

Kritik Hastalarda Çoklu Organ İşlev Bozukluğu Sendromunun Bir Komponenti Olarak Otonomik Disfonksiyon: Tedavi ile modifikasyon Yapılabilir mi?

Autonomic Dysfunction as a Component of Multiple Organ Dysfunction Syndrome: May Be a Modification with Treatment?

Dr. Kerem İNANOĞLU,^a
Dr. Selim TURHANOĞLU^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hatay

Geliş Tarihi/Received: 11.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 30.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Selim TURHANOĞLU
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Hatay,
TÜRKİYE/TURKEY
adat63@gmail.com

ÖZET Sağlıklı insan vücudunun temel özelliği otonomik sinir sisteminin sinyalleri sayesinde tüm vital organlar arasında sürekli bir iletişim olmasıdır. Çoklu organ işlev bozukluğu sendromunda (MODS) sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki denge bozulması sonucu otonomik disfonksiyon gelişebilir ve organlar arası iletişim buna bağlı olarak bozulur. Otonom sinir sistemi başlıca visseral fonksiyon regülasyonu ve iç ortam homeostazının sürdürülmesinden sorumlu karışık bir nöral ağdır. Sağlıklı kişilerde otonom sinir sisteminin sinyalleri yolu ile tüm vital organlar arasındaki sürekli iletişim ana özellik olduğundan, MODS ve sepsiste nöral olarak yönlendirilen organ etkileşimlerinin bozulması potansiyel olarak nöral refleksleri değiştirebilir ve bunun sonucunda ortaya çıkan otonomik disfonksiyon MODS'un gelişimini hızlandırarak tekli organ disfonksiyonunun MODS'a doğru ilerlemesine yol açabilir. Otonomik disfonksiyon gelişimi çoklu organ işlev bozukluğunda mortaliteyi artırabilmektedir. Sağlam bir parasempatik aktivite inflamatuvar ürünlerin dolaşım içine karışmasını önleyerek sepsis ve MODS'ta aşırı inflamatuvar cevabı baskılamak için bir ön koşul olarak gözükmektedir. Kütleşmiş parasempatik aktiviteyi kuvvetlendiren tedavi stratejileri MODS'ta kısa dönem mortaliteyi azaltmada yararlı olabilir. Otonomik disfonksiyonun altında yatan mekanizmaların iyi anlaşılması kütleşmiş organlar arası iletişimin iyileştirilmesi ve vagal aktivite modülasyonu üzerine odaklanma yolu ile çoklu organ işlev bozukluğu sendromu ve sepsiste yeni tedavi stratejilerinin gelişimine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Otonomik disfonksiyon, çoklu organ işlev bozukluğu sendromu

ABSTRACT The basic feature of human body has a continuous communication between the vital organs through the signals of the autonomic nervous system. Autonomic dysfunction may develop in multiple organ dysfunction syndrome as a result of the impairment of the sympathetic and parasympathetic balance, and the communication between the organs is interrupted due to this. Autonomic nervous system is a complicated neural network which is primarily responsible for the regulation of visceral function and homeostasis of the inner environment. Because the continuous communication between all vital organs via the signals of autonomic nervous system is a key feature, deterioration of interaction of organs that are guided neurally in MODS and sepsis can potentially alter the neural reflexes, and thus resulting autonomic dysfunction can accelerate the development of MODS, and lead a single organ dysfunction to MODS. The development of the autonomic dysfunction may increase the mortality in multiple organ dysfunction syndrome. An intact parasympathetic activity appear to be a precondition in suppressing the excessive inflammatory response in MODS via prevention of the involvement of inflammatory products into circulation. Therapeutic strategies strengthening blunted parasympathetic activity can be useful in decreasing the short term mortality in MODS. A better understanding of the mechanisms underlying the autonomic dysfunction may help develop new treatment strategies in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis by focusing on the amelioration of the blunted interorgan communication and modulating vagal activity.

