

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1.ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: UZ. DR. SERDAR SAVACI

DESFLURAN VE
MİDAZOLAM ANESTEZİSİ ALTINDAKİ HASTALARDA
ENTÜBASYON ÖNCESİ LİDOKAİN KULLANIMININ
QTc İNTERVALİ VE QT DİSPERSİYONUNA ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NİLGÜN KAVRUT ÖZTÜRK

İZMİR - 2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO VE ŞEKİLLER	ii
KISALTMALAR	iii
ÖZET	iv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. KARDİYOYASKÜLER SİSTEM	2
1.1 . KALBİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	2
1.2 . KARDİYAK ARİTMİLER	8
1.3 . ELEKTROKARDİYOĞRAFI	13
1.3.1. QT İntervali	14
1.3.2. QT Dispersiyonu	21
2. KULLANILAN İLAÇLAR	23
2.1. DESFLURAN	23
2.2. CİSATRAKURYUM BESİLAT	27
2.3. MİDAZOLAM	29
2.4. LİDOKAİN	32
MATERYAL VE METOD	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	42
SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	56
Ek 1. Etik kurul onayı	56
Ek 2. Bilgilendirilmiş onam formu	57
Ek 3. Hasta takip formu	59

KISALTMALAR

QT intervali: Elektrokardiyografide Q dalgasının başından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe.

QTc intervali: QT intervalinin kalp hızına göre düzeltilmiş hali

QRS dalgası: Elektrokardiyografide Q dalgasının başından S dalgasının sonuna kadar olan mesafe

QTd: QT dispersiyonu

QTcd: Qtc dispersiyonu

O₂: Oksijen

CO₂: Karbondioksit

K⁺ : Potasyum

Na⁺ : Sodyum

Ca⁺⁺ : Kalsiyum

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

cGMP: Siklik guanosin monofosfat

ACh: Asetilkolin

N₂O: Nitröz oksit

MAK: Minimum alveolar konsantrasyon

IKr: Gecikmiş düzeltilmiş potasyum akımının hızlı komponenti

ICa: L-tipi kalsiyum kanal akımını

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncının

EKG: Elektrokardiografi

UQTS: Uzun QT sendromu

TdP: Torsade de pointes

HMG-CoA: Hidroksimetilglutaril koenzime A

DM: Diyabetes Mellitus

FA : Alveolar gaz konsantrasyonu

F_I : İnspire edilen gaz konsantrasyona

ASA: Amerikan Anesteziyologlar Derneği

EEG: Elektroensefalografi

ÖZET

Çalışmamızda, midazolam ve desfluran ile anestezi indüksiyonu yapılan hastalarda, entübasyon öncesinde lidokain kullanımı ile elektrokardiyografide meydana gelen QTc intervali değişikliklerini görmeyi amaçladık.

Genel anestezi altında elektif kardiyak dışı cerrahi geçirecek, 18 ile 60 yaş aralığında, Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA)'nın fiziksel durum sınıflaması sistemine göre ASA 1 grubu (cerrahi işlemi gerektirecek durumu dışında yandaş hastalığı olmayan) 82 hasta çalışmaya alındı.

Genel anestezi indüksiyonuna intravenöz yolla 0,30-0,35 mg/kg dozunda midazolam ile başlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra hastalar, desflurane % 6 (1 MAK, Tec 6 Plus Datex Ohmeda desfluran vaporizatörü) ve oksijen % 94 (taze gaz akımı 8 lt/dk) ile maske yardımıyla solutuldu. Kas gevşemesi için intravenöz yolla 0.15-0.20 mg/kg dozunda cisatrakuryum besilat uygulandı.

Lidokain grubunda (Grup L) indüksiyonda kas gevşetici uygulanmasından sonra intravenöz yolla lidokain 1,5 mg/kg dozunda kullanıldı. Kontrol grubunda (Grup S) ise eşdeğer volümde % 0,9 luk NaCl kullanıldı. Lidokain ya da % 0,9' luk NaCl uygulamasında 2 dakika sonra hastalar endotrakeal yolla entübe edildi.

EKG ölçümleri anestezi indüksiyonu öncesinde, indüksiyon sonrasında, entübasyondan hemen sonra ve entübasyondan 10 dakika sonra yapıldı (Cardiofax, Nihon Kohden). EKG kayıtları 10 mm/mV ve 25 mm/sn hızında, 12 derivasyonda da yapıldı. QT intervali ölçümleri her derivasyonda, manuel olarak, bir büyüteç yardımı ile yapıldı. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) Bazett formülüne göre her derivasyonda hesaplandı ($QTc = QT/\sqrt{RR^2}$). QT dispersiyonu ($QTd = QT_{maks} - QT_{min}$) ve QTc dispersiyonu ($QTcd = QT_{maks} - QT_{min}$) da 12 derivasyonda hesaplandı.

Anestezi indüksiyonu ile birlikte QTc intervalinin uzamaya başladığını, bu uzamanın entübasyon sonrasında belirgin şekilde arttığını ve entübasyondan sonraki 10. dakikada da devam ettiğini gözlemledik. Her iki grupta da bu uzamanın olduğunu ve lidokain uygulamasının QTc intervali uzamasını engellemediğini tespit ettik. QT dispersiyonları ise her iki grupta da normal değerlerde bulundu. Hemodinamik veriler incelendiğinde, lidokain kullanılan grupta entübasyon sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir yükselme olmadı, ancak lidokain kullanılmayan grupta bu ölçümler indüksiyon öncesine göre artmış bulundu. Kalp hızı her iki grupta da entübasyon sonrasında arttı ve bu artış gruplar arasında farklılık göstermedi.

Çalışmamızın sonucunda midazolam ve desfluran ile yapılan anestezi indüksiyonu sonrasında QTc intervalinin uzadığı, bu uzamanın lidokain ile önlenemediği, uzamış QTc intervalinin artmış aritmi sıklığı ile ilişkili olabileceği göz önüne alınarak özellikle doğumsal uzun QT sendromu olan hastalarda QTc intervalini uzatan ilaçların kombinasyonuna dikkat edilmesi ve dikkatli EKG monitorizasyonu yapılması gerektiği sonucuna vardık.

GİRİŞ

Genel anestezi, vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Genel anestezi maddeler hastaya gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da intravenöz enjeksiyonla verilir. Daha nadir olarak intramüsküler, oral veya rektal yol kullanılır.

Dietil eter, 1772 yılında Prietley tarafından sentezlenerek 1840 lı yıllarda anestezi pratiğine giren ilk inhalasyon anesteziğidir. Halothanın bulunması genel anestezi pratiğinde bir dönüm noktası olmuştur. Daha sonraları ideal bir anestezi bulunması çalışmaları sonucunda enfluran, izofluran, sevofluran ve desfluran bulunmuştur. İntravenöz anestezikler cerrahi prosedürlerde tek başına veya kombine olarak, inhalasyon anestezikleri ile birlikte dengeli anestezide uygulanmaktadırlar .

Elektrokardiyografide QRS başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan aralık QT intervali olarak adlandırılır. QT intervali ventrikül repolarizasyonunun parametresidir ve anormal uzamış ve kısalmış QT intervalinin hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Rutin anestezi pratiğinde kullanılan bazı inhalasyon ajanları ve intravenöz anestezikler, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon kaynaklı hemodinamik ve nöroendokrin stres yanıt QT intervali üzerine etkilidir. Faringeal ve laringeal sinirler, yeterli anestezi derinliğine rağmen trakeal entübasyon sırasında uyarılırlar. Bu uyarı vagus ve glossofaringeus sinirleri aracılığı ile sempatik aktivasyonu tetikler. Trakeal entübasyon ile tetiklenen taşikardi ve hipertansiyon myokardiyal perfüzyonu azaltır ve oksijen tüketimini artırır. Bu durum myokard fonksiyonlarını bozar. Hipertansif yanıtı hafifletmek için entübasyondan önce bazı teknikler kullanılabilir. Bunlar; beş ile on dakika süre ile potent volatil ajanla derinleşen anestezi, bir opioidden bolus uygulama, intravenöz 1,5 mg/kg dozunda lidokain uygulanması, β adrenerjik blokaj sağlama, nitropurid veya nitrogliserin verilmesi, topikal havayolu anestezisi kullanımını kapsar.

Biz çalışmamızda, midazolam ve desfluran ile anestezi indüksiyonu yapılan hastalarda, entübasyon öncesinde lidokain kullanımı ile elektrokardiyografide meydana gelen QTc intervali değişikliklerini görmeyi amaçladık.

GİRİŞ

Genel anestezi, vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Genel anestezi maddeler hastaya gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da intravenöz enjeksiyonla verilir. Daha nadir olarak intramüsküler, oral veya rektal yol kullanılır.

Dietil eter, 1772 yılında Prietley tarafından sentezlenerek 1840 lı yıllarda anestezi pratiğine giren ilk inhalasyon anesteziğidir. Halothanın bulunması genel anestezi pratiğinde bir dönüm noktası olmuştur. Daha sonraları ideal bir anestezi bulunması çalışmaları sonucunda enfluran, izofluran, sevofluran ve desfluran bulunmuştur. İntravenöz anestezikler cerrahi uygulamalarda tek başına veya kombine olarak, inhalasyon anestezikleri ile birlikte dengeli anestezide uygulanmaktadır.

Elektrokardiyografide QRS başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan aralık QT intervali olarak adlandırılır. QT intervali ventrikül repolarizasyonunun parametresidir ve anormal uzamış ve kısalmış QT intervalinin hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Rutin anestezi pratiğinde kullanılan bazı inhalasyon ajanları ve intravenöz anestezikler, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon kaynaklı hemodinamik ve nöroendokrin stres yanıt QT intervali üzerine etkilidir. Faringeal ve laringeal sinirler, yeterli anestezi derinliğine rağmen trakeal entübasyon sırasında uyarılırlar. Bu uyarı vagus ve glossofaringeus sinirleri aracılığı ile sempatik aktivasyonu tetikler. Trakeal entübasyon ile tetiklenen taşikardi ve hipertansiyon myokardiyal perfüzyonu azaltır ve oksijen tüketimini artırır. Bu durum myokard fonksiyonlarını bozar. Hipertansif yanıtı hafifletmek için entübasyondan önce bazı teknikler kullanılabilir. Bunlar; beş ile on dakika süre ile potent volatil ajanla derinleşen anestezi, bir opioidden bolus uygulama, intravenöz 1,5 mg/kg dozunda lidokain uygulanması, β adrenerjik blokaj sağlama, nitropurid veya nitrogliserin verilmesi, topikal havayolu anestezisi kullanımını kapsar.

Biz çalışmamızda, midazolam ve desfluran ile anestezi indüksiyonu yapılan hastalarda, entübasyon öncesinde lidokain kullanımı ile elektrokardiyografide meydana gelen QTc intervali değişikliklerini görmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. KARDİYOYASKÜLER SİSTEM

Vücudun tüm bölümlerine kanı gönderen dolaşım sistemi kalp, arter, ven ve kapillerlerden oluşmaktadır. Kalp ritmik kasılmalarla kanı arterlere pompalar. Pompa görevi ventriküllerindir. Pulmoner dolaşımında kan alveoler kapiller membran aracılığıyla oksijen (O₂)' i alır, karbondioksit (CO₂)' i bırakır. Sistemik dolaşımında oksijenize kan metabolizmanın olduğu dokulara pompalanır, metabolizma ürünleri de dokulardan alınarak akciğerler, böbrekler ve karaciğere götürülür.

1.1 KALBİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

KALBİN ANATOMİSİ

İçi boş, kas yapısında bir organ olan kalp göğüs boşluğu içinde orta mediastende perikard ile sarılı olarak büyük bir alanı kaplar. Sternum arkasında oblik olarak durur. Taban tepe uzaklığı 12 cm, en geniş yerinde genişliği 8-9 cm, ön arka çapı 6 cm' dir. Kalbin dış yüzü tamamen perikard ile örtülmüştür. Önde sternokostal yüz, altta diyafragmatik yüz yer alır. Altta ve önde bulunan künt ucu apex kordistir. Basis cordis adı verilen tabanı dörtgene benzer; yukarıya, arkaya ve sağa bakar (1).

KALBİN İLETİM SİSTEMİNİN ANATOMİSİ

Sinüs düğümü:

Bu düğüm üst vena kava ile terminal krista arasında, miyokardiyumda bulunur. Epikardın 0,5-1 mm altından başlar, endokarda doğru uzanır. Bu nedenle perikardın yangısal olaylarından sıklıkla etkilenir. Orta bölümünde P hücreleri adı verilen hücreler bulunur. Yapılan çalışmalarda P hücrelerinin uyarı çıkaran hücreler olduğu izlenimi uyanmıştır. Haray adlı araştırmacı, myokard dokusu kültürlerinde gördüğü ve yöneten hücreler adını verdiği bu P hücreleri arasında bir benzerlik bulmuştur (94).

Atriyoventriküler düğüm.

Sağ atriyumun tabanında, her iki atriyum arasındaki septumdadır. Uyarıların ventriküllere iletilmesini sağlar. P dalgasının başlangıcı ile QRS dalgasının başlangıcı arasına uyar. Atriyoventriküler düğümde en sık görülen patolojik değişiklik iskemi ve buna bağlı fibrozistir.

Atriyoventriküler demet yakın ve uzak dalları:

Atriyoventriküler düğümün ön alt bölümünden çıkan paralel lifler atriyoventriküler demeti oluşturur. His demeti, membranöz ventriküller arası septumun arka kenarı boyunca müküler bölüme iner ve dallarını verir.

Düğümler arası ve atriyumlar arası iletim yolları:

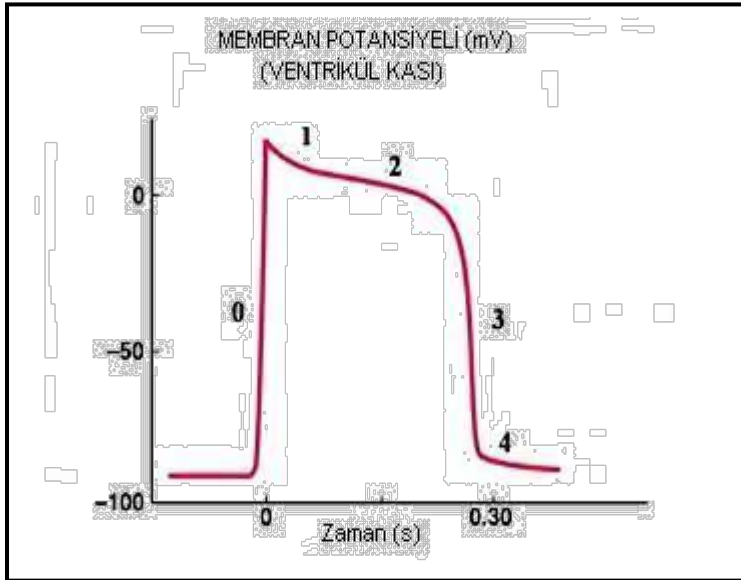
Ön, orta ve arka olmak üzere üç yol aracılığı ile olur. En önemli görevi ön yol yüklenmiştir.

FİZYOLOJİ

Miyokard hücresi membranı normalde potasyum (K^+)' a geçirgen iken sodyum (Na^+)' a kısmen geçirgendir. Membrana bağlı bir Na^+-K^+ ATPaz, sodyumu hücre dışına atarken intrasellüler potasyum miktarını da artırır. İntrasellüler sodyum konsantrasyonu düşük tutulurken, intrasellüler potasyum konsantrasyonu ise ekstrasellüler mesafeye kıyasla oldukça yüksek tutulur. Membranın kalsiyum (Ca^{++})' a da nispeten geçirgen olması dolayısıyla yüksek bir ekstrasellüler-sitoplazmik kalsiyum gradiyenti yaratılır. Potasyumun hücre dışına çıkışı ise konsantrasyon gradyentinin düşmesi, hücre içindeki pozitif yükün de azalmasına neden olur. Potasyuma anyonlar eşlik etmediğinden hücre içi, hücre dışındaki ortama göre daha negatif olur ve hücre membranı boyunca bir elektriksel potansiyel oluşur. Böylece istirahat membran potansiyeli iki zıt kuvvetin arasındaki bir dengeyi ifade eder; bunlar potasyumun hareketi ile konsantrasyon gradyentini düşürmesi ve negatif yüklenen intrasellüler ortamın pozitif yüklü potasyum iyonlarını çekmeye çalışmasıdır. Normal ventrikül hücresi istirahat membran potansiyeli (-80) - (-90) mV' tur. Diğer uyarılabilir dokularda (sinir ve iskelet kası) olduğu gibi membran potansiyeli daha az negatif hale geldiğinde ve bir eşik değere ulaştığında, bir karakteristik aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) oluşur. Aksiyon

potansiyeli, hücre içi potansiyeli $+20\text{mV}$ ' a geçici olarak yükseltir. Nöronlardaki aksiyon potansiyellerinin aksine kardiyak aksiyon potansiyelindeki yükselmeyi 0,2-0,3 saniye süren plato fazı izler. İskelet kası ve sinirlerdeki aksiyon potansiyeli, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarının hızlı ve kısa süreli açılmasına bağlı iken, kardiyak aksiyon potansiyeli hem hızlı sodyum kanallarının (yükselme) hem de yavaş kalsiyum kanallarının (plato) açılmasına bağlıdır. Depolarizasyona aynı zamanda potasyum geçirgenliğinde geçici bir azalma da eşlik eder. Ardından normal potasyum geçirgenliğinin sağlanması ve sodyum ile kalsiyum kanallarının kapanması ile membran potansiyeli normale döner.

