



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTANGAZİ HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİğİ

PNÖMOPERİTONYUMUN QT İNTERVALİNE ETKİSİNİN
DİABETİK VE NONDİABETİK HASTALARDA
KARşILAşTIRILMASI

Dr. Aslı Köker

İSTANBUL / 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTANGAZİ HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARASTIRMA
MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

PNÖMOPERİTONYUMUN QT İNTERVALİNE ETKİSİNİN
DİABETİK VE NONDİABETİK HASTALARDA
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ash Köker

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sinan Uzman
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleri ile yol gösteren, tez süreci boyunca elinden gelen yardımı esirgemeyen, mesleki tecrübeleri ve birikimiyle bana hekimliğin her aşamasında yardımcı olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sinan Uzman'a, asistanlık eğitimim boyunca uzmanlığa giden her aşamada katkısını esirgemeyen başta eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Öznur Şen olmak üzere uzman ekibimize teşekkür eder ve saygılarımı sunarım. Asistanlığım süresince, bilhassa asistanlığımın son aylarında mesleki tecrübeleri ve hayata dair tecrübeleriyle bana farklı bakış açıları sunan, tez sürecinde psikolojik desteğini esirgemeyen hocam Sayın Dr. Ecdar Özenç'e teşekkürler ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresi boyunca hastanenin taşınması ve pandemi de dahil olmak üzere beraber her türlü sıkıntıyı beraber göğüslediğimiz başta asistan arkadaşlarıma, yoğun bakım hemşirelerine, anestezi teknikerlerine, sağlık personellerine, yoğun bakım sekreterlerine ve endoskopi ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde ayrı asistanlık sürecinde ayrı destek olan, tez konusunda yaşadığı iyi ve kötü tecrübeler ile benim tez sürecime ışık tutan, her iki sürecin büyük kısmını beraber geçirdiğim arkadaşım Uzm. Dr. Merve Süvarioğulları'na teşekkür ederim.

Son olarak ise beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan, her aşamada arkamda duran anneme, babama ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslı Köker

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. LAPAROSKOPİK CERRAHİ.....	3
2.1.1. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ	3
2.1.1.1. Laparoskopik Kolesistektomi Endikasyonları	4
2.1.1.2. Laparoskopik Kolesistektomi Kontrendikasyonları	4
2.1.1.3. Laparoskopik Kolesistektominin Avantajları	4
2.1.1.4. Laparoskopik Kolesistektomide Cerrahi Teknik	5
2.1.1.5. Laparoskopik Kolesistektominin Komplikasyonları.....	5
2.1.2. PNÖMOPERİTONYUM	7
2.1.3. LAPAROSKOPİK CERRAHİLERİN PATOFİZYOLOJİK ETKİLERİ	8
2.1.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler	8
2.1.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler	9
2.1.3.3. Renal Etkiler	10
2.1.3.4. Hepatoportal ve Splanjik Etkiler.....	10
2.1.3.5. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkiler	11
2.1.3.6. Stres yanıtı ve Endokrin Sistem Üzerine Etkiler	11
2.1.4. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİDE ANESTEZİ YÖNETİMİ	12
2.2. DİYABETES MELLİTUS	14
2.2.1. Diyabet Tanımı ve Epidemiyoloji.....	14
2.2.2. Diyabet Semptomları	14
2.2.3. Diyabet Sınıflaması.....	14
2.2.4. Diyabet Tanısı.....	15
2.2.5. Diyabetin Komplikasyonları	16
2.2.6. Diyabetik Hastalarda Anestezi Yönetimi	16
2.2.7. Diyabetik Otonom Nöropati.....	20

2.3. QT İNTERVALİ, DÜZELTİLMİŞ QT İNTERVALİ(QT _c), QT DİSPERSİYONU(QT _d) VE DÜZELTİLMİŞ QT DİSPERSİYONU (QT _{cd})	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR	36



SİMGELER VE KISALTMALAR

APG:	Açlık Plazma Glukozu
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CO₂:	Karbondioksit
EKG:	Elektrokardiyogram
GLP-1 RA:	Glukagon Like Peptid-1 Receptör Agonist
GİK:	Glukoz-İnsülin-Potasyum
HbA1c:	Hemoglobin a1c
He:	Helyum
NO₂:	Azotdioksit
O₂ :	Oksijen
PaO₂:	Parsiyel Oksijen Konsantrasyonu
PEEP:	Pozitif End Ekspiratuvar Basınç
SVR:	Sistemik Vasküler Direnç
SGLT2-İ:	Sodyum-Glikoz Cotransporter-2 İnhibitörleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 QT aralığını uzatan ilaçlar (79).....	23
Tablo 2 Demografik özellikler ve yandaş hastalıklar.....	27
Tablo 3 QT değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.	28
Tablo 4 QTc değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.	29
Tablo 5 QT ve QTc dispersiyonunun gruplar arası karşılaştırılması.	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Erişkinlerde tip 2 diyabet tanı ve tarama algoritması	15
---	----

ÖZET

Köker A, Pnömooperitonyumun QT İntervaline Etkisinin Diabetik ve Nondiabetik Hastalarda Karşılaştırılması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2023

Amaç: Günümüzde laparoskopik cerrahi hastane yatış süresinin kısa olması, kesi bölgesinin laparotomiye göre küçük olması, postoperatif ağrının daha az olması gibi nedenlerle açık cerrahiye tercih edilir hale gelmiştir. Laparoskopik cerrahiler esnasında gaz insüflasyonu neticesinde oluşturulan pnömooperitonyum mekanik ve metabolik mekanizmalar ile hemodinamik instabilite oluşturmaktadır. Diabetik hastalar cerrahi geçirecek hastalar arasında önemli yere sahip olup, diabet komplikasyonları çeşitli mekanizmalar ile anestezi altında hemodinamik instabilitelere neden olabilmektedir. QT intervalindeki uzamaların ise çeşitli aritmilere yol açabileceği bilinmektedir. Biz çalışmamızda, diabetik ve nondiabetik hasta gruplarındaki QT intervaline pnömooperitonyumun etkisini görmeyi hedefledik.

Gereç ve yöntem: Elektif laparoskopik kolesistektomi geçirecek ve genel anestezi alacak, 18–65 yaş arası, ASA I-II-III, 24 diabetik ve 24 nondiabetik, toplam 48 hastanın induksiyon öncesinden, ekstübasyon sonrasına kadar, noninvaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, EtCO₂, SpO₂, QT, QTc ve QTd değerleri ile pnömooperitonyum ve pozisyon başlangıç bitiş zamanları kaydedildi.

Bulgular: Diabetik hasta grubunda, entübasyon ve pnömooperitonyum sonrası, nondiabetik hastalarda ise pnömooperitonyum sonrası bakılan tüm ölümelerde QT değerlerinde, induksiyon öncesi değerlere anlamlı artış görüldü. QTc değeri diabetik grupta induksiyon sonrasında, nondiabetik grupta ise entübasyon sonrasında itibaren tüm ölçümlerde anlamlı derecede uzundu. Gruplar arası kıyaslama yapıldığında, QT ve QTc değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Pnömooperitonyumun her iki hasta grubunda QT ve QTc değerlerini artırdığı görüldü. Diabetiklerde anestezi induksiyonunu takiben değerlerde artış kaydedildi.

Anahtar kelimeler: laparoskopik kolesistektomi, QT intervali, QTc, pnömooperitonyum, diabet

ABSTRACT

Köker A, Comparison of the Effect of Pneumoperitoneum on QT Interval in Diabetic and Nondiabetic Patients, University of Health Sciences, Sultangazi Haseki Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation. Istanbul,2023

Background: Nowadays, laparoscopic surgery has become preferred over open surgery due to reasons such as shorter hospital stay, smaller incision area compared to laparotomy, and less postoperative pain. Pneumoperitoneum formed as a result of gas insufflation during laparoscopic surgeries creates hemodynamic instability through mechanical and metabolic mechanisms. Diabetic patients have an important place among patients who will undergo surgery, and complications of diabetes can cause hemodynamic instability under anesthesia through various mechanisms.

Materials and methods: A total of 48 patients, aged 18–65 years, ASA I-II-III, 24 diabetic and 24 non-diabetic, who would undergo elective laparoscopic cholecystectomy and receive general anesthesia, were evaluated using non-invasive blood pressure, heart rate, and blood pressure measurements from pre-induction to post-extubation, respiratory rate, EtCO₂, SpO₂, QT, QTc and QTd values, and pneumoperitoneum and position start-end times were recorded.

Results: There was a significant increase in QT values compared to pre-induction values in all measurements taken after intubation and pneumoperitoneum in the diabetic patient group, and after pneumoperitoneum in the non-diabetic patients. QTc value was significantly longer in all measurements in the diabetic group after induction and in the nondiabetic group after intubation. When compared between groups, no significant difference was found between QT and QTc values.

Key words: laparoscopic cholecystectomy, QT interval, QTc, pneumoperitoneum, diabetes

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Laparoskopik cerrahiler günümüzde, kanama riskinde azalma, hastanede yatış süresinin azalması ve kozmetik olarak daha küçük yara izi olması gibi avantajları nedeni ile laparotomilere oranla çok daha fazla tercih edilir olmuşlardır. Laparoskopik cerrahi esnasında, cerrahi alan yaratmak için ideal intraperitoneal boşluğu elde etmek için iyatrojenik olarak uygulanan pnömoperitonyum, intraabdominal basıncı arttırarak hipoksi, iske mi ve artmış oksidatif stresle ilgili sonuçlar doğurmaktadır (1). Bu durum merkezi sinir sinir sistemi dahil çoklu organ sistemlerinde olumsuz fizyolojik durumları tetikleyebilir, ek komorbiditeleri olan hastalarda geri dönüşümsüz durumlar yaratabilir.

Laparoskopik cerrahi sonucu oluşan patofizyolojik olayların mekanizması mekanik olarak incelendiğinde; pnömoperitonyum ve intraoperatif hasta pozisyonu ana etkenler olarak sayılabilir (2). Laparoskopik cerrahi sırasında meydana gelen kardiyovasküler ve elektrokardiyografik değişimler, pnömoperitonyumun mekanik ve kimyasal süreçlere olan her iki etki mekanizmasından da kaynaklanmaktadır (2,4). Pnömoperitonyumun mekanik etkisi sonucu özellikle yüksek intraabdominal basınçlarda, inferior vena kava ve diğer önemli kollateral venlerin basısına bağlı olarak venöz dönüş azalma olmaktadır ve bu azalma sonucu da kardiyak output ve kan basıncında önemli azalmalar gözlemlenmektedir (4). Laparoskopik kolesistektomide kullanılan baş yukarı (ters Trendelenburg) pozisyonu da venöz dönüş miktarında azalmaya katkıda bulunarak kan basıncında ve kardiyak outputtaki azalmayı da derinleştirebilmektedir (5). Artan sempatik deşarj sonucu ve azalmış venöz dönüş sekonder taşikardi görülebilmektedir (4). Ayrıca peritonun gerilmesi sonucu vagal uyarı, vagal uyarı sonucu da bradikardiler oluşabilmektedir (2).

Elektrokardiyogramda (EKG) QT intervali, ventriküler depolarizasyon başlangıcından repolarizasyon periyodunun sonuna kadar olan zaman aralığını ifade eder. QT intervali, QRS kompleksinin başından başlayıp, T dalgasının sonuna kadar olan alanı kapsar ve aynı zamanda ventrikül kasının yeniden kasılabilir olduğu dönemi belirtir. Kalp atım hızına göre QT intervali değişir; kalp atım hızı ile QT intervali arasında ters orantı mevcuttur (6). Kalp hızına göre düzenlenmiş QT değeri, düzeltilmiş QT intervali veya QT corrected (QTc) olarak isimlendirilir. Perioperatif dönemde, QT intervali ve QTc değeriindeki artmalar, ventriküler taşikardi ile ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmiler ve kardiyak arrest gibi durumlarla sonuçlanabilir. QT intervali

uzaması birçok sebebe dayanmakta olup, bu sebeplerden en sık görülenlerinden bir tanesi hastanın kullandığı ilaçlardır (7). Miyokard iskemisi, konjestif kalp yetmezliği, miyokarditler, diffüz miyokardiyal hastalıklar gibi çeşitli hastalıklar; hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi elektrolit imbalansları; intrakranial kanama gibi intraserebral durumlar, organik fosfor, arsenik, karbon monoksit zehirlenmeleri gibi intoksikasyonlar; hipotermi, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, diyabetes mellitus(DM) gibi durum ve hastalıklar da QT intervalinde uzamaya neden olurlar (7-10). QT intervalinde uzamaya neden olan bu gibi durumların varlığında ve preoperatif EKG’de QT interval uzaması tespit edildiği takdirde perioperatif dönemde anestezi yönetimi ve kullanılacak ilaçlarla ilgili planlama yapılması önem kazanmaktadır (11).

İnsülin kullanımı veya insülinin etki etmesinde azalma nedeni ile ortaya çıkan hiperglisemi, glikozüri ile karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte seyreden kronik metabolik bir bozukluk olan DM tüm dünyada en sık görülen hastalıklardan biridir. Ayrıca operasyon planlanan hastalar arasında da önemli bir oranda diabetik hasta mevcuttur. Diabetik hastalarda, nöropati, nefropati ve retinopati gibi ciddi komplikasyonlar sık görülmektedir. Nöropatinin çeşitlerinden biri olan kardiyak otonom nöropatinin ciddi hemodinamik instabiliteye yol açabileceği bilinmektedir. Bulgu vermeden de ilerleyebilmesi tanı koymayı zorlaştırmakta olup, preoperatif dönemde herhangi bir bulgusu olmayan ve EKG’si tamamen normal olan hastalarda, perioperatif dönemde hemodinamik instabiliteler görülebilmektedir. Ayrıca nöropati kalp ile sınırlı kalmadığından, perioperatif dönemde sempatik ve parasempatik liflerde nöropati olması durumunda, kardiyovasküler sistemde cerrahiye karşı abartılı veya azalmış yanıtlar görülebilmektedir.

