

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DIYABETİK HASTALARDA REJYONAL ANESTEZİ
UYGULAMALARI SIRASINDA MEYDANA GELEBİLECEK
KALP HIZI VE RİTM DEĞİŞİKLİKLERİNİN
HOLTER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahri BAŞARANER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD.DOÇ.DR. TÜLAY TUNÇER PEKER

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DİYABETİK HASTALARDA REJYONAL ANESTEZİ
UYGULAMALARI SIRASINDA MEYDANA GELEBİLECEK
KALP HIZI VE RİTM DEĞİŞİKLİKLERİNİN
HOLTER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahri BAŞARANER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD.DOÇ.DR. TÜLAY TUNÇER PEKER

BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
YÖNETİM BİRİMİNCE 1782-TU-09 NO'LU PROJE NUMARASI İLE DESTEKLENMİŞTİR.

ISPARTA-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bana verdikleri emek, hoşgörü ve sevgiden dolayı tüm hocalarıma minnetlerimi sunarım.

Bu tezin gerçekleştirilmesinde holter laboratuvarının tüm imkanlarını kullanmamıza izin veren, çalışmanın her aşamasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Doğan Erdoğan'a çok teşekkür ederim.

Ameliyathanenin yoğun iş ortamında birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım asistan ve teknisyen arkadaşlarıma; yoğun bakım ünitemizde çalışan hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezimin veri analizi sırasında bize destek veren Dr. Salaheddin Akçay ve Zafer Geyik'e sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman destek olan anne, babama şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca hayat kaynağım eşime ve yaşama sevincim çocuklarım Begüm ve Emre'ye zorlu asistanlık eğitimi sürecinde bana gösterdikleri anlayıştan dolayı teşekkür ediyorum.

Dr. Bahri BAŞARANER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	5
2.1.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırması	6
2.1.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus	8
2.1.4. Kardiyovasküler Otonom Nöropati	9
2.1.4.a. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Sempom ve Bulguları	10
2.1.4.b. Otonom Sinir Sisteminin Kardiyak Fonksiyon Testleri	11
2.1.5. Diyabetik Hastada Anestezi	12
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği	17
2.2.1. Tanım	17
2.2.2. Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri	18
2.2.2.a. Zamana Bağlı Ölçümler	18
2.2.2.b. Frekans Bağımlı Ölçümler	19
2.2.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Fizyolojisi	21
2.2.4. Spesifik Patolojilerde Kalp Değişkenliği	21
2.2.4.a. Diyabetik Otonom Nöropati	21
2.2.4.b. Koroner Arter Hastalığı	22
2.2.4.c. Kalp Hastalıkları	22
2.2.4.d. Esansiyel Hipertansiyon	23
2.2.4.e. Tiroid Hastalıkları	24
2.2.4.f. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	24

2.2.4.g. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik Karaciğer Hastalığı	24
2.2.4.h. Kardiyovasküler İlaçlar	25
2.2.5. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı	25
2.2.5.a. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Riskin Değerlendirilmesi	25
2.2.5.b. Diyabetik Otonom Nöropatinin Değerlendirilmesi	26
2.3. Rejyonel Anestezi	26
2.3.1. Spinal Anestezi	27
2.3.2. Epidural Anestezi	35
2.3.3. Motor ve Duyusal Blok Seviyesinin Değerlendirilmesi	42
2.3.4. Dermatomlar	43
2.4. Lokal Anestezikler	44
2.4.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	44
2.4.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	45
2.4.3. Lokal Anesteziklere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar	46
2.5. Levobupivakain	46
2.5.1. Farmakokinetik Özellikleri	47
2.5.2. Farmakodinamik Özellikleri	47
2.5.3. Anestezik Etki	48
2.5.4. Metabolizması	49
2.5.5. Etki Mekanizması	49
2.5.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	49
2.5.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri	49
2.5.8. Vazoaktivite	50
2.5.9. Terapötik Kullanımı	50
2.5.10. Ağrı Tedavisinde Kullanımı	50
2.5.11. Dozaj ve Verilişi	51
3. MATERYAL ve METOD	52
3.1. Otonom Nöropati testleri	52
3.2. Premedikasyon ve Prehidrasyon	52
3.3. Spinal ve Epidural Anestezi Uygulama ve Değerlendirilmesi	53
3.4. Hemodinamik Takip	53
3.5. Biyokimyasal Analiz	54

3.6. Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçülmesi	54
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	54
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA-SONUÇ	64
ÖZET	71
SUMMARY	72
KAYNAKLAR	73

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	5
Tablo 2. Diyabetes Mellitus ve Diğer Hiperglisemi Gruplarının Tanı Kriterleri	6
Tablo 3. Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması	8
Tablo 4. KHD'nin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri	19
Tablo 5. KHD'nin frekans-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri	20
Tablo 6. KHD parametrelerinin normal değerleri	20
Tablo 7. Bromage Skalası	42
Tablo 8. Pinprick Testi Skalası	42
Tablo 9. Levobupivakainin Fizikokimyasal Özellikleri	48
Tablo 10. Hastaların Demografik Özellikleri	56
Tablo 11. Hastaların Preoperatif Otonom Nöropati Testlerinin Değerlendirilmesi	57
Tablo 12. Hastaların Duyusal ve Motor Blok Sürelerinin Değerlendirilmesi	57
Tablo 13. Grup S ve E'deki hastaların Kalp Hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi	61
Tablo 14. Grup S ve E'deki hastalarda Aritminin Değerlendirilmesi	62
Tablo 15. Grup S ve E'de Preoperatif ve Anestezi Dönemlerinde Ventriküler Ekstra Vuruların Değerlendirilmesi	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Spinal Anestezi Tekniği	34
Şekil 2. Epidural Aralıktaki Yapılar	36
Şekil 3. Sagital Planda Vertabral Kolonun Ligamentleri	37
Şekil 4. Epidural Mesafede Lokal Anesteziğin Horizontal Yayılımı	37
Şekil 5. Lateral Pozisyon	39
Şekil 6. Oturur Pozisyon	39
Şekil 7. Dermatomlar	43
Şekil 8. Levobupivakain'in Açık Kimyasal Formülü	47
Şekil 9. Grup S ve Grup E Hastaların Sistolik Kan Basıncı değerleri	58
Şekil 10. Grup S ve Grup E Hastaların Diyastolik Kan Basıncı değerleri	58
Şekil 11. Grup S ve Grup E Hastaların Ortalama Kan Basıncı değerleri	59
Şekil 12. Grup S ve Grup E Hastaların Kalp Hızı değerleri	59
Şekil 13. Grup S ve Grup E Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu değerleri	60

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) gelişmiş ülkelerde populasyonun %6'sından fazlasını etkileyen en yaygın endokrin patolojidir. Hastalığın sinsi seyri nedeni ile hastaların yaklaşık 1/3'ü diyabetik komplikasyonlardan biriyle karşılaşmadan hastalıklarının farkında bile olamamaktadır. Tüm dünyada DM'un prevalansı artmaktadır ve 2025 yılında dünyadaki diyabet hastalarının sayısının yaklaşık olarak 300 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde yapılan Türkiye Diabet Epidemiyolojisi Çalışması'nda 20 yaş üzeri tip 2 diabet prevalansı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise % 6.7 olarak saptanmıştır. Bu olguların yaklaşık % 30'u daha önce diyabet tanısı almamış yeni olgulardan oluşmaktadır. Türkiyede 2.6 milyon diyabet hastasının olduğu ve 0.8 milyonunun hastalığından haberdar olmadığı hesaplanmıştır (1,2). Diyabetik hastalar arasında hastaneye yatırılma oranı da giderek artmakta, dolayısıyla artan sayıda diyabetik hasta anestezi alanına girmektedir. Bu da perioperatif dönemde DM'un neden olduğu bozulmuş organ fonksiyonlarından kaynaklanan artmış problemleri beraberinde getirmektedir. Diyabetik hastaların % 25'i cerrahi bir girişime ihtiyaç duymaktadır. Diyabetik hastalarda mortalite oranları diyabetik olmayanlara göre 5 kat daha fazladır. Çalışmalar kardiyak ya da nonkardiyak cerrahi geçiren hastalarda DM'un postoperatif miyokardiyal iskemi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (3).

Kardiyovasküler otonom nöropati (KON) prevalansı % 16-30 arasında değişen diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonudur. KON, nörovasküler yetmezlik, otoimmün hasar ve nörohumoral growth faktör eksikliğinin neden olduğu otonom sinir sistemi liflerinin hasarından kaynaklanan metabolik bir sonuçtur. Otonom sinir sisteminin vazomotor, visseromotor ve sensöryel lifleri tüm organları innerve etmektedir. Bir ya da daha fazla organ sistemini (kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, sudomotor ya da oküler) tuttuğunda KON aşikar hale gelmektedir. KON'nin diyabetik hastalarda klinik bulguları; postural hipotansiyon, egzersiz intoleransı, intraoperatif kardiyovasküler labilite ve sessiz miyokard iskemisi ya da infarktıdır. KON artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4,5). Birçok araştırmacı

KON'li hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesinde hemodinamik instabilite olduğunu göstermiştir.

Otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyonlarını değerlendiren testler ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı, Valsalva manevrasına kalp hızı cevabı, ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı cevabı ve izometrik egzersize diastolik kan basıncı cevabıdır. Bu testler anesteziye değerli kullanışlı bilgiler sağlasa da hem zaman alması hem laboratuvarı meşgul etmesi nedeni ile rutin olarak kullanımı pratik değildir. Bununla birlikte araştırmacılar OSS testlerinden bir ya da daha fazlasının anormal bulunmasının, diyabetik olan ya da olmayan hastalarda intraoperatif hipotansiyona daha fazla neden olduğunu gözlemlememişler.

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızında vurudan vuruya olan değişikliklerdir. KHD, otonom fonksiyonlar hakkında bilgi verir ve sinoatriyal düzeyde sempatovagal dengeyi değerlendirmede kullanılan basit ve noninvaziv metoddur. Kardiyak fonksiyonlar üzerinde sempatik aktivitede artma veya vagal aktivitede azalma KHD ile değerlendirilir. KHD'de azalma kardiyovasküler hastalık, koroner ateroskleroz progresyonu, aritmi ve ani kardiyak ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (6).

Diyabetik nöropatili hastalarda KHD'nin tüm spektral bantlarında güç azalmaktadır. Ayrıca diyabetik otonom nöropatinin klinik olarak aşikar olduğu hastalarda KHD'nin low fequency (LF) ve high frequency (HF) komponentlerinin gücünün azaldığı gösterilmiştir (7).

Rejyonal anestezi, günümüzde birçok cerrahi girişimde anestezi sağlamak ya da bazen yalnızca cerrahiye strese yanıtı baskılamak amacı ile sıklıkla kullanılmaktadır. Rejyonal anestezi pek çok avantajı ile genel anesteziye tercih edilmektedir. Diyabetik hastaların sayısı, genel anesteziye olduğu gibi rutin rejyonal anestezi pratiğinde de artmaktadır. Bu hastaların büyük çoğunluğu KON ile komplikedir.

Lokal anesteziklerden levobupivakain, rasemik bir karışım olan bupivakainin levoizomeridir. Plazma klirensi ve eliminasyon yarılanma ömrü daha kısa olan bu ajanın santral sinir sistemi ve kalp üzerine toksisitesinin bupivakaine göre daha düşük olduğu deneysel ve klinik çalışmalarla gözlenmiştir (8,9).

Literatürde intravenöz ve inhalasyon anestetiklerinin kalp hızı değişkenliği üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen rejyonal anestezinin etkilerini

araştıran çalışma az sayıdadır. Bu çalışmalardan bir kısmı diyabetik hastalarda genel anestezi indüksiyonu ve idamesi sırasında meydana gelebilecek hemodinamik instabiliteyi değerlendiren araştırmalardır. Rejyonel anestezi ile ilgili diyabetik olmayan hastalarda yapılmış yalnız iki çalışmaya rastlanmıştır. Biz bu tez çalışmasıyla diyabetik hastalarda, spesifik bir araç olan holteri kullanarak KON'nin incelenmesini ve rejyonel anestezi uygulamalarının kalp hızı değişkenliği ile aritmiler üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes Mellitus; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki patoloji sonucu gelişen, kronik hiperglisemiyle birlikte karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluklarıyla karakterize multipl etyolojiye sahip bir metabolik hastalık olarak tarif edilir.

Diabetes Mellitus uzun dönemde, çeşitli organlarda özellikle de gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarında hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe neden olur. Hastalık ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri, bulanık görme ve kilo kaybı gibi karakteristik semptomlarla kendini gösterdiği gibi, stupor, koma ve etkin tedavinin yokluğunda ölüme kadar götürebilen ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi akut metabolik komplikasyonlarla da ortaya çıkabilir. Sıklıkla semptomlar ciddi değildir veya hiç semptom bulunmayabilir. Bununla birlikte tanı konulmadan çok daha önce patolojik ve fonksiyonel değişiklikler başlamıştır (10,11).

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları, görme kaybına neden olabilen retinopati; böbrek yetmezliğine yol açabilen nefropati; ayak ülserleri ve Charcot eklemi riskiyle birlikte olan periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler ve seksüel disfonksiyona yol açan otonom nöropatiyi içerir. Diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Ayrıca hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması bozuklukları da diyabetli hastalarda sık görülür (12).

Diyabet gelişimine yol açan birkaç patogenetik süreç vardır. Bunlar pankreas β hücre yıkımı sonucu gelişen insülin salınımında eksiklik ve insülin etkisine direncin geliştiği durumlardır. Karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasındaki bozukluklar hedef dokularda insülin eksikliği veya insüline duyarlılıkta azalma nedeniyle oluşur. Aynı hastada insülin sekresyonunda yetmezlik ve insülin etkisindeki bozukluk sıklıkla birlikte bulunur ve çoğunlukla hangi anomalinin hipergliseminin primer nedeni olduğu açık olarak belirlenemez.

2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Asemptomatik bir bireyde diyabet tanısı hiçbir zaman tek bir anormal kan glukoz düzeyine bakılarak konulmamalıdır. Asemptomatik biri için, açlık, randomize veya OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi)'nden elde edilen en az bir tane daha plazma/kan glukoz sonucunun diyabetik aralıkta bulunması gereklidir.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 1997'de yayınladığı tanı kriterleri, diyabet tanısı koymada kolaylık getirmiş ve tanı konamayan asemptomatik bireylerin ayırte edilmesi için OGTT'ne olan ihtiyacı en aza indirmiştir. ADA tanı kriterleri başlıca açlık plazma glukozunu temel almaktadır ve 126 mg/dL üzeri tanı koydurur; ancak testin ertesi gün de tekrarlanarak tanının doğrulanması gerekmektedir. Açlık kan şekeri 110-126 mg/dL arasındaki değerler için bozulmuş açlık glukozu denilen yeni bir tanımlama da yapılmıştır. OGTT'de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-200 mg/dL arasında ise bozulmuş glukoz toleransı olarak belirlenmiştir.

Tablo 1: Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri (13)

<p>1.Diyabet semptomlarıyla birlikte, randomize plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Günün herhangi bir zamanında son öğüne bakılmaksızın). Diyabetin klasik semptomları: Poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı. veya</p>
<p>2.Açlık plazma glukozu (FPG) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Açlık en az 8 saatlik kalori alımı olmaması olarak tarif edilir. veya</p>
<p>3.OGTT sırasında yüklemeden sonra 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Test WHO tarafından daha önce tarif edildiği şekilde, suda çözülmüş 75 gr glukoz kullanılarak yapılmalıdır.</p>

Tablo 2: Diabetes Mellitus ve Diğer Hiperglisemi Gruplarının Tanı Kriterleri (13)

Açlık plazma glukozu < 110 mg/dL normal ≥ 110 mg/dL ve < 126 mg/dL ise bozulmuş açlık glukozu ≥ 126 ise Diabetes Mellitus
OGTT’de 2. saat plazma glukozu < 140 mg/dL normal ≥ 140 mg/dL ve < 200 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı ≥ 200 ise Diabetes Mellitus

2.1.2. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

ADA Ekspertler Grubu, 1979’da kabul edilen sınıflamayı gözden geçirerek 18 yıl boyunca elde edilen araştırma sonuçlarıyla birlikte National Diabetes Data Group ve Dünya Sağlık Örgütü’nün klasifikasyonunda 2004’de bir takım değişiklikler yaptılar. ADA tarafından yapılan bu değişiklikleri ve sınıflamaya yeni dahil edilen etyolojik tipleri şöyle özetleyebiliriz: (11,13)

1. İnsülin bağımlı Diabetes Mellitus, insüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus ve bunların kısaltmaları (IDDM ve NIDDM) elimine edildi. Çünkü bu terimler karışık ve hastaları etiyolojiden ziyade tedaviye göre sınıflamaktaydı.

2. Tip 1 ve tip 2 diyabet terimleri korundu. Tip 1 diyabet olarak adlandırılan formun büyük çoğunluğu primer olarak pankreas β hücre harabiyetine bağlıdır. Bu form otoimmün kökenli olduğu düşünülen ve etiyolojisi bilinmeyen vakaları içerir. Otoimmün olmayan ancak spesifik nedenin bilindiği (örn. kistik fibrozis) β hücre harabiyeti formlarını içermez. Çoğu tip 1 diyabetli hastada β hücre harabiyetine yol açan otoimmün olay adacık hücresine karşı insülin otoantikolarıyla belirlenebilirken, bazı hastalarda otoimmüniteye ait kanıt bulunmayabilir. Bu vakalar tip 1 idiyopatik olarak sınıflandırıldı.

3. Tip 2 Diabetes Mellitus formu diyabetin prevalansı en fazla olan formudur ve insülin sekresyon defektinin de eşlik ettiği insülin direnci sonucunda oluşur.

4. Malnütrisyonu bağlı diyabet üzerinde yakın zamanlarda durulmuştur. Malnütrisyon diğer diyabet tiplerinin ekspresyonunu etkileyebilse de, diyabetin doğrudan protein eksikliği nedeniyle oluştuğuna dair kanıtlar ikna edici değildir. Bu nedenle malnütrisyonu bağlı Diabetes Mellitus yeni sınıflamadan çıkartılmıştır. Önceden malnütrisyonu bağlı diyabetin bir alt tipi olan fibrokalküloz pankreopati ekzokrin pankreasın bir hastalığı olarak yeniden sınıflandırılmıştır.

5. Bozulmuş glukoz toleransı terimi yeni sınıflamada da korunmuştur. Orta derecede açlık glukozu terimi bozulmuş açlık glukozu olarak adlandırılmıştır.

6. Gestasyonel Diabetes Mellitus tanımı korunmuştur. Gebelikte glukoz tolerans bozukluğu için yaygın tarama yerine artık daha selektif tarama önerilmektedir.

7. Hipergliseminin derecesi zamanla altta yatan hastalığa göre değişebilir. Hastalık hiperglisemi oluşturacak kadar ilerlemiş olmayabilir. Aynı hastalık süreci bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransına sebep olabilir. Bazı diyabetli kişilerde kilo kaybı, egzersiz ve oral ajanlar ile yeterli glisemik kontrol elde edilebilir. Bu kişilerin insülin ihtiyacı olmaz. Bir miktar residüel insülin sekresyonu olan, ancak iyi glisemik kontrol için eksojen insülin ihtiyacı olan kişiler ise insüliniz idare edebilir. Yoğun β hücre yıkımı ve dolayısıyla residüel insülin sekresyonu olmayan kişilerin hayatta kalmaları için insüline ihtiyaçlar vardır. Metabolik bozukluğun şiddeti ilerleyebilir, gerileyebilir veya değişmeden kalabilir. Bu nedenle hipergliseminin derecesi olayın doğasından çok altta yatan metabolik olayın şiddeti ve tedavisini yansıtır.

8. Diabetes Mellitus tipinin tayini çoğu zaman tanı anındaki şartlara bağlıdır ve pek çok Diabetes Mellituslu olgu kolaylıkla tek bir sınıfa uymaz. Örneğin, gestasyonel diyabetli bir kadının hiperglisemisi doğum sonrası devam edebilir ve aslında tip 1 diyabet olarak tanımlanabilir. Alternatif olarak, yüksek doz eksojen steroid nedeniyle diyabet gelişen bir kişi glukokortikoidler kesildiğinde normoglisemik hale gelip, rekürren pankreatit ataklarından yıllar sonra tekrar diyabet gelişebilir. Bir başka örnek tiazid kullanan kişide yıllar sonra diyabet başlamasıdır. Tiazidlerin seyrek olarak hiperglisemi yapıcı etkileri nedeniyle muhtemelen bu hasta tiazidle alevlenen tip 2 diyabetidir. Bu nedenle klinisyen ve hasta için diyabetin tipinin belirlenmesinden çok, hipergliseminin patogenezinin anlaşılması ve etkin tedavi daha önemlidir (13).

Tablo 3: Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması(12)

<p>I. Tip 1 (genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olan β hücre yıkımı sonucu gelişen diyabet tipidir)</p> <p>A. Otoimmün B. İdiyopatik</p>
<p>II. Tip 2 (relatif insülin eksikliğinin yanı sıra, insülin rezistansının ön planda olduğu olgulardan, insülin sekresyon defektinin hakim ya da insülin rezistansının da az çok katkıda bulunduğu olgulara kadar farklı klinik diyabet formlarını içerir)</p>
<p>III. Diğer spesifik tipler</p> <p>A. β hücre fonksiyonunda genetik defektler B. İnsülin etkisine ilişkin genetik defektler C. Ekzokrin pankreas hastalıkları D. Endokrinopatiler E. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı diyabet F. Enfeksiyonlar G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar</p>
<p>IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus</p>

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus

Önceleri, insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) , tip II diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet olarak isimlendirilen ve tüm diyabetlilerin yaklaşık % 90-95'ini oluşturan diyabetin bu tipi, insülin direnci olan ve mutlak eksiklikten ziyade çoğunlukla rölatif insülin eksikliği olan bireyleri içerir.

Tip 2 diyabetin muhtemelen farklı sebepleri vardır. Her ne kadar spesifik etiyoloji bilinmese de β hücre destrüksiyonu görülmez ve hastalarda diyabetin diğer nedenlerinden herhangi birisi yoktur (11). Bu tip diyabeti olan hastaların %80'den fazlası obezdir ve obezitenin kendisi de belli bir dereceye kadar insülin direncine yol açar. Bu hastalarda ketoasidoz kendiliğinden nadir görülür ve genellikle enfeksiyon gibi bir başka hastalığa bağlı stress nedeniyle oluşur. Bu tip diyabetin tanısı, hipergliseminin tedrici olarak gelişmesi ve erken dönemlerde sıklıkla, diyabetin klasik semptomlarının hasta tarafından farkedilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle uzun yıllar gecikebilir. Bazı hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır. Polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade retinopati, nefropati, nöropati ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi kronik komplikasyonlarla ilgili yakınmalar hastayı ilk kez hekime getirebilir ve çoğunlukla ilk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar vardır (11,14)

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin sekresyonu bozuktur ve insülin direncinin kompensasyonu için yetersizdir. İnsülin direncinde, kilo verilmesi ve hipergliseminin farmakolojik tedavisiyle iyileşme olabilir fakat nadiren normale döner. Bu tip diyabet oluşma riski, yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Daha öncesinde gestasyonel diyabeti olan kadınlar ile hipertansiyon ve dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Ayrıca değişik ırk ve etnik alt gruplarda farklı sıklıktadır. Tip 1 diyabete göre sıklıkla daha güçlü bir genetik yatkınlıkla birlikte. Diyabetin bu şeklinin genetiği komplekstir ve tam olarak aydınlatılamamıştır (11).

