

# Izazovi strojnog prodisavanja prijevremeno rođene djece

---

**Krajina, Robert; Prpić, Igor**

*Source / Izvornik:* **Medicina, 2005, 42(41), 246 - 251**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:895331>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



## IZAZOVI STROJNOG PRODISAVANJA PRIJEVREMENO ROĐENE DJECE

### CHALLENGES OF MECHANICAL VENTILATION IN PREMATURE CHILDREN

Robert Krajina, Igor Prpić

#### SAŽETAK

Napretkom tehnologije i mjera intenzivnog liječenja novorođenčadi, posebice nedonoščadi vrlo male porođajne mase, povećala se stopa preživljavanja i najmanje novorođenčadi (< 1000 g) ispod 28 tjedana gestacije. Organi su takve djece, napose pluća, anatomski i funkcionalno jako nezrela, što uz metaboličku i enzimsku nezrelost cijelog organizma stvara dodatne poteškoće u liječenju. Anatomski i histološki nezrela pluća ni uz primjenu respiratorne potpore strojevima za prodisavanje katkad ne mogu pružiti adekvatnu izmjenu plinova. Nezreli zaštitni enzimski sustavi također ne mogu spriječiti histološko oštećenje vanjskim oksidativnim spojevima.

**KLJUČNE RIJEČI:** nedonošće, strojno prodisavanje, ozljeda pluća

#### ABSTRACT

With the introduction of the newest technology in neonatal intensive care units, even newborns of less than 1000 g and 28 weeks of gestation are expected to survive and meet the problems of acute or chronic lung injury of several etiologies. Organs of such small babies are anatomically and functionally immature, while metabolic and enzymatic incompleteness of cells make them prone to complications during therapeutic interventions. Due to anatomical and histological immaturity of lungs, the gas exchange in alveoli and across respiratory membrane is in many cases compromised. Besides mechanical lung injury, oxidative stress and inflammation are consequences of immature antioxidant system.

**KEY WORDS:** preterm newborn, mechanical ventilation, lung injury

#### UVOD

Primjenom suvremene tehnologije sve manja novorođenčad postaje objekt intenzivnog liječenja koje dovodi do preživljavanja takve djece sa svim mogućim posljedicama njihova osnovnog stanja – nezrelosti pluća. Zanimanje za razvojne mehanizme pluća potiču i klinička iskustva s liječenjem novorođenčadi ispod 30 tjedana gestacije. Dva su područja istraživanja razvoja fetalnih pluća: mehanizmi abnormalnog rasta pluća (hipoplazija pluća) i sazrijevanje plućnog tkiva u smislu biokemijskih sastavnica (surfaktant). Uspješnost strojnog prodisavanja odnosno intenzivnog liječenja takve

novorođenčadi koja su praktički fetus *ex utero*, ovisi o naprednoj tehnologiji i o stadiju razvoja plućnog tkiva. U pravilu, niži je stupanj razvoja povezan s jačim poremećajem strukture plućnog tkiva (bronhopulmonalna displazija) koji se javlja nakon uspješne mehaničke ventilacije odnosno intenzivnog liječenja takve nedonoščadi.

Za funkcionalni razvoj pluća možemo reći da je potpun onda kada dolazi do adekvatne izmjene plinova na površini alveola, uz dovoljnu funkciju plućnog krvožilnog sustava (alveokapilarna membrana) koji prenosi odgovarajuću količinu krvi. Disanje i plakanje novorođenčeta zahtijeva strukturalno i funkcionalno stabilne i elastične alveole koje mogu izdržati sile rastezanja. Fizikalni proces disanja mora biti kontroliran neuronskim dijelom koji uvjetuje frekvenciju i dubinu disanja.<sup>1</sup>

Razvojni program za pluća genetski je uvjetovan, uz utjecaj čimbenika okoliša koji mogu poremetiti slijed

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Odsjek neonatologije i Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za pedijatriju

Prispjelo: 1. 6. 2005.

Prihvaćeno: 27. 6. 2005.

