

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

**DİYABETİK RATLARDA KARDİYAK OTONOM
NÖROPATİNİN BUPİVAKAİNİN KARDİYOTOKSİK DOZUNA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN YÜCE

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

DENİZLİ - 2012

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

**DIYABETİK RATLARDA KARDİYAK OTONOM
NÖROPATİNİN BUPİVAKAİNİN KARDİYOTOKSİK DOZUNA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HASAN YÜCE

**DANIŞMAN
PROF.DR. ERKAN TOMATIR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 14.05.2012 tarih ve 2012TPF015 nolu kararı ile desteklenmiştir.

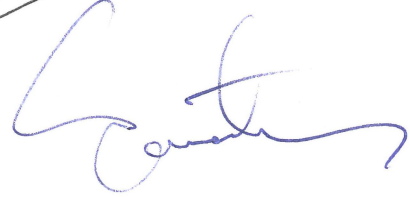
DENİZLİ - 2012

Prof. Dr. Erkan TOMATIR danışmanlığında Dr. Hasan YÜCE tarafından yapılan “Diyabetik Ratlarda Kardiyak Otonom Nöropatinin Bupivakainin Kardiyotoksik Dozuna Etkisi” başlıklı tez çalışması 13/11/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

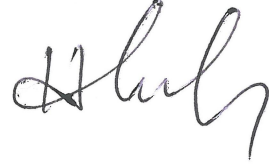
BAŞKAN Prof. Dr. Simay Serin



ÜYE Prof. Dr. Erkan Tomatır



ÜYE Prof. Dr. Rıza Hakan Erbay



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

27.12.2012



Prof. Dr. Mustafa Kılıç

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ONAY SAYFASI.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	X
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
LOKAL ANESTEZİKLER.....	2
Kimyasal Yapı ve Sınıflandırma.....	2
Etki Mekanizmaları.....	4
Fizikokimyasal Özellikleri.....	5
Farmakokinetik.....	6
Bupivakain.....	7
Yan Etkiler.....	8
DİYABETES MELLİTUS.....	10
Kardiyak Otonom Nöropatide EKG bulguları.....	12
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
Verilerin İstatistiksel Analizi.....	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	25
SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAG	: Alfa 1 asit glikoprotein
ASRA	: Amerikan Rejyonel Anestezi Topluluğu
ATP	: Adenozin trifosfat
Cmax	: Doruk plazma düzeyi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FTÇ	: Fosfat tampon çözeltisi
G	: Gauge
GPBR	: G protein bağımlı reseptör
KAH	: Kalp atım hızı
KON	: Kardiyak otonom nöropati
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LA	: Lokal anestezipler
OAB	: Ortalama arter basıncı
Ort	: Ortalama
QTd	: Düzeltilmiş QT intervalı
SS	: Standart sapma
SSS	: Santral sinir sistemi
GNS	: Geçici nörolojik sendrom
Vdss	: Kararlı durum dağılım hacmi
VBSK	: Voltaj bağımlı sodyum kanalı

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	EKG çekimi için kullanılan sistem	15
Şekil 2	Normal EKG	15
Şekil 3	KON'ye bağlı uzamış QT intervali	16
Şekil 4	Model için kullanılan sistem	17
Şekil 5	Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)	18
Şekil 6	Kan glukozu (mg/dl) (Ort±SS)	19
Şekil 7	6. hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort±SS)	20
Şekil 8	Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)	21
Şekil 9	Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)	22
Şekil 10	İlk disritmi, KAH'nda %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)	23
Şekil 11	İlk disritmi, KAH'nda %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)	24

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1 Sinir liflerinin sınıflaması	4
Tablo 2 Sistemik toksisite belirtileri	10
Tablo 3 Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)	18
Tablo 4 Kan glukozu (mg/dl) (Ort±SS)	19
Tablo 5 6. hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort±SS)	20
Tablo 6 Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)	21
Tablo 7 Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)	22
Tablo 8 İlk disritmi, KAH'ında %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)	23
Tablo 9 İlk disritmi, KAH'ında %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)	24

ÖZET

Diyabetik ratlarda kardiyak otonom nöropatinin bupivakainin kardiyotoksik dozuna etkisi

Dr. Hasan Yüce

Kardiyak otonom nöropatili (KON) diyabetik hastalar için lokal anesteziklerin toksik doz sınırı halen belirsizdir ve bu durum güvenliği olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada, bupivakainin sıçanlarda kardiyak asistoliye neden olan toksik dozu üzerine diyabetik KON varlığının ve preoperatif kan glukozu regülasyonunun etkilerinin saptanması amaçlandı.

Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı alındıktan sonra 30 adet Wistar Albino cinsi sıçan rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol (Grup K), diyabetik hiperglisemik (Grup DHG) ve diyabetik normoglisemik (Grup DNG) olarak tanımlandı. Sıçanlarda diyabet oluşturmak için 60 mg/kg streptozotosin, 0,5 ml fosfat tampon çözeltisi içinde intraperitoneal verildi. 3 gün sonra kan glukozu 300 mg/dl'nin üzerinde olan sıçanlar diyabetik kabul edildi. 6 hafta sonunda EKG kayıtları alındı ve düzeltilmiş QT intervalleri hesaplanarak diyabetik ratlarda KON geliştiği gösterildi. Daha sonra tüm sıçanlar intraperitoneal ketamin (60 mg/kg) ve ksilazin (7 mg/kg) ile genel anestezi uygulanarak mekanik ventilatöre bağlandı. Arteriyel ve venöz kanülasyonlar yapıldı. Diyabetik normoglisemik gruba kan glukozu regülasyonu için 0.3 İÜ/kg intravenöz insülin verildi. Tüm gruplarda 30 dk beklendikten sonra 3 mg/kg/dk dozunda bupivakain infüzyonuna başlandı. Sırasıyla ilk disritmi, kalp hızında %50 azalma, ortalama arter basıncında %50 azalma ve kardiyak asistoli oluşturan dozlar hesaplandı.

İlk disritmi, kalp hızında %50 azalma, ortalama arter basıncında %50 azalma ve kardiyak asistoli oluşturan bupivakain dozları; diyabetik gruplarda (sırasıyla Grup DHG için 3,06±0,44 mg/kg, 4,9±0,93 mg/kg, 10,2±1,6 mg/kg, 16,3±1,8 mg/kg ve Grup DNG için 3,102±0,38 mg/kg, 5,01±0,78 mg/kg, 10,3±1,3 mg/kg, 16,1±1,63 mg/kg) kontrol grubuna (Grup K için sırasıyla 4,69±0,44 mg/kg, 6,1±0,51 mg/kg, 13,2±1,91 mg/kg, 23,7±3,76 mg/kg) göre yaklaşık 1/3 oranında düşük bulundu

($p<0,01$). Diyabetik gruplar (Grup DHG ve Grup DNG) arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Sonuç olarak; diyabetik KON varlığında lokal anestezi sistemik toksisitesine belirgin yatkınlık olduğu, bu nedenle lokal anestezi maksimum doz sınırının yaklaşık üçte bir oranında azaltılması gerektiği ve preoperatif kan glukozu regülasyonunun anlamlı bir koruyucu etki sağlamadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: diyabetes mellitus, kardiyak otonom nöropati, bupivakain, toksisite.

SUMMARY

The Effect of cardiac autonomic neuropathy on the cardiotoxic dose of bupivacaine in diabetic rats

Dr. Hasan Yüce

The toxic dose levels of local anesthetics for diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy (CAN) are still uncertain and this situation adversely affects the safety. In this study we aimed to determine the effect of diabetic CAN and preoperative blood glucose regulation on the toxic dose of bupivacaine that causes cardiac asystole in rats.

Thirty Wistar Albino rats were randomly divided into 3 groups after the approval taken from the ethics committee on the animal experiments. The groups defined as control (Group K), diabetic hyperglycemic (Group DHG), diabetic normoglycemic (Group DNG). Streptozotocin 60 mg/kg dissolved in 0,5 ml phosphate buffer solution was given intraperitoneally to the rats. After 3 days, rats with blood glucose levels above 300 mg/dl were accepted as diabetic. At the end of 6 weeks ECG was recorded and corrected QT intervals were calculated to determine the presence of CAN. After that all rats were underwent general anesthesia with the administration of ketamine (60 mg/kg) and xylazine (7 mg/kg) intraperitoneally and mechanically ventilated. Arterial and venous cannulations were performed. Diabetic normoglycemic group was given 0,3 IU/kg insulin intravenously for blood glucose regulation. After 30 minutes, bupivacaine infusion was started with the dose of 3 mg/kg/min in all groups. The doses which caused first dysrhythmia, %50 reduction of heart rate, %50 reduction of mean arterial blood pressure and cardiac asystole were calculated, respectively.

Bupivacaine doses which caused first dysrhythmia, %50 reduction of heart rate, %50 reduction of mean arterial blood pressure and cardiac asystole were determined approximately third rate lower in diabetic groups (for Group DHG 3,06±0,44 mg/kg, 4,9±0,93 mg/kg, 10,2±1,6 mg/kg, 16,3±1,8 mg/kg and for Group DNG 3,102±0,38 mg/kg, 5,01±0,78 mg/kg, 10,3±1,3 mg/kg, 16,1±1,63 mg/kg, respectively) ($p<0,01$) than in control group (for Group K 4,69±0,44 mg/kg, 6,1±0,51 mg/kg, 13,2±1,91

mg/kg, $23,7 \pm 3,76$ mg/kg, respectively). There was no significant difference between diabetic groups (Group DHG, Group DNG) ($p > 0,05$).

It was concluded that a significant tendency occurs to local anesthetic systemic toxicity in the presence of diabetic CAN; for that reason, the maximum dose levels of local anesthetics should be lowered at third rate and there is no significant protective effect of preoperative blood glucose regulation.

Key words: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, bupivacaine, toxicity.

GİRİŞ

Anestezi pratiğinde önemli bir yere sahip olan lokal anestezikler (LA), güvenlik aralığı dar ilaçlardır; epidural anestezi ve büyük pleksus blokları gibi sık uygulanan bazı bölgesel anestezi yöntemlerinde toksik doz sınırına yakın miktarlarda kullanılırlar. Lokal anestezik ilaçların en önemli yan etkisi yüksek kan düzeyine bağlı sistemik toksisitedir ve özellikle kardiyovasküler sistemde oluşan etkiler ölüme yol açabilir (1). Bu bağlamda; LA'in güvenli kullanımı için maksimum doz sınırları ve bu doz sınırlarını değiştiren pek çok etmen tanımlanmıştır (2).

Anestezi gerektiren olgularda en sık karşılaşılan endokrin hastalık diyabetes mellitustur. Kronik dönemde hastalığa bağlı gelişen kardiyak otonom nöropati, kardiyovasküler komplikasyonlar yönünden yüksek risk yaratan özel bir durumdur (3,4). Bu olguların LA'in sistemik toksisitesine daha yatkın olmaları kabul edilebilir. Ancak, lokal anestezik ilaçlar için tanımlanan maksimum doz sınırları tüm hastaları kapsayan genel niteliktedir; diyabetik hastalar için farklı değerler bildirilmemiştir (1). Kardiyak otonom nöropatili diyabetik hastalar için LA'in toksik doz sınırı halen belirsizdir ve bu durum güvenliği olumsuz etkilemektedir.

Bu çalışmada, bupivakainin sıçanlarda kardiyak asistoliye neden olan toksik dozu üzerine diyabetik kardiyak otonom nöropati varlığının ve preoperatif kan şekeri regülasyonunun etkilerini saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

LOKAL ANESTEZİKLER

LA, akut perioperatif ağrının önlenmesi ve tedavisi için uygulanmaktadır. Ayrıca kansere bağlı ağrılar ve inflamatuvar ağrılı hastalıkların tanı ve tedavisinde de LA'den yararlanılmaktadır. Lokal anesteziğin geleneksel mekanizması; aksiyon potansiyellerini düzenleyen voltaj bağımlı sodyum kanallarının (VBSK) iletimini engelleyerek, aksiyon potansiyelinin bloğu yoluyla gerçekleşmektedir (5). Antiinflamatuvar etkilerini G-protein bağımlı reseptörler (GPBR) ile etkileşerek göstermektedirler (6). Bu etki şekli ile ağrıyı önlediği ve tedavi ettiği de düşünülmektedir. Periferik sinirlerden beyine kadar sinir sisteminin herhangi bir bölgesinde etki etmektedirler (7). Uygun dozlarda, sinirlerde hiçbir hasar oluşmaksızın sinirlerin işlevleri geri dönmektedir (8).

Neimann kokaini ilk kez 1860 yılında coca fasülesinden sentezlemiştir. 1884 yılında Köller tarafından ilk olarak göz ameliyatında kullanılmıştır. Sonraki yıllarda kokainin alışkanlık yapıcı etkisinin farkına varılmış ve klinik kullanım için yeni lokal anesteziğin ajanları kullanılmaya başlanmıştır (8). Bu gelişmeler sonucunda sırasıyla prokain (1905), dibukain (1932), tetrakain (1933), lidokain (1948), klorprokain (1955), mepivakain (1956), prilokain (1960), bupivakain (1963), etidokain (1971), ropivakain (1997) ve son olarak da levobupivakain (1999) klinik kullanıma girmiştir (7).

Kimyasal Yapı ve Sınıflandırma

Tüm lokal anesteziğin ilaçlarının molekülleri lipofilik grup (aromatik), hidrofilik grup (amin) ve iki grup arasındaki ara zincirden oluşmaktadır. Bu ara zincir ya amino ester ya da amino amid bağ içermektedir. Bu nedenle LA , içerdikleri bağlara göre amino ester LA ve amino amid LA olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Amino ester bağlı LA'nin prototipini prokain, amino amid bağlı LA'nin prototipini lidokain meydana getirmektedir (9). Amino ester LA arasında kokain, prokain, klorprokain ve tetrakain; amino amid LA arasında lidokain, dibukain, mepivakain, etidokain, prilokain, bupivakain, levobupivakain yer almaktadır (5,8,9,10). Amino ester yapılı LA solüsyonda stabil olmamalarına karşın amino amid yapılı olanlar stabil ajanlardır.