QT intervali, QTc ve QT dispersiyonu (QTd) artışlarının mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu değerlerin arttığı hastalar ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, torsades pointes ve ani kardiyak ölüm açısından riskli durumdadırlar (12-17). Diyabetik hasta grubunda preoperatif dönemde EKG de bu artışlar mevcut olabileceği gibi tamamen normal de olabilmektedir.

Bu çalışmada hipotezimiz, laparoskopik kolesistektomi cerrahisi esnasında, pnömoperitonyumun QT intervaline etkisinin DM tanısı olan hastalarda daha fazla olacağıdır. Bu nedenle, elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan DM tanılı ve diyabet tanısı olmayan hastalarda, QT, QTd ve QTc sürelerini kıyasladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Laparoskopik cerrahi, kamera yardımıyla alarak küçük kesiler oluşturulması itibari ile karın veya pelviste gerçekleştirilen cerrahi işlemdir (18). Laparoscopi kelimesi, antik yunanca kelimeler olan, lapara(yan) ve skopeo(görmek) kelimelerinden türetilmiştir. Laparoscopi cerrahisi ise bandaj cerrahisi veya anahtar deliği cerrahisi olarak da anılmış olup, günümüzde sıklıkla tercih edilen, modern cerrahi bir yöntemdir (18,19).

İlk defa 16 Ekim 1846'da Boston'daki Massachusetts General Hospital'da laparoskopinin kullanılmaya başlanması, cerrahi tarihinde bir devrim olarak anılmaktadır (20). İlk laparoskopik işlem köpeklerde, 1901 yılında George Kelling tarafınca gerçekleştirilmiştir (18,21). Hans Christian Jacobaeus (1879- 1937), 1910 yılında ilk kez laparoscopi terimini kullanmış ve laparoskopik cerrahinin öncülerinden olmuştur. Jacobaeus yaptığı girişimleri rapor haline getirmiş ve 1911 yılında yayınlamıştır (22). Takip eden zamanda, gelişen bilgisayar tabanlı monitörlerin kullanılması, laparoskopik cerrahinin daha da popüler olmasını sağlamıştır (18).

Laparoskopik cerrahi 1970'li yıllara kadar batin ve pelvis yaralanmaları tanısında kullanılmış olup, bu dönemin akabinde jinekolojik hastalıklarda da kullanılmıştır. Hepatobiliyer cerrahide ise 1980 ve sonrasında giderek artarak kullanılmaya başlanılmıştır (18,24).

2.1.1. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ

İlk kolesistektomi; 1882'de Dr. Carl Langebuch (1846-1901) tarafından Almanya'da gerçekleştirilmiştir (25). Kolesistektomi cerrahisinde laparoscopi tekniğinin kullanılması ise 20. yüzyılın sonlarını bulmuştur. İnsanda gerçekleştirilen ilk laparoskopik kolesistektomi; Erich Mühe'nin tarafından, Böblingen Hastanesi'nde 1985'te gerçekleştirilmiştir (26,27). Türkiye'de ilk laparoskopik kolesistektomi; Prof. Dr. Ergün Göney tarafından İstanbul Okmeydanı Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olup 1990'da yapılmıştır (28). Günümüzde laparoscopi tekniğinin en sık kullanıldığı alan kolesistektomi ameliyatlari olup abdominal cerrahiler, toraks cerrahisinde ve jinekolojik ameliyatlarda da sık kullanılmaktadır (29).

2.1.1.1. Laparoskopik Kolesistektomi Endikasyonları

- Taşlı safra kesesi
- Safra kesesi polipleri
- Non-fonksiyone safra kesesi
- Kalsifiye (porselen) safra kesesi
- Kronik taşsız kolesistit (akalküloz)
- Safra kesesi tümörleri (29)

En sık en endikasyon biliyer kolik olup, bir diğer sık endikasyon da akut kolesistittir (30,31).

2.1.1.2. Laparoskopik Kolesistektomi Kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Anestezi için çok yüksek riskli hasta grubu
- Tedaviye dirençli koagülopati
- Son evre karaciğer hastalığı
- Bağırsak tıkanıklığına bağlı ileri abdominal distansiyon

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Daha önce geçirilen üst karın ameliyatlari
- Kolanjit, peritonit, kolesisto-enterik fistüller
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Karaciğer sirozu
- Portal hipertansiyon
- Morbid obezite
- Son trimester gebelik (32,33).

2.1.1.3. Laparoskopik Kolesistektominin Avantajları

1-Açık cerrahiye oranla postoperatif paralitik ileus oranı ve postoperatif analjezi ihtiyacı azdır.

2-Ameliyat yapılması için batın duvarına yerleştirilen portların batında oluşturduğu yara ortalama 0,5-1 cm olduğu için, postoperatif erken ve geç dönemlerde yara yeri için analjezi ihtiyacı genelde gerekmemektedir.

3-Kozmetik açıdan insizyon izinin küçük olması hasta açısından avantajlıdır.

4-Ağrının az olması ve diyafragma fonksiyonlarının daha az etkilenmesi nedeni ile erken mobilizasyona olanak sağlar ve bu sayede postoperatif dönemde, kardiyopulmoner fonksiyonlarda daha hızlı bir düzelme görülür.

5-Laparoskopik kolesistektomi sonrası görülebilen insizyonel herni ve brid ileus gibi durumların gelişme olasılığı oldukça azdır.

6- Cerrahi esnasında öncesinde şüphelenilmemiş bir safra kesesi kanseri eksizyonu ihtimali 1/1000 dir. (3).

2.1.1.4. Laparoskopik Kolesistektomide Cerrahi Teknik

Hasta, genel anestezi aldıktan sonra ameliyat masasında supin pozisyona alınır. Ameliyatı yapacak olan cerrah hastanın sol tarafında operasyonu yapar. Bu ameliyatlarda veres iğnesi adı verilen bir iğne ile fasya ve periton geçilerek batına girilir. Sonrasında pnömoperitonyum oluşturulur. Karın bölgesine 2 ya da 3 port tatbiki daha yapılır. Akabinde hasta ters Trendelenburg pozisyonuna getirilir, sağ omuz yukarda kalacak şekilde sol tarafa doğru ameliyat masasına eğim verilir. Ameliyatın devamında cerrahi alanda Callot üçgeni ortaya çıkarılır. Sistik kanal ve safra kesesinin birleşim yerinden diseksiyona başlanılır. Burası ve koledok arasında kalan bölgede kalan periton ve yağlı dokular disseke edilmeye devam edilerek ilerlenir. Safra kesesinin karaciğer yatağına denk gelen 1/3'lük kısmı, yataktan kaldırılarak sistik kanal ve sistik arter bağlanılıp, kesilir. Son olarak fundus bağlantısı da kesilir ve bu şekilde safra kesesi tamamen karaciğerden ayrılmış olur. Kesenin dışarı alınması ve portların çıkarılması ile vaka sonlanmış olur (39).

2.1.1.5. Laparoskopik Kolesistektominin Komplikasyonları

Laparoskopik operasyonlardan kullanılan veres iğnesinin yanlış alana yerleştirilmesi veya yönlendirilmesi sonucunda cilt altına ve periperitoneal alana gaz insüflasyonu gerçekleşebilir. Bu durumda CO₂ akışı durdurularak, batına giriş tekrarlanmalıdır. Bu esnada oluşan cilt altı amfizem kendiliğinden gerilemektedir (53).

Veres iğnesinin ve trokarın damar içine veya abdominal organ içerisine yerleştirilmesi sonucu ise CO₂ embolisi meydana gelebilir. Gazın verilmiş hızına ve dolaşım miktarına göre klinik değişebilmektedir. CO₂ embolisi, CO₂'in kan ve dokuda yüksek çözünürlükte olması, kanın tamponlanma sistemleri sayesinde hava embolisine

göre daha iyi seyretmektedir. İki emboli arasındaki farklarından biri de bronkospazmın CO₂ embolisinde görülmemesidir. CO₂ embolisini engellemek için, cerrah tarafından veres iğnesinin yeri doğrulanmalıdır. Pnömotoritonyum için düşük insüflasyon basınçları kullanımı ve kalp ile hasarlanan damarlar arasında basınç gradiyentini azaltmak için PEEP (positive end expiratory pressure) uygulamak CO₂ embolisinden kaçınmak için diğer önlemlerdir. CO₂ embolisinde derin hipotansiyon, siyanoz, aritmiler ve asistoli görülebilmektedir. Emboli kliniğinde ilk olarak end tidal CO₂ ani yükselme görülür. Kardiyovasküler kollaps ve pulmoner kan akımının kısıtlanması durumlarında yükselen end tidal CO₂ değeri düşebilmektedir. Tedavide gaz insüflasyonu ivedilikle bitirilmeli, hastaya %100 oksijen verilmelidir. Santral venöz katater mevcut ise gazın aspirasyonu denenebilir. Hastayı baş aşağı ve sol yana çevirmek de öneriler arasındadır. Serebral emboliden şüphelenilmesi durumunda hiperbarik oksijen tedavisi denenebilir (34,46,54,55).

Pnömotoritonyum esnasındaki gazın hareketi sonucu pnömotoraks, pnömomediasten ve pnömotorikard meydana gelebilir. Pnömotoraks asemptomatik olabilir veya artmış havayolu basıncı, oksijen saturasyonunda düşme ve cilt altı amfizem ile bulgu verebilir. Şiddetli pnömotoraks vakalarında derin hipotansiyon hatta kardiyak arrest bile gelişebilir. Cerrahi alanda diyaframın normal olmayan hareketlerinin gösterilmesi ile prekordiyal derivasyonlarda QRS amplitüdünün azalmasının gösterilmesi pnömotoraks tanısını destekler. Eğer pulmoner travma olmaksızın CO₂ gazının yüksek çözünürlüğünden dolayı pnömotoraks gelişmiş ise, desüflasyondan 30-60 dakika sonrasında pnömotoraksın kendiliğinden gerilemesi beklenir. Eğer hasta klinik olarak stabil ise konservatif yaklaşım benimsenmelidir. Göğüs tüpü tatbikinden pnömotoritonyum devamlılığını korumak için kaçınılmalı, inspiratuar oksijen fraksiyonun artırılması, PEEP eklenmesi ve intraabdominal basıncın olabildiğince düşürülmesi düşünülmelidir. Saturasyonda düşüş ve hipotansiyon gibi hastanın stabil olmadığı durumlarda tansiyon pnömotoraks düşünülerek, tedavi bu kapsamda planlanmalıdır (34,54).

Pnömotoritonyum esnasında intraabdominal basıncın artması sonucu diyafram hareketlerinin kısıtlanması ile ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulması ve atelektazi gelişebilir. Bu durum, kontrollü ventilasyon uygulamaları ve PEEP uygulanması ile engellenebilir (44).

Uzun süreli cerrahi girişimlerde ve intraabdominal basıncın yüksek olduğu vakalarda karbondioksitin peritondan sistemik absorpsiyonu ve hiperkapni gelişebilir. Hiperkapni tedavisi için esasında dakika ventilasyonu artırmak düşünülebilir ancak laparoskopik kolesistektomilerde söz konusu olumsuz hemodinamik değişimler bu çözüm yolunu genelde geçersiz kılar. Hiperkapni, absorpsiyon haricinde, hasta pozisyonu ve pnömoperitonyumun solunum sistemine direkt olumsuz etkileri sonucu da meydana gelebilir. Hiperkapni tek başına sempatoadrenal yolu uyarak hemodinamik değişimlere yol açabilir. Bu durumda taşikardi, aritmi, kalp debisinde artış ve santral venöz basınçta yükselme görülebilir (56-57-58). Tedavi hasta bazında ve sebebe odaklı planlanmalıdır.

Pnömoperitonyum esnasında intraabdominal basıncın artmasına bağlı olarak basıncın etkisi ile tüpün yer değiştirmesi ve endobronşial entübasyon olasılığı vardır. Tek akciğer entübasyon kliniği meydana gelebilir, pulmoner kompliansta azalma ve oksijen satürasyonunda düşme söz konusu olabilir. Bu durumda her iki akciğer dinlenerek tüpün yeri teyit edilmelidir.

Bunlar haricinde cerrahi esnasında batin içi organların ve büyük damarların yaralanması intraoperatif diğer komplikasyonlardandır. Postoperatif ise sağ omuz ağrısı, yara yeri enfeksiyonu ve peritonit görülebilir (57).

2.1.2. PNÖMOPERİTONYUM

Pnömoperitonyum, batin içerisinde hava bulunması anlamına gelmektedir. Çeşitli patolojilerle beraber bulunabilse de laparoskopik girişimler esnasında, cerrahi manipülasyonların yapılabilmesi ve yeterli cerrahi görüş sağlanması için, bazı gazların abdominal kaviteye insuflasyonu ile oluşturulmaktadır. Amaç batin ön duvarı ve batin içi organlar arasına gaz vererek cerrahi alan oluşturmaktır.

Pnömoperitonyum işlemi için kullanılan ideal gaz, renksiz ve inert olmalı, hava embolisi riskine karşı akciğerlerden kolay atılabilmeli ve kanda kolay çözünmelidir. Ayrıca ucuz olmalı, toksik veya yanıcı özellikleri olmamalıdır (20). Tüm bu nedenlerden dolayı pnömoperitonyum oluşturulurken en sık tercih edilen gaz karbondioksittir (CO₂) (20). Oksijen (O₂), Azot protoksit (NO₂), Helyum (He) gibi gazlar da pnömoperitonyum oluşturmak için tercih edilebilir. Azot protoksit postoperatif şiddetli omuz ağrısı veya kardiyak sorunlara yol açabilir. Ayrıca çok yavaş absorbe olduğundan dolayı artık tercih

edilmemektedir. Oksijen ise yanıcı bir gaz olduğundan dolayı tercih edilmemektedir (20,35).

