

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

**KARDİYAK OTONOM NÖROPATİLİ DİYABETİK
SIÇANLARDA BUPİVAKAİN İLE İNDÜKLENEN ASİSTOLİ
TEDAVİSİ İÇİN LİPİD İNFÜZYONUNUN RESÜSİTASYONA
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HATİCE ALTIN

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

DENİZLİ - 2014

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

**KARDİYAK OTONOM NÖROPATİLİ DİYABETİK
SIÇANLARDA BUPİVAKAİN İLE İNDÜKLENEN ASİSTOLİ
TEDAVİSİ İÇİN LİPİD İNFÜZYONUNUN RESÜSİTASYONA
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE ALTIN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ERKAN TOMATIR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 27.08.2013 tarih ve
2013TPF017 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2014

Prof. Dr. Erkan TOMATIR danışmanlığında Dr. Hatice ALTIN tarafından yapılan “Kardiyak otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda bupivakain ile indüklenen asistoli tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisi” başlıklı tez çalışması 11/02/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Simay SERİN



ÜYE: Prof. Dr. Erkan TOMATIR



ÜYE: Doç. Dr. Habip ATALAY



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
13/02/2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Erkan TOMATIR başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Simay SERİN'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Hülya SUNGURTEKİN'e, Doç. Dr. Habip ATALAY'a ve Doç. Dr. Ercan Lütfi GÜRSES'e, deney aşamasında yardımcı olan Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi olan Yard. Doç. Dr. Yavuz Dodurga'ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve acı tatlı birçok anıyı paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde çok büyük katkısı olan rahmetli babam Halil ve annem Zübeyde ALTIN'a

Varlığıyla hayatıma anlam katan ve bu zorlu dönemimde gösterdiği anlayışla bana güç veren nişanlım Mutlu KAVAS'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice ALTIN

OCAK-2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	X
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
LOKAL ANESTEZİKLER	2
Kimyasal Yapı	2
Etki Mekanizması	3
Fizikokimyasal Özellikler	4
Farmakokinetik	5
Bupivakain	5
Yan Etkiler	7
Santral Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem	
Toksisitesi	7
LİPİD EMÜLSİYONU	8
DİYABETES MELLİTUS	10
Diyabetik Kardiyak Otonom Nöropatide EKG	
Değişiklikleri	13
GEREÇ VE YÖNTEM	14
Verilerin İstatistiksel Analizi	18
BULGULAR	19
TARTIŞMA	28
SONUÇ	38
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASRA	: <i>American Society of Regional Anesthesia</i>
Cmax	: Doruk plazma düzeyi
dl	: Desilitre
dk	: Dakika
DYL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
FTÇ	: Fosfat tampon çözeltisi
G	: Gauge
g	: Gram
GPBR	: G protein bağımlı reseptörler
HBÜ	: Hız basınç ürünü
iv	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
kg	: Kilogram
KON	: Kardiyak otonom nöropati
KVS	: Kardiyovasküler sistem
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
msn	: Milisaniye
OAB	: Ortalama arter basıncı
Ort	: Ortalama
QTd	: Düzeltilmiş QT intervalı
sn	: Saniye
SS	: Standart sapma
SSS	: Santral sinir sistemi
PABA	: Para amino benzoik asit
YYL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Bupivakainin kimyasal yapısı	6
Şekil 2	EKG çekimi için kullanılan sistem	15
Şekil 3	Normal EKG	15
Şekil 4	KON'ye bağlı uzamış QT intervalı	16
Şekil 5	Model için kullanılan sistem	18
Şekil 6	Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)	19
Şekil 7	Kan glukozu (mg/dl) (Ort±SS)	20
Şekil 8	Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)	22
Şekil 9	Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)	23
Şekil 10	Hız basınç ürünü (mmHg/dk) (Ort±SS)	24
Şekil 11	HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)	25
Şekil 12	HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)	25
Şekil 13	Resüsitasyonda verilen lipid dozu (ml/kg) (Ort±SS)	26
Şekil 14	Resüsitasyona yanıt verme süresi (sn) (Ort±SS)	27
Şekil 15	Resüsitasyona yanıt (sağkalım) oranı (%)	27

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)	19
Tablo 2 Kan glukozu (mg/dl) (Ort±SS)	20
Tablo 3 6. Hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort±SS)	21
Tablo 4 Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)	21
Tablo 5 Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)	22
Tablo 6 Hız basınç ürünü (mmHg/dk) (Ort±SS)	23
Tablo 7 HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar geçen (sn) (Ort±SS)	24
Tablo 8 HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)	25
Tablo 9 Resüsitasyonda verilen lipid dozu (ml/kg) (Ort±SS)	26
Tablo 10 Resüsitasyona yanıt verme süresi (sn) (Ort±SS)	26
Tablo 11 Resüsitasyona yanıt (sağkalım) oranı (%)	27

ÖZET

Kardiyak otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda bupivakain ile indüklenen asistoli tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisi

Dr. Hatice ALTIN

Lokal anesteziklerin sistemik toksisitesinin tedavisi için lipid infüzyonu önerilmektedir. Lipid infüzyonunun diyabetik olgulardaki etkisine yönelik herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bu çalışmada; diyabetik sıçanlardaki lokal anestezik sistemik toksisitesinin tedavisinde lipid infüzyonunun etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Etik Kurul onayından sonra 40 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol, Grup 2-4 ise diyabetik olarak tanımlandı. Diyabet oluşturmak için 60 mg/kg streptozotosin intraperitoneal verildi. 3 gün sonra kan glukozu 300 mg/dl'nin üzerindeki sıçanlar diyabetik kabul edildi. 6 hafta sonunda EKG kayıtları ile düzeltilmiş QT intervalleri hesaplanıp, kardiyovasküler otonom nöropati geliştiği gösterildi. Sıçanlar ketamin ve ksilazin anestezisi altında mekanik ventilatöre bağlandı; arter ve ven kanülasyonları yapıldı; 30 dk sonra 3 mg/kg/dk dozunda bupivakain infüze edildi; asistoli gelişince hemen göğüs kompresyonlarına başlandı. 3. dk'da: Grup 1 ve 2'de 7.5 ml/kg %20 lipid bolusu+2.5 mcg/kg adrenalin, sonra 2 dk 1.5 ml/kg/dk şekilde intravenöz lipid verildi ve 5. dk'da bolus tekrarlandı. Grup 3'de lipid dozları %50, Grup 4'te ise %100 artırıldı. Göğüs kompresyonları hız-basınç ürünü bazal değerlerin %30 ve üzerine ulaştığında bırakıldı.

Resüsitasyona yanıt verme oranları bakımından gruplar (1-4: sırasıyla 0.9, 0.9, 0.7 ve 0.7) benzerdi. Ancak, resüsitasyona yanıt verme süresi diyabetik sıçanlarda (Grup 2-4'te sırasıyla 407.9±21.3, 407.9±19.9 ve 414.1±18.6 sn) kontrol grubuna göre (168.1±6.9 sn) yaklaşık 2.5 kat daha uzun bulundu ($p<0,0001$).

Sonuç olarak; bupivakaine bağlı asistoli tedavisi için resüsitasyonda lipid infüzyonunun kardiyovasküler otonom nöropatili diyabetik sıçanlarda diyabetik olmayan sıçanlarla benzer oranda yarar sağladığı, ancak yanıtın belirgin geciktiği ve lipid dozunun iki katına kadar yükseltilmesi ile de bu gecikmenin engellemediği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: diyabetes mellitus, bupivakain, sistemik toksisite, resüsitasyon, lipid.

SUMMARY

Effect of lipid infusion for treatment of asystole induced with bupivacaine in diabetic cardiac autonomic neuropathic rats on resuscitation

Hatice ALTIN M.D.

Lipid infusion is suggested for the treatment of local anesthetic systemic toxicity. No studies were encountered regarding the effect of lipid infusion on diabetic cases. In this study, we aimed to determine the effect of lipid infusion treatment for local anesthetic systemic toxicity in diabetic rats.

After the approval of ethical committee, 40 Sprague-Dawley rats were randomized into four equal groups. Groups were described as follows: Group 1, control; Group 2-4, diabetic. For inducing diabetes, 60 mg/kg streptozotocin was administered intraperitoneally. Blood glucose levels higher than 300 mg/dl after 3 days were determined as diabetic. At the end of 6 weeks, corrected QT intervals from EKGs were calculated and indicated cardiovascular autonomic neuropathy development. Rats were connected to mechanic ventilator under ketamine and xylazine anesthesia; artery and venous cannulations were done; 30 minutes later 3 mg/kg/min dosed bupivacaine was infused; chest compressions started as soon as asystole developed. On third minute Group 1 and 2 received 7.5 ml/kg 20% lipid bolus+2.5 mcg/kg adrenaline followed with 2 minutes of 1.5 ml/kg/min intravenous lipid and bolus repeated on fifth minute. For group 3 lipid dose was increased 50% and for group 4 100%. Chest compressions were stopped when 30% or more rate-pressure product basal level was reached.

The groups were similar with respect to response to resuscitation (I-IV: 0.9, 0.9, 0.7, and 0.7, respectively). However, response time to resuscitation was approximately 2.5 times longer in diabetic rats (407.9 ± 21.3 , 407.9 ± 19.9 , and 414.1 ± 18.6 s for Groups 2-4, respectively) than in control group (168.1 ± 6.9 s) ($p<0.0001$).

As a result; we determined that lipid infusion treatment for resuscitation in diabetic cardiovascular autonomic neuropathic rats is similar to control group, however, response time was delayed significantly, and doubling lipid dose did not prevent this delay.

Key words: diabetes mellitus, bupivacaine, systemic toxicity, resuscitation, lipid.

GİRİŞ

Lokal anestezi ilaçları klinik pratikte oldukça sık kullanılan ajanlardır. Bupivakain uzun etkili, amid yapılı bir lokal anesteziiktir. Rejyonel anestezi tekniklerinde sık kullanılan bir ajan olup, diğer tüm lokal anesteziikler gibi, güvenlik aralığı dar bir ilaçtır. Lokal anesteziiklerin en sık görülen yan etkisi yüksek kan düzeyi ile ortaya çıkan sistemik toksisitedir. Sistemik toksisite ise etkisini merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde göstermekte olup, kardiyovasküler sistemde oluşan değişiklikler toksisiteye bağlı morbidite ve mortalitenin esas nedenini oluşturmaktadır (1).

Diyabetes mellitus en sık karşılaşılan endokrin hastalıktır. Diyabetik hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite 2-3 kat daha fazladır (2). Kronik dönemde hastalığa bağlı oluşan kardiyak otonom nöropati ise diyabetes mellitusun sık karşılaşılan, morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyonlarından birisidir. Diyabetle beraber gelişen myokardiyal fibrozis sonucu sol ventrikülde patolojik hipertrofi ve disfonksiyon oluşur (3,4). Kardiyak otonom nöropatili diyabetik ratlarda asistoliye neden olan lokal anesteziik dozunun diyabetik olmayan ratlara göre 1/3 oranında daha düşük olduğu ve preoperatif kan glukozu regülasyonunun da anlamlı bir koruyucu etki sağlamadığı gösterilmiştir (5). Diyabet, ayrıca lipid metabolizmasını da etkiler (6).

Lipid emülsiyonu; temel olarak parenteral beslenmenin önemli bir bileşeni olmakla birlikte, son yıllarda lokal anesteziik sistemik toksisitesinin bir antidotu olarak kabul edilmiş ve güncel kılavuzlara girmiştir (7,8). Kardiyak otonom nöropatisi olan diyabetik olgularda bupivakain ile oluşan asistolide lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisini içeren herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Bu çalışmada; kardiyak otonom nöropatili diyabetik ratlarda bupivakain ile indüklenen asistolinin tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisini diyabetik olmayan ratlarla karşılaştırmalı olarak ortaya koymayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler, uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak, sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Klinik yoğunluklarda uygulandıklarında bu etkileri geri dönüşümlü olup, sinir lifi ve hücrelerinde herhangi bir hasar olmaksızın sinir fonksiyonu tamamen geri döner (9). Lokal anesteziplerin etki mekanizması; aksiyon potansiyellerini düzenleyen voltaj bağımlı sodyum kanallarının iletimini engelleyerek, aksonal aksiyon potansiyelinin bloğu yoluyla gerçekleşmektedir. Antiinflatuvar etkileri ise G protein bağımlı reseptörler (GPBR) ile etkileşerek oluşur (10).

Kokain ilk kez 1860 yılında Albert Niemann tarafından izole edilmesine rağmen ilk kez lokal anestezi olarak kullanımı Carl Koller ve Sigmund Freud tarafından 1884 yılındadır. Koller kokaini ilk olarak göz ameliyatında kullanmıştır. Kokainin alışkanlık yapıcı ve toksik etkileri farkedildikten sonra, farklı lokal anestezi arayışı başlamıştır. Bu gelişmeler sonucunda prokain (1905), dibukain (1932), tetrakain (1933), lidokain (1948), klorprokain (1955), mepivakain (1956), prilokain (1960), bupivakain (1963), etidokain (1971), ropivakain (1997) ve levobupivakain (1999) klinik kullanıma girmiştir (11).

Kimyasal Yapı

Tüm lokal anestezipler kimyasal olarak üç kısımdan oluşurlar;

1. Hidrofobik aromatik halka, lipid çözünürlüğünü arttıran bölümdür. Lipid çözünürlüğünün artması sinir kılıflarına difüzyonu kolaylaştırır. Bu özellik lokal anesteziğin potansi ve etki süresi ile ilişkilidir.
2. Hidrofilik tersiyer amin grup, lokal anesteziğin suda veya yağda çözünür yapıda bulunmasını belirler.
3. Bağlantıyı sağlayan ester ya da amid yapıda bir zincirdir.

Ara zincirin ester (-CO) ya da amid (-NHC) yapıda olmasına bağılı olarak lokal anestezipler iki gruba ayrılırlar. Amino ester bağılı lokal anesteziplerin prototipini prokain, amino amid bağılı lokal anesteziplerin prototipini lidokain oluşturur (11). Amino ester lokal anestezipler arasında kokain, prokain, klorprokain ve tetrakain;

amino amid lokal anestetikler arasında lidokain, dibukain, mepivakain, etidokain, prilokain, bupivakain, levobupivakain ve ropivakain yer almaktadır (9,11,12).

Amino ester yapılı lokal anestetikler solüsyonda stabil olmamalarına karşın amino amid yapılı olanlar stabil ajanlardır. Bunun sonucu olarak; amino ester lokal anestetiklerin solüsyonları amino amid yapılı olanlarınkinden daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve yüksek sıcaklıklara daha duyarlıdır. Amino ester yapılı lokal anestetikler plazmada kolinesterazlar tarafından hidrolize edilmektedir. Amino amid yapılı olanlar ise karaciğerde enzimatik biyotransformasyona uğramaktadır. Ester yapılı lokal anestetiklerin metabolizması sonucu ortaya çıkan para amino benzoik asit (PABA), az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilmektedir (9,12).