Bunun sonucu olarak; amino ester LA'in sudaki solüsyonları amino amid yapılı olanlarından nispeten daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve yüksek sıcaklıklara daha duyarlıdır. Amino ester LA plazmada kolinesterazlar tarafından hidrolize edilmektedir. Amino amid yapılı olanlar ise karaciğerde enzimatik biyotransformasyona uğramaktadır (7). Amino amid bağının yapısına bağlı olarak amino amid LA iki tipe ayrılmaktadır. Lidokain ve bupivakainin bulunduğu birinci grup aminoaçil amidler; dibukainin bulunduğu ikinci grup aminoalkil amidler diye adlandırılmaktadır. Farklı yapılar, etki süresini ve biyotransformasyonu etkilemektedir. Aminoaçil amidler, ayrıca hidrofilik uçta düz karbon zinciri (örneğin: lidokain) ya da halka yapılı amino nitrojen (örneğin: mepivakain) olup olmamasına göre kendi aralarında da sınıflara ayrılmaktadır (7,9).

Kiralite, bir bileşiğin kimyasal olarak dört atom ya da kimyasal grubun bağlandığı en az bir karbon atomu içermesi şeklinde tanımlanmaktadır. Asimetrik bir karbon atomu içeren molekül için birbirinin ayna hayali olan tamamen farklı iki uzaysal yerleşim söz konusu olmaktadır. Merkezdeki kiral atoma bağlanan dört grup ya da atomun uzaysal sıralanışı saat yönünde sağa doğru ise 'R', saat yönünün aksi ise 'S' izomeri denmektedir. Kiralite, LA'in istenmeyen etkileri açısından önemlidir. Örneğin, bupivakainin S(-) formu R(+) formundan daha toksiktir (8). Mepivakain ve bupivakainin S(-) izomeri olan ropivakain 1950'lerde sentezlenmiş olmasına karşın ancak bupivakain kardiyotoksitesisi üzerinde endişeler gelişmeye başlayınca kullanıma girmiştir (8).

Prokain ve lidokainin temel yapısında değişikliklerin test edilmesi sonucunda, yapının uçlarına ya da zincire karbon atomu ekleyerek molekül ağırlığı artırıldığında yağda çözünürlüğü, proteine bağlanmayı, etki süresini ve toksisite olasılığını artırdığı ve molekülün biyotransformasyonunu etkilediği görülmüştür (9).

Çoğu LA'in hidrofilik uçlarında üçüncü amin bulunmaktadır. İstisna olarak; prilokain ikinci amin, benzokain birincil amin içermektedir. Üçüncü aminler ya pozitif yüke sahip (katyon) ya da yüksüzdür (baz). Katyon-baz oranı, lokal anesteziğin pKa'sı ve solüsyonun pH'sı tarafından belirlenmektedir (7). LA zayıf baz oldukları için solüsyonun pH'sının artırılması (alkalinizasyon) baz-katyon oranını

artırmaktadır. Klinikte, lokal anestezi solüsyonunun pH'ını artırmak amacı ile sodyum bikarbonat kullanılmaktadır (7).

Etki Mekanizmaları

Aksiyon potansiyelleri, santral ve periferik sinir sisteminin elektriksel uyarılabilir hücreleri arasında bilgi iletim mekanizmasıdır. Voltaj bağımlı sodyum kanalları (VBSK), dokular arasında elektriksel uyarıların başlaması ve yayılımından sorumlu integral membran proteinlerini oluşturmaktadır. LA sinirlere yakın uygulanmaktadır. Periferik sinirler myelinli ya da myelinsiz olabilen hem afferent hem de efferent lifleri içeren sinirleri kapsamaktadır. Sinir liflerinin sınıflaması Tablo 1'de özetlenmiştir (5,11).

Tablo 1. Sinir Liflerinin Sınıflaması

Grup	Çap (μ)	Myelin	İleti hızı (m/sn)	Yerleşim	İşlev
A α	12-20	+	70-120	Kaslara efferent	Motor
A β	5-12	+	30-70	Deri ve eklem afferent	Proprioseptif, dokunma
A γ	5-12	+	30-70	Kaslara eferent	Kas tonusu
A δ	1-4	+	12-30	Aferent duyu siniri	Ağrı, soğuk, dokunma
B	1-3	+	14,8	Pregangliyonik sempatik	Otonom işlev
C	0,5-1	-	1,2	Postganliyonik sempatik	Otonom işlev, sıcak, ağrı, dokunma

LA'in asıl etki yerleri hücre membranıdır. Başlangıçta elektriksel uyarılma eşiği yükselmekte, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlamaktadır. Bunun sonucunda iletim yavaşlamakta ve giderek durmaktadır. LA'in membranı nasıl stabilize ettikleri tam olarak bilinmese de aşağıdaki muhtemel mekanizmalar ileri sürülmektedir (8): a) membrandaki fosfolipidler ile birleşerek sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının membrandan geçişinin önlenmesi, b) protein reseptörleri ile birleşerek uyarıların protein reseptörlerinin gözenek çapında yaptığı genişlemenin önlenmesi, c) sodyum

reseptörleri ile birleşerek sodyum kanallarının tıkanması ve d) membran hidrokarbon bölgesine penetre olarak bu bölgeyi genişletip sodyum kanallarının tıkanması.

Diferansiyel blok, motor blok oluşmaksızın ağrı duyusunun engellenmesi olarak tanımlanmaktadır (7). Uygulanan lokal anesteziğin türüne göre farklılık göstermektedir. Diferansiyel bloğu lokal anesteziğin sodyum ve potasyum kanallarına görelî duyarlılığı etkilemektedir (1).

Fizikokimyasal Özellikleri

LA'in klinik etkinlikleri, bazı önemli fizikokimyasal özelliklere dayanmaktadır (12). Bu özellikler etki gücünü, etki süresini ve diferansiyel sinir bloğuna yatkınlığı belirlemektedir. Aromatik halka, LA'in lipofilik doğasının birincil belirtecidir (5). Aksonal membranın lipid tabakası boyunca ve aksoplazma içine penetre olma eğilimi lipid çözünürlüğü ile korelasyon göstermektedir (13). Örneğin; mepivakain grubunun üçüncü amino grubundaki metil yerine butil gelmesi, mepivakaini bupivakaine dönüştürmektedir. Bu değişimle yağda çözünürlük 26 kat artmaktadır. Aksine bupivakaindeki 3. karbonun propille yer değiştirmesi bileşiği ropivakaine dönüştürmekte ve böylece bupivakaine kıyasla 4,5 kat daha az yağda çözünen bir ajan oluşmaktadır . Yağda çözünürlük, etki gücünün ve süresinin birincil belirtecidir. Böylece VBSK'na daha fazla afinite ile bağlanmaktadır (5).

Proteine bağlanma klinik etkinliği artırmaktadır; çünkü bağı olmayan serbest formu farmakolojik aktiviteye sahip değildir. Molekül ağırlığı arttıkça proteine (plazma ya da dokuda) bağlanma oranı artmaktadır. VBSK protein yapısında olmasına karşın, proteine bağlanma VBSK'na artmış afinite ile korelasyon göstermemektedir (5). Aksonal membranda proteine bağlanmanın derecesi, daha çok plazma proteinine bağlanma ile ilişkilidir. Proteine yüksek derecede bağlanma; etki süresinin artması, etki gücünün artması ve yağda çözünürlüğün artması ile korelasyon göstermektedir. LA esas olarak albümin ve alfa1 asit glikoproteine (AAG) bağlanmaktadır. LA albümine düşük afinite-yüksek kapasite ve AAG'ne yüksek afinite-düşük kapasite göstermektedir (14). Yani; AAG'ne bağlanma kapasitesi doyduğunda, artan doz albümine bağlanmaktadır. Albümine bağlanma arttıkça LA'in plazma proteinlerine bağlanma derecesi azalmaktadır. Plazma

proteinine bağlanmayı etkileyen diğer unsurlar; plazma pH'sı, gebelik, yenidoğan ve patofizyolojik durumlardır. pH düşüğe proteine bağlanma azalmaktadır. pKa (disosiyasyon sabitesi), lokal anesteziğin lipofilik ve hidrofilik formunun eşit olduğu pH'tır. Her iki formun oranını lokal anesteziğin pKa ve perinöral pH kombinasyonu belirlemektedir. pKa etki başlama hızıyla korelasyon göstermektedir. Sodyum bikarbonat pH'yı artırmak amacıyla lokal anestetik solüsyonuna eklenmektedir (5).

Farmakokinetik

LA'in plazma konsantrasyonunu; injeksiyon yerinden emilim hızı, dokuda dağılım hızı ve lokal anesteziğe özgü eliminasyon hızı belirlemektedir (5). Olası sistemik toksisiteyi belirleyen hastaya bağlı etmenler arasında; yaş, kardiyovasküler ve hepatic işlev ve plazma proteinine bağlanma derecesi bulunmaktadır (2).

Sistemik lokal anestetik emilimini; injeksiyon yeri, toplam doz, fizikokimyasal özellikler ve adrenal eklenmesi etkilemektedir. Sistemik alınımı doku lipid oranı ve perfüzyonu belirlemektedir. Yüksek perfüzyonlu dokularda alınımları daha hızlı ve tam olmaktadır. Buna göre emilim hızı bölgeye göre şu şekilde sıralanmaktadır: interplevral > interkostal > kaudal > epidural > brakial pleksus > femoral > subkutan doku (5). Verilen doz arttıkça sistemik emilim ve doruk plazma düzeyi (Cmax) artmakta ve klinik dozlarda doğrusal olan bu ilişki, injeksiyon hızından etkilenmemektedir (15). Genellikle yağda çözünürlüğü ve proteine bağlanması yüksek olan güçlü LA daha düşük sistemik emilime sahiptir. Adrenalin eklenmesi vazokonstriksiyonla emilimi azaltmaktadır; ancak, adrenaline Cmax'taki azalma, yağda az çözünen, daha az potent ve kısa etkili LA'de daha belirgin olmaktadır. Sistemik emilimden sonra LA'in dağılımı, hızla gerçekleşmekte ve organ perfüzyonuna, dağılım katsayısına ve proteine bağlanma oranına bağlı olarak değişmektedir. Dağılım sırasında asıl endişeyi, damardan zengin dokular olan santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemde (KVS) görülebilecek toksisite oluşturmaktadır (5). LA'in bu organlardaki düzeyleri, sistemik kan düzeyleri ile korelasyon göstermez (16). Bu nedenle LA'in kan düzeyi, uç organdaki etkilerle pozitif bir ilişki göstermemektedir (17). LA'in dağılımı, kararlı durumda dağılım hacmi (Vdss) ile açıklanmaya çalışılmakta, fakat bu terim spesifik organlardan

ziyade toplam vücut dağılımını vermektedir (5). Diğer taraftan genel anestezi de kan dağılımını ve klirensi azaltarak LA'in plazma konsantrasyonunu artırmaktadır (18).

Amino ester LA'in klirensi (kloroprokainde en hızlı, prokainde orta ve tetrakainde en yavaş) plazma kolinesterazlarına bağlı gerçekleşmektedir. Amino amidler, karaciğerde sitokrom P450 enzimlerince (CYP1A2 ve CYP3A4) N-dealkilizasyon, amid hidrolizi ve hidroksilasyonla metabolize edilmektedir. Bu nedenle hepatik işlevin bozulması ve hepatik perfüzyonda azalma (konjestif kalp yetmezliği gibi) amino amid LA'in eliminasyonunu uzatmaktadır (5).

Bupivakain

Bupivakain, uzun etki süresi, derin ileti bloğu ve anlamlı duyu ve motor blok ayırımını sağlayan özelliklere sahip olan ilk lokal anestetik olarak kabul edilmektedir (7). Etki başlangıcı yaklaşık 30 dakika olup yavaş gerçekleşmektedir (19). Bu durum, siyatik sinir gibi büyük periferik sinirlerde yaklaşık 60 dk'ya kadar uzayabilmekte fakat etkinin sona ermesi ise 48 saati bulmaktadır. Bunun nedeni olarak sinire ulaşım gösterilmektedir. Periferik sinir bloğunun aksine spinal anestezide etki başlangıcı birkaç dakika sürmektedir (10).

Birçok rejyonel anestezi tekniği (infiltrasyon, periferik sinir blokları, epidural ve spinal anestezi) için uygulanmaktadır (7). Epidural anestezide etkinin kalitesini uygulama hacmi ve konsantrasyon belirlemektedir (19). Yüksek hacim anestezinin yayılmasından, konsantrasyon ise etkinin hızlı başlamasından sorumlu görünmektedir. Cerrahi anestezi için bupivakainin ortalama etki süresi 3-10 saat arasında değişmektedir (7). En uzun etki süresini majör periferik sinir bloklarında (brakiyal pleksus bloğu, siyatik sinir bloğu gibi) göstermektedir (10). Lidokain ve prilokaine karşı asıl avantajını uzun etki süresi sağlamaktadır (19). En büyük avantajı doğum için epidural analjezide sağlamakta ve gebeye tekrarlayan injeksiyonları engellemektedir. Ayrıca belirgin motor blok yapmadığı için, hastanın bacak hareketini engellememektedir. Bu blok şekli (diferansiyel blok), bupivakainin yaygın kullanımın esasını oluşturmaktadır (7).

