastaların %30'unda otopside septik odak bulunmadığını, ayrıca MOY'inde süpüratif enfeksiyon tespit edilerek bunun tedavi edilmesinin prognozu düzeltmediğini belirtti. Buna karşılık Fry ve Sweet, cerrahi sepsisi olan hastaları incelemiş, bunlarda akciğer ve renal yetmezlik geliştiğini ortaya çıkarmışlardır (8).

Kliniğimizde %68 oranında III.derece elektrik yanığı tanısı ile tedavi ettiğimiz bir hastada, yara yerinden aldığımız kültürlerde Pseudomonas üredi. Bu hastada dissémine intravasküler koagülasyon ve renal yetmezlik gelişti. Yine sağ kolda gazlı gangren basillerinin üremesi sonucu sağ kol ampute edildi. Hasta yatışının 28.günü kaybedildi. Bu hastada septik bir odak bulunması, olayın bu septik odağa bağlı olduğunu düşündürdü. Ancak septik odağın tedavi edilmesine rağmen hastanın kaybedilmesi, olayda başka faktörlerin de rol oynadığı fikrini ortaya attı.

Her ne kadar MOY'nin klinik görünümü gram (-) sepsis için tipik ise de, benzer hastalık cevabı gram (+) mikroorganizma, virüs ve fungus gibi diğer ajanlarca da oluşturulabilir (1-6). Hinshaw ve ark. (9), şiddetli sepsis ve septik şoklu hastaların %40'ında etkenin gram (+) bakteriler olduğunu belirttiler.

### 2. Makrofaj Hipotezi

Bu hipotez, makrofajların aşırı veya uzamış aktivasyonu sonucu aşırı sitokin salınımı ve sonuçta zararlı

Geliş Tarihi: 30.08.1994

Yazışma Adresi: Müfide Nuran AKÇAY  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi ABD, ERZURUM..

lokal ve sistemik etkilerin ortaya çıkması fikrine dayanır (1,2,9,10). Sitokin ailesi interlokin (İL), interferon (INF), koloni stimule edici faktör (CSF) ve tümör nekroze edici faktör (TNF)'yi içerir. Bunlar içinde MOY yönünden en önemli olanlar, İL-1, İL-6, TNF-cc ve INF-o'dir (1,2,9,10).

Normalde enflamasyon, enfeksiyon ajanlarını eradike etmekte, dokuyu ölü doku ve yabancı cisimlerden temizlemektedir. Bu haliyle her ne kadar enflamasyon yararlı olsa da, TNF, interlökinler veya araşidonik asit metabolitleri gibi proinflatuar mediatörler kontrol dışına çıktıklarında, MOY ve septik cevap gibi zararlı bir durum ile sonuçlanma olur (1,2,9,10).

Letal bakteriyemik modellerde TNF'ye karşı monoklonal antikor verilmesiyle sürveyin düzeldiğine dair pek çok yayın vardır (1,2,9,10). Hinshav ve ark. (9), baboonlarda S.aureus ile MOY oluşturmuş ve bunlarda akciğer, karaciğer, dalak, böbrek ve adrenallerde intravasküler trombus oluşumu, nekroz ve mikroabse oluşumu meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Bu baboonlarda TNF'ye karşı monoklonal antikor verilmesiyle adrenal, karaciğer ve dalak değişikliklerinin düzeldiğini, akciğer ve böbrek değişikliklerinin ise sebat ettiğini belirtmişlerdir.

Yine Cerra ve ark. ve diğer bazı müellifler kontrolsüz sistemik enflamatuar ve hipermetabolik durumun sınırlandırılarak MOY insidansının düşürülebileceğini savundular (1,2,10). Border, Siebel ve diğer bazı araştırmacılar, uzun kemik kırıklarının erken operatif redüksiyonunun, traxion fiksasyona göre daha fazla makrofaj aktivasyonunu sınırlayarak sistemik enflamatuar cevabı azalttığını ve böylece adult respiratuar distress sendromu (AROS) ve MOY insidansının azaldığını rapor ettiler (2,10).

