

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

İMİPRAMİNİN YÜZEYEL ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin KAYA

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Türkan ERTUĞRUL)

İSTANBUL
(2007)

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kendime örnek aldığım destek ve katkılarını gördüğüm değerli hocalarıma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı Enstitüsü öğretim üyelerine, çalışanlarına ve hemşirelerine, çalışmalarım, eğitimim ve asistanlığım boyunca görüş, deneyim ve yardımlarıyla bana sonuna kadar yol gösteren tez danışmanım hocam sayın Prof.Dr. Türkan Ertuğrul'a ayrıca, çalışmamda bana yardımcı ve destek olan asistan ve mezun olan tüm arkadaşlarıma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Polikliniği çalışanlarına, başından sonuna kadar benden desteklerini esirgemeyen eşime, Cihan Uygur'a ve aileme sonsuz teşekkürler....

Hüseyin KAYA

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ.....	III
TABLO LİSTESİ.....	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Trisiklik Antidepresanlar.....	3
2.1.1.Farmokinetik Özellikleri.....	3
2.1.2.Farmakolojik Etkileri.....	5
2.1.3.Antikolinerjik Etkiler.....	5
2.1.4.Kardiyovasküler Etkiler.....	6
2.2. İmipramin.....	6
2.3. Elektrokardiyografi.....	8
2.3.1.Elektrokardiyogramın Standardizasyonu.....	9
2.3.2.EKG Kağıdı.....	10
2.3.3.Derivasyonlar.....	10
2.3.3.1.Bipolar Derivasyonlar.....	10
2.3.3.2.Elektriksel Potansiyeller.....	10
2.3.3.3.Unipolar Derivasyonlar.....	10
2.3.3.4.Unipolar Göğüs Derivasyonları.....	11
2.3.3.5.Özofageal Derivasyonlar.....	11
2.3.3.6.İntrakardiyak Derivasyonlar.....	11
2.3.4.EKG Çekimlerini Etkileyen Teknik Zorluklar	12
2.4. Elektrofizyoloji.....	12
2.4.1. Kalp Hücresinin Membran Potansiyeli	12
2.4.2.Kalbin Uyarılabilirliği.....	15
2.4.3.Mutlak Reflakter Dönem.....	16
2.4.4.Relatif Reflakter Dönem	16

2.4.5.Effektif Reflakter Peryod.....	16
2.4.6.Kalbin Otomatisitesi Ve İletkenliği.....	17
2.5.EKG Dalgalarının Oluşumu.....	17
2.5.1.Kalp Ritmi.....	18
2.5.2.Kalp Hızı.....	18
2.5.3.PR Süresi.....	19
2.5.4.QRS Süresi.....	19
2.5.5.Q Dalgası.....	19
2.5.6.R Dalgası.....	19
2.5.7.S Dalgası.....	19
2.5.8.R'(R') Dalgası.....	19
2.5.9.QT.....	20
2.6.QT Süresini Uzatın Klinik Durumlar.....	21
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1.Gereç.....	24
3.2.Yöntem.....	24
4. BULGULAR.....	26
4.1.Kalp Ritmi.....	27
4.2.Kalp Hızı.....	28
4.3.PR Aralığı.....	29
4.4.QRS Süresi.....	29
4.5.QTcSüresi.....	30
5. TARTIŞMA.....	33
6.KAYNAKLAR.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil:1.İmipraminin hidroksilasyon ve demetilasyon ile metabolitlerine dönüşümü

Şekil:2.EKG üzerinde miyokard refrakter dönemleri

Şekil:3.Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil:4.İmipramin tedavisi öncesi çekilen EKG(Uzun DII)

Şekil:5.İmipraminin tedavisinin 2. ayının sonunda çekilen EKG(Uzun DII)

Şekil:6.Tedavi öncesi ve tedavinin 2.ayının sonunda kalp hızı değişikliği

Şekil:7.Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda PR aralığı değişikliği

Şekil:8. Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda QRS değişikliği

Şekil:9.Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda QT ve QTc aralığındaki değişiklikler

TABLO LİSTESİ

Tablo.1. Derivasyondan bağımsız olarak erkek ve kızların EKG ölçümleri

Tablo 2. Vakaların kız, erkek sayısı ve yaşlara göre dağılımı.

Tablo.3. Vakaların toplam sayısı ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo.4. Tedaviden önce EKG göstergelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo.5. İmipramin tedavisinin 2. ayının sonunda EKG göstergelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

Ek Tablo.1. İmipramin öncesi EKG göstergeleri

Ek Tablo.2. İmipramin tedavisi sonrası EKG göstergeleri

ÖZET

İMİPRAMİNİN YÜZEYEL ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE
ETKİLERİ

Trisiklik antidepressanlar yaklaşık yarım yüzyıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlardan birisi olan imipramin, pediatrik hasta grubunda enürezis nokturna başta olmak üzere, obsesif-kompulsif bozukluk ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Yüksek doz imipramin kullanıldığında kardiyak ileti bozukluğu riskinin arttığına birçok kaynakta işaret edilmektedir.

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniğinden 2003 eylül-2006 mayıs ayları arasında enürezis nokturna ve /veya hiperaktivite ve dikkat eksikliği nedeniyle izlenen, yaşları 5-14 yıl arasında değişen 40 erkek, 10 kız toplam 50 vaka alındı. Vakaların önceden bilinen herhangi bir kalp hastalığı yoktu. Tedaviden önce İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji polikliniğinde yapılan muayenelerinde kalp hastalığı bulgusuna rastlanılmamıştı.

Vakaların 40'ı erkek (% 80), 10' u kız (% 20) idi. Ortalama yaşları erkeklerde $8,50 \pm 2,25$ yıl (5-14yaş), kızlarda $8,43 \pm 3,23$ yıl (6-11yaş) idi. Başlangıç EKG'leri ile 3mg/kg/gün iki dozda imipramin başlandıktan 2 ay sonra çekilen EKG'lerinde ritim, kalp hızı, PR aralığı, QRS süresi ve QTc süreleri hesaplanmış, verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi kullanılmıştır.

İlk kontrollerindeki yüzeyel EKG'de dakikada kalp atım sayısı ortalama değeri $86,3 \pm 17,45$, imipramin hidroklorür tedavisinin 2. ayının sonunda ortalama dakikada kalp atım sayısı $86,98 \pm 14,83$ bulundu. Tedavi öncesinde çekilen yüzeyel

EKG’lerde hesaplanan ortalama PR süresi $0,126 \pm 0,024$ sn, imipramin tedavisinin 2. ayından sonra hesaplanan ortalama PR süresi $0,131 \pm 0,023$ sn bulundu. Tedavi öncesi ortalama QRS süreleri $0,072 \pm 0,018$ sn, imipramin tedavisi sonrasında ortalama QRS süreleri $0,081 \pm 0,019$ sn bulundu. Tedavi öncesi yüzeyel EKG’de ortalama QTc değeri $0,389 \pm 0,02$ sn, imipramin tedavisinin 2. ayının sonunda ortalama QTc değeri $0,397 \pm 0,02$ sn bulundu. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,028$) bulunmakla birlikte klinik olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak imipraminin 3mg/kg/gün dozda kullanıldığında literatüre uygun şekilde tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda çekilen EKG’de ciddi bir ileti kusuru saptanmadı. Bu nedenle de ilaç plazma düzeylerine bakılmaya gerek duyulmadı. Oysa ilaç yüksek dozda kullanılacak ise ya da ilaç öncesi EKG’de herhangi bir ileti kusuru saptanmış ise tedavi süresince hastaların ilaç plazma düzeylerinin kontrolünün yanı sıra EKG monitörizasyonu ile de yakından izlenmesinin uygun olacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

EFFECTS OF IMIPRAMINE ON SUPERFICIAL (12-LEAD) ELECTROCARDIOGRAPHY

Tricyclic antidepressants are used in the treatment of lots of diseases in last fifty years. Imipramine, one of these group drugs, is used mainly in the treatment of enuresis nocturna and obsessive compulsive disorder, and attention deficit disorder for a long time. Some studies pointed out that high dose and elevated plasma concentration of imipramine may increase the risk of cardiac conduction disorder.

We examined forty boys and 10 girls, totally 50 patients, between age 5 to 14 years who were followed up with the diagnosis of enuresis nocturna and/or hyperactivity and attention deficit in İstanbul Medical faculty Pediatric psychiatric outpatient clinics between september 2003 and may 2006. None of our patients has any known cardiac disorder. All our patients examined in İstanbul medical faculty pediatric cardiology outpatient clinics in pretreatment period and they didn't have any cardiac sign.

There were 40 boys (%80) and 10 girls (%10). Mean age in boys and girls were 8.50 ± 2.25 years of age (5-14 years of age) and 8.43 ± 3.23 years of age (6-11 years of age) respectively. Rhythm, heart rate, PR interval, QRS time, and QTc time in baseline ECGs and 2 months after imipramine usage were calculated, besides descriptive statistical analysis tests (mean, standart deviation), paired t test were used in the evaluation of data and comparison of the groups in the pre- and post-imipramine period.

Mean heart rates in the superficial ECGs were calculated as 86.3 ± 17.45 and 86.98 ± 14.83 in baseline controls and at the end of 2 months therapy of imipramine respectively. Mean PR intervals in the superficial ECGs were 0.126 ± 0.024 sec and 0.131 ± 0.023 sec in pre- and post-treatment period respectively. QRS times were detected as 0.072 ± 0.018 sec in pretreatment and 0.081 ± 0.019 sec in posttreatment period. Mean QTc time in the superficial ECGs were calculated as 0.389 ± 0.02 and

VII

0.397± 0.02 in baseline controls and at the end of 2 months therapy of imipramine respectively. Although this difference is significant statistically ($p=0.028$), it has no clinical significance.

As a conclusion we used imipramine in a dose of 3 mg/kg/day and we did not detect any serious conduction abnormality, which is comparable with the previous studies, neither pretreatment period nor 2 months after the treatment. because of these results, we did not check the blood levels of imipramine. however if this medication will be used in a higher dose or in the presence of a conduction abnormality in the pretreatment ECG, we thought that both ecg monitorization and plasma drug concentration should be checked closely during the treatment period.

GİRİŞ VE AMAÇ

Trisiklik antidepresanlar çocukluk yaş grubunda son 40 yıldır psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta, enürezis, obsesif - kompulsif bozukluk ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda etkisi kanıtlanmışken, anksiyete ve tiklerde bu etkinin daha az olduğu bildirilmiştir (1,2). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış olan çocuk ve ergenlerdeki mental bozukluklarla ilgili epidemiyolojik çalışmalardaki prevalansa göre çocukların en az %10'unda trisiklik antidepresanlara yanıt verebilecek bir bozukluk olduğu saptanmıştır (3). Erişkin psikiyatrisinde trisiklik antidepresanlar çocuklara göre çok daha yaygın olarak kullanıldığından yan etkilerine ilişkin bilgiler daha fazladır (2). Trisiklik antidepresanlar; ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş dönmesi, terleme, bulantı, kabızlık yapma gibi birçok etkilerinin yanında, kardiyovasküler sistem üzerinde de istenmeyen etkiler yapabilirler (4).

Trisiklik antidepresanlar kalbin repolarizasyonunu (faz 3) bozarak EKG'de QT aralığını uzatır, T dalgasında düzleşme ve tersine çevrilme yapabilirler. Kalp kasında ve ileti sisteminde impuls iletimini yavaşlatırlar. Kalp üzerindeki elektrofizyolojik etkileri bakımından kinidine ve sınıf Ia antiaritmik ilaçlara benzerler. Bu etkileri nedeniyle çocuklarda kardiyak depresan etki gösterdikleri düşünülmektedir (5). Tip 1a anti aritmiklerin; hipotansiyon, EKG'de aşırı ileti azalması ve nadiren de paradoksik aritmiler gibi geniş bir yelpazede yan etkileri vardır. Yüksek dozda miyokard kontraktilesini azaltırlar (6). Bu ilaçların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini dört farklı yolla yaptıkları düşünülmektedir. Bunlar; atropine benzer antikolinergik etki, noradrenalin "re-upteki" engelleme, kinidine benzer etki ve periferdeki alfa adrenerjik reseptör blokajı olarak özetlenebilir (7).

İmipramin trisiklik antidepresanların ilk bulunanı ve prototipidir. Uzun yıllardır çocukluk yaş grubunun psikiyatrik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (6). Kardiyak yan etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (1,8,9). Başta enürezis noktürna olmak üzere psikiyatrik problemi olan çocukların tedavisinde ülkemizde

de imipramin yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak literatür incelendiğinde ülkemizde, bu ilacın yan etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanamadı. Bu noktadan hareketle yapılan çalışmada enurezis nokturna, hiperaktivite ve dikkat eksikliği tanıları ile izlenen ve kardiyak sorunu bulunmayan hastalara tedavi dozunda imipramin uygulandığında kardiyak yan etkilerinin oluşup oluşmadığı belirlenmek istendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Bu grup ilaçlar kimyasal yapıları bakımından nöroleptik fenotiazinlere çok benzerler. İlk çıkan trisiklik antidepresan olan imipramin nöroleptik bir ilaç olan promazinden iki benzen halkası arasında kükürt köprüsü yerine iki karbonlu bir köprü (etillen köprüsü) içermesi ile ayrılır. İmipramin'in antidepresan etkisi, fenotiazin benzeri nöroleptik bir ilaç olduğu gerekçesiyle, şizofrenili hastalarda denenmesi sırasında tesadüfen bulunmuştur. Bu denemeler, ilacın şizofrenili hastalarda depresyonu düzelttiğini, ancak diğer belirtileri daha da kötüleştirdiğini göstermiştir (6). Bu ilaçlar moleküllerinde üç halka içerir; trisiklik adı bu nedenle verilmiştir. İki uçtaki hala benzen halkası, ortadaki ise kükürt içermeyen, azotlu ve 7 üyeli bir heterosiklik halkadır. Trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlanmıştır. Fenotiazinler de trisiklik bileşiklerdir. Söz konusu iki ilaç grubu arasında, etki kalıbının farklı olmasına yol açan en önemli yapı farkı, nöroleptik fenotiazinlerde iki benzen halkasının aynı düzlemde (koplanar) olması, trisiklik antidepresanlarda ise benzen halkalarının oluşturdukları düzlemler arasında açı bulunmasıdır. Bu açının büyüklüğü nisbetinde antidepresan etkinlik artar. Açının küçülüp benzen halkalarının koplanar duruma yaklaşmaları antidepresan etkinliği azaltır.

