

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

GENEL ANESTEZİ UYGULAMASINDA KULLANILAN ÜÇ FARKLI
ANESTEZİ PROTOKOLÜNÜN QT MESAFESİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif KUTLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Elektrokardiogram.....	2
2.2. QT İntervali ve QT Dispersiyonu.....	2
2.3. Anestezik İlaçlar ve Ventriküler Repolarizasyon.....	4
2.3.1. Volatil Anestezik Ajanlar.....	5
2.3.2. İntravenöz İndüksiyon Ajanları.....	5
2.3.3. Nöromuskuler Blokerler.....	6
2.3.4. Antikolinerjikler ve Antikolinesterazlar.....	6
2.4. Desfluran.....	6
2.4.1. Desfluranın Fizikokimyasal Özellikleri.....	6
2.4.2. Kardiovasküler Sisteme Etkileri.....	7
2.4.3. Desfluranın Diğer Sistemler Üzerine Etkileri.....	7
2.5. Propofol.....	8
2.5.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	8
2.5.2. Metabolizma.....	9
2.5.3. Farmakokinetik Özellikleri.....	9
2.5.4. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	9
2.5.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	10
2.5.6. Solunum Sistemine Etkileri.....	11
2.5.7. Klinik Kullanımı.....	11
2.5.8. Yan Etkiler.....	11
2.6. Remifentanil.....	12
2.6.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	12
2.6.2. Farmakokinetik Özellikleri.....	13
2.6.3. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	13
2.6.4. Solunum Sistemine Etkileri.....	14
2.6.5. Santral Sinir Sistemi ve Kas-Sinir Kavşağı Üzerindeki Etkileri.....	14
2.6.6. Farmakodinamik İlaç Etkileşmeleri.....	14
2.7. Azot Protoksit.....	15

2.7.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	15
2.7.2. Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	16
2.7.3. Solunum Sistemine Etkileri.....	16
2.7.4. Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	17
3. MATERYAL VE METOD.....	18
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	27
6. ÖZET.....	33
7. SUMMARY.....	35
8. KAYNAKLAR.....	37
9. TEŞEKKÜR.....	43

KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
C	: Kontrol Değeri
Ca²⁺	: Kalsiyum
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
dk	: Dakika
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyogram
GABA	: ̳ amino bütirik asid
iv	: İntravenöz
K⁺	: Potasyum
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
Mg²⁺	: Magnezyum
msn	: Milisaniye
Na⁺	: Sodyum
NO	: Nitrik Oksid
N₂O	: Azot Protoksit
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
P	: Postoperatif Dönem (Ekstübasyon Sonrası)
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
sn	: Saniye
T1	: 5. Dakika
T2	: 15. Dakika
T3	: 45. Dakika
TİVA	: Total İntravenöz Anestezi
QTc	: Kalp Hızına Göre Düzeltilmiş QT Değeri
UQTS	: Uzun QT Sendromu
µg	: Mikrogram

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

QT intervali, elektrokardiyogram (EKG)'da ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon periyodunu ifade eder. QT aralığı QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar olan alanı kapsar ve aynı zamanda ventrikül kasının refrakter olduğu dönemdir. Kalp atım hızı (KAH) ile değişir; kalp hızı artınca QT aralığı kısalır (1). Kalp hızına göre düzeltilmiş QT, QTc olarak adlandırılır. Peroperatif QT ve QTc intervalindeki uzama ciddi aritmiler, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir.

QT aralığını uzatan pek çok sebep mevcuttur ve bunlardan en önemlisi hastanın kullandığı ilaçlardır (kinidin, disopramid, prokainamid gibi antiaritmikler; eritromisin, klaritromisin, klindamisin gibi antibiyotikler; tamoksifen, arsenik trioksit gibi antineoplastikler; sumatriptan, zolmitriptan gibi antimigren ilaçlar; isradipin, nikardipin gibi antihipertansifler vs) (2).

Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, myokard iskemisi, kafa içi kanama, arsenik ve organik fosfor zehirlenmesi, hipotermi, karbon monoksit zehirlenmesi, konjestif kalp yetmezliği, myokarditler, diffüz miyokardiyal hastalıklar, ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), romatoid artrit, diabetes mellitus (DM) gibi durumlar da QT intervalinde uzamaya neden olurlar (2,3,4,5).

QT intervalinde uzamaya neden olan bu gibi durumların varlığında ve preoperatif EKG'de QT interval uzaması tespit edilmesi durumunda anestezi yönetimi ve kullanılan ilaçlar önem kazanmaktadır. Sınırlı klinik deneyimler propofolün Uzun QT sendrom (UQTS)'lu hastalarda özellikle anestezi idamesi için kullanışlı bir ajan olduğunu destekler yöndedir. Günümüzde inhalasyon yolu ile anestezide kullanılan halotan, sevofluran, izofluran ve desfluranın QT'yi uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Fakat bu kaniya varmak için çalışma sayısı artırılmalıdır. Opioidlerin QT intervali üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Ancak etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (6).

Bu çalışmada yeni bir inhalasyon ajanı olan desfluranı, intravenöz hipnotik bir ajan olan propofol anestezi idamesi için ve kısa etkili bir opioid olan remifentanil ve inhalasyon ajanı olan azot protoksit (N₂O) analjezi amacı ile kullanıldı. Propofol + Remifentanil (Grup I), Desfluran + Remifentanil (Grup II) ve Desfluran + N₂O (Grup III)' dan oluşan genel anestezi idamesinde kullanılan üç farklı kombinasyonun EKG' de QT, QTc interval süresine, kalp atım hızı, kan basıncı üzerine olan etkilerini ve yan etki insidanslarını karşılaştırma amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. ELEKTROKARDİOGRAM

Kalpte meydana gelen elektriksel aktivitenin kaydedilmesine elektrokardiografi, elde edilen traseye ise elektrokardiogram denir .

Kardiak uyarılar, sinoatriyal düğümünden çıkarlar. Bu uyarılar atriyumdan geçerek atrioventriküler düğümüne 0,04 saniyede ulaşırlar ve buradan 0,11 saniyelik bir duraksama ile ayrılırlar. Atrioventriküler düğümünden geçen uyarılar His – purkinje liflerine gelir ve oradan da ventrikül kas kitlesi boyunca ventrikül kas lifleri tarafından iletilirler. Kardiyak aksiyon potansiyeli, hücre sel iyon hareketi ile ve çeşitli iyonlara karşı hücre zarının geçirgenliğinin değişmesiyle oluşur ve faz 0, 1, 2, 3, 4 olarak adlandırılan beş basamaktan oluşur (7).

Faz 0; depolarizasyon fazıdır. Bu faz EKG’de QRS kompleksi olarak görülür.

Faz 1; erken hızlı repolarizasyon dönemidir. Sodyum (Na^+) kanalları inaktive olur ve potasyum (K^+) geçirgenliğinde geçici bir artma ile K^+ dışarı çıkar.

Faz 2; plato fazı olarak bilinir. Bu fazda yavaş kalsiyum (Ca^{2+}) kanalları aktive olarak hücre içine Ca^{2+} akar. Bu akış, uzun süreli bir depolarizasyon sağlayarak aksiyon potansiyelinin plato fazını oluşturur. QT intervalini belirleyen ise M hücre sinin aksiyon potansiyel süresidir.

Faz 1 ve Faz 2 EKG’de ST segmenti olarak görülür.

Faz 3; son repolarizasyon fazıdır. Bu faz EKG’de T dalgası olarak görülür.

Faz 4; istirahat potansiyeli veya diastolik repolarizasyon dönemidir. Atriyal veya ventriküler hücrelerde normal geçirgenlik yeniden sağlanmış tır. Bu fazda elektrik yükü yönünden bir değişiklik olmadığı için EKG’de izoelektrik çizgi denilen düz bir çizgi kaydedilir.

Faz 0, 1 ve 2’nin tamamı ve faz 3’ün büyük bir kısmında uyarı ne kadar şiddetli ve uzun süreli olursa olsun, kalp kasında uyarılma ve kasılma oluşmaz. Bu döneme absö lü refrakter periyot denir.

Faz 3’ün sonuna doğru röl atif refrakter periyot başlar. Bu fazın sonuna doğru yani EKG’de T dalgasının tepesine veya inen kısmına uyan dönemde gelen güçlü uyarılar ventriküler taşikardi ve fibrilasyona neden olabilir.

2.2. QT İNTERVALI VE QT DİSPERSİYONU

EKG’de QT intervali ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon periyodunu ifade eder. QT aralığı, QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar ölçülür. QT

aralığı aynı zamanda ventrikül kasının refrakter olduğu dönemdir ve KAH ile değişir; kalp hızı artınca QT aralığı kısalır (1). Bu nedenle QT intervali değerlendirilirken kalp hızı da göz önünde bulundurulmalıdır ve hıza göre düzeltilmiş QT mesafesinin belirlenmesi gereklidir. Hıza göre düzeltilmiş QT (QT_c) mesafesinin belirlenmesi için bir takım formüller geliştirilmiş olup bunlardan en sık kullanılanları Bazett ve Fridericia formülleridir. Fridericia formülünün daha duyarlı olduğu yönünde veriler bulunmasına karşın klinik pratikte en sık Bazett formülü kullanılmaktadır (1,8).

Bazett formülüne göre ;

$$\text{Düzeltilmiş QT (QT}_c\text{) intervali} = \text{QT intervali (saniye)} / \sqrt{\text{R-R intervali (saniye)}}$$

Fridericia formülüne göre;

$$\text{Düzeltilmiş QT (QT}_c\text{) intervali} = 3 / \sqrt{\text{R-R intervali (saniye)}}$$

Aynı zamanda cinsiyet ve yaş da QT ve QT_c intervalini etkiler. QT_c intervali normalde kadınlarda erkeklerden daha uzundur ve kadınlarda ilaca bağlı QT_c uzaması ve aritmi gelişmesi eğilimi daha fazladır (9). QT_c intervali normalde 0.44 saniyeden kısadır. Erkeklerde 0,44 saniye (sn), kadınlarda 0.46 sn'den uzun olması anormaldir (3).