### 3. Mikrosirkülasyon Hipotezi

Bu hipotez, MOY'nin iskemi veya vasküler endotelial hasara bağlı organ hasarı olduğunu ileri sürer. Bu hipotezle ilgili görüşler yetersiz doku ve hücrel oksijen sağlamını, iskemi-reperfüzyon fenomeni ve endotel lökosit etkileşmesi sonucu oluşan doku hasarıdır (2).

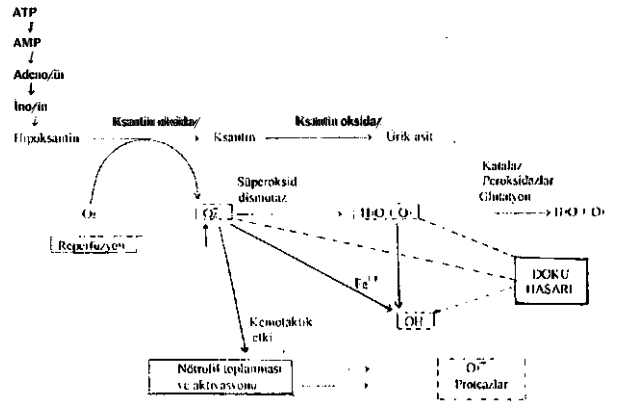
Oksijen yetersizliğinin doku ve hücre üzerindeki patogenezi iyi anlaşıldığından, uzun süreli hipotansiyon ve iskeminin organ disfonksiyonuna yol açacağı aşıkardır (2,11). Doku perfüzyonunun azalmasına ilaveten, dolaşımda vasküler konjesyon, çamurlaşma, mikrotrombüs, interstisyel ödem, kapiller permeabilite artışı gibi değişiklikler olur (2).

Son zamanlarda doku kanlanmasının aralıklı olarak bozulması, hücrede meydana gelen hasarın en büyük sebebi olarak bilinmektedir. İskemide enerji ihtiyacının artışı ve, oksidatif fosforilasyon ile ATP sentezinin azalması nedeni ile enerji depoları azalır. Ancak hasarın çoğu iskemi sırasında değil de reperfüzyon sırasında olmaktadır. İskemi süresince enerji kaynağı ola-

rak kullanılan ATP hipoksantine dönüşür. Reperfüzyonla sağlanan oksijen, ksantin oksidaz enzimini aktive eder. Ksantin oksidaz da hipoksantini ürik aside indirger. Oksijen molekülü de serbest oksijen radikallerine dönüşür. Bu radikaller çok iyi oksidan ve redüktan olup, lipid peroksidasyonu ve protein hasarı yapar; bu suretle hücre fonksiyonunda bozulma ve nekroz meydana gelir. Bu reaktif maddeler nükleik asitler, membran lipidleri, membran enzimleri ve membran reseptörleri gibi önemli biyolojik yapılara tesir ederler. Oksijen radikalleri süperoksid dismutaz, katalaz, peroksidaz, glutatyon dehidrogenaz ile su ve oksijene çevrilir. İnce barsak ve akciğerler, süperoksid dismutaz aktivitesinin ksantin oksidaz aktivitelerinden düşük olması nedeniyle reperfüzyondan en çok etkilenen organlardır.

İskemiden sonra meydana gelen serbest radikallerin ilk kaynağı ksantin dehidrogenazdır. Ksantin dehidrogenaz purin bazı olan NAD (nikotinamid adenin dinükleotid)'in okside olmuş formuna normal olarak elektron transfer eder. Hipokside ksantin dehidrogenaz süratle irreversibl olarak ksantin oksidaz'a çevrilir. Bu enzim oksijene direkt elektronlarını transfer ederek süperoksitleri meydana getirir. Ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşmesi barsak dokusunda 10, kalp kasında 8, karaciğer ve dalakda 30 dakikalık süre alır. Bu da iskemi ve reperfüzyona bağlı doku hasarına değişik organların değişik cevap vermesindeki nedeni izah eder (2,12-17). Reperfüzyon hasarı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar endotelial hücrelerin, kan akımı, koagülasyon ve enflamasyonun aktif üyeleri olduğunu göstermiştir. Endotel-lökosit etkileşmesi, bakteri, endotoxin, sitokin ve iskemi gibi faktörlerin aracılığı ile MOY'ne neden olmaktadır. Endotoxin, TNF, İL-1 ve diğer küçük sitokinler, endotelin noninflatuar fenotipini, proinflatuar ve prokoagülan fenotipe çevrilir. Bu aktive endotel hücreleri, koagülasyonun extresek yolunu uyarırlar. Ayrıca yüzey reseptörlerini hızlandırırlar. Bunlar da lökosit adezyonunu uyarır ve sonuçta ELAM-1 (endotelial lökosit adhezyon molekülü), ICAM-1 (intersellüler adhezyon molekülü) ve VCAM-1 (vasküler hücre adhezyon molekülü) adlı moleküller ortaya çıkar