Depolarizasyonu takiben hücreler tipik olarak faz 4' e kadar normal bir depolarizan stimulusa karşı refrakterdir. Minimum refraktör periyod, iki depolarizan impulsun iletilmesi arasındaki minimum intervaldir. Hızlı iletili miyokardiyal hücrelerde bu periyod, genelde aksiyon potansiyelinin süresi ile yakından ilişkilidir. Aksine, yavaş iletili miyokard hücrelerinde efektif refraktör periyod, aksiyon potansiyelinin süresini de aşabilir (1, 2).



Şekil 1. Aksiyon Potansiyeli

KARDİYAK İLETİM

Kardiyak ileti normalde, sağ atrium ile superior vena kavanın bileşkesinde yer alan özel pacemaker hücrelerinden ibaret olan sinoatrial (SA) nodda oluşur. Bu hücrelerin muhtemelen sodyum (ve olasılıkla kalsiyum) sızdıran bir dış membranları bulunmaktadır. Sodyumun yavaşça hücre içine sızması daha az negatif istirahat potansiyeline (-50mV) - (-60 mV) ve üç sonuca neden olur. Bunlar; hızlı sodyum kanallarının sabit inaktivasyonu, yavaş kalsiyum kanallarından iyon geçişine bağlı -40mV eşik değerli bir aksiyon potansiyeli ve düzenli spontan depolarizasyonlardır. Her siklûsta, hücre içine sodyum kaçacağı giderek daha az negatif bir hücre membranı oluşmasına, eşik potansiyele varıldığında kalsiyum kanallarının açılmasına, potasyum geçirgenliğinin azalmasına ve bir aksiyon potansiyeli gelişmesine neden olur. Normal sodyum geçirgenliğinin oluşması, sinoatriyal noddaki hücrelerin normal istirahat membran potansiyellerine dönüşüne izin verir.

Sinoatriyal nodda üretilen uyarı hızla atriumlara ve atriyoventriküler noda iletilir. Özel atrial fibriller bu uyarıyı hem sol atriyumuna hem de atriyoventriküler noda hızla iletebilecek kapasitededir. Atriyoventriküler nod, sağ atriyumun septal duvarında koroner sinüsün açıldığı yerin hemen önünde ve triküspit valvin septal kapağının üzerinde yer alır ve üç bölüme ayrılır: Üst kavşak (AN), orta nodal (N) ve alt kavşak (NH) bölgeleri. Orta nodal bölge intrinsek spontanöz aktiviteden yoksun iken diğer iki bölgenin bu özelliği vardır. Normalde bu kavşaktaki spontan depolarizasyon hızının yavaş olması, hızı daha fazla olan Sinoatriyal nodun, kalp hızını kontrol edebilmesini sağlar. Sinoatriyal nodun depolarizasyon hızını azaltan veya atriyoventriküler kavşağın otomatisini artıran herhangi bir neden bu kavşağın kalbin pacemaker görevini üstlenmesine neden olur.

Sinoatriyal nodda çıkan impulslar normalde atriyoventriküler noda yaklaşık 0.04 saniyede varır ve 0,11 saniye sonra da atriyoventriküler nodu terkeder. Bu gecikme, atriyoventriküler noddaki ufak miyokardiyal fibrillerin yavaş iletiminin sonucudur. Bu yavaş iletim yavaş kalsiyum kanallarının varlığından kaynaklanırken atriumlar veya ventriküllerdeki komşu iki hücrenin impulsları iletimi, başlıca hızlı sodyum kanallarının aktivasyonu ve inaktivasyonuna bağlıdır. Atriyoventriküler nodun aşağı fibrilleri, his demetini oluşturmak üzere birleşirler. Bu özelleşmiş fibriller grubu, intraventriküler septumun içinden geçtikten sonra iki dala (sol ve sağ) ayrılarak

ventrikülleri depolarize eden Purkinje fibrillerini oluşturur. Atrioventriküler nodal dokunun tersine, His Purkinje lifleri hızlı bir ileti kapasitesine sahip olup iki ventrikülün myokardında nerdeyse aynı zamanda (normalde 0,03 saniye içinde) depolarizasyon oluştururlar. İletimin, endokarddan epikardiyuma kadar ventriküler kas boyunca yayılımı da 0.03 saniye daha gerektirir. Böylece sinoatriyal noddan çıkan bir uyarı, normalde 0,2 saniye,'den daha kısa bir sürede tüm kalbi depolarize eder (1, 2).

Genel anestezi uygulamalarında kullanılan volatil anestezikler (halothan, enfluran ve izofluran) sinoatriyal nodun otomatisitesini deprese eder. Atrioventriküler nod üzerindeki etkileri ise daha azdır, ileti zamanını ve refraktör periyodu uzatırlar. Bu iki etkinin sonucunda inhalasyon anestezisinde sinüs bradikardisini sonlandırmak amacıyla uygulanan bir antikolinerjiğin sinoatriyal noddan ziyade atrioventriküler noddaki pacemakerleri hızlandırması nedeniyle junctional taşikardiye neden olması sıkça görülür. Volatil ajanların purkinje fibrilleri ve ventriküler kas üzerindeki elektrofizyolojik etkileri, otonomik etkileşimler nedeniyle komplekstir. Hem antiaritmik hem de aritmojenik özellik gösterebilirler. Antiaritmik etki, kalsiyum akışının doğrudan depresyonuna, aritmojenik etki ise katekolaminlerin etkilerinin potansiyalize edilmesine bağlı olabilir. Aritmojenik etki hem alfa, hem de beta adrenerjik reseptör aktivasyonu gerektirir.

Lokal anestezikler genelde sistemik toksisiteye neden olan kan konsantrasyonlarına ulaştıklarında önemli kardiyak elektrofizyolojik etkilere neden olabilirler. Buna karşılık lidokainin düşük dozları antiaritmik etkilidir. Yüksek kan konsantrasyonlarında lokal anestezikler sodyum kanallarına bağlanarak iletiyi hızlı deprese ederler. En potent lokal anestezikler (bupivakain ve daha az olmak üzere etidokain ile ropivakain) kalp ve özellikle purkinje fibrilleri ve ventrikül kası üzerinde daha büyük etkiye sahiptirler.

Bupivakain, inaktive hızlı sodyum kanallarına bağlanır ve oradan yavaşça ayrılır. Ciddi sinüs bradikardisine, sinus nod arrestine ve malign ventriküler aritmilere neden olabilir.

Kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyumun yavaş kanallardan akışını bloke eden organik bileşiklerdir. Nifedipin gibi dihidropiridin blokerler, basitçe kanalı tıkarken

diğer ajanlar (verapamil ve biraz daha az olmak üzere diltizem) tercihen kanal depolarize inaktive durumda iken kanala bağlanır (3).

Miyokard hücreleri, aktin ve miyozin isimli, birbirinin üzerine kayabilen iki kontraktıl proteinin etkileşimi sonucunda kasılır. Bu proteinler hücrelerin kontraksiyon ve relaksasyonunda sabit pozisyonadırlar. İki protein tamamen bir diğerinin üzerine kaydığında hücre kısıılır. Bu etkileşim normalde troponin ve tropomyozin isimli iki regülatör protein tarafından engellenir. Troponin, düzenli aralıklar ile aktine bağlanırken, tropomyozin, aktin yapısının merkezinde uzanır. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki bir artış kalsiyum iyonlarını troponine bağlayarak kontraksiyon oluşturur. Bu düzenleyici proteinlerdeki konformasyonel değışiklikler, aktinin aktif bölgelerinin miyozin köprüleri ile etkileşmesini sağlar. Miyozinin aktif bölgesi, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı ile etkisi artan, magnezyum bağımlı bir ATPaz olarak görev görür. Her bir miyozin köprüsü aktin üzerindeki aktif bölge üzerinde ilerledikçe bir seri birleşime ve ayrılmalar oluşur. Her birleşmede ATP harcanır.

Eksitasyon-Kontraksiyon ikilisi

Kontraksiyonu başlatmak için gereken kalsiyum miktarı, faz 2 sırasında yavaş kanallardan hücreye girenden daha fazladır. Hücre içine giren ufak miktarda kalsiyum, intrasellüler kalsiyum depolarından önemli miktarda kalsiyum salınımını sağlar (Ca^{++} bağımlı Ca^{++} salınımı). Başlıca sarkoplazmik retikulumdaki sisternaların içinde ve daha az miktarda olmak üzere T tübüllerde yer alan bu depolar, bağı kalsiyum içerir. Kontraksiyon kuvveti doğrudan, başlangıçtaki kalsiyum akışının miktarına bağıdır. Relaksasyon sırasında, yavaş kanallar kapandığında, intrasellüler kalsiyum yeniden sarkoplazmik retikuluma geri alınır. Membrana bağı bir ATPaz (fosfolamban) kalsiyumu, sarkoplazmik retikulum içine aktif olarak transport eder. Kalsiyum ayrıca ekstrasellüler sodyum ile değıştırılarak ve bir ATPaz tarafından hücre membranından atılarak da hücreden uzaklaştırılır. Bu nedenlerle kalbin relaksasyonu da ATP tüketimine neden olur.

Mevcut intrasellüler kalsiyum miktarı, sunum hızı ve atılım hızı sırasıyla maksimum gerilimi, kontraksiyon hızını ve relaksasyon hızını belirler. Sempatik stimölasyon, kontraksiyon kuvvetini artırır. Bu; beta1 adrenerjik reseptör uyarımının

stimülatör G-proteini üzerinden intrasellüler siklik AMP (cAMP) düzeyini ve intrasellüler kalsiyum miktarını arttırması ile olur.

Siklik AMP artışı, açık kalsiyum kanallarının daha uzun süre açık kalmasını sağlar. Ayrıca, adrenerjik agonistler, fosfolambanın etkisini potansiyalize ederek relaksasyon hızını da arttıırırlar. Teofilin ve amrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri, intrasellüler cAMP yıkımını önleyerek benzer türde etki gösterirler. Dijital, membrana bağlı $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPazı inhibe ederek intrasellüler kalsiyum miktarını arttırır ve sonuçta intrasellüler sodyum miktarının biraz artması, $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ değişim mekanizması yolu ile daha büyük bir kalsiyum akışına neden olur. Glukagon da, spesifik nonadrenerjik bir reseptörü aktive edip intrasellüler cAMP düzeyini ve sonuçta kontraktileti arttırır.

Vagal stimülasyonun ardından asetilkolin (ACh) serbestleşmesi, siklik GMP (cGMP) düzeyini arttırıp adenilsiklazı inhibe ederek kontraktileti deprese eder, bu ikisi bir inhibitör G-proteinince regüle edilir. Asidoz yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder ve intrasellüler kalsiyum kinetiğini olumsuz yönde etkileyerek kardiyak kontraktileti deprese eder. Çalışmalar, volatil anesteziklerin depolarizasyon sırasında hücreye kalsiyum girişini azaltarak, sarkoplazmik retikuluma girişini ve çıkışını değiştirerek ve kontraktıl proteinlerin kalsiyuma duyarlılığını azaltarak kontraktileti azalttığını göstermiştir. Kalsiyum kinetiğini değiştirme potensleri bakımından sıralama; halothan > enfluran > izofluran > azot protoksit şeklindedir. İntravenöz anestezikler de kardiyak depresif etki gösterirler, ancak bu etkilerinin mekanizması gösterilememiş olmakla beraber muhtemelen bu şekildedir (2, 6).

1.2. KARDİYAK ARİTMİLER

Kalbin elektriksel sisteminin her türlü bozukluğuna aritmi veya kalbin ritm-iletim bozukluğu denir (94).

Etiyoloji

Kalbin ritm ve iletim bozukluklarının etiyolojilerinin bilinmesi, tedavilerinin ve prognostik önemlerinin belirlenmesi için çok önemlidir. Aritmiler; miyokardın hastalıklarına ve iskemisine, kapak hastalıklarına ve bunların miyokard üzerine olan etkilerine, perikardiyal hastalıklara, arteryel veya pulmoner hipertansiyon gibi nedenlere, konjenital kalp hastalıklarına, ilaçlara, elektrolit dengesizliklerine, hipoksiye,

psikovejetatif faktörlere, nörolojik olaylara ve hastalıklara, hipertiroidiye, alkol ve kahve gibi içeceklere veya hiperreaktif karotid sinüs sendromu gibi bir hastalığa veya duruma bağlı olabilirler.

Aritmilerin sınıflandırılması

Aritmiler elektrofizyolojik özelliklerine göre uyarı bozuklukları, ileti bozuklukları, preeksitasyon sendromları ve kardiyak arrest (kalp durması) olarak dört ana grup altında sınıflandırılırlar.

Patofizyoloji

Kardiyak aritmilerin büyük bölümünün oluşmasından sorumlu olan mekanizmalar re-entry ve artmış otomatisitedir.

Re-entry: Bu mekanizma birçok aritminin temel mekanizmasıdır. Erken vurular, paroksizmal supraventriküler taşikardilerin çoğu, atriyal flutter oluşumunda bu mekanizma rol oynar. Atriyum ve ventriküllerde oluşabilir, ayrıca aksesuar yol aracılığıyla atriyoventriküler bileşkeyi kapsayabilir. Genellikle bir erken vuru ile olay tetiklenir ve yolların birinde geçici tek yönlü bir blok oluşur.

Artmış otomatisite: Sinüs düğümünün otomatik deşarjları, kalp iletim dokusunun diğer bölgelerin deşarjlarından daha hızlı olduğu için bu bölgelerin deşarjlarını baskı altına alır. Bununla beraber iskemi, ilaç toksisitesi, travma gibi stimuluslar sinüs düğümünden daha hızlı depolarizasyona izin vererek atriyum ve ventriküllerdeki bir ektopik foküsün otomatisitesini arttırabilir. Bu, erken bir vuru oluşturur (5, 6).

PERİOPERATİF ARİTMİ OLUŞUMUNA NEDEN OLAN FAKTÖRLER

İntraoperatif aritmi insidansı % 16-62 arasındadır. En sık endotrakeal entübasyon ve ekstübasyon sırasında ortaya çıkar. Kardiyak patolojisi olan hastalarda ise % 40-60 oranında görülür (74).

1 - Anestetik ajanlar: İntravenöz anestezi ajanların ve adjuvanların aritmojenik etkileri, inhalasyon ajanlarının aritmojenik etkilerinden daha az dikkat çekmektedir. İnhalasyon ajanları ve aritmi gelişimi konusundaki etkileşimler daha ön plandadır. Aritmi gelişimi açısından tiyopental hafif kompensatuar sinüsal taşikardiye yol açması dışında zararsız gibi görünmesine rağmen halothan ile epinefrinin oluşturdukları aritmileri arttırabilir. Kokain ve ketamin gibi bazı ajanlar da adrenerjik sinir ucundan noradrenalinin geri alınımını bloke ederek adrenalinin neden olduğu aritmilerin oluşumunu kolaylaştırır.

İnhalasyon anesteziikleri: İnhalasyon anesteziiklerinin dolaşan katekolaminlerin aritmojenik etkilerini potansiyalize etme, bağımsız olarak ya da diğer ilaçlarla etkileşerek aritmi oluşumuna sebep oldukları bilinmektedir. Artmış aritmojenik etki daha kısa ileti hızı, daha kısa refrakter periyod, azalmış aksiyon potansiyeli süresi, purkinje ve ventriküler kas liflerinin refrakter periyod süreleri arasındaki fark gibi diğer bazı elektrofizyolojik etkilere de bağlıdır. Bununla beraber inhalasyon anesteziiklerinin intrinsek etkilerinin aritmojenik mi yoksa antiaritmik mi olduğu tartışmalıdır.