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Robert Krajina, dr. med., KBC Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Cambierieva 17, 51000 Rijeka



razvojnih procesa, tj. diferencijaciju stanica s posljednjim poremećajem osnovne funkcije pluća – izmjene plinova. Prerano izlaganje pluća zraku u vrijeme kada za to nisu spremna, jedan je od tih nepovoljnih vanjskih čimbenika. Uz to su vezana stanična oštećenja tlakom i kisikom, čime se mijenjaju lokalni signali za rast i razvoj pa dolazi do mijenjanja normalne strukture plućnog tkiva.

#### STRUKTURALNI RAZVOJ PLUĆA

Izučavanje normalnog procesa strukturiranja plućnog tkiva poticano je nastojanjem da se izbjegne kronično oštećenje pluća u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi i nedonoščadi. Osobito su potrebne informacije o mehanizmima kojima stanice popravljaju oštećenja tkiva da bi se nastavio normalan proces geometrijskog rasta pluća koji uključuje stvaranje bifurkacija nakon svake generacije dišnih putova (grananje).

Respiratorni sustav sastavljen je od pluća, dišnih putova i prsnog koša s pripadajućom miškulaturom. Izmjena plinova događa se u sustavu koji čine respiratorni bronhioli, alveolarni duktusi, sakulusi i same alveole. Muskuloelastične strukture (interkostalni mišići, dijafragma, elastična vlakna pluća) svojim fizikalnim svojstvima pridonose disanju.

Porodajem ne prestaje razvoj pluća već se nastavlja do adolescencije, promjeri se dišnih putova, dimenzije alveola i ukupna površina za izmjenu plinova neprestano usklađuju. Na taj se način na 50 milijuna alveola novorođenčeta s vremenom dodaje još 250 milijuna tako da se dišna površina s 3 m<sup>2</sup> povećava na 70 m<sup>2</sup>. Plućno tkivo sadrži oko 40 tipova stanica koje imaju posebne uloge u rastu i razvoju pluća.<sup>2</sup>

Razvoj pluća čini pet stadija koji se kronološki preklapaju: embrionalni, pseudoglandularni, kanalikularni, sakularni i alveolarni stadij. Organogenetski gledano, najzahtjevniji je proces grananja, odnosno stvaranja traheobronhalnog stabla. Zadnji, alveolarni stadij, svojim se razvojem proteže do u postnatalno razdoblje kada se stvaraju milijuni novih alveola, razvija se mikrovaskulatura bez koje nije moguć kontakt zraka i krvi koji omogućuje izmjenu plinova (alveokapilarna membrana).

Jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi liječe nedonoščad sve niže gestacije čija pluća mogu biti u kanalikularnom stadiju razvoja koji obuhvaća razdoblje od 16 do 26 tjedana. Glavni su razvojni događaji u razvoju pluća stvaranje lamelarnih tjelešaca u pneumocitima tipa II, diferencijacija alveolarnih stanica te stvaranje zračno-krvne barijere za izmjenu plinova. Broj lamelarnih tjelešaca koja sadržavaju površinski aktivne tvari

Tablica 1. Glavni reaktivni spojevi kisika  
Table 1 Main reactive metabolites of oxygen

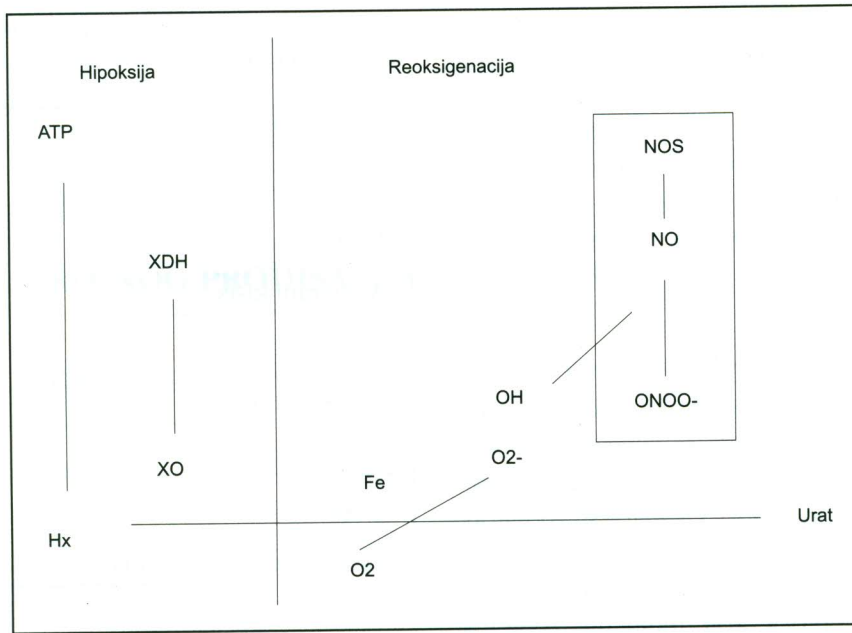
|                         |  |
|-------------------------|--|
| Superoksid radikal      | [O <sub>2</sub> -]                               |
| Vodikov peroksid        | [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]                 |
| Hidroksil radikal       | [OH]   |
| Aktivirani kisik        | [ <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ]                  |
| Peroksid lipida         | [LOOH]   |
| Peroksil lipida         | [LOO-]   |
| Fenoksil radikal        | [C <sub>56</sub> H <sub>5</sub> O <sup>•</sup> ] |
| Dušični oksid           | [NO]   |
| Radikal dušičnog oksida | [NO <sup>•</sup> ]                               |