Pnömooperitonyumun postoperatif ağrı ve kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerinde etkisi düşünülerek karın içi basıncın minimumda tutulması önerilmektedir. Ayrıca kılavuzlar, ameliyat sahasının yeterli şekilde ortaya çıkmasına izin veren en düşük karın içi basıncının rutin bir karın içi basınca tercih edilmesini önermektedir. Günümüzde, klinik uygulamalarda intraabdominal basınç 12-15 mmHg arasında ayarlanmaktadır. Düşük basınçlı intraabdominal basınç ise literatürde 6-10 mmHg arasındaki basınçlar olarak tanımlanır. Genelde kliniklerde rutin intraabdominal basınç 12 mmHg olarak ayarlanmaktadır (36-38).

Hastanın mevcut kardiyak durumu, intravasküler sıvı hacmi, mekanik ventilasyon ve kullanılan anestezi ajanları, hiperkarbi ve hipoksemi, hastanın pozisyonu, intraabdominal basınç artışı ve hızı, cerrahi teknik ve cerrahinin süresi pnömooperitonyumun hemodinamiye etkisini değiştirebilecek faktörlerdendir. Pnömooperitonyuma bağlı olarak vital parametrelerde ani değişiklikler ve hatta ani kardiyak ölüm görülebilmektedir (2,4).

2.1.3. LAPAROSKOPİK CERRAHİLERİN PATOFİZYOLOJİK ETKİLERİ

2.1.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler

Laparoskopik cerrahiye hastanın vereceği kardiyovasküler yanıtlar; temel olarak intraabdominal basınç değeri, hasta pozisyonu, anestezi, absorbe olan CO₂' e bağlı hiperkapni, cerrahiye bağlı nörohumoral yanıt, hastanın mevcut kardiyovasküler durumu ve intravasküler volümü gibi faktörlerin etkileşimlerine bağlıdır.

Pnömooperitonyum başlangıcıyla, özellikle yüksek basınç değerleriyle beraber hemodinamik instabilite ortaya çıkmaktadır. Özellikle gaz insuflasyonun başlangıcında barizdir. İntraabdominal basıncın, pnömooperitonyum ile artmasıyla, kardiyovasküler sistemde arteriyel hipotansiyon veya hipertansiyon, çeşitli aritmiler ve ani kardiyak arreste varan etkiler gözlenebilmektedir.

İntraabdominal basınç yükselmesiyle, vazopressin gibi nörohumoral hormonların salınımı başlar. Ayrıca artan basınçla, abdominal aortaya baskı da oluşmaktadır. Bu iki

durumun etkisi ile renin-anjiyotensin-aldesteron sistem aktivasyonu başlar ve neticesinde sistemik vasküler direnç (SVR) artar (43).

İntraabdominal basınç artışı ayrıca inferior vena kava ve diğer kollaterallerde kompresyon oluşturarak venöz dönüşün azalmasına yol açmaktadır. SVR'deki artış ve venöz dönüşün azalması da kardiyak output ve kan basıncında azalmaya neden olmaktadır. Özellikle hipovolemisi mevcut hastalarda bu etkiler barizdir.

Ayrıca laparoskopik kolesistektomide kullanılan baş yukarı (ters Trendelenburg) pozisyon da venöz dönüşün azalmasını destekleyebilir ve kardiyak output ve kan basıncındaki düşmenin derinleşmesine katkıda bulunabilmektedir.

Tüm bu etkiler hastanın hipervolemik veya hipovolemik olmasına ve mevcut hemodinamik parametrelerine göre hasta bazlı değişebilmektedir.

CO₂ absorpsiyonu sonucu hiperkarbi oluşması ve sempatik deşarjın artması sonucu sekonder taşikardi görülebilmektedir. Ayrıca peritonun gerilmesi sonucu oluşan vagal uyarı bradiaritmiye yol açabilmektedir (4,5).

2.1.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler

Pnömoreperitonyum sonucu intraabdominal basınçta meydana gelen artışla beraber diyafram yukarı doğru itilmekte olup, bu durum da intratorasik basıncın artmasına neden olmaktadır. Basıncın artması neticesinde göğüs kafesinin ve akciğerlerin ekspansiyonu kısıtlanmaktadır. Bu kısıtlanmalar akciğer kompliyansını %25–%40 oranında azaltabilmekte, akciğerlerin bazallerinde ölü boşluk oluşturmakta ve havayolu basınçlarında artışa neden olmaktadır. CO₂ desüflasyonu sonucu normal değerlerine dönen tepe inspiratuar basınç ile ortalama havayolu basınç değerleri, intraabdominal basınç değerinin 15 mmHg üzerine çıkması durumunda tekrar yükselmektedir. Sefale doğru yer değiştiren diyaframın hareketiyle, küçük hava yolları erken kapanmakta olup, bu durum fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya yol açmaktadır. Diyaframın bu hareketi ile intrapulmoner şant artmakta olup, ventilasyon-perfüzyon oranı bozulmaktadır. Etkin olmayan ventilasyon varlığında bu pulmoner değişimler atelektazi, hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca diyaframın pozisyonun değişmesiyle beraber endotrakeal tüpün yerin değişebilmekte ve endobronşial tüp entübasyonu görülebilmektedir. Ters Trendelenburg pozisyonu ise pozisyonel olarak diyaframın üzerindeki basıncın azalmasına sebebiyet vererek solunum fonksiyonlarında iyileşmeye neden olabilmektedir (2,5,33,34,41).

CO₂ gazının insüflasyonu ile mekanik etki haricinde asidoz ve hiperkarbiyi kapsayan metabolik etkiler de görülmektedir. CO₂, çözünürlüğü yüksek ve dokulara kolayca diffüze olabilecek özelliktedir. Pnömooperitonyum oluşturmak amaçlı yapılan gaz insüflasyonunda sonra CO₂, transperitoneal olarak absorbe olur. Pnömooperitonyum süresine, peritoneal kavitenin perfüzyona göre CO₂'nin absorpsiyon derecesi değişmektedir. Pnömooperitonyum esnasında alveolar karbondioksit basıncı (PACO₂), arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), miks venöz kan karbondioksit basıncı (mvPCO₂) insüflasyonun 5.dakikasında 10 mmHg kadar artmaktadır. PaCO₂, pnömooperitonyumun 15-30 dakikasına kadar giderek yükselir ve bu aşamada değer sabit kalır. Bu aşamadan sonra artan PaCO₂ değerlerinde dikkatli olunmalı ve insüflasyon haricinde başka nedenler düşünülmelidir (42,43). Bazı hasta gruplarında CO₂ absorpsiyonu respiratuar asidoza yol açabilmektedir.

Fonksiyonel rezidüel kapasite ve hiperkarbi sağlıklı bireylerde genelde sorun yaratmaz. Fakat ciddi akciğer hastalığı, obezite gibi durumların varlığında mekanik ventilatörde yüksek tepe basınçları görülebilir, fazla ventilasyon ihtiyacı olabilir. Bu hasta gruplarında takipte kapnograf ventilasyonun takibinde yeterli kalmayabilir. Takip için ek tahlillere ihtiyaç olabilir.

2.1.3.3. Renal Etkiler

Laparoskopik kolesistektomide, pnömooperitonyumun multifaktöriyel etkilerinden dolayı glomerüler filtrasyon hızında, böbrek kan akımında ve idrar çıkışında azalma gözlemlenmektedir. İntraabdominal basınç artışı sonucu renal arter ve renal vende oluşan kompresyon, üretral obstrüksiyon gibi mekanik sebepler ile sempatik sistem ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile oluşan vazokonstriksiyon gibi sistemik durumlar renal fonksiyonları kötü etkileyebilir. Dolaylı olarak kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu kalp debisinin azalması gibi hemodinamik instabiliteler de renal fonksiyonları negatif yönde etkileyebilir (44,45).

2.1.3.4. Hepatoportal ve Splanknik Etkiler

Pnömooperitonyum esnasında intraabdominal basınç artışına bağlı superior mezenterik arter ve portal ven kan akımını azalmaktadır. Hepatik dolaşımın bozulmasına bağlı olarak hepatosit fonksiyonları bozulabilir ve karaciğer fonksiyonlarda bozulma

gözlemlenebilir. Yüksek intraabdominal basınç değerlerinde ise kapiller damarlara kompresyon sonucu splanknik sirkülasyon bozulabilir. Sağlıklı kişilerde bu durumlar kompanse edilse de özellikle komorbiditeleri olan hastalarda uzun süreli pnömoperitonyum ve yüksek intraabdominal basınç değerleri kompanse edilemeyebilir (46).

2.1.3.5. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkiler

Pnömoperitonyum sonucu intrakraniyal basınçta artış gözlenmiştir. Sebebi net olarak ortaya konulamamaktadır fakat multifaktöriyel nedenlerden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. İntraabdominal basınç artışı ile lomber venöz pleksus kompresyonu, CO₂ insuflasyonu sonrası meydana gelen hiperkarbiye sekonder serebral vazodilatasyon, inferior vena kava basısına sekonder serebral venöz drenajın inhibisyonu gibi mekanizmaların intrakraniyal basınç artışından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca SVR' de artma, hiperkapni, baş aşağı pozisyon ve yüksek intraabdominal basınç gibi laparoskopiye özgü mevcut durum ve patolojilerde serebral perfüzyon basıncında düşme ve intrakraniyal basınçta artış da gözlemlenmektedir (47,48,49).

2.1.3.6. Stres yanıtı ve Endokrin Sistem Üzerine Etkiler

Her türlü cerrahi travma, akut enflamatuvar yanıtları uyarır. Fakat bu yanıtlar açık cerrahiye oranla laparoskopik cerrahilerde daha azdır. Postoperatif immün fonksiyonların baskılanması açık cerrahiye oranla daha azdır. Laparotomilerden farklı olarak laparoskopik cerrahi esnasında abdomenin şişirilip söndürülmesi sonucu indüklenen bir iskemi-reperfüzyon modeli sonucu serbest radikallerin üretildiğine inanılmaktadır. Laparoskopi sonrası nitrik oksit (reperfüzyonla ilişkili mikrovasküler disfonksiyonda görevli) ve malondialdehit (lipid peroksidasyonunun son ürünü) düzeylerinde artma, splanknik üretimde serbest radikallerin üretiminde artmayı göstermektedir, fakat oksidatif stres belirteçleri üzerine yapılan birçok çalışma, laparoskopik cerrahide açık cerrahiye oranla önemli miktarda daha az global stres faktörü olduğu sonucuna varmıştır (51,52).

2.1.4. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİDE ANESTEZİ YÖNETİMİ

Laparoskopik girişimlerin kontrendikasyonları göreceli olup, birçok hasta grubunda laparoskopik işlemler uygulanmakla beraber; acil hastalar, yaşlılar, kardiyak ve solunum sistemi problemleri olanlar, preoperatif dönemde dikkatle incelenmeli ve perioperatif olası olumsuz durumlara karşı önlem alınmalıdır.

Pnömooperitonyumun intrakraniyal basıncı yükseltmesinden dolayı, tümör, hidrosefali, kafa travması, ventriküloperitoneal şant, peritonojuguler şant gibi intrakraniyal hadiseler dikkatle sorgulanmalıdır. İntrakraniyal basıncı yüksek bu hasta grubunda pnömooperitonyum istenmez. Şantı olan hasta grubunda insüflasyon öncesi şant kleplendikten sonra bu hastalara pnömooperitonyum uygulanabilir.

Kalp fonksiyonları, özellikle de ventrikül fonksiyonları bozuk hastalarda pnömooperitonyum ve hasta pozisyonunun oluşturabileceği hemodinamik instabiliteler göz önünde bulundurulmalıdır. Son dönem kapak yetmezliği, ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda laparoskopi esnasında komplikasyon gelişme olasılığı iskemik kalp hastalığı olanlara göre daha yüksek olup bu durumlara uygun önlem alınmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hasta grubunda pnömooperitonyum ile artan karın içi basınç böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Bu yüzden perioperatif optimal hemodinami sağlanmalı ve nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalıdır.

Cerrahi esnasında oluşacak venöz staz nedeni ile derin ven trombozu profilaksisi, cerrahi öncesinde başlatılmalıdır.

Ayrıca preoperatif değerlendirme yapılırken operasyonun açık girişime dönüşebileceği unutulmamalı ve her iki girişime yönelik anestezi hazırlığı yapılmalıdır (54,59).

Premedikasyonda anksiyolitik olarak benzodiazepinler tercih edilir, opiyoidlerden oddi sfinkterinde spazma yol açabileceği için kaçınılır (56).

Laparoskopik girişimler esnasında genel anestezi yöntemi tercih edilmesi yaygındır. İntraabdominal basıncın düşük tutulduğu (<10-15 mmHg), hafif dereceli Trendelenburg pozisyonu ile kısa süren işlemlerde rejyonel veya lokal anestezi yeterli olabilmektedir, ancak pnömooperitonyuma bağlı hastaların duyduğu rahatsızlık ve mekanik ventilatör desteği veya uyumsuzluğu nedeni genel anestezi sıklıkla tercih edilir. Pnömooperitonyum ve hasta pozisyonunun respiratuar dinamiklere etkilerinden dolayı, PEEP ile normokapnik bir ventilasyon stratejisi gözetilmektedir. Bu nedenle mekanik

ventilatör kullanımı çoğu hastada gerekli olmaktadır. Düşük insüflasyon basıncı ve Trendelenburg pozisyonun minimal olduğu durumlarda laringeal maske, endotrakeal entübasyona tercih edilebilir.