Ortadaki halkanın yapısına göre aşağıdaki alt-gruplar ayırt edilir:

İminodibenzil türevleri: İmipramin, desipramin, klomipramin (klorimipramin), trimeprimin

Dehiddrodibenzosiklohepten türevleri: Amitriptilin, nortriptilin

Dibenzoksepin türevi: Doksepin

İminostilben türevi: Opipramol

Dibenzodiazepin türevi: Dibenzepin

2.1.1. Farmokinetik Özellikleri

Bütün trisiklik antidepresanlar, ağız yolundan alındıklarında mide-bağırsak kanalından yavaş bir şekilde ve kısmen emilirler. Plazmadaki düzeyleri de yavaşça

yükselir. Plazmada, albümine bağlanma oranları yüksektir (%70'in üstünde). Trisiklik antidepresanların plazma albüminine bağlanması fenotiazinler, fenitoin, aspirin ve fenilbutazon tarafından yarışma suretiyle azaltılır.

Trisiklik ilaçlar karaciğerde biyotransformasyon yolu ile elimine edilirler. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirde iki metilli tersiyer amin grubu içeren trisiklik antidepresanlar ön ilaçlardır; karaciğerde N-demetilasyonla ikincil aminlere dönüşürler ve etkinlikleri artar. Böylece vücutta imipramin'den desipramin (desmetilimipramin) ve amitriptilin'den nortriptilin oluşur. Bu etkin metabolitler sentezle yapıp ilaç olarak çıkarılmışlardır. İmipramin ve amitriptilin ile onların türevleri, karaciğerde CYP2D6 adlı mikrozomal oksidaz tarafından 2-hidroksil metabolitlerine dönüştürülmek suretiyle inaktive edilirler. Bazı ilaçlar amin azotunun oksidlenmesi ile N-oksid metabolitlerine dönüşürler. Trisiklik ilaçlar vücutta %100'e yakın bir oranda metabolize edilirler; idrarda değişmeden atılan fraksiyonları önemsiz derecededir. Hidroksil türevleri glukuronik asid konjugatı şeklinde idrarla atılır. Belirli bir trisiklik antidepresanı aynı dozda alan kişilerde, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonu bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir. Bu durum biyoyararlanımlarının ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesine bağlıdır. Eliminasyon hızı değişkenliğinin temeli, bu ilaçları metabolize eden CYP2D6 enziminin genetik polimorfizm göstermesidir. Ülkemizde yavaş metabolize edenlerin oranı %3.4 olarak bulunmuştur (6). Bunlar, ilacın terapötik ve toksik etkisine, normal(hızlı) metabolize edenlerden daha duyarlıdır. Çok az sayıda kişinin trisiklik antidepresanları çok hızlı metabolize ettikleri bulunmuştur; bunlar trisiklik ilaçların terapötik etkilerine dirençlidirler. İmipramin ve benzeri trisiklik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ilacın bir süre alınması sonucu oluşan bireysel plazma plato konsantrasyonları arasında 50 kata kadar varabilen farklılık bulunmuştur (6).

Trisiklik ilaçları karaciğerde metabolize eden CYP2D6 enzimi, kinidin ve selektif serotonin "re-uptake" inhibitörü ilaçlar olan paroksetin, fluoksetin ve onun aktif metaboliti olan norfluoksetin tarafından inhibe edilir. Böylece, adı geçen enzim

bakımından hızlı metabolizör durumuna geçerler ve onlarda trisiklik antidepresanların biyotransformasyonu yavaşlayabilir. Genetik bakımından yavaş metabolizer olan bireylerde adı geçen ilaçlar enzim etkinliğini daha da azaltmaz. Fluoksetin ile trisiklik ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır; aksi takdirde fluoksetin trisiklik ilaçların plazma düzeyini belirgin derecede artırır ve bu etkileşme sonucu deliryum, konvülziyonlar ve kardiyak aritmilerle kendini gösteren trisiklik ilaç zehirlenmesi olabilir. Fluoksetin'in aktif metabolitinin yarılanma ömrü uzun (7-15 gün) olduğu için, fluoksetin kesildikten sonra CYP2D6 enzimidaki inhibisyon bir süre daha devam eder. Bu süre içinde trisiklik ilaç verilmesi de söz konusu tehlikeli etkileşmeye neden olabilir. Sertralin, enzimi zayıf bloke ettiğinden söz konusu etkileşmeye neden olma potansiyeli zayıftır.

CYP3A4 enzimi, imipramin ve amitriptilin'in başlangıçtaki demetilasyonuna katkıda bulunur. Nifedipin, terfenadin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, siklosporin, kinidin ve lidokain bu enzimi inhibe eder; SSRI'lerin zayıf inhibitör etkisi vardır.

2.1.2. Farmokolojik Etkileri

Trisiklik antidepresanların davranışlar üzerindeki etkileri sağlıklı kişiler ile depresyonlu hastalar arasında farklıdır.

2.1.3. Antikolinerjik Etki

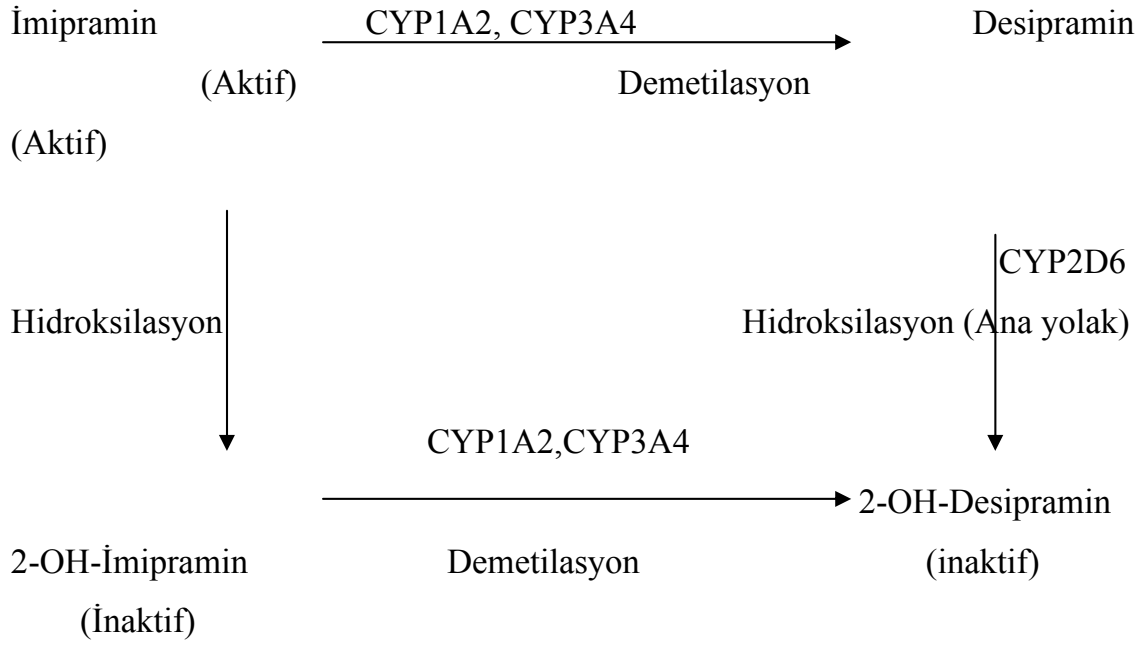
Trisiklik antidepresanlar periferik yapılarda kolinerjik (muskarinik) reseptörleri bloke ederek atropin benzeri etki gösterirler. Buna bağlı olarak yakını görmenin bozulması, pupillalarda hafif dilatasyon, ağız kuruluğu, ciltte kuruluk, konstipasyon, miksiyon güçlüğü ve taşikardi gibi periferik antikolinerjik etkiler oluştururlar. Taşikardide antikolinerjik etki yanında sempatik tonusu noradrenalin "re-uptake"nin inhibisyonu sonucu artırılması da rol oynar. Antikolinerjik etkinlik üyeler arasında değişir ve en fazla amitriptilinde bulunur. Antikolinerjik etkilerine karşı zamanla tolerans oluşabilir.

2.1.4.Kardiyovasküler Etkiler

Trisiklantidepresanlar olağan dozda verildiklerinde hafif ortostatik hipotansiyon yapabilirler. Bu etkiye karşı duyarlılık oluşur. Kardiyovasküler sistemin homeostazı ile ilgili refleksleri baskılayabilir. Yüksek dozda verildiklerinde ilginç olarak aritmi oluştururlar. Bu olay esas olarak kalbin repolarizasyonunu(faz3'ü) bozmalarına bağlıdır. Bu nedenle EKG'de QTc (kalp hızına göre düzeltilmiş QT) aralığını uzatırlar; T dalgasında düzleşme ve tersine çevrilme yapabilirler. Kalp kasında ve iletim sisteminde impuls iletimini yavaşlatırlar. Bu temel kardiyak etkileri ve kalp hücrelerindeki elektrofizyolojik etkileri bakımından kinidine ve diğer sınıf Ia antiaritmik ilaçlara benzerler. Yüksek dozda kullanıldığında miyokardın kontraktilitesini azaltırlar. Kalp yetersizliği olan hastada yetersizlik derecesini daha da artırabilirler. Aşırı dozda kalpte repolarizasyon bozulması sonucu polimorfik bir ventriküler taşikardi şekli olan torsades de pointes nöbetlerine ve buna bağlı ölüme neden olabilirler. QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte alınmaları veya hipokalemi bu tür yan tesir risklerini artırır. Önceden iletim bozukluğu olanlarda da (dal bloku gibi) ventriküler taşiaritmi sonucu ani ölüme neden olabilirler (2,6,10).

2.2. İMİPRAMİN

Trisiklik antidepresanların ilk bulunanı ve prototipidir. Nöroleptik bir ilaç olan promazinden iki benzen halkası arasında kükürt köprüsü yerine iki karbonlu bir köprü (etillen köprüsü) içermesi ile ayrılır. İmipramin bir ön ilaçtır. Karaciğerde N-demetilasyonla sekonder aminlere dönüşür ve etkinliği artar.



Şekil:1. İmipraminin hidroksilasyon ve demetilasyon ile metabolitlerine dönüşümü (6).

Majör depresyonun majör depressif epizodlarına ve karma bipolar bozukluğa karşı etkilidir. Ayrıca anksiyete bozukluğuna karşı da etkilidir. Bulumialı hastalarda yeme bozukluğunu düzeltebilir. Beyinde noradrenerjik ve serotonerjik sinir uçlarında sırasıyla noradrenalin “re-uptake”ini ve daha az derecede olmak üzere serotonin “re-uptake”ini inhibe eder. Muskarinik reseptörleri bloke eder (atropin benzeri etki). Belirgin sedatif etki gösterir. Ortostatik nitelikte hipotansiyon yapar; ilginç olarak bu olay depresyonlu hastalarda normal kimselerinkinden daha sık ortaya çıkar. Bu etkisi santral sempatolitik etkiye ve alfa-adrenerjik reseptör blokajına bağlı olabilir. Kalpte his demetinde ve purkinje liflerinde hızlı sodyum akımını inhibe ederek atrioventriküler iletimi yavaşlatır. EKG’de PR ve QRS segmentlerinde uzama yapar. Tedavi dozlarında kinidin benzeri antiaritmik etkinlik gösterir. Aşırı dozlarda intraventriküler iletim blokajı tehlikeli boyutlara çıkar. Ağır zehirlenme durumunda koma ve aritmiler yanında konvülziyonlar ortaya çıkabilir (6,7).

İmipramin mide bağırsak kanalından hızlı absorbe edilir. Ancak karaciğerde ilk geçiş eliminasyon hızı yüksek olduğu için sistemik biyoyararlanımı % 29-77

arasında değişir. Karaciğerde esas olarak CYP2D6 tarafından hidroksilasyona uğrayarak inaktive edilir; 2-Hidroksiimipramine dönüştürölür. Daha az bir miktarı da metilasyona uğrayarak CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri tarafından desmetilimipramine dönüştürölür. Bu aktif bir metabolittir. Metabolitleri glukuronatlanarak böbreklerden atılır. İmipraminin metabolizma hızı kişinin genetik yapısına göre değişir. Eliminasyon hızı bireyler arasında da büyük farklılıklar gösterir. Bu nedenle eliminasyon yarı ömrünün ortalama değerleri çeşitli incelemelerde 9 saat ile 24 saat arasında bulunmuştur. Onun için dozunun hastaya göre bireyselleştirilmesi gerekir. Duruma göre ve olanak varsa plazma düzeyinin ölçölmesi gerekir. Oral kontraseptifler, simetidin, oral antikoagölánlar ve metil fenidat imipraminin metebolizmasını yavaşlatır (6).

2.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Elektrokardiografi çocuklarda kalp hastalıklarının tanı, tedavi ve izlenmesinde önemli bir yer tutar. Özellikle atriyal ve /veya ventriköler hipertrofi varlığını ya da ileti bozukluklarını saptamada elektrokardiyogramdan yararlanılır. Sağlıklı çocuklarda elektrokardiyogram yaş ile büyük değişiklikler gösterir (11). Elektrokardiyogram (EKG) kalp dokusu tarafından oluşturulan elektriksel potansiyellerin kaydedildiği bir grafiğtir (12). Kalp dokusu otomotik uyarı oluşturması ve ritmik kontraksiyonları ile vucutta bulunan kas dokuları arasında tek olma özelliği taşır (13).