Şekil 1. Reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve reperfüzyon hasarı

(2,12,18). Engelberts ve ark. (18) yaptıkları deneysel bir çalışmada, maymunlara lipopolisakkarid (LPS) infüzyonu sonucu akciğer, karaciğer, böbrek, kalp ve gastrointestinal sistem gibi organlarda ELAM-1'in meydana geldiğini ortaya koydular.

#### 4.Barsak Hipotezi

Bu hipoteze göre barsaktan kaynaklanan bakteri veya endotoxin septik durumu başlatıcı veya devam ettirici ve bunun sonucunda MOY'ne yol açıcı rol oynar (2-4, 6,11,19,20).

Klinik sepsis nedeniyle ölen MOY'li hastalardan %30'a yakınında klinik ve otopside fokus tespit edilememesi, olayda bakteriyel translokasyonun rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2). Ayrıca MOY'li hastalarda nazokomiyal enfeksiyonun en sık nedeni olan Staph.epidermidis, pseudomonas ve **Candida** gibi mikroorganizmalar, aynı zamanda ağır cerrahi yoğun bakım hastalarının üst gastrointestinal (Gİ) traktından en sıklıkla izole edilen bakterilerdir (19,20).

Sağlık durumunda, mide ve üst Gİ trakt sterildir veya laktobasiller ve streptokoklar gibi avirulan flora ile kaplıdır (19). Ciddi hastalık durumunda barsakta üreyen patojenler lümenin mezenterik lenf nodlarına, karaciğere, kan dolaşımına ve diğer sistemik organlara geçerek, sistemik bakteriyemi, endotoxemi ve sonuçta enflamatuar mediator aktivasyonuna yol açarlar (6,19). Yine açlık, yanık, travma, operasyon veya ciddi hastalık durumlarında, intestinal villusların boyu kısalarak mukozada atrofi ve makromoleküllere karşı permeabilite artışı başlar (6,19).

Üst Gİ traktın sterilitesi, pek çok faktör tarafından idame ettirilir. Bunlar; gastrik asidite, normal intestinal motilite, safra tuzları, IgA, vs.'dir. Bu mekanizmaları bozan faktörler, üst Gİ traktta aşırı bakteri gelişimine yol açar. Bunlar; stres ülser profilaksi, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli parenteral beslenme, kolestazis gibi faktörlerdir (2,4,6,19,21).

Bazı müellifler barsağı "MOY'nin motoru" (3) veya "MOY'nin drene edilmemiş absesi" (19) olarak adlandırmışlardır.

Ciddi enfeksiyonların barsaktan kaynaklanması nedeniyle bazı araştırmacılar, özellikle gram (-) enterik bakteri ve kandidaya karşı oral absorbe olmayan antibiyotik vermişlerdir. Bu işleme "selektif barsak dekontaminasyonu" adı verilmiştir. Bazı araştırmacılar bu işlemin faydalı olduğunu savunurken, diğer bazıları hiçbir faydası olmadığını savunmuşlardır (2,6). Selektif barsak dekontaminasyonunda anaerobik barsak florasının korunması önemlidir. Çünkü bu anaerobik flora kaybı, gram (-) enterik basil, pseudomonas ve **Candida** üremesine neden olur (2).