Lokal anestetiklerin bir diğer önemli fiziksel özelliği stereoizomerik karışım halinde olmaları ve bunun klinik etkilerini değiştirmesidir. Stereoizomer; aynı yapısal formüle sahip, ancak farklı uzaysal formüle sahip olmasıdır (13). Kiralite, bir bileşiğin kimyasal olarak dört atom ya da kimyasal grubun bağlandığı en az bir karbon atomu içermesi şeklinde tanımlanmaktadır. Kiral merkezin polarize ışığı saat yönünde döndürmesi R(+) stereoizomeri, saatin tersi yönde döndürmesi de S(-) stereoizomeri oluşturmaktadır. Kiralite, lokal anestetiklerin istenmeyen etkileri açısından önemlidir. Mepivakain ve bupivakainin S(-) izomeri olan ropivakain 1950'lerde sentezlenmiş olmasına karşın, ancak bupivakain kardiyotoksitesisi üzerinde endişeler gelişmeye başlayınca kullanıma girmiştir (9).

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 (11).

Etki Mekanizması

Lokal anestetikler sinir membranında yer alan sodyum kanallarına etki ederek, hücre içine sodyum akımını azaltıp impuls iletimini bloke eder. Lokal anestetikler, önce iyonize olmayan formları ile membranı geçer. Lokal anestetik moleküllerinin sinir hücre membranından geçişi pKa ve ilacın lipofilik özelliğine bağlıdır. Ortam asidotik olduğunda, lokal anestetiklerin iyonize formu artacağından ilacın etki etme zamanı uzar. Lokal anestetik molekülleri hücre içine girdikten sonra iyonize forma dönüşerek sinir hücre membranının intraselüler yüzeyinden voltaj bağımlı sodyum

kanallarına bağlanır. Kanal aktivasyonunda yer alan yapısal değişikliklerin oluşmasını engelleyerek, kanalın açık ve iletici forma dönmesini önler (9,12,13).

Lokal Anestezikler, hücre içine sodyum girişini önleyerek depolarizasyona engel olur. Lokal anestezikler, her tip sinir lifi üzerinde etkilidir, ancak etkileri ince ve miyelinsiz liflerde daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür (9).

Fizikokimyasal Özellikler

Lokal anesteziklerin klinik etkinlikleri fizikokimyasal özelliklere dayanmaktadır (14). Bu özellikler etki gücünü ve etki süresini belirler. Aromatik halka, lokal anesteziklerin yağda erirliğini belirleyen kısımdır. Yağda erirlik, lokal anesteziklerin potensini etkileyen en önemli özelliktir. Sinir membranlarının ve bağ dokularının membranları lipoprotein yapıdadır. Yağda erirliği yüksek olan lokal anestezikler membrandan daha kolay geçer ve daha az moleküle ihtiyaç duyar (15). Lokal anesteziklerin yağda erirlik sıralaması bupivakain-tetrakain> lidokain-mepivakain> prokaindir (13).

Proteine bağlanma lokal anestezinin etki süresi ile ilişkilidir; çünkü bağlı olmayan serbest formu farmakolojik aktiviteye sahip değildir. Proteine yüksek afinitesi olan lokal anestezik sinir membranına daha uzun süre bağlı kalır ve etki süresi uzar (13,15). Proteine yüksek derecede bağlanma; etki süresinin artması, etki gücünün artması ve yağda erirliğinin artması ile korelasyon gösterir. Voltaj bağımlı sodyum kanalı protein yapıda olmasına karşın, proteine bağlanma voltaj bağımlı sodyum kanalına artmış afinite ile korelasyon göstermez (13). Lokal anestezikler esas olarak albümin ve alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Lokal anestezikler albümine düşük afinite-yüksek kapasite ve alfa-1 asit glikoproteine yüksek afinite-düşük kapasite gösterir (16). Yani; alfa-1 asit glikoproteine bağlanma kapasitesi doyduğunda, artan doz albümine bağlanmaktadır.

pKa (disosiyasyon sabitesi), lokal anestezinin lipofilik ve hidrofilik formunun eşit olduğu pH'tır. Lokal anesteziklerin pKa'sı pH 8.0-9.0 arasındadır. Ortam pH'sının bazikleşmesi yağda erirliğin artmasına ve sinir membranına girebilecek lokal anestezik miktarının çoğalmasına neden olur (15). Bu yüzden klinik kullanımda lokal anestezik solüsyonuna sodyum bikarbonat eklenmektedir.

Farmakokinetik

Lokal anesteziğin plazma konsantrasyonunu; injeksiyon yerinden emilim hızı, dokuda dağılım hızı ve lokal anesteziğe özgü eliminasyon hızı belirler. Sistemik toksisiteyi belirleyen hastaya bağlı etmenler arasında; yaş, kardiyovasküler, renal ve hepatic işlev ve plazma proteinine bağlanma derecesi bulunur (17).

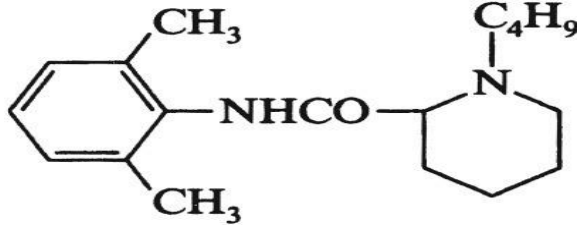
Lokal anesteziğin emilim oranı ve hızı; ilaçların lipid çözünürlüğü ve proteine bağlanma özelliğine, solüsyonun pH'sına, enjekte edildikleri bölgeye, bölgenin damarlanma miktarına, emilim için gerekli yüzey alanına ve beraberinde vazokonstriktör bulunup bulunmamasına bağlıdır (12). Yüksek perfüzyonlu dokularda alım daha hızlı ve tam olmaktadır. Emilim hızı bölgeye göre şu şekilde sıralanmaktadır: trakeal> interkostal> kaudal> epidural> brakial pleksus> siyatik-femoral> subkutan doku (9,13). Verilen doz arttıkça sistemik emilim ve doruk plazma düzeyi (Cmax) de artar. Lokal anesteziğe adrenal eklenmesi sistemik emilimi azaltarak Cmax'ı belirgin olarak azaltır. Lokal anesteziğe adrenal eklenmesindeki amaç; lokal anesteziğin etki süresini uzatmak ve dokuda daha uzun süre kalmasını sağlamaktır (18).

Sistemik emilimden sonra lokal anesteziğin dağılımı hızla gerçekleşmekte ve organ perfüzyonuna, dağılım katsayısına ve proteine bağlanma oranına bağlı olarak değişir. Lokal anesteziğin sistemik emilimden sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada lokal anesteziğin büyük bir kısmı sekestre olur ve diğer organların büyük miktarda lokal anesteziğe karşılaşması önlenir (19).

Ester yapılı lokal anesteziğin plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazla hızla hidrolize olurken, amid yapılı lokal anesteziğin karaciğerde aromatik hidrosilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılıp; yıkım ürünleri de böbrekle atılır. Kolinesteraz eksikliği, karaciğer kan akımının azalması, siroz ve konjestif kalp yetmezliği lokal anesteziğin eliminasyonunu uzatır (9,12).

Bupivakain

Bupivakain, amid yapılı bir lokal anesteziğdir. Lidokain'den 3-4 kez daha etkin olup, etki süresi en uzun lokal anesteziğlerden biridir (9). Güçlü duyuşal, sempatik ve motor blokaj özelliğine sahiptir. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (Şekil 1). %0.125, 0.25, 0.50 ve 0.75'lik solüsyonları vardır.



Şekil 1. Bupivakainin kimyasal yapısı

Periferik blok için etki başlangıcı yaklaşık 30 dk olup, yavaş gerçekleşir (20). Siyatik sinir gibi büyük periferik sinirlerde yaklaşık 60 dk'ya kadar uzayabilir fakat etkinin sona ermesi 48 saati bulur. Bunun nedeni sinire ulaşım olarak gösterilmektedir. Periferik sinir bloğunun aksine spinal anestezide etki başlangıcı birkaç dakika sürmektedir (21).

İnfiltrasyon anestezisi, periferik sinir blokları, epidural ve spinal anestezide kullanılır. Kullanılması uygun olmayan tek yöntem rejyonel intravenöz anestezidir. Epidural anestezide etkinin kalitesini uygulama hacmi ve konsantrasyon belirler. Yüksek hacim anestezinin yayılmasından, konsantrasyon ise etkinin hızlı başlamasından sorumlu görünmektedir (20). Kullanılan konsantrasyona bağlı olarak periferik bloklarda 3-12 saate kadar analjezi sağlar. Epidural analjezi amacıyla obstetrik anestezide düşük konsantrasyonlarda (%0.125 ve altındaki konsantrasyonda) kullanıldığında motor blok yapmadan doğum için yeterli analjezi sağlayabilmektedir (22). Belirgin motor blok yapmadığı için hastanın bacak hareketini engellemez. Bu blok şekli (diferansiyel blok), bupivakainin yaygın kullanımının esasını oluşturmaktadır (20).

Bupivakain % 95 oranında alfa-1 asit glikoproteine ve albumine bağlanır. Karaciğerde N-dealkilasyona uğrayarak metabolize olur. Oluşan metabolitler idrarla atılır (21,23).

Bupivakainin en önemli dezavantajı, yüksek dozlarda ventriküler aritmi ve kardiyak arreste neden olmasıdır. Bu etkisi zor geri döndürülebilir. Bupivakain diğer lokal anesteziklere oranla kalpteki sodyum, kalsiyum ve potasyum kanallarına daha güçlü bağlanmaktadır (20). Tüm hasta popülasyonu için genel olarak maksimum doz sınırı 2 mg/kg'dır (24).

Yan Etkiler

Lokal anestezipler uygun dozlarda ve doğru anatomik lokalizasyonda uygulandıklarında oldukça güvenlidir. Yanlışlıkla intravasküler veya intratekal injeksiyon ya da yüksek doz lokal anestezi uygulananında lokal ve sistemik toksik reaksiyonlar gelişebilir (12). Lokal anestezipler sistemik etkilerini lidokainde olduğu gibi doza bağlı göstermektedir. Plazma konsantrasyonu 1-5 mcg/ml olduğunda analjezi; 5-10 mcg/ml'de tinnitus, kas seyirmesi, 10-15 mcg/ml'de nöbet; 15-25 mcg/ml'de koma, solunum durması ve >25 mcg/ml'de kardiyovasküler arrest gelişir (21).

Allerjik reaksiyonlar nadir olmasına karşın ester tipi lokal anesteziplerde amidlere göre daha sık görölür. Alerjik reaksiyonlardan genellikle ester tipi lokal anesteziplerin metaboliti olan PABA sorumludur. Amid tipi lokal anesteziplerle oluşan allerjik reaksiyonlardan metilparaben sorumludur. Gruplar arasında çapraz sensitivite oluşmaz, ester lokal anesteziğe alerjisi olanda amid tipi lokal anestezipler güvenle kullanılabilir (13).

Tüm lokal anestezipler nörotoksiktir ve belli bir doz/konsantrasyonun üzerinde uygulandıkları takdirde kalıcı nörolojik hasar oluşturabilir. Birçok olguda kaza ile yüksek doz klorprokain anesteziinden sonra duysal ve motor defisit bildirilmiştir (25). Geçici nörolojik sendrom; spinal anestezi sonrası alt ekstremite ve kalça bölgesinde uyuşukluk ve ağrı ile karakterize bir sendromdur. Genellikle 1-2 hafta içinde şikayetler geçer. Bu konuda en çok suçlanan ajan lidokaindir (26). Lokal anesteziplerin myotoksik etkileri doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır (12).

Benzokain ve prilokainin metaboliti (o-toluidin), demirin ferröz formunun (Fe^{+2}) ferrik forma (Fe^{+3}) okside olduğu methemoglobinemi oluşumuna neden olabilir. Bu formda hemoglobin, oksijen bağlayamaz ya da taşıyamaz. Ciddi olgularda oksijen tedavisine yanıt vermeyen santral siyanozla kendini gösterir (27). Genel olarak 600 mg'lık prilokain dozuyla klinik methemoglobinemi oluşur. Methemoglobinemi ciddi olduğunda, intravenöz metilen mavisi ile tedavi edilir (12).

Santral Sinir Sistemi ve Kardiyovasküler Sistem Toksisitesi

Lokal anesteziplerin sistemik toksisitesi, dolaşımda artan lokal anestezi konsantrasyonu ile ilişkilidir. Sistemik reaksiyonlar öncelikle santral sinir sistemi (SSS) ve kardiyovasküler sistemi (KVS) içermektedir (12). Lokal anestezipler kan-

beyin bariyerini kolaylıkla aştıklarından SSS semptomları erken görülür. Başlangıçta dilde ve ağız çevresinde uyuşukluk, baş dönmesi, sedasyon, oryantasyon bozukluğu, kulak çınlaması, nistagmus, metalik tat, bulantı ve kusma olur. Daha sonra huzursuzluk, sinirlilik, titreme ve kas seğirmeleri ortaya çıkar. Bundan sonra tonik-klonik nöbet ve bilinç kaybı, son olarak da apne, kardiyovasküler kollaps ve koma gelişir (9,12,13). Hızla dolaşımda artan lokal anestezipler SSS ve KVS’de önce stimülasyon ve onu takiben depresyon yapmaktadır (13).

KVS toksisitesi için daha yüksek lokal anestezi dozları gerekir. Genel olarak lokal anestezipler miyokardiyal otomatizasyonu baskılar ve refrakter periyodun süresini azaltır. KVS toksisitesinde önce hipertansiyon, taşikardi ve ventriküler aritmi görülür. Lokal anesteziplerin kandaki düzeyi arttıkça hipotansiyon, aritmi, bradikardi ve kardiyak arrest gelişir. Buradaki temel mekanizma voltaj bağımlı sodyum kanallarının miyokardiyumdaki inhibisyonudur. Potensi yüksek olan lokal anestezipler daha fazla kardiyak depresyon yapar. Ropivakain ve levobupivakain, bupivakaine göre daha az kardiyotoksiktir (12,13,28,29).

ASRA 2010 yılında lokal anestezi sistemik toksisite yönetimine ait kılavuz yayınlamış ve 2012’de revizyon yapmıştır. Bu kılavuza göre alınacak önlemler arasında: en düşük etkin dozun uygulanması, örneğin adrenalin (5 mcg/mL) ile test dozu uygulanması ve her enjeksiyondan önce aspire edilerek ilacın yapılması gerektiği yer almaktadır. Lokal anestezi toksisitesinin tedavisinde hava yolu sağlanması, nöbet oluşursa propofoldan kaçınıp benzodiyazepinle tedavi önerilmektedir. Lokal anestezi, kalsiyum kanal blokeri, beta bloker, vazopressin kullanımından kaçınılması gerektiğini belirtmektedir. Kardiyak arrest gelişirse ileri yaşam desteğine geçilmesi, verilen adrenalin dozunun (<1 mcg/kg) azaltılması gerektiği, lipid emülsiyon (%20) tedavisi uygulanması ve tedaviye yanıt alınamazsa kardiyopulmoner baypas önerilmektedir (8).