2.1.4. Kardiyovasküler Otonom Nöropati

Diabetes Mellitusun tüm ciddi komplikasyonları arasında üstünde en çok durulana muhtemelen kardiyak otonom nöropatidir. KON kalp ve kan damarlarını innerve eden otonom sinir liflerindeki hasar sonucu gelişir ve kalp hızı kontrolünde ve vasküler dinamiklerde anormalliklere neden olur. Kalp hızı değişkenliğinde azalma KON'un en erken göstergesidir. Kardiyovasküler otonom nöropati; postural hipotansiyon, egzersiz intoleransı, artmış intraoperatif labilite, asemptomatik iskemi ve miyokard infarktüsü sıklığında artma ve miyokard infarktüsü sonrası sağkalım beklentisinde azalmayla ilişkilendirilmektedir. Kardiyovasküler otonom nöropati tip 1 diyabetiklerin % 17'sinde

gelişirken, tip 2 diyabetik hastaların % 22'sinde görülmektedir. Ayrıca tip 1'lerin % 9'unda, tip 2'lerin de % 12'sinde borderline disfonksiyon mevcuttur. Diyabetiklerde kardiyovasküler otonom nöropatinin sonuçları dramatiktir. Onbir çalışmalık bir serinin metaanalizi normal kalp hızı değişkenliği olan diyabetiklerin 5.5 yıllık mortalite oranı %5 iken, anormal kalp hızı değişkenliği olanlarda % 27 olduğunu göstermiştir (15,16).

2.1.4.a. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları

Kalp hızı değişkenliğinin kaybolması: Derin soluma veya egzersiz sırasında kalp hızı değişkenliğinde yetersizlik olması bir otonom nöropati bulgusudur ve diyabetik olsun ya da olmasın artmış koroner kalp hastalığı riskiyle birlikte. Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması 5 yıllık diyabet öyküsü olan hastaların % 1.9'unda bu bulgunun bulunduğunu göstermiştir. 5-9 yıllık diyabet öyküsü olanlarda % 6.2 ve 9 yıldan uzun süre diyabet öyküsü olanların ise %12'sinde bu bulguya rastlanmıştır (16).

İstirahat taşikardisi: Derin solumayla kalp hızı değişkenliğinde azalma gibi istirahat taşikardisi de erken bir bulgudur. Ancak hafif egzersize kalp hızı cevabı olmaması hemen hemen tam kardiyak denervasyonun bir göstergesidir (16).

Kısıtlı egzersiz toleransı: Kardiyak outputu artıran ve kan akımını iskelet kaslarına yönlendiren sempatik ve parasempatik cevaplardaki yetmezlik nedeniyle oluşur. Ayrıca egzersiz toleransı; ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sistolik disfonksiyon ve diastolik dolum basıncında düşüş nedeniyle de azalır (16).

Düzeltilmiş QT intervalinde (QTc) uzama: Sağ ve sol sempatik innervasyon arasındaki dengesizliği gösterir. Rejyonel sempatik imbalansı ve QTc intervalinde uzama olan diyabetik hastalarda artmış aritmi riski olabilir (16).

Kan basıncında anormal sirkadyen patern: Bu durumda kan basıncı gece boyu yükselir ve sabahın erken saatlerinde düşer. Bu anormal paternin kardiyovasküler otonom nöropatiye bağlı postural hipotansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Örtülmüş koroner kalp hastalığı semptomları: Diyabetik hastalarda subklinik otonom nöropati nedeniyle asemptomatik olabilen koroner kalp hastalığı oranı yüksektir. Gerçekten de ağrısız iskemi, otonom nöropatisi olan hastalarda olmayanlara göre önemli ölçüde yüksektir (% 38'e karşı % 5). Ağrı yokluğu afferent sinirlerde hasar sonucudur. Diyabeti olan hastaların % 39'unda EKG ile asemptomatik miyokard

infarktüsü (MI) belirlenmiştir. Sessiz iskemi ve sessiz MI, hastalar ağrıyı hissedemeyip yardım isteyemediğinden özellikle tehlikelidir. Asemptomatik MI sonrası mortalitenin % 47, semptomatik MI sonrası mortalitenin ise % 35 olduğu bulunmuştur. Diyabetik olmayan hastalarda akut MI riski sabah en yüksektir. Bu diüurnal varyasyon diyabetiklerde değişir. Diyabetiklerde daha düşük sabah piki ve gece boyunca oluşan infarktüs sıklığında artış görülür. Sabah pikindeki kaybolmanın nedeni KON'si olan hastalarda sempatovagal dengenin değişmesi ve nokturnal vagal aktivitenin azalmasıdır. Diyabetik bir hastada göğsün herhangi bir yerindeki ağrı başka bir sebep bulunana kadar miyokard orijinli kabul edilmelidir. Açıklanamayan yorgunluk, konfüzyon, ödem, hemoptizi, bulantı ve kusma, terleme, aritmiler, öksürük ve dispne sessiz iskemi düşündürülecek diğer ipuçlarıdır (16).

2.1.4.b. Otonom Sinir Siteminin Kardiyak Fonksiyon Testleri

Kardiyovasküler refleks testleri diyabetik KON'nin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine imkan veren duyarlı, tekrarlanabilir, basit ve noninvaziv testlerdir. Bu testler; istirahat kalp atım hızı, atımdan atıma kalp hızı değişkenliği, valsalva manevrasına kan basıncı cevabı, ayağa kalkmaya kalp hızı ve sistolik kan basıncı cevabı, uzamış egzersize diastolik kan basıncı cevabı ile QT intervalini içerir:

1. İstirahat kalp atım hızı: >100 atım/dak ise anormaldir.

2. Atımdan atıma kalp hızı değişkenliği: Bir gece önce kahve içimi engellenmelidir. Gece hipoglisemilerinden sonra test uygulanmamalıdır. Hasta supin pozisyonda dakikada 6 kez solurken kalp hızında dakikada 10 atımın altında değişiklik olması anormaldir. Ekspirasyon:inspirasyon R-R oranı > 1.17 ise anormaldir.

3. Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı: Hasta ayağa kalktıktan sonra 15. ve 30. atımdaki R-R intervali ölçülür. 30:15 R-R oranı 1.03'den azsa anormaldir.

4. Valsalva manevrasına kalp hızı cevabı: Hasta bir manometrenin ağızlığına 15 saniye boyunca 40 mmHg basınç uygulayacak şekilde ekspirasyon yapar en uzun R-R: en kısa R-R oranı 1.2 den az ise anormaldir.

5. Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı cevabı: Sistolik kan basıncı hasta yatariken ve ayağa kalktıktan 2 dakika sonra ölçülür. 30 mmHg'dan fazla düşüş olması anormaldir. 10-29 mmHg arasında düşüş olması sınırdadır.

6.İsometrik egzersize diastolik kan basıncı cevabı: Hasta maksimum kuvvet oluşturacak şekilde el manometresini sıkar. Maksimum gücün % 30'u kadar kuvvetle 5 dakika boyunca sıkar. Karşı kolda 16 mmHg'dan az artış olması anormaldir.

7. Elektrokardiyografi: QTc'nin 440 msn'den uzun olması anormaldir. Deprese olmuş çok düşük ya da düşük frekans piki sempatik disfonksiyonu gösterir. Deprese olmuş yüksek frekans piki parasempatik disfonksiyonu gösterir. Azalmış düşük frekans/yüksek frekans oranı sempatik imbalansı gösterir.

8. Nörovasküler akım: Nosisepsiyona periferik sempatik cevabın noninvaziv lazer dopler ölçümlerini içerir.

Artmış istirahat kalp atım hızı ve derin solumaya kalp hızı değişiminin kaybı parasempatik disfonksiyonun primer belirleyicileridir. Sempatik disfonksiyon testleri ayağa kalkmaya, egzersize ve handgrip manevrasına kan basıncı ve kalp hızı cevabının ölçümlerinden oluşur. Azalmış 24 saatlik kalp hızı değişkenliği yeni bir testtir ve standart refleks testlerinden daha sensitif olduğuna ve kardiyak otonom disfonksiyonu daha erken tespit edebildiğine inanılmaktadır. Kalp hızı değişiminin 24 saatlik kaydı sempatovagal aktiviteyle regüle edilen anormal sirkadyen ritimleri ortaya çıkarabilir. Vagal disfonksiyonda kalp hızı değişkenliğinin yüksek frekanslı komponenti azalmıştır. Sempatik disfonksiyonda ise düşük frekanslı ve çok düşük frekanslı komponentleri azalmıştır. Dahası ileri kardiyak otonom nöropatide, sempatovagal dengenin göstergesi olan düşük frekans/yüksek frekans oranıyla birlikte her üç komponent de azalmıştır (16).

Kalp hızı değişkenliği derin nefes alma sırasında, valsalva manevrası sırasında ve ayağa kalkma sırasında değerlendirilebilir. Bu testlerde iki veya daha fazlasında anormallik olması otonom nöropati tanısı koydurur. Tip 1 diyabetli hastalar otonom nöropati açısından tanıdan 5 yıl sonra ve daha sonra da senelik olarak değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabeti olan hastalar ise tanı konulduğu anda ve sonrasında da senelik olarak değerlendirilmelidir (16).

2.1.5. Diyabetik Hastada Anestezi

Diyabetli hastalarda operasyon sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar, operasyon öncesi sistem bozukluklarıyla yakından ilişkilidir. Bu açıdan özellikle,

pulmoner, kardiyovasküler ve renal sistemler yakından incelenmelidir. Diyabetli bir hastada en sık perioperatif morbidite nedeni koroner arter hastalıklarıdır. Cerrahi girişimde bulunulacak diyabetik olgular için başlıca risk faktörleri, diyabete eşlik eden kardiyovasküler disfonksiyon, renal yetmezlik, kollojen doku hastalıkları, kötü yara iyileşmesi yetersiz granülosit yapımı ve nöropatiler gibi end-organ hastalıklarıdır. Dolayısıyla optimal operatif şartları sağlamak için end-organ hastalıklarının preoperatif değerlendirilmesi ve tedavisi anesteziistin odaklanacağı alandır (17,18).

Diyabet, glukoz molekülünün hemoglobine kovalant olarak bağlanması nedeniyle oksijen transportunu etkiler ve β zincirleri arasındaki allosterik etkileşimi değiştirir. Normal hemoglobindeki bu değişikliğin gebe diyabetiklerde oksijen saturasyonunu ve eritrosit oksijen transportunu azalttığı gösterilmiştir (19).

Diyabetin sık görülen komplikasyonlarından biri otonom disfonksiyondur. İyi kontrol edilmemiş diyabetik hastalarda genellikle otonom sinir sistemi hasarı bulunur. Otonom disfonksiyonu olan hastalarda intraoperatif hipotermi riski artmıştır. Otonom disfonksiyon ayrıca vücudun kan basıncı regülasyon kabiliyetini etkileyerek aşikar ortostatik hipotansiyona neden olur. Ortostatik hipotansiyonun altında yatan mekanizma, uygun vazokonstriksiyonun yokluğudur. Denervasyon ayrıca kalp hızının vagal kontrolünü de etkileyebilir. Atropin ve β blokerlerle görülen kalp hızı değişiklikleri ciddi otonom disfonksiyonu olan hastalarda maskelenmiştir. Preoperatif dönemde KON'nin belirlenmesi önemlidir çünkü operasyon sırasında vazopressör kullanımını gerektiren hipotansiyon, atropine cevapsız bradikardi ve hatta ani ölümler görülebilir. Otonom sinir sistemi hasarı anestezi seçimini etkiler. Anestezi indüksiyonunda tiyopental ve propofol ile hipotansiyon riski daha yüksektir. Bu nedenle daha az kardiyovasküler yan etkiye sahip etomidat indüksiyon için daha iyi bir seçim olabilir (17,20).

Diyabeti olan kişilerde koroner arter hastalığı riski aynı yaştaki diyabetik olmayanlara göre iki kat daha fazladır. Kadınlarda bu risk üç katına çıkar. Tip 2 diyabeti olan hastaların miyokard infarktüsü geçirme riski, daha önce infarktüs geçirmiş nondiyabetik hastaların yeniden infarktüs geçirme riski kadar büyüktür (21). Diyabetikler koroner arter hastalığı açısından preoperatif olarak çok dikkatli değerlendirilmelidir. Diyabetik hastalarda sessiz iskemi olabileceği hatırd tutulmalıdır. Diyabetikler iskemik kalp hastalığının klasik göğüs ağrısı ve sıkışma hissini

yaşamayabilirler. Egzersiz kapasitesi ve egzersizle nefes darlığı varlığının sorgulanması altta yatan kalp hastalığı ya da kompensasyon düzeyi hakkında fikir verebilir.

Diyabetik hastalarda gastrointestinal motilite azalmıştır. Motilite inhibisyonu, mide boşalma ve barsak geçiş sürelerini uzatarak indüksiyonda aspirasyon riskini arttırır. Hastalar preoperatif olarak mide asidini nötralize eden ve asid sekresyonunu inhibe eden ajanlarla tedavi edilmelidir. Hızlı indüksiyon ve entübasyon genellikle aspirasyon riskinin en aza indirilmesine yardımcı olur (17,20).

Preoperatif fizik muayene ve anamnez ciddi nöropatiyi ortaya çıkarabilir. Nöropati; ortostatik hipotansiyon, senkop epizodları, mono ya da polinöropati, erektil disfonksiyon ya da mesane disfonksiyonu ve EKG de R-R variabilite kaybı şeklinde ortaya çıkabilir.

Hastalar bunların dışında ailesel olmayan kısa boy, serebrovasküler hastalık, renal disfonksiyon, mikroalbüminemi, gergin ve balmumu gibi bir cilt benzeri bulgularla prezente olabilirler. Diyabetik hastaların tahmini olarak % 30-40'ında atlantookspital eklem glikozilasyonu eklem hareketini sınırlayabilir ve havayolu yönetiminde zorluklara neden olabilir (Stiff-neck sendromu).

HbA1c düzeyi hipergliseminin ciddiyetini değerlendirmede uygun bir laboratuvar incelemesidir ve artmış komplikasyon riskiyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Ters olarak daha düşük HbA1c değerleri azalmış riskle ilişkilidir ve diyabetik bakımın kalitesinin bir ölçüsü olarak tanımlanabilir. HbA1c en iyi son 1-2 aylık kan glukoz kontrolü hakkında ipucu verir. Preoperatif olarak ölçülen HbA1c düzeyi anesteziste hastanın son birkaç aylık kan glukoz düzeyi hakkında makul bir fikir verir ve bu ölçüm preoperatif ve intraoperatif insülin ihtiyacını değerlendirmede kullanılabilir.

Perioperatif ve intraoperatif glisemi kontrol rejimleri çeşitli faktörlere dayanır. İlk olarak tip 1 ve tip 2 diyabet ayrımı önemlidir. Tip 1 diyabet hastaları insüliniz kaldıklarında ketonemi açısından risk altındadırlar. Cerrahi uygulanan hastada ketoz riski artar. İkinci olarak kan şekeri düzeylerinin uzun süreli kontrolü peroperatif idareyi etkiler. Kan glukozunun intraoperatif olarak nasıl kontrol edilmesi gerektiğine karar vermede hastanın preoperatif normal ekzojen insülin ihtiyacı önemlidir. Ayrıca cerrahinin büyüklüğü de tedaviyi belirlemede önemli role sahiptir. Başarılı intraoperatif glukoz yönetimi dikkatli monitörizasyona dayanır. Diyetle kontrol edilen bir diyabetik

hastaya uygulanacak kısa süreli cerrahide glisemi kontrolü genellikle perioperatif oral alım başlayana kadar her 3 saatte bir glukoz tayini ile sağlanabilir.

Cerrahi altındaki diyabetik hastayı tedavi etmede seçilen rejim diyabetin ciddiyetine ve cerrahinin büyüklüğüne bağlıdır. Diyabetik hasta için sık glukoz monitörizasyonu ve insülin uygulanmasına ihtiyaç vardır. Uzun etkili insülin ve oral hipoglisemik ajanların preoperatif 1 ya da 2 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Uygulamadan hemen önce saptanan glukoz düzeyine göre kısa etkili insülin her 4-6 saatte bir s.c. olarak uygulanabilir. Biguanid grubu oral hipoglisemik olan metformin düşük bir laktik asidoz riskine sahiptir (0,003/1000 hasta). Bu düşük riske rağmen orta düzeyde renal disfonksiyonu (*serum Cr erkekte >1,5 mg/dL ya da kadında 1,4 mg/dL*), konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da hipoksiye neden olabilecek başka herhangi bir durumu ile hepatik disfonksiyonu olan ve alkol kullanan hastalarda metformin kullanılmamalıdır. İ.V. kontrast madde kullanılan herhangi bir girişimde 24 saat önce ve en az 48 saat sonrasına kadar metformin kesilmelidir. Ancak renal fonksiyon tekrar değerlendirildikten ve normal bulunduktan sonra başlanabilir (22,23).

Hiperglisemi belirlenmesi sonrası sabit insülin dozlarının uygulanması başarısızlığa neden olur. Küçük modifikasyonlar ise kontrolü kolaylaştırır. Dozlar kan şekeri cevabına göre seçilmeli ve her 4-6 saatte bir uygulanmalıdır. Glukoz düzeyi 60 mg/dL nin altında ise insülin dozu en azından 1 saat ertelenmeli, i.v. % 50 Dekstroz 0,01-0,02 mL/kg/dk dozda verilmeli ve kan şekeri saatlik olarak monitörize edilmelidir. Supplemental dekstroz infüzyonu olmaksızın kan şekeri 125 mg/dL'nin üzerine çıktığında sonraki insülin dozu % 20-40 oranında azaltılmalıdır. Glukoz < 100 mg/dL ya da < 125 mg/dL ve düşme eğilimindeyse dekstroz infüzyonuna saatlik ölçülen kan şekeri 125 mg/dL'nin üzerinde olana kadar sürdürülmelidir ve sonrasında % 10-20 daha düşük bir insülin dozu uygulanmalıdır. Glukoz düzeyi 100-200 mg/dL ve stabil ise mevcut insülin dozu ve uygulama aralıklarına devam edilmelidir. Kan şekeri 200-350 mg/dL arasında ise insülin dozu % 10-20 arttırılır. Kan şekeri > 350 mg/dL ise insülin dozu % 20-40 oranında arttırılır (20).

Cerrahi günü, öğünün alınması gereken saatte 2 mg/kg/dk dekstroz infüzyonuna başlanır ve preoperatif kan şekeri ölçülür. İnsülin alan hastalar için normalde aldıkları insülin dozuna ve o andaki glukoz düzeyine göre insülin infüzyonuna başlanır (25 U/mL

olacak şekilde 0,5-1,25 Ü/sa). Kan şekeri saatlik olarak takip edilir ve infüzyon hızı kan şekeri 100-180 mg/dL olacak şekilde ayarlanır. Glukozürinin böbrek eşliğinde düşmeye bağlı olmadığının ortaya konması için kan şekeri düzeyi stabilize olduktan sonra idrarda şeker ve keton cisimleri kontrol edilmelidir (20).

Glukoz kontrolü için günde 50 ünitenin üstünde insüline ihtiyacı olan, kötü kontrol edilmiş diyabeti olan ya da major cerrahi geçirecek hastalarda daha yoğun monitörizasyon ve tedavi rejimi önerilmektedir. Uzun ve orta etkili insülin kesilmeli ve hasta perioperatif i.v. insülin infüzyonu ya da s.c. insülinle tedavi edilmelidir. Bu hastalarda gastroparezi olabileceğinden oral gıda alımı anesteziden 12 saat önce kesilmelidir. Hastalar ameliyat sabahı ve bir gece önce bir H₂ reseptör blokörüyle birlikte metoklopramid gibi gastrik boşaltıcı bir ilaçla tedavi edilmelidir. Çünkü gastrointestinal trakt otonom nöropati için primer hedeftir. Yutma gücünüyle birlikte özefageal disfonksiyon, konstipasyon ya da diyare görülebilir. Oral sıvı-gıda alımı kesildiğinde dekstroz içeren idame solüsyonları 2 mg/kg/dk hızda başlanmalı ve girişim süresince devam ettirilmelidir. Kan şekeri ölçümüne, indüksiyondan önce başlanmalı ve postoperatif stabilizasyon sağlanana kadar saatlik olarak ölçülmelidir. İdrarda keton cisimleri ölçümü her 6 saatte bir yapılmalıdır. Başlangıçta 1-2 Ü/saat olacak şekilde insülin infüzyonu başlanmalı ya da bir gün önce iyi kontrol sağlandıysa saatlik olarak insülin uygulanmalıdır. Obez, karaciğer hastalığı olan, steroid tedavisi alan ya da ciddi enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek insülin dozlarına ihtiyaç duyulur. Kan şekeri düzeyleri 100-180 mg/dL ve idrarda keton testlerinin sonuçları negatif olacak şekilde tutulmalıdır. Kardiyopulmoner bypass gibi stresli girişimlerde çok daha yüksek dozlar (≤ 80 Ü/saat) gerekebilir. Kan şekeri düzeyi stabilize olduğunda ve 3 saatte bir ölçümle istenilen düzeye erişildiğinde ölçüm sıklığı azaltılabilir (20).

Hastaya makul glukoz kontrolü (180 mg/dL) sağlamanın diğer bir yolu; tüm kısa etkili insülinleri kesip operasyon sabahı orta ya da uzun etkili insülin dozunun yarısını vermektir. Bu methoda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif glukoz ve elektrolit monitörizasyonu sağlamak kaçınılmazdır. % 5 dekstrozun başlangıçtaki 75 mL/saat infüzyonundan sonra dikkatli titrasyonu ile hipoglisemi ve hiperglisemi önlenir. Eksojen insülinin uygun kullanımıyla diyabetik ketoasidoz, dehidratasyon, bozulmuş yara iyileşmesi ve elektrolit imbalansı en aza indirilebilir. Morbidite ve mortaliteyi etkileyebilen insülin tedavi metodu ya da kan glukoz aralığı hakkında oluşmuş bir fikir

birliği yoktur. Genel anestezi tercih ediliyorsa, gastroparezi nedeniyle hızlı indüksiyon uygulanmalıdır. Diyabetiklerde serebrovasküler, periferik vasküler hastalıklar ve kardiyovasküler infarktlar 2-10 kat daha sıktır. Bu hastalarda labil kan basıncı ve otonom vasküler hastalığa bağlı miyokardiyal iskemi riskini azaltmak için geliştirilmiş yöntemler; indüksiyon stresini azaltmak için β blokaj, kardiyopulmoner depresyonu minimize etmek için narkotik ağırlıklı anestezi, artmış koroner arter hastalığı riski nedeniyle profilaktik nitrogliserin kullanımını kapsar. Diyabetle birlikte sık görülen obezite ve servikal eklem sertliği hava yolu yönetimini zorlaştırabilir. Diyabetle ilgili kardiyovasküler hastalıklar sıklıkla invaziv monitörizasyon gerektirirler (20).

2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

2.2.1. Tanım

Kalp hızı değişkenliği (KHD), kalp hızında vurudan vuruya olan değişikliklerdir. İstirahatte, sağlıklı bireylerde EKG'de R-R intervallerinde periyodik varyasyonlar saptanır. Respiratuvar sinüs aritmisi (RSA), inspirasyon ve ekspirasyonla ilişkili olarak kalp periyodunda ritmik dalgalanmalardır. İspirasyonla kalp hızı artar, ekspirasyonla ise azalır. RSA birçok çalışmada kalbin vagal kontrolünün belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Sinus nod üzerindeki vagal uyarı ekspirasyonla ortaya çıkar, inspirasyonla ise azalır (24).

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli değişmesi beklenen bir özelliktir. Kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir. Parasempatik uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır. İstirahatte kalbin otonomik kontrolü parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir (25).

KHD, kalp üzerindeki sempatik ve parasempatik aktivite dengesini yansıtır. Frekans ve zamana dayalı olmak üzere iki Şekilde analiz edilen, girişimsel olmayan bir testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Kardiyovasküler olay ya da ani ölümü göstermede kullanılmaktadır. Akut Miyokard İnfarktüsü (Mİ) geçirenlerde mortaliteyi öngörmeye, ejeksiyon fraksiyonu (EF) kadar değerli bulunmuştur (26, 27).