MOY'in bu dört hipotezi birbirine bağlıdır. Bakteri ve endotoksin istirahatteki makrofajlardan, güçlü bir şekilde sitokin sekresyonuna yol açar. Ayrıca proenflamatuar endotel hücrelerini uyarır. Bu açığa çıkan sitokinler, nötrofiller ve plazma protein sistemleri endotelial hücrelerle etkileşerek barsağa oksijen teminini bozar. Bunun sonucunda barsak permeabilitesinde oluşan artış, intestinal endotoksin translokasyonuna neden olur.

Kunt karın travması nedeniyle öpere ettiğimiz ve duodenum perforasyonu tespit ettiğimiz bir hastada postop 6.günde primer tamir yerinden fistül geliştiği görüldü. Hasta reopere edildi. Postop 12.günden sonra massif üst ve alt GİS kanaması, renal yetmezlik ve solunum arresti gelişti. Hasta servoya bağlandı. Ancak hasta yapılan tüm müdahalelere rağmen kurtarılamadı. Yine bu vakada da fistülün tamir edilmesine, yani enfeksiyon odağının ortadan kaldırılmasına rağmen hastanın kaybedilmesi, olayı bakteri ve endotoxinin başlatıp diğer başka faktörlerin devam ettirdiği fikrini ortaya attı.

#### PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- İleri yaş (22)
- Malnütrisyon
- Önceden var olan kronik hastalıklar
- Koma
- Histamin-2 reseptör antagonisti veya antiasit kullanımı
- İntraabdominal enfeksiyon
- Preop inotropik ajan kullanımı
- Acil ameliyatlar
- Renal yetmezlik (preop veya postop)
- İntra aortik balon pompası
- Total parenteral nütrisyon (2,4,6)
- Kemik iliği naklinden sonra sitoredüktif tedavi yapılanlarda venooklüziv hastalık gelişme riski yüksektir (10).
- Kemik kırıklarının uzun süreli traksiyonu
- Serebral travma: Frick ve ark. (20) serebral travma geçirenlerde en sıklıkla sağ kolonda nonoklüziv intrenal infarktüs geliştiğini belirttiler.
- Kardiyotorasik ameliyatlar: Baue (6), kardiyotorasik ameliyat geçirenlerde, kanama, akut pankreatit, alkalküloz kolesistit, perfore ülser divertikülit, intestinal infarktüs, nekrotizan enterokolit, nonoklüziv mezenterik arteriyel iskemi ve karaciğer yetmezliği gibi pek çok Gİ komplikasyon geliştiğini belirtti.

Biz de kurşunlanma nedeniyle kardiyotorasik ameliyat geçiren 21 yaşındaki bir hastaya, postop 3.günde akut karın gelişmesi sonucu laparotomi yaptık ve 30 cm'lik nonoklüziv ileum gangreni teşhis ettik.

Tablo 1. Multipl organ sistem yetmezliği skoru

SKOR			
Organ/Sistem			
Pulmoner	PEEP<4cm H <sub>2</sub> O FiO <sub>2</sub> <0.3 Solunum sayısı: 12-24/dk	PEEP-5-9 cm H <sub>2</sub> O FiO <sub>2</sub> >0.3 ve <0.4 Solunum sayısı-6-11/dk veya 25-50/dk	PEEP>10cm H <sub>2</sub> O FiO <sub>2</sub> >0.4 Solunum sayısı<5/dk veya >50/dk
Hepatik	Bilirubine mg/dl AST<25 U/L	Bilirubine mg/dl AST>25 U/L	Bilirubin>3 mg/dl AST>150U/L
Renal	Serum kreatinin<2 mg/dl	Serum kreatinin>2 mg/dl	Serum kreatinin>3.5 mg/dl Kronik renal yetmezlik Diyaliz
Kardiyovasküler	Ortalama arter basıncı >70 mmHg Nabız>70/dk	Ortalama arter basıncı 50-70 mmHg Nabız 50-70/dk ventriküler taşikardi	Ortalama arter basıncı <50 mmHg Nabız<50/dk inotropiklere ihtiyaç ventriküler fibrilasyon kardiak arrest akut myokard entarktüsü
Gastrointestinal	Normal fonksiyon	Akalkuloz kolesistit kan transfüzyonu gerek- tirmeyen stres ülseri	24 saatte 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren stres ülser kanaması, nekrotizan kolit, pankreatit safra kesesi perforasyonu
Hematolojik	Htc>%30, Lökosit>3x10 <sup>9</sup> /L Trombosit>100x10 <sup>9</sup> /L	Htc-%21-29, Lökosit-0.29x10 <sup>9</sup> -3x10 <sup>9</sup> /L Trombosit=51 x10 <sup>9</sup> -100x10 <sup>9</sup> /L	Htc<%20, Lökosit<3x10 <sup>9</sup> /L Trombosit<50x10 <sup>9</sup> /L DİK
Nörolojik (Glasgow Koma Sakalası)	13-15	7-12	<6

