

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEVOFLURAN VE PROPOFOL - FENTANİL ANESTEZİSİNİN  
STREPTOZOTOSİNLE DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ  
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ASFİKSİ - RESÜSİTASYON  
MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HALE DALDAL**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

**DENİZLİ – 2011**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SEVOFLURAN VE PROPOFOL - FENTANİL ANESTEZİSİNİN  
STREPTOZOTOSİNLE DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ  
OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ASFİKSİ - RESÜSİTASYON  
MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HALE DALDAL**


**DANIŞMAN**

**PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

**DENİZLİ – 2011**

Prof. Dr. Erkan TOMATIR danışmanlığında Dr. Hale DALDAL tarafından yapılan "Sevofluran ve propofol-fentanil anestezisinin streptozotosinle diyabetik otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda asfiksi-resüsitasyon modelinde karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması 07/09/2011 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Simay SERİN



ÜYE Prof. Dr. Erkan TOMATIR



ÜYE Doç. Dr. Habip ATALAY



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

28.12.2011

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

4.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Erkan TOMATIR başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Simay SERİN'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Hülya SUNGURTEKİN'e, Doç. Dr. Hakan ERBAY'a, Doç. Dr. Ercan Lütfi GÜRSES'e, ve Doç. Dr. Habip ATALAY'a, deney hayvanları ile ilgili her türlü bilgi ve becerisini benimle paylaşmaktan çekinmeyen Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyesi sevgili arkadaşım Uzm. Dr. G. Nilüfer YONGUÇ'a, Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. T. Olgun ÖZCAN'a, yaklaşık 5 yıllık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve acı tatlı birçok anıyı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatımın ve eğitimimin her aşamasında bana verdikleri sevgi, güç ve destek, gösterdikleri sabır için eşim Alper ve oğullarım Ömer Ege ve Ali Arda'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hale DALDAL**

**Ağustos-2011**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
ÖZET .....	X
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	XII
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
İnhalasyon Anestezisi.....	2
Sevofluran.....	2
Sevofluranın fiziksel özellikleri.....	2
Sevofluranın organ sistemleri üzerine etkileri.....	3
İntravenöz Anestezi.....	5
Propofol.....	6
Propofolün fiziksel özellikleri.....	6
Propofolün organ sistemleri üzerine etkileri.....	7
Fentanil.....	8
Fentanilin fiziksel özellikleri.....	8
Fentanilin organ sistemleri üzerine etkisi.....	9
Diyabetes Mellitus.....	9
Vasküler mekanizmalar.....	10
Metabolik mekanizmalar.....	11
İmmünolojik mekanizmalar.....	12
Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropatide EKG değişiklikleri..	14
Diyabetes Mellitus ve Anestezik Ajanlar.....	15
GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
Denek Seçimi ve Grupların Oluşturulması.....	17
Deneysel Diyabet ve Otonom Nöropati Modeli Oluşturulması.....	17

<b>Deneyel Afiksi – Resüsitasyon Modeli Oluşturulması.....</b>	<b>19</b>
<b>Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi.....</b>	<b>22</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>41</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>dk</b>	: Dakika
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>FTÇ</b>	: Fosfat Tampon Çözeltisi
<b>G</b>	: Gauge
<b>g</b>	: Gram
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>KON</b>	: Kardiyak otonomik nöropati
<b>KPR</b>	: Kardiyopulmoner resüsitasyon
<b>l</b>	: Litre
<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mmHg</b>	: Milimetre civa
<b>MAK</b>	: Minimal alveoler konsantrasyon
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>OSS</b>	: Otonom sinir sistemi
<b>QTd</b>	: Düzeltilmiş QT intervalı
<b>Sa</b>	: Saat
<b>sn</b>	: Saniye
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>TFA</b>	: Trifluoroasetik asid
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1</b>	Sevofluranın kimyasal yapısı..... 2
<b>Şekil 2</b>	Propofolün kimyasal yapısı..... 6
<b>Şekil 3</b>	Bazett formülü..... 15
<b>Şekil 4</b>	EKG çekimi için kullanılan sistem..... 18
<b>Şekil 5</b>	Normal EKG (A), KON'ye bağlı uzamış QT intervali (B)..... 19
<b>Şekil 6</b>	Anestezi indüksiyonu için kullanılan sistem..... 20
<b>Şekil 7</b>	Asfiksi-resüsitasyon modeli için kullanılan sistem..... 21
<b>Şekil 8</b>	Vücut ağırlığı (g) (Ort. ± SS)..... 24
<b>Şekil 9</b>	Kan glukozu (mg/dl) (Ort ± SS)..... 25
<b>Şekil 10</b>	6. hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort ± SS)..... 26
<b>Şekil 11</b>	Asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi (sn) (Ort ± SS)... 27
<b>Şekil 12</b>	KPR'a yanıt verme süresi (sn) (Ort ± SS)..... 28
<b>Şekil 13</b>	KPR'a yanıt (sağkalım) oranı (%)..... 29



## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1</b> Vücut ağırlığı (g) (Ort. ± SS).....	23
<b>Tablo 2</b> Kan glukozu (mg/dl) (Ort ± SS).....	24
<b>Tablo 3</b> 6. hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort ± SS).....	25
<b>Tablo 4</b> Arteryal basınç (mmHg) ve kalp hızı (atım/dk) (Ort. ± SS).....	26
<b>Tablo 5</b> Asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi (sn) (Ort ± SS)...	27
<b>Tablo 6</b> Arteryal kan pH'sı ve gazları.....	28
<b>Tablo 7</b> KPR'a yanıt verme süresi (sn) (Ort ± SS).....	28
<b>Tablo 8</b> KPR'a yanıt (sağkalım) oranı (%).....	29

## ÖZET

### **Sevofluran ve propofol – fentanil anestezisinin streptozotosinle diyabetik otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda asfiksi – resüsitasyon modelinde karşılaştırılması**

Dr. Hale DALDAL

Diyabetik hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite 2-3 kat daha fazladır. Diyabetik hastaların anestezisinde ek risk yaratan etmenler; kardiyovasküler sistemi etkileyen otonom nöropati, mide boşalmasını geciktiren gastroparezi ve entübasyonu güçleştiren eklem hareket kısıtlılığı olarak sıralanabilir. Diyabetik olgular hem kardiyovasküler komplikasyonlar hem de asfiksi yönünden yüksek risk taşıyan özel bir hasta grubu olmasına karşın, genel anestezi sırasında resüsitasyona yanıt açısından yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada streptozotosinle diyabet ve otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda asfiksiye bağlı dolaşım arresti ve resüsitasyona yanıt bakımından sevofluran anestezisi ile propofol-fentanil anestezisinin karşılaştırılması ve hangi yöntemin daha güvenli olabileceğinin belirlenmesi amaçlandı.

Kurumsal Hayvan Denepleri Etik Kurulu onayı alınarak 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; sevofluran kontrol (Grup SK), propofol-fentanil kontrol (Grup PFK), sevofluran diyabetik (Grup SD) ve propofol-fentanil diyabetik (Grup PFD) olarak tanımlandı. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için 60 mg/kg streptozotosin, 0,5 ml fosfat tampon çözeltisi içinde intraperitoneal verildi; 0, 3, 10. günlerde ve 6. hafta sonunda kan glukozu ölçülerek diyabet oldukları belirlendi. 6. hafta sonunda EKG kayıtları ile düzeltilmiş QT intervalleri hesaplanarak otonom nöropati geliştiği gösterildi. Daha sonra sevofluran (O<sub>2</sub>-hava karışımı içinde %2) ile inhalasyon anestezisi ya da propofol (15 mg/kg/sa) ve fentanil (25 µg/kg/sa) ile intravenöz anestezi altında asfiksi-resüsitasyon modeli uygulanarak dolaşım arresti gelişme süreleri ve resüsitasyona yanıtları kaydedildi.

Asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresinin diyabetik gruplarda (Grup SD: 221,6±21,2 sn, Grup PFD: 199,6±21 sn) kontrol gruplarından (Grup SK: 401,1±11,5 sn, Grup PFK: 315,2±36,1 sn); intravenöz anestezi verilen gruplarda

(Grup PFK, Grup PFD) da inhalasyon anestezisi verilen gruplardan (Grup SK, Grup SD) daha kısa olduğu saptandı (sırasıyla  $p<0,0001$ ,  $p<0,05$ ). Ayrıca intravenöz anestezi ile resüsitasyona yanıt verme süresi daha uzun (Grup PFK'de  $173,3\pm100,8$  sn ve Grup PFD'de  $267,5\pm10,7$  sn'ye karşılık Grup SK'de  $62,6\pm59,6$  sn, Grup SD'de  $107,6\pm62,3$  sn) ( $p<0,05$ ) ve sağkalım oranı da daha düşük (Grup PFK'de %60 ve Grup PFD'de %20'ye karşılık Grup SK'de %100, Grup SD'de %70) ( $p<0,05$ ) bulundu.

Sonuç olarak; otonom nöropati gelişmiş diyabetik olguların genel anestezisi sırasında asfiksiye bağlı kardiyak arrest gelişme riski ve resüsitasyona yanıt bakımından sevofluran ile inhalasyon anestezisi yönteminin, propofol-fentanil ile intravenöz anestezi yöntemine göre daha güvenli olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Diyabet, sevofluran, propofol, fentanil, resüsitasyon

## SUMMARY

### **Comparison of sevoflurane and propofol-fentanyl anaesthesia in the model of asphyxia resuscitation in streptozotocin induced diabetic rats with autonomic neuropathy**

Hale DALDAL, MD

Perioperative morbidity and mortality are increased 2 to 3 fold in patients with diabetes. The factors that give rise to additional risks in anesthesia of diabetic patients are related to be; autonomic neuropathy that affects the cardiovascular system, gastroparesis that leads to delay in gastric emptying and limitations in joint mobility that might complicate intubation. Despite diabetics considered to be a special high risk group of patients in terms of asphyxia and cardiovascular complications, during general anesthesia any study has not been encountered concerning the response to resuscitation. In this study we aimed to compare sevoflurane and propofol-fentanyl anesthesia in streptozotocin induced diabetic rats with autonomic neuropathy in terms of circulatory arrest due to asphyxia and response to resuscitation, and to determine which method would be safer.

Forty Sprague Dawley rats were randomly divided into 4 groups after the approval taken from the Institutional Ethics Committee on the Animal Experiments. The groups were defined as sevoflurane control group (Group SC), propofol-fentanyl control group (Group PFC), sevoflurane diabetic group (SD) and propofol-fentanyl diabetic group (PFD). Streptozotocin 60 mg/kg dissolved in 0.5 ml phosphate buffer solution was given intraperitoneally to the rats; blood glucose levels were measured on 0, 3, 10th day and at the end of 6 weeks to demonstrate they were diabetes. At the end of 6 weeks the ECG recordings of the rats were taken and the corrected QT intervals were calculated to demonstrate the presence of autonomic neuropathy. Then an asphyxia-resuscitation model was performed under inhalation anesthesia with sevoflurane (2% in O<sub>2</sub>-air mixture) or under intravenous anesthesia with propofol (15 mg/kg/h) and fentanyl (25 µg/kg/h) during which the arrest intervals and responses to resuscitation were recorded.

The time needed for the onset of circulatory arrest due to asphyxia in diabetic groups (Group SD: 221.6±21.2 s, Group PFD: 199.6±21 s) were shorter than control groups (Group SC: 401.1±11.4 s, Group PFC: 315.2±36.1 s) ( $p<0.0001$ ) and also in intravenous anesthesia groups (Group PFC, Group PFD) than inhalation anesthesia groups (Group SC, Group SD) (respectively  $p<0.0001$ ,  $p<0.05$ ). Besides the response interval to resuscitation with intravenous anesthesia was found longer (Group PFC 173.3±100.8 s and Group PFD 267.5±10.6 s versus Group SC 62.6±59.6 s and Group SD 107.6±62.3 s) ( $p<0.05$ ) and also survival rate with intravenous anesthesia was found lower (Group PFC 60% and Group PFD 20% versus Group SC 100% and Group SD 70%) ( $p<0.05$ ).

It was concluded that inhalation anesthesia with sevoflurane is safer than intravenous anesthesia with propofol-fentanyl in cases with autonomic neuropathy due to diabetes in terms of the development of cardiac arrest due to asphyxia and response to resuscitation.

**Key words:** Diabetes, sevoflurane, propofol, fentanyl, resuscitation.

## GİRİŞ

Cerrahi tedavi yöntemlerinin ağrısız ve güvenle uygulanabilmesi için anestezi gereklidir. Anestezi; bilincin ortadan kaldırıldığı “genel anestezi” ya da bilinç açıkken vücudun belli bir bölgesinin uyuşturulmasına dayalı “bölgesel anestezi” yöntemlerini kapsar. Ameliyatların büyük bölümü genel anestezi altında yapılır. Genel anestezi için kullanılan iki temel yöntem vardır: anestezik gaz ve buharların solunum yolu ile verildiği “inhalasyon anestezisi” ve anestezik ilaçların damar yolu ile verildiği “intravenöz anestezi”. Yaşlılarda (1), kardiyak hastalarda (2,3), obeslerde (4,5), gününbirlik olgularda (6,7) ve resüsitasyona yanıt bağlamında (8) anılan yöntemlerin hangisinin daha üstün olduğu yönünde karşılaştırmalı klinik ve deneysel çalışmalar yapılmış olup, tartışmalar günümüzde de sürmektedir.

Diyabetes mellitus en sık karşılaşılan endokrin hastalık olup; uzun dönemde sinirleri, kan damarlarını, gözleri ve böbrekleri etkileyen komplikasyonlarla karakterizedir. Diyabetik hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite 2-3 kat daha fazladır (9,10). Diyabetik hastaların anestezisinde ek risk yaratan etmenler; kardiyovasküler sistemi etkileyen otonom nöropati, mide boşalmasını geciktiren gastroparezi ve entübasyonu güçleştiren eklem hareket kısıtlılığı olarak sıralanabilir. Diyabetik olgular hem asfiksi hem de kardiyovasküler komplikasyonlar yönünden yüksek risk taşıyan özel bir hasta grubu olmasına karşın, inhalasyon anestezisi ile intravenöz anestezi yöntemlerinin asfiksiye bağlı dolaşım arresti ve resüsitasyona yanıt bakımından karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada streptozotosinle diyabet ve otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda sevofluran ile inhalasyon anestezisi ya da propofol-fentanil ile intravenöz anestezi uygulanarak asfiksi-resüsitasyon modelinde arrest ve kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) yanıt bakımından karşılaştırılması ve özel bir risk grubu olan diyabetik hastaların genel anestezisi için hangi yöntemin daha güvenli olabileceği sorusuna yanıt bulunması amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

### İnhalasyon Anestezisi

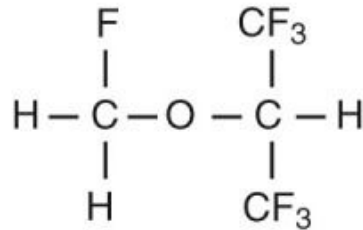
İnhalasyon anestezikleri, genel anestezi uygulamalarında en sık kullanılan ajanlardır. İnhalasyon anesteziklerinin bu denli yaygın kullanılmalarının nedeni kolay uygulanabilmeleri, soluk sonu konsantrasyonlarının monitörizasyonu sayesinde dozlarının kontrol altında tutulabilmesi ve titrasyonlarının kolay olmasıdır. Yetişkinlerde en sık kullanılan inhalasyon anestezikleri sevofluran, desfluran ve izoflurandır. Pediatrik olguların indüksiyonunda ise sıklıkla sevofluran tercih edilmektedir. İnhalasyon anesteziklerinin etkileri genellikle benzerdir, ancak klinisyenlerin seçimlerini etkileyen az sayıda fakat önemli farklılıkları da vardır (11).