Key Words: Autonomic dysfunction, multiple organ dysfunction syndrome

Coklu organ işlev bozukluğu sendromu (MODS) çoğunlukla sepsis olmak üzere kardiyojenik şok, pnömoni, akut renal ve hepatik yetmezlik gibi bir tetikleyici olayı izleyen birçok organda ardışık olarak yetmezlik tablosunun gelişmesidir ve yoğun bakım ünitelerinde ölümlerin en sık nedenidir.^{1,2} MODS'un esas tetikleyicisi sepsis tedavisindeki gelişmelere rağmen, mortalite oranları fazla değişmemiştir.³ Son yıllarda otonomik disfonksiyon MODS'un bir komponenti olarak üstünde durulan bir konu haline gelmiş, gelişmesi halinde mortaliteyi artırabildiği gösterilmiştir.^{2,4} Sağlıklı kişilerde otonom sinir sisteminin sinyalleri yolu ile tüm vital organlar arasındaki sürekli iletişim ana özellik olduğundan, MODS ve sepsiste nöral olarak yönlendirilen organ etkileşimlerinin bozulması potansiyel olarak nöral refleksleri değiştirebilir ve bunun sonucunda ortaya çıkan otonomik disfonksiyon MODS'un gelişimini hızlandırarak tekli organ disfonksiyonunun MODS'a doğru ilerlemesine yol açabilir.⁴ Otonomik fonksiyonun değerlendirilmesi yoğun bakım ünitesi (ICU) ilişkili bozukluklarda prognoz, patogenez ve tedavi stratejileri ile ilgili bilgi sağlayabilir.⁵

ÇOKLU ORGAN İŞLEV BOZUKLUĞU VE OTONOMİK DİSFONKSİYON

MODS inflamatuvar, metabolik ve nöroendokrin bozuklukları içeren bir yanıt oluşturan doğal immünitenin aktivasyonu ile karakterizedir.⁶ Sepsis ve MODS'da afferent, santral veya efferent olmak üzere bir çok seviyede sinir bağlantılarını etkileyebilen mediyatör ve toksinler ile organizmanın aşırı olarak karşı karşıya kalması sözkonusudur.⁵ Godin ve Buchman MODS ve sepsiste nöral olarak gerçekleşen organ etkileşimlerinin kesilmesini bir kavram olarak önermişlerdir.⁷ Buna göre bakteriyel toksinler ve sepsis mediyatörleri güçlü olarak nöral refleksleri ve sitokin yollarını değiştirebilir ve böylece organlar arası iletişimde bir defekte neden olabilir, dolayısıyla tekli organ disfonksiyonu MODS'a doğru ilerleyebilir.⁷

Otonom sinir sistemi (OSS) başlıca visseral fonksiyon regülasyonu ve iç ortam homeostazının sürdürülmesinden sorumlu karışık bir nöral ağdır.⁸ OSS vücudun her tarafına dağılır ve vücudun istem

dışı fonksiyonlarını yapar. Beynin en primitif kısmının kontrolü altındadır. Hipotalamus, otonomik fonksiyonların kontrolü ve entegrasyonunda beyindeki ilgili kısımdır. Hipotalamustaki merkezlerden inen nöral girdiler beyin sapı ve spinal kord içinde çeşitli yollar boyunca yol alır. Vücutta her organ OSS'den inervasyon alır, sempatik ve parasempatik sistem bir denge halindedir. Bu denge çoğu organ sisteminin istem dışı fonksiyonları ve entegrasyonunun kontrolünü düzenler. OSS refleksleri iç ortamdaki değişikliklere çok çabuk cevap verme kapasitesine sahiptir ve sistem homeostazını hızla sağlayabilir.⁹ Nöraksisin herhangi bir düzeyini etkileyen bir durum OSS üzerinde etki yapabilir ve buna bağlı olarak sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengenin bozulması sonucu *otonomik disfonksiyona* yol açabilir.