QT_c interval ölçümü bazı nedenlerden dolayı her zaman kolay olmamaktadır. T dalgasının bitim noktasının saptanmasının güç olması önemli bir sorundur. T dalga morfolojisinin bozuk ve amplitüdünün küçük olması, T dalgasını izleyen bir U dalgasının varlığı ya da T dalgasının U veya P dalgası ile iç içe geçmiş gibi görünmesi QT ölçümünün doğru yapılmasını zorlaştıran nedenlerdir. Ayrıca QRS kompleksinin ve T dalgasının bitim noktalarının EKG derivasyonları arasında farklılık göstermesi de bir diğer önemli faktördür. Bu gibi durumlarda QT mesafesi olduğundan daha uzun saptanabilmektedir (1,10). QT intervali ölçümleri, genellikle QT'nin en uzun olduğu derivasyonlarda yapılmaktadır. Tek komplekste ölçüm yapmak çoğunlukla yeterli olmadığından en az 3 komplekste QT değerinin ölçülmesi ve bunların ortalamasının alınması önerilir. Düzensiz ritimlerde de daha çok sayıda komplekste QT intervali ölçülmeli ve bunların ortalaması alınmalıdır (11).

QT intervali günümüzde elle ve bilgisayar aracılığı ile otomatik olarak ölçülebilmektedir. Elle yapılan ölçümlerde T dalgasının bitim noktasının net olarak değerlendirilmesi zordur ve hata payı içerir. Ancak otomatik olarak yapılan ölçümlerin de hatalı sonuçlar verdiği ve daha üstün olmadığı gösterilmiştir (12). Her iki ölçüm metodunda da karşılaşılan en önemli hata nedeni T dalgasının düşük amplitüdü olması ya da T dalgasının U veya P dalgası ile iç içe görülmesidir. Otomatik ölçüm başlıca iki yöntemle yapılmaktadır (1).

1. Eşik değerine göre, yani T dalgasının bitim noktasının belli bir eşik değerine göre tespiti.
2. Eğim ölçümü metodu, T dalgasının inen kolunun eğiminin izoelektrik hatla olan kesişim noktası T dalgasının bitim noktası olarak alınır.

QT dispersiyonu, derivasyonlar arasındaki en uzun QT_c intervali ile en kısa QT_c intervalinin farkıdır. Normalde 20-50 milisaniye (msn) arasındadır. Uzaması ventrikül repolarizasyon anormalliğini gösterir (4,13).

QT aralığını uzatan pek çok sebep mevcuttur ve bunlardan en önemlisi hastanın kullandığı ilaçlardır.

QT aralığını uzatan belli başlı ilaçlar şu şekilde sıralanabilir: antiaritmikler (kinidin, disopramid, prokainamid, sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defoiled, bepridil), antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, grepafloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukanazol, ketakonazol, klorokin, kinin, halofantrin), antiviraller (foskarnet), antineoplastikler (tamoksifen, arsenik trioksit), antimigren (sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan), antihipertansifler (isradipin, nikardipin), antihistaminikler (terfanadin, astemizol), antidepresanlar (desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimozid, imipramin, sertralin), nöroleptikler (klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimozid, tioridazin, sertindo, risperidon, ziprasidon, ketapin), kolinerjikler (sisaprid), diğer ilaçlar (sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon) (2).

QT aralığında uzamaya neden olan diğer faktörler ise; kadın cinsiyet, bilinen kalp hastalığı varlığı, hipokalemi, hipomagnezemi, bradikardi, diüretik kullanımı, mitral valv prolapsusu, AIDS, myokard iskemisi , intrakranyal kanama, arsenik ve organik fosfor zehirlenmesi, hipotermi, karbon monoksit zehirlenmesi, konjestif kalp yetmezliği, myokarditler, diffüz miyokardiyal hastalıklar, ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, hipokalsemi, diabetes mellitusdur (2,3,4,5). Ventrikülün refrakter periyodunun uzadığı bu hastalarda ventrikül herhangi bir erken atım ile kolayca taşikardi ve fibrilasyona girebilmekte ve sonuçta ise fetal ventriküler aritmiler, senkop ve ani ölümler oluşabilmektedir (6).

2. 3. ANESTEZİK İLAÇLAR VE VENTRİKÜLER REPOLARİZASYON

Anestezi idamesinde kullanılan çeşitli ilaçların QT intervali üzerine olan etkileri in vivo olarak araştırılmıştır. Fakat birkaç ilaç birlikte verildiğinden dolayı bu çalışmalardan kesin

sonuçlar çıkarmak zor olmuştur. Dahası sağlıklı kişilerde QT intervalinde etkileri gösterilmiş bazı ilaçların UQTS'li hastalarda farklı etkilere sahip olduğu da bir gerçektir.

2. 3. 1. Volatil Anestezik Ajanlar

Volatil ajanların QT üzerine olan etkileri çoğunlukla UQTS olan hastalarda araştırılmıştır.

UQTS hastalarında tamamen güvenli olduğu bilinen hiç inhalasyon ajanı yoktur. Subtipi bilinmeyen UQTS'li hastalarda perioperatif β -blokajı ile bu inhalasyon ajanlarının tümü ile olaysız anestezi rapor edilmiştir. Halotan repolarizasyonun transmural dispersiyonunu artırır ve mümkün olduğunca UQTS hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır. İzofluran ve sevofluranın repolarizasyonun transmural dispersiyonda etkisi konusunda yeterli araştırma yoktur. Günümüzde inhalasyon yolu ile anestezide kullanılan halotan, sevofluran, izofluran ve desfluranın QT'yi uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Fakat bu kaniya varmak için çalışma sayısı artırılmalıdır (6).

2. 3. 2. İntravenöz İndüksiyon Ajanları

Tiyopentalin premedike edilmiş sağlıklı erişkin ve çocuklarda QTc'yi uzattığı gösterilmiştir (14). Sodyum pentobarbital genelde QT intervalini uzatması nedeniyle aksiyon potansiyel süresini uzatmaktadır ancak M hücrelerine göre endo ve epikardiyal hücrelerde aksiyon potansiyel sürelerinde relatif olarak daha büyük bir uzama olduğundan repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltır (15).

Propofol, sağlıklı premedike edilmiş erişkin ve çocuklarda QT intervalini uzatabilir. Ancak QTc intervali üzerinde hiç etkisi bulunamamıştır. Propofol, subaraknoid kanamalı hastalarda QTc'yi kısaltır. Sınırlı klinik deneyimler propofolün UQTS'li hastalarda özellikle anestezi idamesinde kullanışlı bir ajan olduğunu destekler yöndedir (16,17,18,19,20).

Midazolamın tek başına sağlıklı erişkinlerde QTc üzerine hiç etkisi yoktur ve midazolam da UQTS'li hastalarda güvenli bir ajan olarak görünmektedir (6,19). Diğer benzodizepinlerin etkisi bilinmiyor. Methoheksital sağlıklı erişkinlerde QTc'yi uzatır (16). Fakat çocuklarda atropin premedikasyonuna karşın uzatmadığı gözlenmiştir (17). Ketaminin QT intervali üzerine etkisi bildirilmemiştir. Ancak semptomimetik özelliklerinden dolayı mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (6).

Opioidlerin QT intervali üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Ancak etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (6).

2. 3. 3. Nöromuskuler Blokerler:

Bu ajanların klinik çerçevede izole etkilerinin çalışılması imkansızdır. Güvenilir ajani tespit etmek şimdye kadar yayımlanmış çalışmalara göre imkansızdır. Ancak vekuronyum otonomik etkilerinin yokluğu temel alınarak UQTS'li hastalarda kullanılmaktadır (6). Yaygın kullanılan kas gevşetici ajanlar arasında sadece süksilinkolinin QTc'yi uzattığı sanılır (19).

Atrakuryum ve cisatrakuryum ile ilgili deneyim yokluğuna rağmen yan etkilerinin az olması nedeni ile cisatrakuryum daha cazip görünmektedir (6).

Pankuronyum ile UQTS'li hastalarda yapılan çalışmalarda VF'ye neden olabileceği bildirilmiştir (21).

2. 3. 4. Antikolinesterazlar ve antikolinergik ajanlar

Sağlıklı bireylerde atropin ve glikopirolatin QT intervalini uzattıkları bildirilmiştir. Atropin verilmesinin UQTS'li bir hastada anestezi uygulaması sırasında torsade de pointesi presipite ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle atropin verilmesinin aritmi insidansının artırdığı kabul edilmektedir (22,23,24).

Anestezi uygulaması sırasında pozitif basınçlı ventilasyon esnasında valsolva manevrasından, QT'yi uzattığından dolayı yüksek inspiratuar basınçtan ve inspirasyon/ekspirasyon oranını artırmaktan kaçınılmalıdır. Hipotermi ve masif kan transfüzyonu da QT'yi uzatabilir.

2. 4. DESFLURAN

2. 4. 1. Desfluranın Fizikokimyasal Özellikleri

Desfluran 1992'den beri rutin olarak kullanılan bir halojenli florinize edilmiş volatil anesteziktir (25,26). Bir metil eter olan desfluranın kimyasal yapısı izoflurana çok benzer. İzoflurandan tek farkı alfa-etil kökündeki klor atomu yerine bir flor atomu bulunmasıdır. Bu değişiklik molekülün kanda erirliğini azaltmaktadır. Kaynama noktası 23.5 °C'dir. 20 °C'de buhar basıncı 664 mmHg'dir. Yüksek rakımlı bölgelerde oda ısısında kaynadığı için özel bir vaporizatör gerektirir. Desfluran'ın düşük kan/gaz partiyon katsayısı (0.42), hızlı anestezik induksiyon ve derlenmeye neden olur ve alveolar konsantrasyonunda hızlı değişikliği sağlar (27). Yağ/gaz partiyon katsayısı ise 18.7'dir. Yağda erirliğinin az olması ise etkinliğinin azlığı ve minimum alveolar konsantrasyon (MAC) değerinin yüksekliğini açıklar.

MAC değeri çeşitli deneklerde % 5.7- 10 arasında iken insanlarda %100 oksijen içinde % 6 – 7.25, % 60 azot protoksit içinde ise % 4'dür. Tek başına kullanıldığında idame için % 6–8 yoğunlukta verilmesi gerekir (28).