LİPİD EMÜLSİYONU

%20 lipid emülsiyonu; 1962’den beri parenteral beslenmede güvenle kullanılmaktadır. Lipid emülsiyonu çoğunluğu soya yağı olmak üzere, yumurta fosfolipidi, gliserol, omega-3 ve omega-6 esansiyel yağ asitlerinden oluşur. Lipid emülsiyonu 1998’de Weinberg tarafından lokal anestezi sistemik toksisitesinde kullanılmaya başlanmıştır (24). Lipid emülsiyonu ile önceden tedavi edilen ratlarda

bupivakain letal dozu %50 artmıştır (30). Rosenblatt ve ark. da lokal anestezi kardiyotoksitesinde lipid emülsiyonunun başarıyla kullanıldığı bir olgu bildirmişlerdir (31). Lipid emülsiyonu son yıllarda lokal anestezi sistemik toksitesinin bir antidotu olarak kabul edilmiş ve güncel kılavuzlara girmiştir (7,8).

Bugün için lipid emülsiyonlarının etkinliğini açıklamakta kullanılan en olası teori “yağda çökme” teorisidir. Lipid molekülleri, lipofilik ilaçları bağlar. Bu özelliklerinden dolayı lipid emülsiyonlarının, dolaşımdaki yağda çözünen toksik maddeleri hapsedip, emülsiyon içerisinde çökmesini sağladığı ileri sürülmektedir (32). Weinberg ve ark. lipid emülsiyonlarının etki mekanizması üzerine izole rat kalbi üstünde de çalışmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bupivakainle ortaya çıkan kardiyak arrest durumunda, lipid tedavisinin iyileşmeyi hızlandırdığı bulunmuştur. Aynı zamanda bu tedavinin kardiyak dokudaki bupivakain içeriğinin azaltılmasına ve dokunun bupivakainden temizlenmesine yardımcı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, lipid tedavisinin etkinliğini ortaya koymakta ve “yağda çökme” teorisini desteklemektedir. Bunların yanı sıra lipid tedavisinin, bupivakainin etkisi altında kalmış kalp üzerine pozitif inotrop ve kronotrop etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (33).

Diğer bir teori de lipid emülsiyonunun, kardiyak hücrelere yağ asidi akımının artması ve bupivakainin neden olduğu azalmış yağ asidi transportunun düzeltilmesi ile açıklanmaktadır (34).

Lokal anestezi ile kardiyak arrest varlığında önerilen doz: %20’lik lipid emülsiyonu 1.5 ml/kg bolus uygulanması ve ardından dakikada 0.25 ml/kg hızında infüzyona geçilmesidir. Kardiyovasküler kollaps devam ediyorsa, bolus doz tekrarlanabilir. Kan basıncı düşük olursa infüzyon dozu 0.5 ml/kg’a çıkılabilir. Devamlı infüzyona dolaşım stabil olduktan sonra 10 dk daha devam edilir. Önerilen üst sınır 30 dk boyunca 10 ml/kg’ı geçmemelidir (8).

Lipid emülsiyonları, parantral nutrisyon amacıyla da kullanıldığında bir çok yan etkisi mevcuttur. Bunlar; kandida enfeksiyonu, trombofilebit, soya fasulye yağına bağlı allerjik reaksiyon, yağ embolisi ve pulmoner hipertansiyondur (35).

DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve damarlarda işlev bozukluğu ve yetmezliğe neden olmaktadır (36).

Diyabetin genel olarak iki temel tipi vardır. Tip 1 diyabet, otoimmün bir sebeple pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. Hasta insüline bağımlıdır. Tip 1 diyabette hastanın insülin eksikliğinde ketoasidoza yatkınlığı fazladır. Tip 2 diyabetli hastalarda ise yaşlanma, diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite son organ yetmezliğini belirleyen etmenlerdir. Tip 2 diyabetik hastalar ketoasidoza daha az yatkın ve periferik insülin direncine sahiptirler (37).

Dünya Sağlık Örgütü diyabet için epidemi tanımı yapmıştır. 2010 yılında %2.8 olan prevalansın 2030 yılında %4.4'e çıkacağı ve diyabetli hasta sayısının da 171 milyondan 366 milyona çıkacağı öngörülmüştür (38).

Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozulmaktadır. Diyabette görülen dislipideminin temel özellikleri, trigliserid düzeyleri artmış ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (YYL) kolesterol düzeyleri azalmıştır (6,36). Tip 2 diyabette düşük yoğunluklu lipoprotein (DYL) düzeyleri, aynı popülasyonda yer alan diyabeti olmayan kişilerden kantitatif olarak farklı değildir. Fakat DYL kolesterolde kalitatif değişiklikler mevcut olabilir (6).

Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir. Diyabetin uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonları görme kaybına kadar gidebilen retinopati, böbrek yetmezliğine neden olabilen nefropati, ayak yaraları ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve damar hastalığı, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal sistem bozukluklarına yol açabilen otonom nöropati, cinsel fonksiyon bozuklukları sayılabilir. Diyabetli hastalarda ateroskleroza bağlı kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları diyabeti olmayanlara göre oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Retinopati, nefropati ve nöropati diyabetin mikrovasküler,

ateroskleroz ise makrovasküler komplikasyonudur. Diyabetli hastalar arasında hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı da oldukça artmıştır (36).

Diyabetik otonom nöropati diyabetes mellitusun sık karşılaşılan komplikasyonudur. Vücuttaki birçok organı etkilemektedir. Gastroparezi, diyabetik diare, erektil disfonksiyon, diyabetik sistopati ve kardiyak otonom nöropati sık karşılaşılan nöropatilerdir. Kardiyak otonom nöropati ise morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyonlarından biridir (37,39). Diyabetle beraber gelişen miyokardiyal fibrozis sonucu sol ventrikülde patolojik hipertrofi ve disfonksiyon oluşur (3,4). Diyabetik hastalarda kardiyak otonom nöropati prevalansı çeşitli çalışmalarda %7.7-%90 arasında bildirilmiştir (39).

Diyabet tanısı almış bireyler üzerinde yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik çalışmalardan hazırlanan bir derlemede, kardiyovasküler otonom sistemin bozulmadığı olgularla kıyaslandığında, kardiyak otonom nöropatili olgularda 5 yıllık mortalitenin 5 kat arttığı bildirilmiştir (39).

Kardiyak otonom nöropati (KON) diyabetin ilk tanısı konduğunda mevcut olabilir; sıklığı yaşla, diyabet süresiyle ve kötü glisemik kontrolle artar. Tip 2 diyabetli hastalarda yaş, obezite ve sigara, azalmış kalp hızı değişkenliği için risk oluştururken; tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c düzeyleri, hipertansiyon, distal simetrik polinöropati, retinopati varlığı ve uzun süre hiperglisemiye maruz kalmanın KON gelişimi için risk faktörü oldukları gösterilmiştir (40). Yeni çalışmalarda tip 1 ve 2 diyabette glisemik kontrolün kardiyak otonom nöropati ilerlemesini yavaşlatabileceği ortaya konmuştur (41).

Kardiyak otonom nöropati çok farklı belirtilerle ortaya çıkabilir:

1. Egzersiz intoleransı: Otonom disfonksiyon, egzersize dayanıklılığı bozar; egzersize yanıt olarak artması gereken kardiyak output, kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerini azaltır. Sistolik disfonksiyon gelişmesi, ejeksiyon fraksiyonunda ve diyastol sonu hacimde azalma sonucu egzersize tolerans kısıtlanır (39-41).
2. 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 (40,41).

3. Perioperatif kardiyovasküler instabilite: Diyabetli hastalarda perioperatif morbidite ve mortalite, diyabetli olmayan bireylere kıyasla 2-3 kat daha fazladır. Anestezinin vazodilatatör etkilerini kompanse etmesi gereken normal vazokonstrüksiyon ve taşikardi yanıtı yeterli değildir (39,40).
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 bağılı başlayan periferik vasküler direnç artışı ve kalp hızı artışı diyabetik hastalarda bu cevaplar yeterince oluşmadığı için ortostatik hipotansiyonla sonuçlanır. Bu durum kendini halsizlik, baş dönmesi, göz kararması ve senkop gibi semptomlarla gösterir (40,41).
5. Ortostatik taşikardi ve bradikardi sendromları: Yatar pozisyondan dik pozisyona geçildiğinde, baroreseptör fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle kan basıncında olması gereken düşüşün bulunmayışı sonucunda, baş dönmesi, halsizlik, ağız çevresinde uyuşma ve baş ağrısı gibi semptomlarla karakterize taşikardi veya bradikardi gelişebilir (40).
6. Sessiz miyokardiyal iskemi/kardiyak denervasyon sendromu: Diyabetik hastalarda iskemiye bağılı oluşan ağrının yeterince hissedilememesi iskemi ve enfarktüsün geç fark edilmesine ve tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Sessiz miyokard iskemisi sıklığının KON gelişmiş hastalarda gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. KON ile majör kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi veya fibrilasyona bağılı resüsitasyon ihtiyacı, angina pectoris gibi) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Ciddi asemptomatik iskemi veya ani ölümcül aritmilerden kaynaklandığı düşünülen ani ölümlerin bu hastalarda KON ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (40).

Diyabetik Kardiyak Otonom Nöropatide EKG Değişiklikleri

EKG, kardiyovasküler hastalıkların erken tanısında kullanılan hızlı ve non-invazif tanı yöntemlerinden birisidir. Literatürde diyabetik KON tanısını destekleyecek EKG bulguları; R dalgası amplitüd artışı, QT intervalinin genişlemesi, sistolik kan basıncı değişkenliği ve kalp hızı değişkenliğinin azalması olarak bildirilmiştir (3,4). Bu parametrelerden en önemlisi kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalidir (QTd). EKG’da Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süre olup kalp hızındaki artış QT intervalinde kısaltmaya, kalp hızındaki azalma ise QT intervalinde uzamaya neden olur. Bu nedenle QT intervalini belirtirken kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali hesaplanır (42). Bu hesaplama için 1920 yılında Bazett tarafından tanımlanan ve 2006 yılında Goldenberg tarafından gözden geçirilen formül (Bazett formülü: $QTd = QT(msn) / R-R$ (msn)^{1/2}) günümüzde hala yaygın olarak kullanılmaktadır (42,43).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 10.04.2013 tarihli ve PAÜ.60758568/28 sayılı onayının alınmasını takiben Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvar'ında yapıldı. Çalışma için 250-300 g ağırlığında, 40 adet, erişkin, erkek, Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Tüm deney hayvanları, araştırma süresince Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi Laboratuvar'ında izlendi; standart diyet ve su ile beslendi; buldukları ortamda 12 saat gece 12 saat gündüz periyodu oluşturuldu; ortam sıcaklığı $24\pm 4^{\circ}\text{C}$ de, ortam nem oranı ise $\%50\pm 5$ oranında sabit tutuldu. Sıçanlar rastgele olarak 4 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; Grup 1: kontrol (nondiyabetik), standart dozda lipid verilen (n=10), Grup 2: diyabetik, standart dozda lipid verilen (n=10), Grup 3: diyabetik, standart dozdan % 50 daha fazla lipid verilen (n=10), Grup 4: diyabetik, standart dozdan % 100 daha fazla lipid verilen (n=10) grup 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 TD-4222, Simple Diagnostics, NY, ABD) ve aynı cihazın 983 kodlu stripleri kullanıldı.

Deneyel diyabet oluşturmak için Grup 2-4'deki sıçanlara; 60 mg/kg streptozotosin (85882, Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) 0,5 ml fosfat tampon çözeltisi (FTÇ: 50 ml distile suda 4,250 g NaCl, 0,1 g KCl, 0,1 g KH_2PO_4 ve 0,575 g Na_2HPO_4 çözdürülerek, pH'sı 4,5-5,5 olacak şekilde hazırlandı.) içinde çözdürülerek intraperitoneal olarak enjekte edildi (44). Grup 1'deki 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). Deneyel diyabet oluşturulmasından sonraki 10. gün kan glukoz düzeyleri kontrol amaçlı olarak tekrar ölçüldü.

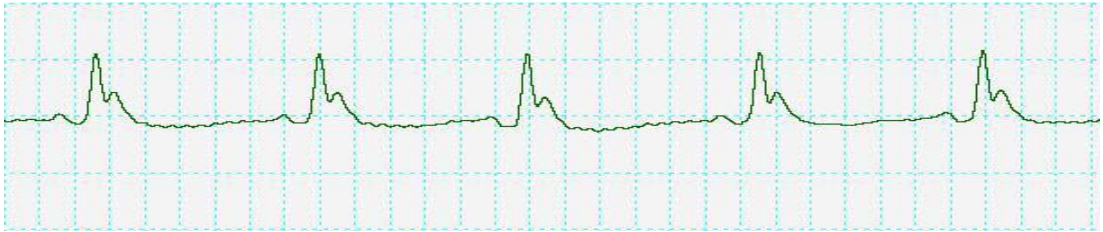
Bütün gruplardaki sıçanlar 6 hafta boyunca herhangi bir kısıtlama olmaksızın beslendi. 6. hafta sonunda tüm sıçanların ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri tekrar ölçüldü ve diyabete sekonder gelişen KON'nin saptanması için ketamin 60 mg/kg

(Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş, Lüleburgaz, Türkiye) ve xylazine 7 mg/kg (Alfazyne %2, Alfasan International B.V, Woerden, Hollanda) ile uygulanan anestezi altında rodent EKG cihazı (PowerLab 8SP, AD Instruments, Avustralya) ile EKG kayıtları alındı (Şekil 2).

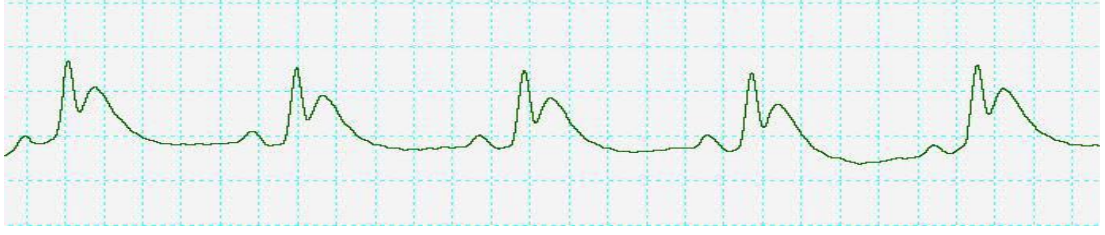


Şekil 2. EKG çekimi için kullanılan sistem

Elde edilen EKG kayıtlarından, kayıt cihazının Chart 5.2.2 paket programı kullanılarak her sıçanın kalp frekansı ve EKG kaydındaki peş peşe 5 kalp döngüsündeki QT intervali ölçümü yapıldı (Şekil 3, 4). Peş peşe 5 kalp döngüsündeki QT intervalinin ortalaması, o sıçan için ortalama QT intervali olarak kabul edildi. Elde edilen kalp frekansı ile ortalama QT intervali değerleri ve Bazett'in formülü kullanılarak, her sıçan için QTd değerleri hesaplandı (3,46).