2.2.2. Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri

KHD, elektrokardiyografik monitörizasyonla zamana ve frekansa dayalı olmak üzere iki yöntemle ölçülür. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. R dalgaları kullanıldığı için anormal vuruların (erken vuru gibi) kayıttan temizlenmesi gerekmektedir. Eğer kaydedilen R dalgalarının % 85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm geçerli kabul edilir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığıyla istatistiksel metodlarla birlikte KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. KHD ölçümü genellikle holter monitörizasyonu esnasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır (28).

2.2.2.a. Zamana bağlı ölçümler

En basit ölçüm, zamana dayalı olan yöntemdir. Bu yöntemde, herhangi bir zamandaki kalp hızı ve normal kompleksler arasındaki intervaller incelenir. Devamlı bir EKG kaydında her bir QRS kompleksi taranır ve bu kompleksler normal-normal (NN) intervaller olarak adlandırılır. Aynı zamanda anlık kalp hızı da ölçülür. Zamana bağlı değişkenler; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en uzun ve en kısa NN intervali arasındaki fark ve gündüz-gece kalp hızı arasındaki farkı içerir. Diğer zamana dayalı ölçümler ise solunum, tilt, valsalva manevrası ve fenilefrin infüzyonuna sekonder anlık kalp hızındaki değişimlerdir (29).

Kompleks istatistiksel zamana dayalı ölçümlerin hesaplanması iki grupta incelenir:

1. NN intervalleri veya anlık kalp hızının direk ölçülmesi
2. NN intervalleri arasındaki farklılıkların ölçülmesi ki bu metod istirahat, uyku gibi farklı aktivitelerdeki KHD'nin karşılaştırılmasını sağlar (30).

En basit değişken NN intervallerinin standart deviasyonunun (SDNN) hesaplanmasıdır. SDNN, kayıt süresindeki tüm siklik komponentleri yansıtır. Pratikte farklı sürelerde alınan kayıtlardaki SDNN ölçümlerini karşılaştırmak uygun değildir. Kısa süreli 5 dakikalık ve uzun dönem 24 saatlik kayıtlar uygun seçeneklerdir (29,30).

SDANN, ortalama kısa süreli (genellikle 5 dakikalık) NN intervallerinin standart deviasyonudur. 5 dakikalık döngülerde kalp hızı değişikliklerini tahmin eder (29,30).

RMSSD, ardıl NN intervalleri arasındaki farkı, NN50, 50 ms'den uzun süreli ardıl NN intervalleri arasındaki farkı, pNN50 ise bu farkın total NN interval sayısı ile ilişkisini inceler (29,30).

En sık kullanılan zaman-alan analiz ölçümleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. KHD'nin zaman-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Birim	Tanım
SDNN	msn	Tüm NN intervallerinin standart sapması
SDANN	msn	5 dakikalık segmentlerin ortalama NN intervallerinin standart sapması
RMSSD	msn	Komşu NN intervallerinin arasındaki farkların karelerinin toplamı alındıktan sonra ortalamasının karekökü
SDSD	msn	Komşu NN farklarının standart sapması
NN50		24 saatlik kayıta arasında 50 msn'den daha fazla fark olan ardışık NN interval çiftinin sayısı
pNN50	%	NN50 sayısının total NN interval sayısına oranı

KHD: Kalp hızı değişkenliği

2.2.2.b. Frekans Bağımlı Ölçümler

Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi elde edilir. Güç spektral yoğunluk (power spectral density=PSD) analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur (31,32). Bu frekans bandları ve özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: KHD'nin frekans-alan yönteminde değerlendirilen parametreleri

Parametre	Birim	Tanım	Frekans aralığı
TP	msn ²	Tüm NN intervallerinin varyansı	≤0,4 Hz
VLF	msn ²	VLF aralığındaki band	0,03-0,04 Hz
LF	msn ²	LF aralığındaki band	0,04-0,15 Hz
HF	msn ²	HF aralığındaki band	0,15 Hz-0,4 Hz
LF/HF		LF(msn ²)/HF(msn ²)	

TP:Toplam güç, VLF: Çok düşük frekans, LF: Düşük frekans, HF: Yüksek frekans,

Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (28). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki dengeyi göstermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik aktivitenin dominant olduğunu gösterir. Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu görülmüştür (31).

KHD parametrelerinin normal değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: KHD parametrelerinin normal değerleri

İNDEKS	NORMAL
SDNN (msn)	141±39
SDANN (msn)	127±35
RMSSD (msn)	27±12
Toplam güç (msn²)	3466±1018
LF (msn²)	1170±416
HF(msn²)	975±203
LF/HF	1,5-2

KHD: Kalp hızı değişkenliği

2.2.3. Kalp Hızı Değişkenliğinin Fizyolojisi

Sinüs ritminde olan sağlıklı bireylerde kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi fizyolojik bir olaydır. Kalp hızındaki bu değişiklikler solunum, termoregulasyon ve barorefleks mekanizmalarla olur. Kalp hızı ve ritm otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır (33).

Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki asetilkolinin pacemaker akımını baskılamasıyla oluşur. İstirahatte parasempatik sistem egemendir ve kalp hızındaki değişiklikler vagal tonusa bağlıdır. Parasempatik etki sonucu norepinefrin salınımı ve sempatik uyarıya verilen cevap azalır (34).

Kalp hızı üzerindeki sempatik etki epinefrin, norepinefrin salınımı ve bunların beta adrenerjik reseptörleri aktive etmesi ile ortaya çıkar.

Parasempatik aktivitenin ana belirleyicilerinden birisi HF'dir. LF daha çok sempatik aktivitenin belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF bileşenleri total gücün % 5'ini oluşturmaktadır. ULF ve VLF bileşenleri total gücün % 95'ini oluşturmasına rağmen bunların fizyolojik etkileri tam bilinmediğinden kullanımları kısıtlıdır (33,34).

2.2.4. Spesifik Patolojilerde Kalp Hızı Değişkenliği

Bazı kardiyak ve nonkardiyak olaylarda KHD azalmaktadır.

2.2.4.a. Diyabetik Otonom Nöropati

Diabetes Mellituslu hastalarda otonom sinir sisteminde dejenerasyon ve sonuç olarak KHD'de azalma olmaktadır (35,36). KHD, diyabetik nöropati gelişen hastalarda diyabetik nöropati gelişmeyen hastalara göre daha düşüktür. Düşük KHD olan hastalarda diyabetik hastalarda prognoz daha kötüdür (37).

2.2.4.b. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalar, hayatı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm açısından risk altındadırlar (38). Miyokardiyal iskemiye bağlı kalbin nöral kontrolünde değişiklik olmaktadır. Vagal aktivitenin azalması ve sempatik aktivitenin dominant hale gelmesi, aritmik olayların oluşmasında major rol oynamaktadır (39,40). Vagal aktivitenin, koruyucu ve antifibrilatuvar etkisi bulunmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında Mİ sonrası azalan KHD'nin ventriküler fibrilasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42). Vagal aktivitenin artması, iskemi ile ilişkili aritmilere karşı koruyucudur (43).

KAH'da KHD'de azalma anjiyografik olarak KAH ciddiyeti ile ilişkilidir (44).

2.2.4.c. Kalp Hastalıkları

Akut miyokard infarktüsü (Mİ) hastalarında parasempatik aktivite azalmış, sempatik aktivite dominant duruma gelmiştir. Parasempatik kardiyak kontrol ile solunumsal sinüs aritmisinin derecesi arasında lineer ilişki bulunmaktadır. Dolayısıyla parasempatik kardiyak kontrol, KHD'de azalma, MI sonrası geç komplikasyonların gelişmesinde Mİ hastalarında prognostik belirteç olarak kullanılabilir (45-48).

Akut Mİ sonrası 24 saatlik kayıtlarda, istirahatte LF'nin arttığı, HF'nin azaldığı görülmüştür. Bunun sonucunda da LF/HF oranında da değişiklik olmaktadır. Bu değişiklik, sempatovagal dengenin bozulmasının sonucudur (33).

Konjestif kalp yetmezliğinde otonom sinir sistemi önemli rol oynamaktadır. Bu hastalarda dolaşımdaki norepinefrin artışına bağlı sempatik sinir sistemi aktivasyonu olmaktadır. Kalp yetmezliğinde kardiyak sempatik sinir aktivitesi, aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olduğundan önemlidir. Otonom dengesizlik, hastalığın patogenezinde belirleyicidir ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Kötü prognoz açısından hemodinamik ölçütlerden daha iyi belirleyicidir (49).

Kalp yetmezliğinde sistolik disfonksiyona bağlı olarak KHD azalmıştır. Toplam güç ve ULF kalp yetmezliği olan hastalarda, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyak ölüm ve aritmik ölüm ile ilişkilidir. KHD'de azalma hastalığın ciddiyeti ile koreledir. UK-Heart çalışmasında SDNN, progresif kalp yetmezliğine bağlı ölüm riskinde kreatin,

serum sodyum, non-sustained ventriküler taşikardi, kardiyotorasik oran, diyastol sonu çap gibi konvensiyonel klinik ölçümlerden daha güçlü belirleyici olarak bulunmuştur (49).

Hipertansiyon ve aort kapak hastalığına bağlı olan sol ventrikül hipertrofinde KHD azalmaktadır. KHD ve sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif korelasyon mevcuttur (50).

Mitral darlığında sol atriyum (LA) basıncında ve pulmoner hemodinamide değişiklik, kardiyak outputta azalma sempatik aktiviteyi etkilemektedir. Sempatik aktivitede artış, platelet formasyonunu ve trombüs oluşumunu artırmaktadır. Ayrıca pulmoner basınçta artışa, böbreklerden renin salınımını artırarak pulmoner konjesyona neden olabilir. Bu nedenle artmış sempatik aktivite, MD'de klinik bulguların ortaya çıkmasında ve hastalığın ciddiyetini göstermede risk faktörü olabilir (51).

Asemptomatik veya minimal semptomları olan ciddi aort yetmezliğinde SDANN ve ULF'de azalma, kapak cerrahisi gereksinimi ile koreledir. Ciddi aort kapak hastalığı ile ilgili bir çalışmada (ciddi aort darlığı ve kombine ciddi aort darlığı ve yetmezliği) cerrahi gereksinimi olan hastalarda KHD'nin azaldığı gözlenmiştir (52).

Diyastolik kalp yetmezliğinde bazı KHD parametreleri azalmakla birlikte, bu azalma sol ventrikül sistolik fonksiyonu kadar belirgin değildir. KHD azalma, beta adrenerjik tonus ve artmış sempatik aktivite ile ilişkili olabilir. KHD, diyastolik kalp yetmezliği olan yüksek riskli hastaların tanımlanmasında kullanılabilir (53).

2.2.4.d. Esansiyel Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonda periferik vasküler rezistansda artışa neden olan artmış sempatik aktivasyon vardır. Sistolik kan basıncı kardiyak outputa bağlıken, diyastolik kan basıncı sempatik tonusun fonksiyonu olan vasküler rezistansa bağlıdır (54).

Otonom sinir sistemi esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde rol oynamaktadır. Sempatik aktivasyonda artış, parasempatik aktivasyonda azalma olmaktadır (55).

Esansiyel hipertansiyonun erken döneminde sempatik aktivitede artış ve KHD'de azalma olmaktadır. LF bileşeninde artış, HF'de ise azalma tespit edilmiştir. Ayağa kalkma ile LF'de oluşan artış ve HF'deki düşüş sağlıklı kişilere göre daha az olmaktadır (56).

2.2.4.e. Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonları doğrudan etkilerini miyositleri reseptör ve nükleer düzeyde etkileyerek, dolaylı etkilerini ise hemodinamiyi ve otonomik sinir sisteminde sempatik tonusu değiştirerek gösterir (57).

Hipertiroidide sinüzal taşikardi en sık görülen kardiyovasküler bulgudur. Sıklıkla kalp hızı 100/dakikanın üzerindedir, geceleri de devam etmektedir. Sempatik tonus artışı, parasempatik tonus azalması ve kardiyomiyositlerde aksiyon potansiyeli ve depolarizasyon sürelerinin kısalmasına bağlı olarak KHD azalmaktadır (57).

Hipotiroidide kalp hızındaki düşme atriyoventriküler bloklara neden olabilir. Ventriküler ektopiler ve QT intervalinde uzama görülebilir (iyon kanallarında oluşan değişikliklere bağlı). KHD'nin azalmış olduğu belirlenmiştir (57).

2.2.4.f. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda KHD azalmıştır. Hipoksemi, hiperkapni, pulmoner basınçta artış, konjestif kalp yetmezliğinin ortaya çıkması, egzersizin kısıtlanması, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi KHD'yi etkileyebilmektedir. KOAH'da artmış hava yolu rezistansı, respirasyonda efor artışına neden olmaktadır ve sonuç olarak otonom sinir sistemi etkilenmektedir (58).

2.2.4.g. Kronik Böbrek Yetmezliği ve Kronik Karaciğer Hastalığı

Kronik karaciğer hastalığında artmış kan volümü ve kardiyak outputa neden olan hiperdinamik dolaşım vardır. Ayrıca bu hastalarda periferik vasküler direnç azalmıştır. Otonom disfonksiyon bu hastalarda sık rastlanılan bulgudur. KHD belirgin olarak azalmıştır. Karaciğer hastalığının ciddiyeti ile KHD'de azalmanın büyüklüğü doğru orantılıdır (59).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda otonom disfonksiyonun olduğu iyi bilinmektedir. Bu hastalarda anormal parasempatik aktivite vardır (60).

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda ani ölüm sık rastlanılan ölüm nedenidir. KHD'de azalma ve otonom disfonksiyon ani ölüm riski açısından rol

oyunlar. SDBY’de saptanan azalmış KHD bulguları anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ve beta blokörleri içeren agresif tedavi gerektirir. SDBY’de hemodiyalizin KHD’yi iyileştirdiği görülmüştür (60).

2.2.4.h. Kardiyovasküler ilaçlar

KAH olan hastalarda verapamil ve beta blokörlerin KHD’yi iyileştirdiği gösterilmiştir. Beta blokörler vagal aktivitede artışa, sempatik aktivitede azalmaya neden olmaktadır. LF komponentin sabah saatlerinde yükselmesini önlemektedirler (61). Flekainid, enkainid ve moricizine gibi bazı antiaritmik ajanlar post MI hastalarda KHD’yi artırmaktadırlar (62). Digoksin kardiyak vagal tonusu artmasına rağmen mortalite üzerine olumlu etkisi yoktur. ACE inhibitörleri kardiyak vagal kontrolü artırarak, toplam güç, ULF ve VLF’de artışa neden olurlar (63). MI sonrası kinapril, lisinopril ve kaptoprilin KHD’yi iyileştirdiği gözlenmişken bu etki silazapril ve enalapril ile gözlenmemiştir (63). Felodipinin sempatik aktiviteyi artırdığı gözlenmişken, verapamil hipertansif hastalarda otonom fonksiyonu olumlu etkilemektedir (64).

2.2.5. KHD’nin Klinik Kullanımı

KHD, kardiyolojik ve kardiyolojik olmayan birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, KHD’nin kullanılması pratikte iki klinik durumda olmaktadır. KHD’nin azalması, akut Mİ sonrası riskin ve diyabetik nöropatinin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır.

2.2.5.a. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Riskin Değerlendirilmesi

Akut Mİ sonrası KHD’nin azalması mortalite ve aritmik komplikasyonların güçlü belirleyicisidir (65). Akut Mİ geçiren hastalarda respiratuar sinüs aritmisinin olmamasının artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (66).

MI sonrası risk stratifikasyonunda KHD, sol ventrikül EF, artmış ventriküler ektopik aktivite, geç potansiyellerin varlığı gibi risk faktörlerinden bağımsızdır (67). Tüm nedenlere bağlı mortalitenin tahmininde KHD ve sol ventrikül EF benzerdir. KHD, ani kardiyak ölüm ve ventriküler taşikardi gibi aritmik olayları tahmin etmede sol ventrikül EF'den daha üstündür ve nonaritmik mortaliteye göre aritmik mortalitenin daha güçlü belirleyicisidir(68). Aritmi, fatal reinfarkt, diğer kardiyovasküler olaylar ve ani kardiyak ölümü tanımlamakta kullanılmaktadır (69).

MI sonrası risk belirlenmesinde genellikle 24 saatlik kayıtlar kullanılmaktadır. Kısa süreli kayıtlar da kullanılabilirlikle beraber azalmış KHD'nin prediktif değeri kayıt süresi ile orantılı olarak artmaktadır. MI'dan sağ kalan hastalarda, ULF ve VLF komponentlerinin prediktif değeri güçlüdür (70).

2.2.5.b. Diyabetik Nöropatinin Değerlendirilmesinde

Diyabetik nöropatinin klinik semptomları postural hipotansiyon, gastroparezi, yutmada güçlük, mesane atonisi, persistan taşikardi, nokturnal diaredir. Otonom nöropati geliştiğinde beş yıllık mortalite yaklaşık % 50'dir. KHD, diyabetik nöropatinin belirlenmesinde yararlıdır (71). Erken dönemde, diyabetik nöropati komplikasyonu gelişebilecek ve prognozu kötü olan hastaların belirlenmesinde KHD'nin kullanılabilirliği bildirilmiştir (72).

2.3. REJYONAL ANESTEZİ

Rejyonel anestezi, bilinç kaybına yol açmadan vücudun belli bölgelerindeki sinir iletilisinin ve ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasıdır. Başlıca topikal veya yüzey anestezi, infiltrasyon anestezi, saha bloğu ile periferik ve santral olmak üzere sinir bloklarını içerir. Topikal veya yüzey anestezi ilacın deri veya mukozaya temas ettirilmesi ile elde edilir. Daha çok endoskopik girişimlerde tercih edilir. İnfiltrasyon anestezi lokal anestetik kesi dudaklarının çevresine veya kesi yapılacak yere enjektörle infiltre edilerek uygulanır. Daha çok acil servislerdeki küçük girişimlerde ve küçük biyopsiler için tercih edilir. Saha bloğunda uzun iğneler aracılığı ile lokal anestetik infiltre edilerek ameliyat yeri çevresinde halka şeklinde bir anestezi hattı

oluşturulur Sinir blokları belli bir bölgeyi ilgilendiren sinir ya da sinirlerin, gangliyon veya pleksusların çevresine, intratekal veya epidural aralığa lokal anestetik enjeksiyonu ile elde edilir (73).

Nöroaksiyel blokajın asıl etki yeri sinir köküdür. Lokal anestezi solüsyon subaraknoid aralığa (Spinal Anestezi), epidural aralığa (Epidural Anestezi) veya her iki aralığa birden (Kombine Epidural Spinal Anestezi) verilir. Spinal anestezi de lokal anestezi solüsyonun spinal korda olan etkisinin minimal olduğu düşünülür. Az hacimde ve miktarda lokal anestezi solüsyonun BOS içine direkt olarak uygulanması ile yüksek seviyede motor ve duyu blok sağlanır. Epidural anestezi de ise sinir köklerinde aynı lokal anestezi konsantrasyonuna ulaşmak için daha yüksek miktarda ve hacimde lokal anestezi solüsyon vermek gerekir (74).

2.3.1. Spinal Anestezi

Spinal anestezi lokal anestezi ajanların, subaraknoid alana enjeksiyonu ile spinal sinir ve dorsal kök gangliyonlarının blokajı sonrasında sempatik, duyu ve motor blok oluşmasıdır. Anestezinin hızlı başlaması, basitliği, güvenilirliği, epidural anesteziye göre daha büyük motor blok oluşturması, epidural anestezi den daha az ürpertiye neden olması, aspirasyon tehlikesinin minimal olması ve cerrahiye stress cevabı azaltması avantajları arasındadır. Dezavantajlarını ise genel ve epidural anesteziye göre daha fazla hipotansiyon riski, bulantı-kusma, dural delinmeye bağlı baş ağrısı olasılığı ve sınırlı etki süresi oluşturur (75).

Kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda da spinal anestezi iyi tolere edilir. Ancak etki başlangıcı daha hızlı, anestezinin segmental dağılımı her zamanki doz-hacim kullanıldığında iki-üç segment daha fazla ve anestezinin süresi daha kısa olabilir (75).

Spinal anestezi altında kalça ve alt ekstremitelerde cerrahisinde kan kaybı, derin ven trombozu, akciğer embolisi ile yaşlı hastalarda postoperatif konfüzyon ve deliryum daha az olur (75).

2.3.1.a. Spinal Anestezinin Endikasyonları

Spinal anestezi endikasyonlarını abdominal cerrahiler, perine bölgesi cerrahi girişimleri ve alt ekstremitte cerrahileri oluşturur (76-78). Spinal anestezi mükemmel kas gevşekliği sağladığı için karın cerrahisinde, obstetrik anestezide kullanılabilir. Pediatrik cerrahide inguinal, ürolojik ve alt ekstremitte operasyonlarında kullanılabilir.

Post spinal baş ağrısı görülme sıklığının, ince spinal iğnelerin kullanımıyla azalması, spinal anestezinin gününbirlik girişimlerde de kullanımını arttırmıştır (77). Spinal anestezi uygulandığında cerrahi anestezinin yeterli olması yanında, erken ambulasyon da istenir. Burada belirleyici etken lokal anestezi ilacının dozudur. Doz azaldıkça motor blok azalır (79).

2.3.1.b. Spinal Anestezinin Kontrendikasyonları

Hastanın istememesi, koagülopati ya da diğer kanama bozuklukları, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, ciddi hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, antikoagülan kullanımı, sistemik enfeksiyonlar (sepsis, bakteriyemi), spinal kord hastalıkları, ciddi koroner arter hastalığı, ciddi stenotik kapak hastalıkları ile beraber kalp yetmezliği mutlak kontrendikasyonlarını oluşturur.

Ciddi vertebral kolon deformiteleri, periferik nöropatiler, geçirilmiş spinal cerrahi, preoperatif aspirin ve heparin kullanımı, idiopatik hipertrofik subaortik stenoz ve aort stenozu gibi kapak hastalıkları, psikoz veya demans, uzun süreli cerrahi girişim, cerrahi ekibin uyanık hasta ile çalışmak istememesi ise rölatif kontrendikasyonları arasındadır (80-82).

2.3.1.c. Spinal Anestezinin Etki Yeri ve Mekanizması

Beyin omurilik sıvısı (BOS) içine verilen lokal anestezi ilaç spinal kord, periferik sinir köklerini ve dorsal kök ganglionlarını etkiler. Spinal kanal içinde spinal kord ve zarları, yağ dokusu ve venöz plexus bulunmaktadır. Spinal zarlar; pia mater, araknoid mater ve dura mater olmak üzere üç katmandır. Pia mater spinal korda sıkıca yapışmışken, araknoid mater daha kalın ve daha yoğun olan dura matere sıkıca tutunmuştur. BOS pia ve araknoid mater arasındaki subaraknoid boşlukta bulunur.

Spinal subaraknoid aralık yukarıda kranial ve ventriküler kavitelerle devam eder, aşağıda S2 vertebra hizasında sonlanır. Böylece teorik olarak L2-S2 arasında herhangi bir noktadan, spinal korda zarar vermeden subaraknoid enjeksiyon yapılabilir (81-84). Lokal anestezipler, sodyum kanal blokajı, kalsiyum kanal blokajı, P madde salıverilmesi ve GABA geri alınımını engelleyerek etki ederler. Spinal anestezi oluşturmak için BOS içine enjekte edilen lokal anestezi ilaç, sinir dokusu tarafından alınarak ve damar içine absorbe olarak ortamdaki uzaklaştırılır. BOS içine verilen ilacın bir kısmı da yoğunluk farkı ile duradan difüze olarak epidural aralığa geçer ve orada da geçerli olan mekanizmalarla uzaklaştırılır. BOS içindeki lokal anestezi yoğunluğu, enjeksiyon yerinden uzaklaştıkça azaldığı ve değişik tiplerde sinir lifleri bulunduğu için, diferansiye blok gelişen alanlar görülür (81,82,84). Spinal anestezinin temel amacı; duyu ve motor blok olup, birlikte gelişen sempatik blokaj genellikle bir yan etki olarak görülür (80-82).