Otonomik sinir sisteminin en büyük görevi dokulara yeterli oksijen sunumunun sürdürülmesi için kardiyorespiratuar etkileşimin iyi ayarlanmasıdır. Dokuya oksijen sunumunun düzenlenmesinde kardiyovasküler ve ventilatuar mekanizmaların fizyolojik etkileşimi çok iyi bilinmekle birlikte, hastalık durumlarında kardiyorespiratuar refleks davranışı ile bilgiler sınırlıdır.⁵ Gelişmiş sempatik-parasempatik (vagal) denge, arteriyel barorefleks, periferik arteriyel kemorefleks, santral arteriyel kemorefleks ve pulmoner gerilme refleksi gibi birçok refleks ile sürdürülür. Bu refleksler kan basıncı kontrolü (özellikle baroreseptörler) ve solunum regülasyonunun (kemoreseptörler) başlıca parçalarını oluşturur. Birçok bozuklukta patofizyolojik olarak oluşan tek bir refleksin aşırı aktivitesi karşı refleks cevaplarının baskılanmasına yol açabilir.⁵ MODS'lu hastaların otonomik fonksiyonları küntleşmiştir ve refleks uyarıya karşı organın azalmış bir reaktifliği ortaya çıkabilir. Hedef organın refleks cevaplarını azaltan küntleşmiş veya disfonksiyonel sellüler cevaplar otonomik dengenin bozulmasına yol açar.²

Kritik hastalarda sempatik-parasempatik denge değişmektedir.⁵ Vagus stimülasyonunun endotoksine sistemik inflamatuvar cevabı azalttığı son zamanlardan yapılan çalışmalar ile tanımlanmıştır.^{10,11} MODS'da azalmış bir parasempatik aktivite bulunmuştur.² İnflamatuvar uyarı dolaşıma inflamatuvar ürünlerin dökülmesini önleyen hızlı bir koli-

nerjik anti-inflamatuar reaksiyonu ortaya çıkartan duysal yolları aktive edebilmektedir.² Bu anti-inflamatuar vagal yolun sepsis ve MODS'ta baskılandığı ve böylece proinflamatuar ürünlerin dolaşıma karışması yeterince önlemediği sonucu kuramsal olarak düşünülmektedir.²

OTONOMİK FONKSİYON DEĞERLENDİRİLME YÖNTEMLERİ

Otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi MODS hastalarında büyük tanısal önemi olabilir. Özellikle küntleşmiş bir parasempatik akımı MODS'ta kısa dönem (28 gün) ve uzun dönem (2 ay) mortalite riskinin ayırımında yararlı olabilir.⁴ EKG'den sürekli kayıt ile elde edilebilen basit bir kalp atım değişkenliği, 28 günlük mortalite tahmininde altın standart kabul edilen "APACHE II" skoru kadar etkili bulunmuştur.² Kalp atım değişkenliği (HRV), barorefleks duyarlılığı ve kemorefleks duyarlılığı MODS hastalarında otonomik fonksiyon ve kardiyorespiratuar etkileşimleri ayırt edilmesini sağlayan yöntemlerdir.²

KALP ATIM DEĞİŞKENLİĞİ (HRV)

Son yirmi yıl ani kardiyak ölümü içeren kardiyovasküler mortalite ve otonomik sinir sistemi arasındaki kayda değer bir ilişkinin tanınmasına tanık oldu. Letal aritmilere eğilim ve azalmış vagal aktivite veya artmış sempatik aktivitenin belirtileri arasındaki bağlantı için sağlanan deneysel kanıtlar otonomik aktivitenin sayısal olarak belirleyebilecek yöntemlerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Böyle yöntemler içinde en umut verenlerden birisi HRV olarak görünmektedir.¹²