### Sevofluran

1951 yılında halotanın Suckling tarafından sentezlenmesiyle birlikte florin içeren anesteziklerin klinik kullanım devri başlamıştır. Sevofluran 1968'de Regan ve ark. tarafından sentez edilmiş ve ilk klinik kullanımı 1990 yılında Japonya'da gerçekleştirilmiştir. 1993 yılının sonlarında yaklaşık 1 milyon hastaya sevofluran uygulanmış ve günümüzde birçok merkezde halotanın yerini almıştır.

### Sevofluranın Fiziksel Özellikleri

Sevofluran, bir metil eter türevi inhalasyonel anestezi ajanıdır. Kimyasal olarak metil izopropil eterin florlanmış bir türevidir. Flor dışında başka bir halojen içermez. Sevofluranın kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sevofluranın kimyasal yapısı

Sevofluran; izofluran veya halotandan daha düşük, fakat desflurandan daha yüksek kan/gaz çözünürlüğü olan bir inhalasyon anesteziğidir. Sevofluranın kan/gaz dağılım katsayısı 0,69 dur. Düşük kan/gaz çözünürlüğü ve keskin kokulu olmayışı maske indüksiyonunu kolaylaştırır. Düşük kan/gaz çözünürlüğü vücuttan atılımını hızlandırır ve anesteziden hızlı derlenmeyi sağlar. Sevofluranın minimal alveolar konsantrasyon (MAK) değerinin %1,71 - %2,05 arasında olduğu bildirilmiştir (11,12).

Sevofluran minimal hava yolu irritasyonuna neden olur; bu özelliği sayesinde yumuşak, hızlı ve güvenilir bir indüksiyon sağlar. Anesteziden derlenme, oryantasyon, postoperatif kognitif fonksiyonların geri dönüşü belirgin olarak hızlıdır. Psikomotor fonksiyonların geri dönüşü sevofluran, desfluran ve izofluran anestezisinde genel olarak benzer zamanlarda oluşur (12,13).

Sevofluran, hızlı indüksiyon sırasında izofluran veya halotandan belirgin olarak daha iyi tolere edilir. Martin-Larrauri ve ark.(14) sevofluran ile maske indüksiyonu yapılarak uygulanan anestezinin en önemli özelliğinin rahat, hızlı ve güvenli bir indüksiyon olduğunu bildirmişlerdir. İndüksiyon süresi propofol ile intravenöz indüksiyona göre biraz daha yavaştır; ancak, propofol indüksiyonu ile karşılaştırıldığında, sevofluran indüksiyonu daha az apne ve hipotansiyona neden olur. Öksürük insidansı daha düşüktür, Spontan ventilasyona geçme süresi daha kısadır ve idameye geçiş daha yumuşaktır (15,16).

### **Sevofluranın Organ Sistemleri Üzerine Etkileri**

Sevofluranın organ sistemlerindeki farmakodinamik etkileri diğer inhalasyon anestezikleri ile benzerdir. Sevofluran, izoflurana benzer şekilde doza bağımlı olarak kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerinde inhibe edici etkiler oluşturur. Hipoksiye yanıtı düşürür ve CO<sub>2</sub> parsiyel basıncını yükseltir (17).

Sevofluran dahil tüm inhalasyon ajanları, negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyonla, doza bağlı olarak kardiyovasküler sistemi deprese eder ve sistemik vasküler rezistansı azaltırlar. Bu azalma sonucunda ortalama arteriyel basınç düşer.



Ancak kardiyak debi, normal sınırlarda seyrederek. Kalsiyum kanallarındaki etkisi sebebiyle bir miktar kardiyak depresyon oluşur. Miyokardı katekolaminlerin aritmojenik etkisine karşı sensitize etmez. Diğer inhalasyon anesteziği gibi, sevofluran da gittikçe artan konsantrasyonlarda kan basıncında progresif düşüş yapar; fakat, izoflurana göre bu etki daha azdır (13,17).

Sevofluran, izofluran ve desflurana benzer SSS etkilerine sahiptir. Sevofluranın yüksek inspiratuvar konsantrasyonlarında intrakraniyal basınç yükselir; bununla birlikte 0,5 - 1 MAK aralığında bu etki minimaldir (17).

Sevofluran, spontan biyolojik yıkıma uğrar. Sodalaym ve baralaym gibi karbondioksit absorbanları, sevofluranı, hayvan modellerinde nefrotoksitesini kanıtlanmış bir son ürün olan Bileşik A'ya (Florometil-2,2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter) indirgerler. Sevofluranın artmış konsantrasyonları, düşük akımlı anestezi, karbondioksit absorbanının kuru olması, solunum gazının ısısının yüksek olması, bu yıkım ürünlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Birçok çalışmada sevofluran ile bağlantılı toksisite veya hasarı işaret eden saptanabilir postoperatif renal fonksiyon bozukluğu bulunmamıştır (12,13,17).

Tüm inhalasyon anesteziği, genellikle doza bağlı şekilde karaciğer perfüzyonunu azaltır ve bu da kısmen hepatosellüler fonksiyonu etkileyebilir. Anesteziği ajanların hepatosellüler hasar mekanizması ile ilgili yapılan son çalışmalar, hepatik biyotransformasyonla oluşan reaktif metabolitlerin karaciğer moleküllerine bağlandığı ve immün cevap oluşturduğu yönündedir. Halotanın neden olduğu karaciğer nekrozunda, trifluoroasetik asid (TFA) metabolitlerine karşı gelişen antikorlar gösterilmiştir. Sevofluran, TFA veya ilişkili bileşiklere metabolize olmayan ilk fluorinlenmiş anesteziği. Bu yüzden trifluoroasetillenmiş araçlardan kaynaklanan immünolojik hepatit olarak dışıdır.

Sevofluranın bugüne değin kullanımında, ciddi yan etki ve anlamlı hepatik veya renal toksisite bildirilmemiştir. Primatlarda yapılan çalışmalarda, hepatik enzimlerde minimal yükselme izlenmiş olmakla birlikte, diğer inhalasyon

ajanlarından daha düşük düzeyde saptanmıştır. Sevofluran toksisitesi, klinik olmaktan çok teorik düzeyde kabul edilmektedir.

### **İntravenöz Anestezi**

Yukarıda anlatılan inhalasyon anestezisinden farklı olarak, hipnotik etkinin sağlanabilmesi için anestezi ajanlarının intravenöz infüzyon ile verildiği teknik intravenöz anestezi olarak tanımlanır. Yakın zamana kadar intravenöz anestezi ajanlarının alışlagelmiş kullanım amacı; hızlı bir indüksiyon sağlamak, tek ya da tekrarlanan dozlarda, kısa süreli ve gevşeme gerektirmeyen girişimler için anestezi sağlamak idi. Ancak son yıllarda intravenöz anestezi ajanlarının farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin daha iyi anlaşılması, yeni intravenöz anestezi ve opioidlerin kullanıma girmesi, otomatik infüzyon pompalarının geliştirilmesi ile intravenöz ajanlar giderek daha çok ve güvenle kullanılmaya başlanmıştır (18). Bununla beraber inhalasyon anestezilerinin toksik etkileri ve tekrarlanan uygulamalarının sakıncalı olması gibi dezavantajları dikkate alınarak büyük ve uzun süreli cerrahi girişimlerde de intravenöz anestezi uygulaması yaygınlaşmaktadır.

İntravenöz anestezide hedef; infüzyon ve eliminasyon hızını dengeleyerek belirli ve yeterli bir plazma düzeyi sağlamaktır. Böylece anestezinin çok yüzeysel olması ve hastanın olayların farkına varması ya da çok derin anestezi oluşması önlenecektir. İntravenöz anestezi uygulamasını güçleştiren en önemli neden, infüzyon hızının ayarlanabileceği bir parametre bulunmamasıdır. Pratik uygulamada ayarlama; hastanın bazı fizyolojik değişkenlerine veya önceki çalışmalar ve deneyimlerde elde edilmiş doz verilerine göre yapılmaktadır.

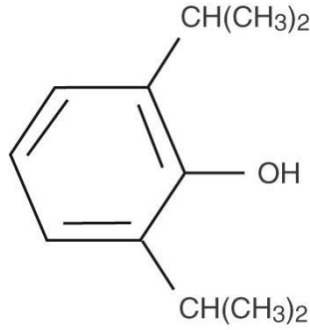
İntravenöz anestezide kullanılan anestezi ajanlarının en önemli özellikleri, fazla lipofilik olmaları nedeni ile beyine çok hızlı diffüze olmaları ve intravenöz enjeksiyondan sonra oluşan plazma düzeyi profillerinin üç aşamalı (trifazik) olmasıdır. İlk fazın (dağılım fazı) yarılanma ömrü birkaç dakika, ikinci fazın (redistribüsyon fazı) 15-30 dk, üçüncü fazın (eliminasyon fazı) ise birkaç saat veya daha uzundur. Anestezinin kısa sürmesi beyindeki ilacın redistribüsyon ile uzaklaşmasına bağlıdır; beyinden uzaklaşan ilaç geçici bir süre çizgili kas, yağ

dokusu ve diğer dokularda birikir. Redistribüsyon fazının yarılanma ömrü, etki süresi ile yakından ilgili bir parametredir. Bu ilaçların eliminasyonu, etki süresinden bağımsız bir hızda karaciğerde biyoinaktivasyon şeklinde olur (18,19).

## **Propofol**

### **Propofolün Fiziksel Özellikleri**

Bizim bu çalışmada tercih ettiğimiz intravenöz anestezi ajanı olan propofolün kimyasal yapısı “2,6-diizopropilfenol”dür. Propofolün kimyasal yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir. Alkilfenol grubunun yan bağ uzunluğu; ajanın etkisini, indüksiyon ve derlenme karakteristiklerini oluşturmaktadır. Propofol suda erimez; ancak %1’lik aköz solüsyonu, soya yağı, gliserol, yumurta lesitini içeren sudaki yağ emülsiyonu şekli ile intravenöz uygulama için uygundur. Bu formülasyonla enjeksiyon sırasında lidokain enjeksiyonunu gerektiren ağrıya neden olmaktadır. Propofol koruyucu madde içermediği için uygulama sırasında steriliteye önem verilmelidir (20).



**Şekil 2.** Propofolün kimyasal yapısı

Propofol, intravenöz bolus enjeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanır. Tek doz uygulanmasından sonra uyanma, kısa başlangıç dağılım yarı ömrüne (2-8 dk) bağlı olarak hızlıdır. Yarılanma ömrü 30-60 dk’dır. Propofolün anestezi veya sedatif etkilerinin sonlanması, santral sinir sisteminden diğer dokulara redistribüsyonuna ve hızlı metabolik klirensine bağlıdır. Her ikisi birden kan konsantrasyonunu azaltacaktır. Böylece derlenme hızlı olur. Yağda erirliği yüksek olan propofol etkisini bir kol-beyin dolaşım zamanı içinde gösterir. Yaygın dağılımı ve hızlı eliminasyonu nedeniyle, tek doz bolus enjeksiyondan sonra kandaki

konsantrasyonu hızla düşer. Hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Karaciğer tarafından metabolize edilir. Metabolitleri böbrekler tarafından atılır. Hiçbir metabolitinin aktivitesi yoktur (20,21).

İntravenöz anestezi tekniğinin bir parçası olarak 75-100 µg/kg/dk dozunda propofol gerekirken, yeterli sedasyon 25-100 µg/kg/dk'lık doz ile sağlanabilir. Hipnoz için hedef plazma konsantrasyonu 2-6 µg/ml, sedasyon için 0,5-1,5 µg/ml olarak da ifade edilebilir. Terapötik propofol konsantrasyonu, cerrahi stimulus yoğunluğuna göre düzenlenir (20,21).

### **Propofolün Organ Sistemleri Üzerine Etkileri**

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyal hipotansiyondur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Bu azalma opioidlerle premedike edilmiş hastalarda ve hipertansif olgularda daha belirgindir. Bu kişilerde kan basıncında %40 civarında bir azalma meydana gelebilir. Propofol anestezi idamesi veya induksiyon için kullanıldığında kardiyak debi ve vasküler rezistans %10-20 oranında azalır (22). Arteriyal kan basıncındaki düşmeye rağmen kalp atım hızında genellikle artış görülmez. Bunun nedeni barorefleks aktivitenin bozulması değil, ilacın sempatotik etkisidir. Propofol barorefleks duyarlılığını bozmaz (23). Propofolle anestezi sırasında bradikardi görülebilir. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, cerrahi yöntemle bağlı vagal tonusta artmaya ya da narkotik ve kas gevşetici kullanımına bağlı olduğu sanılmaktadır. Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmez. Güçlü bir opioidle birlikte kullanıldığında güvenli bir uygulama sağlar. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıt azalır (22).

Propofol içeren intravenöz anestezi tekniğinde, diğer intravenöz anestezi ajanlarla karşılaştırıldığında, propofolün hızlı uyanma ve derlenme, psikomotor testlerde yüksek performans sağladığı gözlenmiştir (24). Ayrıca, propofol içeren

intravenöz anestezi, öksürük ve hıçkırık reflekslerinde azalma gibi avantajlara sahip bulunmuştur. Postoperatif bulantı, kusma da propofol ile daha az gözlenmiştir. Bu bulgular propofolün hem indüksiyonda hem de idamede kullanımı için geçerlidir (25).

## **Fentanil**

İntravenöz anestezi tekniğinde birçok anestezi ilaç kombinasyonu denenmiştir. Propofol ile birlikte kullanılan fentanilin uygun bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Çünkü iki ilaç ta kısa etkilidir ve hemodinamik olarak birbirlerini tamamlamaktadır. Fentanil, cerrahiye yanıtı önlerken; analjezi, sedasyon ve hemodinamik stabilite sağlar. Propofol ise hipnoz ve amnezi yapar, fentanilin etkilerini potansiyalize eder (26).

## **Fentanilin Fiziksel Özellikleri**

Fenilpiperidinin sentetik bir derivativesi olan fentanil'in kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır. Etkisi 30-60 sn içinde başlar ve 30 dk sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3-6 dk içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dk arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı-ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (27).

Fentanil, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla); dolayısıyla etki başlama süresi kısadır; ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Hem albumine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanildir (28).

## **Fentanilin Organ Sistemleri Üzerine Etkileri**

Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur. Miyokard kontraktilitesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil eşit dozdaki morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur (26,27).