Bupivakain; miyokarda depresyon, ventriküler aritmi ve kardiyak arrest yapmaya özellikle yatkınlık göstermekte ve bu etkisi yavaş ve zor şekilde geri

döndürülmektedir (10,19). Bu özelliği asıl dezavantajı meydana getirmektedir. Miyokarda depresyon yapma özelliği, kardiyak proteinlere afinitesinden kaynaklanmaktadır (10). Bupivakain diğer LA'e oranla kalpteki sodyum, kalsiyum ve potasyum kanallarına daha güçlü bağlanmaktadır (19). Bu nedenle bupivakainin intravenöz rejyonel anestezide uygulanmaması, obstetrik hastalarda %0,75'lik konsantrasyondan kaçınılması ve dozun 2 mg/kg ile sınırlandırılması önerilmektedir (10).

Bupivakain, esasen pipekolilsiklidine (N-desbutilbupivakain) N-dealkilasyonla metabolize olmaktadır. Aynı zamanda hidroksibupivakain de meydana gelmektedir. Oluşan metabolitler idrarla atılmaktadır (10).

Yan Etkiler

LA'e bağlı gelişen yan etkiler üç gruba ayrılmaktadır: lokal/sistemik (allerjik), sistemik (kardiyovasküler, santral sinir sistemi, methemoglobinemi) ve lokal (doku toksisitesi) yan etkiler (9). LA sistemik etkilerini lidokainde olduğu gibi doza bağlı göstermektedirler (7,9). Plazma konsantrasyonu 1-5 µg/mL olduğunda analjezi, 5-10 µg/mL'de tinnitus kas seyirmesi, 10-15 µg/mL'de nöbet, 15-25 µg/mL'de koma ve solunum durması ve >25 µg/mL'de kardiyovasküler arrest gelişir (7,9).

LA'e karşı gelişen immünolojik reaksiyonlar nadiren görülmektedir (20). Gerçek allerjik reaksiyonlar para-aminobenzoik asit (PABA) nedeniyle amino ester LA'de sık görülmektedir. Fakat amino amid LA'de nadir oluşmaktadır. Gerçek allerjik reaksiyonların nedeni PABA ve metilparaben olarak gösterilmektedir (5).

Laboratuvar çalışmaları, bazı LA'in yüksek dozlarının (%5 lidokain ve %0,5 tetrakain gibi) sinir liflerine doğrudan yapıldığında geri dönüşümsüz ileti bloğu oluşturduğunu kanıtlamıştır (21). Ancak diğer LA'in yüksek konsantrasyonları nörotoksik etki olmaksızın, sadece geri dönüşümlü ileti bloğu yapmışlardır (22). 1980'lerin başında epidural amacıyla uygulanan fakat yanlışlıkla spinal aralığa geçen yüksek doz kloroprokainin uzamış duyu ve motor defisit yaptığı bildirilmiştir (23,24). Ancak daha sonraki araştırmalarda koruyucu içermeyen kloroprokain, nörotoksik yan etki göstermemiştir (25,26). Tekrarlayan dozlara bağlı olarak sakral bölgede biriken lidokainin, nörotoksisite oluşturduğu gözlenmiştir (27). Bu durum

daha sonraki yıllarda geçici nörolojik sendrom (GNS) olarak tanımlanmıştır (28). GNS’da duyu ve motor defisit olmaksızın belde ve alt ekstremitelerde ağrı ve parestezi görülmektedir (29). Bir haftada çözülen bu tablonun gerçek mekanizması bilinmemektedir (5).

Benzokain ve prilokainin metaboliti (o-toluidin), demirin ferröz formunun (Fe^2) ferik forma (Fe^3) okside olduğu methemoglobinemi oluşumuna neden olabilmektedir. Bu formda hemoglobin, oksijen bağlayamaz ya da taşıyamaz . Ciddi olgularda oksijen tedavisine yanıt vermeyen santral siyanozla kendini göstermektedir (5). Prilokain methemoglobinemi 400 mg’den itibaren tetiklemektedir (30).

Santral Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Lokal anestetik sistemik toksisitesi primer olarak iki sistemde kendini gösterir. Bunlar santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemdir (KVS). Bu toksik etki Tablo 2’de özetlenen belirtiler ile kendini göstermektedir (8). LA’in kandaki seviyesi arttıkça SSS’deki inhibitör yollar devre dışı kalıp eksitator yollar ön plana çıkar. Bunun sonucunda tremor ve kas kasılmaları gibi daha lokalize belirtilerden kandaki düzeyin yüksekliğine bağlı olarak solunumsal arrest ve komaya kadar ilerleyen bir tablo ortaya çıkar. KVS toksisitesi ise genelde SSS’e göre daha yüksek plazma konsantrasyonlarında ortaya çıkar (31). LA’in hem voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke etmesi hem de adenozin trifosfat (ATP) sentezinde yaptığı bozukluklarla aritmogenik ve myokard kontraktilesini azaltıcı etkiler ortaya çıkar (32,33). Bu da kan lokal anestetik düzeyi arttıkça fatal aritmilere ve kardiyak arreste kadar ilerleyebilir (31).

Klinik uygulamada rejyonel anestezinin en çok endişe edilen bu komplikasyonu ile ilgili olarak 2010 yılında ASRA kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre alınacak önlemler arasında: en düşük etkin dozun uygulanması, artan dozlarda uygulanması, kateterden veriliyorsa aspire edilerek verilmesi yer almaktadır. Lokal anestetik toksisitesinin tedavisinde ise: hipoksi ve asidozun önlenmesi için havayolu sağlanması, nöbet oluşursa benzodiyazepinle tedavi edilmesi, kardiyak arrest gelişirse standart ileri yaşam desteğine geçilmesi, lipid

emülsiyon tedavisi uygulanması ve tedaviye yanıt alınmazsa kardiyopulmoner baypas seçeneği düşünülmelidir (34).

Tablo 2. Sistemik toksisite belirtileri

SSS belirtileri	KVS belirtileri
Dil, ağız ve dudakta uyuşukluk	P-R aralığında uzama
Metalik tat	Supraventriküler taşikardi
Tinnitus	Azalmış otomatisite
Kas seyirmesi	QRS kompleks genişlemesi
Tremor	Ventriküler ektopik atım
Grand mal nöbet	ST aralığında uzama
Apne, koma	T dalga değişiklikleri

DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus insülinin kısmi ya da tam eksikliği ile karakterize heterojen hastalık grubunun genel bir ismidir. Hastalık birçok hormon ilişkili metabolik anormallikle, yaygın mikrovasküler lezyonlarla ve uzun dönemde son organ yetmezlikleri ile karakterizedir.

Diyabetin genel olarak iki temel tipi vardır. Tip 1 (insülin bağımlı) diyabet daha çok otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. Hasta insüline bağımlıdır ve insülin eksikliğinde ketoasidozise yatkınlığı mevcuttur. Tip 2 (insülin bağımsız) diyabetli hastalarda ise yaşlanma, diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite derecesi son organ yetmezliğini belirleyen etmenlerdir. Bu hastalar insülin eksikliğinde ketoasidoza daha az yatkındırlar ve periferel insülin rezistansına sahiptirler (3).

ABD’de 25 milyonluk diyabetik hasta popülasyonununun %95’i tip2 diyabete sahip hastalardır (3). Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) üye ülkelerde 2000 yılında %2,8 olan diyabet prevalansının 2030 yılına kadar %4,4’e çıkacağı, diyabetik hasta sayısının da 171 milyondan 366 milyona kadar artış göstereceği öngörülmektedir (35).

Diyabetes mellitus sonucu oluşan kan glukoz yüksekliğinin uzun süre kontrolsüz bir biçimde yüksek kalması, uzun dönemde organlarda geri dönüşümsüz aşamalara varan bozulmalara ve yetmezliklere neden olur. Bu kronik süreç özellikle vasküler yapılarıdaki patolojik değişimlerle kendini göstermekte olup, mikrovasküler bozukluklara bağlı gelişen retinopati, nefropati ve nöropati ile makrovasküler değişikliklere bağlı gelişen ateroskleroz buna örnek gösterilebilir (36,37).

Diyabete bağlı gelişen otonom nöropati sık karşılaşılan bir otonom nöropati çeşitidir ve vücuttaki birçok organ sistemini etkilemektedir (ör; gastrointestinal sistem, genitouriner sistem, KVS) (3). Bunlar arasında ise perioperatif morbidite ve mortaliteyi en çok artıran durum kalp ve kan damarlarını innerve eden sinir liflerindeki hasara bağlı gelişen kardiyak otonom nöropatidir (KON) (38,39). Diyabetik hastalarda KON prevalansının çeşitli çalışmalarda %7,7-%90 arasında değiştiği gösterilmiştir (39). Diyabete bağlı KON özellikle yaş, diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hastalarda yaş, obezite ve sigara kullanımı azalmış kalp hızı değişkenliği için risk meydana getirirken, tip1 diyabetli hastalarda HbA1c düzeyleri, hipertansiyon, distal simetrik nöropati, retinopati varlığı ve uzun süreli hiperglisemi KON gelişimi için risk oluşturur (40).

KON klinikte çok çeşitli belirtilerle kendini gösterebilir.

- 1- Dinlenme halindeki taşikardi: Kalp hızı değişkenlikleri KON için erken bulgulardır. Dinlenme halinde oluşan taşikardi ve sabit bir kalp hızı vagal bozulma meydana gelmiş diyabetik hastalarda geç dönem bulgularıdır. Özellikle orta şiddette egzersiz, stres veya uykuya yanıtız kalp hızı tam bir kardiyak denervasyonu işaret eder (40).
- 2- Egzersiz intoleransı: Otonom disfonksiyon egzersize olan toleransı düşürür, kalp hızı ve kan basıncı yanıtını azaltır ve egzersize yanıt olarak artması gereken kardiyak outputu baskılar. Sistolik disfonksiyon gelişmesi, ejeksiyon fraksiyonunda ve diyastol sonu hacimde azalma sonucu egzersize karşı tolerans azalır (39,40).
- 3- Perioperatif kardiyak instabilite: Perioperatif morbidite ve mortalite diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda 2-3 kat

artar. Anesteziye bağlı oluşan vazodilatasyonu kompanze edecek olan vazokonstriksiyon ve kalp hızı artışı gibi yanıtlar yetersiz kalmaktadır (40).

- 4- Ortostatik hipotansiyon: Ortostatik hipotansiyon yatar pozisyondan ayağa kalkmaya karşı yanıt olarak (sistolik 30 mmHg'den, diyastolik 10 mmHg'den fazla) kan basıncında düşmedir. Yatar durumdan ayağa kalkınca normalde baroreseptörlere bağlı başlayan periferik vasküler direnç artışı ve kalp hızı artışı diyabetik hastalarda bu cevaplar yeterince oluşmadığı için ortostatik hipotansiyonla sonuçlanır ve halsizlik, baş dönmesi, göz kararması ve senkop ile kendini gösterir (40).
- 5- Ortostatik taşikardi ve bradikardi sendromları: Yatar pozisyondan dik pozisyona geçildiğinde normalde meydana gelen kan basıncındaki düşme yerine taşikardi veya bradikardi gelişir. Bu durum ise kendini baş dönmesi, halsizlik, başağrısı gibi semptomlarla gösterir (40).
- 6- Sessiz myokardiyal iskemi/kardiyak denervasyon sendromu: Diyabetik hastalarda iskemiye bağlı oluşan ağrının yeterince hissedilememesi iskemi ve enfarktüsün geç fark edilmesine ve tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Sessiz miyokard iskemisi sıklığının KON gelişmiş hastalarda KON gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (40). KON ile majör kardiyovasküler olaylar (myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi veya fibrilasyona bağlı resusitasyon ihtiyacı, angina pectoris gibi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (41). Ciddi asemptomatik iskemi veya ani ölümcül aritmilerden kaynaklandığı düşünölen ani ölümlerin bu hastalarda KON ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (40).

Kardiyak Otonom Nöropatide EKG Bulguları

EKG kardiyovasküler hastalıkların tanısında hızlı, kolay uygulanabilir ve invaziv olmayan tanı yöntemlerinden birisi olup KON tanısını destekleyen EKG bulguları: R dalgasında amplitüd artışı, QT intervalinin genişlemesi, sistolik kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğindeki azalmadır (4,42). KON tanısında bu parametrelerden en önemlisi ise kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalidir (Qtd). EKG'da Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süre olup

kalp hızındaki artış QT intervalinde kısalmaya, kalp hızındaki azalma ise QT intervalinde uzamaya neden olur. Bu nedenle QT intervalini belirtirken kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali hesaplanır (43). Bu hesaplama için 1920 yılında Bazzett tarafından tanımlanan ve 2006 yılında Goldenberg tarafından tekrar gözden geçirilen formül (Bazzett Formülü: $[QTd = QT (msn) / R-R (msn)^{1/2}]$) günümüzde halen klinisyenler arasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (44).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 18.01.2012 tarihli ve B.32.PAÜ.0.20.05.07/05 sayılı onayının alınmasını takiben Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvar'ında yapıldı. Çalışma için 250-300 g ağırlığında, 30 adet, erişkin, erkek, Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Tüm deney hayvanları, araştırma süresince Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvar'ında izlendi; standart diyet ve su ile beslendi; buldukları ortamda 12 saat gece 12 saat gündüz periyodu oluşturuldu; ortam sıcaklığı $24\pm 4^{\circ}\text{C}$ de, ortam nem oranı ise 50 ± 5 oranında sabit tutuldu. Sıçanlar rastgele olarak 3 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol (Grup K, n=10), diyabetik hiperglisemik (Grup DHG, n=10) ve diyabetik normoglisemik (Grup DNG, n=10) olarak tanımlandı. Tüm sıçanların başlangıç ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Kan glukoz düzeyi ölçümü kuyruk veninden ince bir iğne batırılarak elde edilen kandan yapıldı. Ölçüm için glukometre cihazı (Clever Chek TDCC 4222, Simple Diagnostics, NY, ABD) ve aynı cihazın 14 numaralı stripleri kullanıldı.