2. 4. 2. Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Desfluran inhalasyonu myokardial kontraktiletiye deprese ettiğinden dolayı kardiak out putu azaltır. Aynı zamanda myokard infarktüsü sonrası spontan ventriküler aritmileri inhibe eder. Desfluran myokardın adrenaline duyarlılığını artırmaz. Myokardın oksijen tüketimini ve koroner kan akımını azaltır (29).

Desfluranın myokard üzerine direkt depresyon yapıcı etkisi azdır. Doza bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonu ve periferik vasküler rezistansta ve dolayısıyla da ortalama arter basıncında azalmaya yol açar. KAH özellikle vaporizatörün açılması ile veya konsantrasyonu artırıldığında yükselir. Bu dönemde arter basıncı da yükselebilir. Bu sempatik stimülasyon, ajanın medüller merkezleri stimüle etmesi ile açıklanmaktadır (30).

Desfluran 0.83 –1.66 MAC'da taşikardiye, miyokardiyal depresyona ve sistemik vasküler dirençte azalmaya neden olur. İnsanlarda doz bağımlı olarak KAH'da artma etkisi 1.0 MAC üzerindeki konsantrasyonlarda gözlenir (31).

Desfluran, periferik vazodilatasyon ile termoregulasyonu bozar. Bu etkisi ısı kaybı ve hipotermiye neden olur (32).

2. 4. 3. Desfluranın Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Desfluranın serebral etkileri, izoflurana benzer. Doz bağımlı olarak ve izoflurandan daha fazla vazodilatasyona yol açar. Bu nedenle ortalama kan basıncını ve serebral perfüzyon basıncını düşürür. Normokapnik ventilasyon sırasında izofluran ve sevoflurandan daha fazla derecede intrakraniyal basıncı artırır (33). Epileptiform aktiviteye neden olmaz (34).

Karaciğere etkisi ve hepatit insidansı tartışmalıdır. İnhalasyon ajanlarının kullanımı ile ilişkili hepatit olguları, en fazla halotan kullanımından sonra görülmektedir. Halotan gibi, desfluranın da metaboliti olan trifloroasetik asit hepatik proteinlerle reaksiyona girer. Bu durumun karaciğerde immünolojik bir yanıt oluşturması nedeni ile hassas kişilerde ciddi hepatit olgularıyla karşılaştığı belirtilmiştir (35). Ancak halotandan farklı olarak desfluranın çok az metabolize olması nedeniyle desfluran anestezisi esnasında hepatit olguları sık görülmemektedir.

Desfluranın ve sevofluranın hepatotoksik etkili olduklarını söyleyebilmek için daha fazla çalışma gereklidir. Ancak bilinen karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaması daha uygun olacaktır (36).

Desfluranın karbondioksit absorbanları ile kullanımı özellik gösterir. Desfluran sodalaym ile stabil bir yapıdadır. Ancak kuru sodalaym ve baralaym ile kullanılması sonucunda karbonmonoksit ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle absorban kanisterine bir miktar su eklenmesi önerilmektedir (36).

Böbrekler üzerine olan yan etkisi bilinmemekle birlikte şimdiye dek desfluran kullanımına bağlı nefrotoksisiteye henüz rastlanmamıştır.

Desfluran, doz bağımlı olarak tidal volümde azalmaya ve solunum sayısında artmaya yol açar. En önemli etkisi, hava yollarına iritasyon yaparak indüksiyonda kullanıldığında öksürük, nefes tutma ve laringospazma sebep olmasıdır. Bu yüzden inhalasyon indüksiyonunda kullanılmamaktadır. Sevofluranın aksine bronkodilatasyon yapmadığı gibi, özellikle sigara içenlerde bronkokonstriksiyona yol açmaktadır (36,37,38).

2. 5. PROPOFOL

Propofol, γ amino bütirik asid (GABA) ve GABA_A reseptörleri üzerinden etkisini gösteren bir indüksiyon ajanıdır. Area postrema GABA reseptörleri tarafından oluşturduğu serotonin inhibisyonundan dolayı antiemetik özelliği vardır (39).

2. 5. 1. Fizikokimyasal Özellikleri

Alkilfenol grubunun bir üyesidir. Alkilfenoller oda ısısında yağdırlar ve aköz solüsyonlarda çözünmezler. Bugün kullanılan formu olan %1 (ağırlık/hacim) oranında propofol, % 10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 pürifiye edilmiş yumurta fosfatidinden oluşur. Kimyasal yapısı 2.6 diizopropilfenoldür ve emülsiyonu izotoniktir ve PH'sı 7-8.5'dur, süt beyazı rengindedir. Antimikrobiyal koruyucu içermeyen bir yağ emülsiyonu olması mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırılabilir. Bu nedenle kullanmadan önce kauçuk membran alkolle silinip steril bir enjektöre aseptik koşullarda çekilmelidir. Bunun yanında mikroorganizma gelişimini geciktirmek üzere %0.005 disodyum edetat veya %0.025 metabisülfid içeren formülasyonları da üretilmiştir (40,41).

Bütün formülasyonların oda ısısında kullanımı güvenlidir ve ışığa hassas değildir. Propofolün dilüe edilmesi gerekirse %5 dekstroz solüsyonuyla uyumludur.

2. 5. 2. Metabolizma

Karaciğer tarafından metabolize edilir ve metabolitlerinin aktivitesi yoktur. Oluşan metabolitleri glukuronid ve sülfatla konjüge edilerek suda eriyebilir hale getirilip %98'i böbreklerle ve % 2'i feçesle atılır. %0.3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır (41,42). Plazma klirensi hızlı olan propofolün bu metabolik klirensinin hepatic kan akımının üstünde olmasından dolayı ekstrahepatik metabolizmasının olduğu düşünülmektedir ve bu durum anhepatik fazdaki karaciğer transplantasyonu uygulanan hastalarda gösterilmiştir. Ekstrahepatik metabolizmasında akciğerlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (43, 44).

Hızlı metabolize olması ve yüksek klirensine sahip olması çabuk uyanmayı sağlamaktadır.

2.5.3. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolun intravenöz (iv) hızlı tek bir bolus dozunu takiben iki dağılım fazı gözlenir. Dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır ve eliminasyon yarı ömrü 1-3 saattir. Bu dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolün hareketi ile ilgilidir. Propofolün dokulara dağılımı en iyi üç kompartman modeliyle tarif edilmiştir. Bu modele göre propofolün ilk doz uygulanması sonrasında yaklaşık 3 dakika olan hızlı dağılım fazı, 45 dakika olan hızlı eliminasyon fazı ve 300 dakika olan daha yavaş son fazı gözlenir. Propofole bağlı hipnozün süresi 3-10 dakika arasında değişir. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır (44,45).

Renal hastalıklarda propofol kinetikleri değişmez. Karaciğer fonksiyonlarında ise minimal yan etkiye sahiptir (41). Ekstrahepatik organların da propofol eliminasyonunda rol oynaması nedeni ile karaciğer transplantasyonunun anhepatik fazında bile propofolün plazma konsantrasyonunda anlamlı bir artış olmadığı gözlenilmiştir (44).

2. 5. 4. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Propofolün direkt myokardiyal depresyon etkisi ise tartışmalıdır. Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Propofol indüksiyonu hem hipnotik hem de direkt etkiyle katekolamin salınımını azaltarak sempatik tonusu azaltır ve buna bağlı olarak da arteriyel kan basıncında düşmeye neden olabilir (46). Sol ventrikül atım kapasitesinde de azalmaya neden olur. Doza ve uygulama hızına bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %15-25'e varan düşüşler olabilir. Hipertansif ve

opioidlerle premedike edilmiş hastalarda bu azalma daha belirgin olur ve %40'a varan bir azalma görülebilir. Bu olgularda endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyaran verilmesi arteriyel kan basıncını normale döndürebilir. Propofol, kardiyak output / kardiyak indeks, atım volümünde ve sistemik vasküler rezistansta azalmaya neden olur. Barorefleks aktiviteyi inhibe etmesi nedeni ile arteriyel kan basıncındaki düşmeye rağmen KAH'da genellikle artış görülmez (41,47,48).

Propofolün sinoatriyal nod fonksiyonu ya da normal atriyoventriküler ve aksesuar yan yol iletimi üzerine direkt etkisi azdır. Nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte anestezi sırasında bradikardiye neden olabilir. Ancak sinoatriyal nod disfonksiyonunda veya parasempatomimetik ilaç kullanımında ve vagal uyarıya neden olan cerrahi işlem sırasında propofolün bradikardi ve atriyoventriküler tam bloğa neden olabileceği düşünülür. Doza bağımlı olarak atropine KAH cevabını da baskılar. Bradikardinin oluşması indüksiyondan önce atropin veya glikopirolat verilmesi ile önlenabilir (41,48,49).

Propofolle anestezi sırasında genellikle kardiyak ritm bozukluğu görülmemesine rağmen entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar oluşabilir. Sol ventrikül O₂ tüketiminde %31 ve myokardiyal kan akımında %26 azalmaya neden olur. Aynı zamanda otonomik sempatik yanıtı azaltır (41).

Anestezi idamesinde propofol kullanıldığında KAH artabilir, azalabilir ya da değişmez (42).

2. 5. 5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

GABA_A reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. İndüksiyona bazen subkortikal glisin metabolizmasına bağlı olarak kas seğirmeleri, spontan hareketler, opistotonus ve hıçkırık eşlik edebilir. Bu reaksiyonlar tonik-klonik nöbetleri taklit etmesine rağmen, propofolün öncelikli antikonvülzan özellikleri (burst supresyon gibi) vardır (41). Bu nedenle epileptik olduğu bilinen hastalarda ve status epileptikusunu sonlandırmak amacı ile başarılı bir uygulama sağlar.

Propofol serebral kan akımı ve kafa içi basıncını azaltır, nöroprotektif etkileri tartışmalı olup akut iskemik bir olay sonrasında tiyopentale eş serebral koruyucu etki sağlar. Sedasyon dozunda iskemik olaydan sonra ilk bir saat içinde uygulandığında infarkt alanını anlamlı oranda azaltır (50).

İntraoküler basıncı azaltır. Antiemetik ve antiüritik etkisi vardır. Analjezik etkileri tartışmalı olmakla birlikte subhipnotik dozlarda propofol santral ağrının tanı ve tedavisinde yardımcıdır ama nöropatik ağrıya etkisizdir (39,42,51).