ASA tarafından genel anestezi için uygulanacak standart monitörizasyona ek olarak, invaziv veya noninvaziv ek monitörizasyon seçimleri hastanın mevcut ek hastalıklarına göre seçilmelidir. Anestezi indüksiyonunda aslında herhangi iyi bir anestezi indüksiyon yöntemi tercih edilebilir, ancak antiemetik özelliği olan propofol laparoskopi sonrası bulantılar açısından iyi bir tercih olabilmektedir (60).

Nöromusküler relaksasyon artmış gaz insüflasyon basınçlarından kaçınmak için çoğunlukla gerekmektedir. Bu durum idame anesteziye bilinç kaybı oluşturacak inhalasyon anesteziği ihtiyacı doğurmaktadır. Azot protoksit postoperatif bulantı ve kusmayı artırması ve bağırsağa diffüze olmasından dolayı tercih edilmez. Postoperatif bulantı ve kusma riski yüksek öngörülüyor ise, total intravenöz anestezi, anestezi idamesinde kullanılabilir (62).

İnsizyon öncesi hastaya bazen ekstrem pozisyonların verilmesi ve ameliyat süresinin uzamasından ötürü oluşabilecek sinir hasarından kaçınmak için, ulnar ve common peroneal sinirler yeterince desteklenmelidir. Brakial plexus hasarından kaçınmak için kolların uygun pozisyonunda olduğundan emin olunmalı ve omuzlar desteklenmelidir. Hastanın ameliyat masasına tespit edilmesi için kullanılan emniyet kemerinin takılıp takılmadığı kontrol edilmelidir. İntraoperatif pozisyon değişikliği icap ederse, Trendelenburg veya ters Trendelenburga geçişin yavaşça yapılmasına itina gösterilmelir. Aksi takdirde hemodinamik değişimlerin yönetiminde aksamalar, endotrakeal tüpün yerinde değişim söz konusu olabilir. Laparoskopik işlemlerde postoperatif bulantı ve kusma çok görüldüğünden dolayı, anestezi sonlandırılmadan önce hastaya antiemetik ilaç verilmesi uygun olacaktır (62).

Laparoskopik işlemlerden sonra hissedilen ağrı laparotomilere oranla çok daha azdır, ancak pnömoperitonyum sonrası abdominal kavitedeki gaz kalıntısı ile CO₂ insüflasyonu diyafragmayı irrite eder ve bu durum da omuzda yansıyan ağrıya neden olabilmektedir (61). Ayrıca operasyonda kullanılan aletlerin batına giriş bölgelerinde de ağrı söz konusudur. Bu bölgelere uygulanacak lokal anestezi ajanları ağrının giderilmesinde faydalıdır. Nonsteroid anti-inflamatuar ajanlarla beraber kullanılan lokal anestezi infiltrasyonu, narkotik kullanım miktarını da azaltır. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç tercih edilmeden öncesinde cerrahi ekiple iletişime geçilmeli ve bu

ilaçların antiplatelet etkisinin beklenmeyen bir kanama riski doğurup doğurmayacağı öğrenilmelidir (62).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Diyabet Tanımı ve Epidemiyoloji

Diyabet, insülin kullanımı veya insülinin etki etmesinde azalma nedeni ile ortaya çıkan, hiperglisemi ve glikozüri ile karakterize, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir bozukluktur.

Diyabet, dünyada en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8.sırada yer almaktadır.

Diyabet, prevalansı ülkeden ülkeye değişmekte olup Türkiye’de %7,4 olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2020 verilerine göre, dünyada 422 milyon diyabet hastası mevcuttur. Diyabetin komplikasyonları nedeni ile yılda 1,5 milyon insan ölmektedir. Ancak ölüm sebebi olarak kayıtlara, inme, kalp yetmezliği gibi tanıların girilmesi sonucu ölümler diyabet dışı ölümler olarak kaydedildiği için, esas ölüm sayısının çok daha fazla olduğu düşünülmektedir (63,64).

2.2.2. Diyabet Semptomları

Poliüri, noktüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu diyabetin sık görülen klasik semptomlarıdır. Açıklanamayan kilo kaybı, bulanık görme, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, inatçı enfeksiyonlar, kaşıntı klasik semptomlara oranla daha az görülen semptomlardır.

2.2.3. Diyabet Sınıflaması

Diyabet sınıflandırılmasında tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 klinik form yer almakta olup; bunlardan ilk üçü primer, diğerleri de sekonder diyabet formları olarak adlandırılmaktadır. Bu sınıflama Amerikan Diyabet Topluluğu (American Diabetes Association, ADA) tarafından yapılmış olup, genel kabul gören sınıflamadır.

a. Tip 1 diyabet: Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan otoimmün veya non-otoimmün β -hücre yıkımı söz konusudur. Tüm diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturur.

b. Tip 2 diyabet: İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma tip 2 diyabetin ana mekanizmalarıdır. İnsülin direncinde hücre reseptör defektinden dolayı insülinin hücre içine alınmasında problem vardır ve glukoz hücre içinde enerji kaynağı olarak

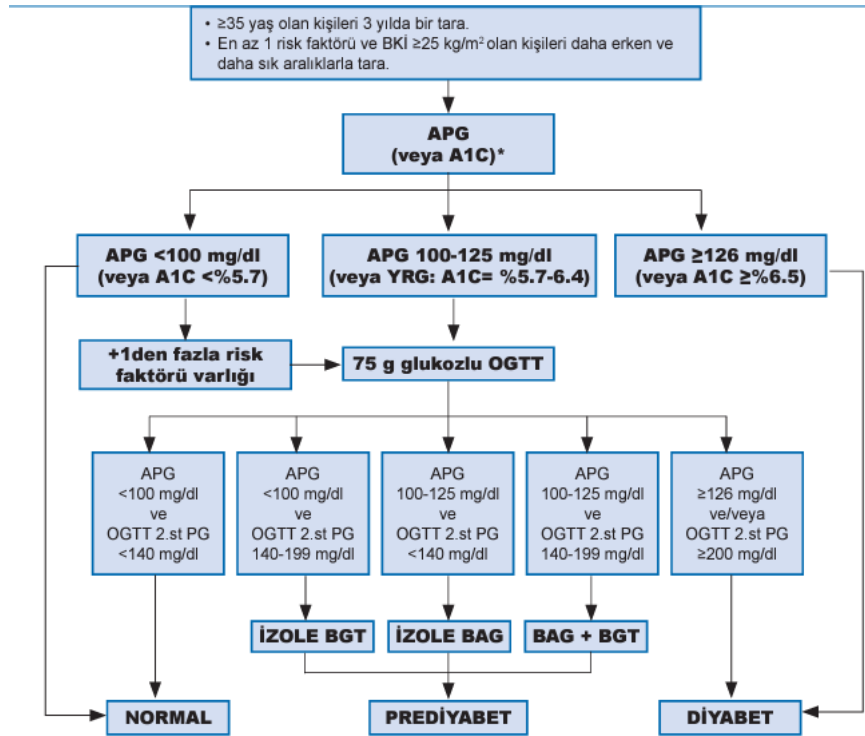
kullanılamaz. Aynı zamanda periferik dokularda insülin etkisinin yetersiz olduğu görülür. Pankreasın ürettiği insülin, kandaki glukoz oranına yetersiz gelmektedir. Ayrıca inkretin hormon yetersizliğinin de etiyopatogenizinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (65). İnkretinler, gastrointestinal sistemde bulunan bazı özel hücrelerden salgılanmakta olup, insülin salgılanmasını uyarmaktadır.

c. Gestasyonel diyabet: Gebelik öncesinde diyabet teşhisi bulunmayan kişilerde, gebelik sürecince 2. Veya 3. Trimesterde ortaya çıkan diyabettir.

d. Spesifik diyabet tipleri: İnsülinin etkisindeki defektler veya β -hücre fonksiyonlarının genetik defektiyle oluşan formlar, endokrinopatiler ile beraber olan formlar, immün aracılı formlar, pankreas ekzokrin doku hastalıklarına ilişkin diyabet ve ilaç veya kimyasallarla uyarılan diyabet ve genetik sendromlar ile beraber görülen formlar, sekonder diyabet grubunu oluşturan diyabet formlarıdır (65).

2.2.4. Diyabet Tanısı

Tip 1 diyabet için rutin bir tarama testi olmayıp semptom ve şüphe varlığında açlık plazma glukozu (APG) bakılabilir. Tip 2 diyabet için tanı ve tarama algoritması Şekil 1’ de belirtilmiştir.



Şekil 1 Erişkinlerde tip 2 diyabet tanı ve tarama algoritması

Hipergliseminin bariz semptomları olmadığı sürece diyabet tanısının doğrulanması için, yapılan testin veya başka bir testin tekrar yapılarak iki kez anormal sonuç elde edilmesi gerekir. Eğer başlangıçta iki test yapıldı ve bu testlerin sonuçları birbirini ile çelişiyor ise, eşik değerin üzerinde sonucun ait olduğu test tekrarlanmalı ve sonucun diyagnostik aralıkta olması durumunda diyabet tanısı konulmalıdır. Eğer yapılan ölçümlerin sonucu eşik değere çok yakınsa, kişilere semptomlar ve bulgular hakkında bilgiler verilir. 3-6 ay içerisinde testlerin tekrar edilmesi gerekir.

Uzun süre diyabet tanı testi olarak kullanılmayan hemoglobin A1c (HbA1c), 2011 yılından itibaren diyabet teşhisinde kullanılmaktadır. HbA1c değerinin %6,5(48 mmol/mol) veya bu değerden fazla olması diyabet için tanı koydurur (65).

Geçmişte 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' şeklinde anılan bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) günümüzde prediyabet olarak adlandırılmaktadır. Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek fakat diyabet tanı kriterlerine uygun değilse bu durum prediyabet olarak adlandırılır.

2.2.5. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut komplikasyonlar; diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi olup hayatı tehdit edici durumlardır. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler olarak iki grupta incelenir. Mikrovasküler komplikasyonlar; nöropati, nefropati ve retinopati olarak sınıflandırılmakta iken, makrovasküler komplikasyonlar; periferik arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık olarak sınıflandırılır.

2.2.6. Diyabetik Hastalarda Anestezi Yönetimi

Preoperatif Dönem

Diyabet, ateroskleroz başta olmak üzere pek çok vasküler ve nöropatik değişikliğe neden olmasından dolayı, diyabetik hastalarda perioperatif dönemde kardiyovasküler problem görülme sıklığı fazladır. Diyabetik hastaların perioperatif morbiditesi önceden mevcut olan uç-organ hasarına bağlıdır. Hastaların çoğu bu hasarlardan habersiz olabilmektedir. Bu nedenle preoperatif değerlendirme esnasında

hasta serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, periferik nöropati semptomları açısından dikkatle sorgulanmalı ve muayene edilmelidir (66).

Kronik hiperglisemi, doku proteinlerinin glikozilasyonuna ve eklem hareket kısıtlılığına neden olabilmektedir. Zor entübasyon ihtimali olduğu için hastalarda servikal vertebra hareketlerine bakılmalı, temporomandibular eklem değerlendirilmelidir (66).

Diyabetik hastalarda preoperatif çekilen EKG’de, ST segment ve T dalgası anormallikleri sıklıkla gözlenir. Hastanın hikayesinde olmasa bile öncesinde geçirilmiş bir miyokard infarktüsü veya sessiz iskemi bulguları EKG’de gözlenebilir. Bu hasta grubunda kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği sıklıkla bulunduğundan dolayı, preoperatif çekilen akciğer grafisinde pulmoner vasküler konjesyon, kalp büyümesi veya plevral effüzyona dair görünümeler olabilir (66).

Hipertansiyonu olan diyabetik hastaların yarısında diyabetik otonom nöropati bulunur. Otonom sinir sistemindeki disfonksiyon kardiyovasküler sistem ve diğer organ sistemlerini etkilemektedir. Bulguları; istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, egzersiz intoleransı ve gastroparezistir. Preoperatif dönemde elde edilen bulgulardan ve semptomlardan şüphelenildiğinde valsalva manevrası, postural tansiyon ölçümü ve EKG’de R-R değişikliklerinin gösterilmesi yardımcı olabilir. Diyabetik otonomik nöropati, kalbin, intravasküler hacim değişikliklerini kompanse etmesini azaltır, bu durum neticesinde anestezi indüksiyonu sonrası hipotansiyon, hatta ani kardiyak ölüm gibi hemodinamik instabiliteler gelişebilir (66). Gastroparezi ise uzamış mide transit süresi ve yüksek aspirasyon riskini beraberinde getirir.

Diyabetik nefropatiye bağlı böbrek disfonksiyonu mevcut olabilir. Preoperatif dönemde glomerüler filtrasyon hızının ölçümü ve böbrek fonksiyon testlerinin yapılması olası böbrek patolojilerini tespit etmek açısından faydalı olacaktır (66).

İmmün sistem baskılanması söz konusu olduğu için tüm hastalarda olduğu gibi diyabetik hastalarda da asepsi kurallarına dikkat edilmelidir (66).

Cerrahi öncesi açlık süresinin uzaması, operasyondan önce alınan uzun etkili insülin veya sülfonilüre gibi oral antidiyabetik ilaçlar, perioperatif dönemde hipoglisemi riski doğurur. Cerrahi stresin, kontr-regülatuar hormon yapımını uyarması nedeni ile insülin salgılanması ve insülin duyarlılığında azalma olur. Bu durum da hiperglisemi ve ketoza yol açabilmektedir (65).