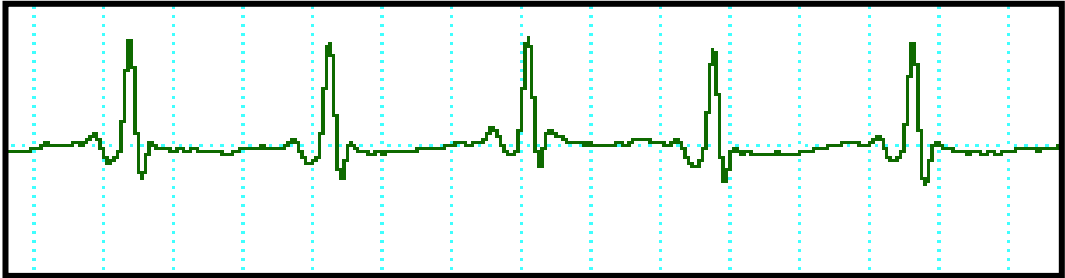
Deneysel diyabet oluşturmak için Grup DHG ve Grup DNG'deki sıçanlara; 60 mg/kg streptozotisin (85882, Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) 0,5 ml fosfat tampon çözeltisi (FTÇ: 50 ml distile suda 4,250 g NaCl, 0,1 g KCl, 0,1 g KH_2PO_4 ve 0,575 g Na_2HPO_4 çözülürülerek, pH'sı 4,5-5,5 olacak şekilde hazırlandı.) içinde çözülürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi (45). Grup K'daki sıçanlara sadece 0,5 ml FTÇ intraperitoneal olarak enjekte edildi. Tüm gruplardaki sıçanların, intraperitoneal uygulamalardan sonraki 3. gün kuyruk veninden alınan kanlarından kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Önceki çalışmalar da göz önünde bulundurularak kan glukoz düzeyleri 300 mg/dl üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi (45). Deneysel diyabet oluşturulmasından sonraki 10. gün kan glukoz düzeyleri kontrol amaçlı olarak tekrar ölçüldü. Bütün gruplardaki sıçanlar 6 hafta boyunca herhangi bir kısıtlama olmaksızın beslendi. 6. hafta sonunda tüm sıçanların ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri tekrar ölçüldü ve diyabete sekonder gelişen KON'nin saptanması için ketamin 60 mg/kg (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, Lüleburgaz, Türkiye) ve ksilazin 7 mg/kg (Alfazyne %2, Alfasan

International B.V, Woerden, Hollanda) ile uygulanan genel anestezi altında rodent EKG cihazı (PowerLab 8SP, AD Instruments, Avusturalya) ile EKG kayıtları alındı (Şekil 1)

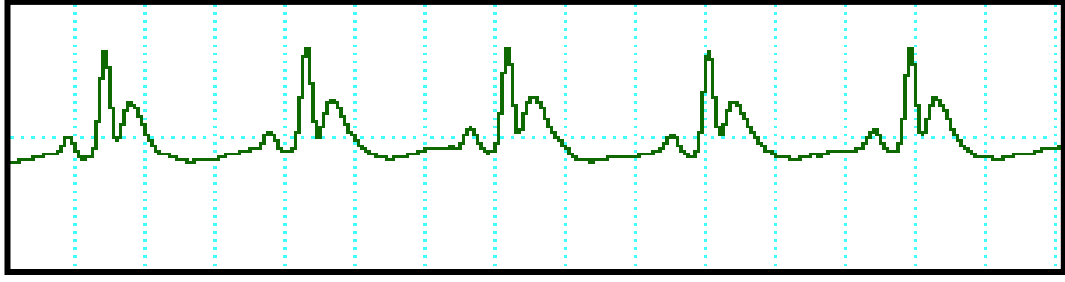


Şekil 1. EKG çekimi için kullanılan sistem

Elde edilen EKG kayıtlarından, kayıt cihazının Chart 5.2.2 paket programı kullanılarak her sıçanın kalp frekansı ve EKG kaydındaki arka arkaya 5 kalp döngüsündeki QT intervali ölçümü yapıldı (Şekil 2,3). Ardışık 5 kalp döngüsündeki QT intervalinin ortalaması, o sıçan için ortalama QT intervali olarak kabul edildi. Elde edilen kalp frekansı ile ortalama QT intervali değerleri ve Bazett'in formülü kullanılarak, her sıçan için QTd değerleri hesaplandı (42,45).



Şekil 2. Normal EKG



Şekil 3. KON'ye bağlı uzamış QT intervalı

Tüm gruptaki sıçanlara intraperitoneal 60 mg/kg ketamin ve 7 mg/kg ksilazin ile anestezi induksiyonu yapıldı. Anestezi derinliği cilt ya da parmak kıstırma yanıtları ile değerlendirildi. Sıçanlara 16 gauge (G) periferik venöz kateter ile trakeostomi açıldı. Açılan trakeostomiden, rodent mekanik ventilatör (SAR 830 Small Animal Ventilator, CWE Inc, Ardmore, PA, USA) aracılığı ile %100 oksijen (tidal volüm 6 ml/kg, frekans 70/dk) solutuldu. Anestezi idamesi ketamin 10 mg/kg/sa infüzyonu ile sağlandı. Sıçanların arka ayaklarına pulse oksimetre takıldıktan sonra intravenöz damar yolu penil venden (*vena dorsalis penis superficialis*) 26 G periferik venöz kateter ile açıldı. Arteriyel basınç ve kalp atım hızının monitorizasyonu için sol karotis arterinden heparinle yıkanmış 24 G kateter takıldı. Normoglisemik diyabetik gruba kan glukozunu regüle etmek için 0.3 İÜ/kg intravenöz insülin enjeksiyonu yapıldı ve 30 dk sonra kan şekeri ölçüldü. Ölçüm sonrası kan şekeri düzeyi 120-150 mg/dl arasında olanlar normoglisemik sayıldı ve deneye alındı (46). Diğer grupta da kateterizasyonlar sonrası 30 dk beklendi ve tüm grupta 30 dakikalık stabilizasyon evresinde 5 dakikada bir kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB) değerleri kaydedildi. Tüm grupta 30. dk'ya denk gelecek şekilde penil ven kateterinden infüzyon pompası aracılığı ile (Baxter Colleague 3 Volumetric Infusion Pump, Baxter Healthcare Corporation, ABD) 3 mg/kg/dk hızda %0,5 bupivakain (Marcaine, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Lüleburgaz, Türkiye) infüzyonuna başlandı (47).

Tüm grupta ilk disritmiye (arter basınç trasesindeki ilk anormal sistol) kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu, başlangıçtaki değere göre KAH %50 azalmaya kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu, başlangıçtaki değere göre OAB'nda %50 azalmaya kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu ile asistoliye

(arter basıncı trasesinde 10 saniye boyunca atım yokluğu) (48) kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu kaydedildi.



Şekil 4. Model için kullanılan sistem

Verilerin İstatiksel Analizi

Çalışmanın başında yapılan power analizi sonucu etki büyüklüğü, asistoli doz değişkeni üzerinden 0,8 olarak hesaplandı. %5 anlamlılık düzeyinde power %97 olacak şekilde örneklem sayısı her bir grup için 10 olarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için istatistik paket programı kullanıldı. Niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda Kruskal Wallis testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niceliksel verilerin grup içi karşılaştırılmasında ise Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanıldı. Veriler ortalama (Ort) \pm standart sapma (SS) olarak gösterildi; $p < 0,05$ değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

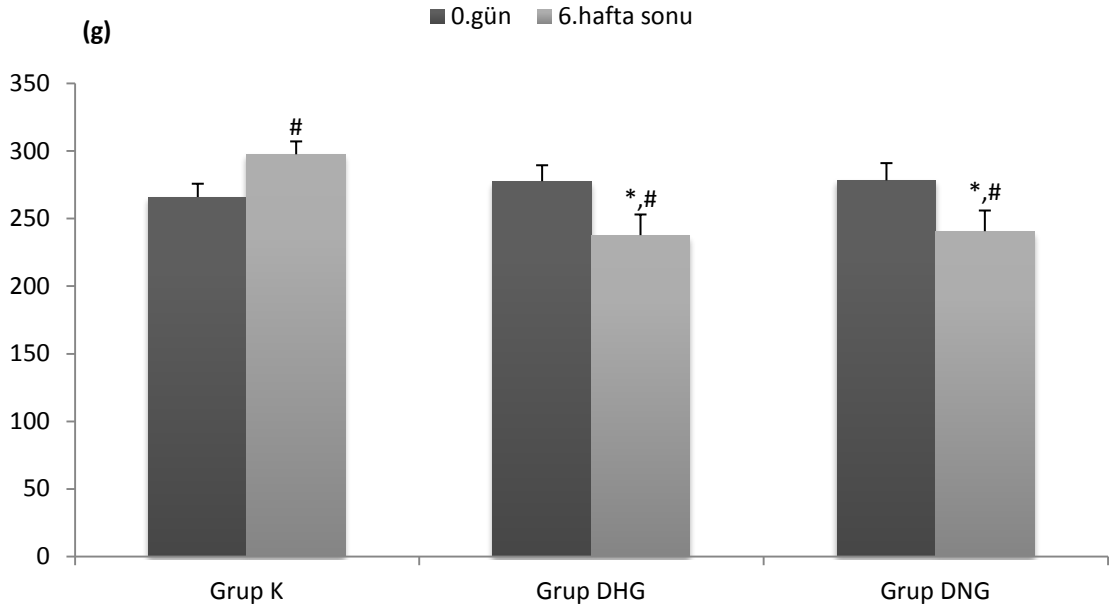
BULGULAR

Tüm gruplardaki sıçanların başlangıçtaki ortalama vücut ağırlıkları benzerdi. 6. hafta sonunda hem kontrol grubundaki (Grup K) ağırlık artışı hem de diyabetik gruplardaki (Grup DHG ve Grup DNG) ağırlık kaybı grup içinde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Diyabetik grupların (Grup DHG ve Grup DNG) aynı süre sonundaki ağırlık ortalamaları kontrol grubuna (Grup K) göre önemli düzeyde düşük iken ($p<0,01$), diyabetik gruplar (Grup DHG ve Grup DNG) arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 3. Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
0. gün	265,9±9,826	277,6±11,787	278,2±12,77
6. hafta sonu	297,5±9,525 [#]	237,7±15,283 ^{*,#}	240,6±15,32 ^{*,#}

*#p=0,005: Grup içi *p<0,01: Kontrol grubuna (Grup K) göre*



*#p=0,005: Grup içi, *p<0,01: Kontrol grubuna (Grup K) göre*

Şekil 5. Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)

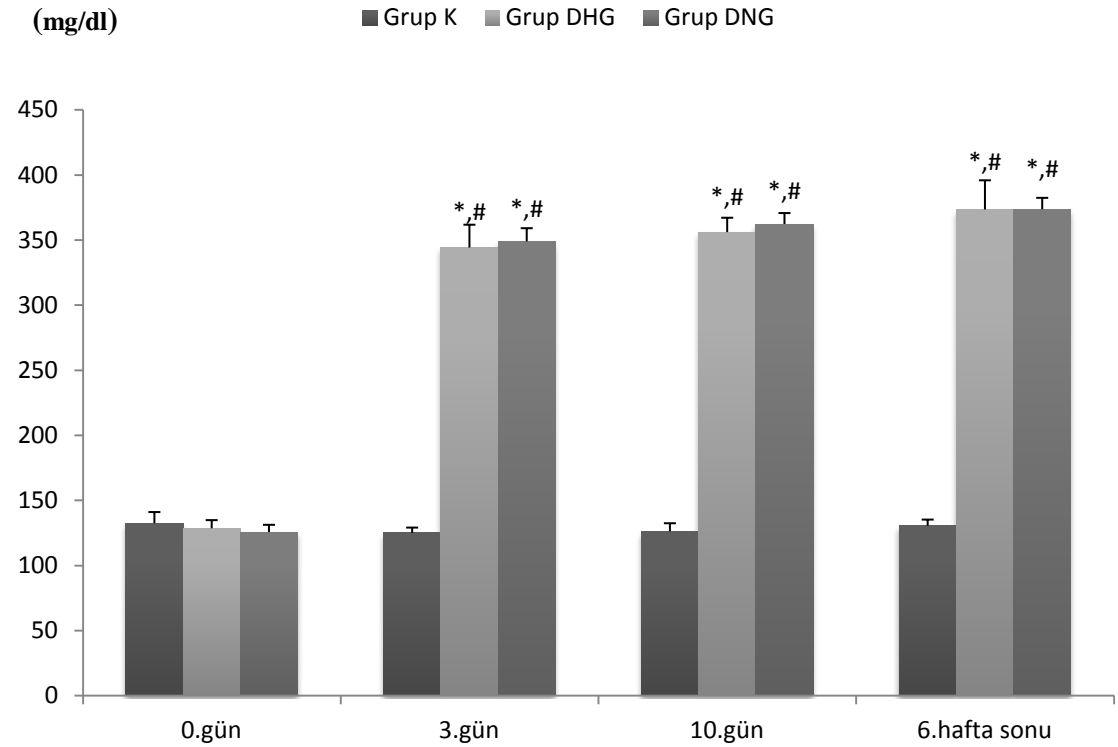
Tüm gruplardaki deneklerin başlangıçtaki kan glukoz düzeyleri benzerdi ($p>0,05$). Kontrol grubunun 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri bakımından başlangıçtaki değerlere göre önemli bir farklılık yok iken

($p>0,05$), diyabetik grupların (Grup DHG, Grup DNG) 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri hem grup içinde başlangıç değerlerine göre ($p=0,005$) hem de kontrol grubuna (Grup K) göre önemli düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). Diyabetik grupların (Grup DHG, Grup DNG) aynı sürelerdeki kan glukoz düzeyleri ise benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 4. Kan glukozu (mg/dL) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
0. gün	132,6±8,553	128,7±6,255	125,8±5,554
3. gün	125,1±4,122	344,4±17,488* [#]	349,1±10,115* [#]
10. gün	126,4±6,150	356,2±11,043* [#]	362,4±8,435* [#]
6. hafta	130,6±4,766	373,6±22,396* [#]	373,8±8,728* [#]