Katekolaminlerle etkileşimleri açısından inhalasyon anesteziikleri arasında belirgin farklar bulunmaktadır. Bu etki halothanda en çok iken enfluranda daha azdır. Desfluran ve izofluran anesteziisi altındaki hastalarda 7 mcg/kg' a kadar olan epinefrin dozları aritmi oluşumunu etkilememekte; 7-13 mcg/kg dozlarda ise premature ventriküler kontraksiyonlar oluşmaktadır (10). Sevofluran myokardiyal kontraktiletiyi azaltır, bu etkisi desfluran ve izofluran ile benzerdir. Ancak epinefrinle indüklenmiş kardiyak aritmileri potansiyalize etmez (11). Sevoflorane ve izoflorane anesteziisi altındaki hastalarda epinefrinin myokard üzerindeki aritmojenik etkileri benzerdir (12, 18).

Desfluran özellikle yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında kan basıncı ve kalp atım hızında artışa neden olmakta, serebral ve sistemik hemodinami etkilenmektedir (7,8,). Desflurana sufentanil ve nitroz oksit (N₂O) eklenmesiyle, erişkinlerde desfluranla ortaya çıkan sistemik hemodinamik yanıtın zayıflatılabileceği bildirilmiştir (9). Desfluran, hipotansiyona taşikardi ve hipovolemiye artmış periferel direnç şeklinde ortaya çıkan baroreseptör refleksi deprese etmektedir. Eşit minimum alveolar konsantrasyon (MAK) düzeylerinde desfluran, izoflurana oranla miyokardiyal kontraktilete daha az depresyona neden olur.

Sevofloran, aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını inhibe ederek elektrokardiyografide QT intervalini uzatır (13). Elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan bir çalışmada, Gine Domuzlarının ventrikül miyositleri incelenmiş; Sevoflurane (% 2)' ın gecikmiş düzeltilmiş potasyum akımının hızlı komponenti (IKr) ve L-tipi kalsiyum kanal akımını (ICa) inhibe ettiği gösterilmiştir. IKr' nın inhibisyonu daha fazla bulunmuştur. Aksiyon potansiyeli süresi ICa (plato fazı) ve IKr (repolarizasyon) ile regüle edilir. IKr' nin ICa' dan daha fazla inhibe edilmesi aksiyon potansiyelindeki uzamaya sebep olabilir. Bu mekanizma sevofluran anestezisi altındaki hastalarda QT intervali uzamasına sebep olabilir (14). Enfluran, isofluran ve desfluran da QT mesafesini uzatmakta, halothan ise kısaltmaktadır (15, 16, 17, 19).

2 - Asit - baz dengesi ve elektrolit bozuklukları: Hiperventilasyon ve alkoloz serum potasyum seviyesini düşürür. Bu durum özellikle düşük potasyum seviyesi ile operasyona başlanılan hastalarda önemlidir. pH' da her 0,1 lik yükselme (alkoloz) serum potasyumunu 0,2 mEq/ L düşürür. Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂)' nın yükselmesi veya pH daki her 0,1 lik düşme (asidoz) serum potasyumunu 0,2 mEq/L artırır.

Potasyum: Potasyum dengesi bozuklukları aritmiye yol açan en önemli elektrolit bozukluğudur. Azalmış ekstrasellüler potasyum konsantrasyonları tepe negatif diyastolik potansiyelini artırır ve spontan depolarizasyon olasılığını azaltır. Potasyuma hücrel geçirgenlik azalır. Repolarizasyonun yavaşlamasına bağlı olarak aksiyon potansiyeli uzar, ileti yavaşlar, eksitabilitenin geri dönüş farkı artar ve aritmi sıklığı artar. Hafif hiperkalemi membran potasyum geçirgenliğini artırır, repolarizasyon hızını artırır ve aritmiye yatkınlığı azaltır. Hiperkaleminin neden olduğu artmış potasyum geçirgenliği spontan diyastolik depolarizasyon hızını azaltır ve kalp hızı yavaşlar. İletideki yavaşlamaya ve düzensiz repolarizasyona bağlı olarak atriyoventriküler ve intraventriküler ileti anormallikleri gelişir.

Kalsiyum: Kalsiyum, sinoatriyal ve atriyoventriküler nodlarında depolarizasyonu (faz 4 ve faz 0) ve diğer myokardiyal hücrelerde plato fazını (faz 2 periyodunu) etkiler. Elektrokardiyografi üzerinde, anormal plazma kalsiyum iyon konsantrasyonu, aksiyon potansiyelinin plato fazını değiştirerek QT intervalini etkiler. Kalsiyum kanalları açık olduğunda kalsiyum hücre içine geçer ve hiperkalsemi kalp

hızını arttırır. Bunun sonucunda plato süresi azalır ve QT intervalı kısalır. Tersine hipokalsemi QT intervalını uzatır (5).

Magnezyum: Hipokalemiye benzer şekilde hipomagnezemide de kardiyak glikozidlerin yol açtığı aritmilere duyarlılık vardır. Özellikle kronik olgularda hipomagnezemi aritmiler ve ani ölüm ile ilişkilidir. Kronik magnezyum eksikliği epinefrinli indüklenmiş aritmi eşiğini düşürür. Altta yatan magnezyum eksikliği ve yükselmiş katekolamin düzeyleri sevofluran ve halothan ile indüklenmiş aritmileri arttırır (20).

3 - Endotrakeal entübasyon: Anestezi sırasında ortaya çıkan aritmilerin en çok entübasyon sırasında gözlenir. Bu aritmiler genellikle ciddi hipertansiyonla birliktedir. Hipertansiyonun düzeyi laringoskopi süresi ile ilişkili olabilir. Faringeal ve laringeal sinirler, yeterli anestezi derinliğine rağmen trakeal entübasyon sırasında uyarılırlar. Bu uyarı vagus ve glossofaringeus sinirleri aracılığı ile sempatik aktivasyonu tetikler (111, 112). Trakeal entübasyon ile tetiklenen taşikardi ve hipertansiyon myokardiyal perfüzyonu azaltır ve oksijen tüketimini arttırır. Bu durum myokard fonksiyonlarını bozar. Hipertansif yanıtı hafifletmek için entübasyondan önce bazı teknikler kullanılabilir. Bunlar; beş ile on dakika süre ile potent volatil ajanla derinleşen anestezi, bir opioidden bolus uygulama, intravenöz 1,5 mg/kg dozunda lidokain uygulanması, β adrenerjik blokaj sağlama, nitroprusid veya nitrogliserin verilmesi, topikal havayolu anestezisi kullanımını kapsar (74). Laringoskopi sırasındaki vagal stimülasyon ya da sağ boyun diseksiyonu sırasında sağ servikal sempatik zincirin zarar görmesine bağlı QT intervalı uzaması oluşabilir. Sol stellat ganglion blokajı bu gibi hastalarda QT intervalının hızla normale gelmesini sağlar (115).

4 - Refleks stimülasyon: Vagal stimülasyon sinüs bradikardisine neden olur. Ayrıca okülokardiyak refleks gibi spesifik reflekslerde ciddi ritm değişiklikleri oluşturur.

5 - Anoksi ve hiperkarbi: Derin hipoksemi, ventriküler aritmi, bradikardi ve asistoli ile yüksek oranda ilişkilidir. Hipoksinin yol açtığı bu aritmilerin mekanizması açık değildir. Fakat yüksek enerjili fosfat kaynaklarının tükenmesi ile birlikte lokal asit baz ve bununla ilişkili elektrolit değişiklikleri sorumlu olabilir. Bu bağlamda hipoksi ve iskeminin kardiyak etkileri belirgin olarak birbirinden farklıdır. Hipoksi ve iskeminin her ikisi de oksidatif metabolizmaya engel olmasına rağmen, iskemi ek olarak metabolit

desteğine ve artık ürünlerin uzaklaştırılmasına da engel olur. Hiperkarbi ve hipokarbinin neden olduğu asit baz değişiklikleri artmış aritmi sıklığı ile ilişkilidir. Hiperkarbi sırasındaki respiratuar asidoz sempatik aktivasyon için potent bir uyarıcıdır ve sonuçta oluşan katekolamin salınımı hiperkarbinin aritmik etkilerini artırır. Hipokarbi, plazma potasyum konsantrasyonlarının azaldığı respiratuar alkalozla ilişkilidir ve hipokarbi, hiperventilasyon sırasında görülen aritmilerin nedeni olarak gösterilmektedir (94).

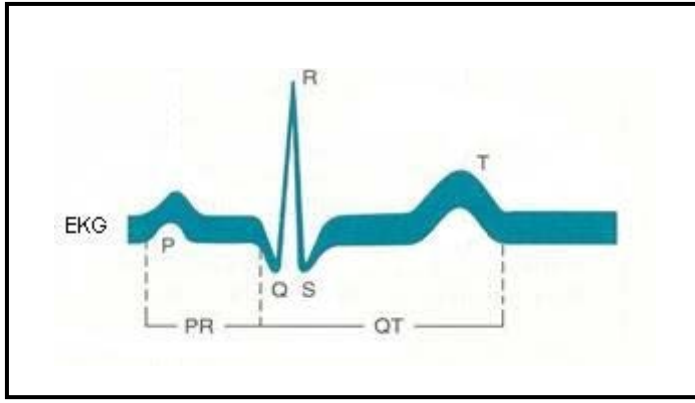
6 - Eşlik eden kalp hastalığı olması: Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak aritmiler sık görülmektedir. İleti blokajını içeren ventriküler aritmiler, ventriküler taşikardi ve diğer kompleks ventriküler aritmiler, atriyal fibrilasyon ve flutter konjestif kalp yetmezliği ile ilişkili aritmiler arasındadır. Aritmileri etiyojisi tam olarak açık olmasa da sempatik aktivasyon ve diüretik tedavisine bağlı hipokalemi rol oynayabilir. Ventriküler ektopi, yetmezliğin ağırlaşmasından bağımsız olarak bu hastalardaki ani kardiyak ölümün habercisi olabilir.

7 - Kardiyak kataterizasyon: Swan-Ganz kateteri yerleştirilmesi sıklıkla ventriküler ekstrasistollere neden olur.

Yukarıda bahsedilen nedenlere bağlı olarak anestezi esnasında görebileceğimiz elektrokardiyografik değişiklikler sinüzal bradikardi, sinüzal taşikardi, sinüzal aritmi, atriyal ekstrasistol, supraventriküler taşikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ventrikül ekstrasistoller, ventriküler fibrilasyon, sinoatriyal blok, çeşitli derecelerde atriyoventriküler blokları içerir (6).

1.3. ELEKTROKARDİYOGRAFI

Elektrokardiografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG' de frontal düzlemde kayıt alan altı adet ekstremita ve horizontal düzlemde kayıt alan altı adet göğüs (prekordial) derivasyonu mevcuttur. Ekstremita derivasyonları iki ekstremita arası potansiyellerinin farkını kaydeden üç adet bipolar (I, II, III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur. EKG 1 mm² lik karelere ayrılan standart EKG kağıdına kaydedilir. Genel olarak 25 mm/sn hızda kayıt alındığından bir küçük yatay kare 0,04 saniyedir.



Şekil 2. Normal EKG kompleksi

Kardiyak siklusun ilk dalgası atriyum aktivasyonunu (sistol) temsil eder ve EKG’de P dalgası olarak izlenir. Sinoatrial düğüm sağ atriumda yer aldığından P dalgasının ilk kısmı bu odacığın (sağ atrium) aktivasyonuna işaret eder. Kaydedilen bir sonraki dalgalar grubuna QRS kompleksi denir. Sağ ve sol ventriküllerin eş zamanlı aktivitesini gösterir. Bu uzun eksen kayıta P dalgası tamamen pozitif QRS kompleksi ise genel olarak pozitifdir. Kardiyak sikluste ventrikül istirahatini temsil eden dalga ise T dalgasıdır.

1.3.1 QT İNTERVALİ

Elektrokardiyografide QRS başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan aralık QT intervali olarak adlandırılır. QT intervali ventrikül repolarizasyonunun parametresidir ve anormal uzamış ve kısalmış QT intervalinin hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21, 22). QT intervali hipokalemi, konjenital durumlarda, akut eklem romatizması seyrinde, kinidin, amiodaron ve bazı antidepresan ilaç kullanımlarında uzar. Rutin anestezi pratiğinde kullanılan bazı ilaçlar, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon kaynaklı hemodinamik ve nöroendokrin stres yanıt QT intervali üzerine etkilidir (113, 114).

QT intervalinin ölçümü hakkında çeşitli metodlar geliştirilmiştir. Birçok olguda QT intervalinin kesinliği otomatik ölçümlerde şüphelidir ve manuel okuma ile desteklenmelidir. Standart oniki derivasyonlu EKG, 25 mm/sn kağıt hızında ve 10

mm/mvolt amplitüdünde kaydedildiğinde genellikle QT intervalinin doğru ölçümü için yeterlidir. QT intervali en az 3-5 kardiyak siklüsden (kalp atımından) saptanan değerlerin ortalaması olarak bulunur ve QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülür. QT intervali ölçümleri DII, V5, V6 derivasyonlarında yapılmalıdır. Ana zorluk T dalgasının inen kolunun izoelektrik hattı kestiği noktayı doğru olarak belirlemektir. Özellikle T ve U dalgaları bir arada bulunduğu bu ölçüm daha zordur. QRS intervali dal blokları, sınıf 1c antiaritmikler ve preeksitasyon gibi birçok faktörden etkilenir. Depolarizasyondaki bu değişiklikler repolarizasyonu beklenmeyen yollarla etkileyebilir, bu nedenle QT intervali repolarizasyon zamanının kesin belirleyicisi olamayabilir (94).

Kalp hızına göre ayarlama: QT intervali ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalbin hızlanması QT intervalinin kısalmasına neden olurken, bradikardi QT intervali uzamasına neden olur. Bu nedenle QT intervali süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı mutlaka hesaplanmalıdır. QT intervalini referans kalp hızı olan 60 atım/dk değerinde uzadığını saptamak için değişik kalp hızı düzeltme formülleri geliştirilmiştir. Bu formüller temel olarak istirahat EKG'lerinden geliştirilmiştir. Bu nedenle stabil sinüs ritmine ve kalp hızındaki ani değişikliklerin olmamasına gerek duyarlar (23).

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) için, genellikle Bazett formülü kullanılır. Bazett formülüne göre, düzeltilmiş QT intervali (QTc) = $QT/\sqrt{RR^2}$ şeklinde hesaplanır (QT=QT intervali, RR=İki kalp atımı arasındaki RR mesafesi ölçümü, tüm ölçümler saniye cinsinden). Bu formül klinik kullanımda standarttır. Medikal yayınlarda diğer formüllere göre daha sık kullanılmaktadır. Bu nedenle QTc nin normal ve anormal değerlerini bildiren kriterler Bazett formülünden köken alır (21, 22).

Frederica formülüne göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) = $QT/\sqrt{RR^3}$ şeklinde hesaplanır (QT=QT intervali, RR=İki kalp atımı arasındaki RR mesafesi ölçümü, tüm ölçümler saniye cinsinden). Bu formülün düşük kalp hızlarında kullanımı sınırlıdır. Ancak taşikardisi olan bireylerde daha doğru düzeltme yaptığı kabul edilir (21).

Lineer formüller daha geniş aralıktaki kalp hızlarında eşdeğer düzeltme yaparlar. En sık kullanılan lineer formül Framingham çalışmasından ortaya çıkmıştır. Daha sonraki formüller QT değerlerini düşük kalp hızlarında çok düşük verebilir.

Klinik pratikte kullanım için en iyi formülün hangisi olduğu konusunda genel bir fikir birliği yoktur. İstirahat şartlarında 60-90 vuru/dakika aralığında bir çok formül QT intervali için yaklaşık eşit sonuçlar verir. Hastada stabil bir sinüs ritm yoksa repolarizasyon dinamisitesini değerlendiren daha ileri metodlar gerekli olabilir. QT intervali kalp hızı azalmalarına hızlanmalarından daha yavaş uyum sağlar (21).

QTc intervalinin normal değerleri 15 yaş altı çocuklarda cinsiyete göre farklılık göstermez ve 440 msn den küçük olmalıdır. Erkeklerde 430 msn' nin altı normal, 450 msn' den büyük değerler uzamış kabul edilir ve 430-450 msn arası değerler sınır değerlerdir. Kadınlarda 450 msn' nin altı normal, 470 msn üzeri uzamış kabul edilir ve 450-470 msn arası değerler sınır değerlerdir (24, 25).

Uzun QT Sendromu: Uzun QT sendromu (UQTS) idiyopatik, iyatrojenik veya doğumsal (herediter UQTS) sebeplerle ortaya çıkan kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. UQTS ventriküler aritmiler için bir risk faktörüdür (26, 27).