Prognozu etkileyen olayların başında, olaya katılan organ sayısı, yetmezlik süresi ve olaya katılan organ sistemindeki malfonksiyonun derecesi gelmektedir (2,4,6). Tek organ yetmezliğindeki mortalité %30 iken, 4 organ yetmezliğinde %100'e çıkmaktadır (2,4,6).

MOY'nin şiddetini ve derecesini ölçmede MOY skoru kullanılır (Tablo 1).

### TEDAVİ

MOY'nin en iyi tedavisi önlenmesidir (1,2,4,11,24). Önlemler için enterai beslenmenin erken başlaması, spesifik besleyici substrat ve formülaların kullanımı, uzun kemik kırıklarının erken fiksasyonu, perfüzyon ve oksijen dağılımının acil restorasyonu, primer veya sekonder cerrahi müdahale ile nekrotik dokuların çıkarılması, abselerin drene edilmesi, gastrik mukozal korumanın asidi azaltılmayan ilaçlarla yapılması sayılabilir (2,5,6,25).

Riska ve ark., uzun süreli fémoral fraksiyonun pulmoner hasara; Siebel ve ark. ise bilirubin düzeyinde artışa yol açtığını belirttiler (25).

Erken fiksasyon, diğer tip kırıklara da uygulanabilir. Heary ve ark. (25), servikal vertebraların erken stabilizasyonunun, organ disfonksiyon ihtimalini azalttığını belirttiler.

Enteral beslenme yanında, barsağı koruyan ajanlar içinde glutamin, kısa zincirli yağ asitleri, trofik barsak hormonları (büyüme hormonu, nörotensin, prostoglandin E<sub>2</sub>, insuline benzer büyüme faktörü-1), alfa-ketoglutarat, fiber sayılabilir (1-6,11,24,25).

Cryer ve ark. (5), raflarda yaptıkları bir çalışmada, dekompanse hemorajik şokta, %0.9 NaCl solüsyonu yerine hipertonic tuz/dextrans kullanımının kardiyovasküler bozuklukları düzeltmede daha etkili olduğunu rapor ettiler.

ARDS ve MOY'li hastalarda, antimikrobiyal tedavi sürveyi düzeltmediğinden, gram (-) sepsisli hastalarda antimikrobiyal tedaviye ilaveten antiendotoxin tedavisi, septik cevabı kontrol altına alıp sürveyi düzeltebilir (1-6,9,11,18,24-26).

TNI ve IL-1 septik cevabın majör mediatörleri olduğundan bunları bloke veya nötralize edecek spesifik antikolar, diğer bir tedavi seçeneği oluşturur (9,18,26).

Anti TNF antikorlarının bir avantajı da gram (-) enfeksiyonda olduğu kadar, gram (+) enfeksiyon veya makro-faj aşırı aktivitesi ile karakterli nonbakteriyel enflamatuvar olaylarda da etkili olmasıdır (9).

Diğer bir tedavi stratejisi, hedef hücrede sitokinin bağlanacağı reseptörü bloke etmektir. Bu iş için IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) en uygundur (2,9,18,26).