Preoperatif bakılan HbA1c değerinin %8,5'un altında olması önerilir. Bu değerin üzerinde olması durumunda elektif cerrahilerin ertelenmesi düşünölebilir. Cerrahinin geciktirilemediği veya kısıtlı zamanda yapılması gereken cerrahi işlemler söz konusu ise perioperatif glukoz kontrolüne dikkat edilmelidir (65). Kan şekerı >250 mg/dl olan hastalarda elektif cerrahilerin ertelenmesi gerekir (65). Ameliyat zamanı mümkünse sabah saatleri olmalıdır.

Tip 2 diyabetli hasta; insölin kullanmıyor ise minör cerrahi işlemler için geçerli olmak üzere, operasyon günü iki saatte bir kan şekerı ölçümü yapılması, operasyon esnasında dekstroz içeren sıvıdan kaçınmak ve işlem sonrası ilk öğünden itibaren hastanın rutin kullandığı ilaçlarını vermek uygun olacaktır. Majör cerrahi işlemlerde, oral antidiyabetikler ve glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) içeren ilaçlar operasyon sabahı kesilir, kan şekerı düzeyleri kontrol edilerek gereken durumlarda insölin ile müdahale edilir. Operasyondan birkaç gün öncesinde sülfonilüre grubu ilaçlar uzun etkili olduğundan ve hipoglisemi riski doğuracağından dolayı, bu ilaçların yerine kısa etkili ajanlara geçiş düşünölebilir. Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT2-İ) içeren ilaçların operasyondan 1-3 gün önce, metformin içeren ilaçların 1 gün önce kesilmesi önerilir. Operasyon acil yapılacaksa ilaçlar hemen kesilir. Operasyon sonrası 1-2 gün içinde taburculuk planlanıyor, hasta oral alabiliyorsa, kontrast verilmesi planlanmıyorsa, akut böbrek yetmezliği gerçekteşmedi ise ilaçlara operasyondan sonraki ilk öğünde başlanabilir. Diyabet kontrol altında değilse preoperatif dönemde insölin ile kan şekerı regölasyonu sağlanmalıdır.

Eğer hasta tip 1 diyabet veya insölin kullanan tip 2 diyabet ise, minör işlemlerde eğer sadece kahvaltı atlanacak kadar kısa bir işlemse sabah alınan kısa etkili insölinin atlanması yeterlidir. Plazma glukozu >200 mg/dl ise normalde aldığı sabah dozunun yarısı subkutan olarak verilebilir. İşlem uzun sürecektir bir minör işlem ise sabah kısa etkili insölin dozu atlanır. Orta ve uzun etkili insölinin bir gece önceki dozunun %50-80'i verilebilir. Majör cerrahi işlem planlanmış ise, işlemde önceki gece, orta ve uzun etkili insölin normalde kullanılan dozun %50-80 oranına düşölerek verilir. Hasta genellikle sabah aç bırakılır ve bu sırada sürekli glukoz ile insölin infüzyonu başlatılmalıdır. Postoperatif oral alım sağlanıncaya kadar infüzyona devam edilmesi gerekmektedir. Oral alım yeterli olunca kısa etki insölin tekrar başlanabilir. Bu süreç boyunca kan şekerı takibi yapılmalı ve infüzyon bir günden uzun sürecektir potasyum ve sodyum değerleri kontrol

edilmelidir (65). Glukoz ve insülin ayrı yollardan infüzyon olarak verilebilir veya glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu şeklinde tercih edilebilir (66).

İntraoperatif Dönem

Acil ameliyatlarda zaman kaybedilmeden yapılmalı, perioperatif kan şekeri yakın takip edilmeli ve kontrol altında tutulmalıdır. Kan şekeri hedefinin perioperatif dönem boyu 100-180 mg/dl arasında tutulması önerilir. Kan şekeri takipleri boyunca hipoglisemiye yatkın olduğu görülen hastalarda, kan şekeri 120-180 mg/dl arasında tutulabilir (66).

Seçilen anestezi tipi de ameliyat sırasında hiperglisemi yanıtını etkiler. Genel anestezi katekolamin, glukagon ve kortizol seviyelerinde artışa neden olmasından dolayı nöroaksiyel anesteziye kıyasla hiperglisemi riskini artırır. Rejyonal anestezinin, entübasyon esnasındaki hemodinamik değişimlerden kaçınmak ve hastanın postoperatif dönemde yeme alışkanlıklarına hızlı dönmesi gibi bir takım potansiyel avantajları söz konusu olabilir. Ancak sempatik aktivasyonun oluşması ve cerrahi strese katabolik yanıtı baskılaması nedeni ile otonomik nöropati mevcut hastalarda ciddi hipotansif atak gibi hemodinamik instabilitelere neden olabilir. Diyabet hastaları, diyabetin immün sistem üzerine olumsuz etkileri nedeni ile santral nöroaksiyel blok sonrası epidural apse oluşumuna daha yatkındır. Periferik blok sonrası nöropati gelişme riski diyabet hastalarında artmıştır (67).

Kardiyovasküler otonom nöropatiye sahip hasta grubunda, genel anestezi verilmesi sonucunda hemodinamik instabiliteler görülebilmektedir. Anestezi otonomik denge üzerine olumsuz etkiye sahiptir ve kendi başına da perioperatif hemodinamik instabilite oluşturabilir. Otonom nöropatisi olan diyabet hastalarında bu etki daha fazla olabilmektedir. Bu hastalara operasyon süresi boyunca yakın EKG, kan basıncı ve kalp hızı takibi yapılması önemlidir (68).

Postoperatif Dönem

Bu dönemde kan şekeri ve vital parametrelerin yakından takip edilmesi gerekir. Travma, cerrahi ve psikolojik stres, nöroendokrin sistemin genel olarak aktivasyonunu tetikler. Katekolamin, glukagon, vazopressin ve kortizol seviyelerinde artış, hipertansiyon, taşikardi, sıvı tutulması ve strese bağlı hiperglisemi ile sonuçlanır (62).

2.2.7. Diyabetik Otonom Nöropati

Diyabetik otonom nöropati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet duysal, motor ve otonom sinir liflerini etkiler. Birçok organ ve sistem nöropatilerden etkilenmektedir. Gastroparezi, diyabetik diyare, erektil disfonksiyon, diyabetik sistopati ve kardiyak otonom nöropati sık karşılaşılan nöropatilerdir.

Kardiyak otonom nöropati, diyabet hastaları arasında morbidite ve mortaliteye sebep olan ve sık görülen nöropatilerdendir. Parasempatik ve sempatik sinir sistemine ait sinir lifleri, kalbin innervasyonunda ciddi öneme sahip olup, kan basıncı, kalp hızı ve kalp kası kontraktilesinden sorumludurlar. Kardiyak otonom nöropati yeni tanı almış diyabet hastalarında mevcut olabilmekle beraber yaş, diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrol neticesinde sıklığı artabilir (67,68).

Anestezi perioperatif dönemde otonomik fonksiyonlar üzerinde bariz etkiler yapar, anestezi ile kardiyak otonom nöropati birlikteliğinde ise bu durum ciddi hemodinamik instabilite ile sonuçlanabilir. Perioperatif ve postoperatif dönemde miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, atriyal ve ventriküler fibrilasyon, anjina ve ani ölüm gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu yüzden preoperatif dönemde hastadan alınan hikâye ve yapılan fizik muayene, perioperatif ve postoperatif dönemde olabilecek komplikasyonları öngörmek ve yönetmek açısından çok faydalı olabilir (68,69). Preoperatif dönemde hastalarda bulunan egzersiz intoleransı, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon ve EKG’de QT uzaması gibi bulgular kardiyak otonom nöropati açısından ipucu verebilir.

Egzersiz intoleransı: Kardiyak otonom nöropati sonucu oluşan disfonksiyon kardiyovasküler sistemin egzersize yanıtını etkiler. Kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak kontraktilitede yeterli değişim gerçekleşemez. Diyastol sonu volümde azalma, ejeksiyon fraksiyonun azalması ve sistolik fonksiyon bozukluğu gerçekleşmesinden dolayı egzersiz tolere edilemez (70-72).

İstirahat taşikardisi: İstirahat taşikardisi ve sabit kalp atım hızı kardiyak otonom nöropatinin geç dönem bulgularındandır ve vagal fonksiyon bozukluğunu gösterir. Egzersiz, uyku veya stres ile kalp atım hızının değişmemesi tam kardiyak denervasyonu gösterir (71,72).

Ortostatik hipotansiyon: Yatar pozisyonundan ayağa kalkma esnasında, sistolik kan basında 30 mmHg’ den fazla, diyastolik kan basıncında 10 mmHg’ den fazla düşme olması ortostatik hipotansiyon olarak adlandırılır. Ayağa kalkma esnasında

baroreseptörlerin başlattığı mekanizma ile periferik vasküler dirençte ve kalp hızında artış olması beklenir. Kardiyak otonom nöropatisi olan diyabet hastalarında bu artış yeterince oluşmaz ve ortostatik hipotansiyon gelişir. Halsizlik, baş dönmesi veya senkop gibi semptomlar söz konusu olabilmektedir (70,71).

Ortostatik taşikardi-bradikardi: Baroreseptörlerde oluşan fonksiyon bozukluğu sonucu, yatar pozisyonundan dik bir pozisyona geçilmesi sırasında kan basıncında gerçekleşmesi gereken düşme yaşanmayabilir. Bu durum sonucu taşikardi veya bradikardi gelişebilir ve beraberinde baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, ağız çevresinde uyuşma gibi semptomlar getirebilir (70).

Sessiz/Ağrısız Miyokard İskemisi: Diyabetik hastalarda iskemi sonucu oluşan ağrının yeterince hissedilememesinden dolayı, iskemi ve enfarktüs geç fark edilebilir. Bu nedenle tedavide gecikmeler olabilmektedir. Kardiyak otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda, olmayanlara oranla, sessiz miyokard iskemisi geçirme sıklığı arasında anlamlı farklılıklar söz konusudur. Kardiyak otonom nöropati ile miyokard enfarktüsü kalp yetmezliği, ventriküler taşikardi ve anjina pectoris gibi kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (70).

Diyabetik Kardiyak Otonom Nöropatide EKG Değişiklikleri

EKG’de, R dalgası amplitüd artışı, QT intervalinin genişlemesi, sistolik kan basıncı değişkenliği ve kalp hızı değişkenliğinin azalması diyabetli hastalarda kardiyak otonom nöropati açısından yol gösterici olabilir (73,74).

2.3. QT İNTERVALİ, DÜZELTİLMİŞ QT İNTERVALİ(QT_c), QT DİSPERSİYONU(QT_d) VE DÜZELTİLMİŞ QT DİSPERSİYONU (QT_{cd})

Elektrokardiyografi üzerinde, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süre, QT intervali olarak adlandırılmaktadır. Ventriküler aksiyon potansiyelinin depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarının toplam süresini ifade eder. Yaş, cinsiyet ve kalp hızı faktörlerine göre değişkenlik göstermektedir. Kalp hızı ve QT mesafesi arasında ters orantı bulunmaktadır. Kalp hızı arttıkça QT mesafesi kısalır. Kalp hızına göre düzeltilme yapıldıktan sonraki değer, düzeltilmiş QT intervali veya QT_c (QT corrected) olarak adlandırılır. Bu hesaplama için birçok formüller beraber Bazzet

formülü geliştirilmiştir. $QT = QT / \sqrt{RR}$ aralığı (saniye olarak) şeklinde matematiksel olarak ifade edilir.

QT dispersiyonu (QTd) ise, EKG'deki QT aralığının derivasyonlar arası değişkenliğini ifade eder. En uzun ölçülen QT aralığı süresinden, en kısa ölçülen QT aralığı süresinin çıkarılması ile hesaplanır. QTc dispersiyonu (QTcd) da benzer şekilde, en uzun ve en kısa ölçülen QTc değerleri arasındaki farktır. QTd repolarizasyonu ve miyokardın çeşitli bölgelerindeki repolarizasyonun heterojenitesini ifade etmektedir. QT değerlerindeki homojen olmayın dağılımın, miyokardın elektriksel iletim sisteminin de homojen dağılım göstermediğini ifade etmesinden dolayı, QTd' deki artışlar ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümün yaklaşık göstergesidir (78).

QT süresinin normal değerler dışında olması bazı hastalıklar ve patolojik durumları göstermesi açısından oldukça değerlidir. QT uzaması, bazı elektrolit dengesizliklerinde, antiaritmik ilaç kullanımında serebrovasküler olaylarda ve çeşitli kalp hastalıklarında görülmektedir. İskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, akut kor-pulmonale, mitral kapak prolapsusu gibi durumlarda QT uzaması görülmektedir.

Sağlıklı bireylerde QTc değeri 420–440 msn arasında ölçülmektedir. İlaç tedavisi almayan hastalarda bu değerler temel alınarak 420 ms'nin altındaki QTc değerleri normal, 420–440 msn arasındaki değerler sınırda, 440 msn üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. Uzun QT sendromu mevcut hastalarda %12 oranında istisna olup, QTc değerlerinin 420-440 msn arasında olduğu tespit edilmiştir (76).

QTc aralığının 440 msn üzerinde olmasının, kalbin otonom sinir sistemi tarafından yönetilen kısmında bir problem olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (77). Bu uzama, ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürerek ventriküler aritmilere neden olabilmektedir.

QT uzamasının neden olan temel mekanizma, repolarizasyondan sorumlu olan akımların yokluğu veya kesintiye uğraması olup, QT aralığının uzun veya kısa olmasını başlıca ventriküler K⁺ akımı kontrol etmektedir. Bu akımın hızlı komponentinin bazı ilaçlarla bloke edilmesi, Torsade de Pointes tipinde olan polimorfik ventriküler taşikardilerin başlıca sebebi olarak gösterilmektedir.