Kalp atım değişkenliği (HRV) MODS'lu hastalarda otonomik disfonksiyon ve kardiyorespiratuar etkileşimleri tanımlamak için değerli bir araçtır.² HRV, ayrıca ICU hastalarında risk belirlenmesi için özellikle değerli bir araç olarak gözükmektedir.² ICU'ya kabulde HRV'nin azalması septik hastalarda MODS gelişme riskinin belirlenmesinde yararlı olabilir.¹³ Kalp atım ve ritmi sempatik ve parasempatik tonus dalgalanmaları ile büyük ölçüde etkilenir.¹⁴ Kalp atım değişkenliği (HRV) MODS ve sepsiste hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde güvenilir olarak ve tehlikesizce ölçülebilir. Yirmi

dört saatlik elektrokardiyografi (EKG) kayıtları Holter cihazı ile elde edilir ve HRV analizi kılavuza göre yapılır.¹² HRV esas olarak organlar arası iletişimden kaynak alan kardiyorespiratuar reflekslerin bağlantısını yansıtır ve dolayısıyla kalbi akciğer ve beyin gibi diğer organlardan ayırmak için bağlantısını kesmeye olanak tanır.¹⁴ Kalp atım değişiklikleri üzerine sempatik-parasempatik etkiyi değerlendiren analiz için iki metod geliştirilmiştir. Zaman alan ölçümleri (time domain measurement) kullanım olarak basit, fakat genel olarak kayıt için uzun bir süreye (24 saat) gereksinim gösterir. Diğer frekans alan ölçümleri (frequency domain measurements) kayıt için daha kısa bir süreye gereksinim duyar ve değerlendirmek için dört ana değer sağlar: Yüksek frekans (HF, 0,15-0,4 Hz), düşük frekans (LF, 0,04-0,15 Hz), çok düşük frekans (VLF, 0,003-0,04 Hz) ve aşırı düşük frekans (ULF, < 0,003 Hz).¹² Efferent vagal aktivite esas olarak HF bileşene katkı sağlar. Sempatik veya vagal ve sempatik her iki aktiviteyi yansıtan bir belirteç LF'dır.¹⁴ Sempatik-parasempatik dengenin bir göstergesi olarak LF'nin HF'a oranı hesaplanır. Bu oran (LH/HF) bazı araştırmacılar tarafından sempatik/vagal dengenin göstergesi olarak düşünülmektedir.¹² Sepsis ve MODS'ta otonomik dengenin kaybı ve otonomik disfonksiyon kalp atım değişkenliği (HRV) azalması ile birliktedir.¹⁵

BAROREFLEKS DUYARLILIĞI

Otonomik sistemin miyokard infarktüsü sonrası ani kardiyak ölümü tetiklediği gösterilmiştir. Vagal reflekslerin analizi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu veya ventriküler aritmilerden bağımsız olarak belirgin prognostik değeri bulunmaktadır. Barorefleks duyarlılığın bozulması zaman-alan ölçümü ile elde edilen kalp atım değişkenliğinin tanısal değerini artırır. Barorefleks duyarlılık, kan basıncında ani bir artış sonrası otonom sinir sisteminin vagal aktivitesini artırma ve sempatik aktivitesini azaltma yeteneğini gösterir.¹⁴ Bu parametreyi geleneksel teknikler değerlendirirken, yeni yöntemler spontan barorefleks fonksiyonu kaydeder.⁵ İnvazif bolus fenilefrin yöntemi klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılır.² Bu teknik sistolik kan basıncında bir artış sonrası kalp intervalinin uzamasını değerlendirir.⁵ MODS'lu hastalarda barorefleks duyarlı-

lık azalmaktadır ve bu etki kalp atım değişkenliğinde yüksek frekans (HF) yoğunluğunda bir azalma ile birlikte dir.⁵