## **Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus, çok eski çağlardan beri bilinen, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Bulaşıcı bir hastalık olmamasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü küresel bir epidemi tanımı yapmıştır, bu tanıma göre; bütün yaş gruplarında prevalanstaki tahmini artış; 2000 yılında %2,8'den 2030 yılında %5,8'e çıkacağı, diyabetli hasta sayısının da 170 milyondan 336 milyona çıkacağı öngörülmüştür. Diyabetin giderek bir "epidemi" halini almasının nedenleri; yaşlı popülasyonda artış, obesite prevalansında artış, sedanter yaşam tarzı ve diyetdeki değişiklikler olarak özetlenebilir. Diyabetten ölümlerin %80'i gelir düzeyi orta ve düşük ülkelerde görülmektedir, buna karşın gelir düzeyi yüksek ülkelerde ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır. Diyabet nedeniyle ölümlerin yaklaşık yarısı 70 yaşın altında olmaktadır ve bunların %55'i kadındır. Diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinin hayatlarının bir döneminde ameliyata gereksinimi olmaktadır (28).

Diyabet, insülin yetersizliği ve yetersiz insülin salgılanmasına bağlı insülin direnci sonucu olan hiperglisemiyle ortaya çıkar. Tip 1, tip 2, gestasyonel ve sekonder olarak 4 major tipi olan diyabet, akut ve uzun süreli sistemik

komplasyonlara yol açabilir. Kan glukoz seviyesinin uzun süreli kontrolsüz kalması, organ sistemlerinde ilerleyici yetersizlikler ve organın kaybedilmesine kadar giden hasarlara neden olur. Bu kronik etkiler mikrovasküler ve makrovasküler komplasyonlar olarak sınıflandırılır. Mikrovasküler komplasyonlar; proliferatif retinopati, nefropati ve nöropati iken, makrovasküler komplasyonlar ise aterosklerotik hastalıklardır (29,30).

Diyabetin neden olduğu en önemli hastalıklar arasında anjiyopati nedeniyle ortaya çıkan periferik damar ve kalp hastalıkları gelmektedir. Tip 1 diyabetlilerde daha genç yaşlarda ortaya çıkan koroner arter hastalıkları, uzun sreden beri diyabeti olanlarda yaygındır ve diyabetli hastaların ölümlerinden büyük oranda sorumludur (28).

Diyabetik otonom nöropati ise diyabetes mellitusun sık karşılaşılan, morbidite ve mortaliteye sebep olabilen komplasyonlarından birisidir. Artmış kan glukoz seviyesinin otonomik nöropatiye hangi mekanizmalar ile neden olduğu tam olarak anlaşılamamış olsa da bu mekanizmalar vasküler, metabolik ve immünolojik mekanizmalar olarak üç ana başlık altında toplanabilir.

### **Vasküler mekanizmalar**

1950'li yıllarda Fagerberg, sinirleri besleyen küçük damarların periyodik asid schiff (+) materyal birikiminden dolayı kalınlaştığını, elektron mikroskopisinde görülen bazal lamina duplikasyonunun ilk değişim olduğunu ve daha sonra nöropati geliştiğini ileri sürmüştür. Periferik sinir iskemisini açıklamak üzere yapılan deneysel bir çalışmada, diyabetik olguların otopsilerinden alınan sural sinir biyopsilerindeki iskemik değişikliklerin vaskülitte görülen değişikliklere benzediği saptanmıştır. Bu sinirlerde belirgin lif kaybı ve yama şeklinde lezyonlar tespit edilmiştir. Bugün, diyabetik hastalarda endonöral mikrovasküler değişimlerin (bazal membran kalınlaşması, reduplikasyon, endotel hücrelerinde dem ve proliferasyon, trombosit agregasyonu sonucu tıkanma) sinirlerde multifokal iskemiye ve hipoksiye yol açarak nöropati oluşturduğu düşünülmektedir (29).

## **Metabolik mekanizmalar**

Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda, diyabetik nöropatinin patogeneğinde uzun süre devam eden hipergliseminin ana neden olduğuna dair deliller tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda hiperglisemi sonucunda poliyol-miyoinositol metabolizmasında ve Na-K ATPaz sisteminde değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda akson çapında ve transportunda azalma, sinir iletisinde azalma, aksogial bileşke bozuklukları, mikroanjyopati, endonöral hipoksi, demyelinizasyon geliştiği tespit edilmiştir. Hiperglisemi sinir dokusuna direkt etki ederek erken metabolik değişikliklere neden olurken, geç dönemde elektrofizyolojik morfolojik değişikliklere neden olmaktadır (29,31).

Normal sinir aksonu için tek enerji kaynağı glukozdur. Sinir hüresine glukozun alınması sırasında insüline ihtiyaç duyulmaz. Poliyol yolu enzimi olan aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz, sinir hücresi gibi hücreye glikozun girişi sırasında insüline ihtiyaç göstermeyen dokularda bulunur. Kan glukoz konsantrasyonu arttığında sinir hücresi içine alınan glukoz miktarı dolayısıyla sorbitol miktarı da artar. Sorbitolün nöral dokuda birikmesi; osmotik gradyan değişiklikleri yoluyla dokularda ödem ve hücre ölümüne, takiben demyelinizasyona neden olur (29,30). Buna ek olarak, hiperglisemi durumunda akson içi miyoinositol düzeyi azalmaktadır. Glikoz ve miyoinositol moleküllerinin birbirine benzerliği nedeniyle sodyum bağımlı transport sırasında kompetitif inhibisyon meydana gelir. Hiperglisemide membran fosfoinositidleri azalırken aktif transport için gerekli olan Na-K ATPaz düzeyi de azalmaktadır (29,31). Diyabetik vakalarda özellikle insüline ihtiyaç duyulmayan dokularda proteinler nonenzimatik glikolizasyona uğrar. Reaksiyon sonucunda Amodori ürünleri meydana gelerek, vasa nervosum ve endonöral matriks etkilenir. Amodori ürünleri erken glikolizasyon ürünleridir ve plazma glikoz düzeyine bağılı olarak geri dönüşümlü meydana gelirler. Ancak myelin, elastin, kollajen ve kristallin gibi uzun ömürlü proteinlerin glikolizasyonu geri dönüşümlü değildir ve bunlar "ileri glikolizasyon ürünleri" olarak isimlendirilirler. Bu ürünlerin birikimi sonucunda makrofajlardan salgılanan tümör



nekroz faktör (TNF), interlokin-1 sekresyonu artar. Bu araçların etkisi ile damar geçirgenliği artar, damar duvarı kalınlaşır, kan akımı azalır ve sonuçta iskemi meydana gelir (29).

### **İmmünolojik Mekanizmalar**

Diyabetik otonom nöropatili olguların yapılan otopsilerinde otonomik ganglionların inflamatuvar hücrelerle infiltre olduğunun tespit edilmesinden sonra patogeneizde immünolojik mekanizmaların da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (29).

Sonuç olarak hangi mekanizma ile oluşursa oluşsun nöropati, otonom sinir sisteminin herhangi bir kısmını etkileyebilir. Otonom nöropati sıklıkla organ tutulumlarına göre sınıflandırılır. Gastroparezi, erektil disfonksiyon, diyabetik diyare, diyabetik sistopati ve kardiyak otonomik nöropati (KON) en sık karşılaşılan diyabetik otonom nöropatilerdir (31). Diyabetik hastaların anesteziinde ek risk yaratan etmenler; kardiyovasküler sistemi etkileyen KON, mide boşalmasını geciktiren gastroparezi ve entübasyonu güçleştiren eklem hareket kısıtlılığı olarak sıralanabilir (32).

Diyabetik hastalarda KON prevalansının çeşitli çalışmalarda kullanılan kriterlere bağlı olarak % 10-90 arasında bulunduğu bildirilmiştir (14). KON diyabetin ilk tanısı olduğunda mevcut olabilir; sıklığı yaşla, diyabet süresiyle ve kötü glisemik kontrolle artar (9). Tip 2 diyabetli hastalarda yaş, obezite ve sigara, azalmış kalp hızı değişkenliği için risk oluştururken; tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c düzeyleri, hipertansiyon, distal simetrik polinöropati, retinopati varlığı ve uzun süre hiperglisemiye maruz kalmanın KON gelişimi için risk faktörü oldukları gösterilmiştir (33).

Diyabet tanısı almış bireyler üzerinde yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bir derlemede, kardiyovasküler otonom sistemin bozulmadığı olgularla kıyaslandığında, KON'li olgularda 5 yıllık mortalitenin üç kat

daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Kalp hızı değişkenliğinde azalma, muhtemelen KON'nin en erken göstergesidir; ancak KON, çok farklı belirtilerle ortaya çıkabilir:

- 1. Egzersiz intoleransı:** Otonom disfonksiyon, egzersize dayanıklılığı bozar, egzersize yanıt olarak artması gereken kardiyak output, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerini azaltır. Sistolik disfonksiyon gelişmesi, ejeksiyon fraksiyonunda ve diyastol sonu hacimde azalma neticesinde egzersize tolerans kısıtlanır. (31,9).
- 2. Perioperatif kardiyovasküler instabilite:** Diyabetli hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite, diyabetli olmayan bireylere kıyasla 2 ila 3 kat daha fazladır. Anestezinin vazodilatör etkilerini kompanse etmesi gereken normal vazokonstriksiyon ve taşikardi yanıtı yeterli değildir (9). KON ve operasyon sırasında ortaya çıkabilen ve ilaç metabolizmasında azalmanın yanısıra yara iyileşmesinde bozulmaya da yol açabilen ciddi hipotermi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (34). Bu veriler ışığında yapılacak preoperatif otonom değerlendirme, diyabetik hastanın anestezisi ve intraoperatif yüksek riskli hastanın tanımlanması açısından anesteziist ve cerraha önemli bilgi sağlayacaktır.
- 3. Ortostatik hipotansiyon:** Yatar durumdan ayağa kalkınca normalde baroreseptörlerin başlattığı santral sempatik refleks sonucunda periferik vasküler dirençte ve kalp hızında artış görülür. Ortostatik hipotansiyon ise, yatar durumdan ayağa kalkmaya yanıt olarak kan basıncında düşme (sistolik 30 mmHg veya daha fazla; diastolik 10 mmHg veya daha fazla) olarak tanımlanır. Halsizlik, güçsüzlük, görme bozuklukları, göz kararması ve hatta senkop gibi semptomlar görülebilir. Ortostatik hipotansiyon semptomları, hipoglisemi ile karışabileceği gibi vazodilatörler, diüretikler, fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar ve insülin gibi bazı ilaçların etkisi ile kötüleşebilir (31,9).

4. **Ortostatik taşikardi ve bradikardi sendromları:** Yatar pozisyonundan dik pozisyona geçildiğinde, baroreseptör fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle kan basıncında olması gereken düşüşün bulunmayışı sonucunda, baş dönmesi, halsizlik, ağız çevresinde uyuşma ve baş ağrısı gibi semptomlarla karakterize taşikardi veya bradikardi gelişebilir. Bu durumlar, hipotansiyon ile karışabilir ve basit müdahale ile düzeltilmesi mümkün olduğundan, fark edilmeleri önemlidir (9,35).

5. **Sessiz miyokard iskemisi / Kardiyak denervasyon sendromu:** Diyabetik hastada iskemik ağrının yeterince hissedilememesi, iskemi veya infarktüsün geç fark edilmesine, dolayısıyla uygun tedavinin gecikmesine neden olur. Sessiz miyokard iskemisine, KON bulunan diyabetik hastalarda daha fazla rastlandığı ve sessiz miyokard iskemisi varlığı ile KON arasında sürekli bir ilişkinin olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (9). Eforla göğüs ağrısı tarifleyen diyabetik hastalarda KON varlığında, elektrokardiyogramda (EKG) iskemi bulguları görülmeye başladıktan sonra göğüs ağrısını hissedip ifade etmeye kadar geçen zaman uzamış olarak bulunmuştur. Bu durum; koroner arter hastalığı bulunan KON'li diyabetik hastaların, egzersiz sırasında iskemik atak geçirmelerine karşın, ağrı hissetmedikleri için yaşamlarını tehdit edecek şekilde egzersize devam etmelerine yol açabilmektedir (9,36). Prospektif bir çalışmada, KON ile majör kardiyovasküler olaylar (miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon nedeniyle resüsitasyon ihtiyacı, angina pectoris ya da koroner revaskülarizasyon ihtiyacı v.b) arasında istatistiksel olarak belirgin ilişki saptanmıştır (36). Ciddi asemptomatik iskemi ya da ölümcül aritmilerden kaynaklandığı düşünülen ani ölümler de KON'li diyabetik hastalarda sıktır (9).

### **Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropatide EKG Değişiklikleri**

EKG, kardiyovasküler hastalıkların erken tanısında kullanılan hızlı ve non-invazif tanı yöntemlerinden birisidir. Literatürde diyabetik KON tanısını destekleyecek EKG bulguları; R dalgası amplitüd artışı, QT intervalinin genişlemesi,

sistolik kan basıncı değişkenliği ve kalp hızı değişkenliğinin azalması olarak bildirilmiştir (37,38). Bu parametrelerden en önemlisi kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalidir (QTd) (39). QT intervali, ventriküler depolarizasyonun başlamasından, repolarizasyonun bitimine kadar geçen toplam süreyi yansıtır. Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süre QT intervali olarak adlandırılır. Kalp hızının artması QT intervalinin kısalmasına neden olurken, kalp hızının azalması QT intervalinin uzamasına neden olur. Bu nedenle kalp hızının QT intervalindeki etkisini ortadan kaldırmak için, kalp hızına göre QT intervalinin düzeltilmesi gerekir (40).

Geçtiğimiz yüzyılda bu problemi çözmek için birçok farklı formül bildirilmiştir. Fakat Bazett tarafından 1920 yılında tanımlanan ve 2006 yılında Goldenberg tarafından revize edilen formül (Şekil 3), ilk tanımlananlardan biri olmasına karşın klinisyenler ve araştırmacılar tarafından en çok kullanılanıdır (40-42).

**Düzeltilmiş QT hesaplaması**

***Bazett formülü:***  $[QTd = QT (msn) / R-R (msn)^{1/2}]$

Şekil 3. Bazett formülü

### **Diyabetes Mellitus ve Anestezik Ajanlar**

Diyabetik hastalar, diyabeti olmayan hastalardan daha sık girişimsel işlem ve ameliyat geçirmektedir. Diyabetik hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite 2-3 kat daha fazladır (32). Dolayısıyla bu hastaların operasyon öncesi hazırlıkları, operasyon anında yönetimi ve operasyon sonrası bakımları bilgi ve özen gerektirmektedir.

Anestezik ajanlar, diyabetik hastalarda perioperatif glukoz homeostazisini etkiler. Bunu indirekt katabolik hormon sekresyonunu azaltarak ya da direkt insülin sekresyonunu değiştirerek yaparlar (32).