2. 5. 6. Solunum Sistemine Etkileri

Propofol uygulanmasından sonra doza, uygulanma süresine, enjeksiyonun hızına ve eşzamanlı premedikasyona bağlı olarak apne oluşur. Apne oluşum sıklığı diğer intravenöz anesteziklerden fazladır. Propofol solunum merkezinin karbondioksit olan duyarlılığını inhibe eder. Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. EtCO₂'yi artırır (41,52). Larengeal refleksleri deprese eder ve yüzeysel anestezide bile airway tolerasyonu iyidir. Laringospazm nadiren görülür. Propofol KOAH'lı hastalarda bronkodilatasyonu indükler (53).

Derlenmenin hızlı olmasından dolayı erken mobilizasyon olanağı sağlar. Ajitasyon ve huzursuzluk %2 oranında görülebilir (41).

Propofol nadiren de olsa plazma histamin düzeyini yükseltebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yoktur (54,55).

2. 5. 7. Klinik Kullanım

Mevcut intravenöz ajanların içinde eliminasyon yarı ömrü en kısa olanıdır. İndüksiyon amaçlı olarak 2-2.5 mg/kg iv bolus şeklinde kullanılır. Anestezi idamesinde bolus veya infüzyon halinde kullanılabilir. Bolus enjeksiyonlar klinik gereksinime göre 25-50 mg arasındaki dozlarda verilebilir. İnfüzyon halinde klinik gereksinime göre 4-12 mg /kg/saat arasındaki dozlarda verilebilir.

Sedasyon amaçlı kullanılacaksa 0.2-0.5 mg/kg başlangıç dozundan sonra 0.5-2 mg/kg/saat hızda infüze edilebilir. Ayrıca 1-1.5 mg/kg dozda elektrokonvulziv tedavide de yeterli sedasyon sağlamaktadır (28).

2. 5. 8. Yan Etkiler

Anestezi indüksiyonunda propofol kullanımının birçok yan etkisi vardır. Bunlar; enjeksiyon sırasında ağrı, apne, arter kan basıncında azalma, myoklonusdur. Ayrıca nadiren enjekte edilen venede tromboflebit oluşumuna da neden olabilir. Küçük venlere enjeksiyon sırasında ağrı olabilir. Enjeksiyon sırasındaki ağrı oluşumunu önlemek için el sırtındaki venler yerine daha büyük venlerin kullanılması ve enjeksiyona lidokain eklenmesi önerilir. Yanlışlıkla arter içine propofol enjekte edilen hastalarda majör sekel bildirilmemiştir (41).

Propofol tiopental ve metoheksitala göre daha uzun süreli apne oluşturabilir ve propofolde apne süresi 30 saniyeden daha uzun olabilmektedir (41). Opioid eklenmesi apne sıklığını özellikle de uzamış apne sıklığını artırır. En önemli yan etkisinden biri

indüksiyon esnasında sistemik kan basıncında azalmaya neden olması olup opioid eklenmesi arter kan basıncındaki azalmayı artırır. Hastaların indüksiyon öncesinde uygun iv sıvılar ile hidrate edilmesi ve yavaş olarak titre edilerek uygulanması arter kan basıncındaki bu düşüşü azaltır.

Propofol infüzyon sendromu;

İlk olarak çocuklarda tanımlanmış bir sendrom olup propofolün > 4 mg/kg/saat ve 48 saatten daha uzun süre uygulanmasıyla ortaya çıkan nadir görülen ölümcül bir sendromdur ve erişkinlerde de görülebileceği akılda bulundurulmalıdır. Klinik bulgular hiperkalemi, metabolik asidoz, akut kardiyak yetmezlik, karaciğerde yağlanma ve hepatomegali, rabdomyoliz, miyopati ve hiperlipidemidir. Serbest yağ asidlerinin mitokondri içine girişinin inhibisyonu sonucunda serbest yağ asidi metabolizmasında azalma meydana gelmekte ve mitokondriyal solunum zinciri yetmezliğinin sonucunda da bu sendrom ortaya çıkmaktadır (56).

2. 6. REMİFENTANİL

Klinik kullanımı, Temmuz 1996'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde onaylanan yeni sentetik bir opioid ajandır. Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen çok kısa etkili bir μ -opioid reseptör agonistidir. Diğer opioidlerden farklı olarak nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilir ve uygulama süresinden bağımsız olarak etkisi hızlı başlar, hızlı sonlanır. Organların işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olması ve buna bağlı olarak da etkisinin çok hızlı olarak ortadan kalkması ilacı üstün kılar (57). Bu nedenle analjezi gereken durumlarda kısa veya uzun süreli olarak intraoperatif derin analjezi sağlayabilir ve hızlı metabolizmasından dolayı uyanmanın gecikmesi endişesi olmadan dozu çok kolay titre edilebilir.

2. 6. 1 Fizikokimyasal Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülünde glisin olduğundan epidural ve spinal yolla uygulanmaz. Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (58). Ancak glisin inhibitör nörotransmitter olarak, naloksana duyarsız reversibl motor disfonksiyona neden olabilir (59).

2. 6. 2. Farmakokinetik Özellikleri

Nonspesifik doku ve plazma esterazlarıyla metabolize edilmesine olanak sağlayan bir ester bağı olup ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edilir. Yıkılma zamanı plazma kolinesterazından etkilenmez (60). Terminal eliminasyon yarılanma ömrü 3.8-8.3 dakikadır. Süksinilkolin yada esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir (61). Düşük dağılım hacmi ve hızlı redistribüsyona sahip olduğundan etkisi çabuk başlar ve sonlanır. Bu özelliği remifentanile klinik kullanımında kolay doz ayarlanma olasılığı sağlar. İnfüzyon süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikalık kısa yarı ömrü nedeni ile yine kısa etkili bir opioid olan alfentanilden farklı olarak solunum depresyonunun ortadan kalkmasının remifentanilde daha hızlı olduğu bulunmuştur (62).

Diğer opioidlerin karaciğerde metabolize olmasına rağmen remifentanil esteraza dayanıklıdır. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Remifentanilin metabolizması ve derlenme süresi hızlı olduğundan diğer opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilebilir ve cerrahi işlem sonlanana kadar infüzyona devam edilebilir. Yüksek dozda verilebilme özelliği ile yeterli analjezi sağlamasından dolayı anestezi idamesinde inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltarak dengeyi sağlamaktadır (63).

Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (59).

Remifentanilin terminal eliminasyon yarı ömrü 8.8-40 dk olup analjezik etkisi doza bağlı artış gösterir. Analjezik etki bakımından remifentanil, yine kısa etkili bir opioid olan alfentanilden 20-30 kat daha güçlü bulunmuştur (64).

2. 6. 3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Remifentanil diğer opioidlerde görüldüğü gibi bradikardi ve hipotansiyona neden olan bir ajandır. Ancak remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve KAH'da çok az değişikliğe neden olur. Kas gevşeticisiz entübasyon için uygulanan yüksek doz remifentanil, kalp atım hızı ve ortalama arter basıncında belirgin düşmelere neden olmaktadır. Ancak bolus remifentanilin, entübasyona bağlı KAH ve ortalama arter basıncı artışını da belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Hipotansiyon ise daha çok bradikardi oluştuğunda ortaya çıkmaktadır. Bradikardi ve dolayısıyla kan basıncındaki düşüş daha önceden verilen glikopiroilat ile önenebilir. Yapılan bir çalışmada ise entübasyondan sonra doz yarı yarıya azaltıldığında cilt insizyonuna belirgin bir yanıt görülmemişken yine aynı

çalışmada %27-30 hipotansiyon, %7-9 bradikardi, %2-7 oranında kas rijiditesi tespit edilmiştir (64,65).

Remifentanilin 5 µg/kg'dan düşük dozları histamin salınımına yol açmaz (66).

2. 6. 4. Solunum Sistemine Etkileri

Remifentanil doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Analjezi arttıkça solunum depresyonu da artar. Ayrıca remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrı bulunması vb çok sayıda etkene bağımlıdır. İnfüzyon kesildikten sonra solunum 10 dk içinde yeterli hale gelir (64).

Sözlü komutlara uyma ve ekstübasyon zamanını gözlemek amacıyla alfentanil infüzyonu ile remifentanil infüzyonu karşılaştırıldığında remifentanilin ekstübasyon süresi 12 dk, sözlü komutlara yanıt 10 dk olarak saptanmış (67), buna karşın remifentanil uygulanan diğer bazı çalışmalarda ise ekstübasyon süresi 5-9.5 dakika, sözlü uyarılara yanıt süresi 6-7 dk olarak tespit edilmiştir (65,68,69).

Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (58,64).

2. 6. 5. Santral Sinir Sistemi ve Kas-Sinir Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Remifentanil elektroensefalografide doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer opioidlere benzer. Doz bağımlı olarak EEG' de supresyona neden olur. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (64,70).

Remifentanil de diğer opioidlerde olduğu gibi kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağımlı artışa yol açar. Etkisi çok hızlı ortaya çıktığı için rijidite gelişme olasılığı sufentanil ve fentanilden daha yüksektir (64). Remifentanilin infüzyon hızının azaltılması, kas gevşeticilerin ve hipnotik bir ajanın kullanılması kas rijiditesi gelişme riskini azaltabilir (71).

2. 6. 6. Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri

Remifentanil etkisi hızlı başlayıp hızlı sonlandığından, anestezi induksiyonu ve idamesi için güzel bir ajandır. Bilinç kaybı sağlamak için gereken doz çok yüksek olup kas rijiditesi gelişme riskini de artırmaktadır. Bu nedenle remifentanilin bir intravenöz (propofol gibi) veya inhalasyon ajanı ile birlikte infüzyon şeklinde kullanılması daha uygundur. İndüksiyon için en iyi doz protokolü; bir hipnotikle bilinç kaybı oluşturulduktan sonraki 30

saniyede 0.5 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu başlanması ve endotrakeal entübasyon uygulanıncaya kadar bu hızda sürdürülmesidir. Ayrıca remifentanil, diğer anesteziklerle sinerjistik etki gösterdiğinden propofol, tiopental, midazolam ve inhalasyon anesteziklerininin doz gereksinimini azaltır (58,64).