Şekil 3. Normal EKG



Şekil 4. KON'ye bağlı uzamış QT intervalı

Grup 1 ve 2'deki sıçanlara intraperitoneal 60 mg/kg ketamin ve 7 mg/kg ksilazin ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi derinliği cilt ya da parmak kısırtma 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 (frekans 70/dk) solutuldu. Anestezi idamesi ketamin 10 mg/kg/saat infüzyonu ile sağlandı. Sıçanların ön ayaklarına pulse oksimetre takıldıktan sonra intravenöz damar yolu femoral venden 26 G periferik venöz kateter ile açıldı. Venöz kateterden saatte 10 ml/kg gidecek şekilde serum fizyolojik verildi Arteriyel basınç ve kalp atım hızının monitorizasyonu için sağ karotis arterinden heparinle yıkanmış 24 G kateter takıldı. Bu gruplarda kateterizasyonlar sonrası 30 dk beklendi ve bu gruplarda 30 dakikalık stabilizasyon evresinde 5 dakikada bir kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB) ve hız basınç ürünü (HBÜ) değerleri kaydedildi. Hız basınç ürünü; sistolik basınç ile kalp atım hızının çarpımıdır. Hız basınç ürünü miyokardiyal çalışmanın göstergesidir. Grup 1 ve 2'ye femoral 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 (1).

Grup 1 ve 2'de başlangıçtaki değere göre hız basınç ürününde %50 azalma oluncaya kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu, asistoliye (arter basınç trasesinde 10 saniye boyunca nabız yokluğu) kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu hesaplanıp kaydedildi.

Grup 1 ve 2'de asistoli olunca bupivakain infüzyonu durduruldu. Hemen 200/dk hız ile manuel anteroposterior göğüs kompresyonuna başlandı (47). 10 dk boyunca hız basınç ürününe değerlendirmek için dakikada 5 sn göğüs kompresyona ara verildi ve hız basınç ürünü hesaplanıp kaydedildi. Mekanik ventilasyona %100

oksijen ile devam edildi. Tüm iv tedaviler 3. dakikada başlatıldı. Grup 1 ve 2'de 20 saniyede gidecek şekilde 7.5 ml/kg %20 lipid (SMOFlipid 200mg/ml 250ml, Fresenius Kabi İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti, Maslak-İstanbul, Türkiye) bolusu+2.5 mcg/kg adrenalin birlikte verildi; daha sonra 2 dk 1.5 ml/kg/dk şekilde intravenöz lipid infüzyonuna devam edildi ve 5. dk'da 7.5 ml/kg %20 lipid bolusu daha verildi (7). Göğüs kompresyonları ve lipid infüzyonu spontan dolaşımın geri dönüş kriteri olan hız basınç ürünü bazal değerinin %30 ya da üzerine ulaşıldığında bırakıldı. Tüm göğüs kompresyonları 10 dk'da sonlandırıldı. Eğer 10 dk içinde resüsitasyona yanıt yoksa, deney sonlandırılıp resüsitasyon başarısız kabul edildi. Çalışma sonunda sağ kalan sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.

Grup 2 diyabetik ratlarda resüsitasyona yanıt süreleri ve resüsitasyonda kullanılan lipid dozları diyabetik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olunca; ikinci aşamaya geçilip Grup 3 ve 4 çalışmaya eklendi. Benzer işlemlerle asistoli indüklenen Grup 3'e 20 saniyede gidecek şekilde 11.25 ml/kg %20 lipid bolusu+ 2.5 mcg/kg adrenalin birlikte verildi; daha sonra 2 dk 2.25 ml/kg/dk şekilde intravenöz lipid infüzyonuna devam edildi ve 5. dk'da 11.25 ml/kg %20 lipid bolusu daha verildi. Asistoli indüklenen Grup 4'e ise 20 saniyede gidecek şekilde 15 ml/kg %20 lipid bolusu+ 2.5 mcg/kg adrenalin birlikte verildi; daha sonra 2 dk 3ml/kg/dk şekilde intravenöz lipid infüzyonuna devam edildi ve 5. dk'da 15 ml/kg %20 lipid bolusu daha verildi. Göğüs kompresyonları; spontan dolaşımın geri dönüş kriteri olan hız basınç ürünü bazal değerinin %30 ya da üzerine ulaşıldığında bırakıldı. Tüm göğüs kompresyonları 10 dk'da sonlandırıldı. Eğer 10 dk içinde resüsitasyona yanıt yoksa, deney sonlandırılıp resüsitasyon başarısız kabul edildi. Çalışma sonunda sağ kalan sıçanlar servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.



Şekil 5. Model için kullanılan sistem

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın başında yapılan power analizi sonucunda; resüsitasyona verilen yanıt oranlarına göre yapılan değerlendirmede %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde power %98 olacak şekilde örneklem sayısı her grup için 10 olarak belirlendi.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda Kruskal Wallis testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Niceliksel verilerin grup içi karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

BULGULAR

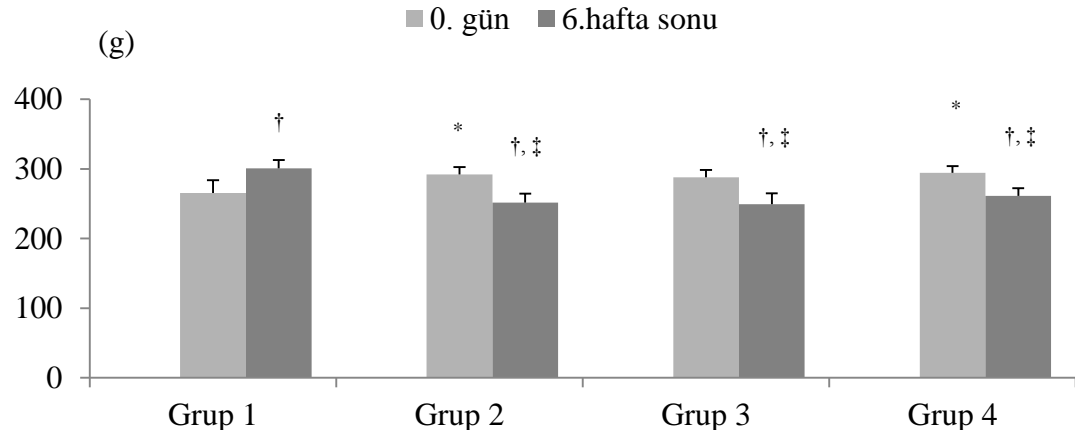
Çalışma süresini tamamlayamadan ölen 2 adet kontrol grubu sıçanı ve 10 adet diyabetik sıçan çalışma dışı bırakıldı. Bu sıçanların yerine aynı özelliklere sahip başka sıçanlar çalışmaya dahil edilerek örneklem sayısı sabit tutuldu.

Grup 1'deki sıçanların başlangıçtaki vücut ağırlıkları, Grup 2 ve 4'ten anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,005$). Grup 2-4'teki sıçanların başlangıç vücut ağırlıkları benzerdi ($p>0,05$). 6. hafta sonunda hem Grup 1'deki ağırlık artışı hem de Grup 2-4'teki ağırlık kaybı grup içinde başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Grup 2-4'teki sıçanların 6. hafta sonunda ağırlık ortalamaları Grup 1'e göre önemli düzeyde düşük iken ($p=0,0001$), Grup 2-4 arasında 6. hafta sonu ağırlık ortalamaları açısından anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1) (Şekil 6).

Tablo 1. Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
0. gün	265,4±18,5	291,8±10,9*	287,9±10,7	294,1±9,7*
6. hafta sonu	300,7±11,9 [†]	251,6±12,7 ^{†,‡}	249,4±15,3 ^{†,‡}	261,4±11,0 ^{†,‡}

* $p=0,005$: Grup 1'e göre, [†] $p<0,05$: Grup içi, [‡] $p=0,0001$: Grup 1'e göre



* $p=0,005$: Grup 1'e göre, [†] $p<0,05$: Grup içi, [‡] $p=0,0001$: Grup 1'e göre

Şekil 6. Vücut ağırlığı (g) (Ort±SS)

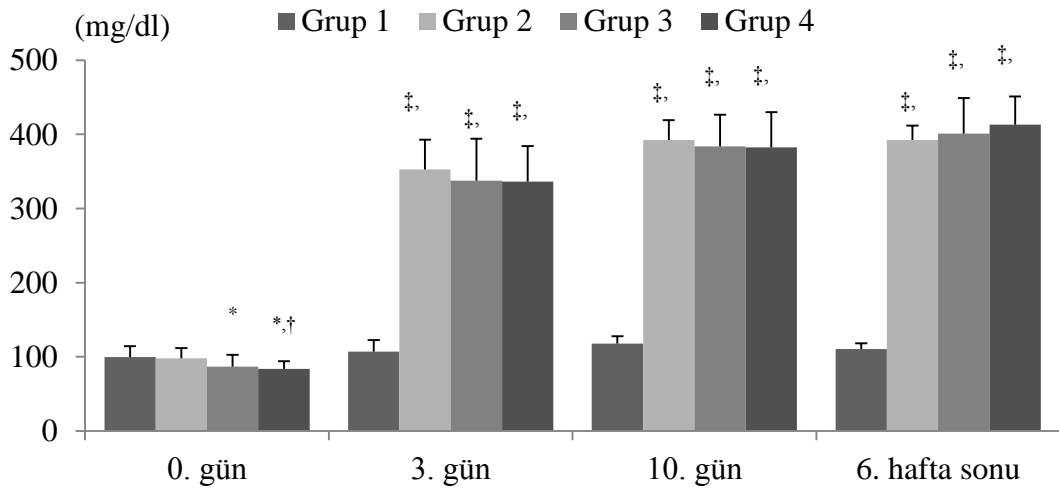
Grup 1'deki sıçanların başlangıç kan glukoz düzeyi, Grup 3 ve 4'teki başlangıç kan glukoz düzeylerinden; Grup 2'deki sıçanların başlangıç kan glukoz düzeyi de Grup 4'teki başlangıç kan glukoz düzeyinden anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup 2-4'teki sıçanların 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri hem grup içinde başlangıç değerine göre ($p<0,0001$) hem de Grup 1'e göre önemli

düzyeyde yüksek bulundu ($p=0,0001$). Grup 1'deki sıçanların başlangıçtan 6. hafta sonuna kadar kan glukoz düzeylerine bakıldığında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2) (Şekil 7).

Tablo 2. Kan glukozu (mg/dl) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
0. gün	99,5±14,7	97,8±15,5	86,5±9,7*	83,7±8,0*,†
3. gün	107,1±13,8	352,6±40,2‡,§	337,5±26,5‡,§	336,2±19,7‡,§
10. gün	117,9±16,2	392,5±56,8‡,§	383,9±42,7‡,§	382,6±47,6‡,§
6. hafta sonu	110,3±10,1	392,3±48,1‡,§	401,2±47,2‡,§	413,3±37,9‡,§

* $p<0,05$: Grup 1'e göre, † $p<0,05$: Grup 2'ye göre, ‡ $p=0,0001$: Grup 1'e göre, § $p<0,0001$: Grup içi başlangıç değerine göre



* $p<0,05$: Grup 1'e göre, † $p<0,05$: Grup 2'ye göre, ‡ $p=0,0001$: Grup 1'e göre, § $p<0,0001$: Grup içi başlangıç değerine göre

Şekil 7. Kan glukozu (mg/dl) (Ort±SS)

Tüm sıçanların 6. hafta sonunda alınan EKG kayıtlarında Grup 2-4'teki sıçanların ortalama QTd intervalleri Grup 1'e göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ($p=0,0001$). Grup 2-4 arasında ise ortalama QTd intervalleri bakımından önemli farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. 6. Hafta sonunda QTd intervali (sn) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
QTd İntervali	0,186±0,01	0,455±0,016*	0,457±0,014*	0,455±0,013*

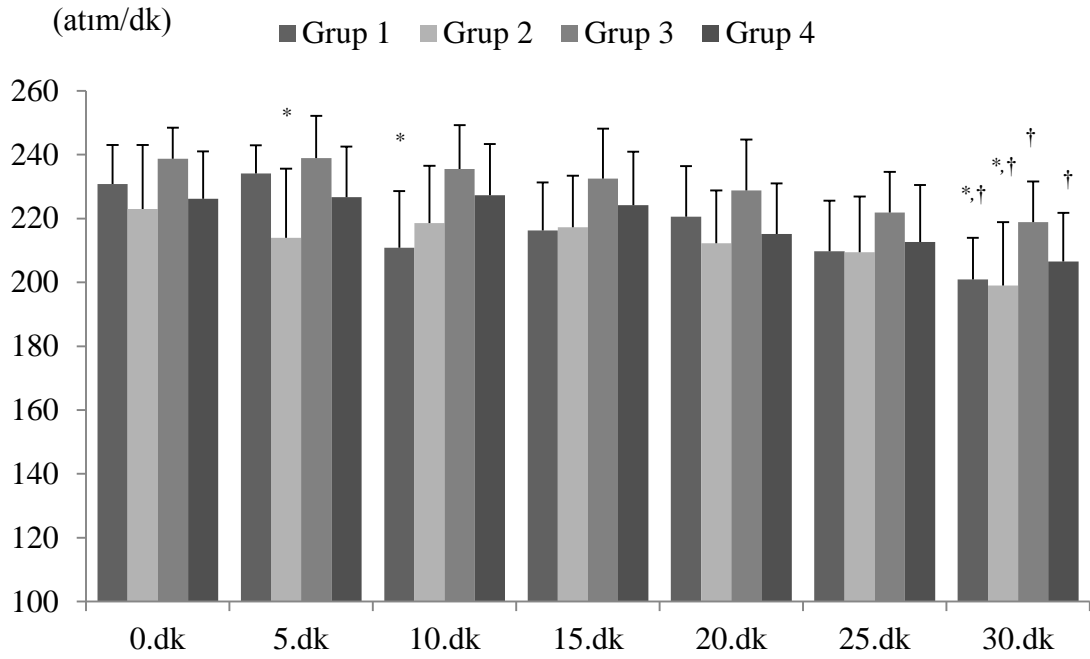
* $p=0,0001$: Grup 1'e göre

Tüm grupların bupivakain infüzyonu öncesi 30. dk boyunca 5 dk aralıklarla KAH değerleri ölçüldü. Tüm grupların 0. dk KAH'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Grup 3'teki 5. dk KAH değerleri Grup 2'deki 5. dk değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup 3'deki 10. dk KAH değerleri Grup 1'deki 10. dk KAH değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Tüm gruplarda 15. , 20. ve 25. dk'daki KAH değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grup 3'deki 30. dk KAH değerleri, Grup 1-2'deki 30. dk KAH değerlerine göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Tüm grupların 30. dk KAH değerleri 0. dk'ya göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4) (Şekil 8).

