

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL ANESTEZİ UYGULANAN KARDİOVASKÜLER
OTONOM NÖROPATİLİ TIP-2 DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA PERFÜZYON İNDEKSİ DEĞİŞİMİ VE
İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Faruk SUBAŞI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZİNCAN/2021

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SPİNAL ANESTEZİ UYGULANAN KARDİYOVASKÜLER
OTONOM NÖROPATİLİ TİP-2 DİABETES MELLİTUS
HASTALARINDA PERFÜZYON İNDEKSİ DEĞİŞİMİ VE
İNTRAOPERATİF KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Faruk SUBAŞI

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Ufuk KUYRUKLUYILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZİNCAN/2021

TEŞEKKÜR

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof.Dr.Süheyla ÜNVER' e,

Eğitimimin her aşamasında değerli fikirleriyle yardımcı olup desteklerini esirgemeyen A.B.D. başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Sayın Doç.Dr.Ufuk KUYRUKLUYILDIZ' a,

Tezimin her aşamasında değerli fikirleriyle yardımcı olup desteklerini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç.Dr.İlke KÜPELİ' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımları ile bana destek olan, ihtiyaç duyduğum her konuda yol gösteren başta Doç. Dr. Didem ONK, Dr. Öğrt. Üyesi Fethi AKYOL, Dr. Öğrt. Üyesi Nurcan KARACA ve Uzm. Dr. Alparslan KOÇ olmak üzere tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte omuz omuza çalıştığım başta Uzm. Dr. Hakan Gökalp TAŞ olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenleri, ameliyathane ve yoğun bakım ekibine,

Her zaman dualarıyla ve destekleriyle yanımda olan başta sevgili eşim Hatice SUBAŞI ve canım oğlum Mehmet Aras SUBAŞI olmak üzere tüm aileme,

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Faruk SUBAŞI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. DM Sınıflaması	4
2.1.4. Klinik Özellikler	7
2.1.5. Komplikasyonlar	8
2.1.6. Diyabetik Nöropati	9
2.1.7. Diyabetik Otonom Nöropati	10
2.1.8. Kardiyovasküler Otonom Nöropati	12
2.2. Spinal Anestezi	21
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi	21
2.2.2. Anatomi	21
2.2.3. Spinal Anestezi Uygulaması	23
2.2.4. Spinal Anestezi Çeşitleri	26

2.2.5. Spinal Anestezi Fizyolojik Etkileri	26
2.2.6. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları	28
2.2.7. Spinal Anestezi Komplikasyonları	28
2.3. Perfüzyon İndeksi	33
2.3.1. Pulse Oksimetre ve SET	33
2.3.2. Perfüzyon İndeksi Genel Bilgiler	34
3. GEREÇ-YÖNTEM	36
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. ÖZGEÇMİŞ	65

ÖZET

Amaç:

Bazal perfüzyon indeksi değerlerinin ve spinal anestezi sonrası perfüzyon indeksi değerlerinde ortaya çıkan artış trendinin diyabetik hastalarda kardiyovasküler otonom nöropati varlığı açısından prediktif bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem:

Çalışmamıza 18 yaş üzeri, spinal anestezi ile operasyona alınan, Tip-2 Diabetes Mellitus(DM) dışında ek hastalığı bulunmayan ASA I,II ve III risk grubundaki 150 hasta dahil edildi.

Çalışmamıza katılmayı kabul etmeyen hastalar, 18 yaş altı hastalar, Tip-1 DM si olan hastalar, spinal anestezinin kontrendike olduğu hastalar, DM dışında periferik perfüzyonu bozabilecek periferik arter hastalığı ve benzeri komorbiditesi olan hastalar ve operasyon sırasında genel anesteziye geçilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Grup kontrol (n:50) : DM (-) ve Kardiyovasküler Otonom Nöropati (KON) (-) olan hastalar, Grup DM (n:50) : DM (+) ve KON (-) olan hastalar ve Grup KON (n:50): DM (+) ve KON (+) olan hastalar olarak belirlendi. KON tanısında Ewing testleri kullanıldı. Tüm gruplar ameliyat masasına alındıktan sonra hastalara sorumlu anesteziist tarafından oturur pozisyonda 12,5 mg ağırlaştırılmış bupivakain ile spinal anestezi uygulandı. Spinal anestezi sonrası preoperatif ve intraoperatif kalp hızı, kan basıncı, SpO₂ ve Perfüzyon İndeksi (PI) verileri üçer dakikalık aralıklarla operasyon sonuna kadar kaydedildi.

Bulgular:

Çalışmamızda bazal PI değerlerinin en düşük KON grubunda en yüksek kontrol grubunda olduğu görüldü ($p<0,05$). PI değerlerinin spinal anestezi sonrası zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde tüm zamanlarda en yüksek değerler kontrol grubunda saptanırken en düşük değerler KON grubunda saptandı ($p<0,05$). Spinal anestezi sonrası hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sıfırıncı

ve üçüncü dakikalarda ki PI değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak altıncı dakika ve sonrasındaki değerler incelendiğinde hipotansiyon gelişen grupta PI değerleri belirgin olarak düşük saptandı ($p<0,05$).

Sonuç:

KON olgularının öngörülmesinde; uygulanan anestezi yönteminden bağımsız olarak bazal PI değerlerinin ve nöroaksiyel anestezi uygulanmış hastalarda gözlenen yavaş PI artış trendinin prediktif bir değer olarak kullanılabileceğini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler:

Diabetes Mellitus, Hipotansiyon, Kardiyovasküler Otonom Nöropati, Perfüzyon İndeksi, Spinal Anestezi

ABSTRACT

Aim:

It is aimed to test whether the basal perfusion index values and increase trend in perfusion index values after spinal anesthesia can be used as a predictive marker for the presence of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients.

Materials and Methods:

150 patients in ASA I, II and III risk groups, who were over 18 years of age, who were operated under spinal anesthesia and did not have any additional disease other than Type-2 Diabetes Mellitus (DM) were included in the study.

Patients who did not agree to participate in the study, patients under 18 years of age, patients with Type-1 DM, patients for whom spinal anesthesia was contraindicated, patients with peripheral artery disease that could impair peripheral perfusion and similar comorbidities other than DM, and patients who were switched to general anesthesia during the operation were excluded from the study.

Group control (n: 50): Patients with DM (-) and Cardiyovascular Autonomic Neuropaty (CAN) (-), Group DM (n: 50): Patients with DM (+) and CAN (-), and Group CAN (n: 50): DM (+) and KON (+) patients. Ewing tests were used in the diagnosis of CAN. After all groups were taken to the operating table, the responsible anesthetist with 12.5 mg of aggravated bupivacaine applied spinal anesthesia to the patients. After spinal anesthesia, both preoperative and intraoperative heart rate, blood pressure, SpO₂ were recorded at three-minute intervals until the end of the operation.

Results:

In our study, the lowest baseline PI values were observed in the CAN group and the highest in the control group ($p < 0,05$). When the changes in PI values after spinal anesthesia were examined, the highest values were found in the control group at all times, while the lowest values were found in the CAN group ($P < 0,05$). When hypotension cases developed after spinal anesthesia were examined, no significant difference was found in the PI values at the 0th and 3rd minutes between the patients who developed and those who did not ($p > 0,05$). However, when the values at the sixth

minute and after were examined, PI values were found to be significantly lower in the group with hypotension ($p<0,05$).

Conclusion:

In the diagnosis of CAN cases; regardless of the anesthesia method to be used, we determined that the basal PI values and the slow PI increase trend after the procedure in the patient groups selected for the neuraxial anesthesia method can be used as a predictive value.

Key Words:

Diabetes Mellitus, Hypotension, Cardiovascular Autonomic Neuropathy, Perfusion Index, Spinal Anesthesia

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE: Anjiyotensin Converting Enzim

ASA: American Society of Anesthesiologists

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DAB: Diyastolik Arter Basıncı

DM: Diabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyografi

HRV: Heart Rate Variability

IDF: International Diabetes Federation

KON: Kardiyovasküler Otonom Nöropati

KVS: Kardiyovasküler Sistem

OSS: Otonom Sinir Sistemi

PI: Perfüzyon İndeksi

SAB: Sistolik Arter Basıncı

SET: Signal Extraction Technology

SpO₂: Oksijen Saturasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Vertebra Anatomisi	22
Şekil 2. Vertebral Kolonun Ligamentleri	22
Şekil 3. Spinal Anestezi Oturur ve Lateral Dekübit Pozisyonlar	24
Şekil 4. Spinal Anestezi Orta Hat ve Paramedian Yaklaşım	25
Şekil 5. Keskin Uçlu Quincke ve Kalem Uçlu Whiacre-Sprotte İğneler	30
Şekil 6. Masimo Root Radical-7 Cihazı	34
Şekil 7. Gruplara Göre Nabız Değerindeki Değişim	42
Şekil 8. Gruplara Göre SAB Değerindeki Farklılaşma	44
Şekil 9. Gruplara Göre DAB Değerindeki Farklılaşma	46
Şekil 10. Hipotansiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda 0. Dakika PI	49
Şekil 11. Hipotansiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda 9. Dakika PI	50
Şekil 12. Hipotansiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda 15. Dakika PI	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri	3
Tablo 2. DM Sınıflandırması	5
Tablo 3. Tip-2 DM Evrelemesi	8
Tablo 4. DM Komplikasyonları	9
Tablo 5. Diyabetik Nöropati Sınıflandırması	10
Tablo 6. Diyabetik Otonom Nöropati Etiyolojisi	11
Tablo 7. Diyabetik Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları	11
Tablo 8. KON ilişkili Risk Faktörleri	14
Tablo 9. Ortostatik Hipotansiyon Semptomları	15
Tablo 10. Ewing Testleri Referans Aralıkları	18
Tablo 11. İ/E Oranı Yaşa Göre Ayarlanmış Referans Değerleri	18
Tablo 12. Vertebral Kolonun Ligamentleri	21
Tablo 13. Spinal Anestezinin Dermatomal Yayılımını Etkileyen Faktörler	26
Tablo 14. Spinal Anestezi Kontendikasyonları	28
Tablo 15. Spinal Anestezi Komplikasyonları	32
Tablo 16. Tanımlayıcı İstatistikler	40
Tablo 17. Yaş İçin Tanımlayıcı İstatistikler	41
Tablo 18. ASA için Tanımlayıcı İstatistikler	41
Tablo 19. Gruplara Göre Nabız Değerindeki Farklılaşma	42
Tablo 20. Gruplara Göre SpO ₂ Değerindeki Farklılaşma	43
Tablo 21. Gruplara Göre SAB Değerindeki Farklılaşma	44

Tablo 22. Gruplara Göre DAB Değerindeki Farklılaşma	45
Tablo 23. Gruplara Göre PI Değerindeki Farklılaşma	47
Tablo 24. Hipotansiyon Gelişen Hastaların Gruplara Göre Dağılımı	48
Tablo 25. Hipotansiyon Gelişen Gruplardaki PI değerleri	49



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), dünya çapında sıklığı giderek artan, toplum sağlığı açısından yüksek mortalite ve morbiditeye yol açabilen ayrıca sağlık giderleri hususunda yüksek maliyetlere neden olabilen kronik bir hastalıktır. DM, insülin salgısının mutlak ya da göreceli noksanlığı veya insülin etkisine gelişen direnç nedeni ile oluşabilen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile kendini gösteren bir metabolizma hastalığıdır (1). Artan nüfus ve değişen yaşam koşulları nedeniyle diyabet insidansı ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonların oranı da giderek artmaktadır. Diyabetik hastalarının %75 gibi çok yüksek bir oranı kardiyovasküler hastalıklardan dolayı yaşamını kaybetmektedir ve bilinen bir koroner arter hastalığı bulunmayan diyabetik hastaların prognozu, koroner arter hastalığı bulunan diyabetik olmayan hastaların prognozu ile benzerlik göstermektedir (2). Cerrahiye operasyon planlanan hastalar arasında da DM oranı %25 civarında görülmektedir (3). Bu durum DM yi preoperatif değerlendirmede son derece önemli bir noktaya getirmektedir.

DM birçok organı etkilemekte ve önemli organlarda komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Diyabetik otonom nöropati, DM nin sık görülen önemli bir komplikasyonu olup kardiyovasküler otonom nöropati (KON) de diyabetik otonom nöropatinin klinik olarak ciddi bir formudur. KON; kalp hızı değişkenliğinin ortadan kalktığı kalp ve vasküler yapıları innerve eden otonom nöronlardaki hasar ile karakterizedir (4). KON istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, sessiz miyokardiyal iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu, inme ve ani kardiyak ölüm gibi klinik komplikasyonlara yol açabileceğinden dolayı perioperatif dönemde son derece önem taşımaktadır.

Günümüzde santral blok uygulamaları genel anestezi yöntemlerine alternatif ya da kombine şekilde artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bununla birlikte yaygınlığı giderek artan rejyonel anestezi uygulamaları KON'lu hastalarda yaşamı tehdit edecek hipotansiyon, perioperatif kardiyovasküler labilite, sessiz miyokardiyal iskemi vb. komplikasyonlara yol açabilir (5). Bu nedenle detaylı preoperatif değerlendirmenin

yanı sıra iyi bir perioperatif yönetim de bu hasta grubunda hedeflenmelidir. Kardiyovasküler otonom nöropati tanısının önceden koyularak oluşabilecek komplikasyonlara karşı gerekli tedbirlerin alınması; başarılı bir perioperatif yönetim sergilenmesine ve dolayısıyla postopertaif mortalite ve morbiditenin azalmasına olanak sağlar ve klinisyenlere yol göstericidir. Ancak birçok hasta yeterince sorgulanmadığı için ameliyathaneye KON tanısı konulamadan gelmektedir. Bu da anesteziistin diyabetik hastanın perioperatif yönetimi konusunda çok daha dikkatli olmasını gerektirmektedir.

Hemodinamik monitorizasyonda uygun koşulları sağlayabilmek adına hastaların periferik perfüzyon durum ve değişikliklerinin bilinmesi son derece önem arz etmektedir. Bu durum özellikle kritik hasta yönetiminde daha da öne çıkmaktadır. Perfüzyon indeksi (PI) non-invaziv olarak hastalardaki perfüzyon durumunu yansıtabilen objektif bir parametredir. Anestezi etkisi ile hastalarda ilk olarak periferik vazodilatasyon başlar. Hastalarda yapılan klinik çalışmalarda genel ve rejyonel anestezinin erken bir göstergesi olarak sempatektomi ve vazodilatasyona bağlı olarak perfüzyon indeksinde artış olduğu saptanmıştır ki bu artış blok başarısının bir belirteci olarak kullanılabilir (6).

Bu çalışmadaki amacımız bazal PI değerlerinin ve spinal anestezi sonrası PI değerlerindeki artış trendinin diyabetik hastalarda KON varlığı açısından prediktif bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını test etmektir. Araştırmamız ile tanı konulmamış KON'lu hastalarda, PI takibi ile spinal anestezi sonrası KON' a bağlı gelişebilecek komplikasyonların non-invaziv bir yöntemle önceden tespit edilip zamanında müdahale edilebileceği hususunda literatüre katkı sağlayacağımız kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS

Diyabet Yunanca'da erimek, akıp gitmek manalarına gelirken, mellitus ise bal anlamına gelmektedir. Tarihte ilk kez MS 5-6.yy'da Susturta gibi Hintli doktorlar tarafından tanımlanmıştır. Tarihsel gelişim içerisinde 19. Yüzyılda Fransız bir bilim adamı olan Claude Bernard, karaciğerde glikojen depolandığını, Alman bir bilim insanı olan Paul Langerhans ise 1869'da pankreasta spesifik hücre kümeleri olduğunu tespit etmiştir. 1893'te ise Edouard Laguesse tarafından Paul'un adını yaşatmak adına bu spesifik hücre gruplarına Langerhans Adacıkları adı verilmiştir. Oskar Minkowski ve Josef von Mering ise 1889'da köpeklerde pankreası çıkararak ilk deneysel diyabeti oluşturmuşlardır (7).

2.1.1 Tanımı ve Tanı Kriterleri

DM, vücutta yeterli düzeyde insülin bulunmaması ya da gelişen insülin direnci nedeniyle insülinin efektif kullanılamaması sonucu vücudun temel besin maddeleri olan karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterli seviyede yararlanamadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır (8). Günümüzde ciddi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilendirilmiş olup, Dünya çapında meydana gelen ölüm nedenleri arasında kendisine ilk sıralarda yer bulmaktadır(9).