KEMOREFLEKS DUYARLILIĞI

Respiratuar ve kardiyovasküler etkilerin her ikisi de kemoreseptörlerin uyarılmasını sağlar ve bir sempato-eksitatuar cevabı ortaya çıkartır. Bundan dolayı respiratuar kemorefleks duyarlılık (periferel hipoksik, periferel hiperkapnik santral hiperkapnik) kardiyak kemorefleks duyarlılıktan ayırt edilmelidir. Hiperoksi otonomik fonksiyonu düzeltir, kemorefleks duyarlılığı azalırken barorefleks duyarlılığı artar. Solunum pulmoner gerilme reseptörlerinin aktivasyonu yolu ile kardiyak kemorefleks duyarlılık parametresinin değerlendirmesini bozar. Bu nedenle ya kontrollü ventilasyon veya bu etki düzeltilerek elde edilmelidir. Kardiyak kemorefleks duyarlılık yoğun bakım hastalarında başka türlü zor olan kardiyorespiratuar etkileşimin değerlendirilmesine olanak sağlar.¹⁴ Kardiyak kemorefleks duyarlılık yararlı prognostik ve patofizyolojik bilgiyi içerir, ölçümü ile kardiyorespiratuar etkileşimlerin belirlenmesi kötü prognoza sahip hastaların belirlenmesinde potansiyel etkiye sahiptir.¹⁶ Günümüzde periferel arteriyel kemoreseptörlerin duyarlılığının değerlendirilmesi için genel olarak üç yaklaşım bulunmaktadır; periferel arteriyel kemoreseptörlerin maksimal aktivasyonuna yol açan hipoksik bir stimulus, periferel arteriyel kemoreseptörlerin sadece desensitizasyonunu değerlendiren hiperoksik bir metod ve periferel arteriyel kemoreseptörlerin önce deaktivasyonunu ve ardından aktivasyonunu içeren hiperoksik kardiyak kemorefleks duyarlılık değerlendirilmesi. Tehlikeli aritmileri potansiyel olarak başlatabilen hipoksik uyarıya azalmış toleransları nedeniyle, akut akciğer hasarlı ve MODS'lu kritik hastalarda kardiyak kemorefleks duyarlılığı saptamak için hipoksik bir metodun uygulanması zordur.¹⁶ Oksijen uygulanması daha az tehlikelidir, ancak periferel kemoreseptörlerin deaktivasyonu ile kalp atımında sadece küçük bir değişiklik oluşturması dezavantajdır. Kardiyak kemorefleks duyarlılık MODS'lu kritik hastalarda hiperoksik metod ile belirlenebilir.²⁰ Bu parametrenin belirgin değişiklikleri MODS'un şid-

deti ile yakın olarak ilişkilidir; daha şiddetli bir MODS daha çok küntleşmiş bir kardiyak kemorefleks duyarlılığa eşlik eder ve bu etkinin yaş ile belirgin değişikliği yoktur.¹⁶

MODS'DA OTONOMİK DİSFONKSİYON TEDAVİSİ

Sağlam bir parasempatik aktivite inflamatuvar ürünlerin dolaşım içine karışmasını önleyerek sepsis ve MODS'ta aşırı inflamatuvar cevabı baskılamak için bir ön koşul olarak gözükmektedir.^{2,4,10} Küntleşmiş parasempatik aktiviteyi kuvvetlendiren tedavi stratejileri MODS'ta kısa dönem mortaliteyi azaltmada yararlı olabilir.¹⁷ Atropin ve skopolamin gibi düşük doz muskarinik reseptör blokerleri vagal eferent aktivitede paradoksal bir artış oluşturabilir. Farklı çalışmalar konjestif kalp yetmezliği olan ve son zamanlarda miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda vagal aktivitenin göstergeleri üzerinde transdermal skopolaminin etkilerini araştırmıştır.^{18,19} Skopolaminin dikkat çekici olarak HRV'yi artırması, skopolamin ile nöral aktivitenin farmakolojik modülasyonunun vagal aktiviteyi etkin biçimde artırabildiğini gösterir. Skopolamin uygulamasının MODS'lu hastalarda gelişen otonomik disfonksiyon üzerinde etkileri üzerine bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Beta blokerlerinde MODS'da otonomik disfonksiyon tedavisinde kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda HRV üzerine beta blokerlerin etkileri üzerine bilgilerde sınırlıdır.²⁰