Gözlenen aritmiler elektrokardiyografide aks değişikliğiyle birlikte seyreden, polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde, yüksek ölüm oranına sahip TdP (torsade de pointes, polimorfik ventriküler taşikardiler) türü aritmilerdir. QTintervalini uzatan antiaritmik ilaçlarla tedavide %1-8 oranında gözlenen TdP, öncelikle antiaritmik ilaç ile sinüs ritmine dönüşte veya sinüs ritmi esnasında QT intervalinin uzaması sonrasında gözlenmektedir (28, 29).

Uzun QT sendromunun tam tanımı Anton Jervell ve Fred Lange-Nielsen tarafından 1953 yılında yapılmış ve hastalık "Jervell, Lange-Nieslen sendromu" olarak adlandırılmıştır, daha sonra Romano ve Ward, herediter UQTS' nin daha hafif ve sık görülen formunu tanımlamışlardır. Herediter UQTS' li hastalarda fiziksel ve duygusal stres sonrası gözlenen senkopa, bradikardiye ve doğumsal sağırlığa sık rastlanmaktadır (30).

İlaçla ilişkili UQTS hakkındaki ilk yayında antiaritmik ilaçlardan olan kinidinin QT intervali uzamasına ve aritmilere neden olabileceği belirtilmiştir (31). Uzun zamanlar, doğumsal ve edinilmiş formların benzer yönleri bulunmakla beraber birbirinden farklı mekanizmalar ile oluştukları düşünülmüş, ancak zaman içinde her iki formun kardiyomiyosit membranındaki iyon kanallarının disfonksiyonu sonucu geliştiği anlaşılmıştır. Bu iyon kanal disfonksiyonu; doğumsal UQTS’ de kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı gelişirken, edinilmiş formda ilaçların bu kanalları bloke etmesine bağlı olarak gelişmektedir (32).

Patofizyoloji

Uzamış QT intervalinin altında yatan temel elektrofizyolojik mekanizma, repolarizasyon sürecinden sorumlu olan bazı akımların yokluğu veya blokajıdır. QT intervalinin uzunluğu, öncelikle gecikmiş düzeltici ventriküler potasyum akımı tarafından kontrol edilmektedir ve bu akımın hızlı komponentinin (IKr) bazı ilaçlarca blokajı yaşamı tehdit eden TdP tipi aritmilerin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir (33).

Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları; kinidin, disopiramid, sotalol ve amiodaron gibi antiaritmik ajanlar QT intervalini uzatarak bu aritmiye neden olabilir (34). İnsanlarda yedi gen herediter UQTS ile ilişkili bulunmuş ve bu spesifik genlerden altı tanesi tanımlanmıştır (35).

Edinilmiş Uzun Qt İntervali

Birçok ilaç QT intervalini uzatıp TdP’ yi tetikleyebilir. En iyi bilinenleri sınıf III antiaritmik ilaçlar olmasına rağmen nonkardiyak ilaçlar da QT intervalini uzatabilir. Tablo 1’de QT intervalini uzatacak ve TdP’ yi tetikleyebilecek ilaçlar görülmektedir. Bu tablodaki ilaçların bazıları yüksek plazma seviyelerinde potasyum kanallarını bloke etmektedir. QT intervali uzamasına neden olan, birden fazla ilacın birlikte kullanımı durumunda da aritmi olasılığı artmaktadır (36).

Tablo 1. QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar

Antiaritmik ilaçlar

Sınıf IA: Kinidin, Disopiramid, Prokainamid

Sınıf III: Sotalol, Amiodaron, Butilid, Almokalant, Defotilid

Sınıf IV: Bepridil

Antibiyotikler

Eritromisin, Klaritromisin, Klindamisin, Trimetoprim-Sülfametoksazol,

Grepafloksasin, Sparfloksasin, Moksifloksasin, Gatifloksasin,

Levofloksasin, Amantadin, Pentamidin, Flukonazol, Ketokonazol,

Klorokin, Kinin, Halofantrin

Antiviral

Foskarnet

Antineoplastik

Tamoksifen, Arsenik Trioksit

Antimigren

Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan

Antihipertansif

İsradipin, Nikardipin

Antihistaminikler

Terfenadin, Astemizol

Antidepresanlar

Desimipramin, Nortriptilin, Amitriptilin, Doksepin, Fluoksetin, Pimozid,

İmipramin, Sertralin

Nöroleptikler

Klorpromazin, Haloperidol, Droperidol, Pimozid, Tioridazin, Risperidon,

Ziprasidon, Ketapin

Kolinerjikler

Sisaprid

Diğer ilaçlar

Sildenafil, Karbamazepin, Probukol, Oktreotid, Amrinon, Milrinon

Sitokrom P450 Sistemi

Birçok ilaç karaciğerdeki sitokrom P450 ilaç metabolize edici enzimlerle elimine edilir. Bu sistemin büyük kısmı karaciğer ve bağırsak duvarında lokalize olmuştur. Çeşitli endojen maddelerin ve ksenobiyotiklerin oksidatif biyotransformasyonunda rol alır. Substrat spesifisiteleri, yapı ve değişik ksenobiyotiklere verdikleri cevaplara bağlı olarak birçok izoformları tanımlanmıştır. CYP3A4, en baskın ve fazla olan alt gruptur.

Karaciğerdeki sitokrom sisteminin yaklaşık %30' unu ve ince bağırsak epitelyal hücrelerdeki sitokrom sisteminin %70' ini CYP3A4 oluşturmaktadır (37). UQTS'ye sebep olan ilaçların hepatik metabolizmalarının azalması veya metabolizmalarında rol oynayan enzimlerin başka bir ilaç tarafından inhibe edilmesi (CYP3A4 izoenzim inhibisyonu gibi) gibi nedenlerle ilaç plazma seviyelerinin artması da aritmi oluşumunda önemli risk faktörleri arasındadır. CYP3A4 enzim inhibisyonu ile QT intervalini uzatarak kullanılan diğer ilaçların metabolizmasını engelleyen ilaç ve besin maddeleri, eritromisin, itrakonazol ketokonazol, norfluoksetin/fluoksetin, proteaz inhibitörleri, fluvoksamin, mibefradil, greyfurt suyu olarak özetlenebilir (38, 39).

Greyfurt suyu birçok ilacın metabolizmasını etkileyebilecek özelliktedir. Greyfurt suyu CYP3A4 enzimini inhibe ettiği için aynı enzim grubu tarafından metabolize edilen ilaçların plazma düzeylerinin artışına neden olur. Bu ilaçlardan en önemlileri siklosporin, di-hidropridin, kalsiyum kanal blokerleri ve Hidroksimethylglutaril koenzime A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleridir.

İlaç ile ilişkili TdP gelişiminde en dikkat çeken ilaç ikinci kuşak, düşük sedatif etkili bir antihistaminik olan terfenadin olmuştur. Terfenadin ile ilişkili TdP hakkındaki ilk yayınlanmış vaka, 1990 yılında normal dozda terfenadin kullanan sinüzitli genç kadın hastanın yine aynı zamanda vajinal kandidiyazis nedeniyle ketokonazol kullanması sonucu gelişen ve ölümle sonuçlanan durumdur (40). Oral ketokonazol kullanılması metabolize edilmemiş terfenadin seviyesinin artmasına bağlı olarak belirgin QT intervali uzamasına neden olur. Plazma düzeyi artmış terfenadin gecikmiş düzeltici ventriküler potasyum akımının hızlı komponentini (IKr) bloke eder ve QT intervalini uzatır. Bu etkileşimden dolayı terfenadin normal dozlarda uygulansa bile

TdP' e neden olabilir. Amiodaron, QT intervalini 500 ms' den daha fazla uzatabilir ancak nadiren TdP' e neden olur (41).

Tablo 2. QT intervalinin uzamasına neden olduğu bilinen ilaç kullanımında TdP gelişim riskini arttıran faktörler:

Sık tanımlanan risk faktörleri

Kadın cinsiyet

Bilinen kalp hastalığı varlığı

Hipokalemi, hipomagnezemi

Yüksek ilaç seviyeleri

İlaç etkileşimleri

Daha az sıklıkta tanımlanan risk faktörleri

Bradikardi

Diüretik kullanımı

Konjenital UQTS hikayesi

Genetik polimorfizm

İlişkisi belirsiz risk faktörleri

Mitral valv prolapsusu

AIDS

İlaç ile ilişkili TdP' in, belirgin morbidite ve mortaliteye neden olması nedeniyle yakın zamanda birçok ilaç piyasadan kaldırılmıştır. Bu ilaçları metabolize eden enzimler ve kardiyak repolarizasyondan sorumlu potasyum kanalları genetik polimorfizm göstermektedir.

Değişik raporlarda birçok ilaç ile ilişkili TdP vakasında bu enzimlerdeki veya potasyum kanallarındaki genetik defektin plazma ilaç konsantrasyonlarında artmaya ve azalmış kardiyak repolarizasyona neden olabileceği belirtilmiştir. Bu genetik defektlerin varlığı, terapötik dozlarda QT intervali uzamasına neden olan ilaçları kullanan hastalarda, başka hiçbir risk faktörü olmadan, TdP ve potansiyel ölümcül reaksiyonların gelişim mekanizmasını açıklamaktadır (42).

1.3.2. QT DİSPERSİYONU

Elektrokardiyogramın 12 derivasyonundaki QT süreleri arasındaki en büyük QT mesafesi ile en küçük QT mesafesi arasındaki fark QT dispersiyonu (QTd) olarak bilinmektedir.

QT Dispersiyonu (QTd) = QTmaks –QTmin

(QTmaks = en uzun QT mesafesi, QTmin = en kısa QT mesafesi)

Genel olarak QT dispersiyonunun 50 ms’ den uzun olması artmış QT dispersiyonu olarak kabul edilmektedir (43, 44). QT dispersiyonu ventrikül repolarizasyonundaki homojenitenin bozulduğunun ve ventriküler aritmi olasılığının artmış olduğunun bir göstergesidir. Hipertansif hastalarda özellikle serebrovasküler hastalığı bulunanlarda QT dispersiyonu artmaktadır (45). EKG de ölçülen tek bir QT intervali ventrikül dinlenme zamanı ve repolarizasyon dağılım değişkenliği hakkında bize bilgi vermez. Ancak QT dispersiyonunun ventriküldeki bölgesel değişiklikleri yansıtabildiği söylenmektedir (46).

QT dispersiyonundaki artış, uniform olmayan ventriküler repolarizasyonu işaret eder bu da malign ventriküler aritmi oluşumunda bir neden olabilir. Endokardial monofazik aksiyon potansiyeli çalışmaları, myokardial repolarizasyon süresinde yüzeysel EKG ile saptanabilen bölgesel değişikliklerin olabildiğini göstermektedir (47). Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon toplam zamanının homojenitesinin aritmilere karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır.

QT Dispersiyonunun Prognostik Önemi

- 1- Akut veya kronik myokard infarktüsli hastaların incelendiği bir çok çalışmada, aritmi gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre daha uzun QT dispersiyonu saptanmıştır (48).
- 2- Bazı elektrofizyolojik çalışmalarda QT dispersiyonunun ventriküler aritmi gelişimini tayin edebildiği saptanmıştır (49). Yine de QT dispersiyonunun invaziv elektrofizyolojik çalışmalara tercih edilmeyeceği, ancak elektrofizyolojik araştırmanın

yararlı ve kolay elde edilebilen ek bir parametresi olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (50).

3- Birçok çalışma QT dispersiyonunun kalp yetmezliğinde sonlanım noktaları ile korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Kaptopril ve losartan verilen kalp yetmezliği vakalarında, losartanın QT dispersiyonunu arttırdığı saptanmıştır (51).

4- Birçok yazar hipertrofik kardiyomyopatide ventriküler aritmilerin artmış QT dispersiyonu ile birlikteliğini bulmuşlardır (52).

5- Uzun QT sendromunda beta blokerlere yanıt vermeyen hastalarda, yanıt veren hastalara göre artmış QT dispersiyonu gözlenmiştir (53).

6- QT dispersiyonunu etkileyen ilaçların TdP' e yol açabildiği bulunmuştur. Birçok araştırmacı kinidin, sotalol, dofetolide, propafenon ve terfenadine kullanımının artmış QT dispersiyonu ve artmış aritmi sıklığına yol açtığını bulmuşlardır (54).

Kardiyak Hastalığı Olmayanlarda QT Dispersiyonu

Kardiyak hastalığı olmayan hastaların incelendiği birçok klinik çalışmada da QT intervali ve QT dispersiyonunun prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında Tip 1 DM (Tip 1 Diyabetes Mellitus), Tip 2 DM (Tip 2 Diyabetes Mellitus)'lu hastalar, anoreksiya nervosa, karbonmonoksit zehirlenmesi, romatoid artrit, diyaliz hastaları, elektrolit bozukluğu olan hastalar, ankilozan spondilit, profesyonel atletlerin sol ventrikül hipertrofisi, ciddi yanıklar ve renal transplant hastalarının konu edildiği çalışmalar sayılabilir. Tip 2 DM' da uzamış QT intervali ve artmış QT dispersiyonu otonom nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (55). Ayrıca diyaliz hastalarında artmış QT dispersiyonunun kardiyak ve genel mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (56).

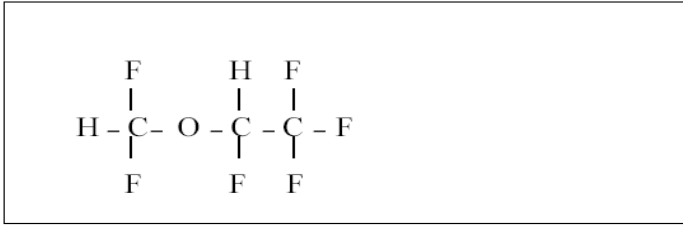
Kardiyak Hastalığı Olanlarda QT Dispersiyonu

Birçok çalışmada çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda artmış QT dispersiyonu bulunmuştur. Bu hasta grupları arasında akut myokard infarktüsü, kronik myokard infarktüsü geçiren hastalar, çeşitli nedenlere bağlı sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar, kalp yetmezliği olan hastalar, idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalar, hipertansif hastalar ve aort stenozu olan hastalar sayılabilir (57, 58, 59, 60, 61).

2. KULLANILAN İLAÇLAR

2.1. DESFLURAN

Desfluran, kanda ve diğer dokularda düşük miktarda çözünen, florlanmış bir metil etil eterdir. Kimyasal yapı olarak izoflurandan farkı, α -etil kökündeki klorun yerine (CHF₂-O-CHCl-CF₃), desfluranda florun varlığıdır (CHF₂-O-CHF-CF₃).



Şekil 3: Desfluran (Diflorometil-1-floro-2,2,2-trifloroetil eter)

Moleküler yapıdaki bu küçük değişiklik, desfluranın fiziksel özelliklerinde önemli farklılıklara neden olmaktadır. Kaynama noktası 22,8 °C’ dir, deniz seviyesinden yüksek yerlerde oda ısısında kaynayabilir, doymuş buhar basıncı 20°C’ de 681 mmHg’ dır. Bu durumda desfluran standart vaporizatörler kullanılarak uygulanamamaktadır. Sıcak ve basınçlı gazların uygulanabilmesi için geliştirilmiş olan yeni tip vaporizatörler kullanılarak uygulanabilir. Desfluranın keskin, sert bir kokusu vardır.

Desfluranın kan/gaz partisyon katsayısı 0,42’ dir. Bu, tüm volatil ajanlar içinde en düşük değerdir. Bu denli düşük bir düzey kompartmanlar arasındaki eşitliğin ve derlenmenin oldukça çabuk bir şekilde ortaya çıkacağını göstermektedir (62).

Desfluranın kanda, yağda ve diğer vücut dokularındaki çözünme partisyon katsayısı düşüktür ve nitroz oksitin partisyon sayısına benzemektedir. Düşük kan/gaz (0,42) ve beyin/kan (1,3) partisyon katsayısı desfluranın, alveolar gazlar ile kolayca ve

hızlı bir şekilde dengeye gelmesini sağlamak ve bu da anestezinin hızlı bir şekilde indüksiyonunu sağlamaktadır (63). Özellikle uzamış anesteziyi takiben ortaya çıkan derlenme hızı sadece ajanın kan/gaz çözünürlüğüne değil aynı zamanda özellikle yağ dokusu gibi kan dolaşımı zayıf olan dokulardaki çözünürlüğüne de bağlıdır. Tüm dokularda desfluranın partiyon katsayısının düşük oluşu, derlenmenin hızlı olduğu anlamına gelmektedir. Tüm türler üzerinde yapılmış hem kısa hem de uzun periyodlu çalışmalarda bu kanıtlar elde edilmiştir(63).