Kalbin elektriksel uyarı üretimi, kalbin özelleşmiş bazı hücre grupları tarafından geręekleřtirilir. Miyokard boyunca kas liflerinin uyarılması ise kalp kasının kontraksiyonu ile sonuçlanır. Bu elektriksel uyarıların oluşumu ve yayılması, tüm vücuda yayılan zayıf elektriksel akımlar oluşturur. Elektrokardiyograf aracılığı ile kaydedilen elektrokardiyogramlar, vücut yüzeyine yayılan bu zayıf elektriksel akımların kağıt üzerindeki ifadesidir. Elektrokardiyografi bu yüzyılın başlarında telli galvanometrenin icat edilmesi ile ve bunu Einthoven'in 1903'de daha da geliştirerek tıp alanına sokması ile başlar. Sürekli gelişerek 1930 yıllarında Wilson'un Unipolar Derivasyonları geliştirmesi ile 12 derivasyonlu EKG

oluşturmuştur (13). Bu yıllardan beri kullanım alanına giren EKG günümüzde Klinik Kardiyolojide Elektrofizyoloji laboratuvarlarında çok önemli ve yararlı, gereğinde hasta başı kolay uygulanabilen pratik bir tanı yöntemi olmuştur. Elektrokardiyogramın bir tanı yöntemi olarak kullanıldığı klinik durumlardan bazıları şunlardır (14).

- 1.Aritmilerin tanı ve izlenmesi
- 2.Miyokardiyal iskemi ve miyokard infarktüsü.
- 3.Atriyal ve ventriküler hipertrofiler
- 4.Perikarditler
- 5.Kalbi etkileyen sistemik hastalıklar
- 6.Antiaritmikler ve dijital gibi kardiyak ilaçların etkilerinin izlenmesi
- 7.Elektrolit bozukluklarının tanı ve izlenmesi
- 8.Kardiyak ‘‘pacemaker’’ işlevlerinin değerlendirilmesi

Elektrogram her zaman hastaların klinik muayeneleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Organik kalp hastalığı bulunmayan normal kişilerde EKG patolojileri olabileceği gibi, organik kalp hastalığı olmasına karşın EKG’nin normal bulunması da olasıdır. Ayrıca kalple ilişkisi bulunmayan çeşitli dış etmenlerde EKG kayıtlarını etkileyebilir. Stres, ilaçlar, kalbin göğüs duvarı ile anatomik ilişkisi, derinin direnci, adale titreşimleri, elektriki interferans ve serebral olaylar bu etmenlere örnek olarak verilebilir (15).

2.3.1. Elektrokardiyogramın Standardizasyonu

Elektrokardiyograf normalde 1 mV’luk bir enerji uygulandığında 10mm’lik defleksiyon çizecek şekilde kalibre edilmelidir. Elektrokardiyogram bazı özel amaçların dışında rutin olarak 25mm/sn hızla kaydedilir. Ancak QRS komplekslerinin kağıda sığmadığı ağır hipertrofi durumunda standardizasyon yarıma ya da QRS amplitüdlerinin çok düşük olduğu perikardiyal effüzyon gibi durumlarda standardizasyon iki katına çıkarılarak kayıt yapılabilir. Yapılacak ölçümlerin sağlıklı olması bakımından, çekilen her EKG’de 1mV’luk kalibrasyon sinyallerinin olması gerekir (13, 16).

2.3.2. EKG Kağıdı

EKG traselerinin kağıdı yatay ve düşey çizgilerle bölünmüştür. Yatay çizgilerden sapmaların genliği ölçülür. Yatay çizgilerin arası 1mm'dir. Düşey çizgiler zamanı gösterir. Elektrokardiyogram şeridinin dönüş hızı rutin 25mm olduğundan, her ince çizgi arası 0.04 saniyelik bir süreyi ifade eder (17).

2.3.3. Derivasyonlar

Klinik uygulamada kullanılan derivasyonlar, bipolar derivasyonlar ve ünipolar derivasyonlar olarak iki gruba ayrılır (13,16,17).

2.3.3.1. *Bipolar derivasyonlar*

Bipolar derivasyonlar kısaltılmış olarak DI, DII, DIII olarak gösterilip frontal düzlemde elektriksel potansiyellerin kaydedilmesinde kullanılır. Elektrotlar sol kola (LA), sağ kola (RA) ve sol bacağa (LL) yerleştirilir. Elektrografi cihazları ayrıca sağ bacağa (RL) bağlanan ve topraklama fonksiyonu gören bir elektrot ve derivasyona da sahiptir.

2.3.3.2. *Elektriksel potansiyeller*

Bipolar derivasyonlar seçilen iki taraf arasında elektriksel potansiyel farkı oluşturur.

Derivasyon I: Sol kol ile sağ kol (LA-RA) arasındaki potansiyel farkıdır.

Derivasyon II: Sol bacak ile sağ kol (LL-RA) arasındaki potansiyel farkıdır.

Derivasyon III: Sol bacak ile sağ kol (LL-LA) arasındaki potansiyel farkıdır.

Elektrotlar genellikle el bileği ve ayak bileğinin hemen yukarısına yerleştirilir.

2.3.3.3. *Unipolar derivasyonlar*

Frontal plandaki artırılmış unipolar ekstremite derivasyonları (aVR, aVL, aVF) elektrokardiyografi cihazının teknik bir özelliğinden yararlanarak elde edilmiştir. Standart ekstremite derivasyonlarından elde edilen bilgileri tamamlayıcı özelliktedir. Unipolar ekstremite derivasyonlarından kalbin elektrik pozisyonunun saptanmasında özellikle yararlanır.

2.3.3.4. *Unipolar göğüs derivasyonları*

Prekordiyum üzerinde farklı yerlere yerleştirilen elektrotlardan elde edilen prekordiyal V derivasyonlarıdır.

V1: Sternumun sağında, 4. interkostal aralıkta

V2: Sternumun solunda 4. interkostal aralıkta

V3: V2 ile V4 arasında her iki derivasyona eşit mesafede

V4: Sol medioklaviküler hattın 5. interkostal aralığı kestiği yerde

V5: Sol anterior hattın 5. interkostal aralığı kestiği yerde

V6: Sol orta aksiller hattın 5. interkostal aralığı kestiği yerde

V7: Sol posteriyor hattın 5. interkostal aralığı kestiği yerde

V8: Posterior skapular hattın 5. interkostal aralığı kestiği yerde

V9: Kolumna vertebralisin spinal çıkıntısının 5. interkostal aralığı kestiği yerde

V3R-V9R: Sol taraf göğüs derivasyonlarının sağ taraftaki tam karşılıklarına gelen derivasyonlar

2.3.3.5. *Özofageal derivasyonlar*

Özofageal bir elektrokardiyogram elde etmek amacıyla, bir elektrot kateter yutturulur veya nazogastrik yolla özofagusa yerleştirilir (18,19). Bu amaçla unipolar veya bipolar derivasyonlardan kayıt yapabilen elektrotlar geliştirilmiştir. Özofageal derivasyonlar özellikle özofagusa komşu olan sol atriyum ve sol ventrikülün posteriyor bölgesinin depolarizasyonlarının kayıtlarının yapılmasında kullanılır.

2.3.3.6. *İntrakardiyak derivasyonlar*

İntrakardiyak elektrogramlar elektrofizyolojik çalışmalar amacıyla kalbin çeşitli boşluklarına yerleştirilen kateter elektrotlar yardımıyla kaydedilir. Kateter elektrotlar yardımıyla sinüs düğümü, His bandı elektriksel aktiviteleri (His bandı elektrogramı) kaydedilebildiği gibi, kalbin farklı boşluklarında istenilen özel bölgelerin haritalama çalışmaları yapılarak ablasyonlar gerçekleştirilebilir (20,21,22).

2.3.4. EKG Çekimini Etkileyen Teknik Zorluklar

Elektrokardiyografi çekimi sırasında bazı ayrıntıların göz önünde bulundurulması, artefaktların ve bazı teknik nedenlerin iyi bir kayıt yapılmasını engelleyici hatalarını ortadan kaldırabilir (12,23).

Bu amaçla;

- EKG çekimi için hastanın rahatça yatabileceği ve tüm vücudunu destekleyen konforlu bir yatak veya masa olmalıdır.
- Hasta tam sakin durumda olmalıdır. Hastanın anksiyetesinin giderilmesinde işleme ilişkin bilgi verilmesi önemli bir yer tutar. Hastanın kıpırdanması, sağa sola dönmesi ya da kasılmaları iyi bir EKG çekilmesini engeller.
- Elektrotlar ile hasta cildi arasında iyi bir temas sağlanmalıdır. Bu amaçla cildin temizlenmesi ile gerekli iletim sağlanmalıdır.
- EKG cihazı uygun bir şekilde standardize edilmeli, 1 mV'luk bir enerji 10mm'lik bir defleksiyon oluşturmalıdır.
- Hasta ve EKG cihazı uygun bir şekilde topraklanmış olmalıdır. Böylece başka alternatif akımların interferansı önlenmiş olur.
- Hasta ile başka herhangi bir elektronik cihazın teması olmamalıdır.

2.4. ELEKTROFİZYOLOJİ

Kalp kitlesinin % 90'ı kontraksiyondan sorumlu kas hücrelerinden, % 10'u ise spontan elektriksel uyarı çıkarabilen ve bu uyarıyı iletebilen özelleşmiş hücrelerden oluşmuştur. Bu özelleşmiş hücre topluluklarından belirli aralıklarla çıkan uyarının kas liflerine iletilmesi sonucu, kas hücrelerinin uyarılmasına "Eksitasyon", uyarılan bu hücrelerin kasılmasına da "Kontraksiyon" denir. Kalpteki bu eksitasyon ve kontraksiyon işlevleri hücre düzeyinde oluşan elektrokimyasal içerikli değişikliklere bağlı olarak meydana gelir (15,19).

2.4.1. Kalp Hücresinin Membran Potansiyeli

Tüm canlı hücre membranının iç ve dış ortamı arasında, içerdikleri iyonların farklı olmasından kaynaklanan bir elektriksel potansiyel farkı bulunmaktadır. Hücre

membranındaki bu elektriksel gerilim farkı “Membran Potansiyeli” olarak bilinmektedir. Miyokard hücresinin herhangi bir uyarı ile uyarılması sonucu hücrede çeşitli elektrokimyasal olaylar başlar. Elektrokimyasal olaylara bağlı olarak hücre membran potansiyelinde oluşan bu değişikliklere “Membran Aksiyon Potansiyeli = Elektriksel Sistol” denir. Hücrenin uyarılma öncesi konumundaki membran potansiyeli ise “İstirahat Membran Potansiyeli = Elektriksel Diyastol” olarak adlandırılır. İstirahat durumundaki kalp hücresi,ekstrasellüler ortamdan daha farklı bir iyon bileşimi içermektedir. Örneğin; hücre içindeki potasyum, hücre dışına göre 35 kat daha fazladır. Sodyum iyonu ise hücre içine göre, hücre dışında 12 kat daha fazla bulunmaktadır. Ayrıca hücre içinde negatif iyonlar, hücre dışında ise pozitif iyonlar fazladır. Bu nedenle istirahat durumundaki miyokard hücresinin içi negatif, dışı da pozitif elektrik yüklüdür. İstirahat durumundaki hücre membranının iki tarafı da bu farklı iyon dengesi, membranda bulunan ve enerji gereksinimi olan “Na-K Pompası” tarafından aktif transport sistemi(3 Na⁺ iyonunu hücre dışına atarak 2K⁺ iyonunu hücre içine alır) ile sağlanır. Na⁺ iyonuna karşı hücre membranı geçirgen olmadığından Na⁺ iyonunun membranında diffüzyon gradiyentine bağlı geçişi yoktur. Bu nedenle hücre membranının elektriksel dengesinde Na iyonunun önemli bir rolünün olmadığı kabul edilir. K⁺ iyonu ise membran geçirgen olduğundan gradiyente bağlı olarak hücre dışına çıkar. Hücre dışına K⁺ iyonu çıkışı, diffüzyon kuvvetinin (hücre içine çeken kuvvet ile hücre dışına iten kuvvet) sıfır olduğu denge potansiyeline kadar devam eder. Denge durumundaki miyokard hücresinin membranından içeriye mikroeletrotlar sokularak transmembran elektriksel potansiyel ölçülürse -90 mV bulunur. Buna hücrenin”Transmembran İstirahat Potansiyeli” denir. İstirahat durumundaki hücrede pozitif ve negatif iyonların bu şekilde bulunması konumuna “Polarizasyon”durumu adı verilir. Hücrenin transmembran istirahat potansiyelinin “-90 mV”tan daha az olmasına “Hipopolarizasyon”,“-90mV”tan daha fazla olmasına da “Hiperpolarizasyon” durumu denir. Bir uyarı sonucu hücrenin transmembran potansiyelinin bozularak pozitif duruma gelmesine “Depolarizasyon” adı verilir. Depolarizasyonu başlatan uyarı, hücre membranının Na⁺ iyonlarına karşı geçirgenliği artırır. Hücre membranındaki Na⁺ kanalları hızla

açılır ve Na^+ iyonları hızla hücre içine girer. Aşırı Na^+ iyonunun hücre içine girişi ile transmembran potansiyel -90mV 'tan $+20\text{mV}$ 'a çıkar. Daha sonra transmembran iyon hareketleri devam ederek hücre membran potansiyeli tekrar istirahat potansiyeline yani -90mV 'a döner. Hücre membranında gelişen bu iyon değişikliği sonucu ortaya çıkan potansiyel değişikliğine hücrenin "Membran Aksiyon Potansiyeli", ortaya çıkan eğriye de "Membran Aksiyon Potansiyel Eğrisi" adı verilir. Bu hücrede oluşan aksiyon potansiyeli komşu hücre için uyarı görevi yapar ve bu hücrede depolarizasyonu başlatır. Depolarize olan miyokard hücresi kontraktıl hücre ise kontraksiyon yapar, ileti hücresi ise uyarıyı iletir. "Pace-Maker" hücresi ise uyarı çıkarır.

Aksiyon potansiyel eğrisi başlıca iki evre içerir:

I- Depolarizasyon (Faz 0): Membrandaki hızlı Na kanallarının açılması ile hücre içine aşırı Na girişi olur. Hücre transmembran potansiyelinin -90mV 'tan $+20\text{mV}$ 'a kadar çıktığı bu dönem depolarizasyon sürecidir.

II- Repolarizasyon: Faz "0" sonrası gelişen, hücre transmembran potansiyelinin $+20\text{mV}$ 'tan -90mV 'a tekrar dönmesidir. Repolarizasyon süreci, "erken hızlı repolarizasyon (Faz1), yavaş repolarizasyon (Faz 2), geç hızlı repolarizasyon (Faz3) ve istirahat potansiyeli (Faz4) dönemlerini içerir.