(fosfolipide, SP-B, SP-C) u proporciji je sa zrelošću pluća i sposobnošću za postnatalnu respiratornu adaptaciju novorođenčeta. Novorođenče rođeno za to vrijeme pokazivat će znakove nedostatka surfaktanta uz respiratornu insuficijenciju i alveolarnu kapilarnu displaziju. Sakularna faza javlja se od 24 do 38 tjedana gestacije i karakterizirana je ekspanzijom zračnih prostora, tj. stvaranjem sakula. To je vrijeme odlaganja elastina i pojave fetalnog disanja. Od 36 tjedana do 2 godine postnatalno govorimo o alveolarnom stupnju razvoja pluća. Kapilarna mreža dalje se razvija uz odlaganje elastina, kolagena i fibronektina u plućno tkivo.<sup>2</sup>

#### NEZRELOST PLUĆA I AKUTNA OZLJEDA

Akutna ozljeda pluća (ALI) većinom se događa u novorođenčadi vrlo male (<1500 g) ili ekstremno male (<1000 g) porođajne mase. Prije svega, plućno oštećenje posljedica je nezrelosti takve novorođenčadi uz oksidativni, tlakovni ili volumni stres koji se javlja tijekom liječenja respiratorne insuficijencije. Posljedična upalna reakcija dalje oštećuje alveole i kapilare uz propadanje stanica. Opisani slijed događaja može biti prvi korak u razvoju kronične bolesti pluća nedonoščadi ili bronhopulmonalne displazije.<sup>3</sup>

Porodaj nedonoščeta često vodi jakom sindromu respiratornih teškoća, kojemu je uzrok nedostatak surfaktanta uz oksidativni stres uzrokovan nedovoljnim antioksidativnim zaštitnim mehanizmima organizma. Aktivnost superoksid dizmutase (SOD) javlja se usporredno sa stvaranjem surfaktanta u pneumocitima tipa II, tako da nezrela pluća nedonoščeta nisu otporna na oksidativni stres koji se javlja nakon porođaja. Razvoj površine za izmjenu plinova i usporrednu septaciju