Yine yapılan çalışmalarda yüksek doz sitokin verilmesinin sağlığa zararlı olmasının yanı sıra, düşük veya orta dozda verildiğinde, endotoxin veya bakterilere karşı sürveyi düzelttiği gösterilmiştir (2).

Siklooksijenaz blokajı, Ca kanal antagonistleri, INF-ct, GM-CSF thymopentin gibi immunmodülatörler ve PAF antagonisti gibi adjuvan tedaviler, araştırma safhasındadır (2,9,18,26).

## KAYNAKLAR

1. Cerra FB. Multiorgan yetmezliği sendromu. In: Sayek i, ed. Temel Cerrahi içinde. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 1991:108-15.
2. Deitch EA. Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1991; 216(2):117-34.
3. Carrico CJ. The elusive pathophysiology of the multiple organ failure syndrome. *Ann Surg* 1993; 218(2):109-10.
4. Tran DD, Cuesta MA, Van Leeuwen PAM et al. Risk factors for multiple organ system failure and death in critically injured patients. *Surgery* 1993; 114(1):21-30.
5. Scalia SV, Taheri PA, Force S et al. Mesenteric microcirculatory changes in nonlethal hemorrhagic shock: The role of resuscitation with balanced electrolyte or hypertonic saline/dextran. *J of Trauma* 1992; 33(2):321-5.
6. Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:822-9.
7. Baue AE. Multi Organ Yetmezliği Hasta Bakımı ve Önlemler. İn: Kartal A, Yüksek T, eds. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi.
8. Pusajo JF, Burnaschny E, Daglio GR et al. Postoperative intra-abdominal sepsis requiring reoperation. *Arch Surg* 1993; 128:218-23.
9. Hinshaw LB, Emerson TE, Chang ACK et al. Lethal staphylococcus aureus-induced shock in primates: Prevention of death with anti-TNF antibody. *J of Trauma* 1992; 33(4):568-73.
10. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD et al. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation.
11. Border JR. Multiple systems organ failure. *Ann Surg* 1992; 216(2):111-6.
12. Gardinali M, Padalino P, Vesconi S et al. Complement activation and polymorphonuclear neutrophil leukocyte elastase in sepsis. *Arch Surg* 1992; 127:1219-24.
13. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985; 312:159-63.
14. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 1:65-83.
15. Özçelik MF, Durgun V, Pekmezci S, Öz B, Andican A. Me-zenterik iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesinde allopürinol, süperoksit dismutaz ve dimetil sülfoksit'in etkileri. *Kolon Rektum Has Der* 1993; 3:10-3.
16. Polat M, Polat KY, Yiğitoğlu MR, Akçay MN, Akçay F, Demirtaş T. Deneysel olarak iskemi ve reperfüzyon oluşturulan kobaylarda desferrioksamin ve süperoksit dismutaz kombinasyonunun karaciğer dokusu malondialdehid düzeyine etkisi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1993; 4:126-9.
17. Özgüç H, Yılmazlar T, Zorluoğlu A. Multisistem organ yetmezliği. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1994; 10:68-76.
18. Engelberts I, Samyo SK, Leuvenberg JFM et al. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Research* 1992; 53:136-4.
19. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1993; 218(2): 111-9.
20. Frick TW, Kach K, Sulser H et al. Intestinal infarction after nonabdominal trauma; association with cerebral trauma. *J of Trauma* 1992; 33(6):870-5.
21. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993, 328(20):1471-7.
22. Pellicane JV, Bryne K and De Maria EJ. Preventable complications and death from multiple organ failure among geriatric trauma victims. *J of Trauma* 1992; 33(3):440-4.
23. Roumen RMH, Redl H; Schlag G et al. Scoring systems and blood lactate concentrations in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J of Trauma* 1993; 35(3):349-5.
24. McFadden DW, Zinner MJ. Manifestations of gastrointestinal disease. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. Principles of Surgery. 6th ed. New York: Grawhill Book Company, 1994:1015-43.
25. Livingston DH. Management of the surgical patient with multiple system organ failure. *Am J Surg* 1993; 165:85-135.
26. Akçay MN, Demirtaş D, Akçay G. Septik şok tedavisinde yeni görüşler. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993; 13:490-4.