Faz 1 (erken hızlı repolarizasyon): Hücre içine giren aşırı Na^+ iyonu nedeniyle hücre içi pozitif (+) yüklenir. Proteine (hücre içi anyon) bağlı olan K^+ iyonu serbest duruma geçer. Hücre içi hücre dışı arasındaki gradiyent nedeniyle K^+ iyonu hücre dışına çıkar. Hücre dışına K^+ akımı ile hücre + iyon kaybettiğinden membran potansiyeli hızla "0" a kadar düşer.

Faz 2 (yavaş repolarizasyon): Bu dönemde yavaş kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine Ca^{++} iyonu girmeye başlar. Na^+ un hücre içine girişi yavaş olmakla beraber devam etmektedir. K^+ iyonunun hücre dışına çıkışı ise yavaş olarak devam etmektedir. Hücre içine giren pozitif ve negatif iyonlar dengede olduğundan bu sırada membran potansiyeli bir süre sıfır düzeyinde kalır. Potansiyel eğri düz bir plato çizer.

Faz 3 (geç hızlı repolarizasyon): Bu evrede yavaş Ca^{++} kanalları kapanmaya başlar. Ancak hücre dışına K^+ iyon çıkışı tekrar artar. Hücre pozitif iyon kaybettiğinden

hücre içi hızla negatifleşir. Bu evre sonunda membran potansiyeli yaklaşık -90mV 'a kadar düşer.

Faz 4 (dinlenme potansiyeli): -90mV 'a inen membran potansiyelinin korunduğu evredir. Spontan depolarizasyon yapma yeteneği olan bir “pace” hücresinde faz 4 giderek yükselerek -65mV olan eşik potansiyele kadar yükselir. Faz 4 eğimi sinüs hücrelerinde dik, AV düğüm hücrelerinde daha az eğimlidir. Faz 4'te membran potansiyeli aktif iyon transportu yapan Na-K pompası ile sağlanır. Enerji gereksinimi (ATP) olan Na-K pompası mevcut iyon gradiyentinin tersine çalışarak 3 Na^+ iyonunu hücre dışına çıkarırken 2 K^+ iyonunu hücre içine taşır (24).

2.4.2. Kalbin Uyarılabilirliği (Eksitabilite=Batmotropi) ve Refrakterliği

Miyokard hücrelerinin belirli bir uyarıyı depolarize olarak yanıtlamasına kalbin uyarılabilirliği (Eksitabilite=Batmotropi) özelliği denir. Miyokard bir uyarıya ya tam yanıt verir ya da hiç vermez. Miyokardın uyarıya verdiği bu yanıt şekli “ya HEP ya da HİÇ” yasası olarak bilinir. Uyarılabilirliğin ilk koşullarından biri hızlı Na^+ kanallarının açılmaya elverişli konumda olmasıdır. Hızlı Na^+ kanallarının açılıp kapanmaları, uyarının şiddetine devam süresine ve ortaya çıkış zamanına bağlıdır. Düşük şiddette ve kısa süreli bir uyarıya miyokard yanıt verebiliyorsa eksitabilite artması, ancak kuvvetli ve uzun süreli bir uyarıya miyokard yanıt verebiliyorsa eksitabilite azalması vardır.

Hücre depolarize olunca membran potansiyeli $+20\text{mV}$ düzeyine ulaşır. Hızlı Na^+ kanallarının 1-2 ms açık kalması ile sağlanan depolarizasyon sonunda hızlı Na^+ kanalları kapanmaya başlar. Normal koşullarda eşik bir uyarı ile hızlı Na^+ kanallarının tekrar açılabilmesi için membran potansiyelinin -90mV düzeyine inmesi gereklidir. Membran potansiyeli -60mV 'a hızlı Na^+ kanallarını %50'den daha fazlası açıktır. -70mV düzeyinde ise hızlı Na^+ kanallarının %50'sinin kapandığı bilinmektedir. Depolarizasyon sonucu $+20\text{mV}$ 'a kadar çıkan membran potansiyeli repolarizasyon sürecinde, eşik değeri olan -65mV 'a ulaşamadığı sürece miyokard hücresinin herhangi bir uyarı ile uyarılması olası değildir. Bu duruma

miyokardın “refrakterliği” denir. Miyokard hücrelerinin çeşitli refrakterlik dönemleri vardır.

2.4.3. Mutlak Refrakter Dönem

Membran aksiyon potansiyel eğrisinde depolarizasyonun başlangıcı olan “Faz 0” ile fizyolojik koşullarda eşik uyarı ile tekrar depolarizasyon gelişebilmesi için membran potansiyelinin -65mV düzeyine ulaştığı “Faz 3”ün $1/3$ distaline kadar geçen süredir. Bu süre içinde uyarının şiddeti ve süresi ne olursa olsun miyokard hücresi yanıt vermez. Mutlak refrakter dönem Atriyo-Ventriküler düğümde en uzun, atriyum miyokardında ise en kısadır.

2.4.4. Relatif (Göreceli) Refrakter Dönem

Trans-membran potansiyelinin -65mV ile -90mV arasında olduğu süredir. Aksiyon potansiyel eğrisinde “Faz3”ün $1/3$ distali ile “Faz 4”ün başlangıcına kadar olan dönemdir. Göreceli refrakter dönemde hücrenin tekrar depolarize olması mümkündür. Ancak uyarının normalden daha kuvvetli olması gereklidir. Mutlak refrakter dönem EKG’de QRS kompleksinin süresini kapsar. Göreceli refrakter dönem ise EKG’de “S” dalgasının bitiminden “T” dalgasının sonuna kadar olan süredir. Göreceli refrakter dönemin bir kısmını içeren, EKG’de, “T” dalgasının tepesine yansıyan döneme “Vulnerable Period=Duyarlı Dönem” adı verilir. Bu dönemde hücre uyarılırsa, birbirini izleyen ve giderek hızlanan depolarizasyonlara (Taşikardi, Fibrilasyon) neden olur.

2.4.5. Effektiv Refrakter Periyot (ERP)

Faz 0’dan başlayıp fizyolojik koşullarda eşik uyarı ile yanıt alınabilen uyarının oluşabilmesi için geçen süredir. ERP fizyolojik koşullarda aksiyon potansiyel süresinden biraz kısadır. Bu süre içinde ortaya çıkan uyarıların amplitüdleri ve süreleri normalden daha yavaştır. Tam bir aksiyon potansiyel süresi (APS) sonunda gelen bir fizyolojik uyarıya ise normal amplitüd ve yükseliş hızı olan bir yanıt alınabilmektedir. Günümüzde ERP/APS oranının aritmi fizyopatolojisinde önemli olduğu bilinmektedir. Bazı antiaritmikler bu oranı azaltmakta veya artırmaktadırlar.

2.4.6. Kalbin Otomatisitesi (Kronotropi) ve İletkenliği (Dromotropi)

Kalp kendisi için gerekli uyarıyı sinirsel bir destek olmaksızın yine kendisi sağlar. Kalbin kendiliğinden uyarı çıkarabilme özelliğine "otomatisite" adı verilir. Kalpte uyarı çıkarabilen özelleşmiş hücrelere "otomatik hücreler veya "pace maker" hücreleri denir. Bu hücreler dışarıdan herhangi bir destek olmaksızın kendi kendilerine depolarize olurlar. "Pace" hücrelerinin bu özelliğine "Spontan depolarizasyon" adı verilir. Otomatik veya "pace maker" hücreleri, başlıca sinoatriyal düğümde, atriyum duvarında, atriyal septumda, atriyoventriküler düğüm ile his demetinin birleşiminde, his demetinde, sağ-sol ventriküler dallarda ve "purkinje" ağında bulunur. Uyarı çıkarabilen hücrelerin dakikada uyarı çıkarabilme hızları Sino-Atriyal düğümde en fazladır. Hız aşağı ventriküllere inildikçe daha yavaşlar. "Purkinje" liflerinde spontan depolarizasyon hızı en azdır. Spontan depolarizasyon hızı hücrelerin aksiyon potansiyel eğrisindeki faz 4'ün yükselme eğimine bağlıdır. Bu eğim sinüs düğümünde en fazla, ventrikülde ise en azdır. Dakikada en fazla uyarı çıkarabilen Sinüs Düğümü kalbin primer "pace maker"ıdır. Sinüs düğümünden çıkan uyarı alt merkezlerde spontan depolarize olabilen hücreleri depolarize ederek buralardan uyarı çıkışını engeller. Bu özelliğe "Yüksek Hız Baskılaması = "Overdrive Supression" denir.

Kalpte uyarının hücreden hücreye yayılabilmesine kalbin iletkenliği denir. Uyarı önce hücre içinde ilerler(depolarizasyon). Daha sonra komşu hücreyi uyarır(depolarize eder). İletkenlik hızı spontan depolarizasyonun aksine purkinje ağında en fazladır. Atriyo ventriküler düğümde ise ileti en yavaştır.

2.5. EKG DALGALARININ OLUŞUMU

Miyokard hücrelerinde oluşan depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının toplam elektriksel bileşkelerinin vücut yüzeyine yansımaları ile EKG dalgaları ortaya çıkar. İstirahat durumundaki bir kas hücresinde herhangi bir elektriksel aktivite yoktur. Hücre yüzeyine koyulan bir galvanometre, istirahat durumunda tümü pozitif yüklü olduğundan bir potansiyel ölçemez. Aynı hücre bir noktasından uyarılırsa depolarizasyon başlar. Bu sırada galvanometrede akım gözlenir. Depolarizasyon sırasında depolarize olmuş ve olmamış yüzeyler komşu durumundadır. Yani

negatif(-) ve pozitif (+) yüklü alanlar birbirine (- - + +) gibi iki başlı elektrik yüklü duruma “Dipol” adı verilir. Miyokarda depolarizasyonun ilerlemesi dipollerin ilerlemesi olarak ifade edilir. Depolarizasyon tamamlandıktan sonra hücre yüzüğü tamamen (-) yüklü olduğundan galvonometre yine “0” a gelir. Depolarizasyonun tamamlanmasından sonra hücrede repolarizasyon başlar. Bu sırada galvonometrede tekrar akım gözlenir. Galvonometre yerine hücre yüzeyine kayıt alınabilen bir elektrot koyulursa depolarizasyon ve repolarizasyon dalgaları kaydı yapılabilir. Depolarizasyon sırasında yüzey elektrotu hücrenin (+) yüklü tarafında ise diğer bir değışle depolarizasyon dalgası elektrod yönünde ilerliyorsa elektrottan pozitif yönde defleksiyon alınır. Bunun tersi yanı elektrot (-) yüzeyde ise yani depolarizasyon dalgası elektrottan uzaklaşıyorsa negatif defleksiyon çizilir. Elektrot ortaya veya farklı grup arasına koyulup kayıt alınırsa difazik defleksiyon çizilir. Repolarizasyon kalp kasında depolarizasyonun bittiğı yerden başlar (iskelet kasında tam tersidir). Kayıt sırasında dipol yönü değışmez yani repolarizasyon sırasında gelişen defleksiyon depolarizasyon sırasında kaydedilen defleksiyonla aynı yönde kaydedilir. Kalpte atriyum ve ventriküllerinin depolarizasyon dalgalarının yönü yüzey EKG’nin çekimi sırasında kayıt yapılan elektrot yönünde ise pozitif, tersi yönde ise negatif defleksiyon dalgaları oluşur. Normal miyokard repolarizasyonu varsa depolarizasyon ile aynı yönde repolarizasyon dalgası ortaya çıkar (24,25,26).

2.5.1. Kalp Ritmi

Normalde sinis ritmi her QRS dalgasının önünde bir P dalgasının bulunması ile kolayca tanınır. Ritim düzensizliğı varsa ayrıca değıerlendirilir.

2.5.2. Kalp Hızı

Kalp atım hızı yaş ile azalır, yaşın büyümesi ile kalp hızındaki bu azalmaya P dalga süresi, PR aralığı ve QRS kompleksinin süresinde artış eşlik eder(11). EKG aracılığı ile kalp atım hızı hesaplanabilir. Genelde EKG saniyede 25mm hızla çekildiğinden kağıdın iki ince vertikal çizgisi arası 0.04 saniyedir. RR (PP) mesafesi pergel ile ölçülerek kaç ince çizgi (sn) olduğu belirlenir ve 60’ın saniye cinsinden bu sayıya bölünmesi ile dakikadaki ventrikül (atrium) atım hızı hesaplanmış olur.

2.5.3. PR Süresi

PR süresi yaş ve kalp atım hızı ile ilişkilidir. Kalp atım sayısı ne kadar fazla ise PR süresi o kadar kısadır. P-R aralığı çocuklarda dinlenme durumunda 12 derivasyonlu EKG de kalp hızıyla değişir, bu nedenle daha genç çocuklarda kısadır. Kalp hızının 100-150 atım/dakika olduğu çocuklarda P-R aralığı 80-110 ms arasında beklenirken nadiren 150 ms' ye kadar uzayabilir. Daha yavaş kalp hızı olan büyük çocuklarda normal üst sınırı 150 ms olabilir. Birinci derece kalp bloğu uykuda daha yaygındır. Birkaç saniyeden birkaç saate kadar olabilir (23).

2.5.4. QRS

Elektrokardiyogramda ventrikül depolarizasyonu gösterir. Q dalgasının başından (Q dalgası yoksa R dalgasının başından) S dalgasının sonuna kadar olan mesafedir. Normalde ekstremitte derivasyonlarında 0.10 saniyeyi, prekordiyal derivasyonlarda 0.11 saniyeyi geçmez (21).

2.5.5. Q Dalgası

Ventrikül depolarizasyonu sırasında oluşan ilk negatif dalgadır.

2.5.6. R Dalgası

Ventrikül depolarizasyonu sırasında oluşan ilk pozitif dalgadır.

2.5.7. S Dalgası

Ventrikül depolarizasyonu sırasında oluşan pozitif dalgayı izleyen ilk negatif defleksiyondur.

2.5.8. R' (r') Dalgası

İkinci pozitif defleksiyondur. Ventrikül depolarizasyonu sırasında S dalgasından sonra oluşan pozitif defleksiyondur. r' dalgasını izleyen negatif defleksiyon da "s" dir. Amplitüdü 5 mm'den büyük dalgalar büyük harflerle (Q,R,S), 5mm'den küçük dalgalar küçük harflerle (q,r,s) gösterilir.