2. 7. AZOT PROTOKSİT (N₂O)

2. 7. 1. Fizikokimyasal Özellikleri

İlk kez 1800 yılında Humphrey Davy tarafından analjezik ve öforik özelliği tanımlanmış; cerrahi ağrının giderilmesinde kullanımından, 1842'deki başarısız bir uygulamadan sonra vazgeçilmiş; 1865'de Colton tarafından tekrar kullanıma sokulmuştur.

Anestezide kullanılan tek inorganik bileşiktir. Amonyum nitratın kontrollü bir şekilde ısıtılması ile elde edilir. Bu işlem sırasında amonyum, karbonmonoksit, klorür ve azotun yüksek oksitleri gibi toksik maddelerin ortamdaki uzaklaştırılması gerekir. Bunlardan nitrik oksit ve azot dioksit özellikle toksik olup azot protoksit içindeki miktarı 5 ppm'yi geçmemelidir.

Renksiz ve kokusuz bir gaz olup kaynama noktası -88,5 °C, kritik ısısı 36,4 °C, molekül ağırlığı ise 44'tür. Oda ısısında buhar basıncı 50 atmosferdir. Yanıcı değildir, ancak 450 °C üzerinde azot ve oksijene ayrılarak yanmayı kolaylaştırır. Basıncılı silindirlerde sıvı halde bulunur. Tüpten çıktığında buharlaşır ve bunun için gerekli ısı , tüpün yüzeyinden ve temasta olduğu havadan sağlanır. Buharlaşma çok hızlı olduğundan, özellikle monometre etrafında kondansasyon, hatta kar oluşur.

Kanda erirliği az olup, kan:gaz partiyon kat sayısı düşüktür (kan:gaz partiyon kat sayısı = 0.47). Bu özelliği nedeni ile anestezik etkinliği zayıf bir gazdır, ancak etkisi hızlı başlar ve hızlı sonlanır. Bu da anestezinin daha kolay kontrol edilmesini sağlar.

İyi bir analjezik olmasına rağmen MAC değeri 104 olup zayıf bir anesteziktir ve çoğunlukla tek başına anestezi sağlayamaz. Hafif bir kokusu olduğu için solunum yollarını irrite etmez. Diğer ajanların etkilerini potansiyalize etmez, additif etki ile onların MAC değerlerini azaltır.

Azot protoksit ikinci gaz ve konsantrasyon etkisi özelliğine sahiptir. Bu nedenle birlikte verildiği inhalasyon anestezisinin alveolar yoğunluğu bu ajanın tek başına verilmesine göre daha hızlı yükselir ve indüksiyon hızlanır. Azot protoksitin ikinci gaz etkisini araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada N₂O'nun sevofluranda belirgin olarak ikinci gaz etkisi sağladığı bulunmuştur. Bu çalışmada sevofluranın alveolar fraksiyon ve inspire

edilen fraksiyon oranı (FA/FI oranı) N₂O grubunda O₂ grubundan daha büyük bulunmuş (72).

Azot protoksitin anahtar etkisi NMDA (N-metil D-aspartat) reseptör komplekslerini nonkompetitif olarak inhibe etmesi ile ortaya çıkar. Aynı zamanda az miktarda glutamat, AMPA [(alfa)-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asid] ve kainat reseptörlerini de inhibe etmektedir. $\alpha\beta 2$ subtipi gibi nöronal nikotik asetilkolin reseptörlerinin bazı subtiplerinin de nonkompetitif antagonistidir. Aynı zamanda glisin reseptör kanalı üzerinde glisinin etkilerini zayıfça potansiyalize edebilir. Serotonin 5 HT₃ reseptörlerini kompetitif olarak zayıfça inhibe edebilir (73). İlaç ayrıca T tip voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe eder ve 2 porlu potasyum kanalı olan TREK-1'i aktive eder (74).

Azot protoksit, nitrik oksid sentetaz (nNOS) ile nitrik oksid (NO) üretimini artırır. Azot protoksit bağımlı NO üretimi endojen opioid peptidlerin nöronal salınımına öncülük edebilir (75).

Azot protoksitin analjezik etkisi, kısmen de olsa opioid reseptörü ve endorfin sistemi ile etkileşmesine bağlıdır. Naloksan azot protoksitin analjezik etkisini önemli derecede antagonize etmektedir.

2. 7. 2. Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Birkaç invitro çalışmada N₂O'nun kontrol gruplarına benzer şekilde veya daha fazla olarak kardiyak kontraktileti deprese ettiği gösterilmiştir. Yine yapılan bazı çalışmalarda N₂O'nun sempatik aktivasyon yaptığı, plazma katekolamin seviyelerinin artması ve mikronörografi tekniği ile gösterilmiştir (76,77,78,79,80). Ayrıca sempatik aktivasyon özelliği myokardial depresyon özelliğini baskılamaktadır. Endojen katekolaminleri artırdığı için, epinefrin kökenli disritmilerin insidansını da artırabilir. Myokardial depresyon koroner arter hastalığı olan ve ciddi hipovolemisi olan hastalarda baskılanamayabilir ve gelişen arteriyel kan basıncı düşüşü bazen myokard iskemisine neden olabilir. Pulmoner damarlar üzerine olan etkisi pulmoner vasküler direnci artırma yönündedir (26).

2. 7. 3. Solunum Sistemine Etkileri

Tidal volümü azaltır, solunum sayısını artırır. N₂O kullanılan hastalarda hipoksi ve karbondioksit seviyesindeki değişikliklere solunumsal yanıt azalır. Ayrıca mukosilyer transport ve nötrofil kemotaksisini deprese ettiği gösterilmiştir (26,28).

2. 7. 4. Santral Sinir Sistemine Etkileri

Serebral kan akımı ve serebral kan volümünü artırarak intrakraniyal basınçta hafif yükselme yapar. Serebral metabolizmayı artırarak serebral oksijen tüketimini artırır (26,28).

Karaciğer ve böbrek kan akımını diğer inhalasyon ajanlarına oranla minimal oranda azaltır. Glomerüler filtrasyon ve üriner out put azalır.

N₂O'in kas gevşetici etkisi yoktur.

Ayılma esnasında hemen tüm azot protoksit ekzalasyon yolu ile elimine edilir. Çok az bir kısmı deri yolu ile dışarı diffüze olur.

Azot protoksitin kanda erirliği nitrojenden 35 kat daha fazla olduğundan boşluklar içine kolaylıkla diffüze olur. Vücutta genişleyemeyen (kapalı) boşluklar içine diffüze olması bazı operasyonlarda sorun yaratabilir. Genişleyebilir boşluklar içinde mide, bağırsak, pnömotoraks, periton boşluğundaki gaz, cerrahi amfizem sayılabilir. Genişleyemez (kapalı) boşluklar içinde ise orta kulak, nazal sinüsler, vitreus, subdural ve sisternal boşluklar sayılabilir. Bu bölgelerde normalde azot bulunur, ancak erirliği az olduğu için uzaklaştırılmaz. Erirliği daha fazla olan N₂O kanla bu bölgelere taşınır ve diffüze olur. Kapalı boşluklar genişleyemeyeceği için içlerindeki basınç artar. Bu nedenle pnömotoraks, hava embolisi riski olan ameliyatlar, timpanoplasti, barsak obstrüksiyonu gibi durumlarda kullanılmamalıdır (26,28).

B₁₂ vitaminini inaktif forma okside ettiği için uzun süreli kullanımda nöropatik etkileri ve megaloblastik anemi yaptığı gösterilmiştir. B₁₂ vitaminine bağımlı metionin sentetazın da aktivasyonu dolaylı olarak bozulur, bu nedenle DNA sentezini etkiler.

Muhtemel teratojenik etkisinden dolayı hamile bayanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Uygulama sırasında azot protoksite akut fizik bağımlılık geliştiğinden dolayı girişim sonunda bu maddenin kesilmesi ile postoperatif dönemde konvülzan tipte hareketler, üşüme ve sıkıntı hissi ile karakterize bir çekilme sendromu görülebilir (26,28)

3. MATERYAL VE METOD

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (SÜMTF) etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilecek hastalara çalışma ile ilgili bilgi verildi ve hastaların yazılı onayları alındı. SÜMTF Hastanesi'ne başvuran ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II grubundan yaşları 20-60 arasında değişen ortopedik, jinekolojik veya ürolojik operasyon geçirecek olan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon öncesinde anestezi muayeneleri yapılarak kandaki glikoz, üre, kreatin, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, magnezyum (Mg²⁺) düzeyleri, EKG ve postero-anterior akciğer grafileri incelendi. Hastalar, dahiliye ve kardiyoloji ile konsulte edildi. Kardiyolojik problemi veya QT mesafesinde uzamaya neden olabilecek herhangi bir dahili hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

Tablo 1. Amerikan Anesteziyologlar Derneğine (ASA) göre hastaların preoperatif fiziksel durumu

Sınıf	Tanımlama
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
III	Bazı fonksiyon kısıtlamasına neden olan ve ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
IV	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve değişmez hayat tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan hasta
V	24 saat içinde cerrahi ile veya cerrahisiz ölmesi beklenen hasta
VI	Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta
E	Eğer işlem acil ise, fiziksel durum sonuna "E" eklenir (örneğin, "2E").

Ortalama 45-90 dakika sürecek vakalar çalışmaya dahil edildi. 90 dakikadan fazla ve 45 dakikadan az süren vakalar çalışma dışında bırakıldı. Gruplara dahil edilecek hastalar günlük operasyon listesinden rasgele seçildi fakat grupların aynı operasyon türleri içinde yoğunlaşmamasına dikkat edildi. Hastaların çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri:

1. Ciddi kardiyak yetmezliğinin olması.
2. Koroner arter hastalığının olması.
3. Kalp kapak hastalığının olması.
4. Konjenital kardiyak defekti olması.
5. Geçirilmiş kalp operasyonu olması.
6. Preoperatif elektrolit dengesizliği olması.
7. Böbrek yetmezliği.