Deniz seviyesinde desfluranın MAK değeri; kullanılan uyarana bağlı olarak yetişkin insanlarda %4.58 ile %7.25 (ortalama %6) arasında değişmekte, yenidoğanlarda %9.16 olarak kabul edilmektedir. Desfluran için MAK düzeyi artan yaşla birlikte azalmaktadır. Aynı örnekte bile MAK değerinde bazı varyasyonlar olabilmektedir. MAK; yaş, ısı, atmosfer basıncı gibi bazı faktörlerin etkisi ile farklı olarak ölçülebilmektedir (62, 64, 65).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Desfluranın emilimi, kan ve diğer dokulardaki düşük çözünürlüğü nedeniyle hızlı olarak ortaya çıkmaktadır. Desfluranın alveolar gaz konsantrasyonu (F_A), diğer volatil ajanlarda olandan daha hızlı olarak inspire edilen gaz konsantrasyonuna (F_I) yaklaşma eğilimindedir. F_A/F_I oranı desfluranla desfluranla 30 dakikada 0,9 iken izofluranda 0,73 halothanda ise 0,58' dir (62).

Deneyisel çalışmalara göre desfluran tüm volatil ajanlar arasında en az metabolize olanıdır. İzofluran yaklaşık olarak %0,2 oranında metabolize olur, desfluranın metabolizması bunun yaklaşık onda biri kadardır. Bu durum göstermektedir ki, desfluran kullanımı sonrasında çok az artık ürün oluşmaktadır. Halojenli eterlerin yıkılım ürünü olan trifluoroasetik asit, desfluran verilen hastaların idrarında bulunmuştur ancak bu düzey izofluran ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Desfluranla karşılaştıktan sonra serum ya da idrarda yükselmiş florid düzeyleri ile karşılaşılmamaktadır (64, 66).

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Desfluran doza bağımlı olarak tidal volümde düşme, solunum hızında artmaya neden olur. Solunum hızı artışına rağmen alveolar dakika volümü ve ventilasyonu azalır. Artan konsantrasyonları rezidüel PaCO₂' ye karşı ventilatuar cevapta azalma yapar. İntrapulmoner şant fraksiyonu ve ölü boşluk oranı artar (62, 67, 68).

Yüksek konsantrasyonlarda apne ile sonuçlanan aşırı sekresyon, öksürük ve laringospazm görülebilir. Bu durum desfluranın, özellikle çocuklarda maske indüksiyonu için kullanımını kısıtlar. Desfluranın, astım öyküsü olan hastalarda indüksiyonda bronkospazmı arttırdığına ilişkin bir kanıt yoktur. İn vitro çalışmalara göre, diğer inhalasyon ajanlarında olduğu gibi, konsantrasyona bağımlı bir bronkodilatasyon oluşturur (65).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Desfluran doza bağımlı olarak sistemik vasküler dirençte azalma yapmakta ve periferik vazodilatasyon yoluyla arteriyel kan basıncında düşmeye yol açmaktadır, kardiyak output minimal etkilenir ya da değişmez. İnsanlarda kontrollü ventilasyon sırasında miyokard kontraktilitesi ve kardiyovasküler fonksiyonların depresyonu 0,83-1,66 MAK düzeyindeki dozlarına bağlıdır. Desfluran konsantrasyonu hızla 1 MAK düzeylerini aşarsa, bunun arkasından sempatik aktivitede, kalp hızında ve kan basıncında ve katekolamin düzeylerinde bir artış gözlenebilir. Bu geçici kardiyovasküler yanıt, nitroz oksit varlığıyla veya sempatik aktiviteyi azaltan ya da antagonize eden opioidler, β adrenerjik antagonistler, α_2 adrenarjik agonistler gibi ajanlarla baskılanabilir (69, 70, 71). Periferik vazodilatatör etkisine ek olarak desfluran direkt bir koroner vazodilatatördür ve kardiyak işte bir azalma oluşturur.

Desfluran, hepatik, renal, intestinal ve iskelet kaslarının kan akımını korur. Kardiyovasküler değişiklikler aynı zamanda, zamanla ilişkilidir, desfluranla 1,6 MAK dozunda yedi saat anestezi alan hastalarda ilk doksan dakikadan sonra arteriyel kan basıncı ve kardiyak output artmıştır (62, 65, 72). Spontan solunum sırasında neden

olduğu kardiyovasküler değişiklikler, kontrollü solunum altındakilere benzemekle birlikte kardiyak indeks, santral venöz basınç, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve myokardiyal lif kısalma hızı daha yüksektir ve kan basıncı daha iyi korunmaktadır.

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Desfluran, serebral vasküler resistansı azaltır serebral kan akımını artırır. Normotansiyon ve normokapnide intrakraniyal basınçta artış izlenir. Serebral damarların PaCO₂ değişikliklerine karşı reaksiyonları normal kalır ancak 1 MAK ve üzeri konsantrasyonlarda serebral otonöregülasyon bozulmaya başlar ve 1,5 MAK' da (%10,8) serebral otonöregülasyon kaybolur. Hiperventilasyon ile intrakraniyal basınç düşürülebilir. Serebral O₂ tüketimi azalır. Böylece desfluranın oluşturduğu hipotansiyon periyodları sırasında (ortalama arter basıncının 60 mmHg olduğu), düşük perfüzyon basıncına rağmen serebral kan akımı aerobik metabolizmayı devam ettirmeye yeterli olur. Desfluran ile 2 MAK değerinde sessiz bir elektroensefalografi (EEG) izlenir (73, 74, 75, 76).

Nöromusküler Sisteme Etkileri:

Desfluran sinir kas kavşağını deprese, böylece kas gevşetici ajanları potansiyalize eder. Nöromusküler etkileri ve tetanik stimölasyonlara tepki doza bağlı olarak azalır. Nefrotoksik etkisi yoktur. Karaciğer fonksiyonları değişmez (73, 74, 77).

BİYOTRANSFORMASYON VE TOKSİSİTESİ

Desfluran hemen hemen hiç metabolize olmaz. Serum ve idrardaki florür düzeyleri değişmez. Deri yoluyla atılması da önemsizdir (73, 74, 77). Düşük metabolizması nedeniyle, desfluran için risk oldukça düşük olmakla birlikte desfluranla ilgili olarak fatal olmayan hepatit bildirilmiştir. Bu hastaların daha önceden halothan kullanarak sensitize olmuş olma olasılığı vardır (78). Uzun bir süre maruz kalırsa bile desfluran ile renal toksisite açısından herhangi bir kanıt yoktur.

2.2. CİSATRAKURYUM BESİLAT

Cisatrakuryum besilat, atrakuryum besilatın 1R-cis, 1'R-cis izomerinde saflaştırılmıştır. Motor son plaktaki kolinerjik reseptörlere kompetatif olarak bağlanır ve etki gücü atrakuryum besilatın yaklaşık üç katıdır (79, 80). Cisatrakuryum, asetilkolinin etkilerini antagonize etmek üzere, motor son plaktaki kolinerjik reseptörlere bağlanarak nöromüsküler transmisyonu kompetatif olarak bloke eder. Etkisi neostigmin ya da edroforyum gibi antikolinesterazlarla kolaylıkla tersine çevrilebilir (81).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:

Cisatrakuryumun farmakokinetik özellikleri, uygulanan dozdan bağımsızdır. Eliminasyonu organa bağımlı değildir, esas olarak hofmann degradasyonu ile elimine olur (82). Geriye kalan kısmının büyük bölümü değişmeden böbrek yoluyla atılır. Bu nedenle farmakokinetik özellikleri hasta grupları arasında çok az farklılık gösterir. Bu farmakokinetik profil sayesinde, cisatrakuryum; yaşlılar, pediyatrik hastalar, böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalar ve yoğun bakım hastaları dahil, geniş bir hasta topluluğunda kullanılabilir (83). Laudanozin ve monokuaterner akrilat metaboliti, cisatrakuryumun hofmann degradasyonu sonucu oluşan ilk metabolitleridir. Laudanozin daha sonra glukronik asitle konjugasyona uğrayarak desmetil metabolitine dönüşür ve idrarla atılır. Monokuaterner akrilat metaboliti özgül olmayan plazma esterleri tarafından hidrolize edilerek monokuaterner alkol metabolitine dönüşür. Bu metabolit daha sonra cisatrakuryuma göre çok daha düşük hızda hofmann degradasyonuna uğrar. Laudanozinin nöromüsküler blok oluşturucu etkisi yoktur. Bununla birlikte laudanozinin, bazı hayvan türlerinde kardiyovasküler sistemde depresan etki gösterdiği ve serebral eksitasyona yol açtığı bilinmektedir (84).

Metabolize edilen ilaçların farmakokinetiğinin öngörülememesi nedeniyle özellikle metabolik, hepatik, renal problemleri olan yenidoğan ve çocuklarda cisatrakuryum kullanımı ön plandadır (83).

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Nöromüsküler blok oluşturma profili atrakuryuma benzemekle birlikte, etkisinin başlama süresi biraz daha uzundur. Cisatrakuryumun 0,1-0,4 mg/kg lık başlangıç dozları hemen hemen hastaların tümünde, tam ya da tama yakın nöromüsküler blok oluşturur. Entübasyon için önerilen doz 0,15 mg/kg' dır. Bu doz intravenöz enjeksiyondan iki dakika sonra trakeal entübasyona uygun koşullar sağlar (83,85).

Cisatrakuryumun önemli bir vagolitik veya gangliyon bloke edici özelliği yoktur. Bu nedenle kalp atım hızı üzerine klinik olarak anlamlı etkisi yoktur. Cisatrakuryumun 0,1-0,4 mg/kg' lık dozları, 5-10 saniye süreli bolus dozu olarak hızlı bir şekilde uygulandığında ortalama arter basıncı yada kalp hızında klinik açıdan önemli yada doza bağlı bir etkiye yol açmamıştır (86).

Ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlarda, ilaçla oluşan hemodinamik değişikliklere bağlı istenmeyen etkiler daha çok görülmektedir. Hızlı uygulanan cisatrakuryumun güvenliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda 0,1 mg/kg cisatrakuryum uygulamasının ardından hemodinamik değişkenlerdeki ortalama değişikliklerin çok küçük olduğu ve klinik açıdan önemli olmadığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, anestezi altındaki kalp hastalarında gelişen hemodinamik değişikliklerin beklenen aralıklarıyla uyumlu bulunmuştur. Bu veriler cisatrakuryumun uygun bir kardiyovasküler profile sahip olduğunu göstermiştir (87). Tekrarlayan dozlardaki uygulamalarından sonra bile tahmin edilebilir bir nöromüsküler blokaj süresi ve spontan derlenme özelliği vardır. Farmakokinetik özelliklerde yaşa bağlı olarak görülen minimal değişiklikler etki süresinde klinik olarak belirgin değişiklikler oluşturmaz (88). Desfluran gibi inhalasyon anestezikleri nondepolarizan nöromüsküler blokerlerin blok oluşturma etkisini genellikle arttırır.

Cisatrakuryumun, EKG' deki QT intervaline herhangi bir etkisi olduğunu gösteren bir bulgu yoktur.

Cisatrakuryuma bağlı yan etki sıklığı oldukça azdır. Plazma histamin seviyelerinde doza bağlı tutarlı bir değişiklik oluşturmaz. Yüksek dozlarda bile kalp hızı

ve kan basıncını etkilemez ve otonomik etkiler yaratmaz. Nadiren deride kızarıklık veya döküntü, bradikardi, hipotansiyon ve bronkospazma yol açabilir. Cilt testinin negatif olmasına rağmen, cisatrakuryum uygulaması sonrası anafilaksi gelişen olgular bildirilmiştir (89, 90).

2.3. MIDAZOLAM

Bir benzodiazepin agonisti olan midazolam, imidobenzodiazepin türevidir. Klasik benzodiazepinlerden bir imidazol halkası taşımasıyla ayrılır. Hızlı ve kısa etkili oluşu, toksisitesinin düşüklüğü ve potent anti adrenerjik özelliği ile diğer benzodiazepinlerden ayrılmaktadır.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

İmidazol halkası, hızlı metabolizma, düşük pH'lı solusyonlarda çözünürlük ve stabilite sağlar. Molekül ağırlığı 362, pKa değeri 6,2' dir. Fizyolojik pH' ta oldukça lipofiliktir ve benzodiazepinlerin en fazla lipitte çözünenlerinden biridir. Yüksek lipofilikliği midazolama, gastrointestinal sistemden emilim ve intravenöz verilişten sonra beyine hızlı giriş gibi klinik sonuçlar sağlar. Midazolamın lipofilikliği, yüksek metabolik klirensi, hızlı eliminasyon oranıyla birleşince onun kısa aktivasyon süresine sahip olmasına neden olur. Yaygın olarak plazma proteinlerine bağlanır (%96-97). Bu bağlanma midazolamın plazma konsantrasyonundan ve dozundan bağımsızdır.

Sağlıklı bireylerde midazolamın dağılım volümü ortalama 1,1-1,7 lt/kg arasındadır. Eliminasyon yarı ömrü 1,7-2,6 saat arasındadır. Tekrarlayan dozlarda birikici etkisi vardır.

Midazolamın klirensi hepatic kan akımının yaklaşık %50' sidir. Oral alınımında gastrointestinal sistemden hızla absorbe edilir, en yüksek plazma konsantrasyonuna genellikle bir saat içinde ulaşır. Hepatic ilk geçiş eliminasyonu nedeniyle ortalama % 40-50' si sistemik dolaşıma geçer. Bu nedenle oral doz intravenöz dozun iki katı kadardır. Oral alınımında eliminasyon yarı ömrü intravenöz verilimine benzerdir ve eliminasyon hızı veriliş yolundan bağımsızdır.

Yaşlılarda farmakokinetiği daha uzundur ve metabolik lirense azalmıştır, doz azaltılmalıdır. Obesitede dağılım volümü artar, eliminasyon yarı ömrü uzar, total metabolik klirens değişmez. Kontinü infüzyon oranı ideal kiloya göre ayarlanmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda midazolam klirensinde minimal değişiklik tanımlanmıştır. Renal yetmezlikli hastalarda midazolamın serbest bölümü plazmada belirgin olarak artar (91).

FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Benzodiyazepinler doza bağımlı solunum sistemi depresyonu yaparlar. Midazolamın 0,15 mg/kg dozunda uygulanmasından sonra dakika ventilasyon ve karbondioksite ventilatuar yanıt azalır. Solunum depresyonunun başlangıcı hızlıdır ve bu depresyon 60-120 dakika sürebilir. Midazolamın uygulama hızı solunum depresyonunu etkiler. Solunum epresyonu kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda daha belirgindir ve tiyopental (3,3 mg/kg) ile olandan daha uzundur. Benzodiyazepinlerle apne meydana gelebilir. Apne benzodiyazepin dozu ile bağımlıdır ve sık olarak opioid varlığında meydana gelir. İleri yaş ve diğer solunum depresanı ilaçların kullanımı apne insidansını artırır.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:

Midazolam venlerde dilatasyona, sistemik vasküler rezistansta, ortalama kan basıncında ve pulmoner arter okluzyon basıncında azalmaya yol açar. Midazolamın arteriyel kan basıncında yaptığı azalma diğer benzodiyazepinlerden biraz daha fazla olup, bu hipotansif etki minimaldir ve 3-4 mg/kg dozundaki tiyopental ile benzerdir. Ciddi aort darlığı olan hastalarda anestezi indüksiyonunda 0,2 mg/kg dozunda midazolam uygulaması güvenli ve etkilidir. Midazolamın hemodinamik etkileri doz bağımlıdır. Kalp hızı, ventrikül dolma basıncı ve kardiyak output, midazolam ile anestezi indüksiyonu sonrasında korunur. Sol ventrikül dolma basıncı yükselmiş kişilerde diazepam ve midazolam, nitrogliserin benzeri etki yaparak dolma basıncını düşürür ve kardiyak outputu artırır. Endotrakeal entübasyona ve cerrahiye stres yanıt

midazolam ile engellenemez. Opioidlerin benzodiyazepinlerle kombinasyonu, bu ilaçlara olan yanıtlarda artışa yol açar (91).