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (8)

Açlık Plazma Glukozu	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu + Diyabet Semptomları	≥ 200 mg/dl
75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi 2. Saat Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl
HbA1c	$\geq \%6,5$

2.1.2 Epidemiyoloji

Günümüzde genetik özelliklere çevresel etmenlerin de eklenmesi ile özellikle tip 2 DM prevalansında belirgin bir artış söz konusu olmuştur. Diyabet görülme sıklığı dünya genelinde lineer olarak artmaktadır. Diyabetik hasta sayısı, 1985 yılında 30 milyon iken Aralık 2015'te yenilenen Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF) verilerine göre, bu tarih itibariyle DM tanısına sahip 415 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir (10). 2030 yılındaki olası beklenti prevalansın 439 milyon olacağıdır. Bu veriler diyabetin gelecek yıllarda önlenmesi ve var olan hastaların tedavisi için korkunç boyutlara varan güçlükleri göz önüne sermektedir. Tip 1 ve Tip 2 DM görülme sıklığının dünya çapında artış göstermesine karşın, modernleşme ile birlikte sedanter yaşamın ve obezitenin artması ile birlikte, Tip 2 DM prevalansındaki artış belirgin olarak daha fazla kendini göstermektedir (11). IDF verileri ışığında Türkiye, Avrupa ülkeleri içerisinde diyabetli vaka sayısının en çok olduğu 3. ülkedir (10). Türkiye'de 1960 başlarında 18 yaş üstü DM prevalansı %1,5-2 giderek belirgin bir artış göstererek 2010 TURDEP-II verilerine göre %13.7 seviyelerine ulaşmıştır (12).

2.1.3 Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diyabetli hastaların büyük bir çoğunluğunu Tip-1 veya Tip-2 diyabeti olan gruplar oluşturmaktadır (13).

Tablo 2. Diabetes Mellitus Sınıflandırması(14)

I – Tip -1 DM
Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan bir b- hücre yıkımı vardır.
II – Tip -2 DM
İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği zemininde ilerleyici insülin salınım defekti
III - Diğer Spesifik Tipler
A. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri
HNF-1 a (MODY 3)
Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2)
HNF-4 a (MODY 1)
IPF-1 (MODY 4)
HNF-1b (MODY 5)
NeuroD1 (MODY 6)
Mitokondrial DNA
Diğerleri
B. İnsülin Etkisinin Genetik Defektleri
Tip A insülin direnci
Leprechaunism
Rabson-Mendenhall Sendromu
Lipoatrofik diyabet
Diğerleri
C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları
Pankreatit
Travma
Neoplazi
Kistik fibrozis
Hemokromatozis
Fibrokalkülöz pankreatopati
Diğerleri
D. Endokrinopatiler
Akromegali
Cushing Sendromu
Glukagonoma
Feokromasitoma

Hipertiroidi
Somatostatinoma
Aldosteronoma
Diğerleri
E. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet
Vakor
Pentamidin
Nikotinik asit
Glukokortikoidler
Tiroid hormonları
Diazoksid
B -adrenerjik agonistler
Tiazid diüretikler
Antipsikotik ilaçlar
Dilantin
d-interferon
Diğerleri
F. Enfeksiyonlar
Konjenital kızamıkçık
Sitomegalovirus
Diğerleri
G. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları
Stiff-man Sendromu
Anti-insülin reseptör antikoru
Diğerleri
H. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar
Down Sendromu
Klinefelter Sendromu
Turner Sendromu
Wolfram Sendromu

İnsülin bağımlı diyabet olarak da isimlendirilebilen Tip 1 DM, pankreastaki insülin üretiminden sorumlu beta hücre gruplarının otoimmün mekanizmalarla tahrip edilmesi sonucu meydana gelir (15). Otoimmün süreçte ortaya çıkan göstergeler pozitifleştikten sonra beta hücrelerinin %80'lik bir kısmında tahribat oluşuncaya kadar normal glikoz düzeyleri korunur (16). Beta hücrelerinde oluşan yıkım birçok genetik predispozan durumla ilişkilidir. Tip 1 DM'ye yatkınlık teşkil eden genetik yapı esas olarak 6.kromozomdaki insan lökosit antijeni lokusunda bulunmaktadır (17).

İnsülinin hücre içindeki etkilerinin azalması ile insüline duyarlı hücrelerde glikoz tüketiminin azalması ve glukoneogenezin artması Tip 2 DM olarak adlandırılır. Hastaların çok büyük bir kısmı obezite sınıfında yer almaktadır (18). Tip 2 DM hastalarında insülin seviyeleri normal veya normalin üzerinde bir seyir gösterebilir. Bu hastalarda ortaya çıkan hiperglukozemi, beta hücre fonksiyonlarının yeterli olduğu durumlarda hiperinsülinemiye neden olabilmektedir. Ancak sekrete edilen insülin yapısal olarak sorunlu ve yetersizdir (19). Tip 2 DM gelişiminde yüksek bir genetik geçiş göze çarpmakla birlikte obezite, dengesiz beslenme ve immobilizasyon gibi çevresel durumlar da belirleyici faktör olarak kendilerine yer bulabilmektedir (20).

2.1.4 Klinik Özellikler

DM, sinsi ve süregelen bir seyir izlemesi nedeniyle uzun yıllar hiçbir belirti görülmezsizin ilerleyebilmektedir. Semptomatik olduğu dönemde ise hiperglisemiye ilave olarak ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, noktüri, görme bozuklukları, halsizlik, bazen aşırı yemek yeme ile birlikte olan kilo kaybı gibi belirtiler sergileyebilmektedir. Bazı durumlarda ise diyabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar koma gibi hayatı tehlike oluşturan durumlarla da karşılaşılabilir (21).

Tablo 3. Tip-2 DM Evreleri(22)

Reaktif Hipoglisemi	Hızlı yemek yeme, çabuk acıkma, sinirlilik
Glukoz İntoleransı	Kilo alma, yorgunluk, çabuk acıkma, Açlığa tahammülsüzlük
Preklinik DM	Obezite, ağız kuruluğu, polidipsi, hipertansiyon
Klinik DM	Kilo kaybı, ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, noktüri, yorgunluk

2.1.5 Komplikasyonlar

DM tanısının konulmasındaki olası gecikmeler ya da tanı almış olguların tedavilerindeki aksaklıklar diyabetin akut ya da kronik komplikasyonları olarak karşımıza çıkabilmektedirler. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonların hayati tehlike oluşturabilmelerine rağmen günümüzde asıl sorun uzun vadede kendini gösteren damar hastalıklarıdır. DM tedavisinde etkin başarı gösterilmesi hastalarda beklenen yaşam süresinin uzamasına ve kronik dönem komplikasyonların artış göstermesine neden olmuştur.

Tablo 4. Diabetes Mellitus Komplikasyonları(23)

Akut Komplikasyonlar
Diyabetik ketoasidoz
Hiperozmolar non-ketotik koma
Hipoglisemi
Laktik asidoz
Kronik Komplikasyonlar
Ateroskleroz
Hipertansiyon
Serebrovasküler hastalık
Diyabetik ayak
İskemik kalp hastalıkları
Diyabetik nefropati
Diyabetik retinopati
Diyabetik nöropati
Diğer

2.1.6 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, değişken klinik belirtiler gösterebilen, nöral sistemin farklı kısımlarını etkileyebilen DM nin kronik, yaygın bir komplikasyonudur. Generalize ya da fokal olabilirler. Diyabetik nöropati, periferik sinir sistemi içerisinde yer alan nöronların progresif kaybı ile karakterizedir ve diğer sebepler ekarte edildikten sonra diyabetik hastalarda periferik sinir sistemi disfonksiyonunun varlığı olarak ifade edilir (24).

Tablo 5. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması(25)

Hızlı geri dönüşümlü
Hiperglisemik nöropati
Generalize simetrik polinöropatiler
Sensorimotor (kronik)
Akut duyusal
Otonom
Fokal ve multifokal nöropatiler
Kraniyal
Torakolomber radikülonöropati
Fokal ekstremiteler
Proksimal motor (amyotrofi)
Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati

2.1.7 Diyabetik Otonom Nöropati

Diyabetik otonom nöropati, diyabetik hastalarda görülebilen otonom sinir sistemi(OSS) fonksiyon bozukluklarıdır ve diyabetik hastalardaki mortalite ve morbidite üzerine belirgin etkilere sahiptir. Otonom nöropati belirtileri geniş bir yelpazeye sahip olup hafif formdan şiddetli forma kadar değişiklik gösterebilir. Şiddetli formda hastalık ani ölüme kadar gidebilir. Nöropati semptomu görülmeyen diyabetiklerde 5 yıllık yaşam beklentisi %99 iken, semptomatik hastalarda bu oran %25-40'a kadar düşmektedir (26).

Diyabetik nöropati etiyolojisi net olarak tespit edilememekle birlikte multifaktöriyel bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.

Tablo 6. Diyabetik Otonom Nöropati Etiyolojisi(27)

1. Polyol metabolizma bozuklukları(Artmış sorbitol birikimi)
2. Glikolize proteinlerin birikimi
3. Endonöral iskemi
4. Oksidatif stres
5. Sinir büyüme faktörlerinin ve aksonal transportun destrüksiyonu
6. İmmünolojik süreçler
7. Serbest yağ asidi metabolizma bozuklukları

Tablo 7. Diyabetik Otonom Nöropati Semptom ve Bulguları(28)

Kardiyovasküler Sistem
Postural hipotansiyon
İstirahat taşikardisi
Ağrısız miyokard infarktüsü
Uzun QT aralığı
Ani ölüm
Gastrointestinal Sistem
Özofagus motor koordinasyon bozukluğu
Gastrik disritmi, motilite azlığı
İntestinal motor koordinasyon bozukluğu
İntestinal motilite azlığı
Safra kesesi kontraksiyon zayıflığı
Anorektal fonksiyon bozukluğu
Genitoüriner Sistem
Diyabetik sistopati
İmpotans ve ejakülasyon bozuklukları
Vajinal lubrikasyonda azalma, ağrılı cinsel ilişki
Solunum Sistemi
Bozulmuş solunum kontrolü
Uyku apnesi

Termoregülasyon
Sudomotor (terlemede azalma, artma)
Vasomotor (vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, nöropatik ödem)
Pupiller
Miyozis
Dilatasyon değişiklikleri
Argyll-Robertson pupillası
Endokrin Sistem
Azalmış pankreatik polipeptid düzeyleri
Azalmış somatostatin düzeyleri
Azalmış motilin ve gastrik inhibitör peptid düzeyleri
Artmış gastrin düzeyleri
Azalmış norepinefrin salınması
Azalmış paratiroid hormon sekresyonu
Artmış atriyel natriüretik hormon düzeyleri

2.1.8. Kardiyovasküler Otonom Nöropati

Miyokard aktivitesi OSS nin sempatik ve parasempatik etkileşimi ile kontrol edilir. Kardiyovasküler sistemin(KVS) sempatik-parasempatik otonom sinir liflerinin diyabet etkisi ile fonksiyon kaybına uğraması ve sonuç olarak nörohumoral mekanizmaların bozulması KON olarak adlandırılır. Kardiyovasküler sistemde; kalp hızı, sistol ve diastol sonu hacimler ve total periferik rezistans sempatovagal sistem tarafından düzenlenir. OSS sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge yolu ile KVS regülasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Klinik yaklaşımda bu regülasyon genellikle kalp hızı değişkenliği (HRV) ile değerlendirilir. Diyabetin var olan birçok ciddi komplikasyonu arasında en fazla gözden kaçan kalp hızı kontrolünün kaybı ve hemodinamik bozukluklar ile seyreden KON'dur (29-30).

Parasempatik disfonksiyon varlığında sempatik aktivitenin baskın olması nedeniyle, yüksek istirahat kalp hızları, gözlenirken hem sempatik hem de

parasempatik disfonksiyon varlığında daha düşük kalp hızları görülebilir. İleri derecede disfonksiyon varlığında ise kalp hızı sabitlenmiştir.

KON' un en erken bulgusu Kalp Hızı Değişkenliğinin (HRV) azalmasıdır. KON, subklinik ve klinik olarak iki gruba ayrılabilir. Subklinik grup yalnızca tanısal testler ile tespit edilebilir ve diyabetik bireylerde hastalığın ilk yıllarında bile izlenebilir. Klinik grup ise semptomatiktir ve hastalığın daha ileri dönemlerinde gözlenir (31).

2.1.8.1 Epidemiyoloji

Literatürde standardizasyon eksikliği ve kullanılan yöntemlerin farklılığı nedeniyle KON sıklığı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Farklı metotlar kullanılarak yapılan 15 çalışmada % 1 ile % 90 arasında değişen prevalans oranları gösterilmiş olup, KON prevalansı yaş, diyabetin süresi ve yetersiz tedavi ile artmaktadır (29). Yapılan çalışmalarda KON pozitif diyabetik hastalarda mortalitenin daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (32). QT intervalinde uzamanın KON pozitif hastalarda yaklaşık 2 kat daha fazla olması ve uzun QT sürelerinin malign aritmiler yoluyla ani kardiyak ölümlere yol açabiliyor olması yüksek mortalite oranlarının muhtemel nedenleri olarak düşünülmektedir.

2.1.8.2 Risk Faktörleri

Literatürde KON ile ilişkili pek çok risk faktörü tanımlanmakla birlikte net olarak gösterilmiş en önemli iki risk faktörü diyabetin süresi ve hipergliseminin derecesidir. Gerçekleştirilen çalışmaların pek çoğu kötü kontrollü hipergliseminin diyabetik otonom nöropati için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (33-34). Bazı çalışmalarda obezite ile KON arasında bir ilişki olduğu belirtilmiş olsada vücut kitle indeksi çalışmaların birçoğunda KON için bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır (35). Yine bazı yayınlarda sigara tüketiminin endotel disfonksiyonuna neden olarak koroner arter hastalığı gelişimine yol açtığı gösterilmiş ve bu sebepten ötürü sigaranın KON için bir risk teşkil edebileceği düşünülmüştür ancak bu hipotez randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir.

Literatürde yapılan çalışmalarla hipertansiyonun sempatik aktiviteyi sitümüle ederek OSS de sempto-parasempatik regülasyonu bozmak suretiyle HRV'yi azalttığı ve tip 2 DM'li hastalarda hipertansiyonun KON patogenezinde bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (36).

Tablo 8. Kardiyovasküler Otonom Nöropati ile İlişkili Risk Faktörleri(37)

	Tip-1 DM	Tip-2 DM
Yaş	+	+
Cinsiyet	+	-
Obezite	-	+
Hastalık süresi	++	++
HbA1c	++	++
Hipertansiyon	++	++
Retinopati	++	++
Hipertrigliseridemi	+	+
Polinöropati	++	++
Mikroalbuminemi	++	++
Dislipidemi	+	+
Sigara	+	+

2.1.8.3 İlişkili Klinik Tablolar

İstirahat Taşikardisi: HRV de bozulma KON 'un en erken belirtilerinden biridir. Parasempatik sistemdeki bozulmanın yol açtığı istirahat taşikardisi ve kalp hızı sabitliği ise diyabetik bireylerdeki karakteristik geç dönem belirtilerindendir (38). İstirahat kalp hızı genellikle 100 atım/dk ve daha üzeri değerlerde seyretmektedir. Egzersiz ve istirahate yanıtsız kalp hızı sabitliği neredeyse tam bir kardiyak otonom denervasyon göstergesidir.

Egzersiz İntoleransı: KON neticesinde gelişen otonomik disfonksiyon hastalarda egzersiz toleransını bozup, vücudun fizyolojik olarak egzersize verdiği kalp hızı ve kan basıncı yanıtını körelterek kardiyak debi kompanzasyonunu güçleştirir (39).

Perioperatif İnstabilite: Diyabetik hastalarda perioperatif mortalite ve morbidite diyabetik olmayan hastalara göre 2-3 kat daha fazladır. Hemodinamik instabilite ise KON pozitif diyabetiklerde KON negatif diyabetiklere göre çok daha fazla saptanmaktadır.

Ortostatik Hipotansiyon: Ortostatik hipotansiyon, vücut pozisyonundaki değişikliklere yanıt olarak yatar pozisyonundan ani ayağa kalkış ile sistolik kan basıncındaki 20 mmHg dan ve/veya diyastolik kan basıncındaki 10 mmHg dan daha fazla meydana gelen düşüş olarak tanımlanır.

Tablo 9. Ortostatik Hipotansiyon Semptomları

Halsizlik
Baygınlık
Baş dönmesi
Görme bozukluğu
Senkop

Sessiz Miyokardiyal İskemi: KON pozitif hastalarla karşılaştırıldığında KON negatif hastalarda sessiz miyokardiyal iskemi insidansı anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Hastalığın erken zamanda teşhis ve tedavi edilmesini engelleyen bu durumun patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte afferent otonomik nöronların disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (40). Egzersiz sırasında meydana gelen anjinası olan diyabetik hastaların çekilen kalp grafiğinde saptanan normalden uzun anjinal algılama eşiğinin KON pozitifliği ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (41).

Otonomik Kardiyopati: KON, kardiyak bir patoloji olmaksızın diyabetik bireylerde kalpte sistolik ve diyastolik disfonksiyona neden olabilmektedir. KON pozitif

hastalarda erken dönemde artmış sempatik aktivite, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini uyarak sol ventrikül disfonksiyona katkıda bulunabilmektedir (42).

2.1.8.4. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Tanı Testleri

Ewing Testleri: KON tanısı için Ewing tarafından üç tanesi parasempatik sistem disfonksiyonunu, iki tanesi ise sempatik sistem disfonksiyonunu yansıtan beş parametrelili bir test tanımlanmıştır (43). Parasempatik sistem disfonksiyonunu yansıtan derin solunum testi, valsalva manevrası ve ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı Amerikan Diyabet Cemiyetince Tip 2 DM’li bireylerde tanıyla eş zamanlı, Tip 1 DM’li bireylerde ise tanıdan 5 yıl sonra önerilmektedir (44).

1. Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Cevabı: Kişilerde zorlu ekspiryum sırasında toraks içi basınç artış göstermekte ve bu artış baroreseptörlerce algılanarak kan basıncı arttırılmaktadır. Devam eden toraks içi basınç artışı ile kalpte venöz dönüş azalmakta ve kan basıncı düşürölmektedir. Kan basıncında düşüş görölmesi ile kalpte refleks taşikardi gelişmektedir. Ekspiryumun sonlandırılması ile toraks içi basınç normal düzeylere inerek venöz dönüşü arttırmakta ve venöz dönüş artışı ile de kan basıncı yükselerek refleks bradikardi oluşturulmaktadır. KON pozitif hastalarda bu mekanizmalar bozulmuş ve kalp hızı değışkenliği ortadan kalkmıştır. Test anında hastaların yaklaşık 15sn süreyle zorlu ekspiryum yapmaları sağlanır. Test süresi boyunca elektrokardiyografi (EKG) kaydı alınır. EKG kaydındaki en uzun R-R mesafesi ile en kısa R-R mesafesi arasındaki oran valsalva oranı olarak tanımlanır.

2. Ayağa Kalkma Esnasında Ani Kalp Hızı Cevabı: Sağlıklı kişilerde yatar pozisyonndan ani olarak ayağa kalkış sağlanması ile kalp hızında hızlı bir yükseliş saptanır ve EKG de yaklaşık 15. atım sırasında maksimum kalp hızı gözlenir. Daha sonra ise kişilerde kalp hızında ani bir düşüş gerçekleşir ve bu düşüş de EKG de yaklaşık 30. atım sırasında izlenir. KON varlığında parasempatik sistem disfonksiyonunun bir göstergesi olarak bu kalp hızı değışkenliği ortadan kalkmıştır. Bu test basit ve yüksek hasta uyumu gerektirmeyen objektif bir test olup, hasta düz bir zeminde, dinlenmiş bir vaziyette yatıyorken uygulanır. Daha sonra hastadan ayağa

kalkması istenir. Yine sürekli bir EKG kaydı ile en uzun R-R mesafesi ile en kısa R-R mesafesi oranlanır. Bu oran 30:15 oranı olarak tanımlanır.

3. Derin Nefes Esnasındaki Kalp Atım Hızı Değişkenliği: Sağlıklı bireylerde kalp hızı değişkenliği sağlıklı bir parasempatik sinir sistemi varlığında sürekli ancak KON pozitif diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliğinde fark edilebilir bir düşüş görülebilir. Bu test sırasında hasta rahat ve dinlenmiş bir pozisyonda iken kendilerinden dakikada 6 derin nefes almaları istenir. Derin soluklar sırasında kalp hızı izlenir. Ekspiryum sırasındaki en uzun R-R aralığı inspiryum sırasındaki en kısa R-R aralığına oranlanır. Bu oran E/İ oranı olarak tanımlanır. Referans değerler için Ewing tarafından tanımlanmış klasik değer yerine yaşa göre ayarlanmış referans değerlerinin kullanılması yalancı negatiflik oranlarını azaltarak daha sağlıklı sonuçlar alınmasını sağlamaktadır (45). Ewing testleri içerisinde spesifitesi en yüksek olan testtir.

4. Ayağa Kalkma Esnasında Kan Basıncı Cevabı: Sağlıklı bireylerde ayağa kalkma sonrası alt ekstremitelerde gelişen venöz göllenme nedeni ile kan basıncında bir düşüş gerçekleşir. Bu düşüş periferik vazokonstriksiyonla kompanse edilerek kan basıncı normal aralığa getirilir. KON pozitif hastalarda kan basıncı regülasyonunda bu kompanzasyon gerçekleştirilemez ve kan basıncı düşük kalır. Bu test dinlenmiş halde yatan bir hastanın ayağa kalkış sonrası 2. dakikadaki kan basıncı ölçülerek gerçekleştirilir ve sempatik sinir sistemi disfonksiyonunu yansıtır.

5. İzometrik Kontraksiyon Testi: İzometrik kontraksiyon sırasında total periferik vasküler dirençteki artışa bağlı olarak sistolik ve diyastolik kan basınçlarında bir yükseliş izlenir. KON pozitif diyabetik hastalarda sempatik sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı olarak kan basıncında istenen artış sağlanamayacaktır. Bu test sırasında hastadan kullandığı elini maksimum güçle sıkması daha sonra ise 5 dakika boyunca maksimum gücün üçte biri kadar bir güçte sıkması istenir. İşlem öncesi ve işlem sonrası el gevşetilmeden önce diğer koldan tansiyon ölçülerek iki değer arasındaki fark hesaplanır. Farkın ≤ 10 mmHg olması pozitif bir kriter olarak değerlendirilir.

Tablo 10. Ewing Testleri Referans Aralıkları(43)

Parasempatik Testler	Normal	Sınırdaki	Anormal
Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	≥ 1.21	1.11-1.20	≤ 1.1
Ayağa kalkmaya kalp hızı tepkisi (30:15)	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1
Derin nefes esnasında kalp hızı değişikliği (E/I)*	-	-	-
Sempatik Testler			
Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı(mmHg)	≤ 10	11-29	≥ 30
İzometrik kontraksiyon testi(mmHg)	≥ 16	11-15	≤ 10

*Yaşa göre ayarlanmış referans aralıkları kullanılır

Tablo 11. İ/E Oranı Yaşa Göre Ayarlanmış Referans Değerleri(45)

Yaş	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
Normal	1.22	1.21	1.19	1.17	1.16	1.15	1.14	1.13	1.12	1.11	1.1
Anormal	Bu değerlerin altındaki değerler										

Tabloda belirtilen Ewing testlerinde normal değerler için 0, sınırda değerler için 0.5 ve anormal değerler için 1 puan verilir. Total puan bir ve üzerinde (≥ 1) ise KON pozitif olarak değerlendirilir. Toplam puan ile nöropatinin derecesi ise doğru orantılıdır.

HRV Monitörizasyonu: Sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği sempatik-parasempatik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonom tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin girişimsel olmayan bir göstergesidir. Kalp hızındaki değişiklikler birçok yöntemle ölçülebilmektedir. HRV

monitörü frekans bazlı bir yöntem olup çok düşük, düşük ve yüksek frekans ölçümleri yaparak kalbin otonom kontrolü hakkında bilgi vermektedir. KON tanısının daha erken dönemlerde koyulabilmesinde HRV monitörizasyonu %100 spesifite ve %99 sensitivite ayrıca hasta uyumu gerektirmemesi ile başarılı bir şekilde kullanılabilir (46).

Kardiyak Radyonüklid Görüntüleme: Miyokard adrenerjik disfonksiyonunun direkt kantitatif tespitine izin veren radyonüklit görüntüleme teknikleri, son yıllarda diyabet ve diğer komorbiditeleri bulunan hastalarda kardiyak inervasyonu incelemek amacıyla gittikçe artan şekilde kullanılmaktadır.

2.1.8.5. Kardiyovasküler Otonom Nöropati Tedavisi

KON nedeniyle kaybolmuş olan kalp hızı değişkenliğini tedavi edebilmek için KON etyopatogenezi de göz önünde bulundurularak çeşitli ilaçlar ve uygulamalar kullanılabilir.

1. Glisemik Kontrol: Yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün KON gelişim sürecini yavaşlattığı ve bozulmuş olan kalp hızı değişkenliğindeki bozulmanın boyutlarının iyileştirdiği gösterilmiştir (47).

2. Egzersiz: Net veriler olmasa da egzersizin kardiyovasküler otonom disfonksiyonda iyileşme sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur.

3. Antioksidanlar: Kronik kan şekeri yüksekliği ile ilişkili olarak artmış glikoz metabolizması nedeniyle vücutta yüksek oranlarda serbest oksijen radikalleri üretilir. Antioksidan etki ile vücuttaki serbest oksijen radikali üretimini azaltan α -Lipoik asitin, KON gelişim hızını azalttığı gösterilmiştir (48).

4. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri: Kronik hiperglisemi nedeniyle kişilerde anjiyotensin II düzeyleri artış gösterir. Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin II üretimini baskılayarak sempatik aktiviteyi azaltırlar. KON pozitif kişilerde ACE inhibitörlerinin yararları ile alakalı farklı sonuçlar elde edildiği

görülmüştür. Örnek verilecek olunursa kinalapril kullanılan hastalarda kardiyak otonom disfonksiyonda bir miktar iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (49). Ancak literatürde farklı ajanların etkisiz olduğunu belirten yayınlara da rastlamak mümkündür.

5. Anjiyotensin reseptör blokerleri: Artmış anjiyotensin II düzeyleri sistemik etkilerini anjiyotensin tip I reseptörleri üzerinden gösterir. Bu reseptörlerdeki blokaj anjiyotensin II nin potansiyel istenmeyen etkilerini ortadan kaldırabilecektir. Günde 50 mg dozunda losartan kullanılarak yapılan bir çalışmada, KON pozitif hastalarda kinalapril ile benzer şekilde otonom disfonksiyonda düzelme sağlandığı gösterilmiştir (50).

6. Kalsiyum kanal blokerleri: Kardiyovasküler otonom nöropatideki yaralı etkileri tartışmalı olmakla beraber hipertansiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada verapamilin sempatik aktiviteyi azalttığı ve diltizemin ise otonom disfonksiyonda düzelme sağladığı gösterilmiştir (51).

7. B-Blokerler: Yararlı etkileri kanıtlanmış olmamakla birlikte miyokard enfarktüsü geçirmiş olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada propranololün parasempatik fonksiyonları düzelttiği ve bu hastalarda sabah saatlerinde görülen baskın sempatik aktiviteyi azalttığı tespit edilmiştir (52).

8. Aldoz redüktaz inhibitörleri: Aldoz redüktaz enzimi KON etyopatogenezinde önemli bir yeri olan polyol yolağının kilit enzimi konumundadır. Aldoz redüktaz inhibisyonu KON tedavisinde büyük bir heyecan yaratmış fakat olası istenmeyen etkiler ve yetersiz etkinlik sebebi ile istenileni verememiştir.

2.2 SPİNAL ANESTEZİ

2.2.1 Spinal Anestezinin Tanımı ve Tarihçesi

Spinal sinir köklerinin, vertebraların spinöz çıkıntıları arasından ilerlenilerek subaraknoid aralığa enjekte edilen lokal anestezi solüsyonlar ile bloke edilmesi ve vücudun alt kısmında cerrahiye el verecek yeterli motor ve duyuşal blok elde edilmesine spinal anestezi denilir (53). Spinal anestezi uygulamalarının temelini oluşturan beyin-omirilik sıvısı ilk kez 1682 yılında Valsalva tarafından fark edilmiş olup, 1764 yılında Dominico Cotugno tarafından ilk kez tanımlanmıştır. 1885 yılında Corning tarafından ilk kez intratekal kokain enjeksiyonu işlemi uygulanmış, ilk lomber ponksiyon ise 1891 yılında Quincke tarafından gerçekleştirilmiştir. İlk spinal anestezi uygulaması ise 1899 yılında August Bier tarafından yapılmıştır.

2.2.2 Anatomi

Spinal anestezi günümüzde en yaygın kullanılan rejyonel yöntemlerden biri olup anatominin doğru bilinmesi işlemin başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için son derece önem arz etmektedir.

Vertebral kemiklerden ve intervertebral disklerden oluşan omurga; yedi adet servikal, on iki adet torakal, beş adet lomber, beş adet sakral ve dört adet de koksigeal olmak üzere toplamda 33 adet vertebradan oluşur. Ligamanlar ise vertebral kolona stabilite ve esneklik sağlar. Her vertebra seviyesinde santral sinir sisteminden bir çift spinal sinir çıkar.

Tablo 12. Vertebral Kolonun Ligamentleri

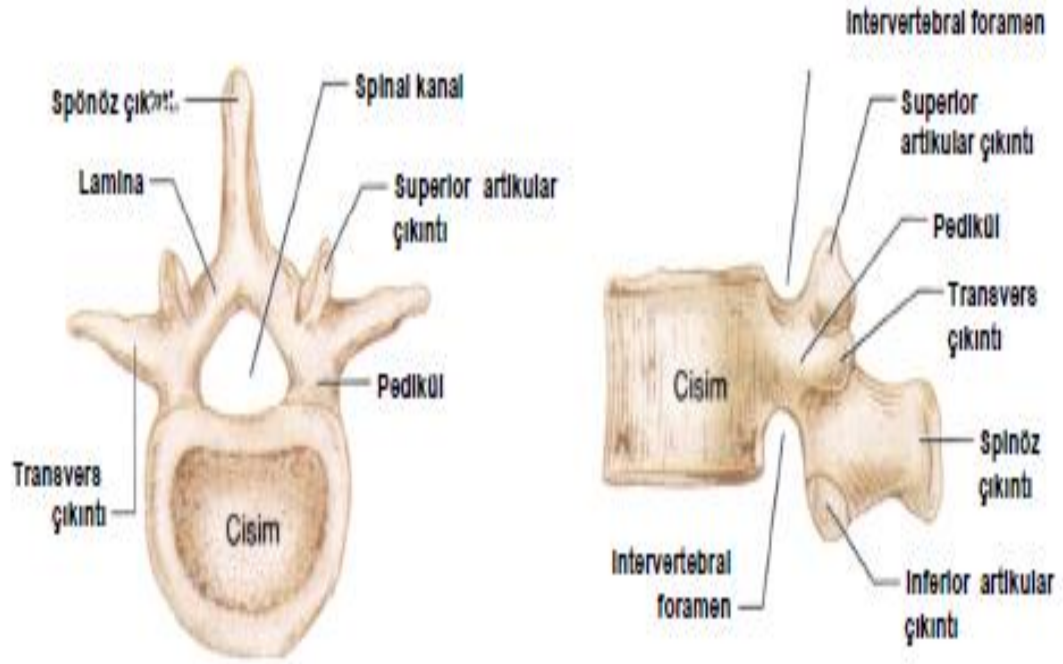
Anterior longitudinal ligament

Posterior longitudinal ligament

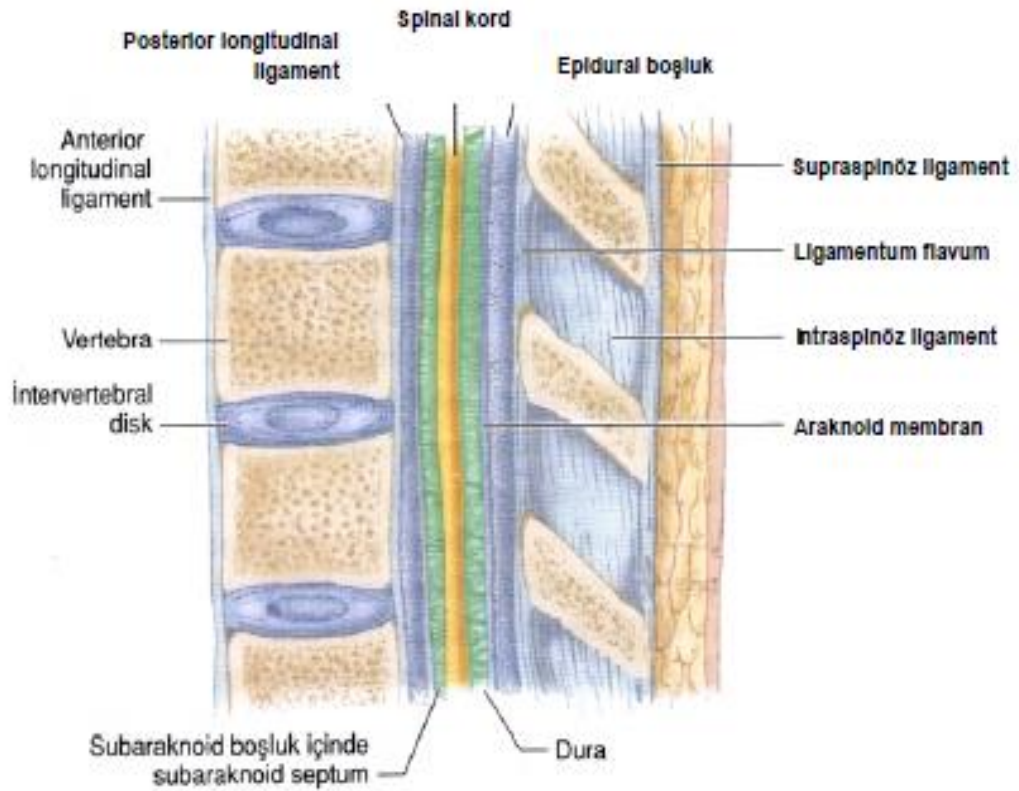
Supraspinöz ligament

İnterspinöz ligament

Ligamentum flavum



Şekil 1. Vertebra Anatomisi(53)