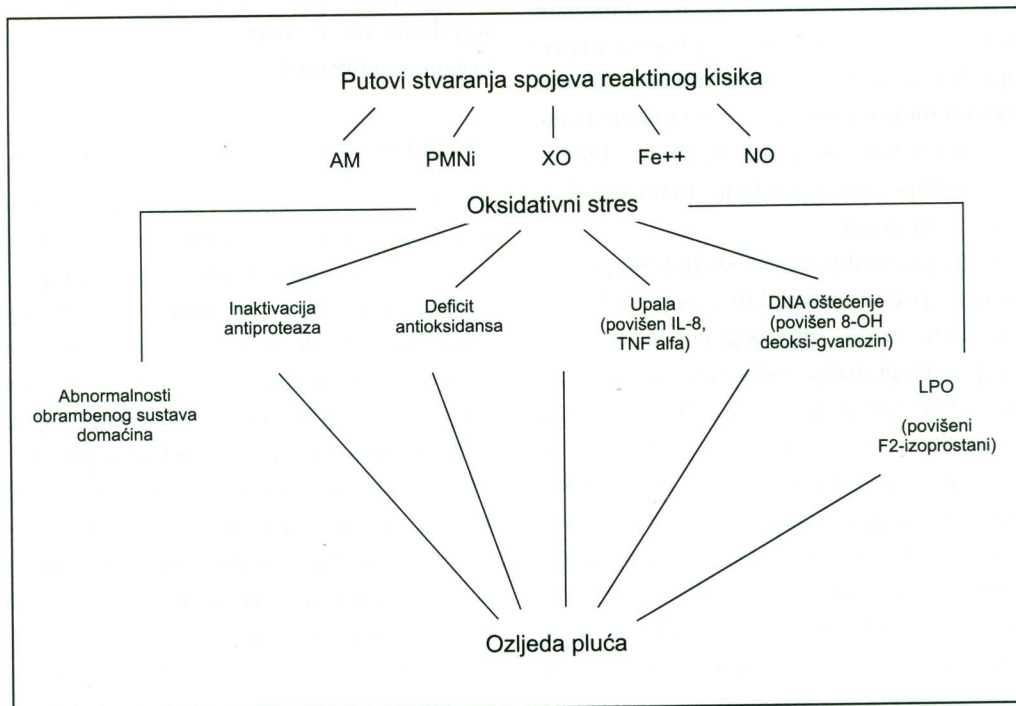


Slika 1. Mehanizam hipoksije-reoksigenacije.

Hx = hipoksantin, XDH = ksantin dehidrogenaza, XO = ksantin oksidaza, NOS = sintaza dušičnog oksida, NO = dušični oksid, ONOO = peroksinitrit radikal

(Modificirano prema Zoban P, Černý M. Immature Lung and Acute Lung Injury. Physiol Res 2003; 52:507-516.)

Figure 1 Hypoxia-reoxygenation mechanism

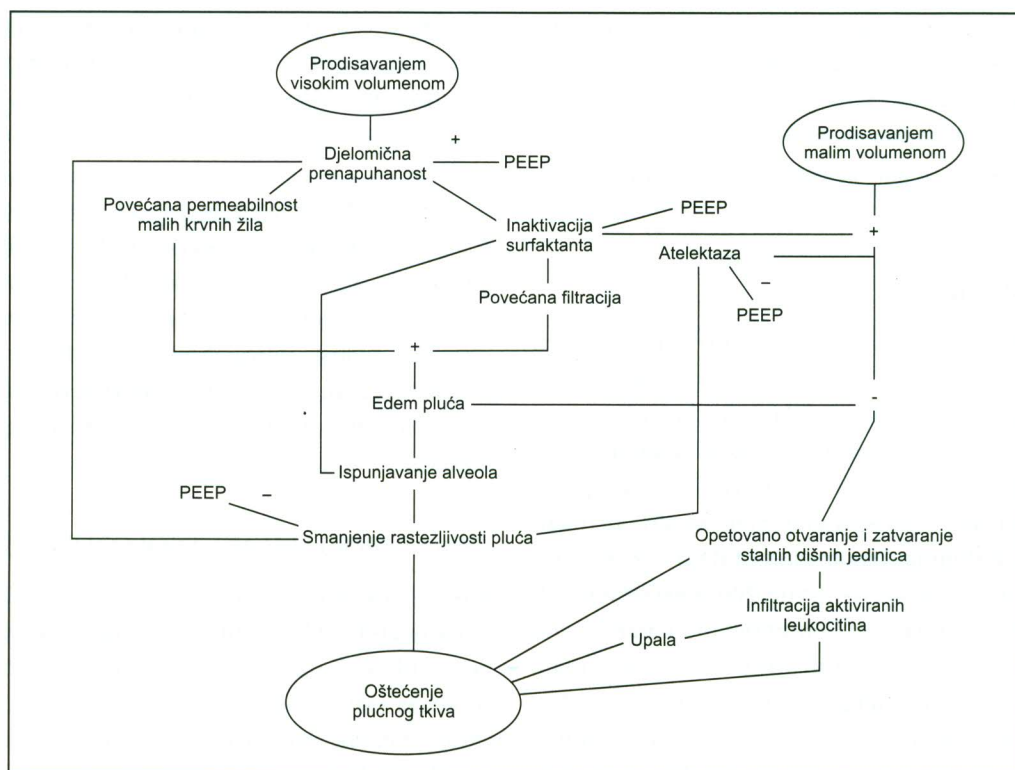


Slika 2. Oksidativni stres i ozljeda pluća (ALI).