2.3.1.d. Spinal Anestezi Uygulaması

Yapılacak işlem hastaya açıklanır, gerekiyorsa premedikasyon uygulanır. Damar yolu açılarak sıvı verilir. Kan basıncı, kalp atım sayısı ve periferik oksijen saturasyonu monitörize edilir. Herhangi bir yan etki ve komplikasyon oluşma olasılığına karşı atropin, vazopressör ajan (efedrin) ve genel anestezi hazırlığı tam olmalıdır. Hastaya pozisyon verilir. Bu oturur veya yan pozisyon olabilir. Yan pozisyon hasta için daha rahattır. Hasta sağ veya sol yanına yatar, dizlerini karnına doğru çekerken, küçük bir yastıkla desteklenen başını göğsüne degecek şekilde fleksiyona getirir. Bu sırada vertebral kolon masaya paralel ve hasta masanın kenarında olmalıdır. Bir yardımcının, pozisyon verilmesi ve hasta hareketinin önlenmesi için yardımcı olması gerekir. Bu şekilde spinöz çıkıntıların arası mümkün olduğunca genişletilmiş olur. Oturur pozisyon, işaret noktalarının belirlenmesi daha kolay olduğundan uygulayıcı için daha rahat bir pozisyonudur ancak postural hipotansiyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Yüzüstü pozisyonda spinal anestezi uygularken, operasyon masası hastanın iliak kristalleri üzerinden fleksiyona getirilerek hastaya daha rahat bir pozisyon verilebilir. Enjeksiyonun yapılacağı aralık belirlenir. Asepsi ve antisepsi kurallarına uyularak enjeksiyon bölgesi temizlenir. Cilt ve cilt altına ince ve sivri uçlu bir iğne ile lokal

anestezik infiltrasyonu yapılır. Genellikle 22-25 gauge 8-10 cm boyunda iğneler kullanılarak median ya da paramedian subaraknoid ponksiyon yapılır. BOS geldiği görüldükten sonra sıvı berrak ve renksiz ise lokal anestezik enjekte edilir. BOS berrak değilse örnek alınır, işlem yapılmaz. Kanlı ise biraz beklenir, bir süre sonra berrak BOS gelebilir. Kanlı gelmeye devam ederse iğne çıkarılır, işlem tekrarlanır. İşlem veya enjeksiyon sırasında parestezi gelişirse iğne geri çekilir ve tekrar yerleştirilir. Enjeksiyondan sonra hasta sırtüstü yatar duruma getirilir. Gerekirse masaya pozisyon verilir. Lokal anestezik ilacın fiksasyonu 30-45 dakika aldığından, hastayı belli bir pozisyonda sabit tutmak pratik değildir (84-86).

2.3.1.e. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

Anestezik Maddenin Barisitesi: Barisite, bir solüsyonun özgül ağırlığının BOS'un özgül ağırlığına oranıdır. BOS'un dansitesi 37°C'de 1.003-1.008'dir. Lokal anesteziklerin barisitesi 0.9990 altında ise hipobarik, 1.0015 üzerinde ise hiperbarik, bunların arasında bir değerde ise izobarik olarak tanımlanır (87-89). Hiperbarik solüsyonun dağılımı hastanın pozisyonu ile ilişkilidir. Enjeksiyondan sonra hastaya pozisyon verilerek istenilen anestezi düzeyi sağlanabilir. Hiperbarik bir solüsyon verilmesinden sonra hasta sırt üstü veya düz yatırıldığında, ilaç enjeksiyon yerine göre vertebranın kavsinin izler. Normal spinal anestezide torakolombal kurvaturun tepesi T4 hizasındadır. Buna göre, hiperbarik bir solüsyon L3 altındaki bir enjeksiyonla aşağı ilerler ve lumbosakral konkavitede birikirken, daha yukarı bir seviyeden enjeksiyonla da yukarı ilerler ve en çukur yer olan T4 hizasında birikir. Baş yukarı pozisyonda hiperbarik solüsyon kaudale yönelirken, baş aşağı pozisyonda sefalik yöne ilerler. Hiperbarik solüsyonlar hazır olabileceği gibi kullanılan lokal anestezik içine glukoz katılarak da elde edilebilir (76,81,82). Glukoz içeren lokal anesteziklerin intratekal kullanılması anestezi süresini kısaltır. Bunun nedeni olarak, hiperbarik solüsyonun intratekal bölgedeki sınırlı difüzyonu sorumlu tutulmuştur (81,88). Hipobarik lokal anesteziğin özgül ağırlığı BOS'ununkinden azdır. Hastaya pozisyon verilerek lokal anesteziğin dağılımı değiştirilebilir. Baş yukarı pozisyonla lokal anestezik sefalik yöne, baş aşağı pozisyonla da kaudal yöne ilerler. Bu solüsyonlar genelde yüzüstü ve jack-knife pozisyonda yapılan perineal ve rektal cerrahiler için kullanılır. İntraabdominal operasyonlar için uygun değildir çünkü ajanın subaraknoid aralıkta kolayca yayılması

aşırı sempatik blokajla hipovolemik hastalarda hipotansiyona yol açar. Hipobar solüsyonlar, lokal anestezi için steril distile su katılarak elde edilebilir (81,82). İzobarik lokal anesteziğin özgül ağırlığı BOS'üne eşittir. Dağılımı pozisyonla değişmez, solüsyonun ısı, volümü ve total doz ile değişebilir. Bu solüsyonlar enjekte edildiği seviyede kalma eğilimindedir. Alçak spinal anestezi için uygundur. Bunun için L2-3 düzeyinde izobarik bir solüsyon enjekte edilir. Alt torasik, lumbal ve sakral segmentleri tutar. Kan basıncına belirgin etkisi yoktur (86-90).

Hastanın Pozisyonu: Kullanılan lokal anesteziğin barisitesine göre hastaya çeşitli pozisyonlar verilerek istenilen spinal anestezi düzeyi elde edilebilir. Örnek olarak; oturur pozisyonda, L4-5 aralığından hiperbarik lokal anestezi solüsyonu uygulanmasıyla alt lumbal ve sakral segmentlerin bloğu gelişir. Saddle (eyer) blok adı verilen bu durumda kan basıncı çok az etkilenir. Yine L2-3 veya L3-4 aralığından hiperbarik lokal anestezi solüsyonu enjeksiyonundan hemen sonra hasta sırtüstü yatırıldığında solüsyon yukarı doğru yayılır ve T4 hizasında birikir (86,87).

İlacın Dozu ve Hacmi: İlacın dozu arttıkça, anestezi seviyesinin yüksekliği, süresi ve yoğunluğu artar. İlacın dozu sabit tutulup, hacmi artırıldığında anestezi yayılımı artar (87-89).

Enjeksiyonun yeri: Tüm diğer değişkenler sabit olduğunda, enjeksiyonun daha yukarı aralıklardan yapılması, blok seviyesinin de daha yukarı çıkmasına neden olur (76,82).

Yaş, boy, ağırlık, cinsiyet, lokal anesteziğe eklenen ilaçlar, intra-abdominal basınç, spinal kanalın anatomik yapısı, karın içi basınç değişiklikleri, gebelik, enjeksiyon tekniği (barbotaj yapıp yapılmadığı), BOS'un özellikleri, lokal anesteziğin ısı, iğnenin yönü, lokal anesteziğin vazokonstriktör içermesi spinal anestezi düzeyini etkileyen minör faktörlerdir (90,91).

2.3.1.f. Spinal Anestezinin Komplikeasyonları

Sempatik denervasyon ve hipotansiyon: Spinal anestezinin en sık görülen yan etkisidir (% 10-40). Sempatik blokaj sonucu venöz göllenme nedeniyle olur. Pregangliyoner sempatik lifler T1-L2 segmentlerinden kaynaklandığı için, L2 altındaki

bloğun kardiyovasküler etkisi minimal iken, blok yükseldikçe sempatik bloğun derecesi artar. Blok T₁₋₃'e yükseldiğinde tam sempatik denervasyon gelişir. Bu durumda kardiyookselatör lifler de etkilenir. Kan basıncının kontrol değerinin % 25'i kadar düşmesi halinde tedavi edilmesi gerekir. Hastaya i.v. dengeli sıvılar verilir ve gerekiyorsa vazopressör ajanlar da kullanılabilir (81,82,84,91).

Bradikardi: Pregangliyoner kardiyookseleratör liflerin blokajı ve sağ kalpteki gerilme reseptörleri aracılığı ile gelişir. Blok seviyesi yükseldikçe etkilenme riski de artar. Tedavide atropin kullanılır (81,82,91,92).

Kardiyak arrest: Spinal anestezi ile kardiyak arrest görülme sıklığı geniş spinal anestezi serilerinde 4/100.000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir. Bu olgularda, sedatize hasta ile sözel iletişimin kesilmesi ve adrenal verilmesinde gecikme önemli nedenler olarak görülmüştür. Profilaktik sıvı yüklenmesi ve bradikardinin erken tedavisi önemlidir (81,82,91,92).

Bel ağrısı: Bel ağrısı; iğnenin cilt-cilt altı dokusu, kas ve ligamentlerden geçmesi nedeniyle olabileceği gibi, sırt kısmındaki kasların gevsemesi ve belin desteksiz kalmasından da kaynaklanabilir. Ayrıca sadece genel anestezi alan hastaların % 25-30'unda da bel ağrısı görülmektedir (81,82,92).

Baş ağrısı: Duradaki defektin devamına bağlıdır. Ağrı tipik olarak bilateral, frontal veya retroorbital olup, oksipital bölgeden enseye yayılan tipte de olabilir. Ağrının en önemli özelliği; ayakta durma veya oturma ile şiddetlenip, yatmakla azalmasıdır. Beraberinde bulantı, kusma ve fotofobi olabilir. Hastaların çoğunda baş ağrısı işlemi izleyen 12-72 saat içinde ortaya çıkar.

Baş ağrısının nedeni olarak; duradaki delikten BOS kaçağı olması, böylece BOS basıncının düşmesi, özellikle meningeal yapıların gerilmesiyle de ağrının ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir. Kaçak miktarı 20 mL'yi geçtiğinde ağrı ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısı görülme sıklığı; gençlerde, kadınlarda, kalın ve keskin uçlu iğne kullanımında, iğnenin ucunun dura liflerini dik olarak kestiği durumlarda ve hamilelerde daha siktir (81,82,84,92).

Hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadığında bas ağrısı spontan olarak 1-6 hafta sonra düzelebilir ancak bu durum günlük yaşamı olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle hastalar tedavi edilmelidir. Konservatif olarak yatak istirahati, bol hidrasyon, karın bandajı ve konstipasyonun önlenmesi ağrının şiddetini azaltabilir. Oral analjezik

olarak asetaminofenler ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Oral veya i.v. kafein de verilebilir.Kafein hem BOS yapımını uyararak hem de kafa içi damarların vazokonstrüksiyonunu sağlayarak etkisini gösterir. Tedavide esas olarak epidural kan yaması (blood patch) kullanılır.Epidural aralığa, steril şartlarda alınan hastanın kendi kanından, 5-15 mL enjekte edilir. Böylece hem kan hacmi ile spinal BOS üzerine tamponat etkisi yaparak hem de gelisen pıhtı ile duradaki deliği kapatarak BOS kaçağını önler (81,82,84,92).

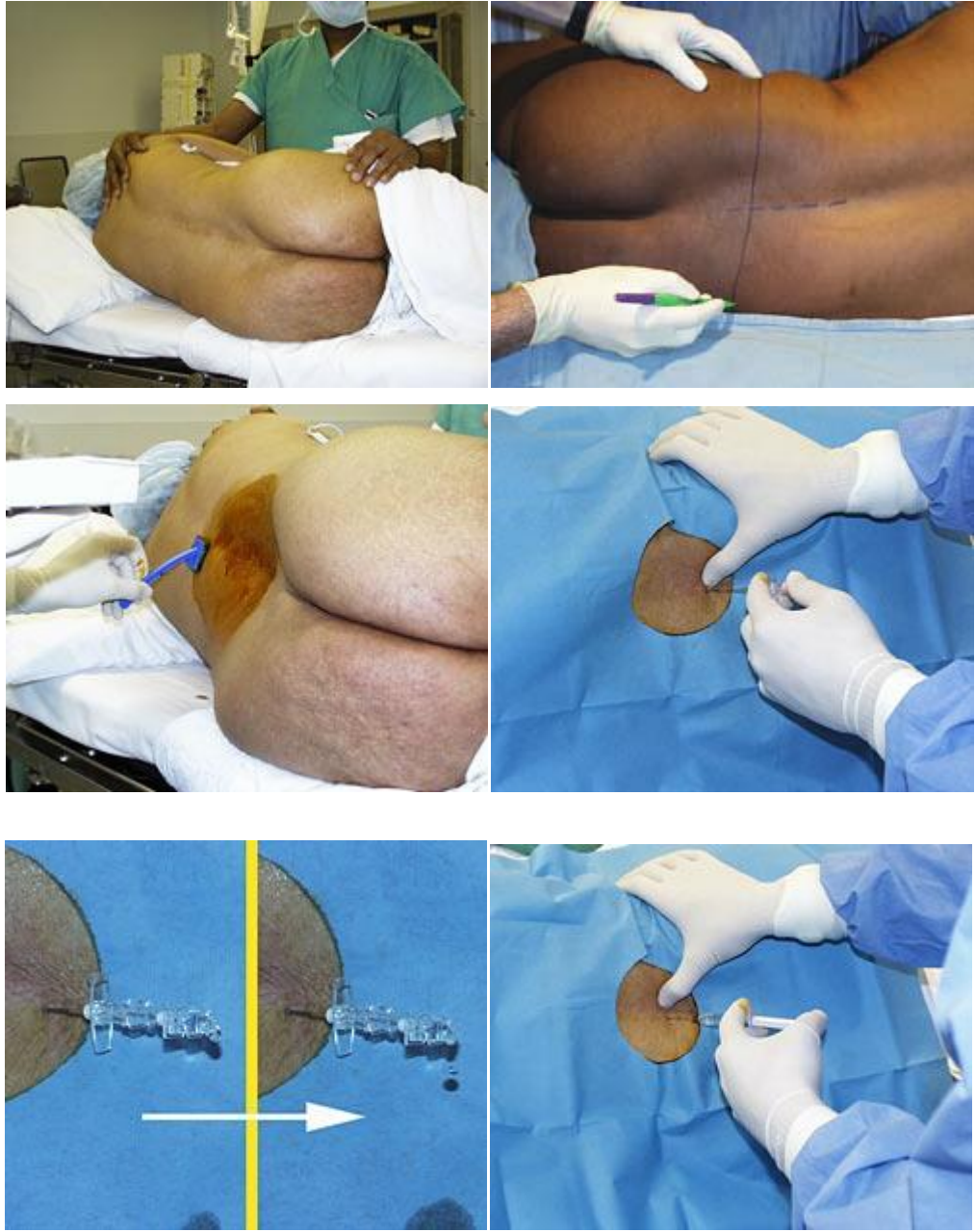
Nörolojik hasarlar: Son derece nadir görülürler. Spinal anestezi sonrası meydana gelen sekellerin spinal anesteziye bağlanabilmesi için önceden hastanın nörolojik muayenesinin yapılmış olması gerekir.

Geçici nörolojik semptomlar spinal bloğun çözülmesinden sonra oluşan ve birkaç günde spontan olarak kaybolan, duyuşal ve motor defisit olmadan bacaklara yayılan bel ağrısı ile karakterizedir. Bu sendromun görülme sıklığı;günübirlik cerrahide,litotomi pozisyonunda yapılan ameliyatlarda, lidokain kullanılan hastalarda yüksektir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir (81-84).

Ciddi ve kalıcı nörolojik hasar son derece nadir olup iskemi, direkt travma veya kimyasal maddelerden kaynaklanabilir. Bazen enjeksiyon sırasında bir sinir kökü veya spinal kordun kendisi travmatize olabilir. Bu durumda hastada parestezi olur. İşlem sırasında parestezi olursa iğne geri çekilmelidir (81).

Kauda ekuina sendromu sinir köklerinin hasarı sonucu belde ve alt ekstremitede ağrı, dermatomal dağılım göstermeyen uyuşukluk, mesane-barsak disfonksiyonu ve cinsel fonksiyon bozukluğu gelişir. Bu hastalar dikkatli nörolojik muayene ve ilgili bölgenin manyetik rezonans görüntülemesi ile değerlendirilir. Hasarın araknoidite ilerlememesi için kortikosteroidler ve anti-enflamatuar ilaçlar verilir (81,82).

Subaraknoid boşluğun enfeksiyonu kullanılan araç ve gereçlerin, enjekte edilen solüsyonların kontaminasyonu ile ya da organizmaların ciltten subaraknoid boşluğa taşınması ile oluşabilir. Araknoidit enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz olabilir. Epidural apse, travmatik işlemler, lokal anestezipler, deterjanlar, antiseptikler, kontrast maddeler, propilen glikol gibi maddelerden kaynaklanabilir. Klinik olarak ağrı, nörolojik semptomlar ve radyolojik olarak da sinir köklerinin yumaklaşması görülür (81,82).



Şekil 1: Spinal Anestezi Tekniği

Spinal ve epidural hematoma: Epidural venlerin iğne ya da kateterle zedelenmesi sonucu çoğunlukla benign ve kendini sınırlayan kanamalar olur. Klinik olarak önemli spinal hematoma özellikle kanama ve pıhtılaşma bozuklukları olan hastalarda görülür. Semptomlar; bel ve bacak ağrısı, uyusukluk, motor güçsüzlük ve/veya sfinkter fonksiyon bozukluğudur. Hastaların büyük bir kısmında 8-12 saat içinde cerrahi dekompresyon ile nörolojik iyileşme sağlanır (82).

Solunumsal etkiler: Yüksek veya total spinal anestezide karın ve göğüs duvarı kaslarının paralizisi ve solunum merkezlerinin kanlanması bozulması sonucu ortaya çıkabilir. Bu durumda hastaya oksijen desteği verilmeli, gerekirse hasta entübe edilip mekanik ventilasyona geçilmelidir (81,82).

Bulantı ve kusma: Serebral hipoksi, hipotansiyon, cerrahi sırasında organ çekilmesi ve hipertansiyona bağlı olarak gelişebilir. Nedeni saptanmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır (81,86).

İdrar retansiyonu: Spinal anestezide S₂₋₄ sinir köklerinin bloke edilmesi ile mesane tonusu azalır ve refleksler baskılanır. Spinal bloğun çözülmesiyle de normale döner. Böylece kalıcı bir hasar olmadan, diğer nedenlere bağlı olarak idrar retansiyonu gelişebilir; bunlar arasında bol sıvı verilmesi, ağrının miksiyonu güçlestirmesi, opioidlerin kullanılması sayılabilir. İdrar retansiyonu gelişmesi halinde mesane kateterizasyonu yapılmalıdır (81,82).

Enfeksiyon: Modern sterilizasyon yöntemleri ve tek kullanımlık malzemelerin kullanılması, asepsi antisepsi koşullarına uygun işlem yapılması ile enfeksiyon görülmesi son derece nadirdir (81).

2.3.2. Epidural Anestezi

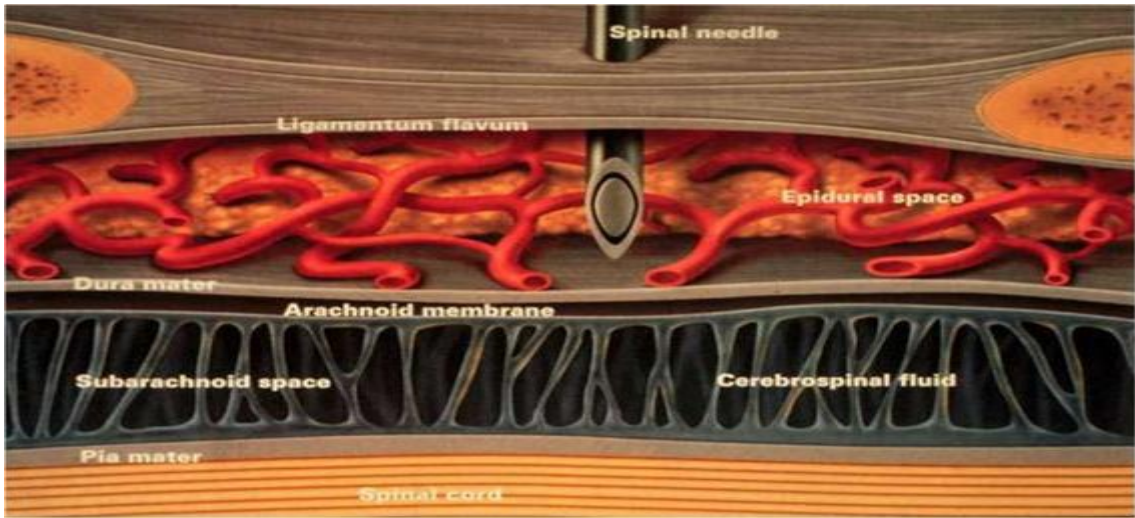
Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetize edilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir. Başlıca duyuusal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler.

Anestezik solüsyonun verilme yerine göre torakal, lumbal veya kaudal epidural bloktan söz edilebilir. Ancak klinik uygulamada, epidural anestezi dendiğinde lumbal epidural anestezi anlaşılmaktadır.

Vertebra cisminin arka yüzü, intervertebral diskler, vertebra arkusları ve bunları birleştiren bağlar spinal kanalı meydana getirirler. Spinal kanal, medulla spinalis ve onu örten zarları içerir. Vertebral kolonun içerisinde spinal kordun etrafını saran meninksler ve venöz sinüs pleksusları bulunmaktadır. Meninksler içten dışa piamater, araknoidmater, duramater olmak üzere 3 katmandan oluşur. Piamater spinal korda sıkıca yapışmıştır. BOS piamater ile araknoidmater arasında bulunur. Spinal subdural aralık klinik olarak önemsiz olup duramater ile araknoidmater arasına sınırları iyi

belirlenemeyen bir boşluktur. Epidural aralık ise duramater ile lig. flavum arasında yağ dokusu ve venöz pleksusları ihtiva eden sınırları belirgin bir boşluktur.

Orta hattan girildiğinde epidural aralığa ulaşmak için iğnenin geçtiği dokular sırasıyla; cilt, ciltaltı, lig. supraspinale, lig. interspinale ve lig. flavumdur. Bu ligamentler lomber aralıkta daha kalındır. Epidural aralıktan sonra duramater yer alır. Bu da geçildiğinde subaraknoid aralığa ulaşılmaktadır (92,93) (Şekil 2).

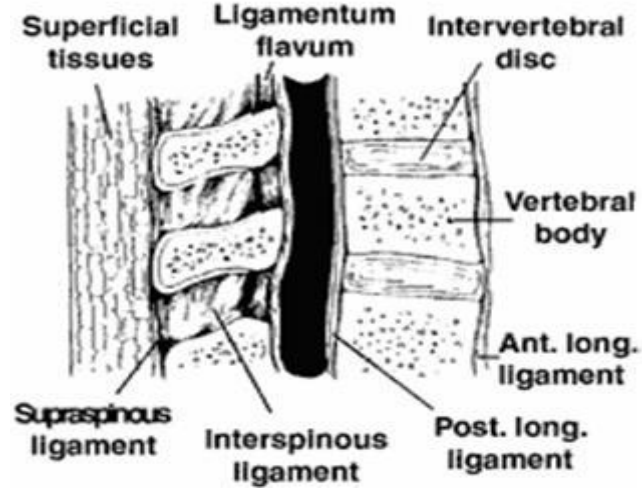


Şekil 2: Epidural Aralıktaki Yapılar

Epidural aralık, dural kılıf uzantılarını çevreleyen potansiyel bir boşluk olup, dura ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Önde, vertebra cisimlerinin arka yüzeyini kaplayan posterior longitudinal ligament ve diskler, arkada laminaların ön yüzü, onları örten ligamentler ve lig. flavum ile yanlarda ise pedikül ve intervertebral foramenlerle sınırlandırılmıştır. Ligamentler vertebral kolonu bir arada tutar ve medulla spinalisi korurlar. Ponksiyon yapılırken bu ligamentlerin oluşturduğu farklı dirençler, epidural aralığın lokalizasyonu yönünden çok önemlidir (92-94) (Şekil 3).