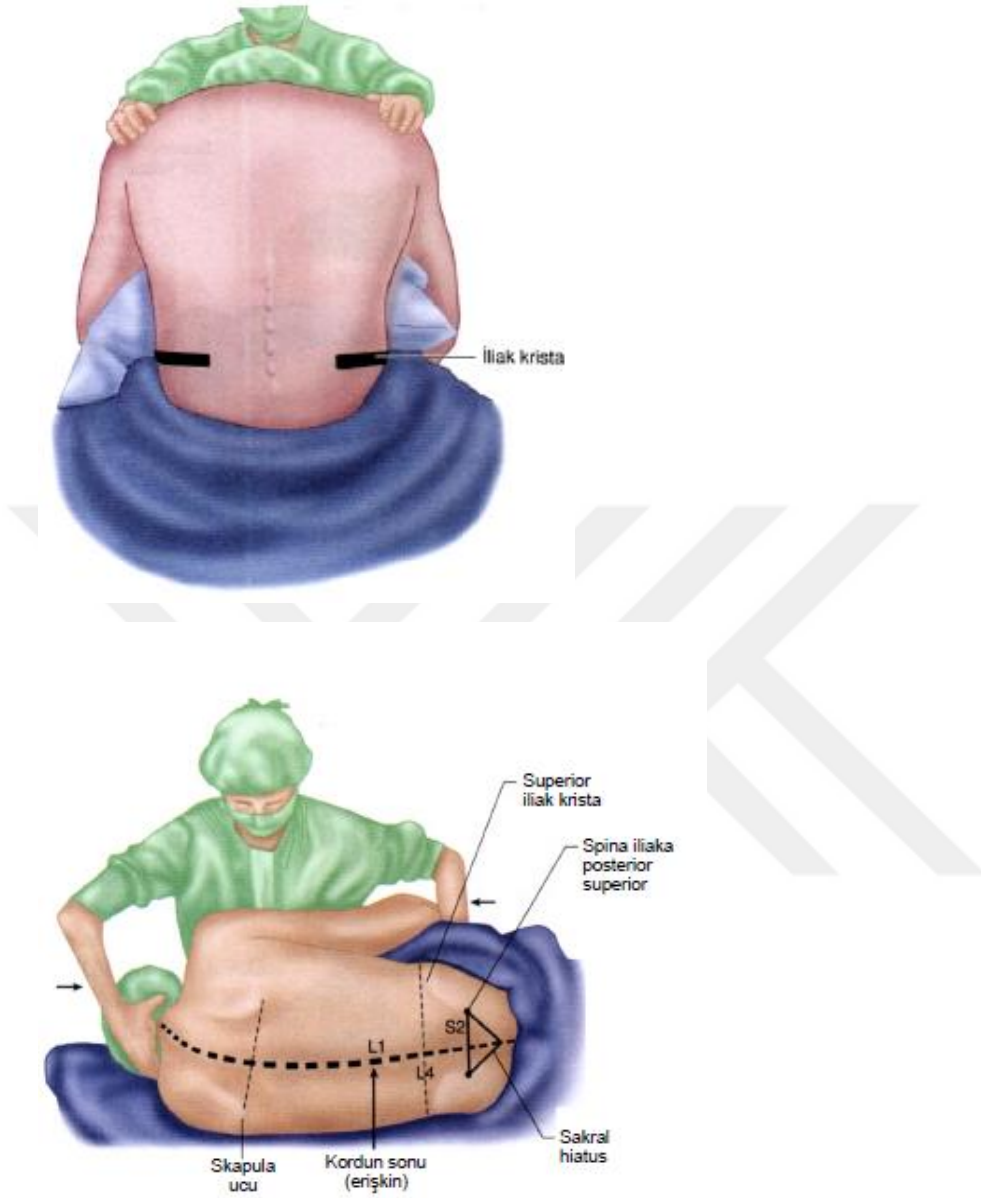
Şekil 2. Vertebral Kolonun Ligamentleri (53)

Spinal kord sağlıklı yetişkinlerde foramen magnum seviyesinden L1 seviyesine kadar uzanım gösterir. Çocuklarda lomber 3. vertebra düzeyinde sonlanım gösterir ve yaşla birlikte yukarı seviyelere çekilir..Her vertebral seviyede anterior ve posterior nöral kökler birleşir ve C1'den S5'e kadar intervertebral foramenlerden çıkarak spinal sinirleri oluştururlar. Spinal kord yetişkinlerde L1, çocuklarda ise L3 seviyesinde sonlanım gösterdiğinden bu seviyenin altındaki spinal sinirler intervertebral foramenden çıkmadan önce uzun bir yol kat ederler ve kauda ekuinayı oluştururlar. Sağlıklı yetişkinlerde L1, çocuklarda ise L3 altındaki seviyelerden uygulanan spinal girişimler ile spinal kord oluşabilecek olası hasarlar açısından korunmuş olur. Spinal kord dıştan içe doğru dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak adlandırılan üç zar ile çevrelenmiştir.

2.2.3. Spinal Anestezi Uygulaması

Spinal anestezi öncesi hastalara uygulanacak işlem hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi aydınlatılmış onam alınması gerekmektedir. Hastalar işlem öncesi monitorize edilmeli, genel anestezi uygulanacakmış gibi gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Gerekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra hastalara uygun pozisyon verilmelidir. Spinal anestezi üç farklı pozisyonda uygulanabilmektedir (53).

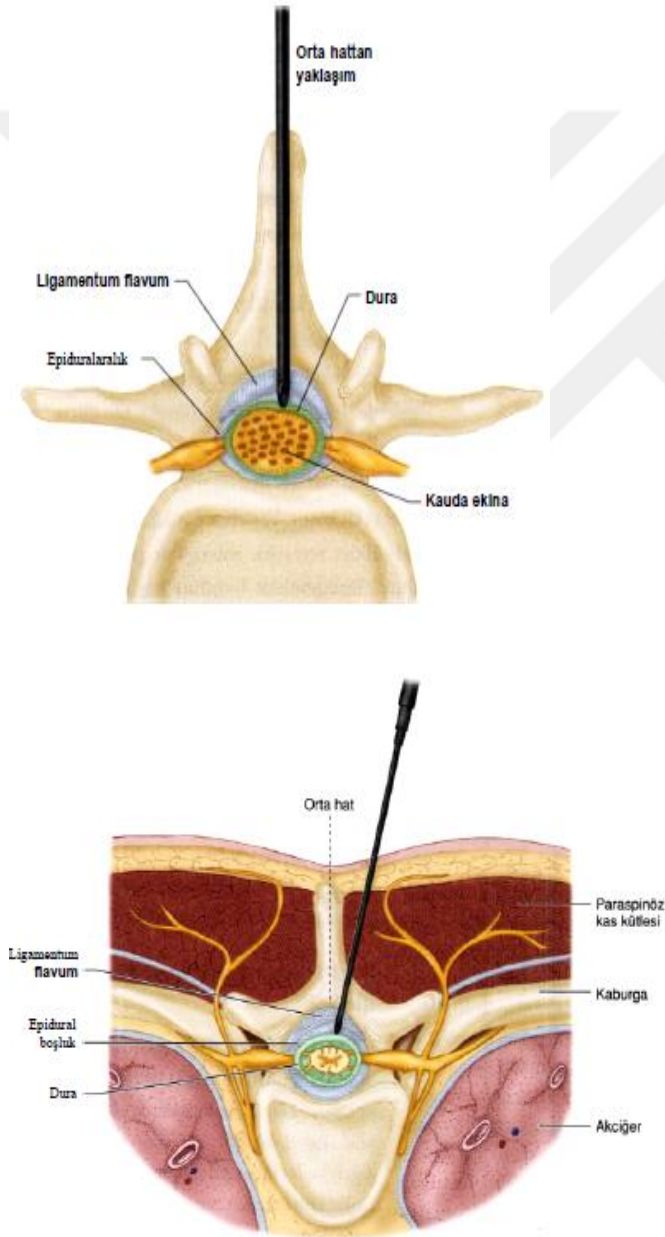
- 1- Oturur Pozisyon:** Orta hattın rahatlıkla palpe edilmesine olanak sağlaması açısından son derece kullanışlıdır.
- 2- Lateral Dekübit Pozisyonu:** Hastalara sağladığı konfor sebebiyle sık tercih edilen bir pozisyonudur.
- 3- Buie Pozisyonu:** Bu pozisyon anorektal operasyonlarda hastalara işlem sonrası tekrar pozisyon verilmesinin istenmediği durumlarda tercih edilebilir.



Şekil 3. Spinal Anestezide Oturur ve Lateral Dekübit Pozisyonlar(53)

Hastaya uygun pozisyon verilmesini takiben uygulama alanı asepsi- antisepsi kurallarına uyularak geniş, steril bir örtüyle örtülmelidir. Daha sonra uygulama öncesi iliak krista hizasından geçen ve genellikle L4-L5 aralığına denk gelen tuffier hattı belirlenmelidir. L2-3 seviyesi üzerine çıkılması uygun ve güvenli değildir (53). Spinal anestezi uygulaması için farklı giriş yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar içerisinde en sıklıkla kullanılan orta hat yaklaşım tekniği sonrasında ise paramedian

yaklaşım tekniğidir. İşlem sırasında kullanılan spinal iğne, cilt ve cilt altı dokular geçildikten sonra hafif sefale yönelerek ve orta hatta kalmaya azami özen gösterilerek ilerletilir. Sırasıyla supra spinöz ligament, interspinöz ligament, ligamentum flavum, dura mater ve araknoid mater geçilerek subaraknoid aralığa ulaşılır. BOS gelişi kontrol edilerek lokal anesteziik solüsyonlar yavaş bir şekilde subaraknoid aralığa verilir. İşlem sonrası duyuusal blok pinprick testi ile sempatik blok buz testi ile motor blok ise Bromage skalası ile kontrol edilerek cerrahiye başlanır (53).



Şekil 4. Spinal Anestezide Orta Hat Yaklaşımı ve Paramedian Yaklaşımı(53)

Tablo 13. Spinal Anestezinin Dermatomal Yayılımını Etkileyen Faktörler(53)

Anestezik ajanın barisitesi
Pozisyon
Kullanılan ajanın dozu ve hacmi
Uygulama seviyesi
Yaş
Boy
Gebelik
Vertebral kolonun eğimi
Spinal iğnenin yönü
İntraabdominal basınç

2.2.4. Spinal Anestezi Çeşitleri

- 1- Saddle Blok:** Kullanılan lokal anestezik miktarı azaltılarak hastalar işlem sonrası en az 5 dakika süreyle otur pozisyonunda tutulur. Anorektal bölge cerrahilerinde tercih edilir ve hemodinamik etkilenme minimaldir.
- 2- Alçak Spinal Anestezi:** Anestezi düzeyinin T10 seviyesinin üzerine çıkmadığı uygulamalardır. Hemodinamik etkilenme oldukça azdır.
- 3- Yüksek Spinal Anestezi:** Anestezi düzeyinin T10 seviyesi üzerine çıktığı uygulamalardır ve sıklıkla bir komplikasyon olarak değerlendirilen bir tablodur.
- 4- Hemiblok (tek taraflı) Anestezi:** Hiperbarik bir solüsyon aracılığıyla sadece opere edilecek tarafın lateral dekübit pozisyonunda aşağıda kalacak şekilde bloke edilmesidir.

2.2.5. Spinal Anestezinin Fizyolojik Etkileri

- 1- Kardiyovasküler Sistem Etkileri:** Spinal anestezi, sempatik blokajın düzeyine bağlı olarak venöz damarlarda dilatasyona, kalbe venöz dönüşte azalmaya ve tüm bu nedenlere bağlı olarak kan basıncında değişik seviyelerde bir düşüşe neden

olabilmektedir. Kan basıncındaki bu düşüşe kalp atım hızında bir düşüş de eşlik edebilmektedir (53).

- 2- **Solunum Sistemi Etkileri:** Spinal anestezi sonrasında arter kan gazı değerlerinde ve solunum sistemi mekaniklerinde belirgin bir değişim yaşanmaz. Total spinal anestezi ile ilişkili olarak ortaya çıkan frenik sinir paralizi sonrasında gelişen solunum durması nadir bir komplikasyondur (53).
- 3- **Gastrointestinal Sistem Etkileri:** Spinal anaestezi sonrası gelişen parasempatik aktivasyon neticesinde hastalarda artmış intestinal peristaltizm, bulantı ve kusma ayrıca ortalama arter basıncındaki düşüşe sekonder hepatik kan akımında bir düşüş görülebilmektedir (54). Karaciğer fonksiyonları doğal olan kişiler ile beraberinde bir karaciğer hastalığı mevcut olan hastalar karşılaştırıldığında postop hepatik fonksiyonlar açısından genel anestezi ve spinal anestezi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (53).
- 4- **Üriner Sistem Etkileri:** Fizyolojik olarak anlamlı olmasa da renal kan akımında bir miktar azalma izlenebilmektedir. İstenmeyen bir diğer üriner etki ise idrar retansiyonudur (54).
- 5- **Metabolik ve Endokrin Sistem Etkileri:** Cerrahi stres ile hastalarda travmaya metabolik ve endokrin yanıt gelişir. Spinal anestezi ile bu metabolik ve endokrin yanıt baskılanır (55).
- 6- **Termoregülasyon:** Spinal anestezi etkisiyle hastalarda vücut sıcaklığında yaklaşık 30-60 dakika arasında görülmeye başlayan bir düşüş görülebilmektedir. Bu sebepten ötürü hastalarda vücut sıcaklığı monitörize edilmeli ve hipotermi gelişmesi durumunda gerekli ısıtma işlemleri uygulanmalıdır (56).

2.2.6. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları:

Tablo 14. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları(53)

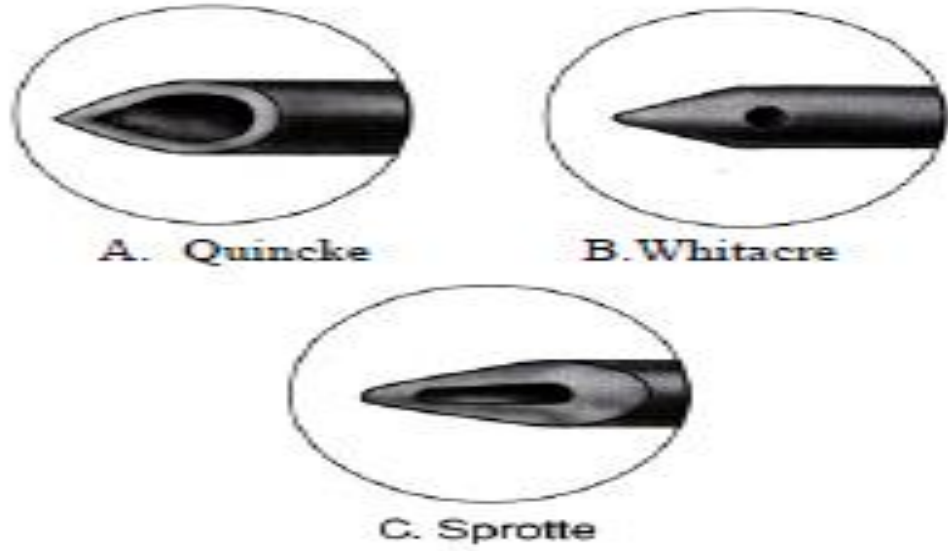
Mutlak Kontrendikasyonlar
İşlem yerinde enfeksiyon
Hastanın istememesi
Kanama bozukluğu
Hipovolemi
Artmış kafa içi basınç
Ciddi aort darlığı
Ciddi mitral darlık
Göreceli Kontrendikasyonlar
Sepsis
Kooperasyon eksikliği
Mevcut nörolojik defisit
Demiyelinizan lezyonlar
Stenotik kalp kapağı hastalığı
Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu
Spinal deformite
Tartışmalı
Mevcut eski sırt cerrahisi
Cerrahi sürenin uzunluğu
Major kan kaybı riski
Komplikasyonlu cerrahi

2.2.7 Spinal Anestezi Komplikasyonları

- 1- Hipotansiyon:** Sistolik arteriyel kan basıncının 100 mmHg'nın altına inmesi veya ilk alınan bazal değerde %20-30'dan daha yüksek oranda bir düşüş görülmesi olarak ifade edilir. Spinal anestezi bilindiği üzere sempatik blokaj etkisiyle kalbe venöz dönüşte, kardiyak debide ve sistemik vasküler rezistansta belirgin bir düşüş oluşturur. Bu düşüş beraberinde kan basıncında ve kalp atım hızında da bir azalmayı beraberinde

getirmektedir (57). Sempatik blokaj düzeyi aynı zamanda gelişecek olan hipotansiyonun da derecesini belirleyecektir. Hipotansiyon, spinal anestezi sonrası görülen erken komplikasyonlardandır. Yapılan çalışmalarda spinal anestezi sonrası hipotansiyon insidansının yaklaşık %30 ve daha üzeri oranlarda olduğu görülmektedir (58). Spinal anestezi sonrası gelişecek olan hipotansiyon, sempatik aktivite, vazomotor tonus ve hastanın mevcut volüm durumu tarafından belirlenir. Spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonun önceden bilinmesi ve tedavi sürecine erken başlanması amacıyla çok çeşitli hemodinamik monitorizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Uygun şekilde tedavi edilmemiş hipotansiyon olguları ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilecektir (59). Gelişecek olan hipotansiyon olgularını engelleyebilmek amacı ile hastalara intravenöz sıvı verilmesi, vazopressör ajanların kullanılması, hastalara uygun pozisyon verilmesi ve uygulanan lokal anestezi dozunun azaltılması gibi işlemler uygulanabilmektedir (60). Kadın cinsiyet, ileri yaş, gebelik, hipovolemi ve Amerika Anestezistler Birliği(ASA) risk skorunun yüksek olması hipotansiyon sıklığını arttıran risk faktörlerindendir (61).