QT uzamasının önemli sebeplerinden biri de kullanılan ilaçlar olup, bu duruma neden bazı ilaçlar aşağıdaki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Antiarritmik ilaçlar Sınıf IA Antiarritmikler: Prokainamid kinidin, disopiramid, Sınıf III Antiarritmikler: Amiodaron, sotalol, butilid, almokalant, defotilid Sınıf IV Antiarritmikler: Bepridil
Antihipertansif ilaçlar Nikardipin, isradipin,
Antibiyotikler Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, grepafloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukonazol, ketokonazol, klorokin, kinin, halofantrin
Antiviral ilaçlar Foskarnet
Antineoplastik ilaçlar Tamoksifen, arsenik trioksit
Antihistaminikler Terfenadin, astemizol
Antidepresanlar Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimozi, imipramin, sertraline
Antimigren ilaçlar Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan
Nöroleptikler Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimozi, tioridazin, sertindo, risperidon, ziprasidon
Kolinergikler Sisaprid
Diğer ilaçlar Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon

Tablo 1 QT aralığını uzatan ilaçlar (79)

QT aralığında uzamaya neden olabilen diğer faktörler ise; kadın cinsiyet, AIDS, intrakraniyal kanama, arsenik ve organik fosfor zehirlenmesi, hipotermi, karbonmonoksit zehirlenmesi, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit ve diyabettir (9-10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Pnömooperitonyumun QT intervaline etkisinin diabetik ve nondiabetik hastalarda karşılaştırılması’ isimli tez çalışması, hastane etik kurul onayı (26.04.2023 gün ve 81-2023 sayılı karar) ve hasta izinleri alındıktan sonra, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğinde gerçekleştirildi.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği tarafından 26.04.2023-26.06.2023 tarihleri arasında, genel anestezi altında elektif olarak laparoskopik kolesistektomi planlanan 18–65 yaş arası ASA I-II-III, 48 hasta (Grup N=24 ve Grup ND n=24) üzerinde yapıldı. Çalışma prospektif, randomize, karşılaştırmalı olacak şekilde planlandı. Hastalar geliş sırasına göre seçildi. 24 diabetik ve 24 nondiabetik hasta çalışmaya dahil edildi.

Operasyonu planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek anemnezleri tekrar alındı ve çalışma kriterlerine uygunluğu anestezi fişinden kontrol edildi. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı, yaş, ağırlık, boy, beden kitle indeksi, ASA sınıfı, yandaş hastalıklar, aldıkları medikal tedavi, diabet süresi kaydedildi. Planlanan anestezi şekli olan genel anestezi ile bilgi verildi ve onamları alındı. Yatıştan itibaren kan şekeri takip çizelgeleri incelendi. Preoperatif dönemde çekilen elektrokardiyogramların normal olmasına dikkat edildi. ASA- I- II-III, $65 \leq$ yaş, erişkin, diabetik ve nondiabetik hastalar çalışmaya dahil edildi. Diabetik hasta grubunda; diabet tanısı almış, tedavi alan ve kan şekeri regülasyonu sağlanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Preoperatif dönemde çekilen EKG’de, QTc süresi 440 milisaniyenin üzerinde olan, ailede uzun QT sendromu öyküsü, EKG’de aritmi veya ileti bozukluğu bulguları, kalıcı pace-maker mevcut, QTc intervaline etkili ilaç kullanımı, ciddi kalp yetmezliği, elektrolit bozukluğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer ve böbrek hastalığı, anemisi, kas-sinir hastalığı olan hastalar ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesinde tüm hastalara standart prosedür uygulandı. Hastaların tümünün operasyon öncesi açlık süresi 8 saatti. Hastalara anksiyeteyi gidermek amaçlı premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan hastaların, operasyondan 5 dakika önce ölçülen kan şekeri değerleri kaydedildi.

Çalışma kriterlerine uyan tüm hastalar operasyon odasına girdikten sonra el sırtından 20-gauge intravenöz kanül ile intravenöz damar yolu tatbik edildi. İlk saatte 10 ml/kg/h, devamında 5ml/kg/h olacak şekilde kristaloid infüzyonuna başlandı. Noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), kalp hızı ve elektrokardiyografiyi (EKG) içeren rutin standart anestezi monitörizasyonu Mindray Bene View T8 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., LTD, PR China) monitörü ile sağlandı. Kalp hızı monitörizasyonu beş lead elektrokardiogramı (DII ve V5 derivasyonları) ile görüntülendi. QTc değeri için Mindray Bene View T8 monitöründe, Bazzet Formülü seçildi. Hastaların, anestezi indüksiyonu öncesi, non-invaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, SpO₂, QT, QTc ve QTd değerleri kaydedildi.

Hastalara %100 oksijen ile 3 dakika preoksijenizasyon uygulandıktan sonra genel anestezi indüksiyonuna başlandı. Genel anestezi için tüm hastalara aynı ve standart anestezi protokolü uygulandı. 0,03-0,05 mg/kg midazolam (Dilemy 15 mg/3 ml im/iv enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti (5 ampul), Saba İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.), fentanil (talinat 0,5 mg/10ml '1 ampul', Vem İlaç San. ve Tic. Anonim Şirketi) 2-3 mcg/kg iv bolus, propofol (Propofol-pf %1 200 mg/20 ml I.V. enjeksiyonluk çözelti, polifarma) 2-2,5 mg/kg iv bolus, kas gevşemesi için 0,6 mg/kg rokuronyum (muscobloc 50mg/5ml İV enjeksiyonluk çözelti, Polifarma) iv bolus uygulandı. Yeterli kas gevşemesi için 2 dakika beklenildi. Entübasyon aşamasına geçilmeden noninvaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, SpO₂, QT, QTc ve QTd değerleri kaydedildi. Sonrasında hastalara endotrakeal entübasyon işlemi uygulandı. Tüm entübasyonlar deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından 30 saniyeden kısa sürede gerçekleştirildi. Yapılan genel anestezi ilaçları ve dozları kaydedildi. Anestezi idamesinde MAC değeri 1 olacak şekilde, inhalasyon anestezi ajanı sevofluran inhalasyon yoluyla verildi, remifentanil (Ultiva 2 mg IV infüzyonluk 15 Çözelti Hazırlamak için Liyofilize Toz Steril, VLD) 0.05-0.2 mcg/kg/dk doz aralığında olacak şekilde intravenöz yol ile sürekli infüzyon şeklinde uygulandı. Entübasyondan hemen sonra noninvaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, EtCO₂, SpO₂, QT, QTc ve QTd değerleri tekrar kaydedildi. Noninvaziv kan basıncı 5 dakika bir

ölçülerek kaydedildi. Sürekli monitörize edilen kalp hızı, solunum hızı, EtCO₂, SpO₂, QT, QTc, QTd değerleri ve pnömoperitonyum sonrası intraabdominal basınç değerleri 5 dakika aralıklar ile cerrahi bitimi ve ekstübasyon sonrası da dahil olacak şekilde kaydedildi. Pnömoperitonyum başlangıç ve bitiş, hastaya pozisyon verilme ve hastanın tekrar supin pozisyona alınma zamanları kaydedildi.

Vaka bitimine 30 dk kala 1 gr parasetamol (Parol 10mg/ml infüzyon için çözelti içeren flakon, Atabay Kimya) ve 100 mg tramadol (Contramal 100 mg/2 ml enjeksiyonluk çözelti, Mefar ilaç sanayi) iv olarak uygulandı. Cerrahi bitiminde idame anestezi ajanlar kapatıldı, sugammadex (Bridion 200 mg/ 2 ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon, Merck Sharp Dohme İlaç) 2mg/kg iv bolus yapılarak hasta dekürrarize edildi ve akabinde spontan solunumun yeterliliğine ve hastanın uyanıklık seviyesine göre ekstübasyon işlemi gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz Windows için SPSS yazılım paketi (Statistical Package for Social Sciences, version 22.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapılmıştır. Nicel değişkenler – yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), QT intervali ile ilgili süreler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ve/veya medyan (min-maks) olarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler-cinsiyet, ASA, istenmeyen olaylar- hasta sayıları ve yüzdeleri olarak değerlendirildi. Nicel değişkenler Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilerek, normal dağılım gösteren değişkenler Student t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalar tekrarlı ölçümler varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler χ^2 ve Fisher'in kesin testleri ile karşılaştırılarak; p <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Genel anestezi altında laparoskopik kolesistektomi uygulanan 69 hasta bu prospektif randomize çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakma kriterleri bulunan 14 ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplam 48 hasta randomize olarak grup D (n=24) ve grup ND (n=24) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, beden kitle indeksi (BKİ), bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). ASA fizyolojik skor I hasta sayısı grup ND’de anlamlı ölçüde daha fazlaydı ($p<0.001$). Yandaş hastalık olarak hipertansiyon diabetik grupta 6 hastada, nondiabetik grupta ise 4 hastada; KOAH ise nondiabetik grupta bir hastada vardı iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. HbA1c düzeylerinin grup D’de anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik ($p=0.001$), ancak bu fark klinik olarak belirgin değildi (Tablo 2).

Tablo 4.1. Demografik özellikler ve yandaş hastalıklar.

Hasta özellikleri	Grup D (N=24)	Grup ND (N=24)	P değeri
Yaş (yıl)	54 ± 9	50 ± 5	0.051 ^a
Cinsiyet E/K (n)	4 / 20	5 / 19	1.000 ^b
Ağırlık (kg)	72 ± 10	76 ± 16	0.310 ^a
Boy (cm)	160 ± 11	166 ± 8	0.540 ^a
BKİ (kg/m ²)	28, 58 ± 8,88	27,25 ± 3,89	0.506 ^a
ASA I/II (n)	0/24	16/8	<0.001 ^b
HbA1c (%)	5,83 ± 0,58	5,33 ± 0,34	=0.001
Yandaş hastalık (n)	6	5	0.731 ^c
Hipertansiyon	6	4	0.724 ^b
KOAH	0	1	1,000 ^b

Tablo 2 Demografik özellikler ve yandaş hastalıklar.

Veriler ortalama±s.s, hasta sayısı ve yüzde oran olarak verilmiştir. ^aStudent’s t-test, ^bFisher’s exact test ^cPearson ki-kare testi. E: erkek, K: kadın; ASA(American Society of Anesthesiologist) KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Her iki grupta da hastaların hiçbirisinde hemodinamik ve solunumsal herhangi bir istenmeyen olay (hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi, hipoksemi) gözlemlenmedi.

Elde ettiğimiz sonuçlar tüm ölçüm zamanlarında diabetik ve nondiabetik hastalar arasında hem QT değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermekteydi. Grup içi karşılaştırmalar gerçekleştirildiğinde, diabetik hastalarda QT değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre entübasyondan 5 dakika ve sonrasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı derecede daha uzun olduğunu bulduk. Nondiabetik hastalarda ise QT değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre pnömoperitonyum ve sonrasındaki ölçümlerde anlamlı olarak daha uzun olduğunu gözlemledik (Tablo 3).

Tablo 4.2. QT değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.

Ölçüm zamanı	Grup D (N=24)	Grup ND (N=24)	P₁	P₂	P₃
İndüksiyon öncesi	364 ± 32	365 ± 35	0. 874	-	-
İndüksiyon dan hemen sonra	365 ± 31	360 ± 33	0. 586	1.0 00	0.9 78
Entübasyon öncesi	371 ± 36	360 ± 39	0. 322	0.8 32	0.9 84
Entübasyon dan hemen sonra	377 ± 40	369 ± 35	0. 436	0.2 37	0.9 99
Entübasyon dan 5 dak. sonra	383 ± 39	377 ± 35	0. 582	0.0 32	0.5 07
Pnömoperit onyum öncesi	397 ± 33	384 ± 41	0. 257	<0.001	0.0 63
Pnömoperit onyum sonrası	401 ± 31	393 ± 47	0. 483	<0.001	0.002
Cerrahi bitimi	423 ± 35	411 ± 49	0. 311	<0.001	<0.001
Ekstübasyon sonrası	410 ± 43	400 ± 40	0. 404	<0.001	<0.001

Tablo 3 QT değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.

Veriler ortalama±s.s. olarak ve msan cinsinden verilmiştir. P₁ değeri gruplar arası karşılaştırma (student's t testi); P₂ değeri, grup içi karşılaştırma Grup D için (İki yönlü varyans analizi, Post HOC Dunnett testi indüksiyon öncesi ile karşılaştırma); P₃ değeri, grup içi karşılaştırma Grup ND için (İki yönlü varyans, Post HOC Dunnett testi indüksiyon öncesi ile karşılaştırma).

QTc değerleri bakımından tüm ölçüm zamanlarında diabetik ve nondiabetik hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulduk. Grup içi karşılaştırmalarda, diabetik hastalarda QTc değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre entübasyon öncesi ve sonrasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu bulduk. Nondiabetik hastalarda ise QTc değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre entübasyondan hemen sonra ve sonrasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı derecede daha uzun olduğunu gözlemledik (Tablo 4).

Tablo 4.3. QTc değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.