Diyabetik hastalarda seçilecek genel anestezi ilaçlarının pratikte birbirlerine üstünlükleri yoktur. Etomidat adrenal steroidogenezi inhibe ederek kortizol sentezini azaltır. Dolayısıyla cerrahiye glisemik cevabın daha az olduğu düşünülür (43). Benzodiyazepinler de, adrenokortikotropik hormon sekresyonunu ve dolayısıyla kortizol sentezini azaltırlar. Midazolam ile kan glukoz düzeyinde anlamlı düşme gösterilmiştir (44).

İnhalasyon ajanlarından; halotan, enfluran ve izofluran glukoz insülin yanıtını geri-dönüşümlü ve doz bağımlı olarak inhibe ederler; kan glukoz düzeyini yükseltirler (45-47). Diltoer ve Camu (47) yaptıkları bir klinik çalışmada, glukoz toleransının izofluran ile bozulduğunu göstermişlerdir.

Anestezi ajanlarının diyabetik miyokardiyuma etkileri yeterince açıklığa kavuşmamıştır ve insanlardaki araştırmalar sınırlıdır. Deneysel bir çalışmada, halojenli anestezi ajanlarından olan halotan veya sevofluranın; diyabetik olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda miyokarda negatif inotropik etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (48). İnhalasyon anestezikleri, diyabetik hastaların miyokardiyal miyoflamentlerinin kalsiyum sensitivitesinde azalmaya neden olur. Bu durum sonrasında troponin-tropomiyozin kompleks aktivitesinde değişiklikler gelişir ve anesteziklerin indüklediği negatif inotropik değişiklikler ortaya çıkar (32).

Tiyopentalin kan glukoz düzeyine etkisi tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak bazı kaynaklarda tek doz verildiğinde kan glukoz düzeyinde %50 artışa neden olduğu bildirilmektedir (49).

Propofolün insülin sekresyonuna etkisi bilinmemektedir. Propofol sadece indüksiyon ajanı olarak kullanıldığı zaman diyabetik hastalarda herhangi bir yan etkisinin olmadığı ve glukoz metabolizmasını stabil tuttuğu düşünülür (24). Bununla birlikte in vivo ortamda yapılan bir deneysel çalışmada; propofolün diyastolik sol ventrikül dolumunu bozduğu ve diyabetik kardiyomiyositlerde negatif lusitropik etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (50).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 25.02.2011 tarihli ve B.30.2.PAÜ.0.20.05.07/18 sayılı onayının alınmasını takiben Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvar'ında yapıldı.

### Denek Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Bu çalışma için 250-300 g ağırlığında, 40 adet, erişkin, albino, erkek, Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Tüm deney hayvanları, araştırma süresince Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvar'ında izlendi; standart diyet ve su ile beslendi; buldukları ortamda 12 saat gece 12 saat gündüz periyodu oluşturuldu; ortam sıcaklığı  $24 \pm 4$  °C de, ortam nem oranı ise  $50 \pm 5$  oranında sabit tutuldu. Sıçanlar, rastgele seçilerek 4 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; sevofluran kontrol grubu (Grup SK, n=10), propofol-fentanil kontrol grubu (Grup PFK, n=10), sevofluran diyabet grubu (Grup SD, n=10) ve propofol-fentanil diyabet grubu (Grup PFD, n=10) olarak tanımlandı.

### Deneyel Diyabet ve Otonom Nöropati Modeli Oluşturulması

Tüm sıçanların başlangıç ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Kan glukoz düzeyi ölçümü kuyruk veninden ince bir iğne batırılarak elde edilen kandan yapıldı. Ölçüm için glukometre cihazı (Clever Chek TDCC 4222, Simple Diagnostics, NY, USA) ve aynı cihazın 14 numaralı stripleri kullanıldı.

Deneyel diyabet oluşturmak için Grup SD ve Grup PFD'deki sıçanlara ; 60 mg/kg streptozotosin (85882, Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) 0,5 ml fosfat tampon çözeltisi (FTÇ: 50 ml distile suda 4,250 g NaCl, 0,1 g KCl, 0,1 g  $KH_2PO_4$  ve 0,575 g  $Na_2HPO_4$  çözündürülerek, pH'sı 4,5-5,5 olacak şekilde hazırlandı.) içinde çözündürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi (51). Grup SK ve Grup PFK'deki sıçanlara sadece 0,5 ml FTÇ intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Tüm gruplardaki sıçanların, intraperitoneal uygulamalardan sonraki 3. gün kuyruk veni kanlarından kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Önceki çalışmalar göz önüne alınarak kan glukoz düzeyleri 300 mg/dl üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi (51). Deneysel diyabet oluşturulmasından sonraki 10. gün kan glukoz düzeyleri kontrol amaçlı olarak tekrar ölçüldü.

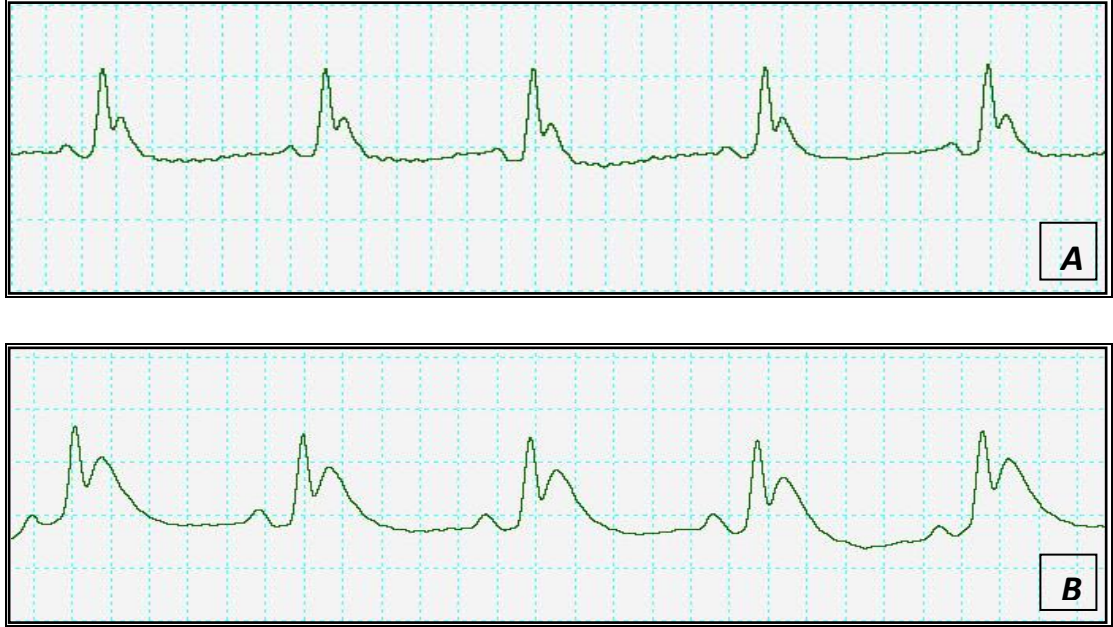
Bütün gruplardaki sıçanlar 6 hafta boyunca herhangi bir kısıtlama olmaksızın beslendi. 6. hafta sonunda tüm sıçanların ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri tekrar ölçüldü ve diyabete sekonder gelişen KON'nin saptanması için ketamin 60 mg/kg (Ketalor, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, Lüleburgaz, Türkiye) ve xylazine 7 mg/kg (Alfazyne %2, Alfasan International B.V, Woerden, Hollanda) ile uygulanan anestezi altında rodent EKG cihazı (PowerLab 8SP, AD Instruments, Avustralya) ile EKG kayıtları alındı (Şekil 4).



Şekil 4. EKG çekimi için kullanılan sistem

Elde edilen EKG kayıtlarından, kayıt cihazının Chart 5.2.2 paket programı kullanılarak her sıçanın kalp frekansı ve EKG kaydındaki peş peşe 5 kalp

döngüsündeki QT intervali ölçümü yapıldı (Şekil 5). Peş peşe 5 kalp döngüsündeki QT intervalinin ortalaması, o sıçan için ortalama QT intervali olarak kabul edildi. Elde edilen kalp frekansı ile ortalama QT intervali değerleri ve Bazett'in formülü kullanılarak, her sıçan için QTd değerleri hesaplandı (37, 41, 51).



Şekil 5. Normal EKG (A), KON'ye bağlı uzamış QT intervali (B)

### DeneySEL Asfiksi - Resüsitasyon Modeli Oluşturulması

Tüm gruptaki sıçanlara %5-8 sevofluran (Sevorane Likit %100, Abbott Laboratuvarları, İstanbul, Türkiye) ve %100 oksijen, tahliye hortumu bulunan 2 l'lik kapalı bir kaptaki solutularak genel anestezi induksiyonu uygulandı (Şekil 6).

Anestezi derinliği cilt ya da parmak kıstırma yanıtları ile değerlendirildi. Sıçanlara 16 G periferik venöz kateter ile trakeostomi açıldı. Açılan trakeostomiden, rodent mekanik ventilatör (SAR 830 Small Animal Ventilator, CWE Inc, Ardmore, PA, USA) aracılığı ile %2 sevofluran ve %50 oksijen - %50 hava karışımı (Tidal volüm 8 ml/kg, frekans 38-40 /dk) solutularak anestezi idamesi sağlandı. Sıçanların arka ayaklarına pulse oksimetre takıldıktan sonra intravenöz damar yolu penil venden (vena dorsalis penis superficialis) 26 G periferik venöz kateter ile açıldı ve 15



dakika süresince 5 ml/kg serum fizyolojik verildi. Bu esnada ortalama arteriyel basıncın monitorizasyonunu sağlamak için karotis arterden (arteria carotis communis dextra veya arteria carotis communis sinistra) heparinle yıkanmış 24 G periferik venöz kateter takıldı. Deneysel asfiksi-resüsitasyon modelinin oluşturulması için kullanılan sistem Şekil 7’de gösterildi.



Şekil 6. Anestezi indüksiyonu için kullanılan sistem

Grup SK ve Grup SD’deki sıçanlar intravenöz 0,2 mg/kg vekuronyum bromür (Norcuron, Organon, Oss, Holland) ile paralizasyonu edildi. Asfiksi öncesi 60 dakika anesteziye devam edildi. Hemodinamik stabilite sağlandı. Ortalama arteriyel basınç ve kalp hızı değerleri kaydedildikten sonra asfiksiye bağlı dolaşım arresti oluşturmak için tüp ventilatörden ayrıldı. Karotis arterden sürekli izlenen ortalama arteriyel basınç 10 mmHg’ya düştüğünde bu durum dolaşım arresti olarak tanımlandı ve süresi kaydedildi (52). Arteriyel kan gazı alındı ve ventilatörle %100 oksijenizasyona geçildi. 10 µg/kg intravenöz adrenalin yapıldı, yaklaşık 200/dk hız ile manuel anteroposterior göğüs kompresyonuna başlandı (53).



Şekil 7. Asfiksi-resüsitasyon modeli için kullanılan sistem

Grup PFK ve Grup PFD'deki sıçanlarda sevofluran anestezisi altında 0,2 mg/kg vekuronyum bromür ile paralizisi sağlandı. Sevofluran vaporizatörü kapatılıp %50 oksijen - %50 hava karışımı ile ventilasyona devam edildi. Penil ven kateterlerinden iki ayrı infüzyon pompası (Technic I Multi Function Syringe Pump, AMV Technics, Brno, Czech Republic) aracılığı ile propofol (15 mg/kg/sa) ve fentanil (25 µg/kg/sa) 60 dakika süreyle uygulandı. Hemodinamik stabilite sağlandı. Ortalama arteryal basınç ve kalp hızı değerleri kaydedildikten sonra asfiksiye bağlı dolaşım arresti oluşturmak için tüp ventilatörden ayrıldı. Propofol-fentanil infüzyonu durduruldu, karotis arterden sürekli izlenen ortalama arteryal basınç 10 mmHg'ya düştüğünde bu durum dolaşım arresti olarak tanımlandı ve süresi kaydedildi (52). Arteryal kan gazı alındı ve ventilatörle % 100 oksijenizasyona geçildi. 10 µg/kg intravenöz adrenalin yapıp, yaklaşık 200/dk hız ile manuel anteroposterior göğüs kompresyonuna başlandı (53).

Tüm gruptaki sıçanlar için başarılı resüsitasyon; spontan dolaşımın dönmesi ve ortalama arteriyel basıncın en az 5 dk süreyle 40 mmHg'nın üzerinde seyretmesi olarak kabul edildi. Eğer 5 dakika içinde KPR'a yanıt yoksa devam edilmedi, deney sonlandırıldı ve resüsitasyon başarısız olarak kabul edildi. Tüm gruptaki sıçanların resüsitasyona yanıt verip vermedikleri ve verdiler ise ne kadar sürede yanıt verdikleri kaydedildi.

Çalışma sonunda sağ kalan sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.

### **Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi**

Çalışmanın başında yapılan power analizi sonucunda; KPR'a verilen yanıt oranlarına göre yapılan değerlendirmede SS %10, power %64,  $p < 0,05$  için uygun örneklem sayısı her grup için 10 sıçan olarak belirlendi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 for Windows programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında "Kruskal Wallis", farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde "Mann Whitney U", yineleyen ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasında "tek yönlü varyans analizi", farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde "Tukey's post hoc" ve grup içi karşılaştırmalarda "Wilcoxon işaret", niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise "Pearson ki-kare" ve "Fisher exact"; testleri kullanıldı. Veriler "ortalama (Ort.)  $\pm$  standart sapma (SS)" olarak gösterildi;  $p < 0,05$  değeri, anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresini tamamlayamadan ölen 10 adet diyabetik sıçan çalışma dışı bırakıldı. Bu sıçanların yerine aynı özelliklere sahip sıçanlar çalışmaya dahil edilerek örneklem sayısı sabit tutuldu.

Sıçanların başlangıçtaki ortalama vücut ağırlıkları benzerdi. Çalışmanın 6. haftası sonunda Grup SK'de ortalama %7,4 ve Grup PFK'de ortalama %7,8'lik ağırlık artışı olurken, Grup SD'de %19,8 ve Grup PFD'de %26,9'luk ağırlık kaybı olduğu görüldü. Diyabetik olmayan gruplardaki (Grup SK ve Grup PFK) ağırlık artışı istatistiksel bakımdan anlamlı değilken, diyabetik gruplardaki (Grup SD ve Grup PFD) ağırlık kaybı hem grup içinde başlangıç değerine göre ( $p=0,005$ ) hem de diyabetik olmayan gruplara (Grup SK ve Grup PFK) göre oldukça önemli bulundu ( $p<0,0001$ ) (Tablo 1) (Şekil 8).