- 2- **Bradikardi:** Kalp hızının 60 atım/dakikanın altında oluşu bradikardi olarak tanımlanır. Kalbin sempatik innervasyonu T1-4 spinal sinirleri ile sağlanır. Sempatik blok seviyesi T1 segmentine ulaştığında kalp parasempatik sistemin etkisi altına girecek ve kalp atım hızı düşecektir.
- 3- **Postspinal Baş Ağrısı:** Durada oluşturulan herhangi bir defekt BOS kaçağı gelişimine sebep olmaktadır. Oluşan dural defektten meydana gelen BOS kaçağı, kafa içi basınçta azalmaya ve kafa içi oluşumlarda gerilmeye neden olabilmekte ve bu gerilme ve sonrasında gelişen vazodilatasyon postdural baş ağrısına yol açabilmektedir (62). Post dural baş ağrısı tedavisinde, yatak istirahati, sıvı tedavisi, analjezikler, vazokonstriktif ajanlar ve kafein kullanılabilir. Medikal tedaviye rağmen rahatlamayan hastalarda epidural kan yaması ve optik sinir blokajı tercih edilebilir. Kalem uçlu spinal iğnelerin kullanıma girmesiyle sıklığı azalma göstermiştir.



Şekil 5. Keskin uçlu Quincke iğneler ve kalem uçlu Whitacre ve Sprotte iğneler(53)

- 4- **Sırt Ağrısı:** Spinal iğne ilerletilirken gelişen doku hasarı inflamatuvar süreçleri tetikleyerek sırt ağrısına neden olabilmektedir. Tedavide analjezik ajanlar çoğunlukla yeterli olmaktadır.
- 5- **Yetersiz Spinal Anestezi:** Sıklıkla lokal anestezi ajanının enjeksiyonu sırasında spinal iğnenin uç kısmında bir yer değişikliği görülmesi ile oluşur.
- 6- **Yüksek Spinal Blok:** Yüksek dozlarda lokal anestezi ajan kullanılması ya da özel hasta popülasyonlarında dozun azaltılmaması gibi durumlarda blok seviyesi beklenenden yüksek olabilmektedir. Hastalarda hipotansiyon, bradikardi, dispne, bulantı ve kusma görülebilmektedir. Blok seviyesi kranial sinirlere kadar ulaştığında total spinal blok düşünülür. Komplikasyon sırasında görülen solunum arresti frenik sinir tutulumuna bağlı değil daha çok ısrarcı hipotansiyonun bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavide solunum desteği sağlanması ve gelişen hipotansiyon ve bradikardinin düzeltilmesi temel yaklaşımı oluşturmaktadır (53).
- 7- **Ani Kardiyak Arrest:** Geniş prospektif çalışmalarda spinal anestezi sonrası nadir de olsa kardiyak arrest vakaları bildirilmiştir. Bu vakaların birçoğu genç hastalar olup

bradikardiyle başlayan bir süreç göstermişlerdir. Etyolojide azalmış venöz dönüş ve artmış parasempatik aktivite suçlanmakta ve artmış vagal tonuslu kişilerin özellikle risk grubu olduğu belirtilmektedir (53).

8- Üriner Retansiyon: S2-4 spinal sinir köklerinde gelişen blokaj mesane tonusunda azalmaya ve işeme refleksinde inhibisyona neden olabilmektedir. Hastalar işlem sonrası eğer bir üriner kateter ile takip edilmiyorlarsa idrar çıkışı açısından yakın takip edilmelidirler (53).

9- Epidural Hematom: Epidural venlerde meydana gelen bir hasarlanma spinal kanal içerisinde önemli etkiler oluşturmaz ancak var olan bir kanama bozukluğu neticesinde oluşan hematomlar kalıcı nörolojik sekellere yol açabilecek kitle etkisi oluşturabilirler. Olası nörolojik sekelleri engellemek adına hızlı tanı ve tedavi son derece önem arz etmektedir. Eşlik eden bir motor defisit veya sfinkter disfonksiyonu ile birlikte şiddetli bel ve bacak ağrısı varlığında epidural hematom açısından uyanık olunmalı gerekli görüntüleme işlemleri yapılarak beyin cerrahisi konsültasyonu istenmelidir (53).

10- Menenjit ve Araknoidit: Spinal anestezi uygulaması sırasında kullanılan malzemelerin veya ilaçların kontaminasyonu ya da cilt bulaşı nedeniyle enfeksiyöz tablolar gelişebilmektedir. Nadir görülen ve enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz nedenlerle gelişebilen diğer bir komplikasyon ise araknoidit tablosudur. Klinik olarak, ağrı ve diğer nörolojik semptomlarla kendisini gösterir.

11- İntravasküler Enjeksiyon ve Sistemik Lokal Anestezik Toksisitesi: Kullanılan lokal anestezik ajanların yanlışlıkla intravasküler alana verilmesi sonrası lokal anestezik ilaçların sistemik toksik etkilerinin gözlenmesi durumudur. Daha çok epidural ve kaudal anestezi için riskli bir uygulama olup spinal anestezi sırasında kullanılan ilaç dozu göreceli olarak düşük kalmaktadır (53).

12- Nörolojik Hasarlanma: Sinir kökleri ya da spinal kord hasarlanmış olabilir. Olası diğer nedenler dışlanmalıdır. Spinal kord hasarını önleyebilmek adına girişim yetişkinlerde L1 çocuklarda L3 seviyesi altından uygulanmalıdır. İşlem sırasında herhangi bir uyuşukluk yaşanması durumunda iğneye tekrar yön verilmesi

düşünülmelidir. Parestezi ile birlikte ağrı yaşanması durumunda iğne derhal çekilmelidir. Spinal korda direk uygulanan enjeksiyonlar paraplejiye neden olabilmektedir.

Tablo15. Spinal Anestezi Komplikasyonları(53)

İdrar retansiyonu
Yüksek spinal anestezi
Total spinal anestezi
Kardiyak arrest
Anterior spinal arter sendromu
Horner sendromu
İğne ve Kateter Yerleşimine Bağlı Komplikasyonlar
Sırt ağrısı
Postspinal baş ağrısı
Çift görme
Kulak çınlaması
Sinir kökü hasarı
Spinal kord hasarı
Kauda ekuina sendromu
Kanama-hematom
Yetersiz anestezi
Subdural blok
İntravasküler enjeksiyon
Menenjit-araknoidit
Epidural abse

2.3. PERFÜZYON İNDEKSİ

2.3.1. Pulse Oksimetre ve Signal Extraction Teknolojisi (SET®)

Standart monitorizasyonda son derece önemli ve vazgeçilmez bir yere sahip olan pulse oksimetre ilk kez Takuo Aoyagi tarafından 1972’de geliştirilmiştir (63). Pulse oksimetrenin temel çalışma mekanizması birbirlerinden farklı dalga boylarındaki iki ışık kaynağının (660nm ve 940nm) yine farklı oranlarda absorbe edilmesi prensibine dayanır (64). Dokuların perfüzyonunda bölgesel farklılıklar görülebileceğinden ölçüm bölgesi olarak iyi perfüze olan bölgeler tercih edilmelidir. Tercih edilen bölgeler parmak ucu, kulak memesi ve ayak başparmağıdır (65). Pulse oksimetrelerde ana kural, oksijenize hemoglobinin deoksijenize redükte hemoglobinden ayrımının yapılmasıdır. Bu ayrım ile kızıl ve kızılötesi ışınların absorpsiyon oranı bir mikroprosesör yardımıyla analiz edilerek sonucunda noninvaziv olarak arteriyel oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçülebilmektedir. Pulse oksimetre çalışma mekanizması, oksijenize hemoglobinin 640 nm dalga boyundaki kızıl, deoksijenize hemoglobinin ise 940 nm dalga boyundaki kızılötesi ışınları absorbe etmesi ilkesine dayanır. Pulse oksimetreler bu iki farklı dalga boyundaki ışığı yayan diotlar ve dokudaki kanın absorpsiyon oranını ölçen fotodedektörden oluşmaktadır. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin miktarının birbirlerine oranlarına göre satürasyon değeri hesaplanır ve sonuç olarak yansıtılır

Masimo Signal Extraction Technology (SET®) cihazı ile pulse oksimetrenin ölçülmesi ise kırmızı ve infrared fotopletismografik sinyallerle sağlanır ve farklı klinik durumlarda doğru oksijen saturasyonunun saptanabilmesi için radyofrekans ve ışıktan korunmuş optik sensörler, dijital sinyal işlemesi ve uyum filtrasyonunu içeren ileri tekniklerin kümeleşmesi süreci sağlanır. Masimo SET cihazı ile saptanabilen diğer bir parametre olan perfüzyon indeksi(PI) ise pletismografik dalga formlarında gösterilen pulsasyonların normalden fazla büyütülmesi ile elde edilen sayısal bir değerdir ve pulsatil sinyallerin non-pulsatil sinyallere oranı ile hesaplanır. Masimo ile 0.02-20 arasındaki PI değerleri saptanabilir (66). Rutin pulse oksimetre sistemlerinde düşük perfüzyon istenmeyen sinyal-parazit oranını artırır ve bu durum pulse oksimetre

hatasıyla sonuçlanır. Masimo SET®'in yazılım ve donanım özellikleri kötü perfüzyonu olan hastalarda da en iyi performansı vermesi için dizayn edilmiştir (66).



Şekil 6. Çalışmada kullanılan Masimo Root Radical-7 cihazı

2.3.2. Perfüzyon İndeksi ile İlgili Genel Bilgiler

Hemodinamik monitorizasyonda uygun koşulları sağlayabilmek adına hastaların periferik perfüzyon durum ve değişikliklerinin bilinmesi son derece önem arz etmektedir. Bu durum özellikle kritik hasta yönetiminde daha da öne çıkmaktadır. PI, periferik dokudaki pulsatil kan akımının non-pulsatil kan akımına oranıdır. Pulse oksimetre ile sürekli ve non-invaziv olarak periferik perfüzyonun değerlendirilmesini sağlar. PI ölçümün yapıldığı lokasyona bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir ve tercih edilen alandaki perfüzyon durumunun sürekli olarak değerlendirilebilmesini sağlar (67). Ayrıca PI'nın kalp hızı, oksijen saturasyonu, oksijen tüketimi ve sıcaklık gibi kritik hasta yönetiminde akıl karıştırıcı etkilere sahip olabilecek diğer fizyolojik değişkenlerden etkilenmiyor olması da takip açısından klinisyene bir avantaj sağlamaktadır (68). Takip sırasında doğru sonuçlara ulaşabilmek adına, Pİ

monitörizasyonunda tek bir ölçüm yerine, uzun süreli ölçümler neticesinde elde edilen trend verileri kullanılmalıdır (69).

PI dokuya ulaşan kan akımı ile doğrudan ilişkili olduğundan doku perfüzyonunu değerlendirmede güvenilir bir ölçüm yöntemidir (70). Vazokonstrüksiyon etkisi ile dokuya ulaşan kan akımı azalır ve buna bağlı olarak da PI değerinde azalma görülür. Vazodilatasyon etkisi ise dokuya ulaşan kan akımı miktarını arttıracak ve yine bu etkiye bağlı olarak da PI değerinde bir artış görülecektir (71). Anestezi etkisi ile hastalarda ilk olarak periferik vazodilatasyon başlar. Kişilerde yapılan klinik çalışmalarda genel ve rejyonel anestezinin erken bir göstergesi olarak perfüzyon indeksinde artış olduğu saptanmıştır ki bu durum blok başarısının bir belirteci olarak kullanılabilmektedir. Bu durumun tersi olarak, perfüzyon indeksinde herhangi bir artışın görülmemesi anestezi başarısızlığın erken bir belirtisi olarak görülebilmektedir. Bununla birlikte, PI'nın epidural anesteziye bağlı olarak gelişen sempatik blokajı cilt sıcaklığı ve ortalama arter basıncı gibi diğer önemli belirteçlere göre daha erken, daha net ve daha sensitif bir şekilde saptadığı bildirilmiştir (6).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Araştırmamız prospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, 01.12.2017-01.12.2019 tarihleri arasında Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirildi. (Clinicaltrial Gov Id: NCT03869775)

18 yaş üzeri, spinal anestezi ile operasyona alınan, Tip-2 DM dışında ek hastalığı olmayan ASA I,II ve III risk grubundaki 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Her hasta konu hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, 18 yaş altı hastalar, tip-1 DM si olan hastalar, spinal anestezinin kontrendike olduğu sepsis, enjeksiyon yerinde lokal enfeksiyon, ağır hipovolemi, koagülopati, antikoagülan kullanımı, intrakranial basınç artışı, ciddi aort ve mitral darlığı gibi durumları olan hastalar, DM dışında periferik perfüzyonu bozabilecek periferik arter hastalığı ve benzeri komorbiditesi olan hastalar ve operasyon sırasında genel anesteziye geçilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kriterlere uyan hastaların yazılı onamları alındıktan sonra hastalar premedikasyon odasına alındı. Demografik veriler kaydedildikten sonra hastalara Ewing kardiyovasküler otonom nöropati testleri uygulandı (tablo 10). Hastalar DM ve KON varlığına göre 50 şer hastadan oluşan 3 ana gruba ayrıldı. Grup Kontrol, kontrol grubu olarak tasarlandı ve gruba DM (-) ve KON (-) olan hastalar dahil edildi. Daha sonra DM (+), KON (-) olan hastalar Grup DM'ye dâhil edilirken DM (+), KON (+) olan hastalar ise Grup KON'a dahil edildi.

Grup kontrol (n:50) : DM (-) ve KON (-) olan hastalar

Grup DM (n:50) : DM (+) ve KON (-) olan hastalar

Grup KON (n:50) : DM (+) ve KON (+) olan hastalar

KON tanısı; Ewing ve arkadaşları tarafından geliştirilen hem sempatik hem de parasempatik otonom fonksiyon bozukluğunu birlikte değerlendiren 5 aşamalı testler ile konuldu.

1. Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Cevabı: Test anında hastaların yaklaşık 15sn süreyle zorlu ekspiryum yapmaları sağlandı. Test süresi boyunca sürekli monitör kaydı alındı. Monitör kaydındaki kalp hızı esas alınarak valsalva oranı olarak tanımlanan en uzun R-R mesafesi ile en kısa R-R mesafesi arasındaki oran kaydedildi.

2. Ayağa Kalkma Esnasında Ani Kalp Hızı Cevabı: Hasta düz bir zeminde, dinlenmiş bir vaziyette yatıyorken hastadan ayağa kalkması istendi. Yine sürekli bir monitör kaydı ile kalp hızı esas alınarak 30:15 oranı olarak tanımlanan en uzun R-R mesafesi ile en kısa R-R mesafesi oranlandı.

3. Derin Nefes Esnasındaki Kalp Atım Hızı Değişkenliği: Bu test sırasında hasta rahat ve dinlenmiş bir pozisyonda iken kendisinden dakikada 6 derin nefes alması istendi. Derin soluklar sırasında kalp hızı izlendi. Ekspiryum sırasındaki en uzun R-R aralığı inspiryum sırasındaki en kısa R-R aralığına oranlanarak kaydedildi.

4. Ayağa Kalkma Esnasında Kan Basıncı Cevabı: Bu test dinlenmiş halde yatan bir hastanın ayağa kalkış sonrası 2. dakikadaki kan basıncı ölçülerek gerçekleştirildi.

5. İzometrik Kontraksiyon Testi: Bu test sırasında hastadan kullandığı elini maksimum güçle sıkması daha sonra ise 5 dakika boyunca maksimum gücün üçte biri kadar bir güçte sıkması istendi. İşlem öncesi ve işlem sonrası el gevşetilmeden önce diğer koldan tansiyon ölçülerek iki değer arasındaki fark hesaplandı. Farkın ≤ 10 mmHg olması pozitif bir kriter olarak değerlendirildi.

Tablo 10. Ewing Testleri Referans Aralıkları(C9)

Parasempatik Testler	Normal	Sınırdaki	Anormal
1- Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	≥ 1.21	1.11- 1.20	≤ 1.1
2- Ayağa kalkmaya kalp hızı tepkisi (30:15)	≥ 1.04	1.01- 1.03	≤ 1
3- Derin nefes esnasında kalp hızı değişikliği (E/I)*	-	-	-
Sempatik Testler			
4- Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı(mmHg)	≤ 10	11-29	≥ 30
5- İzometrik kontraksiyon testi(mmHg)	≥ 16	11-15	≤ 10

Tabloda belirtilen Ewing testlerinde normal değerler için 0, sınırdaki değerler için 0.5 ve anormal değerler için 1 puan verildi. Total puan bir ve üzerinde ise KON pozitif olarak değerlendirildi.