$p=0,005$: Grup içi (Grup DHG, Grup DNG) * $p<0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre



$p=0,005$: Grup içi (Grup DHG, Grup DNG), * $p<0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre,

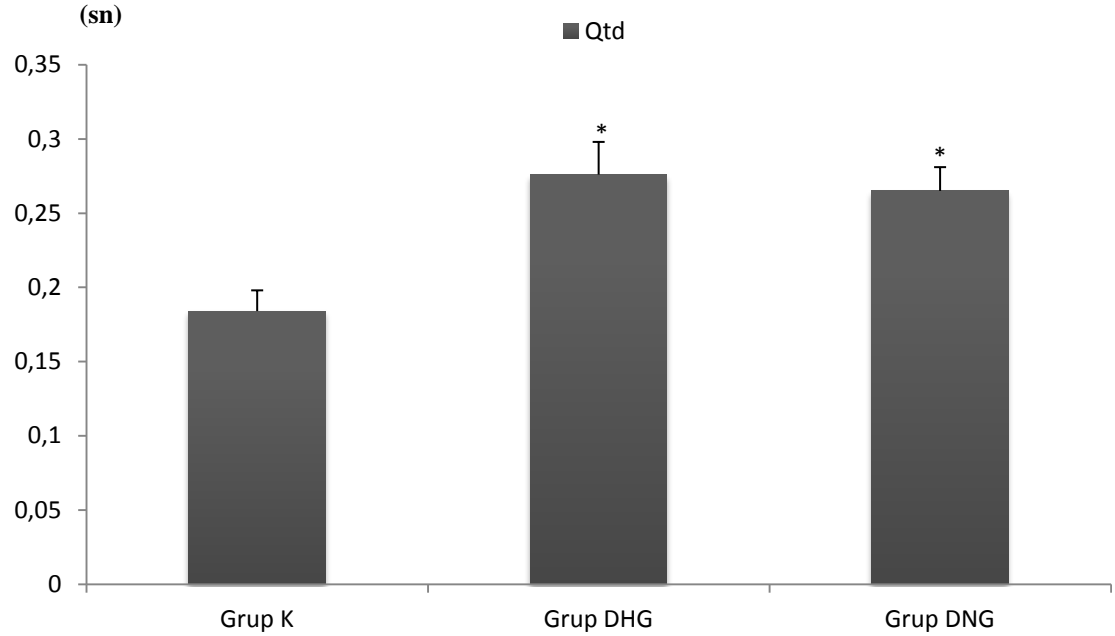
Şekil 6. Kan glukozu (mg/dL) (Ort±SS)

Tüm sıçanların 6. hafta sonunda alınan EKG kayıtlarında diyabetik gruplardaki (Grup DHG, Grup DNG) ortalama QTd intervalleri kontrol grubuna (Grup K) göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha uzundu ($p<0,01$). Diyabetik gruplar (Grup DHG ve Grup DNG) arasında ise ortalama Qtd intervalleri bakımından önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5: 6. Hafta Sonunda Qtd İntervali (sn) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
Qtd	0,184±0,014	0,276±0,022*	0,265±0,016*

* $p<0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre



* $p<0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre

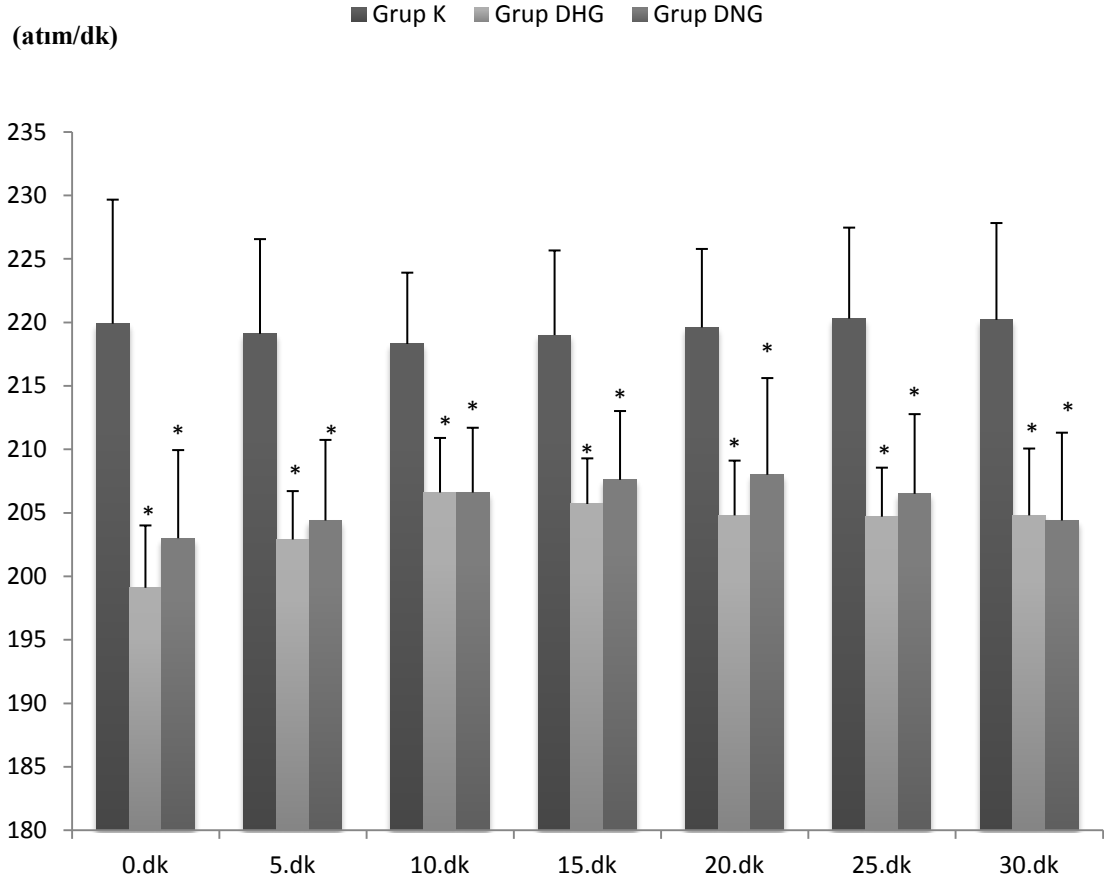
Şekil 7. 6. Hafta Sonunda Qtd İntervali (sn) (Ort±SS)

Diyabetik gruplardaki (Grup DHG, Grup DNG) olguların bupivakain infüzyonu öncesindeki 30 dk boyunca 5 dk aralıklarla ölçülen KAH değerleri, kontrol grubuna (Grup K) göre anlamlı düzeyde düşük iken ($p<0,01$) aynı sürelerde ölçülen OAB değerleri bakımından gruplar (Grup K, Grup DHG, Grup DNG) arasında önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetik grupların (Grup DHG, Grup DNG) KAH değerleri ise istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 6. Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
0.dk	219,9±9,769	199,1±4,909*	203,0±6,944*
5.dk	219,1±7,460	202,9±3,814*	204,4±6,346*
10.dk	218,3±5,618	206,6±4,300*	206,6±5,103*
15.dk	219,0±6,667	205,7±3,592*	207,6±5,420*
20.dk	219,6±6,186	204,8±4,315*	208,0±7,616*
25.dk	220,3±7,166	204,7±3,860*	206,5±6,276*
30.dk	220,2±7,627	204,8±5,266*	204,4±6,915*

* $p < 0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre

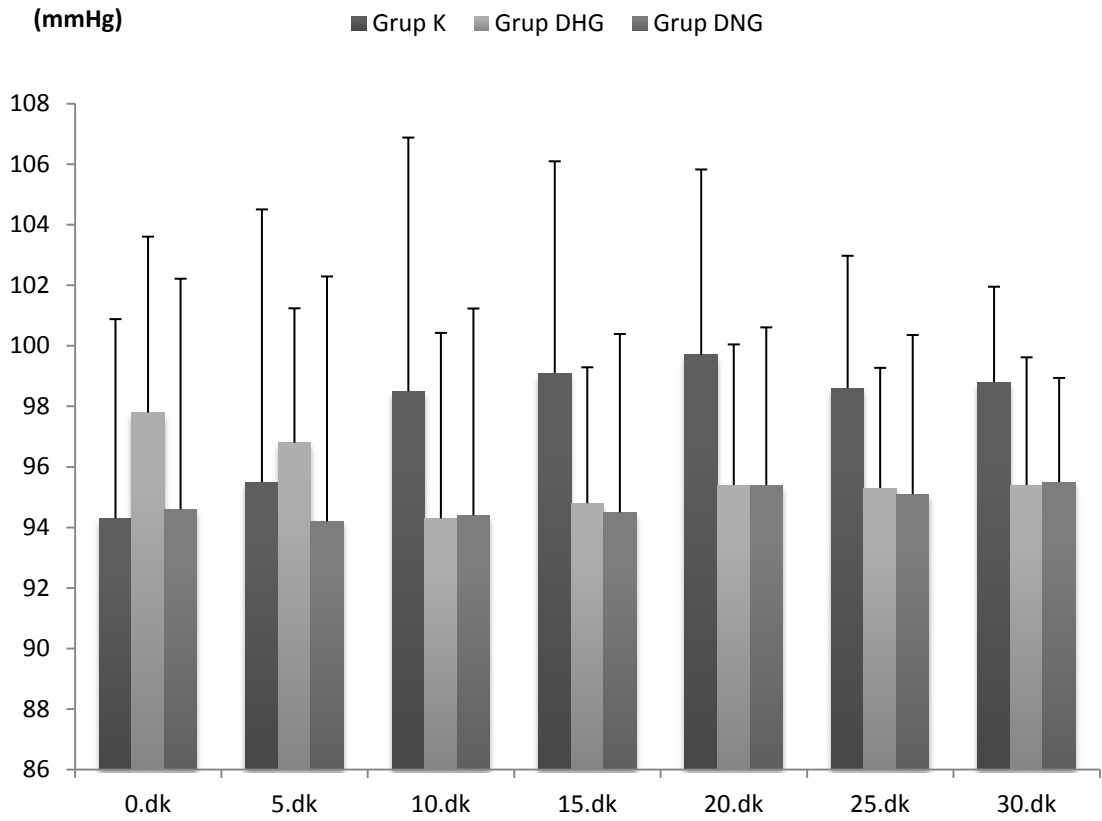


* $p < 0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre

Şekil 8. Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)

Tablo 7. Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
0.dk	94,3±6,584	97,8±5,808	94,6±7,619
5.dk	95,5±9,009	96,8±4,442	94,2±8,094
10.dk	98,5±8,383	94,3±6,129	94,4±6,835
15.dk	99,1±6,999	94,8±4,492	94,5±5,893
20.dk	99,7±6,129	95,4±4,648	95,4±5,211
25.dk	98,6±4,377	95,3±3,974	95,1±5,259
30.dk	98,8±3,155	95,4±4,222	95,5±3,440



Şekil 9. Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)

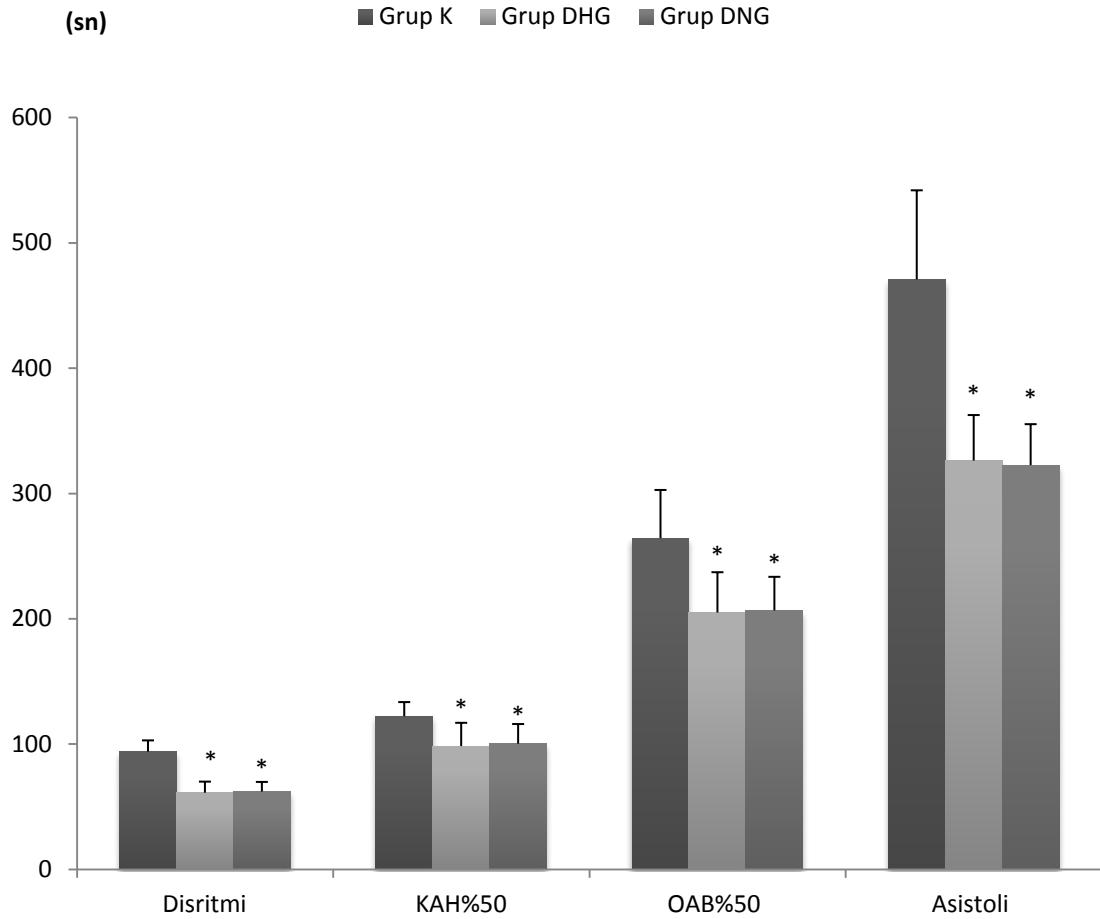
Diyabetik gruplardaki (Grup DHG, Grup DNG) olgularda ilk disritmi gelişimi, KAH'nda %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu kontrol grubuna (Grup K) göre önemli

derecede düşük bulundu ($p<0,01$). Diyabetik gruplar (Grup DHG ve Grup DNG) arasında ise önemli bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. İlk disritmi, KAH'nda %50 azalma, OAB'da %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
Disritmi	93,957±8,920	61,132±8,829*	62,040±7,689*
KAH%50	122,12±11,327	98,353±18,555*	100,25±15,674*
OAB%50	264,28±38,482	204,94±32,167*	206,63±26,799*
Asistoli	470,86±71,073	326,23±36,331*	322,60±32,681*