Ölçüm zamanı	Grup D (N=24)	Grup ND (N=24)	P ₁	P ₂	P ₃
İndüksiyon öncesi	420 ± 16	421 ± 16	0. 885	-	-
İndüksiyon dan hemen sonra	434 ± 26	430 ± 22	0. 595	0.1 24	0.1 05
Entübasyon öncesi	439 ± 31	432 ± 19	0. 309	0.0 09	0.0 33
Entübasyon dan hemen sonra	441 ± 24	435 ± 19	0. 350	0.0 04	0.0 02
Entübasyon dan 5 dak. sonra	445 ± 28	439 ± 24	0. 432	<0. 001	<0. 001
Pnömooperit onyum öncesi	444 ± 28	437 ± 22	0. 382	=0. 001	<0. 001
Pnömooperit onyum sonrası	450 ± 40	442 ± 27	0. 388	<0. 001	<0. 001
Cerrahi bitimi	446 ± 38	450 ± 25	0. 683	<0. 001	<0. 001
Ekstübasyon sonrası	458 ± 25	454 ± 26	0. 627	<0. 001	<0. 001

Tablo 4 QTc değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.

Veriler ortalama±s.s. olarak verilmiştir. QTc değeri msan olarak verilmiştir. P₁ değeri gruplar arası karşılaştırma (student's t testi); P₂ değeri, grup içi karşılaştırma Grup D için (İki yönlü varyans analizi, Post HOC Tukey testi indüksiyon öncesi ile karşılaştırma); P₃ değeri, grup içi karşılaştırma Grup ND için (İki yönlü varyansi, Post HOC Tukey testi indüksiyon öncesi ile karşılaştırma).

Bu çalışmada ne QT ne de QTc dispersiyonu bakımından diabetik ve nondiabetik hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Tablo 5).

Tablo 4.4. QT ve QTc dispersiyonunun gruplar arası karşılaştırılması.

Parametre	Grup SA (N=28)	Grup GA (N=28)	P
QTd	104 ± 33	100 ± 33	0.648 ^a
QTcd	63 ± 34	54 ± 28	0.439 ^a

Tablo 5 QT ve QTc dispersiyonunun gruplar arası karşılaştırılması.

Veriler ortalama±s.s. olarak ve msan cinsinden verilmiştir. ^a Student's t testi.

5. TARTIŞMA

Genel anestezi alan hastaların kardiyovasküler sistemi; anestezi indüksiyonu, laringoskopi, trakeal entübasyon gibi durumların sonucunda, hemodinamik parametrelerin değişimiyle, stres ve kardiyak otonomik sistemde dalgalanmalara maruz kalmaktadır. Anestezi indüksiyonu neticesinde oluşan hipotansiyon veya laringoskopi ile endotrakeal entübasyon esnasında oluşan hipertansiyon yanıtı sağlıklı bireylerde bile belirgin, yapısal veya edinsel kalp hastalığı olan hasta grubunda bu dalgalanmalar daha bariz olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde indüksiyon neticesinde sistemik arteriyel kan basıncında %20-30 düşme; entübasyon esnasında da 20-30 mmHg artma görülür. Fakat bu durum kalp hastalığı olanlarda genellikle daha barizdir. Bu hemodinamik dalgalanmalar, sempatik sistemin aktivasyonu veya azalmış vagal tonus gibi mekanizmaların aktivasyonu ile oluşmaktadır. Kardiyovasküler sistemin hemodinamik dalgalanmalara verdiği yanıt çeşitli aritmiler ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir. Ayrıca laparoskopik cerrahinin kendisi de kardiyovasküler sistemde stres yanıtı oluşturabilmektedir. Laparoskopik cerrahi esnasında; verilen genel anestezinin sonucu oluşabilecek hemodinamik dalgalanmalara ek olarak, pnömoperitonyum, pozisyon ve CO₂ insüflasyonu ile oluşan intraabdominal basınç artışı gibi olayların getirisi olarak da kardiyovasküler sistemde stres yanıtı oluşabilmektedir. Bu çalışmamızda laparoskopik kolesistektomilerde pnömoperitonyumun neden olabileceği hemodinamik ve elektrofizyolojik değişiklikleri, QT, QTc ve QTd değerleri üzerinden değerlendirilerek diabetik ve nondiabetik hasta gruplarını kıyaslamayı hedefledik.

Diabetli hasta gruplarında görülen kardiyovasküler otonom nöropati, diabetin sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Otonom nöropati beraberinde; hipertansiyon, postural hipotansiyon, iskemi, sessiz miyokard iskemisi, sol ventrikül disfonksiyonu, kardiyak sempatik veya parasempatik sistemde innervasyon dengesizlikleri, QT intervalinde uzama ve bu durumlarla ilişki aritmiler ile ani kardiyak ölümü getirebilmektedir. Otonom nöropatinin ilerlemesi, kardiyak sempatik denervasyona ve dolayısıyla mortalite ve morbiditede artışa yol açar. Diabetik otonom

nöropati; QT değışikliklerinin yanı sıra, diabetin ve nöropatinin neden olduğu diğerkardiyovasküler sorunlarla beraber, spontan veya stresle indüklenen taşikardi atakları, ventriküler ekstrasistoller, ileti bozuklukları, miyokard iskemisi gibi sorunlara neden olabilmektedir. Ayrıca diabetli hastalarda perioperatif dönemde görölme olasılığı yüksek olan hipoglisemi de QTc uzamasına yol açmaktadır. (80,81). Tüm bu nedenler, kardiyak otonom nöropatisi olan hasta grubundaki anestezi yönetimini özellikli kılmaktadır.

Burgos ve arkadaşları (82), kardiyak otonom nöropatisi olan diabetik hastalarda yaptıkları bir çalışmada, genel anestezi alan bu hastalarda kardiyovasküler dalgalanmaların daha fazla görüldüğünü, vazopressör ajan kullanma sıklığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Preoperatif dönemde tanı koymak amaçlı otonom fonksiyon testlerinin kullanılması ile operasyon esnasında kardiyak instabilite riski taşıyan hastaların belirlenilmesi gerektiğini çalışmalarında vurgulamışlardır. T

Takeshima ve arkadaşları (83) ile Knuttgen ve arkadaşlarının(84) yaptıkları çalışmalarda, otonom nöropatisi olan hastaları genel anestezi altında incelemişler, bu hastalarda kardiyovasküler instabilitenin olabileceğinin altını çizmişlerdir. Yapılan bir çalışmada kardiyak otonom nöropatisi olan hastalarda genel anestezi esnasında yaşanan kardiyovasküler instabilitenin, asistolü ile sonlanabileceği, kardiyak otonom nöropatinin QT değışiklikleri ile beraber görüldüğü vurgulanmış, preoperatif dönemde EKG’ de QT intervalinin değerlendirilmesinin özellikle altı çizilmiştir (85). Bizim çalışmamızda diabetik ve nondiabetik hasta gruplarında, hastaların hiçbirinde hemodinamik ve solunumsal herhangi bir istenmeyen olay (hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi, hipoksemi) gözlemedik. Buna karşın grup içi karşılaştırmada, diabetik hastalarda QT değerlerinin, indüksiyon öncesi değerlere göre entübasyondan 5 dakika ve sonrasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı derecede daha uzun olduğunu bulduk. Grup içi karşılaştırmalarda, diabetik hastalarda QTc değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre entübasyon öncesi ve sonrasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu bulduk. Kaydettiğimiz artmış QT ve QTc değerleri bu çalışmaları destekler nitelikteydi.

ASA I ve II hastalarda geçmişte yapılan iki çalışmada, QT uzaması yapan herhangi bir neden olmaksızın genel anestezi alan hastalarda yüksek aritmi oranı görülmüştür (90,91). Biz de bu araştırmalarla benzer şekilde, nondiabetik hasta grubunda QT değerlerinin, indüksiyon öncesi değerlere göre kıyaslandığında, pnömoperitonyum ve sonrasındaki ölçümlerde anlamlı olarak daha uzun olduğunu gözlemledik. Yine

nondiabetik hastalarda QTc değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre, entübasyondan hemen sonra ve sonrasında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı derecede daha uzun olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızda hasta özellikleri benzer olup ASA I ve II hastalardan oluşmuştu ve QT uzamasına yol açan herhangi bir durum olmadığı preoperatif dönemde teyit edilmişti.

Laparoskopik cerrahide hastada gelişecek kardiyovasküler yanıtlar birkaç etkene bağlıdır. Abdominal kaviteye gaz insüflasyonu ile oluşan intraabdominal basınç artışı hemodinamik instabiliteye neden olan etkenlerdendir. İntraabdominal basınç artışı ile başlayan nörohumoral aktivasyon ve akabinde salgılanan vazopressin gibi hormonlar ile basınç artışı ile abdominal aortaya uygulanan bası, renin-anjiyotensin-aldesteron sistemin aktivasyonuna neden olur. SVR' de bir miktar artma gözlemlenir. Ayrıca direkt mekanik etki ve SVR' de artma sonucu venöz dönüşte azalma gözlemlenebilmektedir. Kardiyak outputun azalması ve kan basıncında azalma laparoskopik cerrahilerde görülen hemodinamik instabilitelerdendir. Ters Trendelenburg pozisyonu da venöz dönüşün azalmasını tetikleyebilmektedir. Ayrıca CO₂ gazının insüflasyonu ile hiperkarbi ve sempatik sistem aktivasyonu oluşabilmekte, bu da sekonder taşikardiye neden olabilmektedir. Hemodinamik değişimlere yol açabilen bir diğer mekanizma da peritonun gerilmesi sonucu oluşan vagal uyarının bradikardiyi tetiklemesi olabilmektedir (4,5,43). Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, laparoskopik cerrahi, sağlıklı bireylerde bile hemodinamik instabiliteye neden olmak için yeterli mekanizmalara sahipken, kalp hastalığı olan hasta grubunda bu hemodinamik dalgalanmalara yanıt çok daha fazla olacaktır.

Egawa ve arkadaşları(86) laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde QT ve QTd değerlerini yaşlı ve genç hasta gruplarında karşılaştırmış olup, her iki hasta grubunda da QT, QTc, QTd ve QTcd intervallerinde pnömoperitonyumun başlamasından itibaren artış gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda yaşlı hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup, 65 yaş üzeri hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda nondiabetik hastalarda QT değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre pnömoperitonyum ve sonrasında ölçümlerde anlamlı olarak daha uzun olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler Egawa ve arkadaşlarının elde ettiği veriler, ile aynı doğrultuda olup, pnömoperitonyum sonrası QT intervalinde uzama dikkat çekmiştir.

Dorsay ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi vakalarında yaptıkları çalışmada, 15 mmHg intraabdominal basınç altında ve 20 derece ters Trendelenburg

pozisyonunda, genel anestezi altındaki 14 hastanın hemodinamik parametrelerindeki değişim incelenmiştir (87). Çalışma sonunda kalp atımı ve ortalama arter basıncının arttığı, kardiyak indeks ve stroke volümün azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda her iki hasta grubunda hemodinamik bir instabilite görülmemiştir.

QT süresinde uzama görülmesi kardiyak fonksiyonlardaki değişimlere işaret ediyor olabilir. Joris ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma ise, elektif kolesistektomi planlanan sağlıklı 15 hastada, 14 mmHg basınç altında gerçekleştirilen pnömoperitonyumun hastalar üzerinde hemodinamik ve kardiyak etkilerini incelemiştir (88). Çalışma neticesinde SVR ve OAB değerlerindeki artış ve stroke volümdeki azalmayı anlamlı bulmuşlardır. Fakat, Cunningham ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, elektif laparoskopik kolesistektomi cerrahisi yapılan, 15 mmHg intraabdominal basınç altında ters Trendelenburg pozisyonunda 15 hasta, transözefageal ekokardiyografiyle takip edilmiş olup, herhangi bir hastada kardiyak debide azalma gözlemlenmemiştir (89).

Literatüre bakıldığında laparoskopik cerrahinin hemodinamik parametreler ile QT, QTc, QTd sürelerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Fakat diabetik ve non-diabetik hasta gruplarının kıyaslandığı çalışmaya rastlayamadık. Bu çalışmada ne QT ne de QTc dispersiyonu bakımından diabetik ve non-diabetik hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Fakat çalışmadaki grupları kıyasladığımızda diabetik hastalarda QTc, QT değerlerinin indüksiyon öncesi değerlere göre entübasyon öncesi ve sonrasındaki tüm ölçüm zamanlarında anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu bulduk. Bu verilerden yola çıkarak diabetik hastalardaki kardiyak otonom nöropatinin ve diabetin diğer komplikasyonlarının genel anestezi altında QT, QTc sürelerini etkilediğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Laparoskopik kolesistektomi cerrahi uygulanan diabetik ve nondiabetik hastalarda pnömoperitonyumun QT intervaline etkisini incelediğimiz bu çalışmamızda, diabetik hasta grubunda; QT ve QTc sürelerinde, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve pnömoperitonyum sonrası ölçümlerde artış tespit ettik. Nondiabetik hasta grubunda ise; QT değerinde, entübasyon ve pnömoperitonyum sonrası artış, QTc değerinde ise indüksiyon öncesi değerlerine oranla, indüksiyon sonrası her aşamada artış tespit ettik.