AM = alveolarni makrofagi, PMNs = polimorfonuklearni leukociti, XO = ksantin oksidaza, LPO = peroksidacija lipida  
(Modificirano prema Zoban P, Černý M. Immature Lung and Acute Lung Injury. Physiol Res 2003; 52:507-516.)

Figure 2 Oxidative stress and lung injury





Slika 3. Dijagram pokazuje čimbenike koji pridonose ozljedi pluća uzrokovana strojnim prodisavanjem. PEEP općenito štiti od ozljede ili stvaranja edema (znak -), osim ako ne pridonosi prenapuhanosti pluća (znak +). (Modificirano prema Zoban P, Černy M. Immature Lung and Acute Lung Injury. *Physiol Res* 2003; 52:507-516.)

Figure 3 Flow diagram summarizing the contributors to mechanical ventilation-induced lung injury

plućnog tkiva može poremetiti kako hipoksija tako i hiperoksija.<sup>4</sup> Ne samo štetne koncentracije kisika, već i nozokomijalne infekcije uz mehaničku ventilaciju mogu dovesti do stvaranja upalnih citokina koji i nakon što je prestala djelovati noksa izazivaju trajne anomalije u smislu umanjene septacije, smanjenja broja alveola i proširenje terminalnih dišnih putova<sup>5</sup>.

Prijevremeni porođaj dovodi do prekida normalnog razvojnog slijeda uzrokovanog postupcima reanimacije, strojnim prodisavanjem i drugim mjerama intenzivnog liječenja nedonoščadi. Osnovni je uzrok tome nepotpuna anatomski diferencijacija i biokemijska nezrelost.

#### MEHANIČKA OZLJEDA PLUĆA

Pojam mehaničke ozljede pluća veže se uz primjenu strojnog prodisavanja i klinički se označuje kao barotrauma ili volutrauma. Prsnućem stijenki zračnih putova nakuplja se zrak u plućnom tkivu. Najteži stupanj ekstraalveolarnog nakupljanja plinova dovodi do tenzijskog pneumotoraksa. Uz to, strojno prodisavanje dovedo do oštećenja stanica, naročito epitela i endotela, uz

promjene u raspodjeli tekućina u plućima.<sup>6</sup> Sličan proces nalazi se u nizu drugih stanja (ARDS = acute respiratory distress syndrome) koja dovode do respiratorne insuficijencije.

Strojno prodisavanje na osnovi prije rečenog, može dalje uzrokovati pogoršanje akutne plućne bolesti, što potiče primjenu posebnih načina prodisavanja koji bi eventualno štedili pluća (visokofrekventna oscilirajuća ventilacija, ograničenje tlaka i volumena).

Nedostatak surfaktanta u nezrelim plućima dovodi do opetovanog kolapsa malih dišnih putova i alveola na kraju ekspirija. Takva područja moraju se nanovo ekspandirati tijekom sljedećeg inspirija. Takav proces troši više energije za disanje i oštećuje bronhalni epitel s posljedičnim izlivanjem proteina u bronhiole odnosno alveole i daljnjim inaktiviranjem surfaktanta.<sup>7</sup>

Moguća hiperventilacija s niskim vrijednostima CO<sub>2</sub> korelira s povećanom incidencijom kronične bolesti pluća. Strategije strojnog prodisavanja s permisivnom hiperkapnijom smanjuju upalno oštećenje plućnog tkiva izazvano radikalima oslobođenim tijekom hipoksije. Drugi autori nalaze da hiperkapnija mijenja metaboličke



putove sinteze dušičnog oksida (NO), povećava aktivnost NO sintaze i sadržaj staničnog 3-nitrotirozina.<sup>8,9</sup> U svakom slučaju, rana primjena surfaktanta, uz strategiju otvorenih pluća adekvatnim volumenom, smanjuje oštećenje pluća izazvano strojnim prodisavanjem.