Tablo 4. Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
0. dk	230,8±12,2	223,0±20,0	238,7±9,7	226,2±14,9
5. dk	234,1±8,8	213,9±21,7*	238,9±13,2	226,7±15,8
10. dk	210,8±17,7*	218,6±17,9	235,5±13,8	227,3±16,0
15. dk	216,3±15,0	217,3±16,1	232,5±15,7	224,2±16,7
20. dk	220,6±15,8	212,2±16,6	228,8±15,9	215,2±15,8
25. dk	209,7±15,8	209,4±17,5	221,9±12,7	212,6±17,9
30. dk	200,9±13,0*†	199,0±19,9*†	218,9±12,7†	206,5±15,3†

* $p<0,05$: Grup 3'e göre , † $p<0,001$: Grup içi başlangıç değerine göre



* $p < 0,05$: Grup 3'e göre , † $p < 0,001$: Grup içi başlangıç değerine göre

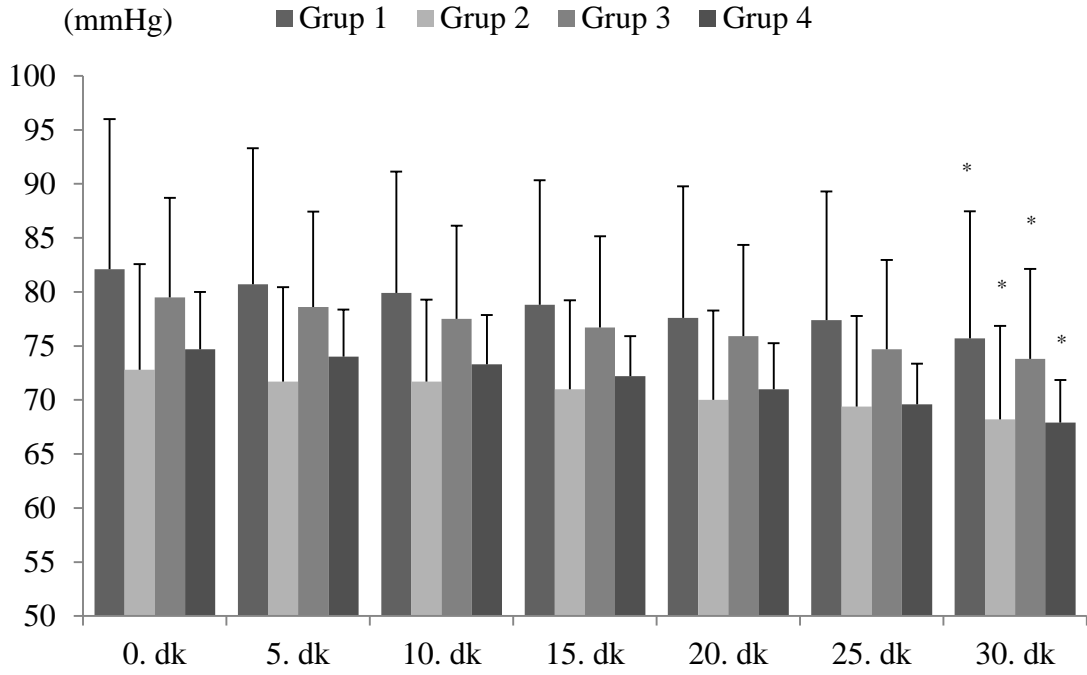
Şekil 8. Kalp atım hızı (atım/dk) (Ort±SS)

Tüm gruplarda 30 dk ölçülen OAB değerlerine göre anlamlı farklılık bulunmadı. Tüm grupların 30. dk OAB değerleri 0. dk'ya göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 5) (Şekil 9).

Tablo 5. Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
0. dk	82,1±13,9	72,8±9,8	79,5±9,2	74,7±5,3
5. dk	80,7±12,6	71,7±8,7	78,6±8,8	74,0±4,4
10. dk	79,9±11,2	71,7±7,6	77,5±8,6	73,3±4,6
15. dk	78,8±11,5	71,0±8,2	76,7±8,4	72,2±3,7
20. dk	77,6±12,2	70,0±8,3	75,9±8,4	71,0±4,3
25. dk	77,4±11,9	69,4±8,4	74,7±8,2	69,6±3,7
30. dk	75,7±11,8*	68,2±8,7*	73,8±8,3*	67,9±4,0*

* $p < 0,001$: Grup içi başlangıç değerine göre



* $p < 0,001$: Grup içi başlangıç değerine göre

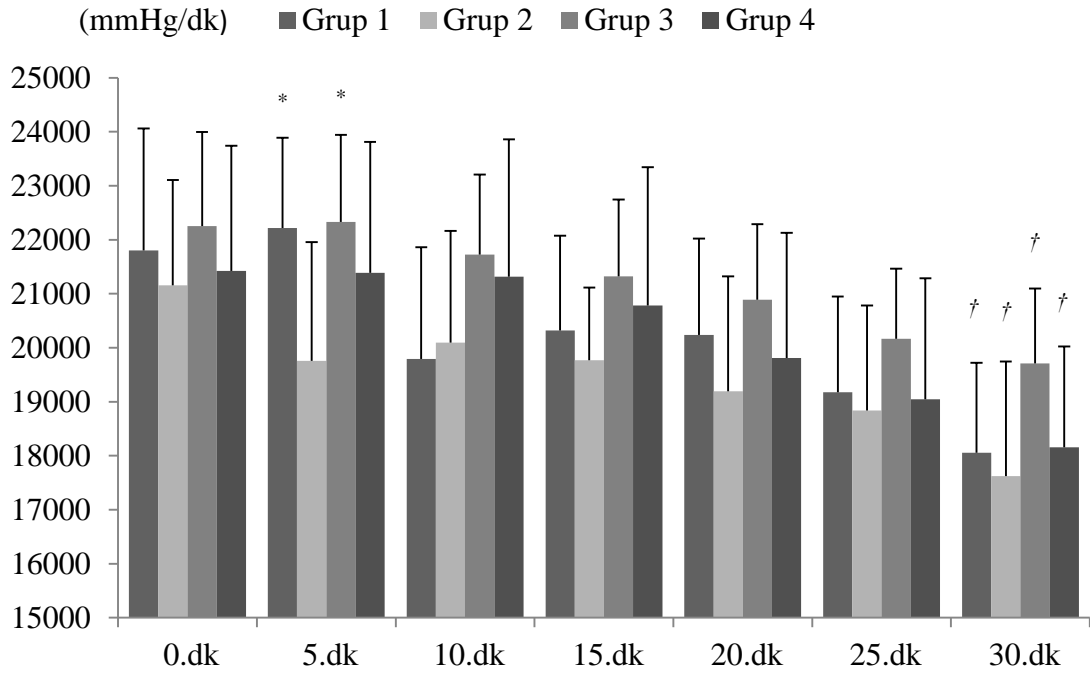
Şekil 9. Ortalama arter basıncı (mmHg) (Ort±SS)

Tüm gruplarda ölçülen HBÜ ortalamaları 0, 10, 15, 20, 25, ve 30. dk'da anlamlı bir farklılık göstermedi. Grup 1 ve Grup 3'teki 5. dk HBÜ değerleri Grup 2'deki 5. dk değerlerine göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Tüm grupların 30. dk HBÜ değerleri 0. dk'ya göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 6) (Şekil 10).

Tablo 6. Hız basınç ürünü (mmHg/dk) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
0. dk	21800,9±2263,7	21155,0±1955,0	22254,3±1740,8	21422,7±2317,2
5. dk	22217,9±1673,5*	19754,0±2201,9	22331,8±1609,3*	21387,7±2425,7
10. dk	19792,8±2070,8	20092,0±2071,3	21728,0±1482,9	21315,4±2544,9
15. dk	20321,4±1753,4	19770,6±1344,5	21324,6±1421,5	20781,4±2565,3
20. dk	20235,5±1786,4	19196,4±2124,2	20889,4±1402,1	19807,4±2319,2
25. dk	19176,8±1769,9	18837,9±1945,0	20166,0±1300,1	19042,4±2244,7
30. dk	18053,0±1667,1 [†]	17625,0±2121,0 [†]	19708,2±1386,3 [†]	18154,1±1868,7 [†]

* $p < 0,05$: Grup 2'ye göre , [†] $p < 0,001$: Grup içi başlangıç değerine göre



* $p < 0,05$: Grup 2'ye göre , † $p < 0,001$: Grup içi başlangıç değerine göre

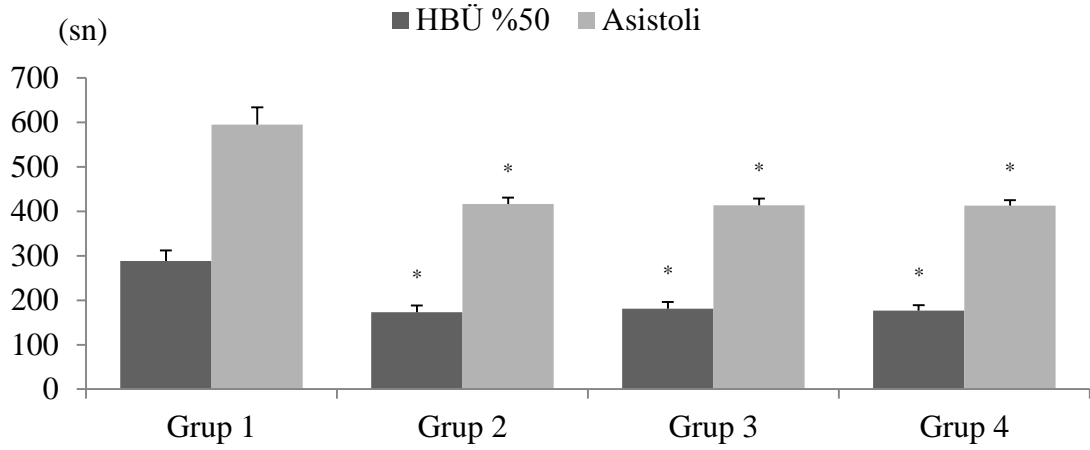
Şekil 10. Hız basınç ürünü (mmHg/dk) (Ort±SS)

Grup 2-4'teki sıçanlarda HBÜ'nünde %50 azalma, asistoli gelişimine kadar geçen süre ve verilen bupivakain dozu Grup 1'e göre önemli derecede düşük bulundu ($p < 0,0001$). Grup 2-4 arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7,8) (Şekil 11,12).

Tablo 7. HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
HBÜ %50	288,1±23,7	172,9±15,5*	181,2±14,8*	176,7±12,1*
Asistoli	595,0±38,9	416,0±14,6*	413,3±14,9*	412,8±12,3*

* $p < 0,0001$: Grup 1'e göre



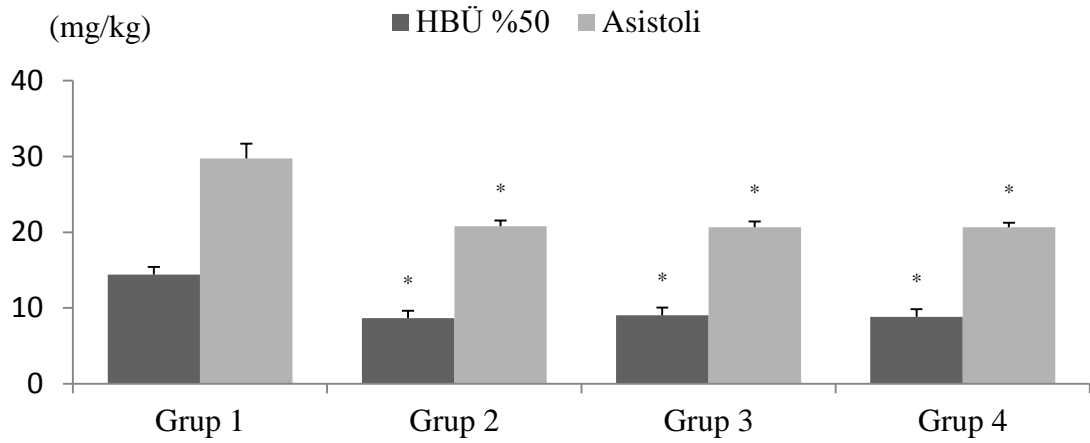
* $p < 0,0001$: Grup 1'e göre

Şekil 11. HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar geçen süre (sn) (Ort±SS)

Tablo 8. HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
HBÜ %50	14,4±1,2	8,6±0,8*	9,1±0,7*	8,8±0,6*
Asistoli	29,8±1,9	20,8±0,7*	20,7±0,7*	20,6±0,6*

* $p < 0,0001$: Grup 1'e göre



* $p < 0,0001$: Grup 1'e göre

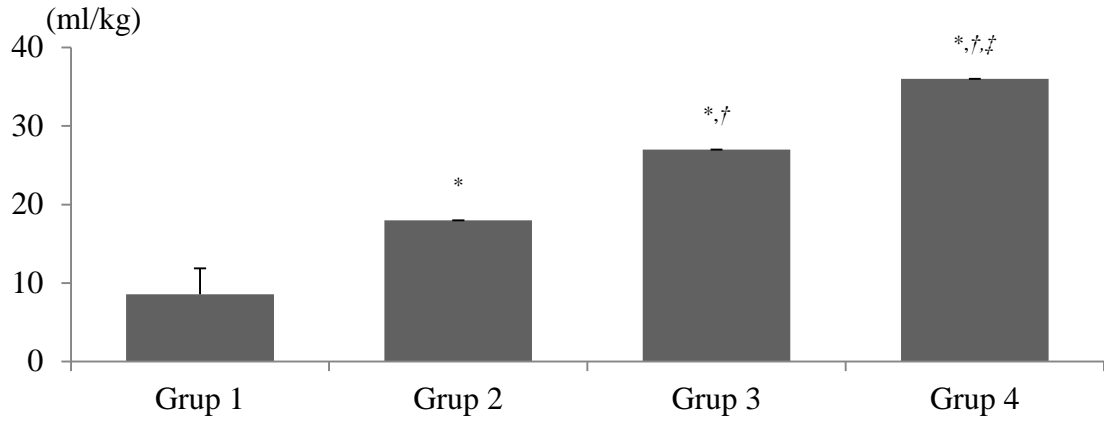
Şekil 12. HBÜ'nünde %50 azalma ve asistoli gelişimine kadar verilen doz (mg/kg) (Ort±SS)

Grup 2-4'te resüsitasyonda verilen lipid dozu, Grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup 3,4 'te resüsitasyonda verilen lipid dozu, Grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup 4'te resüsitasyonda verilen lipid dozu, Grup 3'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,0001$) (Tablo 9) (Şekil 13).