QRS kompleksi sağ ventrikül ve sol ventrikül kavitesinde, sağ ventrikül epikardı ve sol ventrikül epikardı üzerinde değişik şekillerde elde edilir. QRS kompleksini anlayabilmek için ventrikül aktivasyon sırasının bilinmesi gerekir. Ventrikül aktivasyonu interventriküler septumun solundan başlar. Uyarı septumda soldan sağa doğru ve onu izleyen ventrikül serbest duvarında endokarddan epikarda doğru yayılır. Buna göre ventrikül aktivasyonu basit olarak 3 evrede incelenebilir.

- 1-İnterventriküler septumun depolarizasyonu
- 2-Sağ ventrikül serbest duvarının depolarizasyonu
- 3-Sol ventrikül serbest duvarının depolarizasyonu

2.5.9. QT

Elektrokardiyogramda QT süresi, Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan aralığı kapsar. QRS kompleksi, ST segmenti, ve T dalgası bu aralık içindedir. QT aralığı kalbin elektriksel sistolünü temsil etmekte, bu süre ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için gerekli olan zamanın bir ifadesi olarak kabul edilmektedir. QT aralığının uzaması ya ventrikül iletiminin uzadığını ya da ventrikül repolarizasyonunun geciktiğini göstermektedir (27). Esas olarak sempatik tonusta oluşan bir dengesizlik, ventriküler derlenmeyi değiştirmekte ve homojen olmayan ventriküler derlenme, re-entry mekanizmasını tetiklemektedir. Bu durumdan kardiyak sempatik sistemin tek taraflı işlev bozukluğu sorumlu tutulmaktadır (28).

Sempatik tonusun tek yönlü olarak değişmesi, miyokardda lokalize bir alanda derlenme özelliğini değiştirmekte ve kardiyak kaslarda eşit olmayan bu derlenme zamanı aritmi eğilimini artırmaktadır. Ventriküler aritmiler fibrilasyona olan eğilimin artması ve bunu izleyen senkop genel olarak QT aralığının süresi ile orantılı bulunmaktadır. Bu durum, QT aralığının kalpte aritmilere duyarlılığı belirlemede bir gösterge olarak kullanılabileceğini göstermektedir (29). QT süresi ile ventriküler ejeksiyon süresi arasında yakın ilişki vardır. Katekolaminler,

hiperkalsemi, hipertiroidi, kalp glikozidleri gibi pozitif inotropik maddeler QT süresini ve ventriküler ejeksiyon süresini kısaltırlar. Tersine hipokalsemide ve bradikardide ventriküler ejeksiyon süresi ve QT süresi uzar (30,31,32,33).

Sağlıklı çocuklarda QT süresinin üst sınırı her iki cins için 440 millisaniye (0.44 saniye) olarak kabul edilmiştir. QT süresini kalp hızı önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle hesaplamalarda hıza göre düzeltilmiş QT' yi bulmak için bazı formüller illeri sürülmüştür. Bunu ilk kez 1918'de Bazzet uygulamıştır (2). Bazzett'in formülüne göre düzeltilmiş QT (QTc) : $QT/\sqrt{R-R}$ eşitliği ile gösterilmiştir. Bundan sonra birçok araştırmacı hıza göre en iyi düzeltilmiş QT' yi bulmak için yeni formüller illeri sürmüşlerdir. Ancak bunların Bazett formülüne üstünlüğü gösterilememiştir (11,34).

2.6. QT SÜRESİNİ UZATAN KLİNİK DURUMLAR

QT süresinin uzaması ile ventriküler taşiaritmiler ve ani ölüm arasındaki yakın ilişki araştırmalar ile gösterilmiştir (2,35). QT süresinin uzaması doğumsal ve edinsel olmak üzere iki farklı durumda meydana gelir. Edinsel QT uzamasından sorumlu esas mekanizma ventriküler repolarizasyonunun artmış dağılımıdır. Bu durum aksiyon potansiyelinin uzaması ile birliktedir. Burada miyokard liflerinin uyum içinde çalışması bozulmuştur. Bu durum ciddi ventriküler aritmileri ortaya çıkarır (2,36).

QT süresini uzatan başlıca klinik durumlar aşağıda özetlenmiştir (17,18,35,37).

1. Konjenital uzun QT sendromu
2. Nörojenik QT uzaması
3. Antiaritmik ilaçlar, psikotrop ilaçlar
4. Hipokalsemi
5. Hipotiroidi
6. Transmural ve non transmural miyokard infarktüsü
7. Çeşitli kardiyomiyopatiler ve açık kalp cerrahisi travması
8. Ciddi bradikardi, atrioventriküler blok, resüsitasyondan sonra

9. Hipotermi

10. Koroner arteriyografi

11. Mitral kapak prolapsusu

Kalp hızı, PR aralığı, QRS ve QTc aralığı derivasyondan bağımsız olarak kız ve erkeklerde yaşa göre ortalama (2 - 98.persentil) değerler Tablo 1’de belirtilmiştir (11)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi polikliniğinden enürezis nokturna, hiperaktivite ve dikkat eksikliği tanılarıyla izlenen, 3mg/kg/gün iki dozda imipramin alan, yaşları 5-14 yıl arasında değişen %80 erkek, %20 kız toplam 50 vakanın EKG kayıtları değerlendirildi. İmipramin başlanmadan önceki EKG'lerin tamamı normal bulunduğu için ayrıca bir kontrol grubu alınmadı. Tedavinin 2. ayında çekilen EKG'ler, tedavi öncesi çekilen EKG bulguları ile karşılaştırıldı.

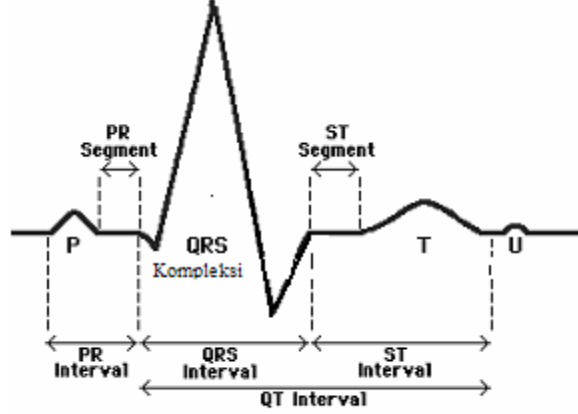
3.2. YÖNTEM

Vakaların cinsiyetleri, yaşları, özgeçmişlerinde herhangi bir kardiyolojik hastalık öyküsü olup olmadığı sorgulandı. Başvuru anındaki kardiyolojik muayeneleri yapıldı. Tüm yüzeyel EKG'ler "Kardiofax EKG" alet ile başvuru sırasında ve imipramin hidroklorür başlandıktan 2 ay sonra yatar pozisyonda, 25 mm/sn hızla çekildi.

Kalp ritmi, her P dalgasını bir QRS dalgasının izleyip izlemediği, dakika kalp atım hızı aynı elektrokardiyogramda en az dört R-R aralığının aritmetik ortalamasının mm cinsinden 1500'e oranı olarak hesaplandı. Normal kalp hızı 5-8 yaş arası için 88 (62-113) atım/dk, 8-12 yaş arası 78 (55-101) atım/dk, 12-16 yaş arası için 73 (48-99) atım/dk olarak alındı (11). Elektrokardiyogramlarda kalp ritmi, dakika kalp atım hızı, PR, QRS, QT ve kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) süreleri hesaplandı.

PR süresi P dalgasının başlangıcından Q dalgasının başlangıcına kadar geçen süre, QRS süresi Q dalgasının başından S dalgasının sonuna kadar geçen süre, QT süresi Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik çizgiyi kestiği nokta arasındaki süre olarak hesaplandı. QT aralığı ölçüldükten sonra hıza göre düzeltilmiş QT'yi (QTc) bulmak için aynı elektrokardiyogramlardan R-R

aralıklarının ölçümleri yapıldı. Aynı derivasyonda birbirini izleyen 4-5 vuruya ilişkin R-R aralıkları ölçülerek aritmetik ortalamaları alındı. Elde edilen değerler hıza göre düzeltilmiş QT'yi gösteren Bazett formülüne uygulandı (11).



Şekil:2. EKG üzerinde miyokard refraktör dönemleri.

Düzeltilmiş QT (QTc) formülü:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Başvuru sırasındaki (kontrol grubu) ve imipramin hidroklorür tedavisinin 2. ayın sonundaki elektrokardiyogram değerleri karşılaştırıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

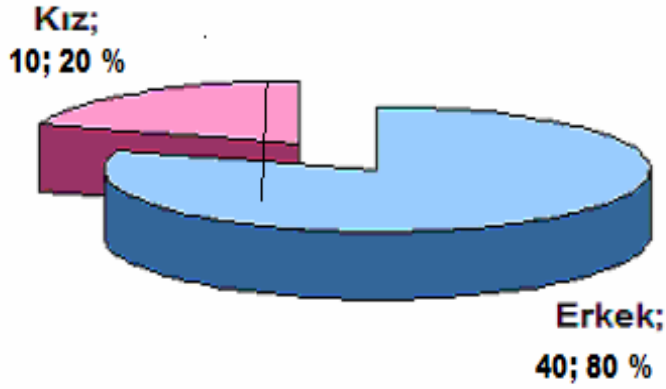
4. BULGULAR

Çalışmamızda 50 vakada imipramin hidroklorür tedavisinin yüzeysel elektrokardiyogram üzerindeki etkileri araştırıldı.

Vakaların 40'ı erkek (% 80), 10'u kız (%20) idi. Ortalama yaşları erkeklerde $8,50 \pm 2,25$ yıl (5-14yaş), kızlarda $8,43 \pm 3,23$ yıl (6-11yaş) idi. Vakaların yaş ortalamaları, erkek- kız dağılımları Tablo 2, 3 ve Şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo.2. Vakaların kız erkek sayısı ve yaşlarının ortalama değerleri

Cinsiyet	Sayı (n)	Yaş(yıl) Ort $\pm$ SS
Erkek	40	$8,50 \pm 2,25$
Kız	10	$8,43 \pm 3,23$



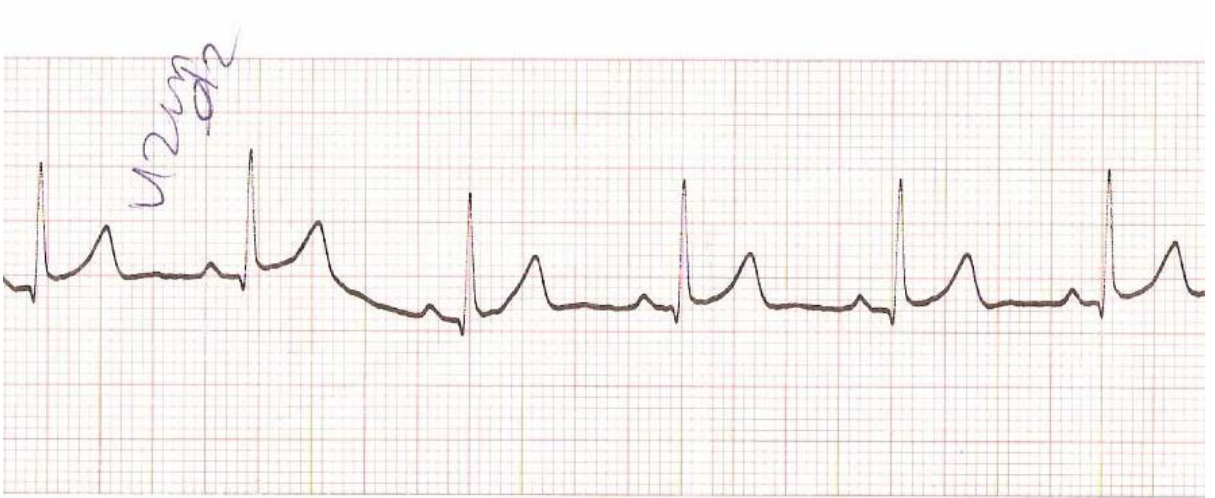
Şekil.3. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo.3. Vakaların toplam sayısı ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Erkek	40	80
Kız	10	20
Total	50	100

4.1. Kalp Ritmi

Tüm vakaların imipramin tedavisi öncesi ve sonrasında EKG'leri incelendiğinde tümünün sinüs ritminde (her P dalgasını düzenli olarak bir QRS dalgası izliyordu), olduğu belirlendi.