8. Kronik akciğer hastalığı olması.
9. Diabetes mellitus ve diğer endokrin hastalıkların olması.
10. QT intervalini etkileyen ilaç kullanımı (fenotiyazinler, trisiklik antidepressanlar, β -blokerler, antiaritmikler, pozitif inotropik ilaçlar).
11. Elektrokardiyografide sinüs ritminin olmaması.
12. Elektrokardiyografide aritmi ve dal bloğu varlığı.
13. Edinilmiş veya idiyopatik UQTS saptanması.
14. Anjina veya kardiyak iskemi öyküsünün olması.
15. Zor entübasyon beklenen olgular.
16. Gebelik.
17. Premedikasyonda antikolinergik ajan verilmesi.
18. İşlem esnasında laringospazm ve bronkospazm gelişen olgular.
19. İşlem esnasında aritmi ve iskemi gelişen olgular.
20. Alkol kullanma öyküsü olanlar.
21. Bu yöntemi kabul etmeyenler olarak belirlendi.

Rasgele seçilen hastalar içinden Grup I hastalarına Propofol (Propofol %2 Fresenius flakon 20mg/ml. Fresenius kabi, Avusturya) + Remifentanil (Ultiva 2mg flakon. GlaxoSmithKline İlaçları San., Belçika) ile total intravenöz anestezi (TİVA), Grup II hastalarına Desfluran (Suprane 240ml şişe. Baxter, Puerto Rico-ABD) + Remifentanil (Ultiva 2mg flakon. GlaxoSmithKline İlaçları San. Belçika) ile ve Grup III hastalarına Desfluran (Suprane 240ml şişe. Baxter, Puerto Rico-ABD) + Azot protoksit (nitroz oksit= N_2O) ile inhalasyon anestezisi yapılması planlandı. Bekleme odasına alınan çalışmaya dahil edilen tüm olgulara 22 gouge (G) intraket ile damar yolu açıldı ve %0.9'luk NaCl infüzyonu başlanıp rutin olarak EKG, puls oksimetre ve noninvaziv tansiyon arteriyel monitorizasyonu (Drager primus delta/delta XL kappa VS yazılım 5 anestezi makinası monitör ve donanımları. Almanya) yapıldı. Sonrasında hastalara sedasyon amacı ile 0,03 mg/kg midazolam (Dormicum 5mg/5ml. Roche, İsviçre) intravenöz (iv) olarak verildi ve yüz maskesi ile oksijen solutulmaya başlandı. Ardından operasyon odasına alınan olguların tümüne anestezi indüksiyonu için önce 1.5 μ g/kg fentanil (Fentanyl citrate 50 μ g/ml, 2 ml ampul. ABBOTT, ABD), 2- 2.5 mg/kg propofol, 0.6mg/kg roküronyum bromür (Esmeron 10mg/ml 5 ml'lik ampul. Organon Teknika, Hollanda) iv olarak verildikten sonra ortalama 3 dakikada endotrakeal entübasyon uygulandı. Ardından hastaların anestezi idamelerine geçildi.

Grup I'deki hastaların anestezi idameleri için 12 mg/kg/saat propofol infüzyonu ve eş zamanlı olarak 0.1-0.5 µg/kg/dk'dan remifentanil infüzyonu başlandı. Propofol infüzyonu 30 dakika 12 mg/kg/saat hızda verildikten sonra 9 mg/kg/saat' e düşüldü. 30 dakika bu dozdan devam edilen propofolün infüzyon hızı hastanın cevabına göre 6 mg/kg/saat' e düşülerek operasyon sonlanana kadar devam edildi.

Grup II hastaların anestezi induksiyonu yine 1.5 µg/kg fentanil, 2-2.5 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. Anestezi idamelerinde ise 0.1- 0.5 µg/kg/dk' dan remifentanil infüzyonu başlandı ve ortalama MAC değeri 1.00 olacak şekilde desfluran dozu ayarlandı. Hastanın anestezi derinliğine göre verilen ilaçların konsantrasyonu titre edilerek ayarlandı. Anestezi derinliği kalp hızı ve ortalama arter basıncı (kontrol değerinin \pm %20' i olacak şekilde), pupil değışikliğı, terleme ve göz yaşarması gibi kriterlere göre belirlendi.

Grup III hastalarının da anestezi induksiyonları yine 1.5 µg/kg fentanil, 2-2.5 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. Anestezi idameleri ise MAC değeri ortalama 1.00 olacak şekilde desfluran inhalasyonu yanında %40 oksijen ve %60 N₂O inhalasyonu ile sağlandı. Yine ilaç dozları operasyon esnasında hastanın anestezi derinliğine göre titre edildi.

Grup I ve II'deki hastalara endotrakeal tüp içinden %50 oda havası ve %50 oksijen verildi. Ayrıca bu iki grupta intraoperatif analjezik ihtiyacı remifentanil infüzyonu ile karşılandı. Grup III hastalara ise analjezik özelliğinden dolayı N₂O uygulandı ve ek olarak analjezik ihtiyacını karşılamak için klasik inhalasyon anestezisi yöntemlerinde uygulandığı gibi hastanın ihtiyacına göre (kalp hızı ve ortalama arter basıncı kontrol değerinin \pm %20' i sınırında tutulacak şekilde) lüzum halinde 0.5 µg/kg fentanil bolusu uygulandı.

Tüm olguların kalp atım hızları, kan basınçları (sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları), SpO₂ düzeylerinin induksiyon öncesi (kontrol) değerleri kaydedildi. İndüksiyondan sonra ise 5, 15, 45. dakikalarda ve ekstübasyon sonrası (postoperatif) değerleri kaydedildi. Desfluran ve N₂O kullanılan hastaların yine aynı sürelerdeki MAC değerleri de takip edilerek kaydedildi. İndüksiyon öncesi, induksiyondan sonra 5, 15, 45. dakikalarda ve operasyon sonrasında tüm hastaların 3 derivasyonlu (DI, DII, DIII) EKG'leri (Hewlett Paccard M1723B defibrilatör cihazı, ABD) çekildi.

QT intervali, kalp hızına göre Bazett formülü ile düzeltildi.

Bazett formülü;

Düzeltilmiş QT (QTc) intervali (saniye) = QT intervali (saniye) / $\sqrt{\text{R-R intervali (saniye)}}$

Demografik veriler Chi-Square ve Unpaired Student-t-test ile karşılaştırıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında one-way analysis of variance ve t-test kullanıldı. Her grubun değişik zamanlardaki ölçümleri ve tekrarlayan ölçümler ANOVA ve Paired t test kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 2. Demografik veriler, operasyon süresi ve anestezi süresi, kan K⁺, Na⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ düzeyleri, MAC ve % Desfluran değerleri.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Yaş	42 ± 10	45 ± 11	46 ± 9
Cinsiyet (K/E)	9 / 11	10 / 10	8 / 12
Ağırlık (kg)	13 / 7	12 / 8	15 / 5
Boy (cm)	68.2 ± 11.9	65.9 ± 12.3	67.8 ± 10.6
Operasyon süresi (dk)	72.4 ± 20.6	75.3 ± 15.3	76.4 ± 11.6
Anestezi süresi (dk)	78.6 ± 12.4	80.6 ± 9.7	81.9 ± 8.6
K ⁺ (mmol/l)	4.1 ± 0.8	3.9 ± 0.7	4.0 ± 0.9
Na ⁺ (mmol/l)	140.6 ± 1.7	139.9 ± 2.1	140.9 ± 2.1
Mg ²⁺ (mg/dl)	1.92 ± 0.2	1.90 ± 0.1	2.0 ± 0.3
Ca ²⁺ (mg/dl)	8.5 ± 1.2	8.1 ± 1.6	8.3 ± 1.6
MAC	—	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1
Desfluran (%)	—	5.8 ± 1.6	4.2 ± 1.5

Değerler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan olguların demografik verileri, anestezi ve operasyon süreleri, preoperatif elektrolit düzeyleri, MAC değerleri ve hastalara verilen desfluran yüzdeleri her üç grupta benzer bulundu ($p>0.05$). Ayrıca yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve diğer demografik özellikler de her üç grupta benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Olguların anestezi induksiyonu yapılmadan önceki başlangıç sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ölçüm değerleri ve KAH değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her üç grup kendi aralarında kontrol değerine göre SAB, DAB, OAB değerleri açısından karşılaştırıldığında Grup I' de 5, 15, 45. dakikalarda anlamlı düşüş mevcuttu ($p<0.05$). Grup I' de SAB 5. dakikada ($p=0.038$), 15. dakikada ($p=0.032$), 45. dakikada ($p=0.041$), DAB 5. dakikada ($p=0.040$), 15. dakikada ($p=0.032$), 45. dakikada ($p=0.037$) ve OAB 5. dakikada ($p=0.044$), 15. dakikada ($p=0.037$), 45. dakikada ($p=0.038$) kontrol değerine göre daha düşük bulundu. Grup I' de KAH'ında kontrol değerine göre anlamlı değişiklik olmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Grup II olgularında SAB, DAB değerleri açısından karşılaştırıldığında 5. dakikada ve OAB değerleri açısından karşılaştırıldığında 5. ve 45. dakikada anlamlı düşüş mevcuttu ($p<0.05$). Bu grup olguları kontrol değeri ile karşılaştırıldığında SAB 5. dakikada ($p=0.036$), DAB 5. dakikada ($p=0.040$), OAB 5. dakikada ($p=0.031$) ve 45. dakikada ($p=0.034$) kontrol değerlerine göre daha düşük bulundu. Grup II' de KAH'nda ise kontrol değerine göre anlamlı değişiklik olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Sistolik, Diyastolik ve Ortalama arter basınçlarında gruplardaki değişiklikler.