Tablo 9. Resüsitasyonda verilen lipid dozu (ml/kg) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Resüsitasyonda				
Verilen Lipid Dozu	8,6±3,3	18,0±0,0*	27,0±0,0*,†	36,0±0,0*,†,‡

* $p<0,0001$: Grup 1'e göre, † $p<0,0001$: Grup 2'ye göre, ‡ $p<0,0001$: Grup 3'e göre



* $p<0,0001$: Grup 1'e göre, † $p<0,0001$: Grup 2'ye göre, ‡ $p<0,0001$: Grup 3'e göre

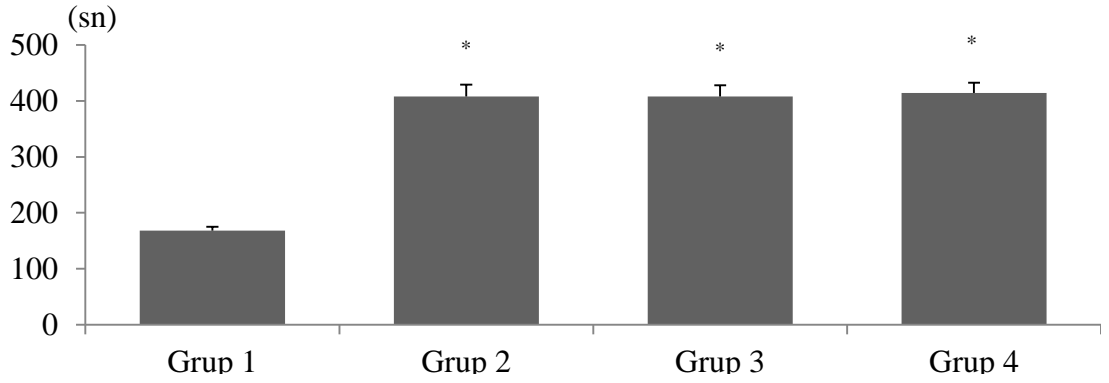
Şekil 13. Resüsitasyonda verilen lipid dozu (ml/kg) (Ort±SS)

Grup 2-4'te resüsitasyona yanıt verme süresi, Grup 1'e göre anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,0001$). Grup 2-4 arasında resüsitasyona yanıt verme süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10) (Şekil 14).

Tablo 10. Resüsitasyona yanıt verme süresi (sn) (Ort±SS)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Resüsitasyona				
yanıt verme süresi	168,1±6,9	407,9±21,3*	407,9±19,9*	414,1±18,6*

* $p<0,0001$: Grup 1'e göre



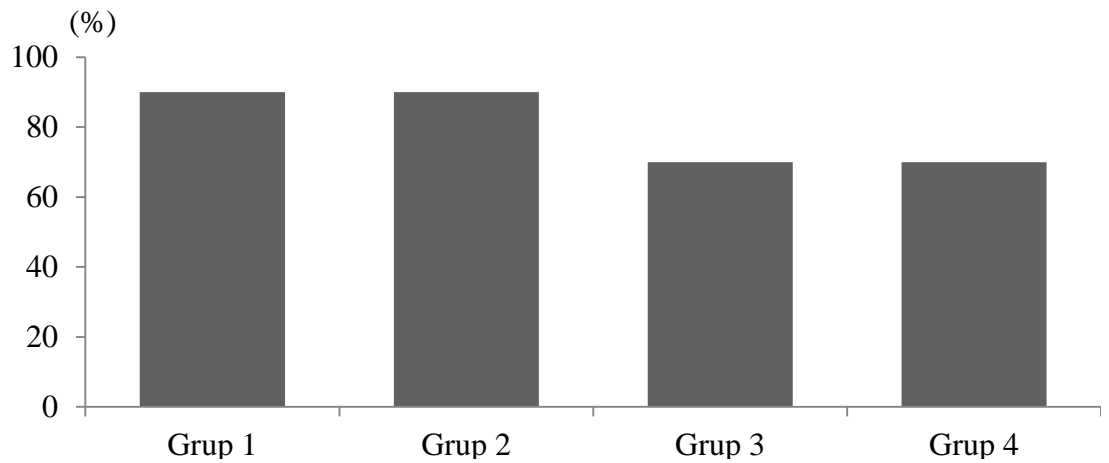
* $p < 0,0001$: Grup 1'e göre

Şekil 14. Resüsitasyona yanıt verme süresi (sn) (Ort±SS)

Tüm gruplarda resüsitasyona yanıt verme (sağkalım) oranı açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 11) (Şekil 15).

Tablo 11. Resüsitasyona yanıt (sağkalım) oranı (%)

	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	Grup 3 (n=10)	Grup 4 (n=10)
Resüsitasyona yanıt (sağkalım) oranı	90	90	70	70



Şekil 15. Resüsitasyona yanıt (sağkalım) oranı (%)

TARTIŞMA

Diyabetes mellitus en önemli sağlık sorunlarından biri olup prevalansı giderek artmaktadır. Diyabet; protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmalarını ve bu biyokimyasal yolakları düzenleyen sistemleri etkiler.

Diyabet, ilaçların farmakokinetiğini de farklı yollarla etkilemektedir. Bunlar: 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. Diyabetin ilaçların farmakodinamiğine etkisine dair kanıtlar ise farmakokinetik verilerle karşılaştırıldığında daha azdır (48).

Çalışmamızda, ilk olarak sıçanlarda streptozotosin ile deneysel diyabet modeli oluşturulmuştur. Sıçanlarda deneysel diyabet oluşturmak için streptozotosin, alloksan, *vacor*, *dithizone* ve 8-hidroksikinolon gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır (49,50). Bu ajanlar içerisinde en çok kullanılan ve diyabetojenik etki mekanizmaları en iyi ortaya konmuş olan streptozotosindir. *Streptomyces Achomogenes* kültürlerinden elde edilen streptozotosin, deneysel diyabet modeli oluşturulmasında kullanılan, antineoplastik ve diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. 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 (50). Streptozotosin ile oluşturulan diyabet modelinin avantajları; iyi karakterize edilmiş olması, yaşamın hangi evresinde verilirse verilsin diyabet oluşturması, diyabet oluşturulan sıçanların hipoinsülinemik olması, fakat yaşamlarını sürdürebilmek için insülin tedavisine gereksinim duymamaları ve diyabetik insanlarda olduğu gibi streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda sinir sistemi, göz, böbrek ve kalp gibi organlarda hasar görülmesidir (49,50). 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 (50).

Çalışmamızda sıçanlarda deneysel diyabet oluşturabilmek için streptozotosin tek doz 60 mg/kg intraperitoneal olarak enjekte edildi. Çalışmamızın başlangıcında grupların kan glukoz düzeyleri birbirinden farklıydı ($p<0,05$). Streptozotosin verilen

diyabetik gruplarda (Grup 2-4) 3. gün, 10. gün ve 6. hafta sonundaki kan glukoz düzeyleri ortalama 335 mg/dl'nin üzerinde seyretti ve hem grup içinde başlangıç değerine göre hem de diyabetik olmayan gruba (Grup 1) göre oldukça yüksek bulundu ($p<0,0001$). Akbarzadeh ve ark. (44) ratlarda streptozotosin ile diyabet gelişim sürecine ilişkin yaptıkları bir çalışmada; intraperitoneal 60 mg/kg tek doz streptozotosin verildikten sonra kan glukoz düzeyinin üç gün içinde 500 mg/dl üzerine çıktığını göstermişlerdir. Leal ve ark. (51) ise yaptıkları çalışmada 60 mg/kg intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonu sonrası 4. hafta sonunda kan glukozu 250 mg/dl üzeri olan sıçanları diyabetik kabul etmişlerdir. Genelde, deneysel diyabet modeli oluşturulan çalışmalarda; kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl'nin üzerinde ölçülen denekler diyabetik olarak kabul edilmektedir (45,51).

Diyabetin komplikasyonları arasında KON, hayatı tehdit edebilecek sonuçları nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Diyabetik hastalarda kardiyak otonom nöropati prevalansı çeşitli çalışmalarda %7.7-%90 arasında bildirilmiştir (39). KON diyabetin ilk tanısı konduğunda mevcut olabilir; sıklığı yaşla, hastalığın süresiyle ve kötü glisemik kontrolle artar (40). Vinik ve ark. (40), diyabet tanısı almış bireyler üzerinde yapılmış 15 farklı epidemiyolojik çalışmayı ve 2900 hastayı kapsayan derleme yazılarında; KON'li olgularda mortalitenin, kardiyovasküler otonom sistemin bozulmadığı olgulara oranla 3,65 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Diyabetik hastalarda KON ile major kardiyovasküler olaylar arasında yakın bir ilişki vardır. Diyabete sekonder KON gelişmiş hastalarda; miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, anjina, koroner revaskülarizasyon, ventriküler taşikardi veya fibrilasyondan doğan resüsitasyon gereksinimi gibi fatal veya non-fatal kardiyovasküler olaylar ortaya çıkabilir (40). Çalışmamızda diyabet oluşturulan sıçanlarda KON gelişmesi hedeflenmiş olup bu amaçla 6 hafta beklenmiştir. Bu sürenin sonunda EKG kayıtları alınmış ve diyabetik gruplarda (Grup 2-4) QTd intervalinin belirgin düzeyde uzadığı ($p=0,0001$) saptanmıştır. Böylece; diyabetik gruplarda 6. hafta sonunda, deneysel diyabete ikincil KON gelişmiş olduğu objektif olarak kanıtlanmıştır. Whitsel ve ark.'nın (52) yaptığı çalışmada; Pappachan ve ark.'nın (53) yaptığı çalışma ile benzer olarak, KON şiddeti ile QTd intervalinin uzaması arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiş ve QTd intervali 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). Van Hoose ve ark. (3) bu sonuçların gelişimi için 7 hafta beklenmesini önerirken, Shirpoor ve ark. (46) bu sürenin 6 hafta olması gerektiğini bildirmiştir. Çalışmamızda KON gelişmesi için 6 hafta beklenmiş ve bulgularımız bu sürenin yeterli olduğunu göstermiştir. EKG’de QTd intervallerinde genişleme ve R dalgası amplitüdlerinde elevasyon görülmesi, diyabete bağlı KON gelişmiş hastalarda artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranının erken belirteçleridir. Diyabetik hastalarda QTd intervalinin uzamasının olası mekanizmaları arasında; diyabetle beraber gelişen myokardiyal fibrozis ve zedelenme sonucu sol ventrikülde oluşan patolojik hipertrofi gelir. Fibrozis ventriküllerin dolumunu ve kontraktilesini etkiler (3). Ayrıca, diyabetik bireylerdeki hiperglisemi, iskemi için koruyucu bir mekanizma olan iskemik ön-koşullandırmayı engeller. Azalmış kollateral koroner kan akımı sonucu mevcut olan infarktın büyüklüğü artar ve QTd intervalinin daha fazla uzamasına neden olur (54). Uzamış QT ve QTd intervalleri kalp hastalığı ve fatal ventriküler aritmilerin belirlenmesinde diyabetik popülasyon için güvenilir habercilerdir (3).

Lokal anestezipler, tıp ve diş hekimliği uygulamalarında sık kullanılan ilaçlardır. Spinal, epidural anestezi/analjezi ve periferik sinir blokları gibi tekniklerde yaygın olarak uyguladığımız bu ilaçların en sık görülen yan etkisi yüksek kan düzeyi ile ortaya çıkan sistemik toksisitedir. Sistemik toksisite ise etkisini merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde göstermekte olup, kardiyovasküler sistemde oluşan değişiklikler toksisiteye bağlı morbidite ve mortalitenin esas nedenini oluşturmaktadır (1). 1981 yılından önce epidural lokal anestezi kullanıma bağlı 10.000 olgudan 100’ünde lokal anestezi sistemik toksisitesi olduğu bildirilmiştir (24). 1979’da Albright (29) günümüzde oldukça sık kullanılan bir lokal anestezi olan bupivakaine bağlı gelişen kardiyak arrest olgusu bildirmiştir. 1980 yılından bu yana bupivakain kardiyotoksisite insidansı düşse de hala hastalar için potansiyel ölüm riski oluşturmaktadır. Epidemiyolojik raporlarda klinik olarak çeşitli ve farklı sonuçlar bildirilmiştir. 2002’de Fransa’da sistemik toksisite oranı 10.000’de 0-20 olarak bildirilmiş ve büyük ölçüde periferik sinir bloğuna bağlanmıştır. 1995’te Brown tarafından yapılan bir çalışmada nöbetlerin interskalen

ve supraklaviküler brakial pleksus bloğu ile ilişkili olduğunu ve 10.000 olguda 79 gibi yüksek oranda görüldüğünü bildirmiştir (24).

Bupivakain kardiyotoksitesinin mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için yapılan invitro çalışmalarda bupivakainin ventrikül miyositlerinden dışarı doğru potasyum akımını, ventrikül repolarizasyonunu ve kalsiyum salınımını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bupivakainin yaptığı sodyum kanal blokajının ise kalpteki iletim sistemini bozarak ventrikül depolarizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (55). Bupivakain meydana getirdiği kardiyak sodyum kanal blokajı ile dışa doğru potasyum akımını azaltması nedeniyle EKG intervallerinde genişleme ve R dalga amplitüdünde azalmaya neden olur. Bupivakain, purkinje liflerinin depolarizasyon hızını azaltır. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleştirilmesindeki ve mitokondriyal ATP kullanımındaki değişimler miyokardiyal kontraksiyonun bozulmasına neden olur (56).

Biz çalışmamızda kardiyak otonom nöropatili diyabetik ratlarda bupivakain ile indüklenen asistolinin tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisini diyabetik olmayan ratlarla karşılaştırmalı olarak araştırdık. Diyabetik ratlarda lipid infüzyonuna daha az yanıt alınması durumunda; ikinci aşamaya geçip, lipid dozlarının sırasıyla %50 ve %100 artırılması ile yanıtın iyileşip iyileşmeyeceğini saptamayı amaçladık.

Güleç ve ark. (1) sıçanlarda bupivakain kardiyotoksitesi üzerine klonidinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 3 mg/kg/dk bupivakain infüzyonunu, Ohmura ve ark. (57) sıçanlarda bupivakain, levobupivakain ve ropivakaninin sistemik toksisite ve resüsitasyona etkilerini inceledikleri çalışmalarında 2 mg/kg/dk bupivakain infüzyonunu kullanmışlar. Shi ve ark. (58) 2 mg/kg/dk bupivakain infüzyon dozunu kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda 3 mg/kg/dk'lık bupivakain infüzyonunu kullandık.