* $p<0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre



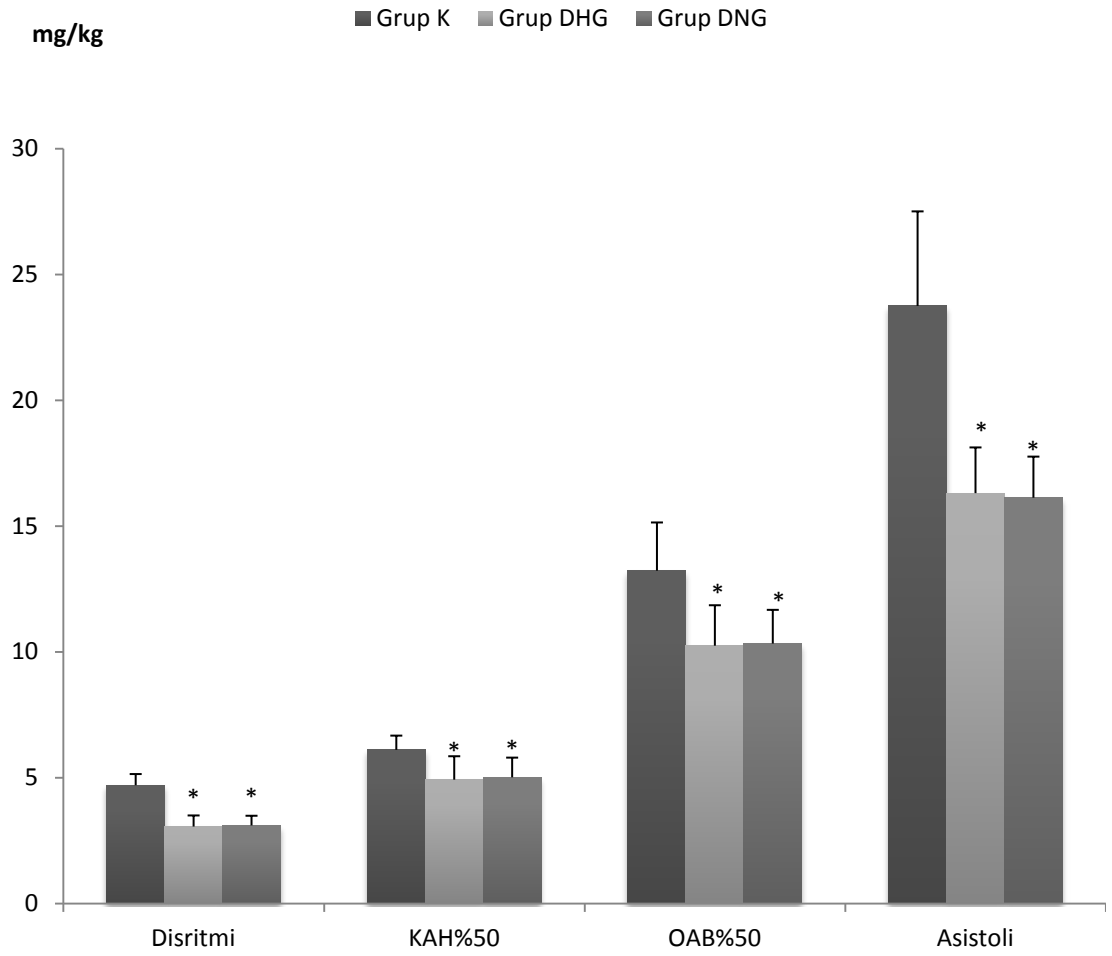
* $p<0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre

Şekil 10. İlk disritmi, KAH'nda %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)

Tablo 9. İlk disritmi, KAH'nda %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)

	Grup K	Grup DHG	Grup DNG
Disritmi	4,698±0,446	3,057±0,441*	3,102±0,384*
KAH%50	6,106±0,566	4,921±0,931*	5,013±0,784*
OAB%50	13,22±1,917	10,24±1,608*	10,33±1,340*
Asistoli	23,75±3,760	16,32±1,817*	16,13±1,634*

* $p < 0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre



* $p < 0,01$: Kontrol grubuna (Grup K) göre

Şekil 11. İlk disritmi, KAH'nda %50 azalma, OAB'nda %50 azalma ve kardiyak asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmalarını ve bu biyokimyasal yolları düzenleyen sistemleri etkilemektedir. Etkilenen bu sistemlerin çoğu ilaç biyofarmasyonunda yer alır. Bu nedenle diyabetin ilaçların farmakokinetiğini etkilemesi, şaşırtıcı değildir.

Diyabet, dört farklı yolla ilaçların farmakokinetiğine etki etmektedir: a) emilim, subkutan/kas kan akımındaki değişikliklere ve gecikmiş gastrik boşalmaya bağlı, b) dağılım, albüminin enzimatik olmayan glikasyonuna bağlı, c) biyotransformasyon, ilaçların biyotransformasyonunda ve taşınmasında görev alan enzimlerin farklı regülasyonuna bağlı, d) atılım, nefropatiye bağlı. Fakat diyabetli hastalarda yapılan farmakokinetik araştırmalar deneysel olanlarla karşılaştırıldığında çok sınırlıdır. Bundan dolayı deneysel verileri insanlara uyarırken çok dikkatli olunmalıdır. Diyabetin ilaçların farmakodinamiğine etkisine dair kanıtlar, farmakokinetik verilerle karşılaştırıldığında çok daha azdır. Ayrıca çoğu çalışma diyabetin ilaçların farmakodinamiğini değiştirdiğini söylese de bu etkilerin farmakodinamikten daha çok farmakokinetikteki diyabete bağlı değişimleri yansıtmadığı belirsizdir (49).

Çalışmamızda, önce sıçanlarda deneysel diyabet modeli oluşturmak için streptozotosin uygulanmıştır. Sıçanlarda deneysel diyabet oluşturmak için streptozotosin, alloxan, vacor, dithizone ve 8-hidroksikinolon gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır (50,51). Streptozotosin, bu ajanlar içerisinde en çok kullanılan ve diyabetojenik etki mekanizmaları en iyi ortaya konmuş olanıdır. *Streptomyces Achomogenes* kültürlerinden elde edilen streptozotosin, deneysel diyabet modeli oluşturulmasında kullanılan, nitrozüre türevi antineoplastik ve diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir ajandır. Streptozotosin güçlü bir alkilleyici ajan olup pankreas beta hücrelerine toksik etki ile glukoz transportunu ve glukokinaz fonksiyonunu bozar, ayrıca deoksiribonükleik asit (DNA) zincirinde kırıklar oluşturarak etki gösterir (51).

Streptozotosin ile oluşturulan diyabet modelinin avantajları arasında; a) iyi karakterize edilmiş olması, b) yaşamın herhangi bir evresinde diyabet oluşturabildiği için diyabet ve yaşla etkileşimini incelemede kullanılabilmesi, c) diyabet oluşturulan

sıçanların hipoinsülinemik olması fakat yaşamlarını sürdürebilmek için insüline ihtiyaç duymamaları ve d) streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda böbrek ve kalp gibi uç organlardaki hasarın gözlenebilmesi yer almaktadır (50). Streptozotosin, tek ve yüksek bir dozda (60 mg/kg) veya daha düşük tekrarlayan doz uygulamaları (40 mg/kg) ile insülinopenik otoimmün diyabet benzeri bir tablo oluşturur (51).

Çalışmamızda sıçanlarda deneysel diyabet oluşturabilmek için streptozotosin tek doz olarak 60 mg/kg intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Çalışmamızın başlangıcında grupların kan glukoz düzeyleri benzer iken ($p>0,05$), streptozotosin verilen diyabetik gruplarda (Grup DHG ve Grup DNG) 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri ortalama 344 mg/dl'nin üzerinde seyretmiş ve hem grup içinde başlangıç değerine göre hem de diyabetik olmayan gruba göre oldukça yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada streptozotosin ile diyabet gelişim süreci değerlendirilmiştir. İntraperitoneal 55 mg/kg tek doz streptozotosin verilmesi sonrasında ikinci günden itibaren denekler hiperglisemik olarak seyretmiş ve kan glukozu 300 mg/dl üzeri olanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir (45). Diğer bir deneysel çalışmada 60 mg/kg intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonu sonrası 4. hafta sonundaki kan glukozu 250 mg/dl üzeri olan denekler diyabetik kabul edilmiştir (52). Genel olarak deneysel diyabet modeli oluşturulan çalışmalarda; kan glukoz seviyeleri 250-300 mg/dl'nin üzerinde ölçülen denekler diyabetik olarak kabul edilmektedir (45,52).

Diyabete bağlı otonom nöropatiler içinde KON hayatı tehdit edebilecek sonuçları nedeniyle klinik açıdan önemli bir yere sahiptir. Diyabetik hastalarda KON prevalansının çeşitli çalışmalarda, kullanılan kriterlere bağlı olarak %7,7- 90 arasında bulunduğu bildirilmiştir (39). KON diyabetin ilk tanısı konduğunda mevcut olabilir; gelişme sıklığı yaşın ilerlemesi, hastalığın süresiyle ve yetersiz glisemik kontrolle artmaktadır (40,53). Vinik ve ark. (40) diyabet tanısı almış hastalar üzerinde yapılmış süreleri 1 ile 16 yıl arasında değişen 15 farklı epidemiyolojik çalışmayı ve 2900 hastayı kapsayan derleme yazılarında; KON'li olgularda mortalitenin, kardiyovasküler otonom sistemi bozulmayan hastalara oranla 3,65 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Diyabetik hastalarda KON ile major kardiyovasküler olaylar arasında yakın bir ilişki vardır. Diyabete sekonder KON gelişmiş hastalarda;

ventriküler taşikardi veya fibrilasyondan doğan resüsitasyon gereksinimi gibi hayatı tehdit eden ölümcül olaylar ortaya çıkabilir; sessiz miyokardiyal iskemi riski artar ve iskemiye sekonder gelişen koroner revaskülarizasyon gibi koruyucu mekanizmalar kötüleşir (53,54). Çalışmamızda diyabet oluşturulan sıçanlarda KON gelişmesi hedeflenmiş olup bu amaçla 6 hafta beklenmiş, bu sürenin sonunda EKG kayıtları alınmış ve diyabetik gruplarda (Grup DHG ve Grup DNG) QTd intervalinin belirgin düzeyde uzadığı ($p<0,01$) saptanmıştır. Böylece; diyabetik gruplarda 6. hafta sonunda, deneysel diyabete ikincil KON gelişmiş olduğu objektif olarak gösterilmiştir. Mathur ve ark.'nın (53) diyabetik olguları diyabetik olmayan olgular ile karşılaştırdığı çalışmada; KON şiddeti ile QTd intervalinin uzaması arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiş ve QTd intervalinin uzamasının, KON'nin erken bir belirteci olduğu kanısına varılmıştır. Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan diyabette 4 hafta sonunda kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, baroreflaks aktivitede azalma ve sempatovagal dengede bozulma geliştiği gösterilmiştir (4). Shirpoor ve ark. (45) bu sonuçların gelişimi için 6 hafta beklemiş iken, Van Hoose ve ark. (42) Qtd uzaması için 7 hafta beklemişler ve KON gelişimini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda KON gelişmesi için 6 hafta beklenmiş ve elde edilen veriler ışığında bu sürenin yeterli olduğunu görülmüştür. EKG'de QTd intervallerinde genişleme ve R dalgası amplitüdlerinde elevasyon görülmesi, diyabete bağlı KON gelişmiş hastalarda artmış kardiyovasküler olay riskinin, dolayısıyla artmış mortalite ve morbidite oranının erken belirteçleridir. Diyabetik hastalarda QTd intervalinin uzamasının olası mekanizmaları arasında; diyabetle beraber gelişen myokardiyal fibrozis ve zedelenme sonucu sol ventrikülde gelişen patolojik hipertrofi vardır. Fibrozis ventriküllerin dolumunu ve kontraktilesini etkiler. Bu mekanizmalar zemininde KON'nin geliştiği öne sürülmektedir (42). Ayrıca, diyabetik bireylerdeki hiperglisemi, iskemi için koruyucu bir mekanizma olan iskemik ön-koşullandırmayı engeller; azalmış olan kollateral koroner kan akımı sonucu myokardda meydana gelen bir infarkt alanının genişlemesine neden olur ve bu da QTd intervalinin daha fazla uzaması ile sonuçlanır (54). Uzamış QTd intervalleri kalp hastalığı ve ölümcül aritmilerin erken dönemde belirlenmesinde diyabetik hasta grubu için güvenilir habercilerdir (42).