Midazolam ile yapılan anestezi indüksiyonunun QTc intervalini etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır (97, 98). Bir başka çalışmada ise midazolam ve suxametyonyum kullanılarak anestezi indüksiyonu yapılmış, normal kontrol QTc intervaline sahip olan hastalarda indüksiyondan sonra QTc intervalinin uzadığı; uzun kontrol QTc intervaline sahip hastalarda ise indüksiyondan sonra QTc intervalinin kısaldığı görülmüştür

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Benzodiyazepinler doza bağımlı olarak serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını azaltırlar. Sağlıklı gönüllülerde 0,15 mg/kg dozunda verilen midazolam, uykuyu başlatmış, serebral kan akımını %34 azaltmıştır. Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncını hafifçe yükselmiştir. Benzodiyazepinler, lokal anesteziyelere bağlı nöbet başlangıç eşiğini düşürür. Serebral hipoksiye karşı doza bağımlı koruyucu etkisi vardır, bu etki midazolamda diyezepamdan daha belirgindir, ancak pentobarbital kadar üstün değildir.

KLİNİK KULLANIMI

a. Bilinçli Sedasyon: Gastroskopi, özofagoskopi, sistoskopi gibi endoskopik girişimlerde, kardiyoversiyon ve elektroşok tedavisinde amnezi ve sedasyon için, yoğun bakım ünitelerinde intravenöz sedasyon amacıyla kullanılabilir.

b. Anestezi:

Premedikasyon: Hem anksiyolitik hem de hipnotik özellikleri olduğundan uygun bir premedikasyon ajanıdır. Anestezi indüksiyonundan 20-60 dakika önce intramuskuler yolla, ameliyat öncesi sedasyonun sağlanması (uykunun veya uyuklamanın indüksiyonu ve kavrayışta azalma) ve ameliyat öncesinde belleği zayıflatmak için düşük riskli erişkinlerde önerilen doz 0.07-0.1 mg/kg'dır (yaklaşık 5 mg).

Anestezi indüksiyonu: 60 yaşın altındaki normal erişkinlerde 20-30 saniye içinde, intravenöz yolla uygulanan ve etki sağlaması için iki dakika beklenen 0.15-0.2 mg/kg'lık doz yeterli olur. Şiddetli sistemik hastalığı olanlarda veya güçsüz düşmüşlerde daha

da düşük doz yeterli olabilir. Premedikasyon uygulanmamış, 60 yaşın altındaki erişkinlerde doz daha yüksek olabilir (0.3-0.35 mg/kg); bu doz 20-30 saniye içinde intravenöz yolla uygulanır ve etki görülmesi için iki dakika beklenir.

Anestezinin idamesi: İstenen bilinçsizlik düzeyinin idamesi için ya aralıklı olarak uygulanan küçük intravenöz dozları (0.03-0.1 mg/kg) veya sürekli intravenöz midazolam infüzyonu (0.03-0.1 mg/kg/saat) uygulanabilir. Doz ve dozların arasındaki aralıklar hastanın bireysel yanıtına göre değişir. Güçsüz düşmüş veya kronik hastalığı olanlarda, 60 yaşın üzerindeki erişkinlerde daha düşük idame dozları gerekebilir.

Benzodiyazepinler sedasyon, indüksiyon veya anestezinin devamı için kullanıldıklarında, istenmeyen düzeyde postoperatif amnezi, sedasyon ve nadiren solunum depresyonu yapabilirler. Bu artık etkiler flumazenil ile geri çevrilebilir (91).

2.4. LİDOKAİN

Kimyasal yapısı n-dietilaminoasetil-2,6-ksilidinhidroklördür. Başlangıçta lokal anestetik olarak kullanılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Amid tipi lokal anestetik olup aynı zamanda sınıf 1 b grubu antiaritmik ilaçtır, pKa değeri 7,86' dır. Isı, asit ve alkalilerden etkilenmeyen oldukça stabil bir ilaçtır.

Vücut dokularına yaygın bir şekilde dağılır. İntravenöz bolus dozu takiben ilacın plazma konsantrasyonu erken ve hızlı bir biçimde düşer. Bu, perfüze olan dokulara yani böbrek, akciğer, karaciğer ve kalbe dağılımla ilişkilidir. Bunu takiben iskelet kası ve adipoz dokulara dağılım olur. Plazma proteinlerine bağlanma değişkendir ve ilacın konsantrasyonuna bağlıdır, 1-4 mcg/ml' lik konsantrasyonda ilaç yaklaşık %60-80 oranında plazma proteinlerine bağlanır (92).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Lidokain, gastrointestinal sistemden emilebilmesine rağmen alınan oral dozun yaklaşık %35' i sistemik dolaşıma değişmeden geçer, karaciğerden ilk geçişi sırasında %70 oranında inaktive edilir. Oral yolla etkisizdir, parenteral olarak hızla emilir. Karaciğer fonksiyonu azalmış veya karaciğer kan akımı azalmış hastalarda, ileri yaş grubundaki hastalarda lidokain dozu azaltılmalıdır. Etkin plazma konsantrasyonu 2-6

mcg/ml' dir. Bunun üzerindeki dozlarda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler yan etkiler görülebilir, 24 saatten daha uzun süre uygulanırsa hepatik eliminasyonu yavaşlar ve dozun azaltılması gerekir. Bolus 50-100 mg' ı takiben ilacın etkisi 45-90 saniyede başlar ve etki süresi 10-20 dakikadır. İnfüzyon tedavisi başlangıç dozu yapılmadan yapılırsa terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşma yavaştır. Normal durumda uzun süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dakika kadardır.

BİYOTRANSFORMASYON VE TOKSİSİTESİ

Başlangıç yarı ömrü 7-30 dakikadır, terminal yarı ömrü 1,5-2 saattir. Sağlıklı insanlarda monoetil glisin ksilidid ve glisin ksilidid gibi aktif metabolitlerinin yarı ömrü 2 ve 10 saattir. Bu metabolitler farmakolojik olarak aktiftir ve santral sinir sistemi toksisitesine yol açabilir. Verilen dozun %10' u değişmeden idrarla atılır. Lidokain ve monoetil glisin ksilididin eliminasyon ve dağılımı renal yetersizlik olan hastalarda normal olarak kaldığı görülmüştür, fakat glisin ksilidid uzun süren infüzyon sonrası birikebilir (93).

KLİNİK KULLANIMI

Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun önlenmesi, semptomatik ventriküler erken vuruların tedavisi için intravenöz yoldan enjeksiyon veya infüzyon şeklinde kullanılır. Repolarizasyonu, aksiyon potansiyeli süresini kısaltır. İletimi ve refrakterliği etkilemez. Negatif inotropik etkileri minimaldir. Lidokain çok hızlı verilirse major yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon, konvülsiyonlar ortaya çıkabilir (94).

Laringoskopi ve entübasyon ile ilişkili hipertansiyon, işlemten 1-3 dakika önce intravenöz lidokainin 1,5 mg/kg dozunda uygulanması ile baskılanabilir, refleks bronkokonstrüksiyon bloke edilebilir (95,96).

MATERYAL VE METOD

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı ve çalışmaya katılan her hastadan imzalı olur belgeleri alındı. Genel anestezi altında elektif kardiyak dışı cerrahi geçirecek, 18 ile 60 yaş aralığında, Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA)'nın fiziksel durum sınıflaması sistemine göre ASA 1 grubu (cerrahi işlemi gerektirecek durumu dışında yandaş hastalığı olmayan) 82 hasta çalışmaya alındı. Preoperatif QT intervali süresi 440 ms' den uzun olan, QT intervali süresini etkileyecek ilaç kullanımı, koroner arter hastalığı, kardiyak ritm bozukluğu ve valvüler kalp hastalığı, kronik havayolu hastalığı, endokrin patolojisi, preoperatif elektrolit imbalansı olan, gebe ve obez olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Hastalar her bir grupta 41 vaka olmak üzere randomize olarak iki gruba ayrıldı.

Anestezi uygulamaları her hasta için standardize edildi. Operasyon öncesinde hastalara premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasında hastalar monitörize edildi (Petaş KMA 275 monitör ile elektrokardiyografi, non invaziv kan basıncı, hemoglobin oksijen saturasyonu ve end-tidal karbondioksit monitorizasyonu). Hastalara periferik bir venden damar yolu açıldı ve % 0,9' luk NaCl infüzyonuna başlandı. Hastalara anestezi indüksiyonundan önce 3 dakika süre ile 8 lt/ dakika akım hızında oksijen solutuldu (Aestiva 3000 S/5 Datex Ohmeda).

Genel anestezi indüksiyonuna intravenöz yolla 0,30-0,35 mg/kg dozunda midazolam ile başlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra hastalar, desflurane % 6 (1 MAK, Tec 6 Plus Datex Ohmeda desfluran vaporizatörü) ve oksijen % 94 (taze gaz akımı 8 lt/dk) ile maske yardımıyla solutuldu. Kas gevşemesi için intravenöz yolla 0.15 -0.20 mg/kg dozunda cisatrakuryum besilat uygulandı.

Lidokain grubunda (Grup L) indüksiyonda kas gevşetici uygulanmasından sonra intravenöz yolla lidokain 1,5 mg/kg dozunda kullanıldı. Kontrol grubunda (Grup S) ise eşdeğer volümde % 0,9 luk NaCl kullanıldı. Lidokain ya da % 0,9 luk NaCl uygulamasında 2 dakika sonra hastalar endotrakeal yolla entübe edildi.

EKG ölçümleri anestezi indüksiyonu öncesinde, indüksiyon sonrasında, entübasyondan hemen sonra ve entübasyondan 10 dakika sonra yapıldı (Cardiofax, Nihon Kohden). EKG kayıtları 10 mm/mV ve 25 mm/sn hızında, 12 derivasyonda da yapıldı. QT intervali ölçümleri her derivasyonda, manuel olarak, bir büyüteç yardımı ile yapıldı. QT intervali için QRS dalgasının başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hattı kestiği nokta baz alındı. Bu noktanın açık olarak belirlenemediği EKG' ler çalışma dışı bırakıldı. T dalgasının bitişi ile bir U dalgasının kesiştiği durumlarda, T ve U dalgaları arasındaki eğrinin en alçak noktası, T dalgasının bitiş noktası olarak alındı.

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) Bazett formülüne göre her derivasyonda hesaplandı ($QTc = QT/\sqrt{RR^2}$). QT dispersiyonu (QTd = QTmaks-QTmin) ve QTc dispersiyonu (QTcd = QTcmaks-QTcmin) da 12 derivasyonda hesaplandı.

İstatiksel Analiz

Gruplar arasındaki farkı tespit etmek için, her grup içinde periyotlar arasındaki karşılaştırmalar, eş zamanlarda iki grup arasındaki karşılaştırmalar ve grup periyod etkileşimleri araştırıldı.

Tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) tekniği ile periyodlar arası farka bakıldı. Periyodlar arası fark tespit edildiğinde bunların çoklu karşılaştırmaları Bonferroni testi ile yapıldı ($P < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edildi). Eş zamanlar arası iki grup karşılaştırması farkı t-test ile yapıldı. Demografik verilerden cinsiyet karşılaştırmaları Fisher's Exact Test ile, yaş ve ağırlık karşılaştırmaları t-test ile yapıldı.

Çalışmaya alınan ilk 20 vakanın (11 vaka lidokain grubu, 9 vaka kontrol grubu) ölçüm sonuçları ile power analiz yapıldı (NCSS-PASS 2000, Repeated Measures ANOVA Power Analysis). Her gruptaki minimum vaka sayısı 38 olduğunda çalışmada power % 96 olarak bulundu ($\alpha = 0,05$).

BULGULAR

Çalışmaya alınan gruplarda yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$).

Tablo 3: Demografik veriler

	Grup L	Grup S	P
Yaş	46,0 ± 13,5	45,2 ± 14,1	0,78
Ağırlık	70,7 ± 12,4	67,2 ± 11,6	0,19
Cinsiyet K/E	16/25	15/26	1,0

Grup L : Lidokain kullanılan grup

Grup S : Lidokain kullanılmayan grup

Sistolik Kan Basıncı: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında sistolik kan basınçları ölçüldü ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Lidokain kullanılan grupta entübasyon sonrası ölçülen ortalama sistolik kan basıncı induksiyon öncesine benzer değerlerde iken ($p=0,07$); lidokain kullanılmayan grupta entübasyon sonrasında ölçülen kan basıncı induksiyon öncesi değere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). İndüksiyon sonrası ve entübasyonun 10. dakikasındaki değerler ise her iki grupta da induksiyon öncesine göre düşüktü. Gruplar arasında eş zamanlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 4. Sistolik kan basıncı ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	124,8 ± 9,5	129,5 ± 8,3	0,21
İndüksiyon Sonrası	113,8 ± 11,0	117,7 ± 9,3	0,84
Entübasyon Sonrası	132,0 ± 18,0	138,7 ± 12,2 ‡	0,53
Ent.10. dakikası	109,1 ± 12,4	116,1 ± 14,1	0,20

‡ $P < 0,05$ İndüksiyon öncesine göre yüksek

Diyastolik Kan Basıncı: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında diyastolik kan basınçları ölçüldü ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Lidokain kullanılan grupta entübasyon sonrası ölçülen ortalama diyastolik kan basıncı induksiyon öncesine benzer değerlerde iken ($p=0,124$); lidokain kullanılmayan grupta entübasyon sonrasında ölçülen kan basıncı induksiyon öncesi değere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,005$). İndüksiyon sonrası ve entübasyonun 10. dakikasındaki değerler ise her iki grupta da induksiyon öncesine göre düşüktü. Gruplar arasında eş zamanlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 5. Diyastolik kan basıncı ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	75,3 ± 9,9	78,4 ± 9,5	0,15
İndüksiyon Sonrası	72,5 ± 11,8	73,0 ± 9,3	0,82
Entübasyon Sonrası	81,4 ± 13,8	84,2 ± 10,5‡	0,31
Ent.10. dakikası	67,5 ± 11,4	70,7 ± 10,4	0,19

‡ $P < 0,05$ İndüksiyon öncesine göre yüksek

Ortalama Kan Basıncı: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında ortalama kan basınçları ölçüldü ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Lidokain kullanılan grupta indüksiyon sonrası ortalama kan basıncı stabil kaldı ($p=0,06$), diğer grupta ise ortalama kan basıncı indüksiyondan sonra anlamlı şekilde düştü ($p<0,01$). Gruplar arasında eş zamanlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 6. Ortalama kan basıncı ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	91,5 ± 11,7	98,1 ± 10,1	0,07
İndüksiyon Sonrası	86,1 ± 10,8	89,4 ± 11,2 ¥	0,17
Entübasyon Sonrası	98,7 ± 15,3	104,6 ± 11,3	0,06
Ent.10. dakikası	82,3 ± 11,4	87,1 ± 12,8	0,08

¥ P < 0,05 indüksiyon öncesine göre düşük

Kalp Atım Hızı: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında kalp hızları ölçüldü ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Her iki grupta da indüksiyondan ve entübasyondan sonra kalp hızı arttı, entübasyonun 10. dakikasında entübasyon sonrası değerlere göre azaldı. Gruplar arasında eş zamanlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 7. Kalp atım hızı ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	82 ± 15	86 ± 17	0,28
İndüksiyon Sonrası	87 ± 13	91 ± 16	0,22
Entübasyon Sonrası	101 ± 12	105 ± 14	0,16
Ent.10. dakikası	93 ± 15	99 ± 16	0,08

QT intervali: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında QT intervalleri ölçüldü ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Her iki grupta da QT intervali indüksiyondan sonra ve entübasyondan sonra kısaldı, entübasyonun 10. dakikasında indüksiyon öncesi değerlere döndü. Gruplar arasında eş zamanlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 8. QT intervali ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	362,4 ± 31,1	355,4 ± 32,3	0,32
İndüksiyon Sonrası	358,5 ± 26,3 *	353,8 ± 31,7*	0,47
Entübasyon Sonrası	348,1 ± 23,9 #	344,5 ± 26,4 #	0,52
Ent.10. dakikas	362,2 ± 31,5	355,5 ± 29,3	0,32

* $P<0,05$ İndüksiyon öncesine göre kısa

$P<0,05$ İndüksiyon öncesine ve indüksiyon sonrasına göre kısa

QTc intervali: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında QTc intervalleri hesaplandı ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Her iki grupta da QTc intervalleri indüksiyondan sonra uzamaya başladı, entübasyon sonrası ve entübasyonun 10. dakikasındaki QTc intervalleri de indüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası değerlere göre anlamlı olarak uzun bulundu. Gruplar arasında eş zamanlı ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