Deneklerimizde bupivakain infüzyonu başladıktan sonra HBÜ'nün başlangıca göre %50 azalmasına ve asistoli gelişmesine kadar geçen süreler kaydedildi ve bu sıradaki ortalama bupivakain dozları hesaplandı. Çalışmamızda diyabetik grupta (Grup 2-4) HBÜ'nün başlangıca göre %50 azalmasına ve asistoli gelişmesine kadar geçen süreler ve verilen ortalama bupivakain dozları kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı şekilde daha düşük çıktı ($p < 0,0001$). Güleç ve ark.'nın (1) sıçanlarda

bupivakain kardiyotoksitesisi üzerine klonidinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; asistoli suresi (546 ± 82 sn) alışmamızdaki kontrol grubu (Grup 1) asistoli suresi ($595\pm 38,9$ sn) ile benzer bulunmuştur. Ohmura ve ark. (57) sıçanlarda bupivakain, levobupivakain ve ropivakaninin; sistemik toksisite ve resisitasyona etkilerini inceledikleri çalışmalarında; asistoli gelişimine kadar verilen bupivakain dozunu ($39,6\pm 9,0$ mg/kg) alışmamızdaki kontrol grubunda asistoli gelişimine kadar verilen bupivakain dozundan ($29,8\pm 1,9$ mg/kg) farklı bulmuşlardır. Farkın olası nedeni Ohmura ve ark.'nin kullandığı 2 mg/kg/dk'lık bupivakain infuzyonuna bağlı olabilir. Yuce'nin (5) diyabetik ratlarda kardiyak otonom neropatinin bupivakainin kardiyotoksik dozuna etkisine bakılan tez çalışmasında; diyabetik grupta kontrol grubuna gore daha kısa surede ve daha duşuk dozda asistoli geliştiği belirtilmiştir. Yuce tez çalışmasında; diyabetik grupta üçte bir daha az bupivakain dozu ile asistoli oluştuğunu belirtmiştir. Bu alışma kardiyak otonom nöropati gelişmiş diyabetik grupta kalbin bupivakaine daha duyarlı hale geldiğini ortaya koymuştur. Çalışmamızda otonom nöropati gelişmiş diyabetik grupta bupivakain ile oluşturulan asistoli dozu kontrol grubuna gore üçte bir daha az bulunmuş olup Yuce'nin tez çalışması ile benzerlik göstermiştir. Burgos ve ark. (59) elektif oftalmik cerrahi geçiren 17 diyabetik ve 21 sağlıklı hastayı ele almışlardır; 13' 10 yıldan fazladır insilin kullanmakta olan diyabetik gruptaki hastalarda otonomik nöropati gelişimini kanıtladıktan sonra intraoperatif dönemdeki hemodinamik parametrelerin diyabetik gruptaki hastalarda daha labil olduğunu ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasında yaşanılan güçlükleri belirtmişler ve bu durumun kardiyak otonom nöropatili diyabetik hastalarda kardiyovasküler morbiditeyi arttırdığı görüşünü ortaya koymuşlardır. Lucas ve ark. (60) tarafından yapılan bir olgu sunumunda nefropati ile beraber ileri düzeyde otonomik nöropati gelişmiş iki diyabetik hastada brakial pleksus bloğu 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 ortostatik hipotansiyon varken, diğer hastada hipotonik nörojenik mesane, alt ekstremitelerinde terleme eksikliği ve ortostatik baş dönmesi söz konusudur. Hastalardan birinde 45 ml %0.25'lik bupivakain ve %0.75'lik lidokain ozelteleri kullanılmışken, diğer hastada 40 ml %1.25'lik lidokain 1/200.000'lik adrenalin ile birlikte kullanılmıştır. Her iki hastada

da brakial pleksus bloğu uygulamasından ortalama 20 dk sonra kardiyak arrest gelişmiştir. Hastalar yapılan resüsitasyona cevap vermişlerdir. Bu olgu sunumu diyabetik otonom nöropati gelişen hastalarda lokal anesteziye karşı gelişen kardiyovasküler sistem hassasiyetini desteklemiştir. Cuvillon ve ark. (61) elektif distal alt ekstremite cerrahisi geçirecek 50-80 yaş arası küçük sinir hasarı olan 23 tip 2 diyabetli hasta ile 49 diyabetik olmayan hastayı çalışmalarına almışlardır. Hastaların ayak dorsal ve plantar yüzlerine monofilaman testi yapılmıştır. Ultrason yardımıyla subgluteal siyatik sinir bloğunda 20 ml (4.75 mg/ml) ropivakain uygulamışlardır. Diyabetik grupta hemoglobin A1c ve kreatinin değerleri yüksek, monofilaman skorları düşük bulunmuştur. Gruplar arasında duyuşsal blok başlama zamanı açısından anlamlı fark olmamıştır. Fakat diyabetik grupta duyuşsal ve motor blok süresi daha uzun bulunmuştur. Bizim araştırmamızda lokal anestezi olarak sadece bupivakain kullanılmış olup, diyabete bağılı KON gelişmiş deneklerimizde (Grup 2-4) kontrol grubundaki (Grup 1) sağılıklı deneklere göre daha kısa sürede ve daha düşük dozlarda kardiyak arrest geliştiğı gözlenmiştir.

Lipid emülsiyon infüzyonu, ilk kez 1990 yılı sonlarında lokal anestezi sistemik toksisitesinde antidot olarak hayvan çalışmalarında kullanılmıştır. Birçok çalışma ve olgu sunumları lokal anesteziye bağılı kardiyotoksisite ve kardiyak arrestte lipid infüzyonu kullanımının etkili olduğunu göstermiştir (62). ASRA; lokal anestezi sistemik toksisitesi tedavi planında, lipid emülsiyon infüzyonunu önermiştir (8).

Lipid emülsiyonu için kardiyotoksisite tedavisinde etkili bir teori tanımlanmamış olsa da; invitro çalışmalarla “yağda çökme” teorisi desteklenmektedir. Burada intravenöz lipid emülsiyonu, serbest lipofilik toksini bağlayıp miyokarda bağlanacak toksini azaltabilir. Ratlarda yapılan bir çalışmada; lipid emülsiyonu, adrenalin/vazopresinin doğrudan miyokarda bağlanmasını sağlamakta ve kardiyak fonksiyonu artırmaktadır. Lipid emülsiyonu, doğrudan miyokardın enerji kaynağı olarak hareket edebilir. Lokal anesteziyelerin zararlı etkisine karşı yağ asidi temin ederek ve mitokondriyel solunumu ve ATP üretimini artırarak kardiyak debiyi iyileştirmektedir. Bir başka olası mekanizma da; trigliseridin kardiyak kalsiyum kanallarını etkileyip, miyokardiyal kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek kalp fonksiyonunu artırmasıdır. Lipid emülsiyonu

lokal anestezi sistemik toksisitesi dışında; lipofilik ilaç olan klorpromazin, beta blokerler, kalsiyum kanal antagonistleri ve buprapion kardiyotoksikite tedavisinde de kullanılmaktadır (24).

Weinberg ve ark. (30) bupivakainle asistoli oluşturulan sıçanlarda ön tedavi veya resüsitasyonda kullanılan lipid infüzyonunun doz-yanıt ilişkisini inceledikleri çalışmada %10, %20 ve %30'luk lipid emülsiyonu kullanmıştır. Bu çalışmada resüsitasyon grubunda 7.5 ml/kg bolus ve sonra 2 dakika 3 ml/kg/dk gidecek şekilde %30'luk lipid emülsiyonu verilmiştir. Weinberg ve ark. (63) aşırı dozda bupivakain alan sıçanlarda resüsitasyonda lipid ve adrenalinin etkilerini karşılaştıran bir başka çalışmalarında da %30'luk lipid emülsiyonunu kullanmışlardır. Asistoli olunca lipid alan gruba 0, 2.5 ve 5.dk'da 5 ml/kg bolus ve 0.5 ml/kg/dk devamlı infüzyon vermişler; adrenalin alan gruba ise 0.2 ml su içinde 30 mcg/kg adrenalin bolusu 0, 2.5 ve 5. dk'da uygulamışlardır. Hiller ve ark. (7) aşırı dozda bupivakain alan sıçanlarda resüsitasyonda lipid ve farklı dozlarda adrenalin kullandıkları çalışmalarında %30'luk lipid emülsiyonu kullanmışlardır. Asistoli olan sıçanlara 3. dk'da 5 ml/kg lipid bolusu sonra 2 dk devamlı lipid infüzyonu kullanmışlar ve 5. dk'da lipid bolusunu tekrarlamışlardır. Adrenalin ise ilk lipid bolusuyla birlikte 1, 2.5, 10 veya 25 mcg/kg dozlarında kullanmışlardır. Biz çalışmamızda asistoli oluşan diyabetik gruplara ve kontrol grubuna tüm iv tedavileri 3. dk'da başlattık. Grup 1 ve 2'de 20 saniyede gidecek şekilde 7.5 ml/kg %20 lipid bolusu+ 2.5 mcg/kg adrenalin birlikte verdik; daha sonra 2 dk 1.5 ml/kg/dk şekilde iv lipid infüzyonuna devam ettik ve 5. dk'da 7.5 ml/kg bolus %20 lipid daha verdik. Grup 2 diyabetik ratlarda resüsitasyona yanıt süreleri ve resüsitasyonda kullanılan lipid dozları diyabetik olmayan kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı düzeyde yüksek olunca ($p<0,0001$); ikinci aşamaya geçip çalışmaya diyabetik olan Grup 3 ve 4'ü de ekledik. Diyabetik olan Grup 3'te resüsitasyonda verilen lipid dozlarını %50 artırdık. Tüm iv tedavileri 3. dk'da başlattık. Grup 3'e 20 saniyede gidecek şekilde 11.25 ml/kg %20 lipid bolusu+ 2.5 mcg/kg adrenalin birlikte verdik; daha sonra 2 dk 2.25 ml/kg/dk şekilde iv lipid infüzyonuna devam ettik ve 5. dk'da 11.25 ml/kg bolus %20 lipid daha verdik. Diyabetik olan Grup 4'te resüsitasyonda verilen lipid dozlarını %100 artırdık. Tüm iv tedavileri 3. dk'da başlattık. Grup 4'e 20 saniyede gidecek şekilde 15 ml/kg %20 lipid bolusu+ 2.5 mcg/kg adrenalin birlikte verdik; daha sonra 2 dk 3 ml/kg/dk

şekilde iv lipid infüzyonuna devam ettik ve 5. dk'da 15 ml/kg bolus %20 lipid daha verdik.

Biz çalışmamızda diyabetik gruplarda (Grup 2-4) resüsitasyonda verilen lipid dozunu kontrol grubuna (Grup 1) göre anlamlı olarak yüksek bulduk. ($p<0,0001$). Weinberg ve ark. (63) aşırı dozda bupivakain alan sıçanlarda resüsitasyonda lipid ve adrenalinin etkilerini karşılaştıran çalışmada; lipid grubunda beş sıçanın tümünde 2 kez lipid bolusu+devamlı infüzyonla resüsitasyona yanıt almışlardır. Adrenalin alan grupta ise beş sıçandan dördünde 2 kez adrenalin bolusu ve diğer bir sıçanda ise ilk bolus ile resüsitasyona yanıt alınmıştır. Bu çalışmada lipid alan grup; daha yüksek hız basınç ürünü, pO_2 ve santral venöz oksijen saturasyonuna sahip olmuştur. Adrenalin alan grupta asidoz, pulmoner ödem, aritmi ve hipoksemi görülmüştür. Lokal anestetik sistemik toksisite tedavisinde lipidin daha iyi hemodinamik ve metabolik yanıtı neden olduğu kanısına varılmıştır. Hiller ve ark. (7) aşırı dozda bupivakain alan sıçanlarda resüsitasyonda lipid ve farklı dozlarda adrenalin kullandıkları çalışmalarında; lipid tedavisini 2 kez bolus+devamlı infüzyon şeklinde vermişler ve adrenalini farklı dozlarda ilk lipid bolusuyla beraber uygulamışlardır. Bu çalışmada 10 mcg/kg ve üzeri adrenalin dozu verilen sıçanlarda; laktat artışı ve asidoz görülmüştür. Adrenalinin yüksek dozda kullanılmasının bupivakain sistemik toksisitesinde kullanılan lipidin etkisini olumsuz yönde etkileyeceği ortaya koyulmuştur. Ludot ve ark.'nın (64) yayınladığı olgu sunumunda; 13 yaşında, 55 kg ASA fiziksel durumu I olan kız hastaya diz cerrahisi için genel anestezi ve posterior lomber pleksus bloğu uygulanmıştır. Perinöral kateterden 20 ml %0.75'lik ropivakain+%1'lik lidokain yapılan hastada enjeksiyondan 15 dk sonra ventriküler aritmi gelişmiştir. Hastaya 3 dk'da 150 ml (3 ml/kg) gidecek şekilde %20'lik tek lipid bolusu yapılmış ve sinüs ritmine dönmüştür. Gönüllü ve ark.'nın (65) yayınladığı olgu sunumunda; konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan 62 yaşında, 70 kg kadın hasta, solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Entübasyon kararı alınan hastaya laringoskopi öncesi hemodinamik yanıtı baskılamak için %2'lik yerine yanlışlıkla %10'luk lidokain iv uygulanmıştır. Hastada aniden konvülsiyon, bradikardi ve asistoli gelişmiştir. Kardiyopulmoner resüsitasyonda lidokain toksisitesi düşünülerek %20'lik lipid 1.5 ml/kg bolus+1 mg adrenalin uygulanmış

ve 1 dakika içinde spontan dolaşımın geri döndüğü saptanmıştır. Kardiyak stabiliteyi sağlamak için 0.25 ml/kg/dk lipid infüzyonuna 10 dk devam edilmiştir. Kardiyak problemleri olan hastada tek lipid bolusu yetmemiş ve devamlı infüzyona ihtiyaç duyulmuştur. Stehr ve ark. (66) araştırmalarında, izole sıçan kalbinde “yağda çökme” etkisi oluşturmayacak kadar düşük konsantrasyonlarda lipid emülsiyonlarının, lokal anesteziyle oluşan kardiyak depresyonu düzelttiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, lipidin yararlı etkisi için “yağda çökme” teorisinin dışında bir metabolik etki olması gerektiğini savunmuşlardır. Araştırmacılar, Weinberg ve ark.’nın (33) daha önce ileri sürdüğü lipidin pozitif inotropik etkisi olabileceği görüşünü de desteklemişlerdir. Stojiljkovic ve ark. (67) 21-49 yaş arası 32 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmalarında, lipid infüzyonunun sistolik ve diastolik arter basınçları ile kalp atım hızını artırdığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda (Grup 1) resüsitasyonda tek lipid bolusu ve 2.5 mcg/kg adrenalin kullanılmıştır. Diyabetik Grup 3’de lipid dozu %50, diyabetik Grup 4’te lipid dozu %100 artırılmıştır. KON gelişmiş diyabetik gruplarda; 2 kez lipid bolusu+devamlı lipid infüzyonu uygulanmış, ilk lipid bolusuyla birlikte 2.5 mcg/kg adrenalin kullanılmış ve resüsiyasyona yanıt alınmıştır.

Çalışmamızda diyabetik grupların (Grup 2-4) resüsitasyona yanıt verme süresini kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulduk ($p<0,0001$). Weinberg ve ark.’nın (63) çalışmasında; lipid grubunda sıçanların tümünde, adrenalin grubunda ise beş sıçanın dördünde 10 dk içinde resüsitasyona yanıt alınmıştır. Hiller ve ark.’nın (7) çalışmasında; sadece lipid alan grupta beş sıçandan dördünde 7.5 dk’da, lipid+1mcg/kg alan grupta beş sıçandan dördünde 5 dk’da resüsitasyona yanıt alınmıştır. Lipid ve artan adrenalin dozlarını (2.5, 10, 25 mcg/kg) alan gruplarda ise tüm sıçanlarda 5 dk’da resüsitasyona yanıt alınmıştır. Biz çalışmamızda kontrol grubunda (Grup 1) ortalama 3 dk’da resüsitasyona yanıt alırken diyabetik gruplarda (Grup 2-4) ise ortalama 7dk’da resüsitasyona yanıt aldık. Diyabetik olan Grup 3 ve 4’te resüsitasyonda kullandığımız lipid dozlarını artırmamıza rağmen diyabetik gruplar (Grup 2-4) arasında resüsitasyona yanıt verme süresi açısından fark bulunmadı. Bizim çalışmamızda diyabetik gruplarda bupivakain ile oluşan asistolide lipid emülsiyonu kullanılmasıyla resüsitasyona yanıt süresinin uzun olması, diyabete

bağlı gelişen KON nedeni ile kardiyovasküler sistemde oluşan patoloji ile açıklanabilir.