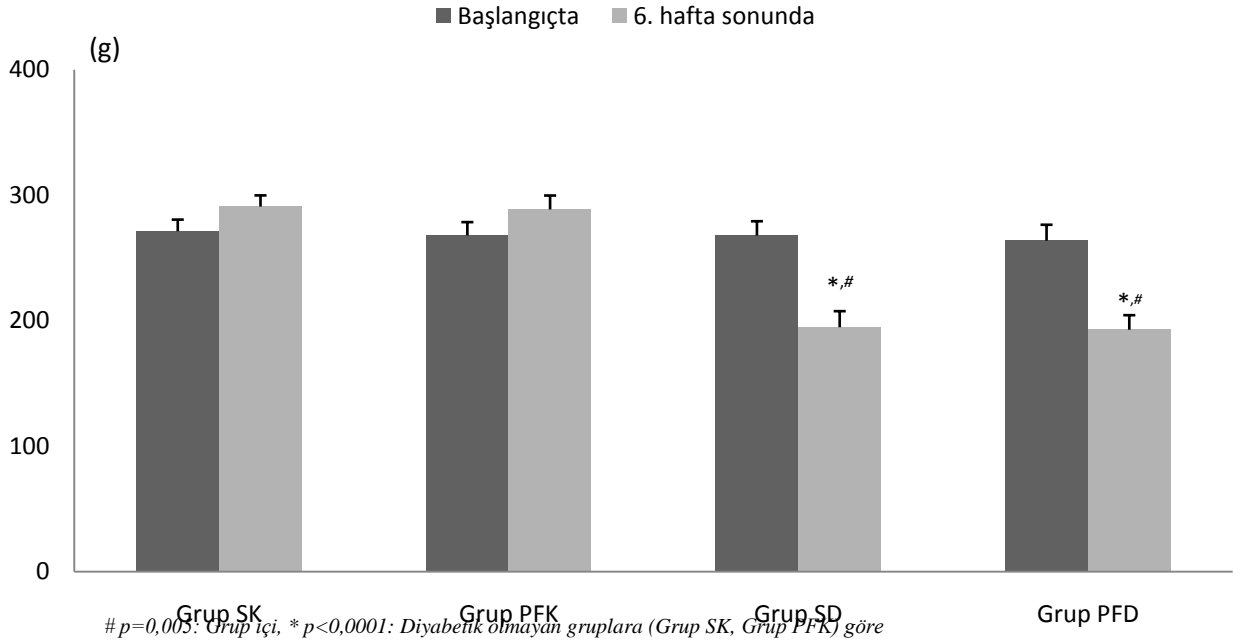
	Ağırlık (g)	
	0. gün	6. hafta sonunda
<b>Grup SK</b>	271,3±12,8	291±11,2
<b>Grup PFK</b>	268±11,4	288,7±12,9
<b>Grup SD</b>	267,9±10,6	194,8±11,1* <sup>#</sup>
<b>Grup PFD</b>	263,8±9,3	192,8±8,9* <sup>#</sup>

#  $p=0,005$ : Grup içi, \*  $p<0,0001$ : Diyabetik olmayan gruplara (Grup SK, Grup PFK) göre

**Tablo 1.** Vücut ağırlığı (g) (Ort. ± SS)

Deneyin başlangıcında grupların kan glukoz düzeyleri benzerdi. Diyabetik olmayan gruplar (Grup SK ve Grup PFK) arasında 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri bakımından önemli bir farklılık yokken ( $p>0,05$ ),

diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri hem grup içinde başlangıç değerine göre ( $p=0,005$ ) hem de diyabetik olmayan gruplara (Grup SK ve Grup PFK) göre önemli düzeyde yüksek bulundu ( $p<0,0001$ ) (Tablo 2) (Şekil 9).

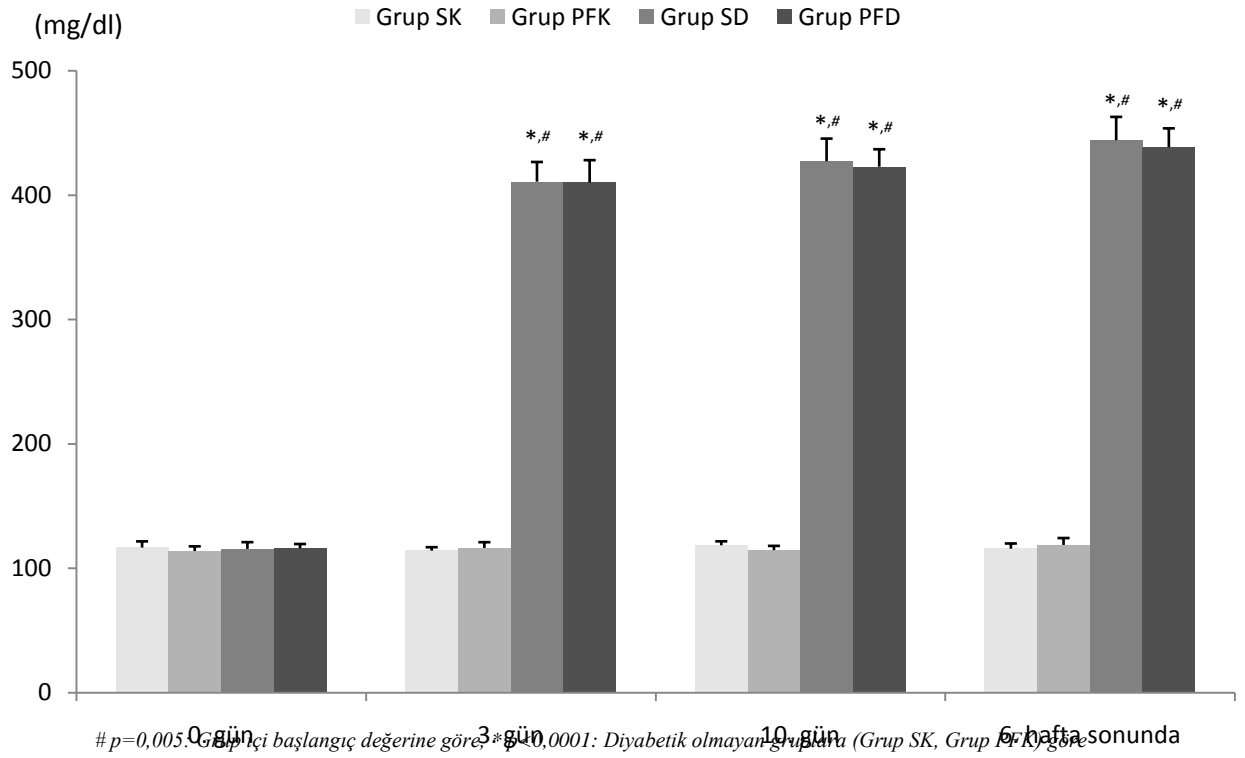


Şekil 8. Vücut ağırlığı (g) (Ort. ± SS)

	Kan glukozu (mg/dl)			
	0. gün	3. gün	10. gün	6. hafta sonunda
<b>Grup SK</b>	116,6±5	114,1±2,8	118,4±3,2	115,7±4,2
<b>Grup PFK</b>	113,8±3,8	116,3±4,6	114,5±3,4	118,7±5,5
<b>Grup SD</b>	115,5±5,4	410,8±15,9 <sup>*,#</sup>	427,2±18,2 <sup>*,#</sup>	444,1±18,9 <sup>*,#</sup>
<b>Grup PFD</b>	115,9±3,5	410,2±17,9 <sup>*,#</sup>	422,8±14,1 <sup>*,#</sup>	438,5±15,3 <sup>*,#</sup>

# $p=0,005$ : Grup içi başlangıç değerine göre, \* $p<0,0001$ : Diyabetik olmayan gruplara (Grup SK, Grup PFK) göre

Tablo 2. Kan glukozu (mg/dl) (Ort. ± SS)



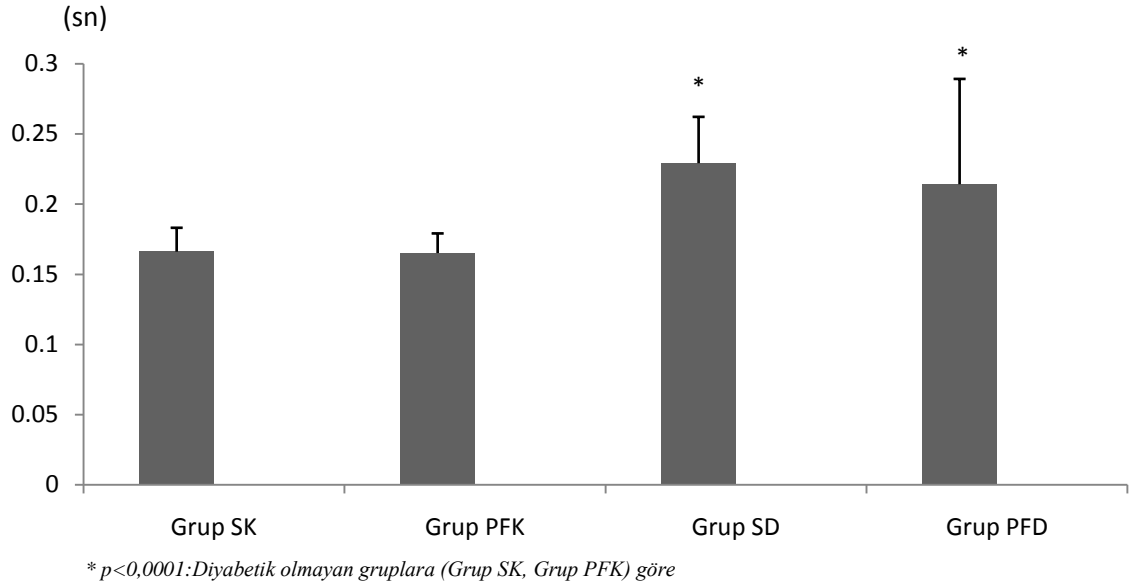
Şekil 9. Kan glukozu (mg/dl) (Ort. ± SS)

Tüm sıçanların 6. hafta sonunda alınan EKG kayıtlarında diyabetik gruplardaki (Grup SD ve PFD) ortalama kalp hızı ile diyabetik olmayan gruplardaki (Grup SK ve Grup PFK) ortalama kalp hızı benzerdi ( $p>0,05$ ). Ortalama QTd intervalleri diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK ve Grup PFK) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun ( $p<0,0001$ ) bulundu. Diyabetik gruplar (Grup SD ve Grup PFD) arasında ise ortalama QTd intervalleri bakımından önemli bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 3) (Şekil 10).

	Grup SK (n=10)	Grup PFK (n=10)	Grup SD (n=10)	Grup PFD (n=10)
<b>Kalp hızı (atım/dk)</b>	199,2 ± 13,1	206,5 ± 13,7	176,5 ± 23,4	185,6 ± 22,4
<b>QTd intervali (sn)</b>	0,166 ± 0,017	0,165 ± 0,014	0,229 ± 0,033*	0,214 ± 0,075*

\*  $p<0,0001$ :Diyabetik olmayan gruplara (Grup SK, Grup PFK) göre

Tablo 3. 6. hafta sonunda kalp hızı (atım/dk) ve QTd intervali (sn) (Ort. ± SS)



**Şekil 10.** 6. hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort.  $\pm$  SS)

Diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) asfiksi öncesi ortalama arteriyel basınç ve kalp hızı, diyabetik olmayan gruplardaki (Grup SK ve Grup PFK) ile benzer bulundu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4).

	<i>Grup SK</i> (n=10)	<i>Grup PFK</i> (n=10)	<i>Grup SD</i> (n=10)	<i>Grup PFD</i> (n=10)
<i>Ortalama arteriyel basınç (mmHg)</i>	82,1 $\pm$ 8,5	85,5 $\pm$ 11,8	89,3 $\pm$ 11,3	89,2 $\pm$ 12,7
<i>Kalp hızı (atım/dk)</i>	198,6 $\pm$ 12,5	208,1 $\pm$ 12,6	197,4 $\pm$ 10,9	199,3 $\pm$ 11,9

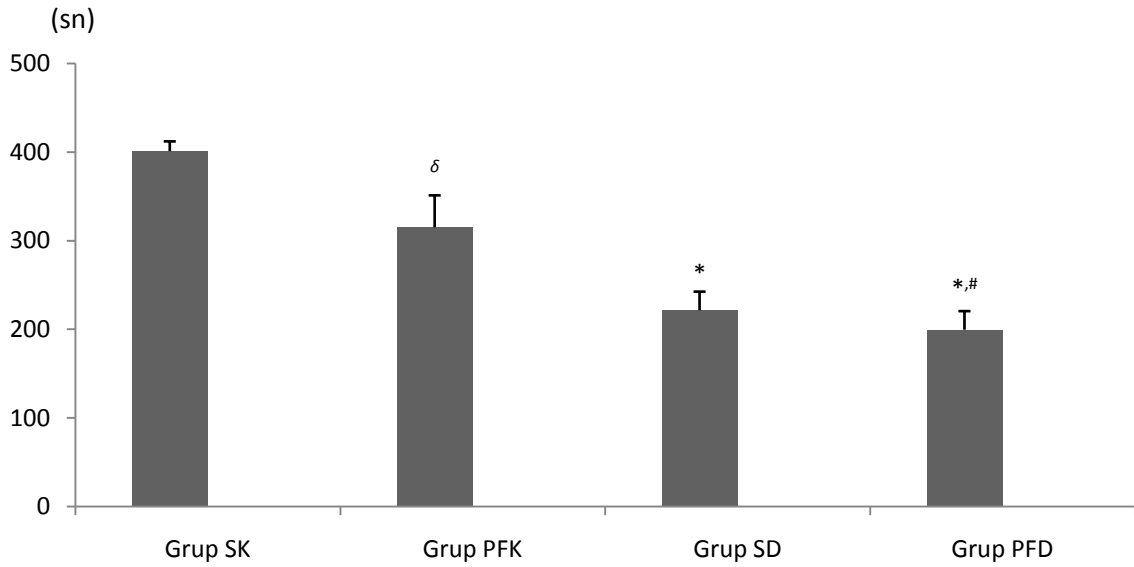
**Tablo 4.** Arteriyel basınç (mmHg) ve kalp hızı (atım/dk) (Ort.  $\pm$  SS)

Diyabetik gruplardaki (Grup SD ve Grup PFD) asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi, diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK ve Grup PFK) göre önemli düzeyde kısa bulundu ( $p < 0,0001$ ). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; arrest gelişme süresinin Grup PFK'de Grup SK'den ( $p < 0,0001$ ); Grup PFD'de de Grup SD'den daha kısa olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 5) (Şekil 11).

	<i>Grup SK</i> (n=10)	<i>Grup PFK</i> (n=10)	<i>Grup SD</i> (n=10)	<i>Grup PFD</i> (n=10)
<i>Asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi (sn)</i>	401,1 ± 11,5	315,2 ± 36,1 <sup>δ</sup>	221,6 ± 21,2*	199,6 ± 20,9* <sup>#</sup>

\* $p < 0,0001$ : Diyabetik olmayan gruplara (Grup SK, Grup PFK) göre,<sup>δ</sup>  $p < 0,0001$ : Grup SK'e göre, # $p < 0,05$ : Grup SD'e göre

**Tablo 5.** Asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi (sn) (Ort.± SS)



\* $p < 0,0001$ : Diyabetik olmayan gruplara (Grup SK, Grup PFK) göre,<sup>δ</sup>  $p < 0,0001$ : Grup SK'e göre, # $p < 0,05$ : Grup SD'e göre

**Şekil 11.** Asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi (sn) (Ort.± SS)

Dolaşım arresti geliştiğinde tüm gruplardan alınan arteriyel kan örneklerinde ölçülen parametreler istatistiksel bakımdan önemli bir farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 6).