Laparoskopik cerrahi esnasında gaz insüflasyonu ile oluşturulan pnömoperitonyumun QT intervali üzerine etkisi aşıkârdır. Klinik pratiğimizde giderek artan bir hasta popülasyonu olan diabetik hastalarda, pnömoperitonyumun ve genel anestezinin yol açabileceği hemodinamik instabiliteleri öngörmek açısından QT ve QTc sürelerinin gelecekte daha fazla önem arz edeceği, non-invaziv, basit bir yöntem olması açısından belki de ileride indirekt belirteçlerden biri olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ott DE. Abdominal Compliance and Laparoscopy: A Review. 2019; Available from: www.SLS.org
2. Srivastava A, Niranjana A. Secrets of safe laparoscopic surgery: Anaesthetic and surgical considerations. *Journal of Minimal Access Surgery* 2010; 6: 91–94.
3. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. Gallbladder and the Extrahepatic Biliary System in: Schwartz's Principles of Surgery [Internet]. 11th ed. Pham, T; Hunter, J. McGraw Hill / Medical; 2019 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://accesssurgery.mhmedical.com/content.aspx?bookid=980§ionid=59610874>
4. Umar A, Mehta KS, Mehta N. Evaluation of Hemodynamic Changes Using Different Intra-Abdominal Pressures for Laparoscopic Cholecystectomy. *Indian Journal of Surgery* 2013; 75: 284–289.
5. Bajwa SJS, Kulshrestha A. Anaesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anaesthesia. *Journal of Minimal Access Surgery* 2016; 12: 4.
6. Bozbaş H, Özün B. QT ölçümünü nasıl yapalım? *Türk Aritmi, pacemaker ve elektrofizyoloji dergisi* 2005;3(1):63-8.
7. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit AB. Uzun QT sendromu, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:43-8,
8. Sonel A. *Kardiyoloji* .4. baskı. Ankara: Semih Ofset Ltd. Sti. 2003:131-83. 8.
9. Silay E. Desfluran ve Sevofluranın QT intervali ve QT dispersiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi).
10. Çelik SK, Sagcan A, Çevik A, Sen M, Büket S, Yüksel M. Koroner bypass uygulanan diyabetik hastalarda kalbin erken dönem elektriksel stabilitesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003;11:169-73.
11. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. The long QT syndrome and anesthesia. *Br J Anaesth* 2003;90(3):349–66.
12. Sawicki PT, Dahne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1996;39:77–81
13. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1978;57:1074–7
14. Wig J, Bali IM, Singh RG, Kataria RN, Khattri HN. Prolonged Q-T interval syndrome: Sudden cardiac arrest during anaesthesia. *Anaesthesia*. 1979;34:37–40.
15. Elming H, Brendorp B, Kober L, Sahebzadah N, Torp-Petersen C. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6:289–94.

16. Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsade de pointes: the clinical considerations. *Int J Cardiol.* 2004;96:1–6.
17. Pourmoghaddas A, Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem.* 2003;249:125–8.
18. Spaner SJ, Warnock GL. A brief history of endoscopy, laparoscopy, and laparoscopic surgery. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques - Part A* 1997; 7: 369–373.
19. Bouré L. General principles of laparoscopy. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 2005; 21: 227–249.
20. Sood J. Advancing frontiers in anaesthesiology with laparoscopy. *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 14308–14314.
21. F D, G B, H L. Coelioscopic cholecystectomy: experience with 2006 cases. *World J Surg*; 19. Epub ahead of print 1995. DOI: 10.1007/BF00295921.
22. Özgök, İ.Y. (Ed., 2008) *Ürolojik Laparoskopi El Kitabı*, Ankara, GATA Basımevi.
23. Avcı C., Kalaycı G. Videolaparoskopik kolesistektomi. *Genel Cerrahi. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi.* 2002;763-73.
24. Miyasaka Y, Nakamura M, Wakabayashi G. Pioneers in laparoscopic hepato-biliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jan 29];25(1):109–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963814/>
25. Traverso LW. Carl Langenbuch and the first cholecystectomy. *Am J Surg* [Internet]. 1976 [cited 2022 Feb 1];132(1):81–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/782269/>
26. Svanvik J, Litynski G. S. Highlights in the history of laparoscopy. Frankfurt/Main: Barbara Bernert Verlag, (360 pages). DM 249. ISBN 3-9804740-62. *European Journal of Surgery* [Internet]. 2003 Nov 27 [cited 2022 Feb 1];164(11):877–877. Available from: <https://academic.oup.com/ejs/article/164/11/877/6033772>
27. Litynski GS. Erich Mühe and the Rejection of Laparoscopic Cholecystectomy (1985): A Surgeon Ahead of His Time. *JSLS* [Internet]. 1998 [cited 2022 Feb 1];2(4):341. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1388305/>
28. Özman İ, Füzün M, Bora S, Saydam S. Laparoskopik kolesistektomide bir yıllık deneyimimiz. *ve Minimal İnvaziv Cerrahi.* 1994;1:192–5.
29. Stellato TA. History of laparoscopic surgery. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1992 [cited 2022 Feb 1];72(5):997–1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1388305/>
30. Teitelbaum E, Soper N. Cholelithiasis and Cholecystitis in: *Maingot's Abdominal Operations* [Internet]. 13th ed. Zinner M, Ashley S, Hines O, editors. McGraw Hill Medical; 2018 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://accesssurgery.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2546§ionid=205739566>
31. Agresta F, Campanile FC, Vettoretto N, Silecchia G, Bergamini C, Maida P, et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbeck's Archives of Surgery*

- [Internet]. 2015 May 26 [cited 2022 Feb 1];400(4):429–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-015-1300-4>
32. Hassler KR, Collins JT, Philip K, Jones MW. Laparoscopic Cholecystectomy. StatPearls [Internet]. 2021 Sep 28 [cited 2022 Feb 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448145/>
 33. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, et al. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 361–365.
 34. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: A review. *Journal of Clinical Anesthesia* 2006; 18: 67–78.
 35. Yu T, Cheng Y, Wang X, Tu B, Cheng N, Gong J, et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2022 Feb 1];2017(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009569.pub3/full>
 36. Ortenzi M, Montori G, Sartori A, et al. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgical Endoscopy*. Epub ahead of print April 18, 2022. DOI: 10.1007/S00464-022-09201-1.
 37. Özdemir-van Brunschot DMD, van Laarhoven KCJHM, Scheffer GJ, et al. What is the evidence for the use of low-pressure pneumoperitoneum? A systematic review. *Surgical Endoscopy* 2016; 30: 2049–2065. 57
 38. Patel SK, Bansal S, Puri A, et al. Correlation of Perioperative Atelectasis With Duration of Anesthesia, Pneumoperitoneum, and Length of Surgery in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.7759/cureus.24261.
 39. O’Leary E, Cunningham AJ, Hubbard K, Tormey W. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *British Journal of Anaesthesia*. 1996 May 1;76(5):640–4.
 40. Taşkın M, Zengin K. Laparoskopik cerrahinin tarihçesi. Alemdaroğlu K, Taşkın M, Apaydın BB (Editörler). *Laparoskopik cerrahi*. İstanbul: İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi; 1995.s.1-5.
 41. Kothari A, Baskaran D. Pressure-controlled Volume Guaranteed Mode Improves Respiratory Dynamics during Laparoscopic Cholecystectomy: A Comparison with Conventional Modes. *Anesthesia, Essays and Researches* 2018; 12: 206
 42. Alver FA, Laparoskopik cerrahi için anestezi. *Special Topics. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim*. 2008;1(1):39-52.
 43. -Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD. Cardiopulmonary physiology and pathophysiology as a consequence of laparoscopic surgery. *Chest*. 1996;110;(3):810-5.
 44. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. Vol. 13, *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009. p. 1009–16. 19.

45. Coşkun Polat, Sezgin Yılmaz GBDD, Yüksel Arıkan, Osman Nuri Dilek, Ozcan Gökçe. Laparoskopik Cerrahide Pnömooperitonun Sistemik Etkileri. End, Lap ve Minimal İnvaziv Cerrahi 2003; 10(1-2): 13-22. 2003;
46. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. Dig Surg 2004;21(2): 95- 105.
47. Rosenthal RJ, Friedman RL, Chidambaram A, et al. Effects of hyperventilation and hypoventilation on PaCO₂ and intracranial pressure during acute elevations of intraabdominal pressure with CO₂ pneumoperitoneum: large animal observations. J AmColl Surg. 1998;187(1):32-38.
48. Schöb OM, Allen DC, Benzel E, et al. A comparison of the pathophysiologic effects of carbon dioxide, nitrous oxide, and helium pneumoperitoneum on intracranial pressure. Am JSurg. 1996;172(3):248-253. 65
49. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, et al. Effects of increased intraabdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. J Trauma 1996;40(6): 936- 41.
50. Umamo GR, Delehay G, Noviello C, Papparella A. The “Dark Side” of Pneumoperitoneum and Laparoscopy. Minim Invasive Surg. 2021;2021:5564745.
51. Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP, et al. Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. Surg Endosc 2001;15:1315–1319.
52. Ozmen MM, Kessaf Aslar A, Besler HT, et al. Does splanchnic ischemia occur during laparoscopic cholecystectomy? Surg Endosc 2002;16:468–471.
53. Halliwell B. Oxygen radicals: A commonsense look at their nature and medical importance. Med Biol 1984; 62: 71-77.
54. Volkan B. Jinekolojik operasyonlarda anestezi. Temel anestezi (Editör: Yüksel K) Güneş Tıp Kitapevi. 2016, s:785- 795
55. Park EY, Kwon JY, Kim KJ. Carbon Dioxide Embolism during Laparoscopic Surgery. Yonsei Med J 2012; 53(3): 459-466
56. Joris J, Ledoux D, Honore P, lamy M: ventilatory effects of CO₂ insufflation during laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology (suppl 3) 1991; 75.121-125
57. Marco AJ, Yeo CJ. Rock : Anesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 1990;73:1268-1270 51
58. Cunningham AJ, Brul SJ: Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. Anesth 1993; 76: 1120-1123
59. Kayhan Z: Klinik Anestezi. İstanbul : Logos Yayıncılık,1997: 544-637Analg
60. Vaughan J, Nagendran M, Cooper J, et al. Anaesthetic regimens for day-procedure laparoscopic cholecystectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD009784.
61. Donatsky AM, Bjerrum F, Gogenur I. Surgical techniques to minimize shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. A systematic review. Surg Endosc. 2013;27(7):2275-2282.

62. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, et al. Klinik Anestezi Temelleri. Yıldız K, editor. Ankara; 2017.
63. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74. 61
64. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74
65. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2022, Sayfa 16-19
66. Butterworth JF, Mackey DC, Vasnick JD. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji-Endokrin hastalığı olanlarda anestezi. 5. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015 p.
67. Barker et al, Guidelines on peri-operative management of the surgical patient with diabetes, Anaesthesia. 2015; 70: 1427-1440
68. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a metaanalysis. Diabetes Care. 2003 ;6:1895–1901.
69. Kadoi Y. Perioperative considerations in diabetic patients. Curr Diabetes Rev. 2010;6:236–46.
70. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553-79.
71. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007;115:387-97.
72. Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. AANA Journal 2011;79:473-9.
73. VanHoose L, Sawers Y, Loganathan R, Vacek JL, Bittel LS, Novikova L, et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the zucker diabetic fatty rat. Cardiovascular Diabetology 2010;9:56.
74. Lin YD, Hsu KL, Wu ET, Tsai MS, Wang CH, Chang CY, et al. Autonomic neuropathy precedes cardiovascular dysfunction in rats with diabetes. Eur J Clin Invest 2008;38(9):607-14.
75. Schwartz, P. J., Moss, A. J., Vincent, G. M., & Crampton, R. S. (1993). Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. Circulation, 88(2), 782-784.
76. Allan, W. C., Timothy, K., Vincent, G. M., Palomaki, G. E., Neveux, L. M., & Haddow, J. E. (2001). Long QT syndrome in children: the value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. Journal of Medical Scre.
77. Yıldırım H, Adanır T, Atay A, Katircioglu K, Savacı S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. Eur J Anaesth. 2004;21(7):566–70.
78. Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of cardiovascular medicine. In: Antman EM, Braunwald E, editörs. Acute myocardial infarction. 5th edition. Philadelphia. 1997, W.B. Saunders Comp. pp:1184–1288.
79. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit BA. Uzun QT sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi; 2005;36:43–48

80. Pauli P, Hartl L, Marquardt C, Stalmann H, Strian F: Heartbeats and arrhythmia perception in diabetic autonomic neuropathy. *Psychol Med* 21(2):413-421, 1991.
81. Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leathard A, Newman C, Macdonald IA, Heller SR: Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia.
82. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP: Increased intraoperative cardiovascular morbidity and mortality in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 70(4):591-597, 1989.
83. Takeshima R, Dohi S, Hayasaki M, Naito H: Abnormal hemodynamic responses in patients with diabetic autonomic neuropathy during anesthesia and surgery. *Masui* 37(10):1249-1254, 1988.
84. Knüttgen D, Buttner-Belz U, Gernot A, Doehn M: Unstable blood pressure during anesthesia in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Anasth Intensivther Notfallmed* 25(4):256-262, 1990.
85. Usher S, Shaw A: Peri-operative asystole in a patient with diabetic autonomic neuropathy. *Anaesthesia* 54(11):1125, 1999.
86. Egawa H, Minami J, Fujii K, Hamaguchi S, Okuda Y, Kitajima T: QT interval and QT dispersion increase in the elderly during laparoscopic cholecystectomy: a preliminary study. *Can J Anaesth*. 2002;49:805-809.
87. Dorsay DA, Greene FL, Baysinger CL: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy monitored with transesophageal echocardiography. *Surgical Endoscopy* 1995 9:2 [Internet]. 1995 Feb [cited 2022 Apr 15];9(2):128-34. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00191952>
88. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* [Internet]. 1993 [cited 2022 Apr 15];76(5):1067-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8484509/>
89. Cunningham AJ, Turner J, Rosenbaum S, Rafferty T: Transoesophageal echocardiographic assessment of haemodynamic function during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth*. 1993 Jun;70(6):621-5.
90. Paris ST, Cafferkey M, Tarling M, Hancock P, Yate PM, Flynn PJ: Comparison of sevoflurane and halothane for outpatient dental anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 1997;79:280-4. 60
91. Mahla E, Rotman B, Rehak P, Atlee JL, Gombotz H, Berger J et al. Perioperative ventricular dysrhythmias in patients with structural heart disease undergoing noncardiac surgery. *Anesth Analg* 1998;86:16-21.