Otonomik fonksiyonların farmakolojik ajanlar ve tedavi yöntemleri tarafından da etkilenmesi olasıdır. Otonomik fonksiyonları etkileyebilen faktörler arasında sedasyon, katekolaminler ve mekanik ventilasyonun organlar arası iletişimi azaltma etkisi olabileceği konusu üstünde durulmaktadır. Birçok anestezi HRV ve barorefleks duyarlılığı etkileyebilir.²¹ Non-depolarizan nöromusküler blokerler kemorefleks duyarlılığı bozabilirler.²² Schmidt ve ark. çalışmalarında nöromusküler blokeri kullanmadıklarından, katekolamin, sedasyon ve mekanik ventilasyona göre otonomik fonksiyonun azalmasında MODS'un etkisinin daha belirleyici bir faktör olduğunu öne sürmektedirler.² Otonomik fonksiyonları etkileyebilen bir diğer fak-

tör yaştır. Sağlıklı olgularda HRV yaşla birlikte azalmaktadır. Ayrıca miyokard infarktüsü sonrası ve kronik kalp yetmezliğinde HRV bir azalma olduğu gösterilmiştir. MODS'lu hastalarda otonomik fonksiyonda yaşın etkisi HRV ve kemoreflaks duyarlılıkta bulunmazken, baroreflaks duyarlılıkta 60 yaşın üzerindeki hastalarda olabilir.²

Genel olarak bilinen adıyla statinler (3-hydroxy, 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)-reductase inhibitors) kolesterol düşürücü özelliklerinin yanı sıra, anti-inflamatuar ve immünomodülatuar etkilere sahiptir.¹⁷ Önemli bir etkisi de parasempatik tonusu korumasıdır.¹² Hakkam ve ark. kardiyovasküler hastalarda statinlerin kullanımının sepsis gelişmesini azalttığını göstermişlerdir.²³ Liappis ve ark. gram negatif basil ve Staphylococcus aureus etkenli bakteriyemik enfeksiyon nedeniyle kabul edilen hastaların kayıtlarını retrospektif olarak incelemişler ve statinler ile tedavi edilen grupta mortalitenin azaldığını bulmuşlardır.²⁴ Almog ve ark. çalışmalarında statin ile ön tedavinin akut bakteriyel enfeksiyon ile kabul edilen hastaların ICU yatışının ve şiddetli sepsis oluşumunun azalması ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.²⁵ Kruger ve ark. bakteriyemik hastalarda statin uygulaması ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında statin tedavisi ile belirgin olarak yaşamsal yarar olduğunu bulmuşlardır.²⁶ Statin tedavisinde mortalite azalmasının arkasındaki mekanizmalar tam olarak açık değildir. Burada statinlerin septik epizodlar esnasında inflamatuvar cevaplar ve koagülasyon sürecini hafifletmesi ile sağlam bir vagal aktivitenin pro-inflamatuar ürünlerin dolaşıma dökülmesini engellemesinin klinik faydayı ortaya çıkartabilecek iki major mekanizma olduğu üzerinde durulmaktadır.¹⁷ Schmidt ve ark. tarafından statinlerin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, MODS gelişen statin tedavisi altındaki hastaların

statin tedavisi almayan hastalara göre muhtemelen inflamatuvar cevapların azalması ve vagal aktivitenin artmasına bağlı olarak yaşamsal olarak daha iyi bir prognoza sahip oldukları saptanmıştır.¹⁷ Statin tedavisi potansiyel olarak MODS'lu hastalarda kısa dönem mortaliteyi kolinerjik anti-inflamatuar yol ile MODS'da inflamatuvar cevabı azaltarak ve parasempatik tonusu düzelterek etkileyebilir.¹⁴