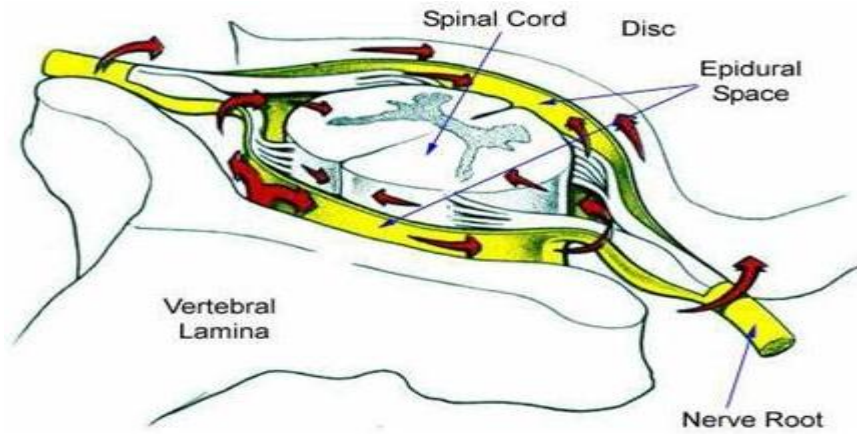
Epidural aralığın üst sınırını foramen magnum hizasında periostla kaynaşan dura, alt sınırını ise sakrokoksigeal membran oluşturur. Yukarıda intrakraniyal boşlukla devamlılığı yoktur. Bu nedenle epidural aralığa verilen solüsyon C₁'den yukarı çıkamaz. Epidural boşluk önde en dar olup, intervertebral foramen bölgesinde genişler. En geniş olarak arkada bulunur ve buradaki genişliği bölgelere göre değişir. Servikal

bölgede 1,0-1,5 mm; üst torasik bölgede 2,5-3 mm; alt torasik bölgede 4,0-5,0 mm ve en geniş olmak üzere lumbar bölgede 5,0-6,0 mm genişliğindedir (93-96).



Şekil 3: Sagittal Planda Vertabral Kolonun Ligamentleri

Epidural boşluğun hemen yanında dural “cuft” larla karşılaşılır. Boşluk intervertebral foramenler yoluyla paravertebral alanla ilişkidir. Bu bölgedeki ince dura, lokal anestezi maddelerinin serebrospinal sıvıya erişimine izin verir ve epidural anestezi için bir temel oluşturur (92,93).



Şekil 4: Epidural Mesafede Lokal Anesteziğin Horizontal Yayılımı

Böylece, epidural anestezide lokal anestezi maddeler nöral dokulara doğrudan enjekte edilmez, enjeksiyon noktasından diffüzyonu gerektirir. Bu nedenle enjekte edilen ilaç miktarı, her spinal segment için spinal anestezide olduğundan daha fazladır (73,74) (Şekil 4).

Epidural anestezi, spinal anesteziye göre hastanın hemodinamisinde daha az ve yavaş değişikliğe yol açar, daha az motor blok oluşturur. Motor bloğun az olması hastaların postoperatif erken mobilizasyonu açısından avantaj teşkil etmektedir. Ayrıca epidural anestezide uygulanan kateterden ameliyatın uzaması durumunda ek doz lokal anestezi yapılabileceği gibi, postoperatif analjezi de sağlanır.

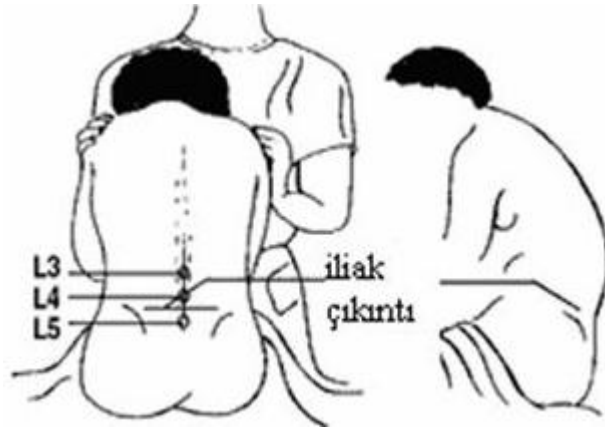
2.3.2.a. Epidural Anestezi Tekniği

Yan pozisyon (lateral dekubitus) en fazla tercih edilen pozisyonudur. Hasta sağ veya sol yanına yatarak dizlerini midesine doğru çeker, baş küçük bir yastığın üstünde fleksiyonda tutulur, üstteki kol göğüs üzerinde uzanırken altta kalan kol vücutla dik bir açı yapacak şekilde başın altına konur. Omurga spinöz çıkıntıları masaya paralel konumda olmalı ve intervertebral aralıkların açılabilmesi için sırt fleksiyona getirilmelidir. Eğer hastayı bu pozisyonda tutmak için bir yardımcı yoksa o zaman, hastadan iki eli ile bacaklarını veya boynunu kavraması istenerek pozisyonun sabit kalması sağlanır (Şekil 5).

Oturur pozisyonda hasta, masanın kenarında bacaklar masadan aşağı sarkıtılmış, ayaklarının altına bir tabure konmuş, çene sternuma değecek şekilde baş fleksiyona getirilmiş ve kollar üst karın bölgesinde birbirine sarılmış olarak oturtulur. Bir yardımcı hastanın masadan düşmesini önlemek ve pozisyonunun korunmasını sağlamak üzere hastanın yanında durmalıdır (Şekil 6).



Şekil 5: Lateral Pozisyon



Şekil 6: Oturur Pozisyon

Bölge aseptik olarak temizlenir ve örtülür. Seçilen intervertebral aralıkta enjeksiyon noktasında cilt, cilt altı ve lig. interspinale içine kadar olan alanda 3-5 mL lokal anesteziyle lokal anestezi sağlanır.

Epidural iğnenin (16-18 G) kolayca geçebileceği bir yol açmak amacıyla ucu kapalı yol gösterici kalın bir iğne tercih edilerek (18 G) bir yol oluşturulur. Epidural iğne baş kısmında baş parmak mandrene hafif bir bası yapacak ve iğne gövdesi işaret

parmağı ile orta parmak arasında olacak şekilde tutularak yol göstericinin açtığı yoldan lig. interspinaleye kadar (3-4 cm) ilerletilir. İğnenin ilerletilmesi ve kademelerin geçilmesi sırasında istem dışı ani bir ilerlemeyi önlemek amacı ile yüzük parmağı ve küçük parmak hastanın sırtına temas ettirilerek iğnenin kontrol edilmesi sağlanır.

İğnenin epidural aralığa girdiği, epidural aralıktaki negatif basıncın saptanmasına dayanan negatif basınç yöntemi veya iğnenin lig. flavumu geçip epidural aralığa girmesi ile ortaya çıkan direnç kaybı yöntemi kullanılarak saptanır.

Epidural aralığa girildikten sonra en azından dört düzlemde iğne her seferinde 90 derecelik bir açıyla döndürülerek dikkatli bir aspirasyon testi yapılır. Eğer spinal sıvı veya kan gözlenmiyorsa uygulamaya devam edilir. Eğer kan saptanırsa, girişim bir üst veya bir alt aralıktan tekrarlanabilir.

Eğer spinal sıvı saptanırsa, anesteziist spinal blok uygulayabilir, girişimi tekrarlayabilir veya genel anesteziye geçebilir. Böyle bir durumda girişimin aynı aralık veya başka bir aralıktan tekrarlanması halinde lokal anesteziik solüsyon durada oluşan delikten subaraknoid aralığa geçerek total veya yüksek spinal blok oluşturabilir.

Epidural iğne ile dura delinecek olursa spinal sıvı drenajının son derece hızlı olduğu görülür. Epidural iğnenin yerleştirilmesi ve test dozunun uygulanmasından sonra bir kaç damla sıvının iğneden geri gelmesi halinde duranın delinmiş olabileceğinden şüphelenilmelidir. Bu durumda anesteziist koluna damlayan sıvının ısını değerlendirerek iğnenin yerini belirleyebilir. Eğer sıvı ılık ise (spinal sıvı) iğnenin subaraknoid aralıkta, soğuk ise (lokal anesteziik solüsyon) epidural aralıkta olduğu düşünülmelidir.

Kan ya da spinal sıvı gelmediği saptandıktan sonra rebound testi uygulanabilir. Bu testte, 3 mL'lik bir enjektör içine 1-1,5 mL hava aspire edilir. Daha sonra enjektör iğneye tespit edilerek hava hızla epidural aralığa verilir ve piston serbest bırakılır. Bu durumda: Eğer iğne epidural aralıkta ise enjektörde bir geri dolma gözlenmez. Eğer iğne epidural aralıkta değil bir ligament içinde ise 0,5-1 mL'lik bir geri doluş gözlenir.

Bu aşamada, test dozu olarak 2 mL lokal anesteziik epidural aralığa verilir. Normalde, epidural aralığa uygulanan 2 mL'lik test dozu ile hiç bir bölgede analjezi oluşmaz. Ancak girişimin yapıldığı aralıktaki sinire yayılan çok küçük bir alanda hipostezi veya anestezi görülebilir. Kan basıncı, nabız ve duyuusal fonksiyon etkilenmez. Eğer bu dozla yaygın bir anestezi, kan basıncı ve nabızda değişiklik,

duyusal ve motor fonksiyonda etkilenme saptanır ise duranın delindiği, lokal anesteziik solüsyonun subaraknoid aralığa geçerek spinal blok oluşturduğu anlaşılır.

Test dozu uygulamasını takiben duranın intakt olduğu anlaşıldıktan sonra aspirasyon testi tekrarlanır ve 10-20 mL lokal anesteziik solüsyon içeren enjektör iğneye tespit edilerek istenilen doz enjekte edilir. Maksimum volüm 20 mL olmalı, enjeksiyon 1 mL/sn hızla yapılmalıdır.

İğnenin çıkarılmasından sonra hasta sırt üstü veya lokal anesteziik solüsyonun yayılabileceği uygun bir pozisyona getirilir (73,82,97).

2.3.2.b. Epidural Anestezi Endikasyonları

Alt karın, pelvik, perineal ve alt ekstremitte ameliyatları sırası ve sonrasında ağrı giderilmesi, genel ve spinal anestezinin kontrendike olduğu durumlar, özellikle abdominal ve torasik girişimlerde cerrahiye bağlı nöroendokrin yanıtın bloke edilmesi gereken durumlar, ağrısız eylem ve vajinal doğum, sezaryen operasyonu için anestezi, postoperatif ağrı kontrolü, medikal tedaviye yanıtsız kronik ağrılarda kateter yerleştirilerek devamlı epidural anestezi ile uzun süreli analjezi ve periferik damar hastalıklarında ve alt ekstremitelerde trombozla görülen spazmları çözmek için geçici sempatik sistem blokajı başlıca endikasyonlarını oluşturur.

2.3.2.c. Epidural Anestezi Kontrendikasyonları

Sistemik ve lokal enfeksiyonlar, akut kanama, hipovolemik şok, kanama diyatezi veya antikoagölan tedavi, santral sinir sistemi hastalıkları, lokal anesteziik maddeye duyarlılık, hastanın yöntemi istememesi epidural anestezinin kesin kontrendikasyonlarıdır. Rölatif kontrendikasyonlarını ise vertebral kolon deformitesi, artrit, osteoporoz, santral veya periferik nörolojik hastalık, geçirilmiş laminektomi operasyonları, intestinal obstrüksiyon, mini doz heparin, aspirin veya diğer antiplatelet ilaçlar, kesin kardiyak patoloji, aort stenozu, konjestif kalp yetmezliği, süresi belirsiz ve acil cerrahi, kooperasyon kurulamaması, psikoz veya demans oluşturur.

2.3.2.d. Epidural Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

1. Enjeksiyonun yeri tutulan segment sayısını belirler.
2. Solüsyonun volümü arttıkça tutulan segment sayısı artar.
3. İlacın yoğunluğu ne kadar fazla ise o kadar geniş alan etkilenir. Motor blok gelişmesi konsantrasyonla doğru orantılıdır.
4. Enjeksiyonun hızı ile yayılım genişliği doğru etki süresi ise ters orantılıdır.
5. Hastanın pozisyonu ile yayılım değiştirilebilir.
6. Yaş, gebelik ve intraabdominal kitleler, arterioskleroz, tıkaçıcı damar hastalıklarında yayılım ve etki artar. Dehidratasyon, şok, kaşeksi gibi durumlarda ise yayılım azalır etki geç başlar.

2.3.3. Motor ve Duyusal Blok Seviyesinin Değerlendirilmesi

Seviyesi en yüksek olan sempatik bloktur. Sempatik bloğun iki segment altında duyusal blok, duyusal bloğun iki segment altında ise motor blok gelişir. Rejyonal anestezide duyusal blok pin prick testi ile motor blok seviyesi Bromage skalası ile tespit edilir (Tablo 7, Tablo 8).

Tablo 7: Bromage Skalası

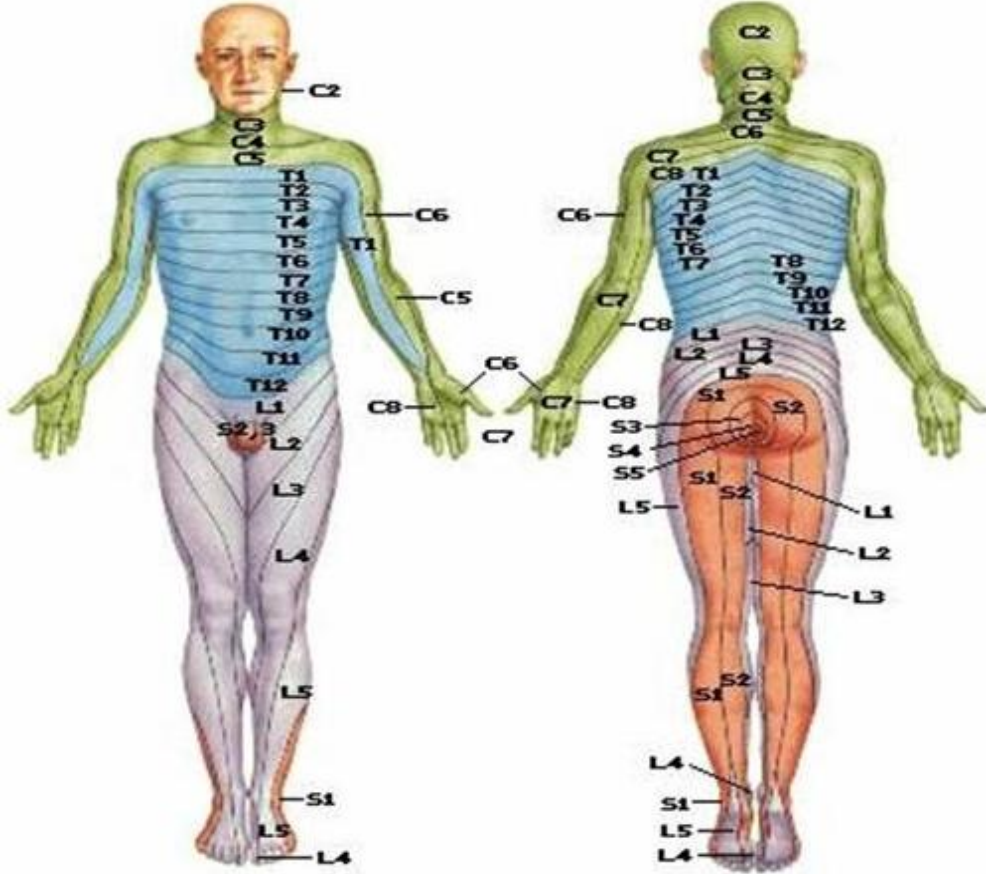
0	Bacak rahat kaldırılabilir, hareket iyi, motor blok yok
1	Kalça oynamıyor, ayak ve diz eklemi oynuyor
2	Sadece ayak bileği oynuyor, diz oynamıyor
3	Alt ekstremitelerde hiç oynamıyor, tam motor blok var

Tablo 8: Pinprick testi skalası

Seviye	Lokalizasyon
T ₁ -T ₂	El iç yüzü
T ₃	Aksilla apeksi
T ₄	Meme başı
T ₆ -T ₇	Ksifoid
T ₁₀	Göbek
L ₁	İnguinal

2.3.4. Dermatomlar

Vertebral kolonu terk eden spinal sinirler, deride belirli bir yayılım göstererek dermatomları oluştururlar (Şekil 7). Epidural anestezi bölgesel anestezi sağlamakla birlikte etkileri tüm sistemleri etkilemektedir. Spinal ve epidural anestezinin insan fizyolojisinde meydana getirdiği değişikliklerin en önemli nedeni sempatik paralizidir. Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C₈-L₂ segmentleri arasında bulunurlar. Parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde bulunurlar (S₂-S₄).



Şekil 7: Dermatomlar

Epidural ve spinal anestezi gibi bölgesel yöntemlerin çoğunda, anestezi düzeyinin belirlenmesi, komplikasyonların değerlendirilebilmesi için dermatomların bilinmesi önemlidir. Belirli bazı dermatomlar şu şekilde belirtilebilir:

- C₈ dermatomu: el küçük parmak
- T₁-T₂ dermatomu: kol ve ön kolun iç yüzü
- T₃ dermatomu: aksillanın apeksi
- T₄ dermatomu: meme başı hizası
- T₆-T₇ dermatomu: ksifoid hizası
- T₁₀ dermatomu: göbek hizası
- L₁ dermatomu: inguinal bölge
- L₁-L₄ dermatomu: perine

Meme başları üzerinde kalan cilt bölgesi T₁₋₂ ile birlikte C₃₋₄ 'ten de innerve olduğu için T₁₋₂ bloke olsa bile ciltte duyu kaybı olmaz. Bu nedenle T₄ üzerinde anestezi düzeyi tayini ve kardiyoakseleratör liflerin etkilenip etkilenmediğini anlamak için kol ve önkol iç kısmında cilt duyusu araştırılmalıdır (73,91).

2.4. Lokal Anestezikler

Bölgesel anestezi; vücudun belirli bölgesinde, sinir iletiminin geçici olarak durdurulması demektir. Lokal anestezikler ise uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir (98).

Lokal anestezikler, anestezi ve analjezinin yoğunluğunu arttırmak, etki süresini uzatmak veya başlangıç hızını arttırmak için kombine edilebilir ve diğer adjuvan medikasyonlarla birlikte kullanılabilir. Kimyasal yapı bu ilaçların metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunu belirler (99).

2.4.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması

Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir.

Lokal anestezipler sinir lifleri ve diğer uyarılabilir hücrelerde, aksiyon potansiyelinin yükseliş hızını yani depolarizasyon hızını yavaşlatırlar, aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltırlar veya ortadan kaldırırlar, santral sinir sisteminde ekstitasyon eşiğini azaltırlar, impuls iletim hızını düşürürler ve iletimi tam bloke ederler.

Sinir membranını stabilize ederek uyarılmasına engel olur. Zardaki fosfolipidlerle birleşerek Na^+ , K^+ ve Ca^{++} iyonlarının zardan geçişlerini engelledikleri, protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptıkları genişlemeyi önledikleri veya sodyum reseptörleri ile birleşerek ya da membranın hidrokarbon bölgesine giderek, sodyum kanallarını tıkamaları sonucu membranı stabilize ettikleri ileri sürülmektedir (92).

Her tip sinir lifi lokal anesteziplerden etkilenir. Ancak bu etki, ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük lokal anestezi yoğunluklarında görülür (92).

2.4.2. Lokal Anesteziplerin Farmakokinetiği

Lokal anesteziplerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini etkileyen faktörler; doz, enjeksiyonun yeri (bloğun tipi), ilacın pH'sı, yağda erirliğı ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile ajanın fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleridir. Yağda erirliğı yüksek olan lokal anestezipler daha potenttir. Lokal anestezi ilaç, sistemik olarak emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (99,100).

Ester grubu anestezipler, plazma kolinesterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise vücutta yaygın olarak dağılırlar (99,100).

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anestezipler, plazma kolinesterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anestezipler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler. Amid grubunun metabolizması iki yönden önemlidir; metabolizması sonucu ortaya çıkan anilin deriveleri methemoglobinemiye yol açabilirler. İkinci olarak,

karaciğer hastalıklarında amid grubu ile yüksek plazma düzeylerine bağlı olarak toksisite artışı görülebilir (99,100).

2.4.3. Lokal Anesteziklere Bağlı Sistemik Reaksiyonlar

Sistemik etkiler daha çok kardiyovasküler sistemde ve merkezi sinir sisteminde görülür. Lokal anesteziklere karşı gelişen reaksiyonların ancak % 1'i aşırı duyarlılığa bağlı olup ilacın dozu önemli değildir. Daha çok ester grubuna karşı gelişir. Alerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar ve yaygın anjionörotik ödem, ürtiker, hipotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı, bulantı ve kusma ile kendini gösterebilir (100).

Lokal anesteziklere karşı gelişen reaksiyonların % 99'u ise yüksek kan düzeyine bağlı olan toksik reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar, ilacın yanlılıkla damar içine verilmesi, damardan zengin bölgelerde uygulanan sinir blokları sonrası, inflamasyonlu bölgelere uygulandığında emilimin hızlı olması sonucu tirotoksikoz, karaciğer yetersizliği, hipoproteinemi ve şiddetli anemi gibi detoksifikasyon mekanizmasının bozulduğu durumlarda ortaya çıkar (100).

Lokal anestezikler lipofilik özelliklerden dolayı kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiklerinden, dolaşımdaki miktarlarının yükselmesine karşı beyin çok duyarlıdır. İlk olarak dilde ve ağız etrafında uyuşma, baş dönmesi, uyuklama, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme, kas seğirmeleri ve konvülsiyon ortaya çıkar. En sonunda da apne, kardiyovasküller kollaps ve koma gelişir (100).

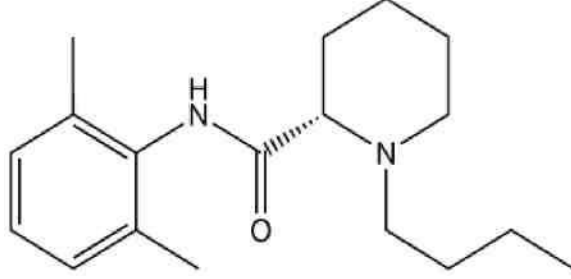
Sistemik toksik reaksiyonlara ait belirtiler ya ilacın verilmesini izleyen saniyeler içinde (erken reaksiyon) ya da 5-30 dk sonra gelişen geç reaksiyonlar şeklindedir. Geç reaksiyonda, önce merkezi sinir sistemine ait kortikal belirtiler daha sonra da kardiyovasküler kollaps belirtileri ortaya çıkar (100).

2.5. Levobupivakain

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin saf S(-) enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda lokal anesteziktir. Kimyasal adı (S)-1-butyl-N-(2, 6- dimetylphenyl) piperidine-carboxamide'dir.

Molekül formülü: C₁₈H₂₈N₂O.HCl.

Kimyasal yapı formülü Şekil 8’da görülmektedir. Fizikokimyasal özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.



Şekil 8: Levobupivakain’in Açık Kimyasal Formülü

2.5.1. Farmakokinetik Özellikleri

Solüsyonun pH’sı 4,0-6,5 olup, moleküler ağırlığı 324,9’dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir. % 0,5 veya % 0,75’lik konsantrasyonlarından 15 mL levobupivakainin epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,582 ve 0,8-1 µg/mL olup, bu konsantrasyonlara 0,37 ve 0,29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir (101-103).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 97). Dağılım volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2,06 saattir (101).