#### OKSIDATIVNI STRES

Brzi rast fetusa i novorođenčeta, uz nedovoljno razvijen antioksidativni sustav, pogoduje oštećenju tkiva izazvanog slobodnim radikalima. Antioksidativni sustavi pluća mogu biti enzimatski (superoksid dizmutaza ili SOD, katalaza/glutation redoks sustav ili GSH) ili neenzimatski. Tri su oblika koji čine SOD sustav: mangan SOD u mitohondrijima, bakar/cink SOD u citoplazmi i ekstracelularni dio vezan uz krvne žile. Eksperimentalno je uspješno primijenjen rekombinantni bakar/cink SOD u sprječavanju plućnih oštećenja jako male nedonoščadi liječene mehaničkom ventilacijom. Neenzimatski antioksidativni sustav sastoji se od vitamina E,  $\beta$ -karotena, vitamina C, mokraćne kiseline, flavonoida i bilirubina. Zna se da je vitamin A potreban za razvoj pluća i integritet epitela dišnog sustava.<sup>10,11</sup>

Molekule koje sadrže aktivirani kisik (ROS = reactive oxygen species) mogu uzrokovati oštećenja koja vode do akutnog ili kroničnog oštećenja pluća. Glavni mehanizam oksidativnog oštećenja pluća nedonoščadi sastoji se od peroksidacije lipida, povećanog stvaranja organskih hidroperoksida i malondialdehida. Posljedica je toga poremećaj rada staničnih membrana. U slučajevima intenzivnog liječenja nedonoščadi, povećana koncentracija kisika koji primaju također dovodi do peroksidacije lipida koji su važan dio staničnih membrana. Otpuštanju slobodnih radikala u plućima pogoduje i proces ishemije i naknadne reperfuzije organa, uza što je vezana reakcija hipoksantin-ksantin oksidaze. Ostali izvori slobodnih radikala mogu biti procesi koji uključuju metabolizam katekolamina, mitohondrija te aktivacija fagocita.<sup>12,13</sup>

Ravnoteža između molekula koje sadrže aktivirani kisik, a koje se normalno nalaze u organizmu u određenim količinama i antioksidativnog sustava organizma, može biti poremećena na više načina koji uključuju fagocite i metale molibden i željezo. Proinflamatorni citokini (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) mogu povećati ekspresiju sintaze dušičnog oksida (inducible nitric oxide synthase = iNOS) i tako pogoršati oksidativno oštećenje pluća. Pacijenti s oksidativnim oštećenjem, uključujući nedonoščad, izlučuju *peroksid* urinom i ekspiratornim zrakom. Drugi marker upalnog i kroničnog oštećenja pluća u nedonoščadi je nestabilni per-

oksnitrit odnosno *nitrotirozin* koji nastaje brzom nitracijom tirozina. Nedonoščad koja će razviti kroničnu bronhopulmonalnu displaziju, ima tijekom prvog mjeseca života povišene vrijednosti 3-nitrotirozina u plazmi.<sup>14,15</sup>

Reducirano željezo je pro-oksidant koji može biti značajan u patogenezi oštećenja pluća radikalima. Česte transfuzije krvi koje su potrebne u liječenju nedonoščadi, povezane su s povećanim rizikom za nastanak kronične bolesti pluća. Nakon transfuzije krvi u takve novorođenčadi, nađeno je da je željezo u njihovoj plazmi većim dijelom nevezano za transferin i to u fero-obliku.<sup>16</sup>

#### UPALNI PROCESI U AKUTNOJ OZLJEDI PLUĆA

Nakupljanje komplementa, citokina i oksidansa u alveolama nezrelih pluća stimulira migraciju i degranulaciju neutrofila koji uzrokuju daljnje oštećenje oslobađanjem proteaza i stvaranjem molekula koje sadrže aktivni kisik (ROS). Glavne proteaze koje se oslobađaju su elastaze, a njihova koncentracija u ispirku bronha korelira sa stupnjem oštećenja pluća. Mehanizam njihova djelovanja sastoji se u rastvaranju elastina, membranskih proteina, proteoglikana i glikoproteina; inaktiviraju faktore rasta i oštećuju molekule surfaktanta.<sup>17,18</sup>