Diyabetik gruplardaki (Grup SD ve Grup PFD) KPR'a yanıt verme süresi, diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK ve Grup PFK) göre daha uzun görünmesine karşın, bu fark istatistiksel bakımdan önemli bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; KPR'a yanıt verme süresinin Grup PFD'de Grup SD'den, Grup PFK'de ise Grup SK'den daha uzun olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 7) (Şekil 12).



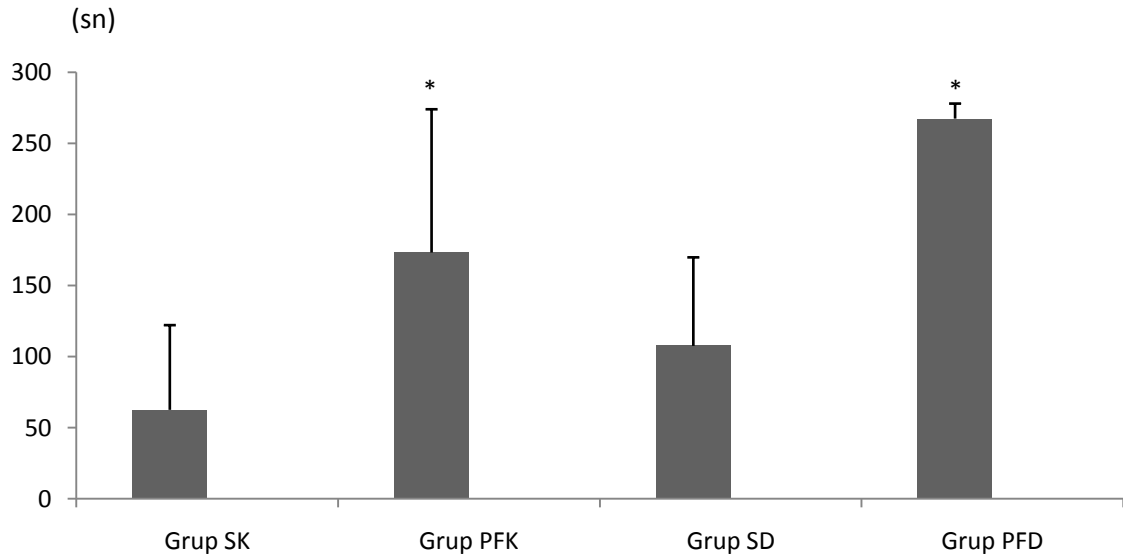
	<b>Grup SK</b> (n=10)	<b>Grup PFK</b> (n=10)	<b>Grup SD</b> (n=10)	<b>Grup PFD</b> (n=10)
<b>pH</b>	6,92±0,03	6,90±0,03	6,89±0,04	6,91±0,05
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	53,5±4,7	50,2±5,3	51,7±4,6	50,8±4,9
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	63,7±4,7	65,3±5,6	66,9±6,9	64,6±6,4
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/l)</b>	14,3±2,1	15,4±2,6	13,8±2,8	14,7±1,6
<b>Baz açığı (mmol/l)</b>	-13,4±4,4	-15,8±4,9	-15,5±4,3	-16,1±5,1

**Tablo 6.** Arteriyal kan pH'sı ve gazları (Ort.± SS)

	<b>Grup SK</b> (n=10)	<b>Grup PFK</b> (n=10)	<b>Grup SD</b> (n=10)	<b>Grup PFD</b> (n=10)
<b>KPR'a yanıt verme süresi</b>	62,6 ± 59,6	173,3 ± 100,8*	107,6 ± 62,3	267,5 ± 10,7*

\* p<0,05: Grup PFK 'de Grup SK'e göre, Grup PFD'de Grup SD'e göre

**Tablo 7.** KPR'a yanıt verme süresi (sn) (Ort.± SS)



\* p<0,05: Grup PFK 'de Grup SK'e göre, Grup PFD'de Grup SD'e göre

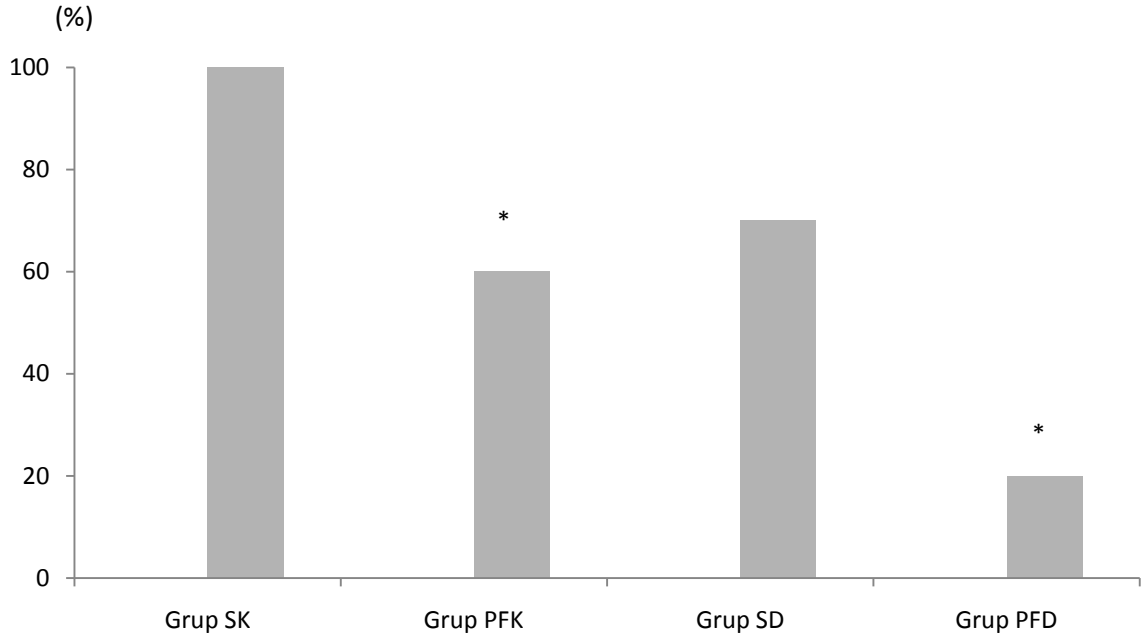
**Şekil 12.** KPR'a yanıt verme süresi (sn) (Ort.± SS)

KPR'a yanıt verme (sağkalım) oranı diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) diyabetik olmayan gruplara (Grup SK ve Grup PFK) göre daha düşük görünmesine karşın, bu fark istatistiksel bakımdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; KPR'a yanıt verme (sağkalım) oranı Grup PFD'de Grup SD'den, Grup PFK'de ise Grup SK'den daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 8) (Şekil 13).

	<i>Grup SK</i> (n=10)	<i>Grup PFK</i> (n=10)	<i>Grup SD</i> (n=10)	<i>Grup PFD</i> (n=10)
<b><i>KPR'a yanıt sağkalım oranı (%)</i></b>	100	60*	70	20*

: \*  $p<0,05$ : Grup PFK 'de Grup SK'e göre, Grup PFD'de Grup SD'e göre

**Tablo 8.** KPR'a yanıt (sağkalım) oranı (%)



\*  $p<0,05$ : Grup PFK 'de Grup SK'e göre, Grup PFD'de Grup SD'e göre

**Şekil 13.** KPR'a yanıt (sağkalım) oranı (%)

## TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, günümüzde dünyadaki en yaygın sistemik hastalıklardan birisi olarak kabul edilmekte ve prevalansı hem çocuklarda hem de erişkinlerde giderek artmaktadır (28). Bilimsel ve teknolojik alandaki hızlı gelişmeler, gerek hastalığın gerekse komplikasyonlarının daha iyi anlaşılması, etkili tedavi ve komplikasyonlardan korunma yönünde önemli katkılar sağlamış olsa da; diyabet, ortalama yaşam beklentisini azaltan ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda; ilk olarak sıçanlarda streptozotosin ile deneysel diyabet modeli oluşturulmuştur. Literatüre bakıldığında sıçanlarda deneysel diyabet geliştirilmesi için çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Bunlar; streptozotosin, alloksan, vacor, dithizone ve 8-hidroksikinolondur (54,55). Bu ajanlar içerisinde en çok kullanılan ve diyabetojenik etki mekanizmaları en iyi ortaya konmuş olan streptozotosindir. 1959 yılında *Streptomyces Achomogenes* kültürlerinden elde edilen streptozotosin, 1963 yılından beri deneysel diyabet modeli oluşturulmasında kullanılan, antineoplastik ve diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir (55). Streptozotosinin diyabetojenik etkisi, pankreas beta hücrelerinin tahribine dayanır. Hipergliseminin derecesi ve süresi, ilacın dozuna ve deney hayvanının türüne bağlıdır. Streptozotosin ile oluşturulan diyabet modelinin avantajları; iyi karakterize edilmiş olması, yaşamın hangi evresinde verilirse verilsin diyabet oluşturması, diyabet oluşturulan sıçanların hipoinsülinemik olması, fakat yaşamlarını sürdürebilmek için insülin tedavisine gereksinim duymamaları ve diyabetik insanlarda olduğu gibi streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda sinir sistemi, göz, böbrek ve kalp gibi organlarda hasar görülmesidir (54,55). Tek ve masif dozda (60 mg/kg) kullanılan streptozotosin, beta hücrelerinde tam hasarla birlikte insüline bağımlı diyabet oluşturur. Subdiyabetojenik tekrarlayan dozlarda (40 mg/kg) ise otoimmün diyabete benzeyen bir diyabet modeli oluşmaktadır (55,56). Çalışmamızda sıçanlarda deneysel diyabet oluşturabilmek için streptozotosin tek doz 60 mg/kg intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Çalışmamızın başlangıcında grupların kan glukoz düzeyleri benzer iken ( $p>0,05$ ), streptozotosin verilen diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) 3. gün, 10. gün ve

6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri 400 mg/dl'nin üzerinde seyretmiş ve hem grup içinde başlangıç değerine göre hem de diyabetik olmayan gruplara (Grup SK ve Grup PFK) göre oldukça yüksek bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Akbarzadeh ve ark. (56) ratlarda streptozotosin ile diyabet gelişim sürecine ilişkin yaptıkları bir çalışmada; intraperitoneal 60 mg/kg tek doz streptozotosin verildikten sonra kan glukoz düzeyinin üç gün içinde 500 mg/dl üzerine çıktığını ve pankreas biyopsileri ile 7-10 gün içerisinde selektif olarak insülin üreten beta hücrelerinde geri dönüşümsüz destrüksiyon oluştuğunu bildirmiştir. Genelde, deneysel diyabet modeli oluşturulan çalışmalarda; kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl'nin üzerinde ölçülen denekler diyabetik olarak kabul edilmektedir (50,51).

Diyabetin komplikasyonları arasında KON önemli bir yer tutar. Diyabetik hastalarda KON prevalansının çeşitli çalışmalarda, kullanılan kriterlere bağlı olarak %10-90 arasında bulunduğu bildirilmiştir (14). KON diyabetin ilk tanısı konduğunda mevcut olabilir; sıklığı yaşla, hastalığın süresiyle ve kötü glisemik kontrolle artar (9,14). Vinik ve ark. (9), diyabet tanısı almış bireyler üzerinde yapılmış 15 farklı epidemiyolojik çalışmayı ve 2900 hastayı kapsayan derleme yazılarında; KON'li olgularda 5 yıllık mortalitenin, kardiyovasküler otonom sistemin bozulmadığı olgulara oranla 3,65 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. KON ile major kardiyovasküler olaylar arasında yakın bir ilişki vardır. Diyabete sekonder KON gelişmiş hastalarda; miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, anjina, koroner revaskülarizasyon, ventriküler taşikardi veya fibrillasyondan doğan resüsitasyon gereksinimi gibi fatal veya non-fatal kardiyovasküler olaylar ortaya çıkabilir (33). Çalışmamızda diyabet oluşturulan sıçanlarda KON gelişmesi de hedeflenmiştir. Bu amaçla 6 hafta beklenmiş, bu sürenin sonunda EKG kayıtları alınmış ve diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) QTd intervalinin belirgin düzeyde uzadığı ( $p<0,0001$ ) saptanmıştır. Böylece; diyabetik gruplarda 6. hafta sonunda, deneysel diyabete ikincil KON gelişmiş olduğu objektif olarak kanıtlanmıştır. Mathur ve ark.'nın (57) diyabetik olguları diyabetik olmayan olgular ile karşılaştırdığı, çalışmada; Whitsel ve ark.'nın (39) yaptığı çalışma ile benzer olarak, KON şiddeti ile QTd intervalinin uzaması arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiş ve QTd intervalinin uzamasının, KON'nin erken bir belirteci olduğu kanısına varılmıştır.

Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan diyabette 4 hafta sonunda kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, barorefleks aktivitede azalma ve sempatovagal denge bozulması geliştiği gösterilmiştir (38). Shirpoor ve ark. (51) bu sonuçların gelişimi için 6 hafta beklenmesini önerirken, Van Hoose ve ark. (37) bu sürenin 8 hafta olması gerektiğini bildirmiştir. Çalışmamızda KON gelişmesi için 6 hafta beklenmiş ve bulgularımız bu sürenin yeterli olduğunu göstermiştir. EKG'de QTd intervallerindeki ve R dalgası amplitüdlerindeki değişiklikler, diyabete bağlı KON gelişmiş hastalarda artmış kardiyovasküler riskin, dolayısıyla artmış mortalite ve morbidite oranının erken belirteçleridir. Diyabetik hastalarda QTd intervalinin uzamasının olası mekanizmaları arasında; apoptoz veya iskemik reperfüzyon sonucu hücrel zedelenme yoluyla miyokardiyal iskemi, miyokardiyal hipertrofi ve ventriküler dilatasyonun neden olduğu yama tarzındaki fibrozis üzerinde durulmaktadır (37,58). Ayrıca, diyabetik bireylerdeki hiperglisemi, iskemi için koruyucu bir mekanizma olan iskemik ön-koşullandırmayı engeller. Azalmış kollateral koroner kan akımı sonucu mevcut olan infarktın büyüklüğü artar ve QTd intervalinin daha fazla uzamasına neden olur (58). Uzamış QT ve QTd intervalleri kalp hastalığı ve fatal ventriküler aritmilerin belirlenmesinde diyabetik popülasyon için güvenilir habercilerdir (37).