LA sadece anestezi uzmanları tarafından değil aynı zamanda birçok dahili ve cerrahi branştaki uzman hekimlerce, özellikle lokal infiltrasyon anestezi başta olmak üzere, sıklıkla kullanılan ilaç grubunu oluşturur. Spinal, epidural anestezi/analjezi ve periferik sinir blokları gibi tekniklerde yaygın olarak uyguladığımız bu ilaçların en çok endişe yaratan yan etkisi sistemik (kardiyovasküler ve santral sinir sistemlerine yönelik) toksisitedir. 1979'da Albright'ın (55) bildirdiği ve günümüzde oldukça sık kullanılan bir lokal anestetik olan bupivakaine bağlı gelişen kardiyak arrest olgusundan sonra sistemik toksisite raporları artarak yayınlanmıştır. Bupivakainle ilişkili kardiyak toksisite nadir görülen fakat potansiyel olarak hayatı tehdit eden sonuçlara neden olabilecek bir komplikasyondur. Görülme sıklığı %0,075-0,02 arasında değişmekle birlikte kesin bir oran verilememektedir. Bupivakain ilişkili kardiyak arrest yüksek doz ilaç uygulamalarında görülmektedir (56).

Bupivakain kardiyotoksitesinin mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için yapılan invitro çalışmalarda bupivakainin ventrikül miyositlerinden dışarı doğru potasyum akımını, ventrikül repolarizasyonunu ve kalsiyum salınımını azalttığı gösterilmiştir (57). Ayrıca bupivakainin yaptığı sodyum kanal blokajının ise kalpteki iletim sistemini bozarak ventrikül depolarizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Buna karşın insülin dışarı doğru potasyum akımını, ventrikül repolarizasyonunu ve sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum transferini artırır (58).

Bupivakain meydana getirdiği kardiyak sodyum kanal blokajı ile dışarı doğru potasyum akımını azaltması nedeniyle EKG intervallerinde genişleme ve R dalga amplitüdünde azalmaya neden olur. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleştirilmesindeki ve mitokondriyal ATP kullanımındaki değişimler miyokardiyal kontraksiyonun bozulmasına neden olur (58).

Biz çalışmamızda deneysel olarak diyabete bağlı KON oluşturduğumuz sıçanlarda birincil olarak altta yatan KON'un ikincil olarak KON zeminindeki hipergliseminin preoperatif dönemdeki hızlı regülasyonunun bupivakainin kardiyotoksik doz sınırına etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Güleç ve ark. (47) ile Dony ve ark. (59) sıçanlarda bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine klonidinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 3

mg/kg/dk bupivakain infüzyonunu kullanmışlarken, Shi ve ark. (60) ile Heavner ve ark. (61) 2 mg/kg/dk bupivakain infüzyon dozunu kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda sıkça kullanılan 3 mg/kg/dk'lık bupivakain infüzyonunu kullandık.

Deneklerimizde bupivakain infüzyonu başladıktan sonra ilk disritmi gelişimine, KAH'nın başlangıca göre %50 azalmasına, OAB'nın başlangıca göre %50 azalmasına ve asistoli gelişmesine kadar geçen süreler kaydedildi ve bu sıradaki ortalama bupivakain dozları ve hesaplandı. Elde edilen veriler ışığında hem insülin uygulanan hem de insülin uygulanmayan diyabetik gruplarda (Grup DHG, Grup DNG) ilk disritmi gelişimine KAH'nın başlangıca göre %50 azalmasına, OAB'nın başlangıca göre %50 azalmasına ve asistoli gelişmesine kadar geçen süreler ve toksisite oluşturan ortalama bupivakain dozları kontrol grubuna (Grup K) göre anlamlı şekilde daha düşük çıkmıştır ($p<0,01$). İnsülin uygulanan grup ile insülin uygulanmayan grup arasında süreler ve bupivakain dozları açısından ise istatistiksel bakımdan önemli bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Burgos ve ark. (62) elektif oftalmik cerrahi geçiren diyabetik ve sağlıklı 38 hastayı ele aldıkları yayınlarında; diyabetik gruptaki hastalarda otonomik nöropati gelişimini kanıtladıktan sonra intraoperatif dönemdeki hemodinamik parametrelerin diyabetik gruptaki hastalarda daha labil olduğunu ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasında güçlük yaşandığını belirtmiş ve bu durumun otonom nöropatili diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbiditeyi arttırdığı görüşünü ortaya koymuşlardır. Lucas ve ark. (63) tarafından yapılan bir olgu sunumunda nefropati ile beraber ileri düzeyde otonomik nöropati gelişmiş iki diyabetik hastada periferik blok sonrası gelişen kardiyak arrest olgusu bildirilmiştir. Hastaların bir tanesinde postprandiyal dolgunluk hissi, ara ara meydana gelen diyare atakları, alt ekstremitelerde ciddi ağrı ile terleme azlığı ve yardım almadan ayağa kalkmasını engelleyecek düzeyde ortostatik hipotansiyon varken, diğer hastada hipotonik nörojenik mesane, alt ekstremitelerinde terleme eksikliği ve ortostatik baş dönmesi söz konusudur. Hastalardan birinde %0,25 lik bupivakain ve % 0,75'lik lidokain çözeltileri kullanılmışken, diğer hastada %1,25'lik lidokain çözeltisi lokal anestezi olarak kullanılmıştır. Her iki hastada da brakial pleksus bloğu uygulamasından ortalama 20 dk sonra kardiyak arrest gelişmiştir. Hastalar bu olayın sonrasında yapılan resüsitasyona cevap vermişler ve yoğun bakım tedavileri sonrasında taburcu edilmişlerdir. Bu olgu sunumu otonom nöropati gelişen

hastalarda LA'e karşı gelişen kardiyovasküler sistem hassasiyetini desteklemektedir. Bizim araştırmamızda lokal anestezi olarak sadece bupivakain kullanılmış olup, diyabete bağlı KON gelişmiş deneklerimizde kontrol grubundaki sağlıklı deneklere göre daha erken dönemde ve daha düşük dozlarda kardiyak arrest geliştiği gözlenmiştir.

İnsülin ventrikül miyositlerinde dışa doğru potasyum akımını ve repolarizasyonu güçlendirir. Ayrıca sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum transport aktivitesini de artırır. Bu etkilerinden dolayı insülinin bupivakainin meydana getirdiği kardiyotoksisiteyi tedavi ettiğine dair deneysel çalışmalar mevcuttur (57,64). Cho ve ark. (57) 5 mg/kg/sa pentobarbital infüzyonu ile anestezi uygulanan köpeklerde bupivakaine bağlı kardiyak depresyon tedavisinde insülin infüzyonunun etkili olup olmadığını araştırmışlardır. Bupivakain %0,5 konsantrasyon ve 0,5 mg/kg/dk hızında uygulanmıştır. Dört grubun yer aldığı (kontrol, glukoz, glukoz/insülin ve glukoz/insülin/potasyum) çalışmada, ortalama kan basıncı, kardiyak debi, kalp hızı ve mikst venöz oksijen saturasyonu insülin/glukoz grubunda normal düzeylerine daha hızlı dönmüştür. Choi ve ark. (64) insülinin kardiyak iletimi ve kasılmayı kolaylaştırarak etkili olduğunu gözlemişlerdir. Cho ve ark. (57) insülin ve glukoz infüzyonunun kardiyak depresyonu geri döndürdüğü sonucuna varmıştır. Yapılan çalışmalar (57,64) insülinin, bupivakain toksisitesine karşı koruyucu ve tedavi edici etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Fakat bizim araştırmamızda insülin tedavisi uygulanan grupla (Grup DNG) tedavi uygulanmayan grup (Grup DHG) arasında bupivakaine bağlı toksisite oluşan dozlarda anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Çalışmamız insülinin toksisite gelişimi sonrasındaki olası etkilerini araştırmak için değil preoperatif dönemdeki hipergliseminin regüle edilmesi için yapılmıştır. Bu da göstermektedir ki diyabetik KON gelişen hastalarda anestezi uygulaması açısından bupivakain maksimum dozu için önemli olan nokta hipergliseminin preoperatif dönemdeki hızlı regülasyonundan çok altta yatan KON patolojisidir (62,63).

Diyabet hastalığı, Rosenberg'in lokal anestezi için önerilen maksimum dozlar konulu makalesinde (2) risk etmeni olarak yer almamaktadır. Fakat diyabetli hastaların genellikle yaşlı olmaları ve kalp hastalığı, nefropati gibi ek hastalıklarının

ve diyabete bağlı gelişen organ işlev bozukluklarının bulunduğu da göz ardı edilmemelidir. Diyabetin lokal anestezi dozlarını da etkileyebileceğini düşündüren yayınlar mevcuttur (65,66). Kalichman ve ark. (65) diyabetik sıçanlarda, lidokaine bağlı ileti bloğunu ve sinir hasarını araştırmışlardır. Bloğun diyabetik olan ve olmayan sıçanlarda farklı hız ve büyüklüğe sahip olduğu görülmüştür. İkinci aşamada serum fizyolojik, %2 lidokain ve %4 lidokain enjekte edildikten sonra siyatik sinirdeki hasar mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, diyabetik grupta lidokainin daha fazla hasar oluşturduğunu göstermiştir. Bu nedenle araştırmacılar diyabetin lokal anestezi gereksinimini azalttığını ve lokal anesteziğe bağlı sinir hasarı riskini artırdığı sonucuna varmışlardır. De Jong (67) ise segmental demiyelinasyonun ve aksonal dejenerasyonun, insanlarda yavaş başlangıçlı bir süreç olduğunu, bu nedenle streptozotosin ile oluşturulan diyabetin kliniği yansıtmayacağını ileri sürmüş ve Kalichman'ın araştırmasındaki (65), artmış sinir hasarının hiperglisemiye mi yoksa streptozotosinin nörotoksik etkisine mi bağlı geliştiğinin açıklığa kavuşturulamadığını ileri sürmüştür. Klinik uygulamada, Al-Nasser'in (66) yayınladığı olgu sunumu, Kalichman'ın savını desteklemektedir. 51 yaşında ASA fiziksel durumu II olan erkek hastaya radikal prostatektomi için genel anestezi uygulanmış ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural kateter yerleştirilmiştir. Derlenme odasında 3 mL %1 lidokain ile test dozundan sonra 10 ml %0,75 ropivakain epidural kateterden verilmiştir. Başlangıç dozundan bir saat sonra %0,2 ropivakain infüzyonuna (5 ml/sa) geçilmiştir. 72 saat sonra epidural analjezi sonlandırılmış ve hasta yaklaşık 8 saat sonra bacak ve ayak bölgesinde ağrı ve paresteziden yakınmaya başlamıştır. Oluşan bu duyuşsal nöropati diyabete bağlanmış ve olası mekanizmasının, hiperglisemiye bağlı değişmiş poli­ol ve sorbitol yoluyla insülin yetmezliğinin sinirde ödeme neden olması ve mikroanjiopatinin bir sonucu olan azalmış nöral kan akımının iskemiye yol aması olduğu ileri sürülmüştür. Kroin ve ark. (68) 50 mg/kg streptozotosin ile kan glukoz düzeyi >250 mg/dL olacak Şekilde diyabet oluşturdukları sıçanlarda %1 lidokain, %1 lidokain+7,5 µg/mL klonidin ya da %0,5 ropivakain uygulamıştır. Araştırmada LA'in klinik sonuçlarının yanında mikroskopik olarak sinir hasarı olup olmadığı da incelenmiştir. Sonuçta diyabetik sıçanlarda diyabetik olmayanlardan daha uzun duyu ve motor blok süresi gerçekleşmiştir. Mikroskopik incelemede ise lidokain sinir hasarı oluşurmaz iken

lidokain+klonidin ya da ropivakain verilen diyabetik sıçanlarda anormal myelinize akson profili görülmüştür. Bu araştırma, diyabet zemininde uygulanan lidokain ile ilişkili sinir hasarı açısından Kalichman'ın (65) sonuçları ile çelişirken, ropivakain ile ilişkili nöropati açısından Al-Nasser'in (66) bulgularına paralellik göstermiştir.

Diyabetin, metabolizmada meydana getirdiği bozukluklarla da lokal anestezi ajanlarının plazma düzeylerinde artışa yol açabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bu durum KON gelişmemiş olsa bile, yalnızca diyabet varlığının da lokal anestezi kardiyotoksitesine yatkınlığı artıran bir etmen olabileceğini akla getirmektedir. O'Byrne ve ark. (69) araştırmalarında lidokain ve varfarinin plazma proteinlerine (sırasıyla AAG ve albümin) bağlanma oranlarını incelemişlerdir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lidokain ve varfarinin, insülin bağımlı diyabetli hastalarda, proteine bağlanma oranlarının anlamlı olarak azaldığını, fakat insülin bağımsız diyabetli hastalarda lidokainin proteine bağlanma oranının değişmediğini gözlemişlerdir. Bu durum ise insülin bağımlı diyabetik hastalarda lokal anestezi dozları açısından bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir. Moises ve ark. (70) 2008 yılında peridural uygulanan lidokainin ve metabolitinin farmakokinetiklerini, gestasyonel diyabetli gebelerde araştırmışlardır. Her hastaya 200 mg %2'lik lidokain uygulanmış ve sonuçta; lidokainin maksimum plazma konsantrasyonunun belirgin arttığı, klirensinin ve dağılım hacminin azaldığı, lidokain metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonunun ve yarılanma ömrünün anlamlı olarak arttığı, lidokain ve metabolitinin ortalama plazma konsantrasyonlarının 15. ve 30. dakikada arttığı görülmüştür. Bu çalışma gebeliğe bağlı gelişen diyabetin LA'in plazma düzeylerini artırıcı yönde etki ettiğini ve bu grup hastalarda da doz değerlendirilmesinin önemli bir nokta olduğunu göstermektedir.