SONUÇ

Sağlıklı insan vücudunun temel özelliği otonomik sinir sisteminin sinyalleri sayesinde tüm vital organlar arasında sürekli bir iletişim olmasıdır.² Sepsis ve MODS aferent, santral veya eferent birçok seviyede refleksleri etkileyebilen mediyatör ve toksinlerin kompleks bir ağı ile karakterizedir. Son yıllarda başlatılan araştırmalar otonomik disfonksiyonun MODS'un bir komponenti olarak düşünülmesini sağlamıştır. Otonomik disfonksiyon sepsis ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar cevap sendromunda nöral olarak gerçekleşen organ etkileşimlerinin bozulması sonucu ortaya çıkarak MODS'un bir komponenti olmasının yanı sıra, doğrudan MODS'un gelişimine de katkıda bulunabilir.² Otonomik disfonksiyonun tanısı MODS'da mortaliteyi önceden belirleyebilmekte ve otonomik disfonksiyonu iyileştirmek için farmakolojik tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır. Ancak MODS'da görülen otonomik disfonksiyonu başlatabilen hücrel mekanizmalar, MODS gelişen hastaların otonomik disfonksiyonun iyileştirilmesinden fayda görüp görmeyeceği gibi bir çok cevaplanamayan soru bulunmaktadır.¹⁴ Otonomik disfonksiyonun altında yatan mekanizmaların iyi anlaşılması küntleşmiş organlar arası iletişimi ve vagal aktivite modülasyonu üzerine odaklanma yolu ile MODS ve sepsiste yeni tedavi stratejilerinin gelişimine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Baldwin KM, Morris SE. Shock, multiple organ dysfunction syndrome, and burns in adults. In: McCance KL, Huether SE, eds. *Pathophysiology: The biological Basis for Disease in Adults and Children*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.1483-512.
2. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005;33(9):1994-2002.
3. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885-91.
4. Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, Heinroth K, Rauchhaus M, Prondzinsky R, et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(3):967-70.
5. Schmidt HB, Werdan K, Müller-Werdan U. Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(5):314-22.
6. Seely AJ, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000;28(7):2193-200.
7. Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996;24(7):1107-16.
8. Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(1):2-13.
9. Mirakhor A, Walshaw MJ. Autonomic dysfunction in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2003;96(Suppl 43):11-7.
10. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420(6917):853-9.
11. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405(6785):458-62.
12. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17(3):354-81.
13. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, Medina J, Noveri S, Bentancourt S, et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 2003;18(3):156-63.
14. Schmidt H, Müller-Werdan U, Werdan K. Autonomic dysfunction: A relevant component in multiple organ dysfunction syndrome. In: Vincent JL, ed. *Intensive Care Medicine Annual Update 2007*. 1st ed. New York: Springer; 2007. p.455-67.
15. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res* 1996;63(1):11-6.
16. Schmidt H, Müller-Werdan U, Nuding S, Hoffmann T, Francis DP, Hoyer D, et al. Impaired chemoreflex sensitivity in adult patients with multiple organ dysfunction syndrome--the potential role of disease severity. *Intensive Care Med* 2004;30(4):665-72.
17. Schmidt H, Hennen R, Keller A, Russ M, Müller-Werdan U, Werdan K, et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006;32(8):1248-51.
18. Pedretti R, Colombo E, Sarzi Braga S, Carù B. Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72(5):384-92.
19. La Rovere MT, Mortara A, Pantaleo P, Maestri R, Cobelli F, Tavazzi L. Scopolamine improves autonomic balance in advanced congestive heart failure. *Circulation* 1994;90(2):838-43.
20. Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Malliani A, Lombardi F. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;74(4):340-5.
21. Agelink MW, Majewski TB, Andrich J, Mueck-Weymann M. Short-term effects of intravenous benzodiazepines on autonomic neurocardiac regulation in humans: a comparison between midazolam, diazepam, and lorazepam. *Crit Care Med* 2002;30(5):997-1006.
22. Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(5):520-3.
23. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367(9508):413-8.
24. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1352-7.
25. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004;110(7):880-5.
26. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med* 2006;32(1):75-9.