Cerrahi girişimde bulunulacak diyabetik olgular için başlıca risk etmenleri; diyabete eşlik eden kardiyovasküler disfonksiyon ve mide boşalmasını geciktiren gastroparezinin de eşlik ettiği nöropatiler, renal yetmezlik, boyun ekstansiyonunu kısıtlayan ve entübasyon güçlüğüne yol açan kollajen doku hastalıkları, kötü yara iyileşmesi ve yetersiz granülosit yapımı gibi son-organ hastalıklarıdır. Diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinin yaşamlarının bir döneminde cerrahi girişime gereksinim duyduğu düşünülürse, anestezi için mücadele edilmesi gereken ek sorunların önemi de ortaya çıkmaktadır (28,30). Diyabetik olgularda optimal preoperatif koşulları sağlamak için son-organ hastalıklarının iyi değerlendirilmesi ve uygun biçimde tedavi edilmesi, anestezi için odaklanılması gereken bir konudur (10,30). Herhangi bir anestezi uygulamasından anestezi, hastanın ve cerrahın bazı beklentileri vardır. Bunlar; anestezi uygulaması sırasında ve postoperatif dönemde hemodinamik stabilitenin korunması, cerrahi girişime en uygun koşulların (yeterli

immobilizasyon ve kas gevşemesi gibi) sağlanması, intraoperatif dönemde yeterli bilinç kaybı ve analjezinin sağlanması, metabolik ve endokrin yanıtların önlenmesi, düşük doz ilaç kullanımı ile yan etkilerden kaçınılması ve postoperatif dönemde derlenmenin hızlı ve düzgün olması gibi beklentilerdir. Tüm bu beklentilerin güvenli bir şekilde karşılanmasında seçilecek olan anestezi tekniği ve ilaçların büyük önemi vardır (13,17,25). Çalışmamızda diyabetik ve diyabetik olmayan grupların anestezisi için sevofluran ile inhalasyon anestezisi ya da propofol-fentanil ile intravenöz anestezi teknikleri uygulanmış ve asfiksiye bağlı dolaşım arresti oluşturulmuştur. Diyabetik gruplardaki (Grup SD ve Grup PFD) dolaşım arresti gelişme süresi, diyabetik olmayan gruplara (Grup SK ve Grup PFK) göre belirgin şekilde kısa bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Burgos ve ark.'nın (59) otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda intraoperatif kardiyovasküler riski araştırdığı bir çalışmada; gözlenen hemodinamik instabilitenin, diyabetin etkileri ile oluştuğu öne sürülmüştür. Hemodinamik instabilite; diyabetin, kardiyomiyositlerde adenozin 5 trifosfat hidrolizini, sarkoplazmik retikulum proteinlerini, kalsiyum kanallarının çalışmasını, intraselüler  $Ca^{++}$  depolanmasını,  $Na^{+}-Ca^{++}$  değişimini, mitokondriyal fonksiyonları ve diyabetik kardiyomyopati bağlamında kontraktil proteinlerin inotropik ve lusitropik anormallikler göstererek üretimlerini değiştirmesi ile açıklanabilir (10). Latson ve ark.'na (60) göre; diyabete sekonder gelişen KON'li hastalarda, anestezi ajanlarının homeostatik refleksi deprese edici etkilerinin kompanse edilebilme yeteneği azalmıştır. Bizim çalışmamızda da diyabetik gruplarda asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresinin diyabetik olmayanlara göre belirgin derecede kısa bulunması, diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerinin hipoksiye toleransı önemli düzeyde azalttığı şeklinde değerlendirilebilir.

Çalışmamızda diyabetik (Grup SD ve Grup PFD) ve diyabetik olmayan (Grup SK ve Grup PFK) gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; Grup PFD'de asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresinin Grup SD'den daha kısa ( $p<0,05$ ), Grup PFK'de ise Grup SK'den daha kısa ( $p<0,0001$ ) olduğu saptanmıştır. Diğer bir deyişle; hem diyabetik hem de diyabetik olmayan olgularda asfiksiye bağlı dolaşım arresti, propofol-fentanil ile intravenöz anestezi uygulandığında sevofluran ile inhalasyon anestezisine göre daha kısa süre içinde oluşmuştur. Bharti ve ark. (61)

koroner arter bypass greft cerrahisi geçiren 30 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; kardiyovasküler profilin ve perioperatif hemodinamik kontrolün sevofluran verilen hastalarda, propofol verilen hastalara göre daha stabil olduğunu göstermiştir. Gravel ve ark. (62) koroner arter hastalığı olduğu bilinen hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; sevofluran ile inhalasyon anestezisi verilen gruptaki hastalarda propofol-sulfentanil ile intravenöz anestezi verilen hastalara göre daha sık bradikardi gelişmesine rağmen sistemik kan basıncının intraoperatif kontrolü için daha az müdahale gerektiğini, dolayısıyla sevofluranın propofolden daha iyi hemodinamik yanıt sağladığını bildirmiştir. Kalp ritmi üzerine etkiler açısından bakıldığında; inhalasyon anesteziplerinden halotan, izofluran ve sevofluranın QT intervalini uzatmadığını, desfluranın ise uzattığını bildiren çalışmalar vardır (63,64). Cromheecke ve ark. (65), sevofluran verilen hastalarda postoperatif atriyal fibrilasyon insidansının, intravenöz anestezi verilen hastalara göre daha az olduğunu; Zhang ve ark. (66) ise iskemi reperfüzyon hasarı ile oluşan ventriküler fibrilasyona karşı sevofluranın güçlü antiaritmik etkinliğinin olabileceğini bildirmişlerdir. Dolayısıyla sevofluran ile kalp ritmi daha stabildir. Koroner cerrahi geçiren yüksek riskli yaşlı hasta grubunda yapılan bir çalışmada; propofol, desfluran ve sevofluranın postoperatif miyokard derlenmesi üzerine etkileri karşılaştırıldığında, sol ventrikül fonksiyonunun sevofluran ve desfluran ile korunduğu, ancak propofol ile korunmadığı gösterilmiştir (2). Sol ventrikül diyastolik fonksiyonuna odaklanmış bir çalışmada halotan ve sevofluranın olumsuz bir etkisi görülmezken, propofolün diyastolik fonksiyonu orta derecede bozduğu ve klinik olarak diyastolik disfonksiyon oluşturduğu bildirilmiştir (67). Kwok ve ark. (68) inhalasyon anesteziplerinin, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda miyokardiyal önkoşullandırma ile hücrel ve moleküler olayların kardiyoprotektif mekanizmaları tetiklediğine değinmiştir. Julier ve ark.'nın (69) 72 hasta üzerinde yaptığı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada; koroner arter bypass greft cerrahisi geçiren hastalarda, sevofluranın iskemik önkoşullandırma ile miyokardiyal ve renal fonksiyonları koruduğu biyokimyasal parametreler ile kanıtlanmıştır. İnhalasyon anesteziplerinin kardiyoprotektif etkisi olduğu yönünde ağırlıklı bir görüş oluşmasına karşın, çelişkili yayınlar da vardır. Örneğin; Bolliger ve ark. (70) kardiyovasküler hastalığı olmayan genç bireylerde yaptıkları çalışmada desfluran, izofluran ve sevofluranın erken

diyastolik relaksasyona doğrudan olumsuz etkisinin olmadığını, ancak sol ventrikülün geç diyastolik dolumunu bozabileceğini göstermiştir. Harkin ve ark. (71) ise sevofluran kullanılan inhalasyon anestezisi ile baroreflaks aktivitesindeki değişiklik sonucunda kalp hızının arttığını, ortalama arteryal basıncın, sol ventrikül sistolik basıncının, kardiyak verimin, miyokardiyal kontraktilitenin ve miyokardiyal oksijen tüketiminin azaldığını bildirmiştir. Diğer yandan; Lorsomradee ve ark.'nın (72) yayınladığı sistematik bir derlemede kardiyak cerrahi geçiren hastalarda inhalasyon anesteziyelerinin kardiyoprotektif etkilerinin olduğu ve hastaları kardiyovasküler komplikasyonların yüksek riskinden koruduğu vurgulanmıştır. Landoni ve ark.'nın (73) yaptıkları meta-analizde 22 klinik çalışma ve 1922 hasta değerlendirilmiştir. En ciddi morbidite olarak akut miyokard infarktüsü görülme oranı inhalasyon anestezisi ile %2,4 iken, intravenöz anestezi ile bu ikiye katlanmış ve %5,1 bulunmuştur. Mortalite oranı da inhalasyon anestezisi ile %0,4 iken, intravenöz anestezi ile dörde katlanmış ve %1,6 bulunmuştur. Bignami ve ark.(74) tarafından gerçekleştirilen 34310 hasta sayılı, 64 merkezi kapsayan, prospektif bir çalışmada, risk uyarlamalı 30 günlük mortalite değerlendirmesi yapılmıştır. Hem yöntem hem de hasta sayısı olarak güvenilirliği çok yüksek olan bu çalışmada, risk uyarlamalı mortalite oranı inhalasyon anestezisi ile intravenöz anesteziye göre önemli derecede daha düşük bulunmuştur. De Hert ve ark.'nın (3) randomize ve 414 hasta içeren çalışmasında 1 yıllık mortalite oranları değerlendirilmiştir. 1 yıllık mortalite oranları intravenöz anestezi ile %12,3, sevofluran ile %3,3 ve desfluran ile de %6,7'dir. İnhalasyon anesteziyeri ile 1 yıllık mortalite önemli derecede daha düşüktür. İnhalasyon anesteziyelerinin üstünlüğü konusundaki kanıtlar kılavuzlara da yansımaya başlamıştır. Örneğin; American Heart Association ve American College of Cardiology'nin 2007 kılavuzlarında, miyokard infarktüsü riski olan hastaların non-kardiyak cerrahisinde genel anestezi için inhalasyon anesteziyeri önerilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da, inhalasyon anestezisi verilen gruplarda asfiksiye bağlı dolaşım arrestinin intravenöz anestezi verilen gruplara göre daha geç gelişmesi, sevofluranın kardiyovasküler sistemi koruyucu etkisinin bir sonucu olarak kabul edilebilir.



Çalışmamızda diyabetik gruplardaki (Grup SD ve Grup PFD) KPR'a yanıt verme süresi, diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK ve Grup PFK) göre daha uzun görünmesine karşın, bu fark istatistiksel bakımdan önemli bulunmamış ( $p>0,05$ ); diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise KPR'a yanıt verme süresinin intravenöz anestezi verilen gruplarda (Grup PFK ve grup PFD) inhalasyon anestezisi verilen gruplardan (Grup SK ve Grup SD) daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Literatürde deneysel olarak diyabet oluşturulmuş deney hayvanlarında anestezi yöntemi ve kullanılan anestezik ajanların kardiyovasküler sistem üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Wickley ve ark. (76) streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada; propofolün, kardiyomyositlerin kalsiyuma duyarlılığını dolayısıyla kontraktilite kapasitesini azalttığını saptamış ve diyabete bağlı kardiyak disfonksiyon gelişmesinde propofolün, sarkoplazmik retikulumda kalsiyumun hücre içi, sodyumun hücre dışı hareketlerinde taşıyıcıları aktive ederek kalsiyum yükünü arttırdığını ve kalsiyum homeostazındaki bu değişikliğin diyabetik kardiyomyosit disfonksiyonuna katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür. Hattori ve ark.'nın (77) yaptığı bir çalışmada; halojenlenmiş anestezik ajanların (halotan, enfluran ve izofluran) diyabetik sıçanların miyokardlarını sağlıklı sıçanlara oranla daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir. David ve ark. (48) deneysel olarak diyabet geliştirilen sıçanlarda yaptıkları çalışmada, sevofluranın kardiyomyositler üzerindeki negatif inotropik etkisinin diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmiştir. Graham ve ark. (78) yaptıkları bir çalışmada ise streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda; halotan, izofluran, desfluran ve sevofluran gibi inhalasyon anesteziklerinin ventriküler miyositlere negatif inotropik etkilerinin, diyabetik olmayan sıçanlar ile karşılaştırıldığında farklı olmadıklarını öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda diyabetik gruplarda özellikle de intravenöz anestezi verilen grupta yanıt süresinin uzun olması, diyabete sekonder gelişen KON nedeni ile zaten deprese olmuş kardiyovasküler sistemin, intravenöz anestezinin etkilerine karşı daha duyarlı hale gelmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda KPR'a yanıt verme (sağkalım) oranı diyabetik gruplarda (Grup SD ve Grup PFD) diyabetik olmayan gruplara (Grup SK ve Grup PFK) göre daha

düşük görünmesine karşın, bu fark istatistiksel bakımdan önem taşımamış ( $p>0,05$ ); diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise KPR'a yanıt verme (sağkalım) oranı intravenöz anestezi verilen gruplarda (Grup PFK ve Grup PFD) inhalasyon anestezisi verilen gruplardan (Grup SK ve grup SD) daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Asfiksiye bağlı dolaşım arresti oluşturulan domuzlarda resüsitasyona yanıt alma oranı ile anestezi yöntemi arasındaki ilişki, Kurita ve ark. (8) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada; izofluran verilen deneklerin tümü 1 dk içinde resüsitasyona yanıt verirken, intravenöz anestezi verilen deneklerin %40'ında 5 dk süreyle hiç yanıt alınamamıştır. Dolayısıyla inhalasyon anestezisi ile resüsitasyona yanıt oranı önemli derecede daha yüksektir. Çalışmalarında trakeal tüpün klemlenmesinden sonra asfiksünün süresine bağlı olarak propofol konsantrasyonlarının yüksek seyrettiğini göstermişlerdir. Propofolün farmakokinetiğindeki bu değişikliklerin miyokardiyal fonksiyonu deprese ettiğini ve üst hava yolu krizlerinde resüsitasyon sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini belirtmişlerdir. Yamamoto ve ark. (79), dolaşım arresti sırasında hepatik kan akımının azalmasına bağlı olarak propofol klirensinin azaldığını ve plazmada propofol birikimi oluştuğunu tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada göstermiştir. Zhou ve ark. (80) sıçan miyokard membranlarında yaptıkları in vitro çalışmada, propofolün yüksek dozlarının, kardiyak  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin yanıt verebilirliğini azaltarak kalbin adrenerjik kontrolünü antagonize ettiğini öne sürmüştür. Bu durum yüksek plazma katekolamin konsantrasyonlarının (hem endojen hem de ekzojen) etkinliğini azaltmaktadır. Diğer bir deyişle; intravenöz anestezi bir kez verildikten sonra geri alınamamakta, dolaşım arresti sırasında hepatik kan akımı azalmasına bağlı olarak kan konsantrasyonu yükselmekte, kardiyak toksisitesi artmakta ve resüsitasyon sırasında adrenaline yanıtı da azaltmaktadır. Buna karşılık, inhalasyon anesteziklerinin resüsitasyon sırasında %100 O<sub>2</sub> ile yapay solunum uygulandığında hızla geri alınabilmesi önemli bir güvenlik farkı yaratmaktadır.