U ekstracelularnom prostoru i na površini stanica oksidansi aktiviraju proenzime iz skupine metaloproteinaza ekstracelularnog matriksa (MMPs). Metaloproteinaze su endoproteinaze koje rastvaraju ekstracelularni matriks i bazalne membrane. MMP-1 i MMP-8 rastvaraju intersticijalni kolagen, a MMP-2 i MMP-9 (kolagenaze i gelatinaze) degradiraju strukture bazalnih membrana. MMP-9 koji oslobađaju aktivirani neutrofil, izolirani su u lavaži bronha i alveola u pacijenata s akutnim respiratornim distresom.<sup>19</sup>

Citokini pridonose razvoju ALI (acute lung injury) sindroma stvaranjem supstancija koje potiču upalnu reakciju u plućima i cijelom organizmu. Upalna je reakcija dalje poticana faktorom aktivacije trombocita (PAF = platelet activating factor) i metabolitima arahidonske kiseline. Leukotrien B<sub>4</sub> potiče nakupljanje neutrofila u dišne putove, izaziva edeme povećanjem permeabilnosti membrana s posljedičnom redukcijom plućne complijance, što nalazimo u pacijenata s akutnom ozljedom pluća (ALI).<sup>20</sup>

Zaključno se može reći da upala s toksičnim efektima molekula koje sadrže aktivni kisik (ROS) čini začarani krug u patogenezi akutne ozljede pluća u novorođenčadi vrlo male ili ekstremno male porođajne mase, koja se liječe strojnim prodisavanjem. Velik napredak u tehnologiji strojeva za prodisavanje omo-



gućio je "nježno" prodisavanje vrlo male novorođenčadi sa zadanim fiziološkim volumenima kojima se izbjegava prerastezanje tkiva, a time i ozljede pluća. Brižljivo doziranje koncentracije kisika smanjuje oksidativno oštećenje tkiva. Važno je znati da primjena tehnologije u rješavanju nekog kliničkog problema dovodi do sekundarnih problema vezanih uz tu tehnologiju. Na kraju, ishod liječenja ovisi i o svojstvima svakog pojedinog organizma, njegovim biološkim reakcijama, enzimskim sustavima u izgradnji i svijesti kliničara o ograničenjima poslanja liječnika u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi.

#### LITERATURA

- Hodson WA. Normal and abnormal structural development of the lung. U: Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia. WB Saunders 1998:771-772.
- Wert SE. Normal and abnormal structural development of the lung. U: Polin RA, Fox WW, Abman SH. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia. Saunders 2004:783-790.
- Jobe AH, Ikegami M. Mechanism initiating lung injury in the preterm infants. *Early Hum Dev* 1998; 53:81-94.
- Kotecha S. Lung growth: implication for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000; 82: F69-F74.
- Coalson JJ. Experimental model of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 1997; 71:35-38.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294-323.
- Taeuch HW. Treatment of acute (adult) respiratory distress syndrome. The holy grail of surfactant therapy. *Biol Neonate* 2000; 77:2-8.
- Herget J, Vitašek R, Banasova A i sur. Hypercapnia inhibits hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Physiol Res* 2001; 50:7.
- Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomised trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104:1082-1088.
- Rosenfeld WN, Davis JM, Parton L, i sur. Safety and pharmacokinetics of recombinant human superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 97:811-817.
- Nozik-Grayck E, Dieterle CS, Piantadosi CA, i sur. Secretion of extracellular superoxide dismutase in neonatal lungs. *Am J Physiol* 2000; 279:L977-L984.
- Bracci R. Oxygen toxicity. U: Kurjak A. *Textbook of Perinatal Medicine*. London, The Parthenon Publishing Group 1998; 78-89.
- Groneck P, Reuss D, Gotze-Speer B, i sur. Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirate of preterm infants at risk for lung disease. *J Pediatr* 1993; 22:938-944.
- Vyas JR, Currie AE, Shuker DE, i sur. Concentration of nitric oxide products in bronchoalveolar fluid obtained from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 81:F217-F220.
- Nycyk JA, Drury JA, Cooke RWI. Breath pentane as a marker for lipid peroxidation and adverse outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 79: F67-F69.
- Hirano K, Morinobu T, Kim H, i sur. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84:F188-F193.
- Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, i sur. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *A, J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1187-1205.
- Griese M, Pudenz P, Gebhard W. Inhibitors of elastase in airway lavage samples from ventilated preterm human neonates. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998; 158:256-262.
- Cederquist K, Sorsa T, tervahartiala T, i sur. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2001; 108:686- 692.
- Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121:684-697.