2.5.2. Farmakodinamik Özellikleri

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duysal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin

bupivakainden daha uzun süreli duyuşal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (103,104).

Tablo 9: Levobupivakainin fizikokimyasal özellikleri

ÖZELLİKLER	LEVOBUPİVAKAİN
Moleküler ağırlık	324,9
pKa	8,0
pH (plain solüsyon)	4- 6,5
Lipid znrlğ	30
Partisyon katsayısı	27,5
Proteine bağlanma	% 97
Etki süresi	4- 12 saat
Maksimum tek doz (plain)	2 mg/kg
Günlük maksimum doz	150 mg/kg
Atılım Őekli	% 71 idrar, % 24 gaita
Dağılım volümü	66,9 L
Yarılanma mr	1,42 saat
Klirens	39,06 ± 13,29
Veriliş yolu	Epidural, spinal, sinir bloğu, lokal infiltrasyon
Klinik çalışmalarda dozu	10-30 mL % 0,25, % 0,5, % 0,75
Endikasyonları	Cerrahi esnasında major ve minör sinir bloğu, postoperatif ağrı tedavisi, obstetrik
Yan etkileri	İntraoperatif hipotansiyon

2.5.3. Anestezik Etki

Levobupivakainin anestezik etkisi bupivakaine benzer. Hayvan çalışmalarında, levobupivakain ve bupivakain için duyuşal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de (104,105), klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine

kıyasla daha uzun süreli bir duyuşal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda daha fazla vazokonstrüktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (106).

Levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup letal dozu bupivakainden 1,3-1,6 kat daha yüksektir (105).

2.5.4. Metabolizması

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3-hidroksi levobupivakain, glukuronik asid ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyonu uzar (102,104).

2.5.5. Etki Mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (102,104).

2.5.6. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. (107).

2.5.7. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, santral sinir sistemi toksisitesi riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir (107,108). Hayvan çalışmalarında konvülsiyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (107,109).

2.5.8. Vazoaktivite

Levobupivakainin vazokonstrüktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyuşal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksisitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (8).

2.5.9. Terapötik Kullanımı

Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde etki başlangıcı 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziiktir. Etki süresi doza bağımlıdır ve anesteziik tekniklere göre farklılık gösterir (8).

Epidural, periferik sinir bloğu, lokal infiltrasyon ve peribulbar yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anesteziik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir (8,105).

Levobupivakain duyuşal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakainin epidural yoldan verilışinden sonra duyuşal blok zamanı % 0,75 konsantrasyonda (112,2 ile 202,5 mg) 8-9 saat, % 0,5 konsantrasyonda (150 mg) 7,5 saat iken, % 0,25 konsantrasyonda (75 mg) 6 saattir (110). 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duyuşal blok zamanı 6,5 saattir. % 0,5'lik levobupivakainin (2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra duyuşal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakain epidural yoldan verildiğinde duyuşal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez (8,105,111).

2.5.10. Ağrı Tedavisinde Kullanımı

Doğum analjezisi için epidural yoldan verilen % 0,25'lik konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin benzer şekilde analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir (112). Postoperatif ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır.

2.5.11. Dozaj ve VeriliŖi

Levobupivakain için endikasyonlar, eriŖkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon Ŗeklinde veriliŖ yollarını içerir (105). Çocuklarda, levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir (110). Obstetrik hastalarda, sezaryen ameliyatlarında maksimum % 0,5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılabilir (113).

YetiŖkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliŖ için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için epiduralden maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi için 5-12,5 mg/saat verilmelidir (8,112). YetiŖkinlerde postoperatif ağrı tedavisi için doz 18,75 mg/saat'i geçmemelidir. İlioinguinal/ iliohipogastrik blok yapılacak çocuklar için maksimum doz 1,25 mg/kg dır (8,112).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Fakülte Etik Kurulu izni alınarak rejyonel anestezi altında ameliyatı planlanan, ASA II-III grubundan diyabetik 34 hastada gerçekleştirildi. Çalışmaya alınacak hastalarla önceden görüşülerek, çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatıldı, yazılı onayları alındı. Otuz dört olgu uygulanan rejyonel anestezi tekniğine göre; spinal grubu (Grup S) ve epidural grubu (Grup E) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Koroner arter hastalığı hikayesi, atriyal fibrilasyon, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, hipertiroidi veya hipotiroidi, anemi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, orta-ciddi kapak hastalığı ya da rejyonel anesteziye kontrendikasyon bulunması dışlama kriterlerini oluşturdu.

3.1. Otonom Nöropati Testleri

Hastalara operasyon öncesi herhangi bir gün dinlenim kalp hızı, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı, derin solumaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, izometrik egzersize diyastolik kan basıncı yanıtı ve QTC analizini içeren otonom nöropati testleri ile 24 saat süreli holter monitörizasyonu yapıldı. Holter monitörizasyonu ELA marka (Spider View) holter cihazı ile sağlandı. Dinlenim kalp hızı, derin solumaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, QTC analizleri için Schiller AT-2 plus marka EKG cihazı kullanıldı. Operasyon günü derlenme odasında hastalara tekrar holter cihazı takılıp kayda başlandı.

3.2. Premedikasyon ve Prehidrasyon

Tüm olgular ameliyattan önceki gece saat 24.00'den itibaren aç bırakıldı. Olgulara premedikasyon uygulanmadı. Derlenme odasına alınan olgulara, el dorsalinden 20 Gauge iv kateter takıldıktan sonra 10-15 mL/kg dengeli elektrolit solüsyonuyla prehidrasyon yapıldı. Daha sonra 2 mL/kg dozunda dengeli elektrolit solüsyonuyla devam edildi.

3.3. Spinal ve Epidural Anestezi Uygulama ve Değerlendirilmesi

Hastalar genellikle oturur pozisyona alındı. Ponksiyon bölgesi dezenfekte edilip, steril delikli kompres ile örtüldü. Grup E'deki hastalara lokal anestezi amacıyla % 2 lidokain 2 mL (40 mg) L₃-L₄ aralığından cilt-cilt altına uygulandı. Tuohy iğneli Braun Perifix 18 G disposable kit kullanarak direnç kaybı yöntemiyle L₃-L₄ aralığından epidural alana girildi, aspire edilip kan veya BOS gelmediğinden emin olunduktan sonra % 0.5'lik levobupivakain (Chirocaine flakon % 0,5 10 mL enjektabl solüsyon, Abbott, USA) 15 mL çekilerek tek doz epidural anestezi uygulandı. Grup S'deki hastalara % 0.5'lik levobupivakain (Chirocaine flakon % 0,5 10 mL enjektabl solüsyon, Abbott, USA) 3 mL çekilerek 25G Quincke iğne ile spinal anestezi uygulandı.

Girişim yeri steril şartlarda örtülerek hasta sırtüstü pozisyona getirildi. Hastaya yüz maskesi ile 2-3 L/dk'dan nazal oksijen vermeye başlandı. 1 dakika sonra ve 5 dakika aralıklarla duyuşal bloğun seviyesi pinprick testiyle kontrol edildi (Tablo 8). Motor bloğun derecesi ise Bromage skoru kullanılarak saptandı (Tablo 7). Duyuşal bloğun en üst seviyesi, motor bloğun derecesi, duyuşal ve motor blok başlama süreleri, iki segment gerileme süresi, total duyuşal ve motor blok süreleri ile bulantı-kusma, hipotansiyon, bradikardi gibi yan etkiler kaydedildi.

3.4. Hemodinamik Takip

Tüm hastalar derlenme odasına alınır alınmaz sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızı (KH) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) verilerinin ilk değerleri Nihon Kohden (BSM-2353K) marka monitör ile ölçülerek kontrol değerleri olarak kaydedildi. Hemodinamik veriler spinal veya epidural anestezi için ilaç uygulandıktan sonra 1., 3., 5. dakikada SKB, DKB, OKB, KH ve SpO₂ kaydedilip, operasyon sonuna kadar 5 dakika aralıklarla aynı monitörle değerler ölçüldü. Operasyon esnasında SKB değeri kontrol değerine göre % 30'dan fazla azaldı veya SKB < 90 mmHg ise efedrin 5-10 mg iv, kalp hızı < 50 atım/dk ise atropin 0,5 mg iv uygulandı.

3.5. Biyokimyasal Analiz

Operasyon öncesi hastaların açlık kan şekeri, HbA1c ile spot idrarda mikroalbumin ve kreatinin tayini yapıldı. HbA1c ölçümü ARKRAY (Adams A_{1C} HA-8160) marka hemoglobin otoanalizöründe HPLC yöntemi ile yapıldı. Mikroalbumin analizi Chemiluminisans Immunassay metodu kullanılarak Immulite 2000 hormon analizöründe gerçekleştirildi. İdrarda kreatinin ve açlık kan şekeri tayinleri Olympus AU 2700 otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile yapıldı. Operasyon süresince hastaların kan şekerleri 1 saat ara ile kontrol edilip Portland Protokolüne uyularak kan şekerleri 100-180 mg/dL arasında tutuldu.

3.6. KHD'nin Ölçülmesi

Yüksek rezolüsyonlu ELA marka (Spider View) holter cihazı ile operasyon öncesi herhangi birgün 24 saat ve operasyon günü 24 saat süreli kayıt alınarak uzun dönem KHD spektral analizi yapıldı. Analizler yapılırken her hasta için, total anestezi süresi boyunca elde edilen kayıtlar 24 saatlik veriden ayrıldı. Anestezi uygulamasının etkilerini incelemek amacı ile KHD bu ayrılan verilerde değerlendirildi. Hastaların preoperatif KHD analizi, anestezi uygulamasının başlangıç ve bitiş zamanları dikkate alınmak kaydıyla, aynı zaman dilimlerinde elde edilen kayıtların operasyon öncesi kaydedilen 24 saatlik kayıtlardan ayrılması ile değerlendirildi. Bu kayıtlardan aritmi analizi yapıldı ve

1. Zaman Uzayı Parametreleri: Mean HR, Mean RR, ASDNN, SDNN, RMSSD
2. Frekans uzayı parametreleri: Toplam güç LF,VLF, HF, LF/HF hesaplandı.

Aritmi analizi için anestezi süresince ve aynı periyoda denk gelen preoperatif dönemde elde edilen kayıtlar tek tek incelenerek total ventriküler ekstra vuru (VEV) sayısı, saatlik değeri, couplet, triplet VEV olup olmadığı değerlendirildi. VEV'lar unifokal ya da multifokal olması yönünden araştırıldı.

3.7. İstatistik Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 15.0 programı ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, sayı ya da yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin

değerlendirilmesinde Kikare testi, devamlı değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-test, hemodinamik verilerin ve KHD verilerinin kontrol değerleriyle karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi; $p > 0,05$ anlamsız, $p < 0,05$ anlamlı, $p < 0,001$ çok anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 34 hasta dahil edildi. Grup S’de 19, Grup E’de 15 hasta vardı. Yaş, cinsiyet, diyabet ve operasyon süreleri ile preoperatif HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyleri her iki grupta benzer bulundu. Grupların demografik özellikleri ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 10’da gösterildi.

Tablo 10: Hastaların Demografik Özellikleri

	Grup S (n=19)	Grup E (n=15)	p değeri
Yaş (yıl)	62.6±9.4	59.7±9.7	0.386
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	13/6	8/7	0.369
DM Süresi (yıl)	8.1±6.8	6.6±6.7	0.525
HbA1c (%)	6.5±1.5	7.6±2.4	0.098
Mikroalbuminüri (µg/mg kreatinin)	249.96±505.2	330.68±925.47	0.767
Cerrahi Süresi (dk)	60±40.2	63.7±44.3	0.802

Değerler Ortalama±Standart Sapma veya sayı olarak verilmiştir. DM: Diabetes Mellitus

Otonom nöropati testlerinin değerlendirilmesinde iki grup arasında fark bulunamadı. Dinlenim kalp hızı her iki grupta benzerdi ($p>0.05$). Grup S’deki iki hastaya geleneksel otonom nöropati testlerinin bazıları yapılamadı. Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı Grup S’de 15 hastada normal, 2 hastada sınırda, Grup E’de 9 hastada normal, 5 hastada sınırda, 1 hastada anormal tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Derin solumaya kalp hızı yanıtı Grup S’de 7 hastada normal, 11 hastada anormal, Grup E’de 6 hastada normal, 9 hastada anormal tesbit edildi. Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı Grup S’de 6 hastada normal, 2 hastada sınırda, 9 hastada anormal, Grup E’de 5 hastada normal, 2 hastada sınırda, 7 hastada anormal tesbit edildi. Bu iki incelemede de iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. İzometrik egzersize diyastolik kan basıncı yanıtı (Handgrip testi) Grup S’de 1 hastada normal, 1 hastada sınırda, 15 hastada anormal, Grup E’de 1 hastada sınırda, 14 hastada anormal bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. QTC değerleri süre olarak benzerdi. Kategorik olarak değerlendirildiğinde Grup S’de 14 hastada normal, 5 hastada anormal, Grup E’de 13 hastada normal, 2 hastada anormal tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların Preoperatif Otonom Nöropati Testlerinin Değerlendirilmesi

	Grup S	Grup E	p değeri
Dinlenme Kalp Hızı (Atım.dk-1)	77±13.1	80.9±12.2	0.385
Ayağa Kalkmaya Kan Basıncı Yanıtı (N/S/A)	15/2/0	9/5/1	0.159
Derin Solumaya Kalp Hızı Yanıtı	1.09±0.11	1.07±0.07	0.579
Derin Solumaya Kalp Hızı Yanıtı (N/A)	7/11	6/9	0.948
Ayağa Kalkmaya Kalp Hızı Yanıtı	1.04±0.08	1.03±0.06	0.755
Ayağa Kalkmaya Kalp Hızı Yanıtı (N/S/A)	6/2/9	5/2/7	0.975
QTC (sn)	419.98±38.83	411.36±32.42	0.495
QTC (N/A)	14/5	13/2	0.353
Handgrip testi (N/S/A)	1/1/15	0/1/14	0.633

Değerler Ortalama±Standart Sapma veya sayı olarak verilmiştir. N:Normal, S:Sınırdaki, A:Anormal

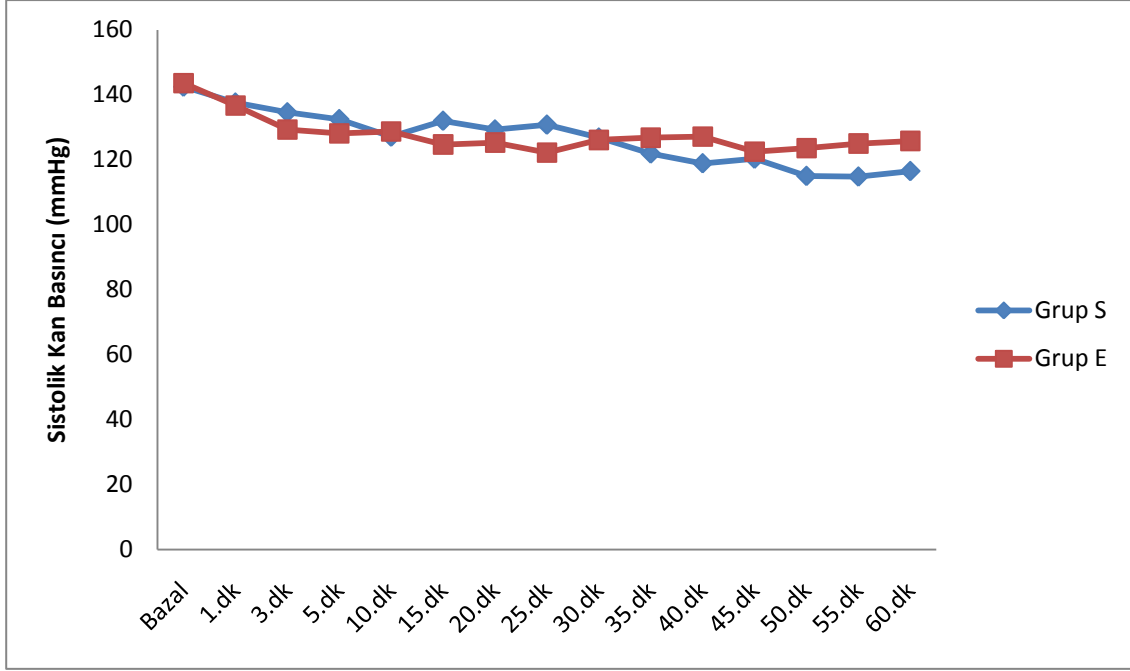
Grup S olgularda duyuşsal blok başlama ve iki segment gerileme süresi Grup E'deki olgulara göre istatistiksel olarak da anlamlı olmak üzere daha kısa bulundu ($p<0.01$). Motor blok başlama süresi Grup S'de daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak fark bulunmadı. Total duyuşsal blok süreleri her iki grupta benzerdi. Total motor blok süresi Grup S'de belirgin olarak uzundu ($p=0.000$) (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların duyuşsal ve motor blok sürelerinin değerlendirilmesi

	Grup S	Grup E	p değeri
Duyuşsal blok başlama zamanı (dk)	2.9±1.8	11.7±4.4	0.000
Motor blok başlama zamanı (dk)	6.1±3.9	9.7±12.9	0.261
İki segment gerileme süresi (dk)	57.9±17.6	78.3±19.9	0.004
Total duyuşsal blok süresi (dk)	268.3±65.7	281.9±73.1	0.572
Total motor blok süresi (dk)	238.1±64.6	75.3±106.7	0.000

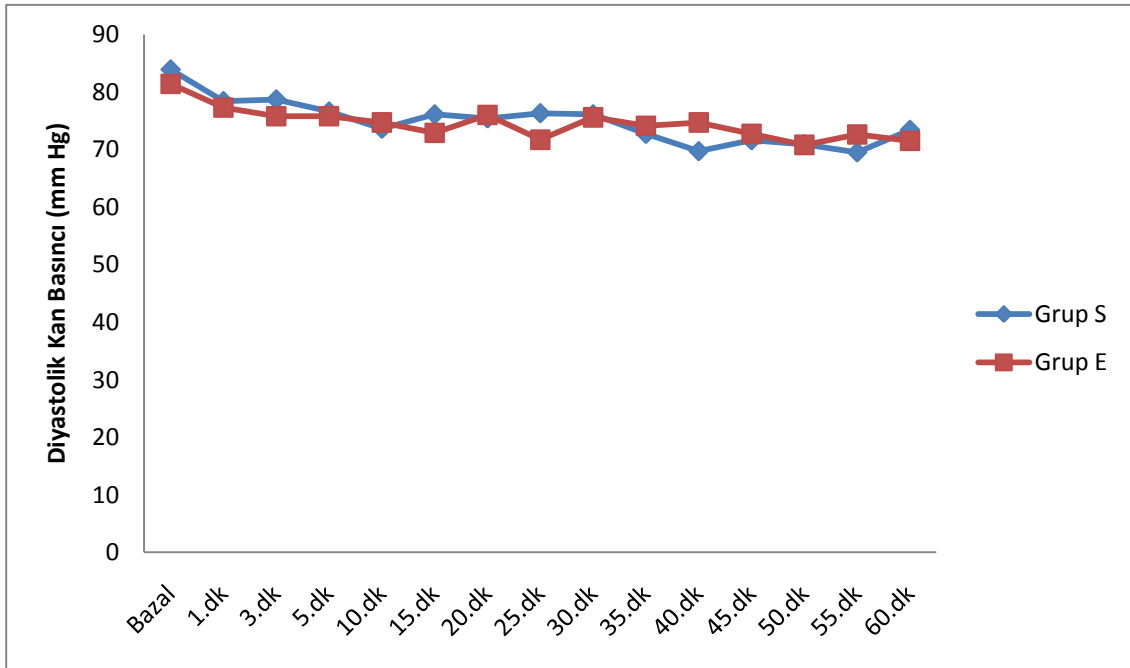
Değerler Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir

Sistolik kan basıncı değerleri operasyon süresince her iki grupta benzer seyretti. Her iki grupta da SKB değerleri Grup S'de 5. dakika, Grup E'de ise 3. dakikadan itibaren kontrol değerine göre anlamlı düşme gösterdi.

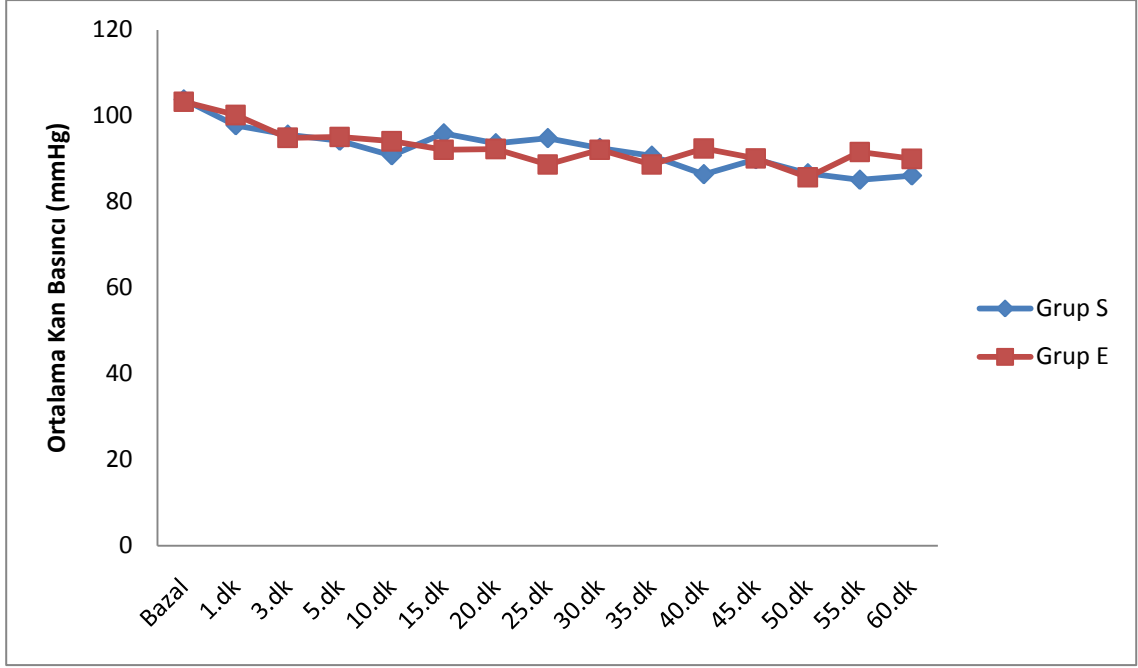


Şekil 9: Grup S ve E'deki hastaların sistolik kan basıncı değerleri

Diyastolik kan basıncı değerleri operasyon süresince her iki grupta benzer seyretti. Her iki grupta da DKB değerleri Grup S'de 3. dakika Grup E'de ise 1. dakikadan itibaren kontrol değerine göre anlamlı düşme gösterdi (Şekil 10).