	Kontrol Değeri (C)	5. dakika (T1)	15. dakika (T2)	45. dakika (T3)	Postoperatif dönem (P)
GRUP I					
SAB	118 ± 10	101 ± 9*	98 ± 11* #	104 ± 11*	113 ± 10
DAB	75 ± 9	64 ± 11*	61 ± 10* #+	65 ± 12*	72 ± 8
OAB	89 ± 11	77 ± 9*	74 ± 9* #+	76 ± 10*	80 ± 12
KAH	92 ± 12	89 ± 8#+	98 ± 6	95 ± 10	96 ± 11
GRUP II					
SAB	124 ± 8	110 ± 2*	115 ± 12	116 ± 12	120 ± 15
DAB	77 ± 8	70 ± 4*	72 ± 8	75 ± 10	73 ± 10
OAB	94 ± 10	82 ± 11*	82 ± 10 ^a	83 ± 11*	92 ± 9
KAH	91 ± 10	94 ± 12	93 ± 9	90 ± 12	95 ± 11
GRUP III					
SAB	126 ± 12	111 ± 18*	116 ± 12	105 ± 13	120 ± 11
DAB	79 ± 9	69 ± 13*	71 ± 11	68 ± 11*	74 ± 10
OAB	96 ± 13	81 ± 10*	97 ± 10	88 ± 10	90 ± 12
KAH	91 ± 12	104 ± 12*	96 ± 8	75 ± 12	98 ± 10

Değerler ortalama ±standart sapma olarak verilmiştir.

* Grupların kendi içinde karşılaştırılması ile bazal değere göre anlamlı fark ($p<0.05$).

Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark ($p<0.05$).

+ Grup I ile Grup III arasında anlamlı fark ($p<0.05$).

a Grup II ile Grup III arasında anlamlı fark ($p<0.05$).

Grup III olgularda SAB 5. dakikada ($p=0.033$), DAB 5. dakikada ($p=0.036$), 45. dakikada ($p=0.037$), OAB ise 5. dakika ölçümünde ($p=0.041$) kontrol değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Yine bu grup hastalarında 5. dakikada olguların KAH değerleri kontrol değerlerine göre anlamlı olarak yükseldi ($p=0.041$) (Tablo 3).

Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında olguların kontrol değeri olarak anesteziye başlamadan önce yapılan SAB, DAB OAB, KAH ölçüm değerleri gruplar arasında benzer bulundu ($p>0.05$). KAH, Grup I hastalarda 5. dakikada Grup II ($p=0.036$) ve Grup III ($p=0.037$) hastalara göre anlamlı derecede düşüktü. Yine 15. dakikada DAB ölçüm

değerleri bu grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.039$). Olguların OAB ölçüm değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında ise yine 15. dakikada Grup I' de Grup II ve Grup III' e göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşme tespit edildi ($p=0.039$) (Tablo 3).

Gruplar arası karşılaştırıldığında diğer ölçüm periyotlarında SAB, DAB OAB ölçüm değerleri ve KAH değerlerinde anlamlı fark bulunamadı (Tablo 3).

Tablo 4. QT, QTc değişiklikleri.

	Kontrol Değeri (C)	5. dakika (T1)	15. dakika (T2)	45. dakika (T3)	Postoperatif dönem (P)
GRUP I					
QT(msn)	342 ± 20	346 ± 12	350 ± 16	349 ± 10	348 ± 11
QTc(msn)	410 ± 12	411 ± 10	419 ± 15	420 ± 9	419 ± 12
GRUP II					
QT(msn)	346 ± 15	358 ± 12	380 ± 14* #	392 ± 11* #	381 ± 15* #
QTc(msn)	410 ± 15	422 ± 12	453 ± 16* #	455 ± 16* #	458 ± 32* #
GRUP III					
QT(msn)	342 ± 18	359 ± 10	382 ± 11* +	401 ± 13* +	404 ± 12* +
QTc(msn)	413 ± 12	428 ± 11	465 ± 12* +	468 ± 10* +	464 ± 11* +

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

* Grupların kendi içinde karşılaştırılması ile bazal değere göre anlamlı fark ($p<0.05$).

Grup I ile Grup II arasında anlamlı fark ($p<0.05$).

+ Grup I ile Grup III arasında anlamlı fark ($p<0.05$).

QT ve QTc değişiklikleri saptamak için anestezi öncesi kontrol (C), 5.dakika (T1), 15. dakika (T2), 45. dakika (T3) ve postoperatif dönem (P)' de yapılan EKG ölçümünden elde edilen sonuçlar ise şöyle idi:

Olguların anestezi indüksiyonu öncesinde yapılan EKG ölçümünden elde edilen kontrol QT ve QTc değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Grup içi karşılaştırma yapıldığında Grup I' de kontrol değerine göre QT ve QTc ölçüm değerleri açısından 5, 15 ve 45. dakikada ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 4).

Grup II' de 15. dakikada (QT için p=0.035 ve QTc için p= 0.034), 45. dakikada (QT için p=0.031 ve QTc için p= 0.032) ve postoperatif dönem ölçümünde (QT için p=0.036 ve QTc için p= 0.031) QT ve QTc ölçüm değerleri kontrol değerine göre anlamlı ölçüde uzun bulundu. Yine aynı grupta 5. dakikada QT ve QTc ölçüm değerleri kontrol değerine göre uzamıştı. Fakat anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Grup III' de kontrol değeri ile karşılaştırıldığında 15. dakikada (QT için p=0.042 ve QTc için p= 0.041), 45. dakikada (QT için p=0.036 ve QTc için p= 0.033) ve postoperatif dönem ölçümünde (QT için p=0.037 ve QTc için p= 0.031) QT ve QTc ölçüm değerleri anlamlı ölçüde uzun bulundu (Tablo 4).

Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında;

Grup II' de QT ve QTc değerleri 15. dakikada (QT için p=0.028 ve QTc için p= 0.029), 45. dakikada (QT için p=0.026 ve QTc için p= 0.029) ve postoperatif dönemde (QT için p=0.029 ve QTc için p= 0.030) Grup I' e göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (Tablo 4).

Grup III, Grup I ile karşılaştırıldığında 15. dakikada (QT için p=0.027 ve QTc için p= 0.028), 45. dakikada (QT için p=0.025 ve QTc için p= 0.030) ve postoperatif dönem (QT için p=0.027 ve QTc için p= 0.031) QT ve QTc değerleri anlamlı olarak daha uzun bulundu (Tablo 4).

Grup II ve Grup III arasında ise QT ve QTc değerleri bakımından anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 5. İntraoperatif yan etki insidansı.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Aritmi (n %)	0 (%0)	0 (%0)	5*# (%25)
Hipotansiyon (n %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Hipertansiyon (n %)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%5)
Bradikardi (n %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Taşikardi (n %)	0 (%0)	1 (%5)	3* (%15)
Kardiak arrest (n %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Vazopressör kullanımı (n %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Antihipertansif kullanımı (n %)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

Değerler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

* p< 0.05 grup I ile III arası anlamlı fark.

p< 0.05 grup II ile III arası anlamlı fark.

İntraoperatif yan etki insidansları karşılaştırıldığında Grup I' de hiç yan etki görülmedi. Grup III' de 5 olguda aritmi tespit edildi. Aritmi insidansı bakımından Grup III, Grup I ve II ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Grup III' de 3 olguda taşikardi görüldü ve Grup I ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0.05$). Grup II' de ise sadece 1 olguda taşikardi görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 5).

5. TARTIŞMA

QT intervali ventrikül aktivasyonunun başlangıcı ile ventriküler repolarizasyonun sonlanması arasındaki zamanın ölçümünü sağlayan bir aralıktır ve EKG trasesinde QT intervali; ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonu gösterir. Bu interval; adrenerjik stimulus, kalp hızı ve ilaçlardan etkilenir. Uzamış QT intervali klinik olarak önemli bir bulgudur ve polimorfik ventriküler taşikardi başta olmak üzere ciddi aritmilere neden olduğundan herhangi bir anestezi ilacın QT üzerine etkisi uygulama sırasında önem kazanmaktadır (6).

Anestezi pratiğinde kullanılan pek çok ilacın QT intervali ile etkileşebileceği gösterilmiştir ve anestezi uygulaması sırasında hayatı tehdit eden aritmiler ve ölüm vakalarının uzamış QT intervali ile birlikte olabileceği sorusu gündeme gelmiştir (81). Bunun sonucunda pek çok anestezi ilacın kullanımı sırasında QT intervalindeki değişiklikler araştırılmaya başlanmıştır. Sempatik aktivasyon QT interval süresini belirleyen önemli nedenlerden biridir. Anestezi uygulaması sırasında indüksiyon dönemi, laringoskopi uygulaması, trakeal entübasyon ve yetersiz anestezi sempatoadrenal aktivitenin artışına ve bunun sonucunda kardiyak problemi olmayan hastalarda bile QT intervalinde uzamaya neden olmaktadır (82). Laringoskopi ve entübasyon ile birlikte görülen QT uzaması; opioidler, β adrenerjik blokaj yapan ilaçlar ve topikal anestezi uygulaması ile engellenmeye çalışılmaktadır (83).

QT intervalinin ölçülmesi güç bir hesaplamadır. Manuel ve otomatik ölçüm yöntemlerinin hiçbiri tam olarak doğru sonuç veren yöntemler değildir. Charbit ve arkadaşları (84) QT ölçümü ile ilgili yaptıkları bir çalışmada manuel ölçüm yöntemini daha güvenilir bulmuşlardır ve manuel ölçüm yöntemi ile karşılaştırıldığında otomatik ölçüm sırasında %50 hastada yanlış sonuç bulunduğunu bildirmişlerdir.

Viskin ve arkadaşları (85), QT uzamasının değerlendirilmesi ile ilgili yaptıkları çalışmada otomatik ölçümlerin seçilmiş hastalarda kullanılabileceğini fakat standart hastalarda manuel ölçümlerin daha güvenli olduğunu bildirmişlerdir.

Luo ve arkadaşları (86) formül kullanarak hesaplanan QTc uzunluğunun ve R-R değerlerinin arasında belirgin korelasyon olduğu ve manuel ölçümün güvenli olduğu sonucuna varmışlardır.

Charbit ve arkadaşlarının (84) otomatik ölçüm veya Bazett formülünün çok az hata payı ile QT ve QTc intervalinin hesaplanmasında kullanılabileceğini ve manuel ölçüm yönteminin daha güvenilir olduğunu gösterdikleri çalışma rehber alınarak; yapılan bu çalışmada QT ölçümünde güvenilir sonuçlar verdiği kabul edilen ve pek çok çalışmada da

kullanılmış olan manuel ölçüm metodu seçildi ve Bazett formülü ile QT ve QTc değerlendirildi.