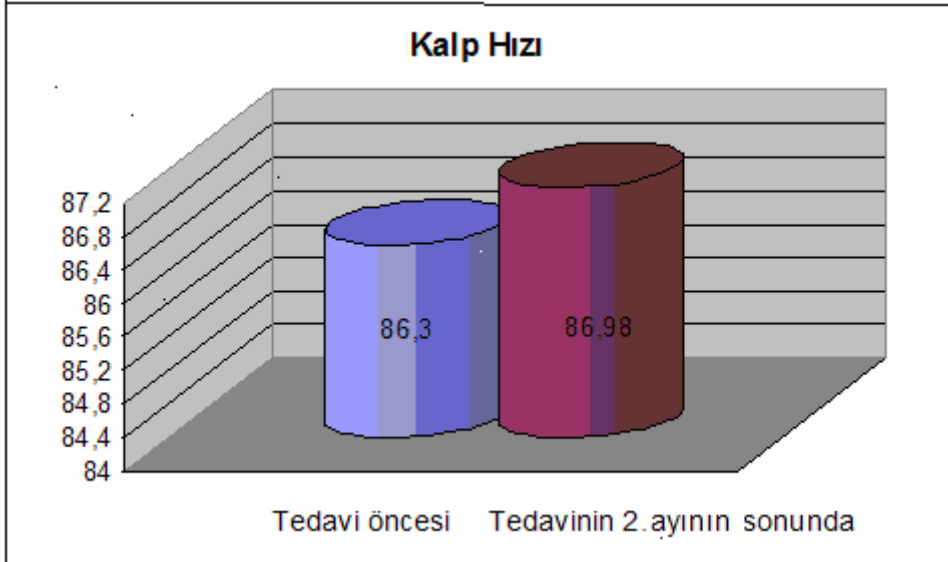
**Şekil4.** İmipramin tedavisi öncesi çekilen EKG (Vaka 6 uzun DII) örneği



Şekil.5. İmipraminin tedavisinin 2. ayının sonunda çekilen EKG (Vaka 6 uzunDII) örneği

4.2. Kalp Hızı

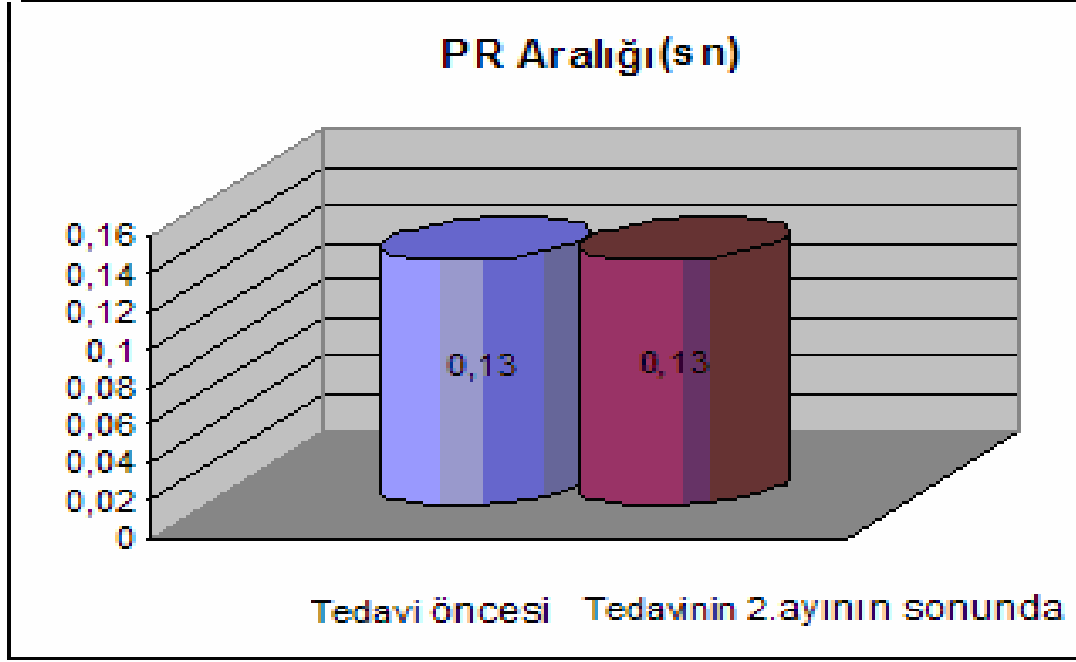
Vakaların ilk kontrollerindeki yüzeysel EKG'deki dakika kalp atım sayısı ortalama değeri $86,3 \pm 17,45$, imipramin hidroklorür tedavisi sonrası ortalama dakika kalp atım sayısı $86,98 \pm 14,83$ bulundu. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,811$) . Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonundaki kalp hızı değişikliği Şekil 6' da gösterilmiştir.



Şekil.6. Tedavi öncesi ve tedavinin 2.ayının sonunda kalp hızı değişikliği

4.3. PR Aralığı

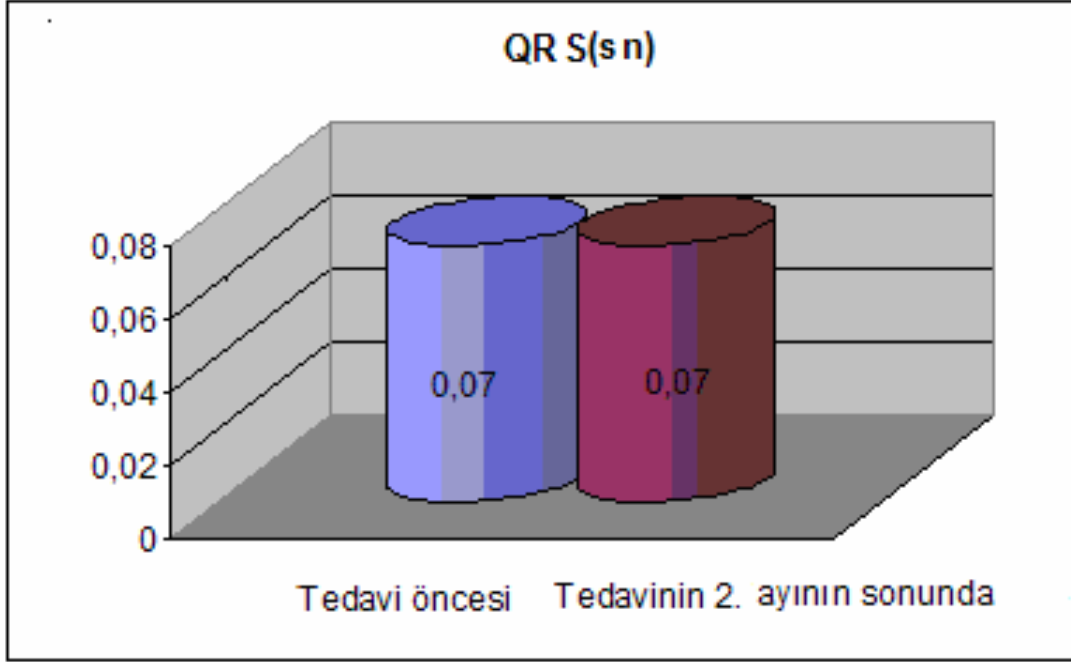
Tedavi öncesinde çekilen yüzeyel EKG’lerde hesaplanan ortalama PR süresi $0,126 \pm 0,024$ sn, imipramin tedavisinin 2. ayından sonra hesaplanan ortalama PR süresi $0,131 \pm 0,023$ sn bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,162$). Vakaların tedavi öncesi ve imipramin tedavisinin 2. ayında PR aralığındaki değişiklik aşağıda Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil.7. Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda PR aralığı değişikliği

4.4. QRS süresi

Vakaların ilk kontrollerinde ortalama QRS süreleri $0,072 \pm 0,018$ sn imipramin tedavisi sonrasında ortalama QRS süreleri $0,081 \pm 0,019$ sn bulundu. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,43$). Vakaların tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda QRS değerleri aşağıda Şekil 8’de gösterilmiştir.

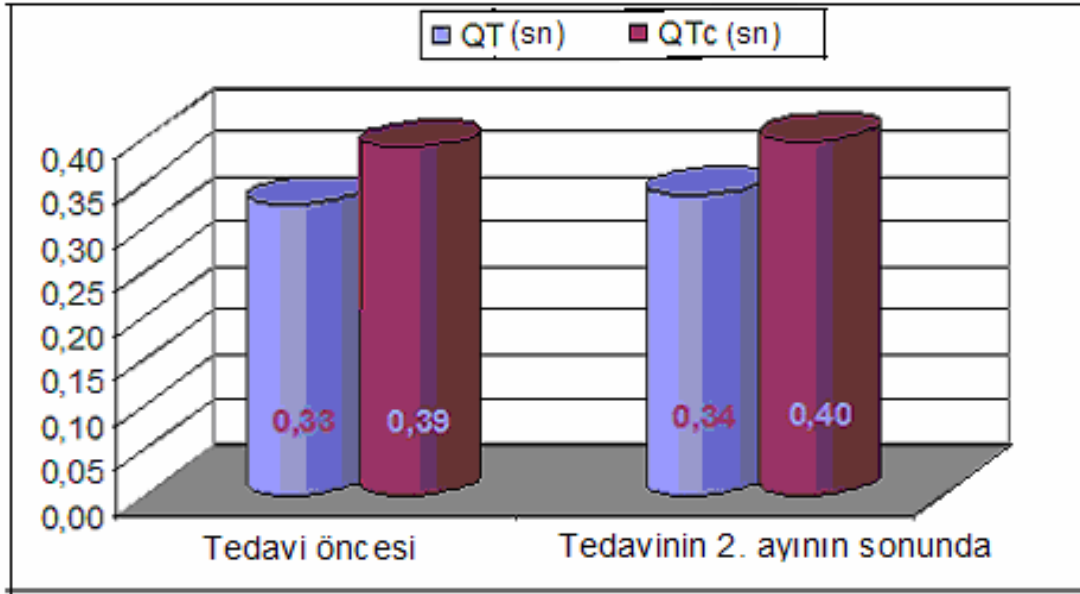


Şekil.8. Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda QRS değışikliğı

4.5. QTc süresi

Vakaların tedavi öncesi yüzeyel EKG'lerinde hesaplanan ortalama QTc değeri $0,389 \pm 0,02$ sn, imipramin tedavisi sonrasında hesaplanan ortalama QTc değeri $0,397 \pm 0,02$ sn bulundu. Bu iki değeri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$).

Çalışmamızda imipramin hidroklorür tedavisi sonrasında QTc değeriğinde anlamlı bir artışın olduğu görüldü. Ancak bu artış QTc için pediyatrik yaş grubunda normal kabul edilen $0,44$ sn değeriğinin altında olduğu için klinik olarak dikkate değeri görülmeydi. Vakaların tedaviden önce ve imipramin tedavisinin 2. ayında QT ve QTc aralığındaki değerişiklikler Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil.9. Tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda QT ve QTc aralığındaki değişiklikler.

Tablo.4. Tedaviden önce EKG göstergelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

	N	Min.	Maks.	Ort.	SS
Yaş (yıl)	50	5	14	8,49	2,44
Kalp hızı (atım/dk)	50	50	125	86,3	17,45
PR aralığı (sn)	50	0,09	0,16	0,126	0,024
QRS süresi (sn)	50	0,06	0,095	0,072	0,018
QTc süresi (sn)	50	0,38	0,41	0,389	0,021

Tablo.5. İmipramin tedavisinin 2. ayının sonunda EKG göstergelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

	N	Min.	Maks.	Ort.	SS
Yaş (yıl)	50	5	14	8,49	2,44
Kalp hızı (atım/dk)	50	58	125	86,98	14,83
PR aralığı (sn)	50	0,1	0,16	0,131	0,023
QRS süresi (sn)	50	0,06	0,11	0,081	0,019
QTc süresi (sn)	50	0,38	0,44	0,397	0,02

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda çocuk yaş grubunun psikiyatrik hastalıklarının bazılarının tedavisinde yıllardır yaygın olarak kullanılan trisiklik antidepresanlardan olan imipraminin 2 aylık tedavi süresi sonunda kalp ileti sistemi üzerindeki etkileri araştırıldı. Uzun zamandır imipraminin kardiyovasküler sistem üzerine istenmeyen etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve farklı sonuçlar bulunmuştur (1,8,9,38). Klinikte oldukça sık kullanılan ve potansiyel olarak da her zaman istenmeyen kardiyak etkilerinden söz edilen bu grup ilaçların çocuklar üzerine yaptığı yan etkiler daha kesin olarak bilinmelidir.

Yapılan çalışmada tedavi dozunda (3mg/kg/gün) imipramin verilen çocuklarda 2 aylık tedavi süresi sonunda kalp ritmi, hızı, PR aralığı, QRS genişliği, QT ve QTc süresine yaptığı değişiklik araştırıldı.

Literatürde imipraminin kalp hızını artırdığını belirleyen pek çok çalışmaya rastlanmıştır (9,39,40). Kardiyak yan etkiler ile plazma konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan iki farklı çalışmada kardiyak yan etkilerin, ilaç dozu artırıldığında daha fazla gözlemlendiği; İlaç plazma konsantrasyonu <225ng/ml olduğunda kalp hızının 5 ± 3 atım/dk, konsantrasyon >225ng/ml olduğunda kalp hızının 13 ± 4 atım/dk arttığı saptanmıştır (1,9). Benzer şekilde Biederman ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada da ilaç plazma düzeyi 250 ng/ml'nin üzerine çıktığında kalp hızı dahil pek çok elektrokardiyografik değişikliklerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Wilens ve arkadaşlarının (1) 730 pediyatrik vakayı içeren bir çalışmasında imipraminin 2.5mg/kg/gün dozda kullanıldığında kalp hızını %8-30 artırdığı (ortalama 18 atımlık bir artış), ancak kalp hızının bu yaş gurubu için uygun olan 92-105 atım/dk aralığında kaldığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca %0.5 oranında sinüs taşikardisi saptanmıştır. Yine Yeragani ve arkadaşları (39) tarafından ortalama 70mg/gün dozda imipramin ile yapılan bir çalışmada yatarak ve ayakta çekilen EKG'ler karşılaştırıldığında her ikisinde de R-R aralığında (kalp atım hızında artış) kısalma olduğu saptanmış ve bu durum imipraminin antikolinerjik

etkisi ile açıklanmıştır. De Groot ve arkadaşları (40) tarafından yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ise hastalara 0.5mg/kg/gün, 1.5 mg/kg/gün, 3mg/kg/gün dozlarda imipramin verilerek kalp hızının değişikliği incelendiğinde; düşük dozlarda kalp hızının değişmemesine karşın, doz artırıldığında kalp hızının da arttığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda; imipramin başlanmadan önce ve imipramin başlandıktan 2 ay sonra çekilen EKG parametreleri arasında kıyaslama yapıldı. 2 aylık tedavi süresi sonunda imipraminin kalp ritminde değişikliğe neden olmadığı, kalp hızı biraz artmakla birlikte bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,811$). Bu durum imipraminin terapötik dozda kullanılması ile açıklandı.

Çalışmamızda tedavi öncesi çekilen yüzeyel EKG'lerden hesaplanan ortalama PR süresi $0,126 \pm 0,024$ sn, imipramin tedavisinin 2.ayının sonunda hesaplanan ortalama PR süresi $0,131 \pm 0,023$ sn bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,162$).