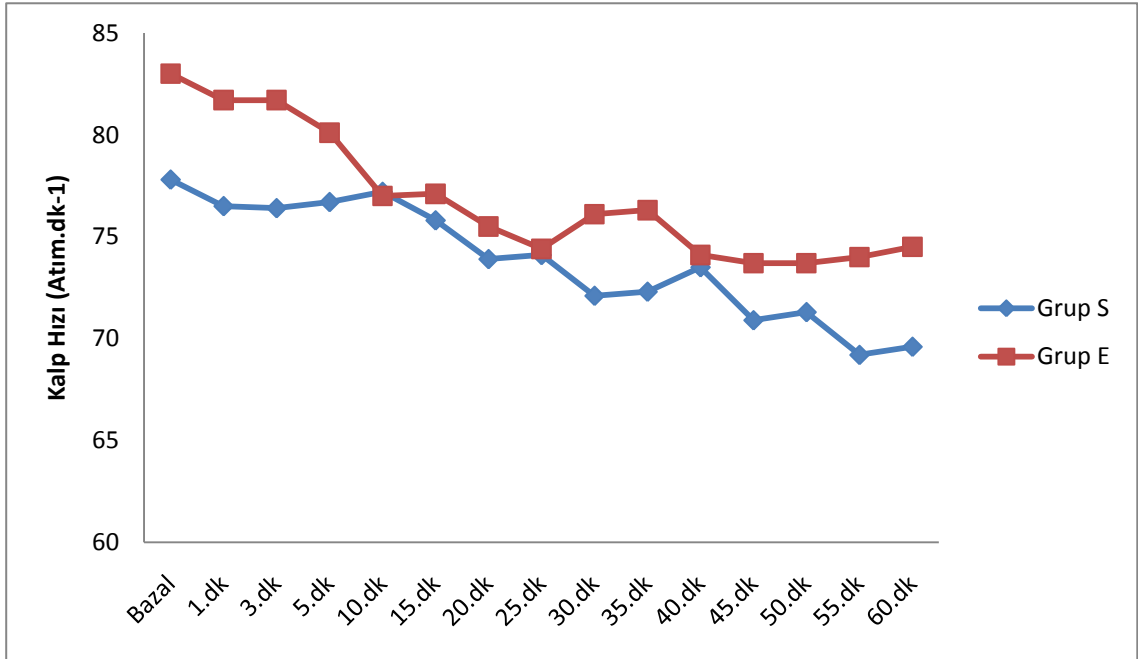


Şekil 10: Grup S ve E'deki hastaların diyastolik kan basıncı değerleri

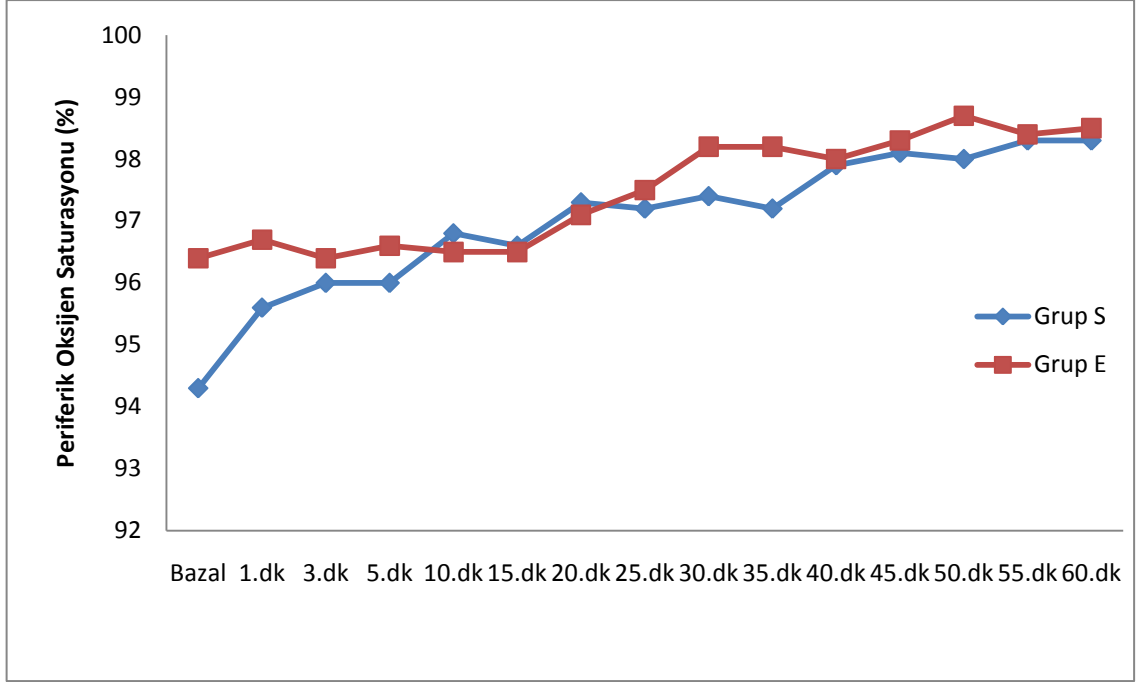


Şekil 11: Grup S ve E'deki hastaların ortalama kan basıncı değerleri

Ortalama kan basıncı değerleri her iki grupta da 3. dakikadan itibaren kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. İki grup arasından OKB değerleri benzerdi (Şekil 11).



Şekil 12: Grup S ve E'deki hastaların kalp hızı değerleri



Şekil 13: Grup S ve E'deki Hastaların Periferik Oksijen Satürasyonu Değerleri

Periferik oksijen satürasyonu değerleri her iki grupta da bazal değere göre anlamlı artış gösterdi. İki grup arasında fark yoktu. Operasyon süresince normal sınırlarda seyretti (Şekil 13).

Hastaların KHD parametrelerinin değerlendirilmesinde her iki grupta hastaların tüm KHD parametreleri normal değerlere göre önemli derecede azalmıştı. Total power, VLF ve HF frekans bantları ile ASDNN değerleri bakımından preoperatif dönemde iki grup arasında fark tesbit edildi. Bu parametreler Grup E'de Grup S'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).

Grup S'de preoperatif değerle karşılaştırıldığında anestezi süresince HF band değerinde anlamlı artış, LF/HF oranında anlamlı azalma, mean HR değerinde anlamlı azalma ve mean RR değerinde anlamlı artış gözlemlendi.

Grup E'de preoperatif değerle karşılaştırıldığında anestezi süresince total power, VLF, LF, HF band değerlerinde anlamlı artış, LF/HF oranında anlamlı azalma tespit edildi. Ayrıca mean HR değerinde anlamlı azalma ve mean RR, RMSDD, ASDNN ile SDANN değerlerinde anlamlı artışlar gözlemlendi.

Tablo13: Grup S ve E'deki hastaların Kalp Hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi

		Grup S	Grup E	p değeri	p ¹ değeri	
TP	Preoperatif	2424.68±1902.68	961.86±555.02	0.033	Grup S	Grup E
	Anestezi	3050.42±2986.65	3254.64±3687.34	1	0.376	0.005
VLF	Preoperatif	1383.79±1309.7	645.29±391.27	0.034	Grup S	Grup E
	Anestezi	1626.21±1755.27	1466.93±1264.66	0.88	0.520	0.013
LF	Preoperatif	474.74±412.14	171.14±151.62	0.059	Grup S	Grup E
	Anestezi	681.26±746.34	836.64±1098.56	0.913	0.306	0.02
HF	Preoperatif	277.63±356.41	62.29±40.82	0.15	Grup S	Grup E
	Anestezi	491.89±604.66	606.14±1016.51	0.855	0.043	0.001
LF/HF	Preoperatif	3.3±2.86	3.2±1.97	0.97	Grup S	Grup E
	Anestezi	2.35±1.77	2.1±1.39	0.813	0.009	0.048
Mean HR	Preoperatif	79.07±10.72	85.79±12.87	0.358	Grup S	Grup E
	Anestezi	70.59±9.7	74.29±8.59	0.358	0.02	0.02
Mean RR	Preoperatif	773.95±118.47	713.64±103.45	0.358	Grup S	Grup E
	Anestezi	875.16±111.25	817.64±95.84	0.358	0.02	0.02
RMSDD	Preoperatif	39.46±34.47	19.86±8.81	0.086	Grup S	Grup E
	Anestezi	48.41±33.26	48.09±35.96	0.086	0.126	0.02
ASDNN	Preoperatif	48.16±21.19	31.24±8.82	0.036	Grup S	Grup E
	Anestezi	55.12±30.26	53.61±31.16	0.855	0.314	0.009
SDANN	Preoperatif	58.76±22.16	45.96±19.27	0.092	Grup S	Grup E
	Anestezi	56.18±21.15	62.58±20.43	0.135	0.658	0.026

Değerler Ortalama±Standart Sapma veya sayı olarak verilmiştir. TP:Toplam güç, VLF: Çok düşük frekans, LF: Düşük frekans, HF: Yüksek frekans, p: Grup E grup S ile karşılaştırıldığında, p¹: anestezi sırasındaki değer preoperatif değerle karşılaştırıldığında.

Preoperatif dönemde Grup S'de 9, grup E'de 5 hastada aritmi mevcuttu. Anestezi sırasında Grup S'de 3 olgu yeni olmak üzere 9 hastada, Grup E'de 2 hastada aritmi tespit edildi. Anestezi uygulaması sırasında aritmi görülme insidansı bakımından iki grup arasında önemli fark vardı (p=0.046).

Grup S'de preoperatif dönemde 1 hastada 3, 1 hastada 6 couplet VEV, tespit edildi. Anestezi sırasında bu hastalarda başka bir aritmiye rastlanmadı. Grup S'de 1 hastada hem preoperatif dönemde hem de anestezi uygulaması sırasında triplet VEV izlendi. Ayrıca diğer 1 hastada da anestezi uygulaması sırasında 1 adet triplet VEV gözlemlendi. Preoperatif dönemde Grup E'den 1 hastada da triplet VEV görüldü. Aritmi

insidansları bakımından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo14: Grup S ve E'deki hastalarda aritminin değerlendirilmesi

		Grup S	Grup E	p değeri
Aritmi	Preoperatif	9	5	0.409
	Anestezi	9	2	0.046
Couplet	Preoperatif	2	0	0.432
	Anestezi	0	0	
Triplet	Preoperatif	1	1	0.210
	Anestezi	2	0	0.694
Multifocal	Preoperatif	2	1	0.694
	Anestezi	0	0	

Değerler sayı olarak verilmiştir. p değeri: İki grup karşılaştırıldığında.

Tablo15: Grup S ve E'de preoperatif ve anestezi dönemlerde ventriküler ekstra vuruların değerlendirilmesi

Olgular	Preoperatif Dönem VEV (VEV/saat)	Anestezi Dönemi VEV (VEV/saat)
S4	96	407
S6	0	2
S8	25	6
S9	186	119
S10	37	37
S12	0	3
S13	2	0
S14	2	0
S17	75	0
S19	0	1
S22	19	1
E3	1	7
E7	19	0
E10	17	0
E14	2	8

Değerler sayı olarak verilmiştir. VEV: Ventriküler ekstra vuru.

Grup S’de preoperatif dönemde tespit edilen VEV sayıları anestezi dönemi ile karşılaştırıldığında 6 hastada VEV’ların anestezi uygulaması sırasında azaldığı gözlemlendi. Grup E’de ise anestezi sırasında 2 hastada VEV sayısında önemli azalma görüldü. VEV sayısı Grup S’de Grup E’ye göre daha fazla idi (Tablo 15).

Anestezi uygulaması sırasında Grup S’de iki hastaya 2 kez, bir hastaya 4 kez, iki hastaya birer kez 5 mg efedrin intravenöz olarak verildi. Yine Grup S’ den iki hastaya birer kez, bir hastaya da 3 kez atropin 0.5 mg yapıldı. Grup E’de ise üç hastaya birer kez iki hastaya 2 kez, bir hastaya da 3 kez efedrin 5 mg uygulandı. Grup E’de bir hastaya 1 kez, bir hastaya da iki kez atropin yapıldı.

Her iki grupta da efedrin gerektiren olgularda eşlik eden bulantı oldu. Kan basınçlarının normal sınırlara gelmesi ile bu şikayet ortadan kalktı. Grup E’deki bir olguda ise kan şekeri düştüğü için dekstroz infüzyonu yapıldı.

5. TARTIŞMA-SONUÇ

Bu çalışma rejyonel anestezi altında elektif cerrahi girişim planlanan ASA II-III grubundan diyabetik hastalarda gerçekleştirildi. Biz bu tez çalışmasıyla diyabetik hastalarda, spesifik bir araç olan holteri kullanarak KON'nin incelenmesini ve rejyonel anestezi uygulamalarının kalp hızı değişkenliği ile aritmiler üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda rejyonel anestezi sırasında kullanılacak ajan olarak levobupivakaini tercih ettik. Birçok çalışmada; levobupivakainin bupivakaine göre kardiyak ve santral sinir sistemi ile ilgili toksisitesinin daha düşük olduğu, ayrıca levobupivakain için çok geniş bir güvenlik marjı olduğu gösterilmiştir. (107-112). Kopacz ve Allen levobupivakain ve bupivakaini yan etkileri bakımından karşılaştırdıklarında; benzer tolere edilebilirlik profili sergilediğini, epidural yoldan levobupivakainin vasküler absorpsiyon veya doğrudan intravasküler enjeksiyon sonrası kardiyak depresyon veya santral sinir sistemi toksisitesi oluşturmadığını; yanlılıkla intravasküler enjeksiyon yapılan bir hastada minimal santral sinir sistemi semptomları (geçici ajitasyon ve dezoryantasyon) görüldüğünü, kardiyak toksisiteye ait bulgulara rastlamadıklarını bildirmişlerdir (111).

Bardlesy ve arkadaşları üç gönüllüden oluşan bir çalışmalarında, bilinçli olarak orta dereceli santral sinir sistemi semptomları oluşturacak şekilde 10 mg/dk levobupivakaini intravenöz verdiklerini, miyokardiyal fonksiyonlardaki etkinin levobupivakainde bupivakainden çok daha az olduğunu, orta dereceli santral sinir sistemi semptomlarının levobupivakainde daha yüksek dozlarda ortaya çıktığını (levobupivakain 56,1 mg, bupivakain 47,9 mg) bildirmişlerdir (110).

Cox ve arkadaşları epidural yoldan % 0,5'lik 15 mL (75 mg) veya % 0,75'lik 15 mL (112,5 mg) levobupivakain verilmesinden sonra oluşan minör EKG anormalliklerinin sinüs taşikardisi, ektopik atımlı sinüs bradikardisi ve minör ters T dalgası ile olan sinüs taşikardisi olduğunu belirtmişlerdir (107).

Biz de çalışmamızda levobupivakaine atfedebileceğimiz santral sinir sistemi ya da kardiyovasküler sisteme ait bir yan etkiye rastlamadık. Epidural grubundaki hastalara 75 mg, spinal anestezi grubundaki hastalara 15 mg levobupivakain kullandık.

Çalışmaya katılan tüm olgularda ameliyat öncesi kardiyovasküler otonom nöropati tesbit edildi. Hastaların diyabet süreleri ile preoperatif HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyleri Grup E’de diyabetin regülasyonunun daha kötü olduğunu düşündürüyordu. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu durum daha sonra holter kayıtlarının KHD analizleri sonrasında da desteklendi. Epidural grubundaki hastalar zaman ve frekans bağımlı değişkenlerin tümünde patolojiye sahipti. Bu durumda elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde direkt iki grubun karşılaştırılması yerine ortaya çıkan değişimleri karşılaştırmayı daha uygun bulduk.

Otonom nöropati testlerinin değerlendirilmesinde iki grup arasında fark bulunamadı. Dinlenim kalp hızı her iki grupta benzerdi. Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı Grup S’de 15 hastada normal, 2 hastada sınırdaki, Grup E’de 9 hastada normal, 5 hastada sınırdaki, 1 hastada anormal tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Derin solumaya kalp hızı yanıtı Grup S’de 7 hastada normal, 11 hastada anormal, Grup E’de 6 hastada normal, 9 hastada anormal tesbit edildi. Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı Grup S’de 6 hastada normal, 2 hastada sınırdaki, 9 hastada anormal, Grup E’de 5 hastada normal, 2 hastada sınırdaki, 7 hastada anormal tesbit edildi. Bu iki incelemede de iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı. Handgrip testi Grup S’de 1 hastada normal, 1 hastada sınırdaki, 15 hastada anormal, Grup E’de 1 hastada sınırdaki, 14 hastada anormal bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. QTC değerleri süre olarak benzerdi. Kategorik olarak değerlendirildiğinde Grup S’de 14 hastada normal, 5 hastada anormal, Grup E’de 13 hastada normal, 2 hastada anormal tesbit edildi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Yapılan testler her iki grupta da parasempatik tutulumun daha belirgin olduğunu gösterdi.

Diabetes Mellituslu hastalarda otonom sinir sisteminde dejenerasyon ve sonuç olarak KHD’de azalma olmaktadır (35,36). KHD, diyabetik nöropati gelişen hastalarda diyabetik nöropati gelişmeyen hastalara göre daha düşüktür. KHD’nin düşük olması diyabetik hastalarda prognozun daha kötü olmasına neden olur (37). Diyabetin süresi ile ilişkili olarak parasempatik tutulum daha da belirgin hale gelir ve KHD azalır. Sempatik sinir sistemi aktif hale gelir. Sempatik vagal denge bozulur.

Yapılan çalışmalarda KON varlığı bazı olgularda hastalığın teşhisi sırasında bile ortaya konabilmektedir. Koharo ve Qureshi tip 2 diyabetik hastalarda KON sıklığını

araştırmışlar. En fazla 10 yıldır diyabetik olan hastalarda, istirahat taşikardisi, Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı ve sinüs aritmisinin kaybı, derin solunuma kalp hızı yanıtı ve QTC intervalinin ölçümü ile KON olup olmadığını değerlendirmişler. Test sonuçlarını diyabetik kontrolün düzeyi ve diyabet süresi ile karşılaştırmışlar. Hastaların % 30'unda kesin % 40'ında sınırdaki KON tespit etmişler. Derin solunuma kalp hızı yanıtı diyabetin süresi ile ilişkili, diyabet kontrolü ile ilişkisiz bulunmuş. QTC ile diyabet süresi ve solunuma kalp hızı arasında önemli korelasyon görülmüş. Uzun dönem diyabetik hastalarda ve oral antidiyabetiklerle tedavi edilenlerde insülin tedavisi alan hastalara göre daha sık KON olduğu sonucuna varmışlar. Ayrıca yoğun glisemik kontrolün daha iyi kardiyak otonomik fonksiyonla birlikteliğine dikkat çekmişler (113).

Literatürde diyabetik hastalarda genel anestezi indüksiyonu ve idamesi sırasında meydana gelebilecek hemodinamik instabiliteyi değerlendiren birkaç çalışma olmasına rağmen rejyonal anestezinin etkilerini araştıran çalışma yoktur. Bununla birlikte diyabetik olmayan hastalarda gerçekleştirilmiş, spinal anestezinin kalp hızı değişkenliği üzerine etkilerini araştıran 2 çalışmaya rastladık. Çalışmanın sonuçlarını yorumlarken literatürde genel anestezi uygulamalarında yapılan KHD analizlerini göz önüne almak zorunda kaldık.

Huang ve arkadaşları ise diyabetik olsun ya da olmasın tüm hastalarda preoperatif KHD analizinin genel anestezi uygulama sırasında hipotansiyonu öngörebileceği hipotezi ile yaptıkları çalışmalarında ASA II-III sınıfından 46 diyabetik 87 diyabetik olmayan hastayı değerlendirmişler. Bu hastalara KON'yi değerlendirmek üzere preoperatif olarak hem geleneksel testleri hem de KHD analizini uygulamışlar. Hipotansiyon % 15 hastada gözlenirken yalnız % 6 hastada geleneksel testler KON'yi göstermiş. Buna karşın hipotansiyon gözlenen tüm hastalarda, gözlenmeyenlere göre total, LF ve HF güçlerinin düşük olduğu görülmüş. Genel anestezi sırasında instabil kan basıncı riski olan hastaların belirlenmesinde KHD analizinin duyarlı bir metod olduğunu savunmuşlar (105).

Grup S olgularda duyuşal blok başlama ve iki segment gerileme süresi Grup E'deki olgulara göre istatistiksel olarak da anlamlı olmak üzere daha kısa bulundu. Motor blok başlama süresi Grup S'de daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak fark bulunmadı. Total duyuşal blok süreleri her iki grupta benzerdi. Total motor blok süresi Grup S'de belirgin olarak uzundu.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda rejyonel anestezi uygulama sırasında meydana gelebilecek hemodinamik instabiliteyi öngörüp göremeyeceğimizi araştırmayı da hedeflemiştik. Ayrıca geleneksel otonom nöropati testleri ile KHD analizinin bu öngörüdeki başarısını karşılaştırmak da amaçları arasında idi. Sistolik kan basıncı değerleri operasyon süresince her iki grupta benzer seyretti. Her iki grupta da SKB değerleri kontrol değerine göre anlamlı düşme gösterdi. Diyastolik kan basıncı değerleri operasyon süresince her iki grupta benzer seyretti. Her iki grupta da DKB değerleri kontrol değerine göre anlamlı düşme gösterdi. Ortalama kan basıncı değerleri her iki grupta da 3. dakikadan itibaren kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldı. İki grup arasında OKB değerleri benzerdi. Kan basıncı ölçümlerinde meydana gelen düşmeler bazal değerlere göre %30'dan fazla değildi. Anestezi uygulaması sırasında Grup S'de iki hastaya 2 kez, bir hastaya 4 kez, iki hastaya birer kez 5 mg efedrin intravenöz olarak verildi. Yine Grup S' den iki hastaya birer kez, bir hastaya da 3 kez atropin 0.5 mg yapıldı. Grup E'de ise üç hastaya birer kez iki hastaya 2 kez, bir hastaya da 3 kez efedrin 5 mg uygulandı. Grup E'de bir hastaya 1 kez, bir hastaya da iki kez atropin yapıldı. Preoperatif geleneksel otonom nöropati testleri iki grupta da benzerdi. Operasyon sırasında vazopressor ihtiyaçları da benzer bulundu.

Knüttgen ve arkadaşları, çalışmalarında diyabetik hastalarda KHD'nin preoperatif ölçümünün anestezi indüksiyonu sırasında kan basıncı stabilitesini tahmin etmede kullanılabilecek bir metod olup olmadığını araştırmışlar. Göz operasyonu geçirecek 35 diyabetik hastaya preoperatif olarak KHD analizi yapmışlar. CV, RMSSD ve güç spektrumlarını değerlendirmişler. Anestezi indüksiyonunda tiyopental kullanmışlar. İndüksiyonda sistolik kan basıncı 90 mm Hg altına düşen hastaları hipotansiyon grubuna (n:13) almışlar. Bu grup hastalarda KHD parametreleri LF bant güç spektrumu dışında önemli derecede düşük bulunmuş. Sonuç olarak diyabetik hastalarda preoperatif KHD analizi bu hastalarda riskleri belirleme ve yönetmede basit ve kullanışlıdır düşüncesine ulaşmışlar (114).

Hanns ve arkadaşları kardiyovasküler yüksek riskli hastalarda, KHD'nin genel anestezi sırasında hipotansiyon ve bradikardiyi öngörüp göremeyeceğini araştırmışlar. Bazal KHD analizi yapılan 50 hasta hemodinamik olay bakımından stabil seyreden 39, instabil seyreden 11 hasta olarak ayrılmış. İnstabil olan hastaların bazal KHD analizlerinde total güç düşükmüş. Total gücün $500 \text{ ms}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$ olması hipotansiyon ve

bradikardiyi öngörmede oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bulunmuş. KHD analizi hemodinamik instabilite ihtimali olan yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabilecek oldukça yararlı bir monitörizasyon yöntemidir sonucuna varmışlar (115).

Paisansathan ve arkadaşları nöroşirürji hastalarında yaptıkları çalışmalarında sevofluranın HF gücü ve heart rate entropysini düşürdüğünü ve bunun kardiyak vagal aktiviteyi etkilediğini göstermişler (116).