Çalışmamızda resüsitasyona yanıt verme (sağkalım) oranı bakımından diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ($p>0,05$). Weinberg ve ark.'nın (63) çalışmasında; lipid alan grupta, Hiller ve ark.'nın (7) çalışmasında; lipid alan grupta, lipid+1 mcg/kg adrenalin alan grupta ve lipid+2.5 mcg/kg adrenalin alan grupta sağkalım oranı %100'dür. Çalışmamızda kontrol grubunda (Grup 1) sağkalım oranı %90, diyabetik Grup 2'de %90, diyabetik Grup 3'de %70, diyabetik Grup 4'te %70 bulunmuştur. Çalışmamızda resüsitasyona yanıt (sağkalım) oranları farklı olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

Yaptığımız literatür taramasında kardiyak otonom nöropatisi olan diyabetik olgularda bupivakain ile oluşan asistolide lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisini içeren başka bir çalışmaya rastlanmadığı için tartışma imkanımız kısıtlı kalmıştır. Çalışmamızın deneysel oluşu ve denek sayısının az olması tartışmayı kısıtlayan etmenler arasında yer almıştır. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Kardiyak otonom nöropatili diyabetik ratlarda bupivakain ile indüklenen asistolinin tedavisi için lipid infüzyonunun resüsitasyona etkisini diyabetik olmayan ratlarla karşılaştırmalı olarak ortaya koymayı amaçladık. Diyabetik ratlarda lipid infüzyonuna daha az yanıt alınması durumunda; ikinci aşamaya geçilerek, lipid dozlarının sırasıyla %50 ve %100 artırılması ile yanıtın iyileşip iyileşmeyeceğini araştırdığımız çalışmada;

1. Diyabetik gruplarda 6. hafta sonundaki vücut ağırlığı (Grup 2'de $251,6 \pm 12,7$ g, Grup 3'te $249,4 \pm 15,3$ g, Grup 4'te $261,4 \pm 11,0$ g) hem grup içinde başlangıç değerine göre (Grup 2'de $291,8 \pm 10,9$ g, Grup 3'te $287,9 \pm 10,7$ g, Grup 4'te $294,1 \pm 9,7$ g) hem de kontrol grubuna göre (Grup 1'de $300,7 \pm 11,9$ g) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).
2. Diyabetik gruplarda (Grup 2-4) başlangıçta 80-100 mg/dl civarında olan kan glukoz düzeyi streptozotosin verilmesinden sonra 3. günden itibaren 335 mg/dl'nin üzerinde seyretmiş ($p=0,0001$) ve deneklerde diyabet gelişimi bu şekilde kanıtlanmıştır.
3. 6. hafta sonunda diyabetik grupların ortalama QTd intervalleri (Grup 2'de $0,455 \pm 0,016$ sn, Grup 3'te $0,457 \pm 0,014$ sn, Grup 4'te $0,455 \pm 0,013$ sn) kontrol grubuna göre (Grup 1'de $0,186 \pm 0,01$ sn) anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0,0001$). Bu şekilde diyabetik gruplardaki sıçanlarda deneysel diyabete ikincil gelişen KON gelişimi objektif olarak kanıtlanmıştır.
4. Tüm grupların bupivakain infüzyonu öncesi 30 dk boyunca 5 dk aralıklarla KAH değerleri kaydedilmiştir. Diyabetik Grup 3'teki 5. dk KAH değerleri ($238,9 \pm 13,2$ atım/dk) diyabetik Grup 2'deki 5. dk değerlerine ($213,9 \pm 21,7$ atım/dk) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diyabetik Grup 3'deki 10. dk KAH değerleri ($235,5 \pm 13,8$ atım/dk) kontrol Grup 1'deki 10. dk KAH değerlerine ($210,8 \pm 17,7$ atım/dk) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Tüm grup sıçanların 0. dk, 15. dk, 20. dk, 25. dk'daki KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diyabetik Grup 3'deki 30. dk KAH değerleri ($218,9 \pm 12,7$ atım/dk) kontrol Grup 1 ($200,9 \pm 13,0$ atım/dk) ve diyabetik Grup 2'deki

(199,0±19,9 atım/dk) 30. dk KAH değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Tüm grupların 30. dk KAH değerleri (Grup 1'de 200,9±13,0 atım/dk, Grup 2'de 199,0±19,9 atım/dk, Grup 3'de 218,9±12,7 atım/dk, Grup 4'te 206,5±15,3 atım/dk) 0. dk'ya (Grup 1'de 230,8±12,2 atım/dk, Grup 2'de 223,0±20,0 atım/dk, Grup 3'de 238,7±9,7 ve Grup 4'te 226,2±14,9 atım/dk) göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001).

5. Tüm gruplarda 30 dk ölçülen OAB değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tüm grupların 30. dk OAB değerleri (Grup 1'de 75,7±11,8 mmHg, Grup 2'de 68,2±8,7 mmHg, Grup 3'de 73,8±8,3 mmHg ve Grup 4'te 67,9±4,0 mmHg) 0. dk'ya (Grup 1'de 82,1±13,9 mmHg, Grup 2'de 72,8±9,8 mmHg, Grup 3'de 79,5±9,2 mmHg ve Grup 4'te 74,7±5,3 mmHg) göre anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001).
6. Tüm grupların ölçülen HBÜ ortalamaları 0. dk, 10. dk, 15. dk, 20. dk, 25. dk ve 30. dk'da gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kontrol Grup 1 (22217,9±1673,5 mmHg/dk) ve Grup 3'teki (22331,8±1609,3 mmHg/dk) 5. dk HBÜ değerleri Grup 2'deki 5. dk değerlerine (19754,0±2201,9 mmHg/dk) göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Tüm grupların 30. dk HBÜ değerleri (Grup 1'de 18053,0±1667,1 mmHg/dk, Grup 2'de 17625,0±2121,0 mmHg/dk, Grup 3'de 19708,2±1386,3 mmHg/dk ve Grup 4'te 18154,1±1868,7 mmHg/dk) 0. Dk'ya (Grup 1'de 21800,9±2263,7 mmHg/dk, Grup 2'de 21155,0±1955,0 mmHg/dk, Grup 3'de 22254,3±1740,8 mmHg/dk ve Grup 4'te 21422,7±2317,2 mmHg/dk) göre anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,001).
7. Diyabetik gruplardaki deneklerde HBÜ'nün %50 azalmasına kadar geçen süre (Grup 2'de 172,9±15,5 sn, Grup 3'de 181,2±14,8 sn ve Grup 4'te 176,7±12,1 sn) ve verilen bupivakain dozu (Grup 2'de 8,6±0,8 mg/kg, Grup 3'de 9,1±0,7 mg/kg ve Grup 4'te 8,8±0,6 mg/kg) kontrol grubuna göre (Grup 1'de 288,1±23,7 sn ve 14,4±1,2 mg/kg) istatistiksel bakımdan bakımdan önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,0001).
8. Diyabetik gruplardaki deneklerde asistoli gelişimine kadar geçen süre (Grup 2'de 416,0±14,6 sn, Grup 3'de 413,3±14,9 sn ve Grup 4'te

412,8±12,3 sn) ve verilen bupivakain dozu (Grup 2’de 20,8±0,7 mg/kg, Grup 3’de 20,7±0,7 mg/kg ve Grup 4’te 20,6±0,6 mg/kg) kontrol grubuna göre (Grup 1’de 595,0±38,9 sn ve 29,8±1,9 mg/kg) istatistiksel bakımdan önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,0001).

9. Diyabetik gruplardaki resüsitasyonda verilen lipid dozu (Grup 2’de 18,0±0,0 ml/kg, Grup 3’de 27,0±0,0 ml/kg ve Grup 4’te 36,0±0,0 ml/kg) kontrol grubuna göre (Grup 1’de 8,6±3,3 ml/kg) istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Grup 3 ve 4 ‘te resüsitasyonda verilen lipid dozu, Grup 2’ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 4’te resüsitasyonda verilen lipid dozu, Grup 3’e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,0001).
10. Diyabetik gruplardaki resüsitasyona yanıt verme süresi (Grup 2’de 407,9±21,3 sn, Grup 3’de 407,9±19,9 sn ve Grup 4’te 414,1±18,6 sn) kontrol grubuna göre (Grup 1’de 168,1±6,9 sn) istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,0001).
11. Resüsitasyona yanıt verme (sağkalım) oranı açısından diyabetik gruplarla (Grup 2’de %90, Grup 3’de %70, Grup 4’te %70) kontrol grubu (Grup 1’de %90) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; diyabetik kardiyak otonom nöropati oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre daha kısa sürede ve daha düşük bupivakain dozlarında asistoli oluşmuştur. Diyabetik gruplarda resüsitasyona yanıt verme süresi kontrol grubuna göre yaklaşık 2.5 kat daha uzun bulunmuştur. Resüsitasyonda diyabetik gruplarda kullanılan lipid dozları artırılmasına rağmen, resüsitasyona yanıt verme süresi değişmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Gulec S, Aydin Y, Uzuner K, Yelken B, Senturk Y. Effects of clonidine pretreatment on bupivacaine and ropivacaine cardiotoxicity in rats. *European Journal of Anaesthesiology* 2004;21:205-9.
2. Amour J, Kersten JR. Diabetic Cardiomyopathy and Anesthesia. *Anesthesiology* 2008;108:524-30.
3. VanHoose L, Sawers Y, Loganathan R, Vacek JL, Bittel LS, Novikova L, et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the zucker diabetic fatty rat. *Cardiovascular Diabetology* 2010;9:56.
4. Lin YD, Hsu KL, Wu ET, Tsai MS, Wang CH, Chang CY, et al. Autonomic neuropathy precedes cardiovascular dysfunction in rats with diabetes. *Eur J Clin Invest* 2008;38(9):607-14.
5. Yüce H. Diyabetik ratlarda kardiyak otonom nöropatinin bupivakainin kardiyotoksik dozuna etkisi (Uzmanlık Tezi). Denizli: Pamukkale Üniversitesi; 2012.
6. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2004;27:S68-71.
7. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2009;111:498-505.
8. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American society of regional anesthesia and pain medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:16-8.
9. Kayhan Z. Lokal anestezi. *Klinik Anestezi*. 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004:503-23.

10. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS. Time-dependent inhibition of G-protein coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100:852-60.
11. Heavner JE. Local anesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2007;20:336-42.
12. Strichartz GR, Berde CB. Local anesthetics. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2010:913-39.
13. Keçik Y. Lokal anestezi. Temel anestezi. 1. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2012:121-30.
14. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur R, Chafetz R, Martin 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.
15. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53:98-108.
16. 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.
17. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-75.
18. Sinnott CJ, Cogswell III LP, Johnson A, Strichartz GR. On the mechanism by which epinephrine potentiates lidocaine's peripheral nerve block. *Anesthesiology* 2003;98:181-8.
19. Mclure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anestesiol* 2005;71:59-74.
20. Calvey TN, Williams NE, eds. Local anaesthetics. In: *Principles and practice of pharmacology for anaesthetists*. 5th ed. Liverpool: Blackwell 2008:149-70.

21. Smith TC. Local anesthetic agents. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. *Fundamentals of anesthesia*. 3rd ed Cambridge: Cambridge University Press 2008:620-39.
22. Buckenmaier III CC, Bleckner LL. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: A North American Perspective. *Drugs* 2005; 65:745-59.
23. Kayaalp O. Lokal anestezipler. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Yayıncılık 2002:792-806.
24. Ciechanowicz S, Patil V. Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity review article. *Anesthesiology Research and Practice* 2012;131784:1-11.
25. 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.
26. Zaric D, Pace NL. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Apr 15;(2):CD003006.
27. 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.
28. 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.
29. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anesth* 2010; 57:368-80.
30. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia Amaro MF, Cwik MC. Pretreatment and resuscitation with a lipid infusion shifts the dose response to bupivacaine induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.

- 31.** Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- 32.** Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:667-71.
- 33.** Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
- 34.** Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:568-75.
- 35.** Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg.* 2008;106:1337-9.
- 36.** American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:5-10.
- 37.** Roizen MF, Fleisher LA. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD, ed. *Anesthesia.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier 2010:1067-149.
- 38.** 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.
- 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.** Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA Journal* 2011;79:473-9.

- 42.** Kmecova J, Klimas J. Heart rate correction of the QT duration in rats. *Eur J Pharmacol* 2010;641:187-92.
- 43.** Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(3):333-6.
- 44.** Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi S, Farhangi A, Allah Verdi A, et al. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007;22(2):60-4.
- 45.** Kohda Y, Shirakawa H, Yamane K, Otsuka K, Kono T, Terasaki F, Tanaka T. Prevention of incipient diabetic cardiomyopathy by high-dose thiamine. *The Journal of Toxicological Sciences* 2008;33(4):459-72.
- 46.** Shirpoor A, Salami S, Khadem-Ansari MH, Ilkhanizadeh B, Pakdel FG, Khademvatani K. Cardioprotective effect of vitamin E: rescues of diabetes-induced cardiac malfunction, oxidative stress, and apoptosis in rat. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009;23:310-6.
- 47.** McCaul CL, McNamara P, Engelberts D, Slorach C, Hornberger LK, Kavanagh BP. The effect of global hypoxia on myocardial function after successful cardiopulmonary resuscitation in a laboratory model. *Resuscitation* 2006;68:267-75.
- 48.** Dostalek M, Akhlaghi F, Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinetic* 2012;51:481-99.
- 49.** Biessels GJ, Gispen WH. The impact of diabetes on cognition: What can be learned from rodent diabetes models? *Neurobiol Aging* 2005;26:36-41.
- 50.** Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22:359-70.

- 51.** 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.
- 52.** Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;23(2):241-7.
- 53.** Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J* 2008;84:205-10.
- 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.** Cho HS, Lee JJ, Chung IS, Shin BS, Kim JA, Lee KH. Insulin reverses bupivacaine-induced cardiac depression in dogs. *Anesth Analg* 2000;91:1096-102.
- 56.** 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 .
- 57.** Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg* 2001;93:743-8.
- 58.** Shi B, Heavner JE. Nitric oxide modulation affects the tissue distribution and toxicity of bupivacaine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:623-9.
- 59.** Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ. Increased cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70:591-7.

- 60.** Lucas LF, Tsueda K. Cardiovascular depression after brachial plexus block in two diabetic patients with renal failure. *Anesthesiology* 1990;73:1032-5.
- 61.** Cuvillon P, Reubrecht V, Zoric L, Lemoine L, Belin M, Ducombs O, et al. Comparison of subgluteal sciatic nerve block duration in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *British Journal of Anaesthesia* 2013;110(5):823-30.
- 62.** Bern S, Akpa BS, Kuo I, Weinberg G. Lipid resuscitation: a life-saving antidote for local anesthetic toxicity. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2011;12:313-19.
- 63.** Weinberg GL, Gregorio GD, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008;108:907-13.
- 64.** Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008;106:1572-4.
- 65.** Gönüllü H, Gönüllü E, Soyoral L, Özbay MF, Kaya Y. Toxicity of lidocaine improved with lipid emulsion treatment: case report. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2013;10.4328/1572:1-3.
- 66.** Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007;104:186-92.
- 67.** Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:1674-9.