İmipraminin PR süresini artırdığını gösteren bir çok çalışmaya karşın, imipraminin 3mg/kg/gün dozda kullanıldığında PR süresini değiştirmedığını gösteren yayınlara da rastlanmaktadır (8,40). Biz de benzer şekilde PR süresinin değişmediğini saptadık. Bu değişikliğin nedeni imipraminin güvenli dozu olan 3.5mg/kg/gün ve/veya plazma konsantrasyonunun 225ng/ml'nin üzerine çıktığında kalp hızı, kan basıncı ve intrakardiyak ileti zamanında artış eğiliminin olması ile açıklanmıştır (9,42). Yaşları 5-17 yıl arasında değişen 23 vakalık prospektif bir çalışmada; hastalara yüksek doz kabul edilen 5mg/kg/gün imipramin verildiğinde, hepsinde kalp hızının arttığı ve PR süresinin uzadığı gösterilmiştir. Ortalama artış 21.2 milisaniye bulunmuştur. Başlangıçta PR süresi 178 milisaniye olan bir hastada tedavi ile PR süresi 190 milisaniyeye yükselmiştir (43). Ciddi hiperkinetik agresif davranış bozukluğu olan yaşları 7-10 yıl arasında değişen 7 hastaya 5mg/kg/gün dozunda imipramin verildikten bir ay sonra yüzeyel elektrokardiyogram

değerlendirmesinde 3 olguda 1.derece blok için yeterli olan P-R aralığının uzaması saptanmıştır (4).

Wilens ve arkadaşlarının (1) 1967 ile 1996 yılları arasında imipramin veya diğer bazı trisiklik antidepressanlar vererek 730 pediatrik vakayı incelemişlerdir. Bu çalışmada atriyumların depolarizasyonunu gösteren P-R aralığının trisiklik antidepressan tedavisi sırasında %5-10 oranında uzadığı belirlenmiştir. Birinci derece AV blok ($PR > 200$ milisaniye) trisiklik antidepressan kullanan çocukların %0.9' unda görülmüş, bunun yanında eğer sınır 180 millisaniye alınırsa imipramin kullanan çocukların %10-14' ünde AV blok görüleceği bildirilmiştir.

Yaşları 6-13yıl arasında değişen 37 vakaya enürezis nokturna nedeniyle maksimum 3mg/kg/gün dozda imipramin başlanarak Montanari ve arkadaşları (8) tarafından yapılmış olan araştırmada ise kalp hızı artışı dışında diğer EKG parametrelerinde (PR , QRS, QTc süresi) herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Kalp hızındaki artış ise tedavi öncesindeki değerlerle karşılaştırıldığında artmış olmakla beraber yaşa göre normal sınırlardaydı. Walsh ve arkadaşlarının (44,45) 13 genç hastada imipraminin aktif metaboliti desipramin ile 25-300 mg/gün (164 ± 80 mg/gün) dozda yaptığı 12-53 gün ortalama (28.3 ± 12.6 gün) süren bir çalışmada çocuk ve ergenlerde, daha yaşlı olanlara göre EKG değişikliklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu fark otonom sinir sistemi aktivitesinin yaşla olan ilişkisi ile açıklanmıştır. Preskorn ve arkadaşlarının (9) 7 ile 12 yıl arasında değişen majör depresyon tanılı 22 çocukta 5mg/kg/gün imipramin tedavisi başladıktan üç hafta sonra ve tedavi başlanmadan önceki EKG'ler karşılaştırıldığında; üç vakada imipramine bağlı birinci derece A-V blok geliştiği saptanmıştır. Bartels ve arkadaşlarının (46) 29 Erkek 10 kız çocuk hastada imipramin ve onun metaboliti olan desipramin ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 12.6 yıldır. Yaşları 4-16 arasında olanlar için P-R aralığı 0.18 sn, 16 yaşından büyükler için P-R aralığı 0.20 sn'den daha büyük olması 1. derece AV blok olarak tanımlanmıştır. Çalışmanın sonunda tedavi öncesi EKG'si patolojik olan hastalarda ortalama P-R aralığındaki artış 0.019 sn iken, EKG'leri normal olanlardaki artış 0.007 sn dir. Bunun

sonucunda pediyatrik vakalarda imipramin başlanmadan önce elektrokardiyogramlarının değerlendirilmesi, bunun ışığında tedavinin düzenlenmesine ve patolojik EKG'si olan hastalara imipramin verilecekse invaziv olmayan monitörizasyon yapılması özellikle vurgulanmaktadır.

Çalışmamızdaki vakaların ilk kontrollerinde ortalama QRS süreleri $0,072 \pm 0,018$ sn, imipramin tedavisinin 2.ayının sonunda ortalama QRS süreleri $0,081 \pm 0,019$ sn bulundu. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,43$).

Kaynaklarda imipraminin QRS süresi üzerine etkileri farklı olarak bulunmuştur (41,46,47). İmipramin intravenöz 5mg/kg/gün dozunda ekstasistollere neden olurken, doz artırıldığında QRS genişliğinde artma meydana gelir (35). Birçok çalışmada yüksek dozlarda imipraminin çocuklarda QRS genişliğini artırdığı gösterilmekle beraber (1,42,48), Fletcher ve arkadaşlarının (43) yaptığı bir çalışmada bir hastada QRS genişliğinde kısalma bildirilmiştir. Wilens ve arkadaşlarının (1) çalışmasında imipramin kullanan çocukların ve ergenlerin QRS süreleri başlangıç EKG' leri ile karşılaştırıldığında %24 artmıştır. Tam intraventriküler ileti gecikmesi < %0.5 aksine sağ dal tipinde tam olmayan intraventriküler ileti gecikmesi (QRS =100-120milisaniye) imipramin kullanan hastalarda %3 oranında saptanmıştır. Fletcher ve arkadaşları (43) tarafından 23 çocuk üzerinde 5mg/kg/gün dozunda imipramin ile yapılmış olan bir prospektif çalışmada 19 hastada QRS süresi ortalama 7.4 milisaniye uzamış, 2 hastada QRS süresi değişmemiş, bir hastada ise QRS süresi kısalmıştır. Hiçbir hastada imipramin tedavisi ile yan dal bloğu gelişmemiştir. Biederman ve arkadaşlarının (41) yaşları 12 ile 17 yıl arasında değişen dikkat eksikliği tanısı alan hastaya maksimum 5mg/kg/gün dozda imipramin metaboliti olan desipramin başlandıktan üç ay sonra elektrokardiyogramları ile eş zamanlı olarak ilaç plazma düzeyi bakılmış. Yüksek plazma düzeylerinde düşük plazma düzeyine göre kan basıncı, PR aralığı ve QTc değerlerinin çok daha fazla arttığı saptanmış, 6 hastada sağ yan dal blok tipi intraventriküler ileti gecikmesi ve bir hastada 1. derece A-V blok geliştiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Montanari ve arkadaşlarının (4,8)

yapmış olduğu iki farklı çalışmada QRS süresinde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Bu durum güvenli doz olan 3mg/kg/gün dozunun üzerine çıkılmamasıyla açıklanmıştır.

QT süresinin uzaması ile ventriküler taşiaritmiler ve ani ölüm arasındaki yakın ilişki birçok araştırmada gösterilmiştir (7,27,49). Doğumsal uzun QT sendromları sık olmayan (insidansı 1/5000-10000 oranındadır) ancak; miyokardın repolarizasyonunun bozukluğu nedeniyle elektrokardiyogramda düzeltilmiş QT(QTc)'nin uzamasıyla ilgili olarak ventriküler aritmi, konvülziyon ve/veya ölümle seyredebilen ciddi bir grup hastalıktır (27,51).

Bunların büyük kısmını otozomal dominant geçen Romano-Ward sendromu oluştururken, otozomal resesif geçen Jervell ve Lange-Nielsen sendromu çok daha seyrek görülür (27,52). Uzun QT sendromunda QT mesafesi 440 ile 460 milisaniyeden daha uzundur (52).

Bu nedenle imipraminin QT mesafesi üzerine olan etkileri önemlidir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesinde EKG üzerinde hesaplanan ortalama QTc değeri $0,389 \pm 0,021$ sn, imipramin tedavisi sonrasında hesaplanan ortalama QTc değeri $0,397 \pm 0,02$ sn bulundu. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,028$). İmipramin tedavisi sırasında QTc değerlerinde anlamlı bir artışın olduğu görüldü. Ancak bu artış QTc için pediatrik yaş grubunda normal kabul edilen 0,44 sn değerinin altında olduğu için klinik olarak önemli bulunmadı.

Trisiklik antidepresan tedavisinde QTc aralığı; desipramin, nortriptilin ve klomipramin ile %4, imipramin ile %10 oranında uzayabilir. Pediatri literatüründe QTc'de uzama (>440 milisaniye) insidansı imipramin ile yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar bulunmuştur (1). Genelde bakıldığında QTc'nin 440 milisaniye üzerinde olması imipramin ile (%16)'dır. Gutgesell ve arkadaşlarının (53) yaptığı bir araştırmada tedavi dozlarında trisiklik antidepresanlar kan basıncında artış kalp hızında %20-25 artışa neden olmuş, aynı zamanda elektrokardiyogramda PR

süresinde %5-10, QRS süresinde %7-25 ve QTc süresinde %3-10 oranında artışa neden olduğu bulunmuştur. Biederman ve arkadaşlarının (41) 58 çocuk hastada üzerinde imipraminin aktif metaboliti desipramin ile yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada desipramin ile tedavi edilenlerde sinüs taşikardisi, sağ dal blok tipi intraventriküler ileti kusurlarını gösteren elektrokardiyogram bulgularında artış saptanmıştır. İki hastada komplet intraventriküler ileti kusuru ortaya çıkmıştır. İlaç plazma düzeyi 500ng/ml' ye kadar çıktığında klinik olarak önemli olmayan ancak istatistiksel olarak önemli diastolik kan basıncı, kalp hızı ve elektrokardiyografik ileti kusurları meydana gelmiştir. Bu çalışmada, sinüs taşikardisi %35.1, QRS >100 milisaniye %26.3, intraventriküler ileti kusuru %3.5 saptanmıştır. Bunun yanında bazı çalışmalarda ise 5mg/kg/gün dozunun altındaki tedavi dozlarında QT'nin değişmediği vurgulanmıştır (1,8).

Sonuç olarak imipramin; 3mg/kg/gün olarak bildirilen güvenli dozun üzerine çıkılmadıkça elektrokardiyogramda ciddi ileti kusurları ortaya çıkmayacaktır. Ancak doz artırıldığında plazma ilaç düzeyinin artması ile birlikte yaşamı tehdit edebilecek ileti kusurlarının gelişebileceği bir çok çalışmada vurgulanmıştır (7,9,41,54). Özellikle EKG'sinde herhangi bir ileti kusuru bulunan hastalara çok gerekli olmadığı sürece imipramin verilmemelidir.

Yapılan çalışmada; imipramin 3mg/kg/gün dozda kullanıldığında literatüre uygun şekilde tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayının sonunda çekilen EKG'de ciddi bir ileti kusuru saptanmadı. Bu nedenle de ilaç plazma düzeylerine bakılmaya gerek duyulmadı. Oysa imipramin yüksek dozda kullanılacak ise ya da ilaç öncesi EKG'de herhangi bir ileti kusuru saptanmış ise tedavi süresince hastaların ilaç plazma düzeylerinin kontrolünün yanı sıra EKG monitörizasyonu ile izlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Ek Tablo:1. İmipramin öncesi EKG göstergeleri

VAKA	YAŞ(yıl)	KALP RİTMİ	KALP HIZI(vuru/dk)	PR ARALIĞI(sn)	QRS(sn)	QTc(sn)
1	7	SİNÜS	94	0,16	0,08	0,38
2	8	SİNÜS	100	0,16	0,08	0,39
3	6	SİNÜS	88	0,14	0,08	0,40
4	9	SİNÜS	75	0,12	0,08	0,41
5	11	SİNÜS	83	0,10	0,08	0,38
6	7	SİNÜS	79	0,10	0,08	0,38
7	10	SİNÜS	88	0,12	0,08	0,41
8	11	SİNÜS	73	0,13	0,83	0,366
9	13	SİNÜS	81	0,14	0,084	0,365
10	10	SİNÜS	65	0,12	0,08	0,378
11	6	SİNÜS	93	0,12	0,08	0,42
12	8	SİNÜS	88	0,16	0,08	0,39
13	8	SİNÜS	91	0,14	0,068	0,41
14	6	SİNÜS	88	0,12	0,068	0,38
15	7	SİNÜS	103	0,12	0,082	0, 39
16	8	SİNÜS	96	0,10	0,08	0,40
17	6	SİNÜS	93	0,14	0,071	0,38
18	12	SİNÜS	91	0,13	0,082	0,369
19	7	SİNÜS	125	0,12	0,076	0,42
20	8	SİNÜS	60	0,16	0,078	0,38
21	9	SİNÜS	88	0,11	0,08	0,39
22	10	SİNÜS	83	0,14	0,08	0,40

VAKA	YAŞ(yıl)	KALP RİTMİ	KALP HIZI(vuru/dk)	PR ARALIĞI(sn)	QRS(sn)	QTc(sn)
23	5	SİNÜS	65	0,12	0,08	0,416
24	8	SİNÜS	75	0,152	0,08	0,38
25	5	SİNÜS	100	0,12	0,08	0,41
26	8	SİNÜS	120	0,12	0,07	0,395
27	11	SİNÜS	79	0,16	0,08	0,412
28	9	SİNÜS	83	0,12	0,08	0,424
29	7	SİNÜS	94	0,13	0,08	0,36
30	9	SİNÜS	83	0,16	0,069	0,41
31	5	SİNÜS	88	0,14	0,08	0,412
32	8	SİNÜS	83	0,14	0,08	0,377
33	8	SİNÜS	88	0,098	0,072	0,412
34	8	SİNÜS	88	0,12	0,083	0,387
35	8	SİNÜS	88	0,16	0,078	0,363
36	9	SİNÜS	107	0,14	0,081	0,374
37	10	SİNÜS	79	0,16	0,077	0,39
38	13	SİNÜS	94	0,14	0,08	0,41
39	8	SİNÜS	83	0,14	0,08	0,40
40	7	SİNÜS	88	0,12	0,079	0,388
41	6	SİNÜS	125	0,144	0,08	0,404
42	9	SİNÜS	100	0,14	0,08	0,413
43	11	SİNÜS	88	0,14	0,072	0,363
44	11	SİNÜS	63	0,14	0,069	0,367
45	6	SİNÜS	107	0,12	0,08	0,374
46	11	SİNÜS	79	0,12	0,08	0,367