Tetzlaff ve arkadaşlarının lomber vertebra cerrahisinde anestezinin ve pron pozisyonunun KHD'ne etkisini araştırdıkları çalışmalarında, 12 hastaya spinal anestezi, 8 hastaya genel anestezi uygulamışlar. Anestezi öncesi ve anestezi sırasında pron pozisyonda kalp hızı, kan basıncı ve KHD ölçümleri yapmışlar. Anestezi öncesi pron pozisyonda tüm ölçümler normal bulunmuş. Pron pozisyon spinal anestezi grubunda önemli kalp hızı artışına, genel anestezi grubunda ise kan basıncında düşmeye neden olmuş. LF gücü ve LF/HF oranı spinal anestezi grubunda değişmezken genel anestezi grubunda önemli derecede azalma olmuş. Spinal anestezi seviyesi T 7-8 düzeyinde imiş. Kan basıncının korunması ve LF aktivitesinde daha az değişiklik olması, pron pozisyonda düşük seviyeli spinal anestezi altındaki hastalarda kompensatuvar mekanizmalarla otonom sinir sisteminin genel anesteziye göre daha iyi korunduğunu düşündürmüştür (117).

Tetzlaff ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada spinal anestezinin OSS'indeki bloğu nasıl etkilediğini major kardiyak hastalığı olmayan, kalp hızı ve kan basıncını doğrudan etkileyen bir ilaç kullanmayan alt ekstremitte cerrahisi geçirecek ASA I-II sınıftan 27 ortopedi hastasında KHD analizi ile değerlendirmişler. Supin pozisyonda bazal KHD analizi yapıldıktan sonra oturma pozisyonda 15 mg bupivakain ve 0.2 mg epinefrin L 3-4 aralığından verilmiş ve hasta supin pozisyona alınmış. Daha sonra KHD analizi işlem boyunca 5 dakikalık sürelerle KHD verileri toplanmış. Spinal blok düzeyi 30. dakikaya kadar 5 dakikalık aralarla takip edilmiş ve ardışık iki izlem değişmediğinde tamamlandığı düşünülmüştür. Kalp hızı ve kan basıncı değerleri enjeksiyondan sonra 5 dakikada bir kaydedilmiş. Tüm olgularda kalp hızı ve kan basıncı düşüşü kontrolün % 20'si içinde kalmış. Tüm olgularda blok 30 dakika içinde tamamlanmış. Ortalama spinal anestezi düzeyi T 8 olarak gerçekleşmiş. Bazal değer ile karşılaştırıldığında LF aktivitesinde azalma olmuş, HF aktivitesi değişmeden kalmış,

LF/HF oranı düşmüş. Endoprotez yerleştirilmesi sırasında 14 hastanın 9'unda HF aktivitesinde değişme olmaksızın LF aktivitesinde ve LF/HF oranında geçici artış izlenmiş. Düşük seviyeli bupivakain spinal anestezi sırasında KHD analizi, stabil hemodinamik intervaller sırasında azalmış sempatik aktivite ile uyumludur. Endoprotez yerleştirilmesi sırasında sempatik aktivitede geçici artış olması subaraknoid blokla sağlanan cerrahi anesteziye rağmen sempatik aktivasyonun olabileceğini göstermektedir sonucuna varmışlar (118).

Periferik oksijen saturasyonu değerlerinde her iki grupta da bazal değere göre anlamlı artış gözlemlendi. İki grup arasında fark yoktu. Operasyon süresince normal sınırlarda seyretti. Bazal değere göre olan artışları soluk havasına oksijen desteğine bağlıyoruz.

Hastaların KHD parametrelerinin değerlendirilmesinde her iki grupta hastaların tüm KHD parametreleri normal değerlere göre önemli derecede azalmıştı. Total power, VLF ve HF frekans bantları ile ASDNN değerleri bakımından preoperatif dönemde iki grup arasında fark tesbit edildi. Bu parametreler Grup E'de istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Grup S'de preoperatif değerle karşılaştırıldığında anestezi süresince HF band değerinde anlamlı artış, LF/HF oranında anlamlı azalma, mean HR değerinde anlamlı azalma ve mean RR değerinde anlamlı artış gözlemlendi.

Grup E'de preoperatif değerle karşılaştırıldığında anestezi süresince total power, VLF, LF, HF band değerlerinde anlamlı artış, LF/HF oranında anlamlı azalma tespit edildi. Ayrıca mean HR değerinde anlamlı azalma ve mean RR, RMSDD, ASDNN ile SDANN değerlerinde anlamlı artışlar gözlemlendi.

Grup S'de preoperatif dönemde tespit edilen VEV sayıları anestezi dönemi ile karşılaştırıldığında 6 hastada VEV'lerin anestezi uygulaması sırasında azaldığı gözlemlendi. Grup E'de ise anestezi sırasında 2 hastada VEV sayısında önemli azalma görüldü. VEV sayısı Grup S'de Grup E'ye göre daha fazla idi. Rejyonel anestezi uygulaması ile KHD parametreleri ile birlikte ventriküler aritmi sıklığında da düzelmeler izlendi.

Deutschman ve arkadaşları propofol anestezisi altında KHD'de meydana gelen değişiklikleri araştırdıkları çalışmalarında laparoskopik girişim geçiren 10 kadında induksiyonda propofol, narkotik ve kas gevşetici kullanmışlar, anestezi idamesini de

propofol infüzyonu ile sağlamışlar. Anestezi indüksiyonunda total, low frequency ve high frequency spektral bantlarının güçlerinde önemli azalma olmuş. Anestezi idamesinde ise total ve LF güçlerindeki azalma devam ederken HF gücü etkilenmemiş. Trokarların yerleştirilmesi ve CO₂ insuflasyonu ise kalp hızında düşmeye ve HF gücünde artışa neden olmuş. Yazarlar HF değişkenliğinin parasempatik tonusu yansıttığını ve propofol anestezisinin parasempatik tonusu sempatik tonusdan daha az etkilediğini, sonuç olarak bu durumun propofol anestezisi alan hastalarda parasempatik uyarıların bradikardiye neden olacağını bildirmişler (119).

Nakatsuka ve arkadaşlarının sevofluran ve nitröz oksit anestezisi alan 7 ASA I-II elektif cerrahi hastada, anestezi derinliği ve apnenin KHD'ye etkilerini araştırdıkları çalışmada, anestezi sırasında hem LF hem de HF komponentlerinde uyanık duruma göre düşüşler izlemişler. Apne sırasında HF düşmüş LF değişmemiş. Sevofluranın OSS aktivitesini etkilediği sonucuna varmışlar (120).

Bu tez çalışması ile diyabetik hastalarda KON varlığının perioperatif hemodinamik instabilite açısından ciddi risk taşıdığını gözlemledik. Bu durumun preoperatif dönemde ortaya çıkarılmasının, anestezi seçimi, risklerin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması bakımından önemli olduğu sonucuna vardık. Diyabetik hastalarda tüm parametreler etkilenebilmekte, özellikle parasempatik tutulum nedeni ile hastaların perioperatuvar kardiyak olay geçirme olasılıkları çok artmaktadır. Çalışmamızda epidural anestezi uygulaması ile tüm KHD parametrelerinde artış ortaya çıkması ve hemodinamik olarak da instabilite görülmemesi, epidural anestezinin diyabetik olgularda güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde spinal anestezi de uygun vakalarda güvenle uygulanabilir. Perioperatif hemodinamik instabilite riski yüksek olgularda preoperatif KHD analizi riski belirlemede oldukça spesifik, basit, kullanışlı bir yöntemdir.

ÖZET

Diyabetik Hastalarda Rejyonel Anestezi Uygulamaları Sırasında Meydana Gelebilecek Kalp Hızı Ve Ritm Değişikliklerinin Holter İle Değerlendirilmesi

Bu prospektif klinik değerlendirme diyabetik hastalarda rejyonel anestezinin kalp hızı ritmi üzerine etkilerini kalp hızı spektral analizi ile değerlendirmek üzere yapıldı. Tip iki diyabetik elektif alt ekstremite ortopedik cerrahi ya da ürolojik cerrahi geçirmesi planlanan, major kalp hastalığı ya da kalp hızı ve kan basıncını doğrudan etkileyecek ilaç kullanmayan ASA II-III sınıfından 34 hasta çalışmaya alındı. Preoperatif olarak kardiyovasküler otonom nöropati testleri geleneksel testlerle ayrıca holter ile değerlendirildi. Anestezi öncesi bazal kalp hızı değişkenliği monitorize edildi ve kayıt 24 saat sürdürüldü. Kalp hızı, kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu değerleri 5 dk aralarla ölçüldü. Power spektral analiz zaman ve frekans bağımlı değişkenleri içeriyordu. Kan basıncı ve kalp hızı düşüşleri bazal değerlerin % 20'si ile sınırlı kaldı. Ortalama anestezi seviyesi T 8 idi. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında Grup E'de TP, LF, HF, mean RR, RMSDD, SDANN, ASDNN değerlerinde artış, LF/HF oranında düşme izlendi. Grup S'de TP, LF, HF, mean RR, RMSDD, ASDNN değerlerinde hafif bir artış, bununla ilgili olarak LF/HF oranı ve SDANN değerinde artış gözlemlendi. Çalışmamızda epidural anestezi uygulaması ile tüm KHD parametrelerinde artış ortaya çıkması ve hemodinamik olarak da instabilite görülmemesi, epidural anestezinin diyabetik olgularda güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde spinal anestezi de uygun vakalarda güvenle uygulanabilir. Perioperatif hemodinamik instabilite riski yüksek olgularda preoperatif KHD analizi riski belirlemede oldukça spesifik, basit, kullanışlı bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: diabetes mellitus, kardiyovasküler otonom nöropati, kalp hızı değişkenliği, epidural anestezi, spinal anestezi, levobupivakain

SUMMARY

Holter Evaluation of Heart Rate and Rhythm Variations in Regional Anesthesia Applied Diabetic Patients

This prospective clinical evaluation was performed to evaluate heart rate and rhythm variability in diabetic patients underwent regional anesthesia. Thirty four ASA physical status II and III patients with type 2 diabetes mellitus scheduled for lower extremity orthopedic surgery or urologic surgery free of major cardiac disease or cardiac drugs with direct influence of heart rate (HR) or blood pressure (BP). Preoperatively, cardiovascular autonomic function was assessed in both groups by using traditional autonomic function tests. Additionally, spectral analysis of heart rate variability was performed. Prior to anesthesia, a baseline power spectral heart rate reading was taken in the supine position. The power spectral heart rate data were collected for 24 hour. Heart rate and BP were recorded at baseline and at five-minute intervals after injection. Power spectral heart rate data included frequency and time domains. Heart rate and BP remained within 20% of control in all cases. The average level of anesthesia was T8. Compared with baseline, in group E TP, LF, HF, mean RR, RMSDD, SDANN, ASDNN increased, and LF/HF ratio was decreased. In group S patients had a transient increase in TP, LF, HF, mean RR, RMSDD, ASDNN, and a corresponding increase in the ratio, and SDANN. Power spectral heart rate analysis during levobupivacaine spinal or epidural anesthesia is compatible with decreased sympathetic activity during stable hemodynamic intervals. Holter analysis of HRV is a sensitive method for detecting diabetic individuals who may be at risk of hemodynamic instability during regional anesthesia.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, heart rate variability, epidural anesthesia, spinal anesthesia, levobupivacaine

KAYNAKLAR

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care*, 1998; 21:1414–31.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
3. Connery LE, Coursin DB. Assesment and therapy of selected endocrine disorders. *Anesthesiol. Clin North America* 2004; Mar;22(1): 93-123.
4. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993;19:143-51.
5. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1895-901.
6. Task Force The European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
7. Huang C.-J., Kuok C.-H., J. Kuo T. B., Hsu Y.-W., Tsai P.-S. Pre-Operative Measurement Of Heart Rate Variability Predicts Hypotension During General Anesthesia *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 542-8.
8. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anesthetic. *Drugs* 2000; 59:551-79.
9. Bardsley H, Gristwood R, Watson N, Nimmo W. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcain): first clinical evidence. *Expert Opin Investing Drugs*: 1997; 6:1883-5.
10. World Health Organization, Department of noncommunicable Disease Surveillance: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation, WHO Publ., Geneva 1999.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl 1): S5-S10.
12. The Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.
13. Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl 1): S5-S20.
14. Satman İ. Diabetes mellitusun epidemiyolojisi: Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı. Yenigün M (ed), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2001; p:69-83.
15. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553-79
16. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and threating diabetic autonomic neuropathy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2001;68(11):928-44.
17. Coşar A. Diabet ve anestezi. *Anestezi Dergisi* 2003; 11(3):167-76.
18. Anesthesia for patients with endocrine disease. *Clinical Anesthesiology*, third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), Mc Graw-Hill, 2002; p. 736-51.
19. Madsen H, Ditzel J. Changes in red blood cell oxygen transport in diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143(4): 421-4.

20. Kaye AD, Kucera IJ. Intravascular fluid and electrolyte physiology. Miller's Anesthesia, sixth edition. Miller RD (ed), Elsevier Churchill Livingstone, 2005; p: 1778-80.
21. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1998; 339: 229-34.
22. American Hospital Formulary Service: Miscellaneous antidiabetic agents, 68:20.92. AHFS Consumer Medication Information. 2000; 3032-41.
23. Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical review with a focus on dual therapy. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 2991-3026
24. Sloan RP, Shapiro PA, Bigger T Jr, Bagiella E, Steinman RC, Gorman JM. Cardiac autonomic control and hostility in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:298-300.
25. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.
26. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60:1239-45.
27. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis AD. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994;73:653-7.
28. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000; 102: 2588-92.
29. Bigger JT Jr, Albrecht P, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Cohen RJ. Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989,64:536-8.
30. Malik M, Xia R, Odemuyiwa O, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput.* 1993; 31: 539-44.
31. Kayıkçığlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:238-45.
32. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiology* 1998; 13: 36-44.
33. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996,32:208-16.
34. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, Pinna G, Maestri R, Leuzzi S, Bianchini B, Tavazzi L, Bernardi L. Physiology and physiopathology heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995;88:103-09.
35. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol.* 1991;48:185-90.
36. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1988;23:143-153.
37. Ewing DJ, Martyn CN, Young RT, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic care* 1985;8:491-98.
38. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98:2334-51.
39. Baron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1053-60.
40. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* 1982;66:874-80.

41. Hull SS Jr, Evans AR, Vanoli E, Adamson PB, Stramba-Badiale M, Albert DE, Foreman RD, Schwartz PJ. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol*: 1990;16:978-85.
42. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991;68:1471-81.
43. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, Ukmar G, Vaga L, Patrono C, Schwartz PJ. Pharmacological modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death: a study with propranolol, methacholine and oxotremorine in conscious dogs with healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:283-90.
44. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990;81:1217-24.
45. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: I77-91.
46. Wharton JM, Coleman RE, Strauss HC. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med* 1992; 2: 65-71.
47. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10:1060-74.
48. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J*. 1992;123:1521-9.
49. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lily LS, Wilson S, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by the heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*. 1988;61:1292-9.
50. Mandawat MK, Wallbridge DR, Pringle SD, Riyami AA, Latif S, Macfarlane PW, Lorimer AR, Cobbe SM. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy. *Br Heart J* 1993;73:139-44.
51. Nakamura M, Kawata Y, Yoshida H, Arakawa N, Koeda T, Ichikawa T, Funakoshi T, Hiramori K. Relationship between plasma atrial and brain natriuretic peptide concentration and haemodynamic parameters during percutaneous transvenous mitral valvulotomy in patients with mitral stenosis. *Am Heart J* 1992; 124: 1283-8.
52. Jung J, Heisel A, Tscholl D, Butz B, Fries R, Schäfers HJ, Schieffer H. Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin Cardiol*. 1997; 20: 341-4.
53. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure and epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
54. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M, Casati R, Masu AM, Longoni P, Tinelli M, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Altered pattern of circadian neuro control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens*. 1991; 9: 831-8.
55. Parati G, Di Rienzo M, Groppelli A, Pedotti A, Mancina G. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart Rate Variability*. Armonk, NY: Futura; 1995:465-78.
56. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension. *J Hypertens* 1988;6:711-7.
57. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Thyroid disease and its treatment: Short term and long-term cardiovascular consequences. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:626-31.
58. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

- obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-55.
59. Chen KY, Chen CI, Yang CC, Cuo TB. Cardiac autonomic dysregulation in patients with acute hepatitis. *Am J med sci.* 2006; 332: 164-7.
 60. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):444-9.
 61. Molgaard H, Mickley H, Pless P, Bjerregaard P, Moller M. Effects of metoprolol on heart rate variability in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993;71:1357-9.
 62. Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ, and the Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:604-12.
 63. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, Cody JR. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:655-61.
 64. Petretta M, Canonico V, Madrid A, Mickiewicz M, Spinelli L, Marciano F, Vetrano A, Signorini A, Bonaduce D. Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. *J Hypertens.* 1999;17:707-13.
 65. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-62.
 66. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1978;2:52-3.
 67. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol* 1973;229:457-69.
 68. Greene HL, Richardson DW, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Echt DS, Friedman LM, Gillespie MJ, Hallstrom AP, Verter J, and the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic (the Cardiac Arrhythmia Pilot Study). *Am J Cardiol.* 1989;63:1-6.
 69. Malik M, Camm AJ. Significance of long-term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1990;24:793-803.
 70. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1049-54.
 71. Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1988;23:143-153.
 72. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age related normal range. *Br Med J.* 1982;285:1599-1601.
 73. Kleinman W. Regional Anesthesia and Pain Management: Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. *Clinical Anesthesiology*, third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), Mc Graw-Hill, 2002; p: 253-358.
 74. Hodgson E. Combined spinal/epidural anesthesia. *Middle East J Anesthesiol.* 2003; 17:103-12.
 75. Kayhan Z. Spinal Anestezi. *Klinik Anestezi*, 2. baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul, 1997; p: 482-9.
 76. Katz J. Spinal and Epidural Anatomy. *Atlas of Regional Anesthesia*. Prentice-Hall, USA. 1985;425-89.
 77. Collins VJ. Spinal anesthesia- principles: Principles of Anesthesiology. 3rd edition. Collins VJ (ed) Lea & Febiger Philadelphia 1993, p: 1445-97.
 78. Kleinman W. Regional Anesthesia and Pain Management: Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. *Clinical Anesthesiology*, third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), Mc Graw-Hill, 2002; p: 253- 69.

79. Grene NM. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anesth Analg* 64: 715-30, 1985
80. Sahin S. Spinal blok. *Santral ve Periferik Bloklar El kitabı*. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004; p:19-30.
81. Grass AJ. New Developments in Spinal Anesthesia. *Anesthesiol Clin North Am, Reg Anesth* 2000; s:235-50.
82. Kleinman W. Regional Anesthesia and Pain Management: Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. *Clinical Anesthesiology*, third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), Mc Graw-Hill, 2002; p: 253-82.
83. Casati A, Moizo E, Marchetti C, Vinciguerra F. A Prospective, randomized, double blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy. *Anesth Analg* 2004; 99: 1387-92.
84. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2001;94: 888-906.
85. Ackerman S. Outpatient Anesthesia. Kleinman W. Regional Anesthesia and Pain Management: Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. *Clinical Anesthesiology*, third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), Mc Graw-Hill, 2002; p:882-8.
86. Erdine S. Spinal Anestezi. Sinir Blokları. 1.Baskı. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993, p:49-80.
87. Stienstra R, Veering B. Intrathecal drug spread: Is it controllable? *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 347-51.
88. Malinovsky JM, Renaud G, Le Corre P. Intrathecal bupivacaine in humans influence of volume and baricity of solutions. *Anesthesiology* 1999; 91:1260-6.
89. Hallworth SP, Fernando R, Columb MO, Stocks GM. The Effect of posture and baricity on the spread of intrathecal bupivacaine for elective cesarean 2004 delivery. *Anesth Analg* 2005;100:1159-65.
90. Hocking G, Wildsmith JA. Intrathecal drug spread. *Br J Anaesth* 2004;93: 568-78.
91. Mulroy MF. Spinal Anesthesia. *Regional Anesthesia: An illustrated procedural guide*. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Seattle 1996, p: 69-95.
92. Brown DL: Spinal, epidural and caudal anesthesia Miller's Anesthesia, sixth edition. Miller RD (ed), Elsevier Churchill Livingstone, 2005; p. 1653-83.
93. Kuran O. Normal Anatomi. 1986; 235-46.
94. Cook TM. Combined spinal-epidural techniques. *Anaesthesia*. 2000; 55:42-64.
95. Schumann R, Rafique MB. Low-dose epidural anesthesia for cervical cerclage. *KON J Anaesth*. 2003; 50(4):424-5.
96. Dominiquez F, Laso T, Tijero T, Ruiz-Moyano J, Hernandez J, Puig A. Cervical epidural anesthesia with 0,75% ropivacaine in shoulder surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2002; 49:39-43.
97. Collins JV. Epidural anaesthesia. *Principles of Anaesthesiology*. 3rd Edition. Lea and Febrieger, Philadelphia: 1993; 1571-1610.
98. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *General Anaesthesia*. Nunn et al., Butterword Co Ltd, London, 1989; p: 1011-36.
99. Howe JP: Local anesthetics: Anesthetic Physiology and Pharmacology. McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds), Churchill Livingstone, New York. 1997; p: 83-100.
100. Collins JV. Local Anesthetics. *Principles of Anaesthesiology*. 3rd Edition. Lea and Febrieger, Philadelphia: 1993; 1232-1316.
101. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use a local anesthetics. *Drugs* 2000; 59: 531-579.
102. McCellan KJ, Spencer CM: Levobupivacaine. *Drugs*. 1998; 56:355-62.
103. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Investig Drugs*, 1999; 8: 861-76.
104. McLeod GA, Burke D. Levobupivacaine. *Anaesthesia*. 2001; 56:331-41.

105. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg.* 1998; 86: 797-804.
106. Aberg G. Toxicological and local anaesthetic effects of optically active isomers of two local anaesthetic compounds. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1972; 31: 273-86.
107. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1998; 80: 289-93.
108. Convery P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0.125 % levobupivacaine and 0.125% bupivacaine epidural infusions for labour analgesia. *Br J Anaesth*, 1999; 82 Suppl.1: 163.
109. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, Wittkugel EP, Berlin RE, Ness DA, Overbeck DE. Levobupivacaine for ilioinguinal / iliohypogastric nerve block in children. *Anaesth Analg*, 1999; 89: 647-9.
110. Bardlesy H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46: 245-9.
111. Cheek TG, Gutsche BB. Analgesia for labor. *Practical Obstetric Anaesthesia.* Dewan DM, Hood DD (eds), WB Saunders, New York. 1997; p: 95-124.
112. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2000; 90: 642-8.
113. Khoharo HK, Qureshi F. Frequency of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus reporting at a teaching hospital of Sindh. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008 Dec;18(12):751-4.
114. Knüttgen D, Trojan S, Weber M, Wolf M, Wappler F. Pre-operative measurement of heart rate variability in diabetics: a method to estimate blood pressure stability during anaesthesia induction. *Anaesthesist.* 2005 May;54(5):442-9. German.
115. Hanss R, Renner J, Ilies C, Moikow L, Buell O, Steinfath M, Scholz J, Bein B. Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients? *Anaesthesia.* 2008 Feb;63(2):129-35.
116. Paisansathan C, Lee M, Hoffman WE, Wheeler P. Sevoflurane anesthesia decreases cardiac vagal activity and heart rate variability. *Clin Auton Res.* 2007 Dec;17(6):370-4. Epub 2007 Aug 31.
117. Tetzlaff JE, O'Hara JF Jr, Yoon HJ, Schubert A. Heart rate variability and the prone position under general versus spinal anesthesia. *J Clin Anesth.* 1998 Dec;10(8):656-9.
118. Tetzlaff JE, O'Hara J Jr, Yoon HJ, Schubert AG. Power spectral heart rate analysis demonstrates decreased activity of the sympathetic nervous system during low bupivacaine spinal anesthesia. *J Clin Anesth.* 1998 Mar;10(2):133-6.
119. Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in Heart Rate Variability Under Propofol Anesthesia: A Possible Explanation for Propofol-Induced Bradycardia. *Anesth Analg.* 1994; 79: 373-7.
120. Nakatsuka I, Ochiai R, Takeda J. Changes in heart variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia: effects of respiration and depth of anesthesia. *J clin Anesth.* 2002; 14: 196-200.