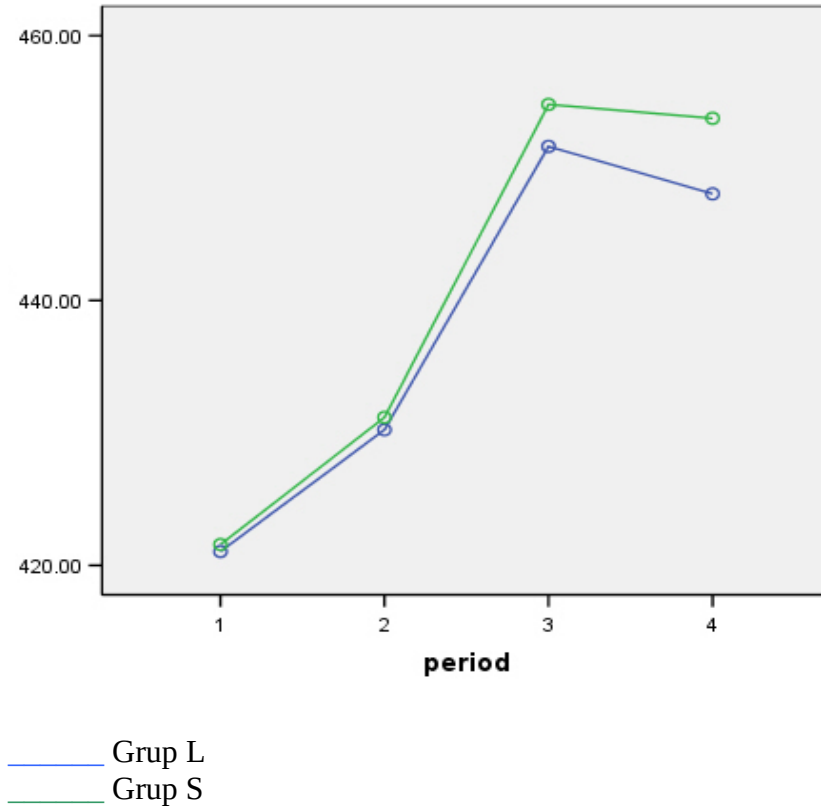
Tablo 9. QTc intervali ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	421 ± 15	421 ± 15	0,87
İndüksiyon Sonrası	430 ± 17 *	431 ± 14 *	0,79
Entübasyon Sonrası	451 ± 17 #	454 ± 18 #	0,42
Ent.10. dakikası	448 ± 21 #	453 ± 17 #	0,18

* $P<0,01$ İndüksiyon öncesine göre uzun

$P<0,01$ İndüksiyon öncesine ve indüksiyon sonrasına göre uzun

QTc intervali



Grafik 1. QTc intervali ölçümleri

QT Dispersiyonu: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında QT dispersiyonu hesaplandı ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Her iki grupta da zamanlar arasında ve gruplar arasında QT dispersiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 10. QT dispesiyonu ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	19,2 ± 14,5	19,0 ± 11,1	0,93
İndüksiyon Sonrası	16,8± 12,7	21,9 ± 11,6	0,06
Entübasyon Sonrası	20,2 ± 10,8	19,0 ± 11,3	0,62
Ent.10. dakikası	21,7± 10,2	18,2 ± 10,7	0,14

QTc Dispersiyonu: Grupların operasyon öncesi ve operasyon sırasında QTc dispersiyonu hesaplandı ve gruplar arasındaki farklar dört periyod için değerlendirildi. Her iki grupta da zamanlar arasında ve gruplar arasında QTc dispersiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 11. QTc dispersiyonu ölçümleri

	Grup L	Grup S	P
İndüksiyon Öncesi	30 ,6± 16,5	32,2 ± 17,4	0,66
İndüksiyon Sonrası	26,8 ± 17,9	32,1 ± 15,7	0,16
Entübasyon Sonrası	31,0 ± 13,5	27,0 ± 13,9	0,18
Ent.10. dakikası	29,4± 12,9	26,4 ± 15,8	0,35

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde operasyon sırasında ve postoperatif birinci saat içerisinde herhangi bir kardiyak aritmi gözlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, midazolam ve desfluran ile anestezi indüksiyonu yapılan hastalarda, entübasyon öncesinde lidokain kullanımı ile elektrokardiyografide meydana gelen QTc intervali değişikliklerini görmeyi amaçladık. Anestezi indüksiyonu ve entübasyon ile QTc intervalinin uzadığını, ancak lidokainin bu uzamaya bir etkisinin olmadığını bulduk.

Anestezi indüksiyonunda, QT intervaline en az etki edeceğini düşündüğümüz midazolamı ve cisatrakuryum besilatı kullandık (97, 98). Midazolam ile yapılan anestezi indüksiyonunun QT intervalini etkilemediği (97, 98) ve bir başka çalışmada ise midazolam ve suxametonyum ile yapılan indüksiyonun normal kontrol QTc intervaline sahip hastalarda QTc intervalini uzattığı, uzamış kontrol QTc intervaline sahip hastalarda QTc intervalini kısalttığı gösterilmiştir (99). İnhalasyon ajanı olarak desfluranın QTc intervaline olan etkisini gözlemek istediğimiz için, bu ajanı hastaların kirpik refleksi kaybolduktan sonra %94 oksijen ile %6 (1 MAK) konsantrasyonda uygulamaya başladık. Lidokain grubunda entübasyondan 2 dakika önce 1,5 mg/kg dozunda intravenöz lidokain uyguladık ve lidokainin entübasyon sonrasında oluşan QTc intervali değişikliklerine olan etkisini görmeyi amaçladık.

QTc intervali ventriküler repolarizasyonun bir parametresidir ve anormal uzamış ve kısalmış QTc intervallerinin hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili artmış risk faktörü oldukları gösterilmiştir (21,22). Rutin anestezi pratiğinde kullanılan bazı ilaçlar, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon kaynaklı hemodinamik ve nöroendokrin stres yanıt QTc intervalini uzatabilir.

Michaloudis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 0,4 mg/kg dozunda midazolam ile indüksiyon yapılan ve vecuronyum ya da atracuryum kullanılarak entübe edilen hastalarda QTc intervalleri hesaplanmış; indüksiyon sonrasında QTc intervalinde belirgin bir değişiklik olmazken, entübasyondan sonra anlamlı uzama tesbit etmişlerdir. Entübasyondan sonra, kalp hızında ve kan basıncında QTc intervali uzamasına eşlik eden anlamlı bir yükselme olmuştur. Bizim çalışmamızda anestezi indüksiyonundan

sonra QTc intervalinde uzama başlamıştır. Bu uzama istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Ancak entübasyondan sonra QTc değerlerinde belirgin artış olmuş ve normal değerleri aşmıştır. Entübasyondan sonra, kalp hızında ve kan basıncında da anlamlı yükselme olmuştur. Bizim çalışmamızda entübasyondan sonra QTc intervalinde belirgin artış olması ve meydana gelen hemodinamik değişiklikler Michaloudis ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda indüksiyondan sonra başlayan bir QTc intervali uzaması mevcuttur. Bu duruma, hastalara maske ile solutulurken desfluran uygulanmış olmasının etkisi olabilir (17, 19). Çünkü sempatik aktivasyon artışı QTc intervali uzamasına yol açan faktörlerden biridir. Bu aktivasyon desfluran uygulaması sonrasında oluşan epinefrin, norepinefrin ve vazopressin salınımı ile meydana gelebilir. Ayrıca desfluranın solunum yollarına olan iritan etkisi adrenerjik stimülasyon ve sempatik aktivasyon artışına neden olan bir diğer faktördür (71).

Michaloudis ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada 0,4 mg/kg dozunda midazolam ve 1 mg/kg dozunda propofol ile indüksiyon yapılmış, kas gevşetici olarak 1,5 mg/kg dozunda suxametoniyum kullanılmıştır. Midazolamın da propofolün de QTc intervaline belirgin bir etkisinin olmadığı ancak suxametoniyum uygulanması sonrasında ve entübasyon sonrasında QTc intervalinin uzadığı bulunmuştur (98).

Saarnivaara ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 0.3 mg/kg dozunda midazolam, 2 mg/kg dozunda propofol, 2 mg/kg dozunda metohexsilat ve kas gevşetici olarak 1 mg/kg dozunda suxametoniyum ile yapılan anestezi indüksiyonlarının QTc intervaline etkileri karşılaştırılmış, başlangıçta normal QTc intervali olan hastalarda QTc intervalinde uzama, başlangıçta uzamış QTc intervaline sahip olan hastalarda ise QTc intervalinde kısalma saptamışlardır (99). Bu çalışmada hastalara operasyondan 70 dakika önce intramüsküler yolla 1 mg/kg dozunda pethidin ve 0,01 mg/kg dozunda atropin ile premedikasyon uygulanmıştır.

Genel anestezide kullanılan inhalasyon ajanlarının QTc intervaline olan etkilerini araştıran çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Sevofloran, enfluran ve isofluranın QTc intervalini uzattığını, halotanın ise kısalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 16, 18). Halotanın QTc mesafesini uzattığını gösteren çalışmalar da vardır (101). Desfluran anestezisi altındaki hastalarda trakeal entübasyon nedeniyle

ortaya çıkan otonomik kardiyak değişikliklere intravenöz lidokainin etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır.

Desfluranın QTc ve QTd intervaline olan etkilerini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Owczuk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada operasyondan 1 saat önce oral yolla 2 mg estazolam ile premedikasyon yapılan ve desfluran ile maske anestezisi uygulanan hastalarda QTc intervalleri ölçülmüş; hastalara, desfluran uygulamasının 1. dakikasından itibaren QTc mesafesinin uzadığı ve istatistiksel olarak anlamlı uzamanın entübasyondan sonra meydana geldiği görülmüştür (17). Owczuk ve ark.'nın çalışmasının sonuçları bizim çalışmamız ile uyumludur. Sempatik aktivasyon QTc intervalini etkileyen faktörlerden biridir. Desfluranın solunum yollarına yaptığı iritan etki bu adrenerjik yanıtın diğer bir sebebi olabilir (71).

Silay ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada desfluran %12 (2 MAK) ve sevofluran %4 (2 MAK)'ın QTc intervali ve QT dispersiyonu üzerine etkileri araştırılmış; maske ile indüksiyondan sonra 1. ve 3. dakikalarda QTc intervalinin belirgin olarak uzadığı ve bu uzamanın desfluran grubunda daha belirgin olduğu saptanmıştır. QT dispersiyonunda belirgin bir değişiklik olmamıştır (19). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bizim hastalarımızda da QTc intervalinde uzama indüksiyondan sonra başlamış ve QT dispersiyonunda bir artış olmamıştır.

Yıldırım ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 0,3 mg/kg dozunda midazolam ve 0,1 mg/kg dozunda vecuronium ile indüksiyon uygulanan hastalarda desfluran %6 (1 MAK), isofluran %1,2 (1 MAK) ve sevofluran %2 (1 MAK)'ın QT intervali üzerine etkileri araştırılmıştır. Hastaların 15'er kişilik gruplara ayrıldığı çalışmada; desfluran grubunda QTc değerlerinin, indüksiyon öncesine göre entübasyondan 3 dakika sonra ve desfluranın end tidal konsantrasyonunun 1 MAK değerine ulaşmasından 10 dakika sonra çekilen EKG'lerde anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiştir (Sırası ile QTc=417±18, QTc=441±28, QTc=448±24). QTd değerlerinin ise indüksiyon sonrası, entübasyondan üç dakika sonra ve desfluranın end tidal konsantrasyonunun 1 MAC değerine ulaşmasından sonra çekilen EKG'lerde anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiştir (110). QTc intervalinde olan uzama bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda her iki grupta da QT dispersiyonunda bir değişiklik saptanmamıştır.

Trakeal entübasyon sırasında meydana gelen hemodinamik değişiklikleri (taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, aritmi) baskılamak için, derin anestezi, ganglion blokeri, antihipertansif ajanlar, sodyum nitropurisiid, nitrogliserin, barbitüratlar ve opioid kullanımı gibi yöntemler denenmiştir. Topikal ya da intravenöz lidokain anestezi indüksiyonu öncesinde sıklıkla bu amaçla kullanılır. Ancak trakeal entübasyon sırasındaki bu reaksiyonlara lidokainin etkisi hala tartışmalıdır (104,105).

Trakeal entübasyona karşı oluşan kardiyovasküler yanıtları azaltmak için intravenöz lidokainin etkinliği birçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir (104,106).Yapılan farklı çalışmaları birbiri ile karşılaştırmak güçtür, çünkü lidokainin uygulanma yolu (105,107), enjeksiyon hızı, dozu, uygulama ile trakeal entübasyon arasındaki süre (104,108), trakeal entübasyon süresi, hasta popülasyonu, premedikasyon (109), ek opioid kullanımı (104), veri toplama metodu ve istatistiksel analiz yöntemleri birbirinden farklıdır.

Trakeal entübasyon tarafından indüklenen hemodinamik etkilerin azaltılması için intravenöz lidokain enjeksiyonunun optimal zamanlamasının entübasyondan 1-5 dakika önce olduğu bildirilmiştir (95, 105, 108). Ayrıca lidokain QT intervalini kısaltan antiaritmik bir ilaçtır (96)

Hamaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada, lidokainin kan düzeylerinin uygulamadan 5 dakika sonra düşmeye başladığını göstermişlerdir (108). Biz çalışmamızda 1,5 mg/kg lidokain uygulamasından 2 dakika sonra entübasyonu gerçekleştirdik. Lidokain verilen grupta entübasyon sonrasında sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı bir artış olmazken, lidokain verilmeyen grupta anlamlı olarak yükseldi. Ancak ortalama kan basıncındaki ve kalp hızındaki artışlar lidokain uygulaması ile engellenemedi.

QTc ve QTd değerleri incelendiğinde, her iki grupta da QTc intervalinin indüksiyondan sonra uzamaya başladığını, entübasyondan sonra normal sınırları aşacak şekilde uzadığını ve bu uzamanın lidokain uygulaması ile engellenemediğini gördük. QT dispersiyonunda her iki grupta da anlamlı bir değişiklik tespit etmedik.

SONUÇ

İntravenöz olarak 1,5 mg/kg dozunda, entübasyondan 2 dakika önce uygulanan lidokain; desfluran ve midazolam anestezisi altındaki hastalarda meydana gelen, artmış sempatik otonomik kardiyak fonksiyonları ve QTc intervali uzamasını önlemede yetersiz kalmıştır. Entübasyon sonrası oluşan sistolik ve diyastolik kan basıncı yükselmesini engellemiş, ancak kalp hızındaki artışı etkilememiştir.

Desfluran anestezisi, QTc intervalinde uzamaya yol açmıştır. Bu durum aritmi gelişimini indükleyebileceği için özellikle konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda, QTc intervalini uzatan diğer anestezi ajanlarla kombinasyonuna dikkat edilmelidir. QTc intervalindeki uzamanın aritmilere yol açabileceği göz önünde bulundurularak bu duruma hazırlıklı olunmalıdır.

Desfluranın hangi mekanizma ile QTc intervalini uzattığının ayrıntılı olarak araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Kaplan JA, Reich DL, Kronstadt SN: Cardiac Anesthesia, 4th edition. WB Saunders and Company, 1999
2. Goldman L: Cardiac risk in noncardiac surgery: An update. *Anesth Analg* 1995;80:810
3. Estafanous FG, Barash PG, Reves JG: Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice. 2nd ed. Lippincott, 2001
4. Braunwald E, Zipes DP, Libby P: Heart Disease, 6th ed. WB Saunders and Company, 2001
5. Alan R. Aitkenhead, David J. Rowbotham, Graham Smith. Textbook of Anaesthesia. Fourth Edition . 2001;31-526. Albert Urwyler, Daniel Scheidegger. Arrhythmias and anaesthesia. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 1993. Vol 7, No:2, 181-297
6. Ronald D. Miller Mechanisms of Myocardial Contraction, Anesthesia. Fourth ed. Churchill Livingstone, 1994: 18, 630-635
7. Luginbuehl IA, Fredrickson MJ, Karsli C, Bissonnette B: Cerebral blood flow velocity in children anaesthetized with desflurane. *Paediatr Anaesth* 13: 496-500, 2003.
8. Bedford NM, Hardman JG, Nathanson MH: Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: A comparison with sevoflurane *Anesth Analg* 91:152-155, 2000.
9. Tonner PH, Scholz J, Krause T, Paris A, von Knobelsdorff G, Schulte an Esch J: Administration of sufentanil and nitrous oxide blunts cardiovascular effects of desflurane but does not prevent an increase in middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Anaesthesiol* 14:389-96, 1997.
10. Moore MA, Weiskopf RB, Wilson C, Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1993 Nov; 79(5): 943-7.
11. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995 Dec; 81(6 Suppl): S11-22.
12. Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*. 1994 Mar; 80(3): 545-9.