Mevcut araştırmalar göstermektedir ki; diyabete bağlı gelişen KON'nin tek başına mevcut olması bile, özellikle de bupivakain gibi kardiyovasküler fizyolojiyi ciddi şekilde etkileyebilecek olan bir lokal anesteziğin kullanılması halinde daha dikkatli olunmasına gerek vardır. Ayrıca diyabetin, KON gelişmemiş dahi olsa hem lokal sinir dokusu hasarı hem de metabolizmada yaptığı değişikliklerden dolayı sistemik komplikasyonlar açısından bu hasta grubunu daha riskli hale getirdiği göz ardı edilmemelidir.

SONUÇ

Öncelikli olarak diyabetik kardiyak otonom nöropatinin bupivakainin kardiyotoksik dozuna etkisini incelemeyi ve ikincil olarak da preoperatif kan glukozu regülasyonunun asistoliye neden olan toksik doza etkisini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada;

- 1- Diyabetik gruplardaki olguların 6. hafta sonunda ağırlık ortalaması (Grup DHG'de $237,7 \pm 15,2$ g, Grup DNG'de $240,6 \pm 15,3$ g) hem grup içinde başlangıç değerine göre (Grup DHG'de $277,6 \pm 11,7$ g, Grup DNG'de $278,2 \pm 12,7$ g) hem de kontrol grubuna (Grup K'de $297,5 \pm 9,525$ g) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,01$).
- 2- Diyabetik gruplarda (Grup DHG ve Grup DNG) başlangıçta 125 mg/dl civarında olan kan glukoz düzeyi streptozotosin verilmesinden sonra 3. günden itibaren 344 mg/dl'nin üzerinde seyretmiş ($p = 0,005$) ve deneklerdeki diyabet gelişimi bu şekilde kanıtlanmıştır.
- 3- 6. hafta sonunda diyabetik grupların ortalama QTd intervalleri (Grup DHG'de $0,276 \pm 0,022$ sn, Grup DNG $0,265 \pm 0,016$ sn) kontrol grubuna (Grup K'da $0,184 \pm 0,014$ sn) göre anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Bu şekilde diyabetik gruplardaki sıçanlarda deneysel diyabete ikincil gelişen KON gelişimi objektif olarak kanıtlanmıştır.
- 4- Tüm gruplardaki deneklerin bupivakain infüzyonu öncesindeki 30 dakikalık süreçte 5 dk'da bir kaydedilmiş ve diyabetik grupların 30. dk'daki KAH ortalamaları (Grup DHG'de $204,8 \pm 5,266$ atım/dk, Grup DNG'de $204,4 \pm 6,915$ atım/dk) kontrol grubuna göre (Grup K'da $220,2 \pm 7,627$ atım/dk) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilmiştir ($p < 0,01$). Aynı sürelerde kaydedilen OAB ortalamaları açısından ise gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).
- 5- Diyabetik gruplardaki deneklerde ilk disritmi gelişimine kadar geçen süre (Grup DHG'de $61,13 \pm 8,82$ sn ve Grup DNG'de $62,04 \pm 7,68$ sn) ve verilen bupivakain dozu (Grup DHG'de $3,06 \pm 0,44$ mg/kg ve Grup DNG'de $3,102 \pm 0,38$ mg/kg) kontrol grubuna göre (Grup K'da $93,9 \pm 92$ sn ve

4,69±0,44 mg/kg) istatistiksel bakımdan önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,01).

- 6- Diyabetik gruplardaki deneklerde KAH'nın %50 azalmasına kadar geçen süre (Grup DHG'de 98,35±18,5 sn ve Grup DNG'de 100,2±15,6 sn) ve verilen bupivakain dozu (Grup DHG'de 4,9±0,93 mg/kg ve Grup DNG'de 5,01±0,78 mg/kg) kontrol grubuna göre (Grup K'da 122,1±11,3 sn ve 6,1±0,51 mg/kg) istatistiksel bakımdan önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,01).
- 7- Diyabetik gruplardaki deneklerde OAB'nın %50 azalmasına kadar geçen süre (Grup DHG'de 204,9±32,1 sn ve Grup DNG'de 206,6±26,7 sn) ve verilen bupivakain dozu (Grup DHG'de 10,2±1,6 mg/kg ve Grup DNG'de 10,3±1,3 mg/kg) kontrol grubuna göre (Grup K'da 264,2±38,4 sn ve 13,2±1,91 mg/kg) istatistiksel bakımdan önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,01).
- 8- Diyabetik gruplardaki deneklerde asistoli gelişimine kadar geçen süre (Grup DHG'de 326,23±36,3 sn ve Grup DNG'de 322,6±32,6 sn) ve verilen bupivakain dozu (Grup DHG'de 16,3±1,8 mg/kg ve Grup DNG'de 16,1±1,63 mg/kg) kontrol grubuna göre (Grup K'da 470,8±71 sn ve 23,7±3,76 mg/kg) istatistiksel bakımdan önemli düzeyde düşük tespit edilmiştir (p<0,01).

Sonuç olarak, diyabetik kardiyak otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna oranla daha kısa sürede ve daha düşük bupivakain dozlarında sistemik toksisite bulguları geliştiğinden, diyabete ikincil gelişen KON'nin lokal anestezi toksisitesi için risk etmeni olduğu, preoperatif dönemde uygulanan kısa süreli insülin tedavisinin koruyucu etkisinin olmadığı ve bu olgularda lokal anestezi dozunun yaklaşık üçte bir oranda azaltılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Strichartz GR, Berde CB. Local anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2010:913–39.
2. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-75.
3. Roizen MF, Fleisher LA. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD, ed. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2010:1067-149
4. Lin YD, Hsu KL, Wu ET, Tsai MS, Wang CH, Chang CY. Autonomic neuropathy precedes cardiovascular dysfunction in rats with diabetes. *Eur J Clin Invest* 2008;38:607-14.
5. Salinas FV, Auyong DB. Local Anesthetics. In: Evers AS, Maze M, Kharash ED, eds. Anesthetic pharmacology. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press 2011:574-88.
6. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS. Time-dependent inhibition of G-protein coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100:852–60.
7. Longnecker B, Heavner JE. Pharmacology of local anesthetics. In: Longnecker De, Brown DL, Newman MF, Zapol WM, eds. Anesthesiology. Pennsylvania: McGraw-Hill 2008:954-73.
8. Kayhan Z. Lokal anestezipler. *Klinik anestezi*. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004:503-23.
9. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:336-42.
10. Smith TC. Local anesthetic agents. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. Fundamentals of anesthesia. Cambridge: Cambridge University Press 2009:620-31.
11. Strichartz GR. Neural physiology and local anesthetic action. In: Cousins MJ, Bridenbough PO, eds. Neural blockade clinical anesthesia and management of pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998:35-53.

12. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur R, Chafetz R, Martiny D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measuring octanol: buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg* 1990;71:158–70.
13. Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular modeling of local anesthetic drug binding by voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2005;68:1611-22.
14. Denson D, Coyle D, Thompson G, Meyers J. Alpha 1-acid glycoprotein and albumin in human serum bupivacaine binding. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:409–15.
15. Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh PO, Bridenbaugh LD, Thompson GE. Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anesthesiology* 1972;37:277–87.
16. Huang YF, Upton RN, Runciman WB. IV bolus administration of subconvulsive doses of lignocaine to conscious sheep: myocardial pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 1993;70:326–32.
17. Huang YF, Upton RN, Runciman WB. IV bolus administration of subconvulsive doses of lignocaine to conscious sheep: relationship between myocardial pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Anaesth* 1993;70:556–61.
18. Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, Mather LE. The effects of general anesthesia on whole body and regional pharmacokinetics at toxic doses. *Anesth Analg* 2008; 106:1440–9.
19. Calvey TN, Williams NE, eds. Local anaesthetics. In: *Principles and practice of pharmacology for anaesthetists*. 5th ed. Liverpool: Blackwell 2008:149-70.
20. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation and adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:342–5.
21. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:1082–93.

22. Buyukakilli B, Comelekoglu U, Tatroglu, Kanik A. Reversible conduction block in isolated sciatic nerve by high concentration of bupivacaine. *Pharmacol Res* 2003;47:235–41.
23. Ravindran RS, Bond VK, Tasch MD, Gupta C, Luerssen TG. Prolonged neural blockade following regional analgesia with 2-chloroprocaine. *Anesth Analg* 1980;59:447–51.
24. Reisner LS, Hochman BN, Plumer MH. Persistent neurological deficit and adhesive arachnoiditis following intrathecal 2-chloroprocaine injection. *Anesth Analg* 1980;59:452–4.
25. Casati A, Fanelli G, Danelli G. Spinal anesthesia with lidocaine or preservative free 2-chloroprocaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double blind comparison. *Anesth Analg* 2007;104:959–64.
26. Yoos JR, Kopacz. Spinal 2-chloroprocaine for surgery; an initial 10-month experience. *Anesth Analg* 2005;100:553–8.
27. Lambert DH, Hurley RJ. Cauda equina syndrome and continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:817–9.
28. Pollock JE. Transient neurological symptoms: etiology, risk factors, and management. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:581–6.
29. Pollock JE, Burkhead D, Neal JM. Spinal nerve function in five volunteers experiencing transient neurological symptoms after lidocaine subarachnoid anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:658–65.
30. Lund PG, Cwik JG. Propitocaine (citanest) and methemoglobinemia. *Anesthesiology* 1965;26:569–71.
31. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:3-11.

32. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985;62:396-405.
33. Sztark F, Noutte-Gaulain K, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Absence of stereospecific effects of bupivacaine isomers on heart mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 2000;93:456-62.
34. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF, Gregorio GD, Drasner K, Hejtmanek MR et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-61.
35. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
36. Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1986;19:450-57.
37. McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br J Anaesth* 2000;85:80-90.
38. Glick DB. Autonomic nervous system. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2010:261-304.
39. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-79.
40. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-97.
41. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-43.
42. Van Hoose L, Sawers Y, Loganathan R, Vacek JL, Stehno-Bittel L, Novikova L et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of

- aerobic exercise training in the zucker diabetic fatty rat. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:56.
- 43.** Kmecova J, Klimas J. Heart rate correction of the QT duration in rats. *Eur J Pharmacol* 2010;641:187-92.
- 44.** Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(3):333-6.
- 45.** Shirpoor A, Salami S, Khadem-Ansari MH, Ilkhanizadeh B, Pakdel FG, Khademvatani K. Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes-induced cardiac malfunction, oxidative stress, and apoptosis in rat. *J Diabetes Complications* 2009;23:310-6.
- 46.** Warner DS, Gronet TX, Todd MM, McAllister AM. Insulin-induced normoglycemia improves ischemic outcome in hyperglycemic rats. *Stroke* 1992;23:1775-80.
- 47.** Gulec S, Aydin Y, Uzuner K, Yelken B, Senturk Y. Effects of clonidine on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:205-9.
- 48.** Weinberg GL, VadeBancouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- 49.** Dostalek M, Akhlaghi F, Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinetic* 2012;51:481-99.
- 50.** Biessels GJ, Gispen WH. The impact of diabetes on cognition: What can be learned from rodent diabetes models? *Neurobiol Aging* 2005;26:36-41.
- 51.** Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22:359-70.

52. Leal N, Calvo R, Agrad FZ, Lukas JC, Suarez E. Altered dose-to-effect of propofol due to pharmacokinetics in rats with experimental diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:317-25.
53. Mathur C, Gupta D. QTc prolongation in diabetes mellitus – An indicator of cardiac autonomic neuropathy. *J IACM* 2006;7:130-2.
54. Kersten J, Schemling T, Orth K, Pagel P, Warlther D. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiology* 1998;275:721-5.
55. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-7.
56. Wong GK, Crawford MW. Carnitine deficiency increases susceptibility to bupivacaine-induced cardiotoxicity in rats. *Anesthesiology* 2011;114:1417-24.
57. Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression. *Anesth Analg* 2000;91:1096-102.
58. Yang S, Uugangerel T, Jang I, Lee H, Kim JM, Kang BC, et al. Insulin facilitates the recovery of myocardial contractility and conduction during cardiac compression in rabbits with bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Anesthesiol Res Pract* 2012;2012:878764.
59. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, et al. The cooperative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 2000;91:1489-92.
60. Shi B, Heavner JE. Nitric oxide modulation affects the tissue distribution and toxicity of bupivacaine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:623-9.
61. Heavner JE, Shi B, Pitkanen M. Nitric oxide synthesis inhibition enhances bupivacaine cardiotoxicity. *Reg Anesth* 1996;21:243-8.
62. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70:591-7.

63. Lucas LF, Tsueda K. Cardiovascular depression after brachial plexus block in two diabetic patients with renal failure. *Anesthesiology* 1990;73:1032-5.
64. Choi YS, Lee KH. Insulin effect on bupivacaine-induced cardiotoxicity in rabbits. *Korean J Anesthesiol* 2011;61:493-8.
65. Kalichman MW, Calcutt NA. Local anesthetic-induced conduction block and nerve fiber injury in streptozotocin-diabetes rats. *Anesthesiology* 1992;77:941-7.
66. Al-Nasser B. Toxic effects of epidural analgesia with ropivacaine 0.2% in a diabetic patients. *J Clin Anesth* 2004;16:220-3.
67. De Jong RH. Does diabetes reduce local anesthetic requirement? *Anesthesiology* 1993;78:799.
68. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK, Wagenaar B, Moric M, Tuman KJ et al. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:343-50.
69. O'Byrne S, Barry MG, Collins WC, O'Connor P, Cullen MJ, Feely J. Plasma protein binding of lidocaine and warfarin in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:183-6.
70. Moises ECD, Duarte LB, Cavalli RC, Marques MP, Lanchote VL, Duarte G. Pharmacokinetics of lidocaine and its metabolite in peridural anesthesia administered to pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1189-96.