Tüm gruplar ameliyat masasına alındıktan sonra hastalara rutin EKG,spo2 ve non-invaziv arteriyel tansiyon monitorizasyonuna ilave olarak PI monitorizasyonu uygulandı. Sonrasında hastalara sorumlu anesteziist tarafından 12,5 mg ağırlaştırılmış bupivakain ile spinal anestezi uygulandı. Spinal anestezi uygulanmış olan hastalar çalışmaya alındı ve hem preop hem de intraop verileri üçer dakikalık aralıklarla operasyon sonuna kadar kaydedildi (kalp hızı, kan basıncı, Spo2 ve PI).

Hastalarda hipotansiyon varlığını belirlemek adına bazal sistolik değerdeki %20' lik bir düşüş olması esas alındı.

Çalışmanın primer amacı; spinal anestezi sonrası bazal PI değerlerinin ve perfüzyon indeksi değerindeki artış trendinin diyabetik ancak önceden KON tanısı almamış hastalarda, KON varlığı açısından prediktif bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını test etmektir.

İstatistiksel Analiz: Örneklem ölçümü hesaplanırken G*Power 3.1.9.2 kullanıldı. Hesaplamalarda α değeri 0.05, çalışmanın gücü %80 olarak alındı. Yapılan bir pilot çalışma ya da önsel bilgi alınabilecek amaca uygun literatür olmadığı için etki büyüklüğü orta-yüksek (etki büyüklüğü=0.65) düzeyde alındı. Cohen'in önerdiği ortalama fark için etki büyüklüğü değeri 0.5 (orta düzeyli) ve 0.8 (yüksek düzeyli) olduğu bilinmektedir. Etki büyüklüğü orta-yüksek (etki büyüklüğü=0.65) olduğunda çalışmaya her grupta 48 kişi, olmak üzere toplamda 144 kişinin alınması gerekmektedir. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2016 programları, F1-LD-F1 tasarımı için R (ver 3.5.1) programlama dilinde yer alan “nparLD” paketi ve RStudio (ver.1.2.1335) yazılımı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların %64,7'si (n=97) erkek, %35,3'ü (n:53) kadın olarak bulunmuş olup hastaların cinsiyetleri bakımından gruplar arası anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p>0,05$).

Hastaların yaş ortalaması $55\pm16,2$ olarak bulunmuştur. Grup Kontrol için yaş ortalaması 41 ± 16 , Grup DM için yaş ortalaması $61\pm10,3$ ve Grup KON için yaş ortalaması ise 64 ± 10 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grupların yaş dağılımları Tablo 17 de gösterilmiştir.

Katılımcıların ASA risk skorları değerlendirildiğinde grup ayırımı yapılmaksızın ASA I olanların %33,3 (n=50), ASA 2 %44,7 (n=67), ASA3 olanların ise %22,0 (n=33) oldukları tespit edilmiş olup yine gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grupların ASA dağılımları Tablo 18 de gösterilmiştir.

Tablo 16. Tanımlayıcı İstatistikler

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	97	64,7
	Kadın	53	35,3
ASA	1	50	33,3
	2	67	44,7
	3	33	22,0
Grup	Kontrol Grubu	50	33,3
	DM + ve KON -	50	33,3
	DM + ve KON +	50	33,3

Tablo 17. Yaş için tanımlayıcı istatistikler

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	p
Genel	150	20	82	55,79	16,289	
Grup Kontrol	50	20	72	41	16,07	*
Grup DM	50	37	78	61	10,35	*
Grup KON	50	45	82	64	10,08	*

*p<0,05

Tablo 18. ASA için tanımlayıcı istatistikler

	N	ASA I	ASA II	ASAIII
Genel	150	50	67	33
Grup Kontrol	50	50	-	-
Grup DM	50	-	50	-
Grup KON	50	-	17	33

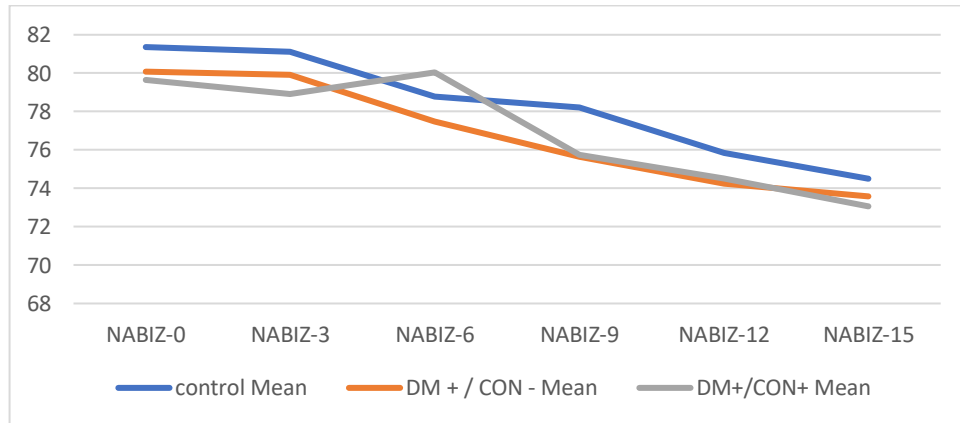
*p<0,05

Hemodinamik veriler incelendiğinde sıfırıncı dakikada nabız ortalaması $80,36 \pm 13,56$, 3. dakikada $79,97 \pm 13,50$, 6. dakikada $78,77 \pm 13,51$, 9. dakikada $76,54 \pm 13,42$, 12. dakikada $74,87 \pm 13,2$, 15. dakikada $73,71 \pm 11,64$, 30. dakikada ise $71,93 \pm 11,44$ olarak tespit edilmiştir. Nabzın kaydedildiği dakikalara göre gruplar arasında anlamlılık olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Kontrol grubunda nabız 6. dakika hariç diğer her dakikada diğer gruplardan daha yüksek iken KON grubunda ise nabız nispeten daha düşük değerler göstermiştir. İncelenen gruplarının hepsinde nabızda sıfırıncı dakikadan 30. dakikaya doğru kademeli olarak azalmanın olduğu saptanmıştır.

Tablo 19. Gruplara göre nabız değerlerindeki farklılaşma

Grup		N	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	p
Kontrol	NABIZ-0	50	81,36	13,906	4,72	P<0,05
	NABIZ-3	50	81,10	12,440	5,50	
	NABIZ-6	50	78,78	11,348	5,03	
	NABIZ-9	50	78,22	11,729	4,39	
	NABIZ-12	50	75,86	9,856	3,36	
	NABIZ-15	50	74,50	9,403	2,93	
	NABIZ-30	50	73,02	11,703	2,07	
DM	NABIZ-0	50	80,08	14,580	5,00	P<0,05
	NABIZ-3	50	79,90	14,834	5,24	
	NABIZ-6	50	77,48	14,892	4,79	
	NABIZ-9	50	75,64	15,329	3,97	
	NABIZ-12	50	74,24	14,274	3,54	
	NABIZ-15	50	73,58	13,965	3,09	
	NABIZ-30	50	70,78	12,225	2,37	
KON	NABIZ-0	50	79,64	12,335	5,22	P<0,05
	NABIZ-3	50	78,90	13,311	4,57	
	NABIZ-6	50	80,04	14,191	5,48	
	NABIZ-9	50	75,76	13,078	3,96	
	NABIZ-12	50	74,50	12,604	3,37	
	NABIZ-15	50	73,06	11,291	2,80	
	NABIZ-30	50	72,00	10,465	2,60	

Test: Friedman, $p<0,05$



Şekil 7. Gruplara göre nabız değerlerindeki değişim

Oksijen saturasyon değerleri incelendiğinde kontrol grubunda en yüksek SpO₂ değerlerinin olduğu belirlenmiřtir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiřtir.

Tablo 20. Gruplara göre Spo₂ değerindeki farklılaşma

Grup		N	Mean	Std. Deviation	Mean Rank
Kontrol	SpO₂-0	50	98,22	,864	2,17
	SpO₂-3	50	98,70	1,055	3,36
	SpO₂-6	50	99,02	,937	4,19
	SpO₂-9	50	99,14	,857	4,50
	SpO₂-12	50	99,20	,782	4,65
	SpO₂-15	50	99,22	,790	4,67
	SpO₂-30	50	99,12	1,003	4,46
DM	SpO₂-0	50	96,42	2,348	1,45
	SpO₂-3	50	97,54	1,971	3,04
	SpO₂-6	50	98,06	1,490	4,13
	SpO₂-9	50	98,40	1,195	4,79
	SpO₂-12	50	98,42	1,144	4,82
	SpO₂-15	50	98,42	1,180	4,84
	SpO₂-30	50	98,44	1,232	4,93
KON	SpO₂-0	50	96,52	1,752	1,46
	SpO₂-3	50	97,76	1,379	3,26
	SpO₂-6	50	98,22	1,266	4,40
	SpO₂-9	50	98,34	1,042	4,72
	SpO₂-12	50	98,26	1,226	4,50
	SpO₂-15	50	98,36	1,025	4,78
	SpO₂-30	50	98,42	1,032	4,88

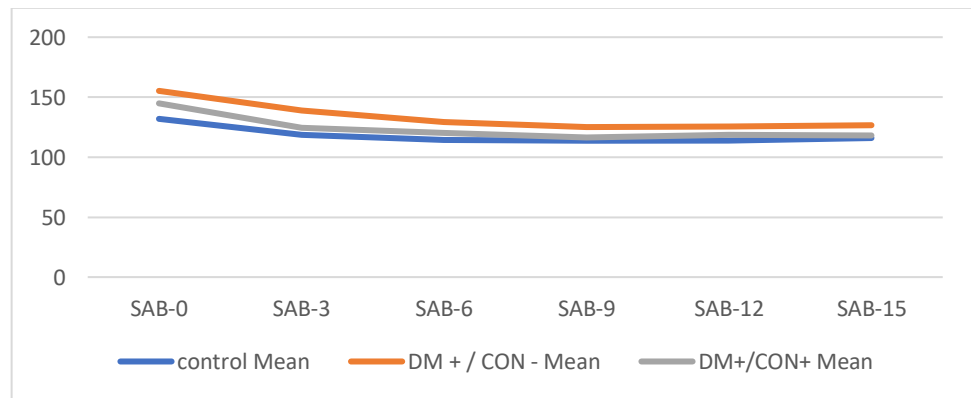
**Kontrol, DM ve KON grupları arasında SpO₂ değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. p>0,05*

Sistolik arter basıncı (SAB) değerleri incelendiğinde bütün gruplarda SAB; 0. dakikadan 30. dakikaya doğru düzenli bir şekilde azalma eğilimi göstermiştir. En yüksek SAB ortalamasının ise DM grubunda olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Tablo 21. Gruplara göre SAB değerindeki farklılaşma

Grup		N	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	P
Kontrol	SAB-0	50	131,92	14,001	6,47	*
	SAB-3	50	118,34	13,480	4,00	
	SAB-6	50	114,26	12,841	3,08	
	SAB-9	50	113,70	13,597	3,06	
	SAB-12	50	113,92	13,338	3,27	
	SAB-15	50	115,68	12,087	3,75	
	SAB-30	50	118,92	12,900	4,37	
DM	SAB-0	50	155,26	16,913	6,82	*
	SAB-3	50	138,90	16,649	4,80	
	SAB-6	50	129,46	19,654	3,69	
	SAB-9	50	128,32	20,401	3,18	
	SAB-12	50	125,28	20,083	2,98	
	SAB-15	50	126,62	17,223	3,25	
	SAB-30	50	126,36	15,637	3,28	
KON	SAB-0	50	144,84	20,154	6,50	*
	SAB-3	50	124,56	19,683	4,50	
	SAB-6	50	120,20	18,173	3,82	
	SAB-9	50	116,40	19,096	2,89	
	SAB-12	50	118,62	17,313	3,46	
	SAB-15	50	118,12	15,334	3,32	
	SAB-30	50	119,02	15,777	3,51	

* $p < 0,05$ SAB: Sistolik Arter Basıncı



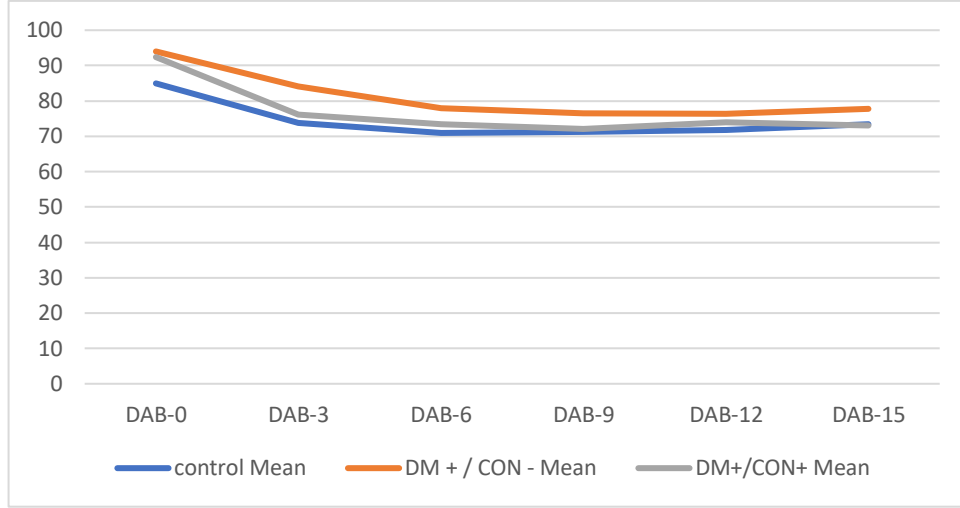
Şekil 8. Gruplara göre SAB değerindeki farklılaşma

Diyastolik arter basıncı değerleri incelendiğinde DAB'ın 0. dakikadan 30. dakikaya doğru azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında bazal değerlere bakıldığında en yüksek değerlerin DM grubunda olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 22. Gruplara göre DAB değerindeki farklılaşma

Grup		N	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	p
Kontrol	DAB-0	50	84,96	10,012	6,37	*
	DAB-3	50	73,82	10,546	3,84	
	DAB-6	50	70,94	10,151	2,88	
	DAB-9	50	71,20	10,408	3,11	
	DAB-12	50	71,74	10,692	3,20	
	DAB-15	50	73,48	10,424	3,96	
	DAB-30	50	75,94	9,488	4,64	
DM	DAB-0	50	94,00	12,053	6,49	*, *
	DAB-3	50	84,12	12,577	4,87	
	DAB-6	50	78,00	12,227	3,63	
	DAB-9	50	76,46	10,463	3,03	
	DAB-12	50	76,36	10,844	3,05	
	DAB-15	50	77,76	8,932	3,25	
	DAB-30	50	78,44	8,629	3,68	
KON	DAB-0	50	92,40	10,049	6,39	*
	DAB-3	50	76,10	12,423	4,48	
	DAB-6	50	73,48	13,515	3,73	
	DAB-9	50	72,08	12,726	3,04	
	DAB-12	50	73,90	13,336	3,58	
	DAB-15	50	73,00	11,562	3,26	
	DAB-30	50	73,96	9,551	3,52	

* $p<0,05$ DAB: Diyastolik Arter Basıncı



Şekil 9. Gruplara göre DAB değerindeki farklılaşma

PI değerleri incelendiğinde tüm gruplarda PI'nın 0. dakikadan 30. dakikaya doğru artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Grup Kontrol ile Grup DM arasındaki ilişki araştırıldığında 0, 3, 6 ve 9. dakikalarda anlamlı bir farklılık görülmezken ($p>0,05$); 12 ve 15. dakikalarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Grup Kontrol ile Grup KON arasındaki ilişki araştırıldığında tüm dakikalarda gruplar arası anlamlı bir farklılık olduğu ve KON grubunda belirgin daha düşük değerler ölçüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,05$). Grup DM ile Grup KON arasındaki ilişki araştırıldığında ise yine tüm dakikalarda gruplar arası anlamlı bir ilişki olduğu ve yine KON grubunda belirgin daha düşük değerler ölçüldüğü görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 23. Gruplar arası PI değeriindeki farklılaşma

		N	Mean	Std. Deviation	p*
PI-0	Kontrol Grubu (1)	50	1,1530	,63426	
	DM + ve KON - (2)	50	1,6110	,73535	1-3
	DM + ve KON + (3)	50	,7716	,44097	2-3
	Total	150	1,1785	,70187	
PI-3	Kontrol Grubu (1)	50	3,2160	1,54647	
	DM + ve KON - (2)	50	3,5360	1,41115	1-3
	DM + ve KON + (3)	50	1,3406	,64415	2-3
	Total	150	2,6975	1,58802	
PI-6	Kontrol Grubu (1)	50	5,2760	2,10990	
	DM + ve KON - (2)	50	5,0620	1,81399	1-3
	DM + ve KON + (3)	50	2,0270	,99418	2-3
	Total	150	4,1217	2,25552	
PI-9	Kontrol Grubu (1)	50	6,8100	2,36887	
	DM + ve KON - (2)	50	6,0880	2,25159	1-3
	DM + ve KON + (3)	50	2,5130	1,05747	2-3
	Total	150	5,1370	2,72646	
PI-12	Kontrol Grubu (1)	50	7,990	2,5594	
	DM + ve KON - (2)	50	7,098	2,5752	1-2
	DM + ve KON + (3)	50	3,014	1,1981	1-3
	Total	150	6,034	3,0873	2-3
PI-15	Kontrol Grubu (1)	50	9,006	2,7171	
	DM + ve KON - (2)	50	7,896	2,5907	1-2
	DM + ve KON + (3)	50	3,484	1,3321	1-3
	Total	150	6,795	3,3083	2-3
PI-30	Kontrol Grubu (1)	50	9,926	2,5942	
	DM + ve KON - (2)	50	8,580	2,7527	1-2
	DM + ve KON + (3)	50	4,062	1,4616	1-3
	Total	150	7,523	3,4264	2-3

*Test: Kruskal Wallis, $p < 0,05$

Hastalarda spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon olguları incelendiğinde totalde 36 hastada belirgin hipotansiyon geliştiği ve bu hastaların %22,2' sinin (n:8) Grup Kontrol, %30,6'sının (n:11) Grup DM ve %47,2'sinin ise (n:17) Grup KON içerisinde yer aldığı görüldü. Gruplar arası farklılık incelendiğinde Grup Kontrol ile Grup DM arasında ($p=0,481$) ve Grup DM ile Grup KON arasında ($p=0,160$) istatistiksel açıdan bir anlamlılık olmadığı; Grup Kontrol ile Grup KON arasında ise anlamlı bir farklılık olduğu ($p=0,03$) tespit edilmiştir.