13. Yamada M, Hatakeyama N, Malykhina AP, The effects of sevoflurane and propofol on QT interval and heterologously expressed human ether-a-go-go related gene currents in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg*. 2006 Jan; 102(1): 98-103
14. Yamada M, Hatakeyama N, Shibuya N, Mechanism of QT interval prolongation induced by sevoflurane in guinea - pig ventricular myocyte. *Masui*. 2003 May ;52 (5) : 482-8.
15. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg*. 1991 Feb; 72(2): 137-44.
16. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A. Anaesthesia and the QT interval. Effects of isoflurane and halothane in unpremedicated children. *Anaesthesia*. 1998 May; 53(5): 435-9
17. The Influence of Desflurane on QTc Interval. Radoslaw Owczuk, Magdalena A. Wujtewicz, Wioletta Sawicka, *Anesth Analg*, 101: 419-422, 2005
18. Loeckinger, Alex M.D, Kleinsasser, Axel M.D.; Maier, Stephan M.D. Sustained Prolongation of the QTc Interval after Anesthesia with Sevoflurane in Infants during the First 6 Months of Life. *Anesthesiology* Volume 98(3), March 2003, 639-642
19. Silay E, Kati I, Tekin M, Guler N. Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on the QTc interval and dispersion. *Acta Cardiol*. 2005 Oct; 60(5): 459-64
20. Crawford MW, Ho DS, Shams M, Gow R. Magnesium deficiency alters the threshold for epinephrine-induced arrhythmias during halothane or sevoflurane anesthesia in the rat. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Jun; 18(3): 313-6
21. Ahnve S: Correction of the QTinterval for heart rate: Review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109:568-574.
22. Moss AJ: Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993; 72: 23B-25B.
23. Arthur JM, Wojciech Z, Jesaia B, Emanuela HL, W. Jackson H, Jennifer LR, Peter JS, Jeffrey AT, G. Michael V, Michael HL, Mark TK, Jean WM, Katherine WT: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934.
24. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez, Chavez L, Iturralde Torres P, Cruz FFE, Centurion OA, Fujiki,A, Maury P, Chen X, Krahn AD, Roithinger F, Zhang L, Vincent GM, Zeltser D: Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2:569-574.

25. Abe K, Takada K, Yoshiya I. Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86: 701-702
26. Robert I. Katz MD, Irene Quijano MD, Nelson Barcelon MD, Thomas Biancaniello MD Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome . *CAN J ANESTH* 2003; 50: 4 / pp 398–403
27. Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041- 2044.
28. İlhan A, Tuncer C, Komşuoğlu S, et al. Jervell and Lange-Nielsen syndrome: neurologic and cardiologic evaluation. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 809-813.
29. Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc*
30. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54:59-68.
31. Seizer A, Wray HW. Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964; 30:17-26.
32. Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, et al. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995; 81: 229-307.
33. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol P* 2000; 27:753-66.
34. Stratmann HG, Kennedy HL. Torsade de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J* 1987; 113:1470-82.
35. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1-12.
36. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107:96-101.
37. Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S, Yang J, Kaminsky LS. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(7): 804-9.
38. Honig P, Wortham D, Zamani K, Conner D, Mullin J, Cantilena L. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences. *JAMA* 1993; 269:1513-8.

39. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 96-101
40. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR. Torsades de pointes occurring in association with terfenadin use. *JAMA* 1990; 264: 2788-90.
41. Zhang S, Zhou Z, Gong Q, Makielski JC, January CT. Mechanism of block and identification of the verapamil binding domain to HERG potassium channels. *Circ Res* 1999;84: 989-98.
42. Shah RR. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Saf* 2004; 27: 145-72.
43. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation* 101: 61 (2000).
44. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *Q J Med* 93: 425 (2000).
45. Perkiömaki JS, Ikaheimo MJ, Pikkujamsa SM, Rantala A, Lilja M, Kesaniemi YA, Huikuri HV. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 1996 28(1): 16-21).
46. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion :an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals.*Br Heart J* 1990; 63: 342-4
47. Allan WC, Timothy KW, Vincent GM, et al. Long QT syndrome in children: the value of rate corrected QT interval and DNA analysis as screening tests in the general population. *J Med Screen* 2001; 8: 173-7
48. Papandonakis E, TsoukasA, Chiristakos S QT dispersionas a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 1999;4: 35-38
49. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, et al. Precorfil QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997; 134: 1005-1013
50. Somberg JC, Molnar J. Usefullness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index . *Am J Cardiol* 2002; 89: 291-294

51. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, et al.onbehalf of the ELITE study group . Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure.Lancet 1999; 534:395-396
52. Baranowski R, Malecka L, Poplawska W et al . Analysis of QT dispersions in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival(abst). Eur Heart J 1998;19:suppl:428
53. Priori SG, Napolitano C,Diehl L et al.Dispersions of the QT interval.A marker of therapeutic efficacy in the idiopatic long QT syndrome.Circulation 1994 ;89:1681-1689.
54. Glassman AH, Roose SP,Rivelli SK,Preud'Homme XA. Cardiovascular effects of antidepressant drugs.Nord J Psychiatry 1993; 30: 41-47
55. Veglio M, Bruno G, Borra M, et al. Prevalance of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease:a population - based cohort.J Intern Med 2002; 251: 317-324.
56. Beaubien ER, Pylypchuk GB,Akhtar J et al.Value of corrected QT interval dispersion inidentifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. Am J Kidney Dis 2002; 39: 834-842.
57. Barr CS, Nass A,Freeman M, Lang CC,Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure.Lancet 1994; 343: 327-9.
58. Clarkson PB, Naas AA, McMahon A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension.QJM 1995;88:327-32.
59. Bujag G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nova A, Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death.Am J Cardiol 1993; 72: 973-6.
60. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. Lancet 1995; 345: 945-8.
61. Ural D, Komsuoğlu B, Çetinarslan B, Leventyüz M, Göldeli Ö, Komsuoğlu ŞZ. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly. Int J Cardiol 68: 317 (1999).
62. O'Keeffe N.J. Healy T.E.J: The role of new anesthetic agents. Pharmacology & Therapeutics. 1999; vol.84, 233-248
63. Eger EL II, Bowland T, Ionescu P. Recovery and Kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products.Anesthesiology. 1997; vol.87,517-526

64. Clarke KW. Desflurane and Sevoflurane. New volatile anaesthetic agents. *Clinical Anesthesia*. 1999; vol. 29(3), 793-810
65. Rampil I.J, Lockhart S.H, Zwass M.S et.: Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991; 74: 429-33
66. Ellen Whipple Guthrie, PharmD General Anesthesia in Pediatric Patients US Pharm. 2006; 8: HS15-HS27
67. Jones RM. Desflurane and Sevoflurane: Inhalation anaesthetics for this decade? *Br J Anaesth*. 1990; vol. 65, 527
68. Eger E. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994; vol. 80, 906-922
69. Sanjoy SP, Karen G, Desflurane A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia drugs 1995; 50(4): 742-767
70. Picker O, Schwarte LA, Schindler AW, Scheeren TW. Desflurane increases heart rate independent of sympathetic activity in dogs. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 945-51
71. Kong CF, Chew STH, Ip-Yam PC. Intravenous opioids reduce airway irritation during induction of anaesthesia with desflurane in adults. *Br J Anaesth* 2000; 85: 364-7
72. Chalan MK, Weiskopf R.B, Eger E, et al.: Hemodynamic effects of desflurane / nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1991; 73: 143-56
73. Esener Z: Genel Anestezi; Klinik Anestezi, Editör Z.Esener, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004; 92-93.
74. Morgan GE, Mikhail MS: Inhalational anesthetics. *Clinical Anesthesiology* 2nd edition Appleton-Lange, Los Angeles 1996: 109-127.
75. James Duke , *Anesthesia Secrets* 2 ed
76. Bedford N.M, Girling K.J: Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *British Journal of Anaesthesia*, 2001; 87 (2): 193-7.
77. Mycek M, Richard A, Pamela C *Pharmacology* 2 nd ed. Lippincott 107-117
78. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger E. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth analg*. 1997; vol. 84, 173-178
79. Martin Leuwer, Do we need muscular blockers in ambulatory anaesthesia? *Current Opinion in Anaesthesiology* Volume 13(6), December 2000, 625-629
80. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide / opioid / barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1139-1145.

81. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, et al. Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during N₂O-O₂-opioid anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 823-829.
82. Welch RM, Brown A, Ravitch J, Dahl R. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, cis-R'-isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 132-142.
83. Imbeault K, Withington DE, Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a 0.1 mg/kg dose of cisatracurium besylate in children during N₂O/O₂/propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2006 Mar;102(3):738-43.
84. Serra CS, Oliveira AC. Cisatracurium: myographical and electrophysiological studies in the isolated rat muscle. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006 Jun; 20(3): 291-8.
85. Littlejohn IH, Abhay K, El Sayad, Broomhead CJ, Duvaldestin P, Flynn PJ. Intubating conditions following 1R cis, 1'R cis atracurium (51W89). *Anaesthesia* 1995; 50: 499-502
86. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S. The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide,opioid,barbiturate anesthesia.*Anesthesiology*. 1995; 82: 1131-8
87. Kotsan SN, Rech DL, Stanley TE, dePerino M, et al. A two center comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium and vecuronium in patients with coroner artery disease. *Anasth Analg* 1995; 81: 1010-4
88. Melloni C, Devivo P, Launo C, Mastronardi P, Novelli GP, Romano E. Cisatracurium versus vecuronium: a comparative, double blind, randomized, multicenter study in adult patients under propofol/fentanyl/N₂O anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2006 May; 72(5): 299-308. English, Italian
89. Fraser BA, Smart JA Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Dec; 33(6): 816-9
90. Rieder J, Gruber G, Bodrogi F, Lirk P, Hoffmann G. Anaphylactoid reaction to cisatracurium may be explained by atracurium metabolites. *Anesth Analg*. 2003 Jan; 96(1): 301
91. Miller RD. *Anaesthesia*. Churchill Livingstone Inc.New York, 5th edition 2000: 229-240
92. Miller RD. *Anaesthesia*. Churchill Livingstone Inc. New York, 5th edition 2000: 491-511

93. Tetzlaff JE: Clinical Pharmacology of Local Anesthetics. Butterworth Heinemann, 2000.
94. Çağatay G, Soydan İ. Klinik Kardiyoloji, 1997; 265-69
95. JG Reves. Local anesthetics In: Morgan GE, Michael SM, Murray JM, Larson CP, eds. Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2002; 238.
96. Hernandez-Palazon J, Tortosa Serrano JA, Garcia-Palenciano C, Cardiovascular response to tracheal intubation in patients with intracranial tumor. Comparative study between urapidil and lidocaine. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2000 Apr; 47(4): 146-50
97. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. Eur J Anaesthesiol. 1995 Nov; 12(6): 577-83
98. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. Eur J Anaesthesiol. 1996 Jul; 13(4): 364-8.
99. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 1990 May; 34(4): 276-81.
100. Annala P, Yli-Hankala A, Lindgren L. Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. Br J Anaesth. 1993 Nov; 71(5): 736-7.
101. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane and halothane in humans. Anesth Analg. 1991 Feb; 72(2): 137-44.
102. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers: a comparison with isoflurane. Anesthesiology 1993; 79: 444-53
103. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI, et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. Anesthesiology 1994; 80: 1035-45
104. Lin PL, Wang YP, Chou YM, Chan HL, Huang HH. Lack of intravenous lidocaine effects on HRV changes of tracheal intubation during induction of general anesthesia. Acta Anaesthesiol Sin 2001; 39: 77-82.
105. Takita K, Morimoto Y, Kemmotsu O. Tracheal lidocaine attenuates the cardiovascular response to endotracheal intubation. Can J Anaesth 2001; 48: 732-6.
106. Feng CK, Chan KH, Liu KN, Or CH, Lee TY. A comparison of lidocaine, fentanyl, and esmolol for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. Acta Anaesthesiol Sin 1996; 34: 61-7.

107. Tanaka M, Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T. The effects of cervical and lumbar epidural anesthesia on heart rate variability and spontaneous sequence baroreflex sensitivity. *Anesth Analg* 2004; 99: 924-9.
108. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 2000; 93: 95-103.
109. Warner LO, Balch DR, Davidson PJ. Is intravenous lidocaine an effective adjuvant for endotracheal intubation in children undergoing induction of anesthesia with halothane nitrous oxide? *J Clin Anesth* 1997; 9: 270-4.
110. Yildirim H, Adanir T, Atay, Katircioglu K, Savaci S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the EKG .*European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 566-570
111. Achola KJ, Jones MJ, Mitchell RW, Smith G. Effects of beta-adrenoceptor antagonism on the cardiovascular and catecholamine responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43: 433-6.
112. Bedford RF, Marshall WK. Cardiovascular response to endotracheal intubation during four anesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 563-6.
113. Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 325-44
114. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43: 531-47.
115. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503-11.

EK 1

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ İZİN FORMU

Hasta / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: Desfluran anestezi altındaki hastalarda anestezi indüksiyonunda lidokain kullanımının QT intervali üzerine etkileri
- b. Araştırmanın İçeriği: Benzer hasta gruplarında indüksiyonda lidokain kullanarak ve kullanmayarak EKG ölçümlerini, bu EKG lerin QT mesafelerinin arasındaki farkların hesaplanmasını içermektedir.
- c. Araştırmanın Amacı: Anestezi indüksiyonunuda kullanılan lidokainin EKG deki QT mesafesine etki edip etmediğini araştırmayı hedefledik.
- d. Araştırmanın Niteliği: Tez çalışması
- e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: Altı ay
- f. Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: Seksen kişi
- g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler ve Tedavi: Hastalar kırkar kişilki iki gruba ayrılacak, bir grupta indüksiyonda lidokain (1,5 mg /kg) kullanılacak, diğer grupta ise lidokain kullanmadan anestezi indüksiyonu gerçekleştirilecek. Her iki grubun EKG kayıtları alınacak ve QT mesafeleri ölçülecek. İki grupta QT uzaması açısından fark olup olmadığı belirlenecek.

2. Gönüllünün Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: Çalışmada kullanılan ilaçlar, normal bir anestezi indüksiyonunda kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımı sebebiyle olağandışı bir risk beklenmemektedir. Bu çalışmadaki riskler, her anestezi indüksiyonunda kullanılan riskleri içermektedir.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

3. Gönüllüler İçin Araştırmadan Beklenen Tıbbi Yarar:

Anestezi indüksiyonda Lidokain kullanımı daha stabil bir entübasyon gerçekleştirilmesi ve QT mesafesinde oluşan uzamanın engellenmesi , özellikle bu açıdan risk içeren hasta gruplarında faydalı olabilir.

Bu araştırmada uygulanan tedavi ile hastalığım kontrol altına alınabilir ya da araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle hastalığımın tanısının konulması sağlanabilir. Ayrıca araştırmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

4. Araştırmaya Seçenek Olan Girişimler ya da Tedaviler Konusunda Bilgilendirilme:

Yukarıdaki araştırmada uygulanacak tetkik ve tedaviye yönelik girişimler dışında hastalığımla ilgili başka uygun yöntemlerin varolduğunu, ancak bu araştırmada uygulanmayacağını öğrendim. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul etmezsem sözü edilen öteki tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

5. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

- a. Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda uygulanacak tıbbi tedavi ve işlemler:
- b. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Dr.Nilgün Kavrut ÖZTÜRK.....Telefon:02322444444-2523

6. Zararların Karşılanması: Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / hekim tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın sağlık kurumum tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

7. Araştırma Giderleri: Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

8. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

c. Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik: Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin ya da ilacın kullanımının onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Hekimin Adı- Soyadı: Nilgün Kavrut ÖZTÜRK

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

EK 3

HASTA TAKİP FORMU

Tarih :
Ad Soyad :
Protokol :
Cinsiyet :
Doğum Tarihi :
Kilo :
Yandaş Hastalık :
İlaç Kullanımı :
Operasyon :

Dormicum :
Nimbex :
Aritmal :

İndüksiyon Öncesi Ta: KAH: SpO2 : EtCO2 :

	D1	D2	D3	AVR	AVL	AVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6	ORT
QT													
RR													
QTc													
QTd													
QTcd													

İndüksiyon Sonrası Ta: KAH: SpO2 : EtCO2 :

	D1	D2	D3	AVR	AVL	AVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6	ORT
QT													
RR													
QTc													
QTd													
QTcd													

Entübasyon Sonrası Ta: KAH: SpO2 : EtCO2 :

	D1	D2	D3	AVR	AVL	AVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6	ORT
QT													
RR													
QTc													
QTd													
QTcd													

Entübasyonun 10. dk.sı Ta: KAH: SpO2 : EtCO2 :

	D1	D2	D3	AVR	AVL	AVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6	ORT
QT													
RR													
QTc													
QTd													
QTcd													