VAKA	YAŞ(yıl)	KALP RİTMİ	KALP HIZI(vuru/dk)	PR ARALIĞI(sn)	QRS(sn)	QTc(sn)
47	12	SİNÜS	83	0,124	0,081	0,377
48	12	SİNÜS	83	0,16	0,076	0,353
49	8	SİNÜS	79	0,14	0,068	0,412
50	14	SİNÜS	83	0,14	0,064	0,377

Ek Tablo.2.İmipramin tedavisinin 2. ayında EKG göstergeleri

VAKA	YAŞ(yıl)	KALP RİTMİ	KALP HIZI(vuru/dk)	PR ARALIĞI(sn)	QRS(sn)	QTc(sn)
1	7	SİNÜS	100	0,12	0,06	0,39
2	8	SİNÜS	94	0,16	0,08	0,39
3	6	SİNÜS	100	0,12	0,06	0,40
4	9	SİNÜS	100	0,16	0,08	0,41
5	11	SİNÜS	85	0,12	0,08	0,40
6	7	SİNÜS	107	0,12	0,064	0,39
7	10	SİNÜS	83	0,16	0,08	0,41
8	11	SİNÜS	79	0,14	0,072	0,39
9	13	SİNÜS	115	0,13	0,068	0,41
10	10	SİNÜS	58	0,12	0,081	0,43
11	6	SİNÜS	88	0,15	0,08	0,41
12	8	SİNÜS	75	0,12	0,09	0,39
13	8	SİNÜS	83	0,16	0,068	0,40
14	6	SİNÜS	93	0,05	0,07	0,38
15	7	SİNÜS	77	0,12	0,07	0,41
16	8	SİNÜS	68	0,1	0,08	0,40

VAKA	YAŞ(yıl)	KALP RİTMİ	KALP HIZI(vuru/dk)	PR ARALIĞI(sn)	QRS(sn)	QTc(sn)
17	6	SİNÜS	86	0,09	0,08	0,39
18	12	SİNÜS	68	0,12	0,08	0,38
19	7	SİNÜS	120	0,128	0,064	0,40
20	8	SİNÜS	125	0,128	0,076	0,39
21	9	SİNÜS	79	0,09	0,068	0,38
22	10	SİNÜS	86	0,148	0,08	0,40
23	5	SİNÜS	75	0,06	0,076	0,38
24	8	SİNÜS	75	0,12	0,08	0,39
25	5	SİNÜS	75	0,16	0,059	0,40
26	8	SİNÜS	73	0,12	0,068	0,40
27	11	SİNÜS	75	0,12	0,085	0,41
28	9	SİNÜS	79	0,12	0,072	0,40
29	7	SİNÜS	83	0,12	0,08	0,40
30	9	SİNÜS	88	0,136	0,08	0,41
31	5	SİNÜS	115	0,12	0,078	0,39
32	8	SİNÜS	88	0,128	0,081	0,38
33	8	SİNÜS	94	0,1	0,09	0,39
34	8	SİNÜS	81	0,11	0,08	0,39
35	8	SİNÜS	83	0,16	0,08	0,42
36	9	SİNÜS	88	0,144	0,078	0,41
37	10	SİNÜS	79	0,16	0,082	0,41
38	13	SİNÜS	79	0,12	0,08	0,39
39	8	SİNÜS	94	0,12	0,072	0,40
40	7	SİNÜS	79	0,12	0,08	0,41

VAKA	YAŞ(yıl)	KALP RİTMİ	KALP HIZI(vuru/dk)	PR ARALIĞI(sn)	QRS(sn)	QTc(sn)
41	6	SİNÜS	125	0,12	0,073	0,39
42	9	SİNÜS	83	0,12	0,083	0,40
43	11	SİNÜS	79	0,14	0,072	0,40
44	11	SİNÜS	83	0,16	0,08	0,424
45	6	SİNÜS	94	0,124	0,072	0,40
46	11	SİNÜS	79	0,128	0,08	0,367
47	12	SİNÜS	75	0,12	0,078	0,380
48	12	SİNÜS	100	0,12	0,086	0,413
49	8	SİNÜS	83	0,14	0,074	0,400
50	14	SİNÜS	65	0,16	0,072	0,396

6. KAYNAKLAR

1. Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer JT, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35 (11) : 1491-501,1996.
2. Blair J, Taggart B, Martin AJ. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in pediatric psychopharmacology. *J Neural Transm* 111 : 791-815, 2004.
3. Costello EJ. Developments in child psychiatry epidemiology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56 : 87-93, 1989.
4. Giardina EG, Bigger JT, Glassman AH, Perel JM, Kantor SJ. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 60 : 1045-1052, 1979.
5. Winsberg BG, Goldstein S, Yepes LE, Perel JM.. İmipramine and electrocardiographic abnormalities in hyperactive children. *Am J Psychiatry* 132 : 542-45, 1975.
6. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2, Hacettepe – Taş, 9. baskı, Ankara. 2000 : 961-966.
7. Marshall JB, Forker AD. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs. therapeutic usage, overdose and management of complications. *Am Heart J* 103 : 401-14 ,1982.
8. Montanari G, Baraldo M, Zara G, Benetello P, Secchieri S, Furlanut M. Side effects of imipramine therapy in enuretic children. *Pharmacol Research* 22: 103-104, 1990.
9. Preskorn SH, Weller EB, Weller RA, Glotzbach E. Plasma levels of imipramine and adverse effects in children. *Am J Psychiatry* 140 : 1332-35, 1983.
10. Tingelstad JB. The cardiotoxicity of the tricyclics..*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30 : 845-46, 1991.
11. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 22 : 702-711, 2001.

12. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The resting electrocardiogram. In : Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds). *Hurst's The Heart*. 9th ed, USA, The McGraw-Hill Company, 1998: 371.
13. Goldschlager N, Goldman MJ. *Principles of clinical electrocardiography*. 13th ed , Appleton And Lange. East Norwalk USA ,1989 .
14. Schlant RC, Adolph RJ, DiMarco JP, Dreifus LS, Dunn MI, Fisch C, Garson A Jr, Haywood LJ, Levine HJ, Murray JA. Task force report of the American Collage Of Cardiology And The American Heart Association. ACC/AHA Guidelines For Electrocardiography. *Circulation* 19 : 473-81, 1992.
15. Braunwald E. *Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1997: 108-110.
16. Goldman MJ. *Principles Of Clinical Electrocardiography*. Los Altos, California, 1982 : 16-22.
17. Schamroth L. *An Introduction To Electrocardiography*, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications , 1976.
18. Hurst JW. *The Heart, Arteries And Veins*. 9th ed, New York, McGraw-Hill, 1990 : 1-2.
19. Noble D. *Initiation Of The heartbeat*. London, Oxford University Pres, 1979.
20. Marriott HJL. *Practical Electrocardiography*. 8th ed, Baltimore, William and Wilkins, USA ,1988.
21. Goldman MJ. *Principles Of Clinical Electocardiography*. Lange Medical Publications USA, 1990.
22. Josephson ME, Seides SF. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Technigmes And Interpretations*. Philadelphia: Lea And Febiger,1979.
23. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart* 91: 1626-1630, 2005.
24. Rowlands DJ. *Clinical Electrocardiography*. Singapore, Mosby-Wolfe 1994. 345-9
25. Wayne AR, Schlant RC, Suster V. *Hurst's the Heart*. New York: McGraw Hill, 1998. 351-3.

26. Gullian ER, Gersh BJ, McGoon MD. Mayo Clinic Practice of Cardiology. St Louis, Missouri. Mosby-Wolfe, 1996 : 76-7.
27. Hanisch D. Pediatric arrhythmias. J Pediatr Nurs 16 : 351-62, 2001.
28. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Central Nervous System Depressants. Drugs in Anaesthetic Practice. Butterworth –Heinemann, London 1991: 56-115.
29. Abidskov JA. Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. Am Heart J 92 : 210-16, 1976.
30. Schamroth L. The QT Interval. In The 12 Lead Electrocardiogram. Blackwell Scientific Publications Oxford 1989: 26-32.
31. Berul CI, Sweeten TL, Dubin AM. Use of the rate corrected QT interval for prediction of repolarization abnormalities in children. Am J Cardiology 74 : 1254-57, 1994
32. Josephson ME. Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and interpretations. 2nd ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1993.
33. Schamroth L. An Introduction To Electrocardiography. 5th ed, Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1976.
34. Michelson EL, Dreifus LS. Newer Antiarrhythmic Drugs. Med Clin North Am 72 : 275-319, 1988.
35. De Ambroggi L, Negroni MS, Monza E, Bertoni T, Schwartz PJ. Dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. The Am J Of Cardiology 68: 614-620, 1991.
36. Fasoli RA, Glauser FL. Cardiac arrhythmias and ECG abnormalities in tricyclic antidepressant Overdose. Clin Toxicol 18 : 155-63, 1981.
37. Surawicz B, Knoebel SB. Long QT: Good, Bad Or Indifferent? J Am Coll Cardiol 4 : 398-413, 1984.
38. Ryan ND, Puig-Antich J, Cooper TB, Rabinovich H, Ambrosini P, Fried J, Davies M, Torres D, Suckow RF. Relative safety of single versus divided dose imipramine in adolescent major depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 26 : 400-06, 1987.
39. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos

- B. Effect of imipramine treatment on heart rate variability measures. *Neuropsychobiology* 26 : 27-32, 1992.
40. De Groot CM, Mavissakalian MR. Blood pressure and heart rate response of panic disorder patients receiving imipramine in a dose-response treatment paradigm. *J Clin Psychopharmacol* 14 : 107-10 , 1994.
 41. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Harmatz JS, Goldblatt A. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: II. Serum drug levels and cardiovascular findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28 : 903-11, 1989.
 42. Biederman J, Baldessarini RJ, Goldblatt A, Lapey KA, Doyle A, Hesslein PS. A naturalistic study of 24-hour electrocardiographic recordings and echocardiographic findings in children and adolescents treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32 : 805-13, 1993.
 43. Fletcher SE, Case CL, Sallee FR, Hand LD, Gillette PC. Prospective study of the electrocardiographic effects of imipramine in children. *J Pediatr* 122 : 652-54, 1993.
 44. Walsh BT, Greenhill LL, Giardina EG, Bigger JT, Waslick DB, Sloan RP, Bilich K, Wolk S, Bagiella E. Effects of desipramine on autonomic input to the heart. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38 : 1186-192, 1999.
 45. Walsh BT, Giardina EG, Sloan RP, Greenhill LL, Goldfein J. Effects of desipramine on autonomic control of the heart. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33 : 191-97, 1994.
 46. Bartels MG, Varley CK, Mitchell J, Stamm SJ. Pediatric cardiovascular effects of imipramine and desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30 : 100-03, 1991.
 47. Niemann JT, Bessen HA, Rothstein RJ, Laks MM. Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 57: 1154-59, 1986.
 48. Biggs JT, Spiker DG, Petit JM, Ziegler VE. Tricyclic antidepressant overdose. *JAMA* 238 : 135-38, 1977.
 49. Williams RB, Sherter C. Cardiac complications of tricyclic antidepressant

- therapy. *Ann Intern Med.* 74: 395-98, 1971.
50. Ahne S. Correction of the interval for heart rate. Review of different formulas and the use of Bazett's formulas in myocardial infarction. *Am Heart J* 109 : 568-574, 1985.
 51. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome. Progress and question. *Am Heart J* 109 : 399-441, 1985.
 52. Subramanyan R, Venugopalan P. Congenital long Q-T syndromes in children. *Indian Heart J* 54 : 152-58, 2002.
 53. Gutgesell H, Atkins D. AHA Scientific Statement. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 38 :1047-1050, 1999.
 54. Liebelt EL, Francis PD, Woolf AD. ECG lead a VR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity. *Ann Emerg Med* 26 : 195-201, 1995.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hüseyin Kaya

Doğum tarihi: 11.11.1973

Doğum Yeri: Besni/Adıyaman

Ünvanı: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adresler: Ev: Denizabdal mah. Hacamatçı sok. Gözde Apt. no:18 Daire:5 Fatih,
İstanbul

İş: İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

E- posta: drhskaya@hotmail.com

Tel: 0212 5856623 / 05447733716

Medeni Hali: Evli

Eğitim Durumu:

1980-1985: Yusufaga Köyü İlkokulu

1985-1988: Çakırhöyük Ortaokulu

1988-1991 :Şehit Şahin Lisesi

1993-1995 :Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

1995-1999: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

06 Haziran 2000: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

ABD İhtisas başlangıcı

Yabancı Dil: İngilizce

Yardımcı Araştırmacı: Hüseyin Kaya

Tablo.1. Derivasyondan bağımsız olarak erkek ve kızların EKG ölçümleri ortalama (2.-98. Persantil) (11).

	0-1 AY	1-3 AY	3-6 AY	6-12 AY	1-3 YAŞ	3-5 YAŞ	5-8 YAŞ	8-12 YAŞ	12-16 YAŞ
Kalp Hızı(Vuru/dk)	160(129,192)	152(126,187)	134(112,165)	128(106,194)	119(97,155)	98(73,123)	88(62,113)	78(55,101)	73(48,99)
	155(136,216)	154(126,200)	139(122,191)	134(106,187)	128(95,178)	101(78,124)	89(68,115)	80(58,110)	76(54,107)
PR İntervali (ms)	99(77,120)	98(85,120)	106(87,134)	114(82,141)	118(86,151)	121(98,152)	129(99,160)	134(105,174)	139(107,178)
	101(91,121)	99(78,133)	106(84,127)	109(88,133)	113(78,147)	123(99,153)	124(92,156)	129(103,163)	135(106,176)
QRS Süresi (ms)	67(50,85)	64(52,77)	66(54,85)	69(52,86)	71(54,88)	75(58,92)	80(63,98)	85(67,103)	91(78,111)
	67(54,79)	63(48,77)	64(50,78)	64(52,80)	68(54,85)	71(58,88)	77(59,95)	82(66,99)	87(72,106)
QTc aralığı (ms)	413(378,448)	419(396,458)	422(391,453)	411(379,449)	412(383,455)	412(377,448)	411(371,443)	411(373,440)	407(362,449)
	420(379,462)	424(381,454)	418(386,448)	414(381,446)	417(381,447)	415(388,442)	409(375,449)	410(365,447)	414(370,457)