Tablo 24.1. Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların gruplara göre dağılımı

			Hipotansiyon		Total
			Gelişmedi	Gelişti	
Grup	Kontrol	N	42	8	50
		%	36,8%	22,2%	33,3%
	DM	N	39	11	50
		%	34,2%	30,6%	33,3%
	KON	N	33	17	50
		%	28,9%	47,2%	33,3%
Total	N	114	36	150	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

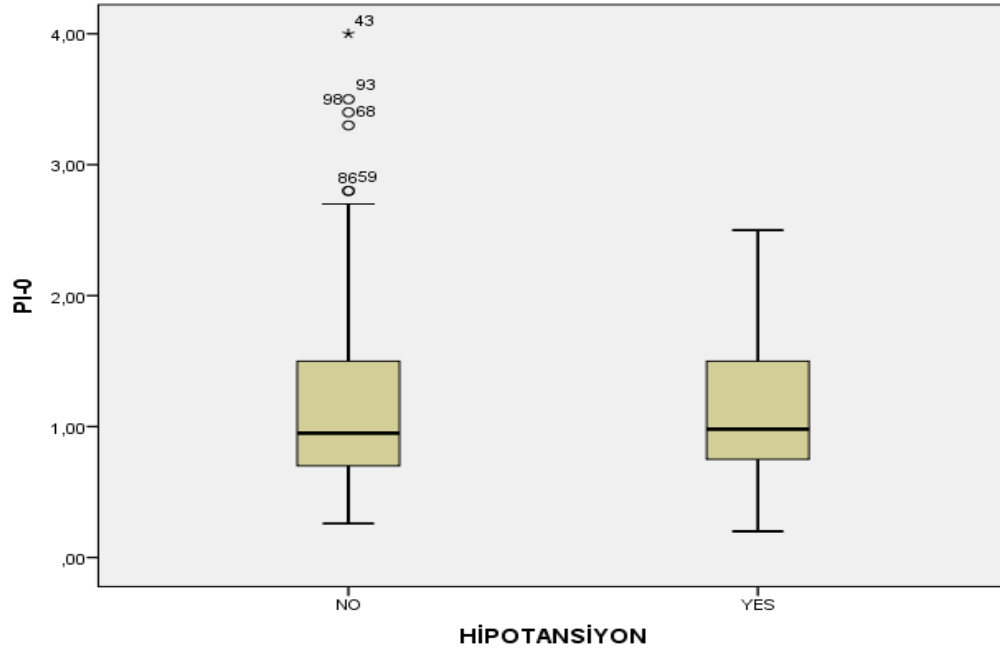
Tablo 24.2. Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların gruplara göre dağılımı

(I) GRUP	(J) GRUP	Std. Error	P	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Kontrol	DM	,085	,481	-,23	,11
	KON	,085	,036	-,35	-,01
DM	Kontrol	,085	,481	-,11	,23
	KON	,085	,160	-,29	,05
KON	Kontrol	,085	,036	,01	,35
	DM	,085	,160	-,05	,29

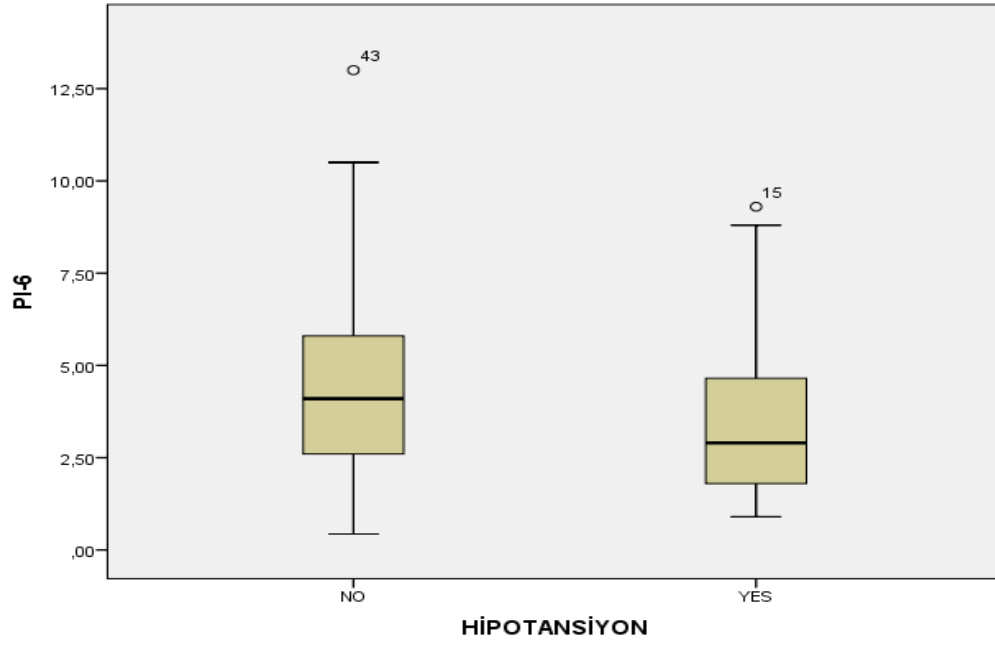
Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların gruplardan bağımsız olarak perfüzyon indeksleri karşılaştırıldığında hipotansiyon gelişen grupta PI değerlerinin belirgin daha düşük olduğu görüldü. 0 (p=0,822) ve 3. dakikalarda (p=0,121) anlamlı bir farklılığın olmadığı 6 (p=0,013), 9 (p=0,007), 12 (p=0,008) ve 15. dakikalarda (p=0,004) ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi.

Tablo 25. Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarındaki perfüzyon indeksi değerleri ve aradaki farklılıklar

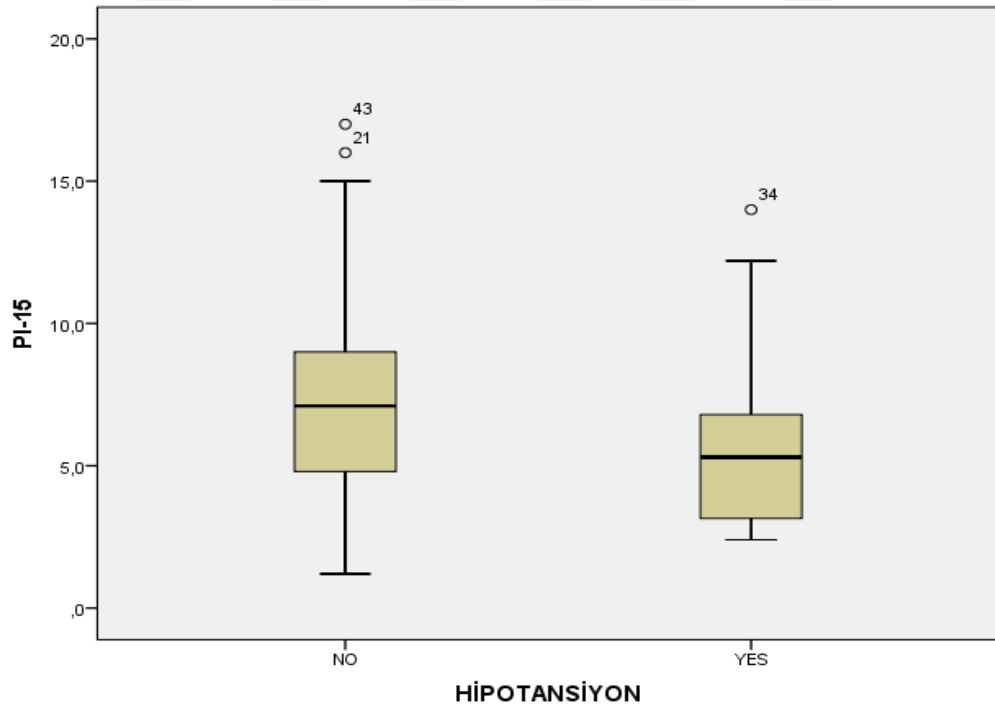
Hipotansiyon	N	Mean	Std. Deviation	Mean Rank	P	
Gelişmedi	PI-0	114	1,1927	,73589	1,00	0,822
	PI-3	114	2,8182	1,61789	2,00	0,121
	PI-6	114	4,3434	2,26490	3,00	0,013
	PI-9	114	5,4496	2,73692	4,00	0,007
	PI-12	114	6,382	3,1320	5,01	0,008
	PI-15	114	7,161	3,3648	6,03	0,004
Gelişti	PI-0	36	1,1336	,58825	1,00	0,822
	PI-3	36	2,3153	1,44464	2,00	0,121
	PI-6	36	3,4194	2,10439	3,06	0,013
	PI-9	36	4,1472	2,47704	4,01	0,007
	PI-12	36	4,933	2,6957	4,94	0,008
	PI-15	36	5,639	2,8687	6,04	0,004



Şekil 10. Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların 0. Dakika perfüzyon indeksi değerleri (p=0,822)



Şekil 11. Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların 6. Dakika perfüzyon indeksi değerleri (p=0,007)



Şekil 12. Hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların 15. Dakika perfüzyon indeksi değerleri (p=0,004)

5-TARTIŞMA

KON perioperatif süreçte artmış mortalite ve morbiditeye neden olabilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Preoperatif dönemde KON tanısının konulmuş olması anestezi yönetimi açısından son derece önem arz etmektedir. KON tanısı konulmamış hastalarda perfüzyon indeksinin hem tanıda hem de gelişebilecek intraoperatif komplikasyonları ön görmede kullanılıp kullanılamayacağını araştırdığımız çalışmamızda KON (+) olgularda bazal perfüzyon indeksi değerlerinin ve spinal anestezi sonrası ortaya çıkan periferik vazodilatasyon neticesinde perfüzyon indeksinde meydana gelen artış hızının KON (-) olgulara göre daha düşük olduğunu gördük. Ayrıca spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon olgularının hipotansiyon gelişmeyen olgulara göre daha düşük PI değerlerine ve artış hızına sahip olduğunu tespit ettik.

Perfüzyon indeksi değerleri KON grubunda diğer gruplara göre daha az bir artış göstermektedir. Bu durumun nedeni araştırıldığında ise uzun süreli yüksek glikoz düzeylerinin periferik sinirlerde oluşturduğu tahribat öne çıkmaktadır. Yüksek glikoz düzeyleri damarlarda endotelial proliferasyona, bazal membranda kalınlaşmalara ve bozulmuş vazodilatör cevaba neden olabilmektedir (72).

2002 yılında Taşkiran M. ve arkadaşlarının 19 Tip 1 DM hastası ve 10 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada KON pozitif kişilerde vazodilatör bir ajan olan dipiridamol enjeksiyonuyla miyokardiyal kan akımında KON negatif kişilere göre çok daha az bir artış saptandığı gösterilmiştir (73). Yine 2001 yılında Vinik ve arkadaşlarının yaptıkları bir derlemede periferik nöropatisi olan diyabetik hastalarda mikrovasküler reaktivitenin ve vazodilatör cevabın bozulduğu gösterilmiştir (74).

Grupların yaş dağılımları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit ettik. En yüksek yaş ortalaması 64 ile Grup KON içerisinde saptanırken en düşük yaş ortalaması 41 ile kontrol grubu içerisinde saptandı. Bu durum KON prevelansının yaş ve diyabet süresi ile artış göstermesi ile ilişkili olabilir. Menon ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada da KON için ortalama yaş 61.1 ve tanıya kadar geçen ortalama diyabet süresi 10.2 yıl olarak bulunmuştur (75).

Grupların cinsiyet dağılımları incelendiğinde gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmadı. KON grubunda 32 erkek ve 18 kadın hasta olduğu görüldü. Literatürde kadın cinsiyetin bir risk faktörü olduğunu gösteren yayınlar olsa da Chung ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada cinsiyetler arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (76).

Hemodinamik veriler incelendiğinde nabız değerlerinin kontrol grubunda, SAB ve DAB değerlerinin ise DM ve KON gruplarında daha yüksek olduğunu tespit ettik. Kan basıncı değerlerinin DM ve KON grubunda daha yüksek olmasının diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonları nedeni ile artmış olan kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. DM sonrasında gelişen endotel disfonksiyonu, oksidatif stres gibi mekanizmalar bu hasta gruplarında gelişen hipertansiyon etiyolojisine ışık tutmaktadır.

2018 yılında John R. Petrie ve arkadaşlarının yapmış oldukları derlemede DM ile HT ve diğer kardiyovasküler sistem hastalıkları arasındaki ilişki incelenmiş olup DM sonrası gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonların HT ve diğer kardiyovasküler sistem hastalıklarının insidansını arttırdığı belirtilmiştir (77).

2019 yılında Martin Heyn Sorensen ve arkadaşlarının diyabetik olan ve olmayan hastalardaki kardiyak fonksiyonları inceledikleri bir çalışmada KON (-) ve KON (+) diyabetiklerde kalp hızının kontrol grubundan daha yüksek olduğu ($p<0,05$) gösterilmiştir (78). Biz çalışmamızda literatürden farklı olarak kontrol grubunda nabız değerlerini daha yüksek saptadık. İlke Küpeli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yaşla birlikte preoperatif anksiyete düzeylerinin belirgin olarak azaldığı ($p<0,05$) gösterilmiştir (79). Bu nedenle literatürün aksine çalışmamızda saptanan bu farklılığın; kontrol grubundaki daha düşük yaş ortalamasına bağlı olarak gelişen preoperatif anksiyete ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

PI değerleri incelendiğinde bazal PI değerlerinin en düşük KON grubunda en yüksek kontrol grubunda olduğu görüldü. Bu anlamlı farklılık bize bazal PI değerleri beklenenden daha düşük DM'li hastalarda KON varlığı açısından şüpheli davranılması ve uygun anestezi yönetiminin buna göre planlanması gerektiği düşüncesini oluşturdu.

2011 yılında Aaron M. Secrest ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tip-1 DM'li hastalarda pulse dalga analizleri ile KON arasındaki ilişki araştırılmış olup KON pozitif hastalarda artmış arteriyel sertlik ve azalmış miyokardiyal perfüzyon oranları olduğu gösterilmiştir (80). Diyabetin vasküler komplikasyonları, azalmış miyokardiyal perfüzyon rezervi ve artmış damar sertliği KON pozitif hastalarda daha düşük PI değerlerinin saptanmasını açıklar niteliktedirler.

Spinal anestezi sonrası görülen sempatik blokaj ve periferik vazodilatasyon alt ekstremitelerde perfüzyonunu arttırmakta ve bu durum da PI değerlerinde kademeli bir artışa yol açmaktadır. PI değerlerinin spinal anestezi sonrası zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde Kontrol ve DM grubunda ilk on beş dakika içerisinde PI değerleri daha yüksek sayıları görürken, KON grubunda ise 3,5 seviyelerine ancak ulaşabilmektedir. Çalışmamızda tüm zamanlarda en yüksek PI değerleri kontrol grubunda saptanırken en düşük değerler KON grubunda bulundu. Dolayısıyla bazal PI değerlerindeki düşüklükle birlikte spinal anestezi sonrası beklenen artışın görülebilmesi durumunun da diyabetik hastalarda KON tanısını akla getirmesi gerektiğini düşünüyoruz.

2009 yılında Y. Ginosar ve arkadaşlarının yaptıkları 60 hastadan oluşan ve değişik doz ve konsantrasyondaki bupivakain ile epidural blok uygulaması yapılan bir çalışmada nöroaksiyal blok sonrasında gelişen sempatektomiyi saptamada perfüzyon indeksi değerlerinin cilt sıcaklığındaki artıştan ve ortalama arter basıncındaki düşüşten daha önce saptadığı gösterilmiştir (6).

Spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon olguları incelendiğinde gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sıfırıncı ve üçüncü dakikalarda ki PI değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı . Ancak altıncı dakika ve sonrasındaki değerler incelendiğinde hipotansiyon gelişen grupta PI değerleri belirgin olarak düşük saptandı.

Spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonun önceden öngörülebilmesi klinisyenler açısından son derece önem arz etmektedir. Bu konuda literatürde çok sayıda parametre hipotansiyonun öngörülebilmesi amacıyla kullanılmaya çalışılmıştır. Bu parametrelerden bir tanesi de PI'dır.

2017 yılında Duggappa ve arkadaşlarının spinal anestezi ile sezaryen operasyonu geçiren 120 sağlıklı hastanın dahil edildiği bir çalışmada perfüzyon indeksi için 3,5 cutt-of değeri olarak belirlenmiş ve $PI > 3,5$ olan hasta gruplarında hipotansiyon gelişme riskinin ve vazopressör gereksiniminin daha yüksek olduğu ($p < 0,05$) belirtilmiştir (81). Bu durum yüksek PI değerlerinde vasküler tonusun daha düşük olmasına bu durumun da hipotansiyon gelişimi için bir risk faktörü olmasına bağlanmıştır.

2015 yılında Yokose ve arkadaşlarının 81 sağlıklı spinal anestezi ile opere edilen sezaryen hastasında yaptıkları bir çalışmada ise bir önceki çalışmadan farklı olarak hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında PI değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (82). Bu durumun iki çalışma arasındaki tanımlama ve metodoloji farkından kaynaklandığı belirtilmiştir.

2013 yılında Toyoma ve arkadaşlarının sağlıklı gebeler üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyonun sempatik blokaj ile azalan periferik vasküler tonustan kaynaklandığı ve $PI > 3,5$ olan kişilerde hipotansiyon sıklığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (83).

Çalışmamızdaki spinal anestezi sonrası hipotansiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sıfırıncı ve üçüncü dakikalarda ki PI değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak altıncı dakika ve sonrasındaki zaman dilimlerinde hipotansiyon gelişen grupta PI değerleri belirgin olarak düşük saptandı. Literatürle karşılaştırıldığında bizim çalışmamız bazal PI değerlerinin hipotansiyonu ön görmede kullanılamayacağını göstermektedir. Ayrıca literatürde hipotansiyon gelişen gruplarda PI değerleri daha yüksek saptanmakta olup bizim çalışmamızda ters olarak hipotansiyon gelişen grupta daha düşük PI değerleri saptanmıştır. Yukarıda bahsi geçen çalışmalar ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gebelerin katılımı ile yapılmış olup bizim hasta popülasyonumuz diyabetik ve KON (+) hastalardan oluşmaktadır. Biz literatürden farklı olarak bulduğumuz bu sonuçların kardiyovasküler otonom nöropati etkisi ile bozulmuş sempatik ve parasempatik aktiviteden kaynaklandığı kanısındayız. Artmış damar duvarı sertliği, bozulmuş vazodilatör cevap farklı sonuçlar elde etmemizdeki temel etkenler gibi gözükmemektedir.

Spinal anestezi sonrası hipotansiyon gelişen hastaların gruplara göre dağılımı incelendiğinde hipotansiyon gelişen hastaların 8 tanesi kontrol grubunda, 11 tanesi DM grubunda ve 17 tanesi KON grubunda yer aldı. Kontrol ve DM grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, kontrol ve KON grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. En baştan da belirtildiği üzere KON pozitif hastalarda perioperatif süreçte artmış mortalite ve morbidite oranları görülmektedir. Bu yüzden KON varlığının önceden bilinmesi ve gerekli tedbirlerin alınması artmış mortalite ve morbiditeden korunabilmek adına önem taşımaktadır.

2018 yılında Moningi ve arkadaşları tarafından kaleme alınan bir derlemede otonomik nöropatili hastalarda peroperatif süreçte görülebilecek kritik olaylar belirtilmiş olup bunlar içerisinde; gecikmiş mide boşalması ve buna bağlı olarak artmış aspirasyon riski, anemi, entübasyona abartılı hemodinamik yanıt, peroperatif kardiyovasküler labilite ve hipotansiyon, artmış hipotermiye eğilim, azalmış hipoksik güdü, nöroaksiyel blok ile kontrolsüz hemodinamik yanıt, artmış enfeksiyon ve kanama riski, sinir blokları sonrası artmış nöropati riski, postop ortostatik hipotansiyon, acil cerrahilerde artmış ketoasidoz riski yer almaktadır (84). Yine 2011 yılında Oakley ve arkadaşları tarafından yazılan bir makelede KON pozitif hastalarda postopertaif dönemde artmış kardiyopulmoner arrest ve ani kardiyak ölüm riskinin olduğuna değinilmiştir (85).

Çalışmamız literatüre farklı bir bakış açısı kazandırmayı hedeflese de zayıf yönleri de mevcuttu. Biz KON tanısında PI değeri için bir eşik değer belirleyemedik. Bunun için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Yine biz DM eş değeri koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı vb. durumlar için özellikli gruplar oluşturamadık. Daha net sonuçlar için daha fazla alt grup içeren, yüksek katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda bazal PI değerlerinin en düşük KON grubunda en yüksek kontrol grubunda olduğu görüldü. PI değerlerinin spinal anestezi sonrası zaman içerisindeki değişimleri incelendiğinde tüm zamanlarda en yüksek değerler kontrol grubunda saptanırken en düşük değerler KON grubunda saptandı. Spinal anestezi sonrası gelişen hipotansiyon olguları incelendiğinde gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sıfırıncı ve üçüncü dakikalarda ki PI değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak altıncı dakika ve sonrasındaki değerler incelendiğinde hipotansiyon gelişen grupta PI değerleri belirgin olarak düşük saptandı. Spinal anestezi sonrası hipotansiyon gelişen hastaların gruplara göre dağılımı incelendiğinde hipotansiyon gelişen hastaların 8 tanesi kontrol grubunda, 11 tanesi DM grubunda ve 17 tanesi KON grubunda yer aldı. Kontrol ve DM grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken, kontrol ve KON grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görüldü.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızın neticesinde peroperatif dönemde artmış mortalite ve morbiditeye neden olabilecek KON olgularının öngörülmesinde bazal PI değerlerinin ister genel anestezi isterse de nöroaksiyel anestezi uygulanacak hastalarda prediktif bir değer olarak kullanılabileceği kanısına vardık. Ayrıca nöroaksiyel anestezi uygulanan hasta gruplarında işlem sonrası gelişen sempatektomi neticesinde meydana gelen PI artış trendindeki yetersizliğin de kardiyovasküler otonom nöropati tanısında prediktif bir değer olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Daha fazla alt grupların olduğu yüksek hasta sayılı çalışmaların ise otonomik nöropatili hastalarda perfüzyon indeksinin kullanımı ile ilgili daha kesin sonuçları sağlayabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Mellitus, D. I. A. B. E. T. E. S. (2006). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 29, S43.
2. Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H., Keen, H., & WHO Multinational Study Group. (2001). Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44(2), S14.
3. Tuttnauer A, Levin PD, BChir MB. Diabetes Mellitus and Anesthesia. *Anesthesiol Clin* 2006;24:579-97.
4. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes*. 1995;44 (12):1355-61.
5. Rehman HU, Mohammed K. Perioperative management of diabetic patients. *Curr Surg* 2003;60:607-11.
6. Ginosar Y, Weiniger CF, Meroz Y, Kurz V, Bdolah-Abram T, Babchenko A, et al. Pulse oximeter perfusion index as an early indicator of sympathectomy after epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep;53(8):1018-26.
7. Özata M. Diyabetes Mellitus'a Genel Bir Bakış. *Endokrinoloji*, 3.Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, 2016: 520-540.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35: 64-71.
9. Benoit SR, Fleming R, Philis-Tsimikas A. Predictors of glycemic control among patients with Type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC Public Health* 2005; 5(1): 36.
10. IDF Diabetes Atlas 2015, International Diabetes Federation, Brussels, 2015. 7th edition. Erişim Tarihi 20.12.2019 (Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.)
11. 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(5): 1047-1053.

12. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults (TURDEP-II). *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Diyabet Programı (2015-2020) Erişim tarihi 01.2.2020, (<http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>.)
14. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 12.Baskı, Miki Matbaacılık, 2019: 15.
15. Powers AC. Diabetes mellitus. *Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, et al(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: McGraw-Hill, 2008: 2275-2304.*
16. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 89-94.
17. American Diabetes Association. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2019. *The J Clin Res Appl Edu* 2019; 42: 15-17.
18. Aslan M, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. İç Hastalıkları, Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2003; 2: 2279-2332.
19. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42: 13-28.
20. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
- 21- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 81-90.
- 22- Altuntas, Y., & Öztürk, F. Y. (2015). Prediyabetin Önemi ve Tedavi Yaklaşımı. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(4), 238.

23. Gerich JE, Smith TS. Beta-cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes. Pickup JC, Williams G(eds). Textbook of Diabetes. Wiley Blackwell Science, 2003: 1-11.
24. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 1998;15 (6):508-14.
25. Thomas PK: Classification of the diabetic neuropathies. In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 175-7.
26. Defronzo RA: Autonomic neuropathy. In Defronzo RA.(Ed) Current Management of Diabetes mellitus. Philadelphia: Mosby year book, 1998:165-176
27. Luft D. Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie. 1. Auflage. UNIMED Verlag, Bremen 2000.
28. Schumer M, Burton G, Burton C, Crum D, Pfeiffer A: Diabetic autonomic neuropathy: Part I Am J Med 1988;85:137-143
29. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26 (5):1553-79.
30. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2003;26 (6):1895-901.
31. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev. 1994;10 (4):339-83.
32. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985;8 (5):491-8.
33. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes. 1986;35 (5):530-45.
34. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology. 1997;49 (1):229-39.

35. Pavy-Le Traon A, Fontaine S, Tap G, Guidolin B, Senard JM, Hanaire H. Cardiovascular autonomic neuropathy and other complications in type 1 diabetes. *Clin Auton Res*. 2010;20 (3):153-60.
36. Ma L, Zhao S, Li J, et al. Interaction of hypertension and diabetes on impairment of endothelial function. *Chin Med J* 2001; 114: 563-7.
37. Rolim LC, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90 (4):e24-31.
38. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care*. 1986;9 (6):648-65.
39. Vinik A, Erbas T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:789–804.
40. Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, Cooper IC, Coltart JD, Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J*. 1994;71 (1):22-9.
41. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15 (1):72-7.
42. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23 (1-2):45-55.
43. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJ Med*. 1980; 49: 95-108.
44. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. *Diabetes Care*. 1992; 15 (Suppl. 3): 1095-103.
45. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992;9 (2):166-75.

46. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115 (3):387-97.
47. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329 (14):977-86.
48. Tankova T, Koev D, Dakovska L 2004 Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom J Intern Med* 42:457-64.
49. Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG 1998 Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 53:201-09.
50. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Georga SD, Karatzas ND. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006;20 (1):1-7.
51. Kailasam MT, Parmer RJ, Cervenka JH, Wu RA, Ziegler MG, Kennedy BP, Adegbile IA, O'Connor DT 1995 Divergent effects on dihydropyridine and phenylalkylamine calcium channel antagonist classes on autonomic function in human hypertension. *Hypertension* 26:143-9.
52. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA 2003 Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol* 91:137-42.
53. Butterworth JF, Mackey DC. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji, 5.baskı, çeviren: Prof. Dr. Handan Cuhruk, Güneş Tıp Kitabevleri. 2015; 941-974.
54. David L. Brown. Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller R, editor. *Miller's anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005;43:1654-1674.
55. Rıfat K, Levent A, İsmail D. Alt batın cerrahisi olgularında genel anesteziye eklenen epidural anestezinin plazma sitokinleri ve kortizol seviyelerine etkisi, *Fırat Tıp Dergisi*. 2005; cilt 10, sayı 2, s59-63.

56. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*. 2000;92(2):578-96.
57. Morgan PJ, Halpern SH, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg*. 2001; 92:997-1005.
58. Neal JM. Hypotension and bradycardia during spinal anesthesia: Significance, prevention and treatment. *Techniques in regional anesthesia and pain management*. 2000; 4(4):148-154.
59. Limongi JA, Lins RS. Cardiopulmonary arrest in spinal anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61(1):110-20.
60. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD002251.
61. Hemmingsen C, Poulsen JA, Risbo A. Prophylactic ephedrine during spinal anaesthesia: double-blind study in patients in ASA groups I-III. *Br J Anaesth*. 1989;63(3):340-2.
62. Gldoğuş F, Grkan Y. Rejyonel anestezi, Nobel Tıp Kitabevleri. 2013; 93-120.
63. Aoyagi T, Miyasaka K. Pulse oximetry: its invention, contribution to medicine, and future tasks. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1 Suppl):S1-3.
64. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2005 Oct;31(10):1316-26.
65. Callahan JM. Pulse oximetry in emergency medicine. *Emergency medicine clinics of North America*. 2008 Nov;26(4):869-79, vii.
66. Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2000;16(7):475-83.
67. Clinical Applications of Perfusion Index-Masimo kullanma talimatından.
68. Goldman, J.M., et al., Masimo signal extraction pulse oximetry. *Journal of clinical monitoring and computing*, 2000. 16(7): p. 475-483.

69. Huang, H.S., et al., Perfusion index derived from a pulse oximeter can detect changes in peripheral microcirculation during uretero-renal-scopy stone manipulation (URS-SM). *PLoS One*, 2014. 9(12): p. e115743.
70. Zaramella, P., et al., Foot pulse oximeter perfusion index correlates with calf muscle perfusion measured by near-infrared spectroscopy in healthy neonates. *Journal of Perinatology*, 2005. 25(6): p. 417.
71. Lima, A.P., P. Beelen, and J. Bakker, Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*, 2002. 30(6): p. 1210-3.
72. Stevens MJ, Dananberg J, Feldman EL, Lattimer SA, Kamijo M, Thomas TP, Shindo H, Sima AA, Greene DA. The linked roles of nitric oxide, aldose reductase and Na-K-ATP-ase in the slowing of nerve conduction in the streptozotocin diabetic rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 853 – 919
73. Taskiran, M., Fritz-Hansen, T., Rasmussen, V., Larsson, H. B., & Hilsted, J. (2002). Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes*, 51(11), 3306-3310.
74. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Pierce KK, Stansberry KB. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3: 29 – 50
75. Menon AS, Dixit A, Garg MK, Girish R. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk for foot ulcers. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(2):282–285.
76. Chung JO, Park SY, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Anemia, bilirubin, and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6586.
77. Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>

78. Martin Heyn Sørensen, Annemie Stege Bojer, David Andrew Broadbent, Sven Plein, Per Lav Madsen, Peter Gæde, Cardiac perfusion, structure, and function in type 2 diabetes mellitus with and without diabetic complications, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 21, Issue 8, August 2020, Pages 887–895, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez266>
79. KÜPELİ, İ., KUYRUKLUYILDIZ, U., TAŞ, S., OCAK, N. B., & ALAGÖL, A. (2016). Rejyonal anestezi/periferik sinir bloğu ile genel anestezinin preoperatif anksiyeteye etkilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi*, 14(1), 1-6.
80. Secrest, A. M., Marshall, S. L., Miller, R. G., Prince, C. T., & Orchard, T. J. (2011). Pulse Wave Analysis and Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetes: A Report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*, 13(12).
81. Duggappa, D. R., Lokesh, M. P. S., Dixit, A., Paul, R., Rao, R. R., & Prabha, P. (2017). Perfusion index as a predictor of hypotension following spinal anaesthesia in lower segment caesarean section. *Indian journal of anaesthesia*, 61(8), 649.
82. Yokose, M., Mihara, T., Sugawara, Y., & Goto, T. (2015). The predictive ability of non-invasive haemodynamic parameters for hypotension during caesarean section: a prospective observational study. *Anaesthesia*, 70(5), 555-562.
83. Toyama, S., Kakumoto, M., Morioka, M., Matsuoka, K., Omatsu, H., Tagaito, Y., ... & Shimoyama, M. (2013). Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. *British Journal of Anaesthesia*, 111(2), 235-241.
84. Moningi, S., Nikhar, S., & Ramachandran, G. (2018). Autonomic disturbances in diabetes: Assessment and anaesthetic implications. *Indian journal of anaesthesia*, 62(8), 575.
85. Oakley, I., & Emond, L. (2011). Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA journal*, 79(6).

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Faruk SUBAŞI

Doğum yeri ve Tarihi: Erzincan/03.05.1991

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yaptı

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2016-2021: Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD – Uzmanlık Eğitimi

2009-2015: Konya Necmettin ERBAKAN Üniversitesi Tıp Fakültesi – Tıp Eğitimi

2005-2009: Erzincan İMKB Nevzat AYAZ Fen Lisesi- Lise Eğitim

III- Ünvanları

2015- Doktor

2016- Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi

2015-2016: Erzincan Mengücek Gazi EAH Acil Servis – Pratisyen Hekim

2016-2021: Erzincan Binali YILDIRIM Üniversitesi Tıp Fakültesi – Araştırma Görevlisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Anestezi ve Reanimasyon Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yoğun Bakım

Rejyonel Anestezi