Literatürde otonom nöropatili diyabetik olgularda inhalasyon anestezisi ile intravenöz anestezi yöntemlerinin asfiksiye bağlı dolaşım arresti ve resüsitasyona yanıt bakımından karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanmadığı için tartışma

olanağı kısıtlı kalmıştır. Diğer yandan; çalışmamızın deneysel bir modele dayanması ve olgu sayısının azlığı da kısıtlayıcı etmenler olarak kabul edilmelidir. Konuya ilişkin daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi için daha kapsamlı deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇ

Streptozotosinle diyabet ve KON oluşturulan sıçanlarda sevofluran ile inhalasyon anestezisi ya da propofol-fentanil ile intravenöz anestezi uygulayarak, asfiksi-resüsitasyon modelinde KPR'a yanıt oranlarını karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızda;

1. Diyabetik gruplarda 6. hafta sonundaki vücut ağırlığı (Grup SD'de  $194,8 \pm 11,1$  g, Grup PFD'de  $192,8 \pm 8,9$  g) hem grup içinde başlangıç değerine (Grup SD'de  $267,9 \pm 10,6$  g, Grup PFD'de  $263,8 \pm 9,3$  g) ( $p=0,005$ ) hem de diyabetik olmayan gruplardaki 6. hafta sonu değerlerine (Grup SK'de  $291 \pm 11,2$  g, Grup PFK'de  $288,7 \pm 12,9$  g) göre oldukça önemli düzeyde düşük bulunmuştur ( $p<0,0001$ ).
2. Diyabetik gruplarda başlangıçta  $110$  mg/dl civarında olan kan glukoz düzeyi (Grup SD ve Grup PFD) streptozotosin verilmesinden sonraki 3. günden itibaren  $400$  mg/dl'nin üzerinde seyretmiştir ( $p=0,005$ ). Bu durum, deneysel olarak diyabet geliştiğinin objektif göstergesi olarak kabul edilmiştir.
3. Ortalama QTd intervalleri diyabetik gruplarda (Grup SD'de  $0,229 \pm 0,033$  sn, Grup PFD'de  $0,214 \pm 0,075$  sn) diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK'de  $0,166 \pm 0,017$  sn, Grup PFK'de  $0,165 \pm 0,014$  sn) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Bu durum, diyabetik gruplardaki sıçanların tümünde 6. hafta sonunda streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabete sekonder KON geliştiğinin objektif göstergesi olarak kabul edilmiştir.
4. Diyabetik gruplardaki asfiksiye bağlı dolaşım arresti gelişme süresi (Grup SD:  $221,6 \pm 21,2$  sn, Grup PFD:  $199,6 \pm 21$  sn), diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK:  $401,1 \pm 11,5$  sn, Grup PFK:  $315,2 \pm 36,1$  sn) göre önemli düzeyde kısa bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; arrest gelişme süresinin

intravenöz anestezi verilen gruplarda (Grup PFK, Grup PFD) inhalasyon anestezi verilen gruplardan (Grup SK, Grup SD) daha kısa olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p<0,0001$ ,  $p<0,05$ ).

5. Diyabetik gruplardaki KPR'a yanıt verme süresi (Grup SD'de  $107,6\pm 62,3$  sn, Grup PFD'de  $267,5\pm 10,7$  sn), diyabetik olmayan gruplardakine (Grup SK'de  $62,6\pm 59,6$  sn, Grup PFK'de  $173,3\pm 100,8$  sn) göre daha uzun görünmesine karşın, bu fark istatistiksel bakımdan önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; KPR'a yanıt verme süresinin intravenöz anestezi verilen gruplarda (Grup PFK, Grup PFD) inhalasyon anestezi verilen gruplardan (Grup SK, Grup SD) daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
6. KPR'a yanıt verme (sağkalım) oranı diyabetik gruplarda (Grup SD'de %70, Grup PFD'de %20) diyabetik olmayan gruplara (Grup SK'de %100, Grup PFK'de %60) göre daha düşük görünmesine karşın, bu fark istatistiksel bakımdan önemli bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise KPR'a yanıt verme (sağkalım) oranının intravenöz anestezi verilen gruplarda (Grup PFK, Grup PFD) inhalasyon anestezi verilen gruplardan (Grup SK, Grup SD) daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak; otonom nöropati gelişmiş diyabetik olguların genel anestezi sırasında asfiksi oluştuğunda dolaşım arresti gelişme süresi, resüsitasyona yanıt verme süresi ve sağkalım oranı bakımından sevofluran ile inhalasyon anestezi yönteminin, propofol-fentanil ile intravenöz anestezi yöntemine göre daha güvenli olduğu kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- 1- Nishikawa K, Kanaya N, Kawamata M, Namiki A. Left ventricular mechanical performance in elderly patients after induction of anaesthesia. A comparison of inhalational induction with sevoflurane and intravenous induction with fentanyl and propofol. *Anaesthesia* 2004;59:948-53.
- 2- De Hert SG, Cromheecke S, Ten Broecke PW, Mertens E, De Bilier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003;99:314-23.
- 3- De Hert SG, Vlasselaers R, Barbe R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonni R, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 2009;69:953-60.
- 4- Salihoglu Z, Karaca S, Kose Y, Zengin K, Taskin M. Total intravenous anesthesia versus single breath technique and anesthesia maintenance with sevoflurane for bariatric operations. *Obes Surg* 2001;11:496-501.
- 5- Kira S, Koga H, Yamamoto S, Takeshima N, Hasegawa A, Miyakawa H et al. Anesthetic management of laparoscopic adjustable gastric banding in Japanese patients with morbid obesity. *J Anesth* 2007;21:424-8.
- 6- Hong JY, Kang YS, Kil HK. Anaesthesia for day case excisional breast biopsy: propofol-remitentanyl compared with sevoflurane-nitrous oxide. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:460-7.
- 7- Hong JY, Oh JI, Kim SM. Comparison of sevoflurane-nitrous oxide and target-controlled propofol with fentanyl anesthesia for hysteroscopy. *Yonsei Med J* 2002;43:420-6.

- 8- Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S. Comparison of isoflurane and propofol-fentanyl anaesthesia in a swine model of asphyxia. *Br J Anaesth* 2003;91:871-7.
- 9- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-97.
- 10- Amour J, Kertsen J. Diabetic cardiomyopathy and anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108:524-30.
- 11- McKay RE, Sonner J, McKay WR. Inhaled anesthetics. In: Stoelting RK, Miller RD, eds. *Basics of anesthesia*. 5th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2007:77-96.
- 12- Patel SS, Goa KL. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996;51(4):658-700.
- 13- Ghatge S, Lee J, Smith I. Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:917-31.
- 14- Martin-Larrauri R, Gilsanz F, Rodrigo J, Vila P, Ledesma M, Casimiro C. Conventional stepwise vs. vital capacity rapid inhalation induction at two concentrations of sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:265-71.
- 15- Yurino M, Kimura H. Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide, and oxygen: a comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) techniques. *Anesth Analg* 1993;76:598-601.
- 16- Walpole R, Logan M. Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly. *Br J Anaesth* 1999;82:20-4.

- 17- Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane--a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth* 1996;76:435-45.
- 18- Güzeldemir ME. İntravenöz anestezipler. *Türk Anest Rean Dergisi* 1998;26:469-84.
- 19- Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık 1990:1645-90.
- 20- Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989;71:260-77.
- 21- Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348-56.
- 22- Foex P, Sear JW. Cardiovascular effect of propofol. Focus on infusion, intravenous anesthesia. *Curr Med Lit* 1991:1-9.
- 23- Cullen PM, Turte M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg* 1987;66:1115-20.
- 24- Kubitz J, Epple J, Bach A, Motsch J, Martin E, Schmidt H. Psychomotor recovery in very old patients after total intravenous or balanced anaesthesia for cataract surgery. *Br J Anaesth* 2001;86:203-8.
- 25- Morton NS. Total intravenous anaesthesia (TIVA) in paediatrics: advantages and disadvantages. *Paediatr Anaesth* 1998;8:189-94.
- 26- Singh Bajwa SJ, Bajwa SK, Kaur J. Comparison of two drug combinations in total intravenous anesthesia: Propofol-ketamine and propofol-fentanyl. *Saudi J Anaesth* 2010;4:72-9.



- 27-** Collins VJ. Intravenous anesthesia; Narcotic and neuroleptic agents. In: Collins VJ, eds. Principles of anesthesiology: General and regional anesthesia. 3th Ed. Philadelphia: Lea-Febiger 1993;26:701-34.
- 28-** Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- 29-** Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. Ann Neurol 1987;19:450-57.
- 30-** McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. Br J Anaesth 2000;85(1):80-90.
- 31-** Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553-79.
- 32-** Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. J Anesth 2010;24:739-47.
- 33-** Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy Cleve Clin J Med. 2001;68:928-44.
- 34-** Kitamura A, Hoshino T, Kon T, Ogawa R. Patients with diabetic neuropathy are at risk of a greater intraoperative reduction in core temperature. Anesthesiology 2000;92:1311-8.
- 35-** Stewart JM, Medow MS, Montgomery LD. Local vascular responses affecting blood flow in postural tachycardia syndrome. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:2749-56.

- 36-** Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-43.
- 37-** VanHoose L, Sawers Y, Loganathan R, Vacek JL, Stehno-Bittel L, Novikova L et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the Zucker Diabetic Fatty rat. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:56.
- 38-** Lin YD, Hsu KL, Wu ET, Tsai MS, Wang CH, Chang CY, et al. Autonomic neuropathy precedes cardiovascular dysfunction in rats with diabetes. *Eur J Clin Invest* 2008;38:607-14.
- 39-** Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;23(2):241-7.
- 40-** Kmecova J, Klimas J. Heart rate correction of the QT duration in rats. *Eur J Pharmacol* 2010;641(2-3):187-92.
- 41-** Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
- 42-** Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(3):333-6.
- 43-** Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 1984;61:652-6.
- 44-** Desborough JP, Hall GM, Hart GR, Burrin JM. Midazolam modifies pancreatic and anterior pituitary hormone secretion during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1991;67:390-6.

- 45-** Desborough JP, Jones PM, Persaud SJ, Landon MJ, Howell SL. Isoflurane inhibits insulin secretion from isolated rat pancreatic islets of langerhans. *Br J Anaesth* 1993;71:873-6.
- 46-** Gingerich R, Wright PH, Paradise RR. Inhibition by halotane of glucose-stimulated insulin secretion in isolated pieces of rat pancreas. *Anesthesiology* 1974;40:449-52.
- 47-** Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1988;68:880-6.
- 48-** David JS, Tavernier B, Amour J, Vivien B, Coriat P. Myocardial effects of halothane and sevoflurane in diabetic rats. *Anesthesiology* 2004;100:1179-87.
- 49-** Amar D, Shamooh H, Lazar EJ, Frishman WH. Acute hyperglycemic effect of anaesthetic induction with thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:571-4.
- 50-** Leal N, Calvo R, Agrad FZ, Lukas JC, Suarez E. Altered dose-to-effect of propofol due to pharmacokinetics in rats with experimental diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:317-25.
- 51-** Shirpoor A, Salami S, Khadem-Ansari MH, Ilkhanizadeh B, Pakdel FG, Khademvatani K. Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes-induced cardiac malfunction, oxidative stress, and apoptosis in rat. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009;23:310-6.
- 52-** McCaul CL, McNamara PJ, Engelberts D, Wilson GJ, Romaschin A, Redington AN, Kavanagh BP. Epinephrine increases mortality after brief asphyxial cardiac arrest in an in vivo rat model. *Anesth Analg* 2006;102:542-8.
- 53-** McCaul CL, McNamara P, Engelberts D, Slorach C, Hornberger LK, Kavanagh BP. The effect of global hypoxia on myocardial function after successful

cardiopulmonary resuscitation in a laboratory model. *Resuscitation* 2006;68:267-75.

- 54- Biessels GJ, Gispen WH. The impact of diabetes on cognition: What can be learned from rodent diabetes models? *Neurobiology of Aging* 2005;26:36-41.
- 55- Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22(4):359-70.
- 56- Akbarzadeh A, Norouzzian D, Mehrabi MR, Jamshidi S, Farhangi A, Allah Verdi A et al. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007;22(2):60-4.
- 57- Mathur C, Gupta D. QTc prolongation in diabetes mellitus – An indicator of cardiac autonomic neuropathy. *Journal Indian Acad Clin Med* 2006;7(2):130-2.
- 58- Kersten J, Schemling T, Orth K, Pagel P, Warlther D. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiology* 1998;275:721-5.
- 59- Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ. Increased cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70:591-7.
- 60- Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology* 1994;80:326-37.
- 61- Bharti N, Chari P, Thingnam SKS, Arora S. Comparison of haemodynamic and cardiovascular effects of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ind J Anaesth* 2008;52(6):805-12.

- 62-** Gravel NR, Searle NR, Taillefer J, Carrier M, Roy M, Gagnon L. Comparison of the haemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Can J Anesth* 1999;46:240-6.
- 63-** Kazanci D, Unver S, Karadeniz U, Iyican D, Koruk S, Yilmaz MB et al. A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG. *Ann Card Anaesth* 2009;12(2):107-12.
- 64-** Karagöz AH, Basgul E, Celiker V, Aypar U. The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(3):171-4.
- 65-** Cromheecke S, ten Broecke PW, Hendrickx E, Meeus R, De Hert SG. Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56(2):147-54.
- 66-** Zhang F, Chen G, Chen C, Yan M. Sevoflurane postconditioning converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(9):766-71.
- 67-** Filipovic M, Wang J, Michaux I, Hunziker P, Skarvan K, Seeberger MD. Effects of halothane, sevoflurane and propofol on left ventricular diastolic function in humans during spontaneous and mechanical ventilation. *Br J Anaesth* 2005;94(2):186-92.
- 68-** Kwok WM, Aizawa K. Preconditioning of the myocardium by volatile anesthetics. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(3):249-55.
- 69-** Julier K, da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003;98(6):1315-27.
- 70-** Bolliger D, Seeberger MD, Kasper J, Bernheim A, Schumann RM, Skarvan K et al. Different effects of sevoflurane, desflurane, and isoflurane on early and late

left ventricular diastolic function in young healthy adults. *Br J Anaesth.* 2010;104(5):547-54.

- 71- Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Warltier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:156-67.
- 72- Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16(3):256-64.
- 73- Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(4):502-11.
- 74- Bignami E, Biondi-Zoccai GG, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I et al. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23(5):594-9.
- 75- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Circulation* 2007;116:418-500.
- 76- Wickley PJ, Shiga T, Murray PA, Damron DS. Propofol modulates  $\text{Na}^{+2}\text{-Ca}^{+2}$  exchange activity via activation of protein kinase C in diabetic cardiomyocytes. *Anesthesiology* 2007;106(2):302-11.
- 77- Hattori Y, Azuma M, Gotoh Y, Kamao M. Negative inotropic effects of halothane, enflurane and isoflurane in papillary muscles from diabetic rats. *Anesth Analg* 1987;66:23-8.
- 78- Graham M, Qureshi A, Noueihed R, Harrison S, Howarth FC. Effects of halothane, isoflurane, sevoflurane ve desflurane on contraction of ventricular

myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochemistry* 2004;16(7):1-7.

- 79-** Yamamoto K, Tsubokawa T, Yagi T, Ishizuka S, Ohmura S, Kobayashi T. The influence of hypoxia and hyperoxia on the kinetics of propofol emulsion. *Can J Anaesth* 1999;46(12):1150-5.
- 80-** Zhou W, Fontenot J, Wang S, Kennedy RH. Propofol induced alterations in myocardial  $\beta$ -adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth and Analg* 1999;89:604-8.