Anesteziklerin QT üzerine etkileri yıllardır araştırılmış olup lokal anestezikler, genel anestezikler ve kas gevşeticiler ayrı ayrı araştırılmışlardır. QT intervali ve kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) ortalamaları bu çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ortak nokta QTc intervalinin 440 msn üzerine çıkmasının uzamış QTc olarak kabul edilmesidir. Bunun yanı sıra QTc intervali 600 msn ve üzerinde ise disritmi gözlenmektedir (87). Elektrolit anormallikleri özellikle hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi sıklıkla QT uzaması ile birlikte gözlenmektedir (88). Bu çalışmada seçilen hastaların ASA I-II hastalar içinden olmasına, elektrolit bozukluğu olmamasına ve QT interval uzama öyküsü (QT interval uzamasına neden olan ilaç kullanımı, UQTS öyküsü vs) olmamasına dikkat edildi. QT intervalinde uzama olabileceği düşünölen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yaş ve cinsiyetin QT ve QTc intervalini etkilediği gösterilmiştir. Kadınlarda özellikle QTc intervalinin daha uzun olduğu ve pozisyonun da bu intervali etkilediği gösterilmiştir (89). Bu çalışmada benzer operasyonlar içinden benzer pozisyonlarda vakaların seçilmesine ve cinsiyetlerin de ortak dağılımına dikkat edilerek bu faktörler standardize edildi.

Anestezide kullanılan ilaçlar QT ve QTc intervalini çok farklı ve değişik biçimde etkiler. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda pek çok anestezik ilacın QT üzerine etkileri araştırılmıştır. Fakat farklı sonuçlar elde edilmiştir ve bu konunun daha geniş araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (90).

Önceki çalışmalarda herhangi bir tetikleyici neden olmaksızın (kalp hastalığı, QT'de uzamaya neden olabilecek ilaç kullanımı, elektrolit bozukluğu gibi) genel anestezi alan ASA I ve II hastalarda oldukça yüksek aritmi insidansı gözlenmiştir (91,92). Bu alışmalar kullanılan anesteziğe bağlı aritmi gelişebileceği üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur. Ayrıca aritmi insidansı farklı ilaçlarda farklı bulunmuştur (93) ve bu durum yapısal kalp hastalığı ve/veya geçici elektrolit dengesizliği ile açıklanılmaya çalışılmıştır (94). Fakat hiçbir problemi olmayan hastalarda perioperatif aritmi gelişiminin nedeni tam açıklanamamış, özellikle genel anesteziklere bağlanmıştır ve QT, QTc mesafesi üzerine anestezinin etkisi konusu araştırılmaya başlanmıştır (95). Bu nedenle çalışma planlanırken çalışma protokolü genel anestezide kullanılan ilaçlardan seçildi. Bu çalışmada desfluran iki farklı kombinasyon şeklinde kullanıldı ve propofol-remifentanil infüzyonu (TİVA)

kullanılan, desfluran-N₂O, desfluran-remifentanil verilen hastalarda bu anestezi yöntemlerinin QT üzerine olan etkilerini karşılaştırma amaçlandı.

QT intervali ölçümü ventriküler depolarizasyonu da içermesi nedeni ile ventriküler repolarizasyon için bir ölçüm metodu olarak sınırlı değere sahiptir. Ölçüm sırasında U dalgasından T dalgasının son kısmının ayırt edilmesi zor olabilir. Bu nedenle değerlendirilen EKG derivasyonu sayısı arttıkça QT değerlendirilmesinin güvenilirliği artacaktır (1,10). Çalışmaların çoğunda 12 derivasyonlu EKG ölçümü yapılmasına rağmen daha az sayıda derivasyon ile çalışılan olgular da mevcuttur (84,87,90,96). Yapılan bazı çalışmalarda 3 derivasyon değerlendirildiğinde de yeterli sonuçlar elde edilebileceği bildirilmiştir (97). Bu çalışmada ameliyathane şartlarında EKG kullanımının zorlukları nedeniyle ve ameliyathane sirkülasyonunu engellemek için daha önce bazı çalışmalarda olduğu gibi 3 derivasyon ölçümü kullanıldı.

İnhalasyon anestezikleri anestezi pratiğinde en çok kullanılan ajanlardandır. Bu nedenle yapılan araştırmalarda daha mükemmel anestezik ajanın bulunması amaçlanmaktadır. Desfluran, inhalasyon anestezisinde gelinen son noktalardan biridir. Bundan önceki çalışmalarda özellikle halotan, sevofluran, izofluranın QT ve QTc üzerine etkileri araştırılmıştır. Kuenzberg ve arkadaşları (98) sevofluran ile yaptıkları çalışmada QTc intervalinin progresif olarak verilme süresi ile orantılı uzadığını göstermişlerdir. Karagöz ve arkadaşları (97) sevofluranın yüksek konsantrasyonlarında QT üzerinde uzama yapıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmanın bir özelliği de çoğu çalışmada hava-oksijen karışımı kullanılırken azot protoksit-oksijen karışımı ile birlikte sevofluran kullanılmış olmasıdır. N₂O kullanılmasının MAC değerinde azalma yaptığını fakat QT üzerine sevofluranın etkisini değiştirmedini göstermişlerdir. Bu çalışmadan yola çıkarak desfluran verilen bir gruba oksijen ile birlikte azot protoksit uygulandı. Burada amaç hem analjezi sağlamak hem de MAC değerini biraz düşürmektir. Diğer desfluran grubuna ise remifentanil ile birlikte oksijen-hava karışımı verildi. Önceki çalışmalarda N₂O verilenlerde sevofluranın QT üzerine etkisinin değişmediği ve QT'yi uzattığı gösterilmiş olduğu için bu çalışmada remifentanil eklenerek desfluranın N₂O grubundan farklı bir sonuç elde edilip edilemeyeceğinin araştırılması da amaçlandı.

İnhalasyon anestezisinin QT ve QTc'yi uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat sonuçlar oldukça çelişkilidir (90). Özellikle halotanın etkisi tartışmalıdır. Önceki çalışmalarda uzamanın derecesi konusunda da görüş birliği yoktur. QT intervaline etkisi yönünden en çok araştırılan ajan sevoflurandır. Fakat çok çalışılmasına rağmen sevofluran konusunda sonuçlar oldukça çelişkilidir. Uzattığı yönünde görüşler olmakla birlikte

değiştirmedeği de gösterilmiştir. Aynı çelişki diğer inhalasyon anesteziiklerinde de devam etmektedir (18,81,96,99,100,101,102). Bu çalışmada kullanıma giren en yeni ajan olan desfluranı tercih ettik ve hem N₂O hem remifentanil kullanarak iki farklı kullanım şeklini total intravenöz anestezi ile karşılaştırmayı amaçladık. Desfluran ile yapılan çalışmalarda vurgulanan önemli bir nokta QT intervalini etkileyen en önemli etkenlerden bir tanesinin sempatik aktivasyon olduğu ve desfluranın solunum yolları mukozasına irritan etkisinin adrenerjik stimülasyona neden olduğu bunun da QT aralığında uzamayı tetikleyebileceği idi. (103,104). Desfluran verilerek yapılan çalışmalarda sempatik aktivite ile kalp hızı ve ortalama arter basıncı değerlerindeki değişiklikler saptanmış, fakat QT'deki uzama ile bunlar arasında paralellik bulunamamıştır. Bu durum premedikasyonda kullanılan midazolam ile açıklanılmaya çalışılmıştır (90). Bu ilaç QT intervalini etkilemez (105), fakat volatil anesteziiklere bağlı sempatik stimülasyonu inhibe edebilir (106,107). Bununla birlikte hayvan çalışmalarında sempatik stimülasyon ve vagal blokajdan bağımsız olarak desfluranın kardiyak fonksiyonlarını etkilediği ve QT'yi uzattığı gösterilmiştir. Bu sonuç desfluranın direkt kardiyak etkisine bağlanmıştır (108). Yapılan çalışmada midazolam ile premedikasyon yaptığımız ve remifentanil ile desfluran verdiğimiz grupta ortalama arter basıncı ve kalp atım hızlarında belirgin değişiklik olmadan QT'de uzama saptadık. Daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi remifentanil ve midazolamın inhalasyon anesteziiklerinin sempatik aktivasyon etkisini inhibe etme özelliklerine rağmen QT'deki bu uzamayı desfluranın direkt kardiyak etkisine bağladık.

Anestezi uygulaması sırasında sempatik deşarjın fazla olduğu dönemlerde QT intervalinin daha çok etkilendiği bildirilmiştir. Bu nedenle yapılan çalışmada ölçümlerin endotrakeal entübasyon sonrası, intraoperatif dönem ve ekstübasyon sonrasında yapılması uygun bulundu. İntraoperatif dönemde özellikle cerrahi stimülasyonun olduğu 15. dakikada, entübasyon ve ekstübasyon sonrası dönemde desfluran grubundaki uzama istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmada her 3 grupta kas gevşetici olarak rokuronyum tercih edildi. Genel olarak nondepolarizan kas gevşeticilerin QT üzerine etkilerinin olmadığı kabul edilmektedir (6). Pankuronyumun kalp hızında artmayla birlikte UQTS'lu hastalarda ventriküler fibrilasyona neden olabileceği düşünülmüştür (21). Süksinil kolinin ise QT intervalini uzattığı gösterilmiştir (16).

Propofol ile yapılan çalışmalarda sonuçlar oldukça farklı bulunmuştur. Bazı çalışmalarda (18,19,109) 3 µg/ml plazma seviyesi sağlayacak şekilde propofol infüzyonu yapıldığında QT üzerine etkisinin olmadığı gösterilmişken diğer bazı çalışmalar (17)

UQTS'u olmayan sağlıklı bireylerde QT intervalini uzattığını bildirmişlerdir. Propofol ile yapılan çalışmalarda T dalgasının sonu ile T dalgasının en yüksek seviyesi arasındaki sürenin uzadığı bulunmuş, fakat ilginç olarak propofol aritmojenik etki göstermemiştir (110). Whyte ve arkadaşları (110) propofol ile yaptıkları bir çalışmada bu ilacın UQTS'lu çocuklarda bile güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

İnhalasyon anesteziikleri ve propofol ile yapılan çalışmalarda özellikle propofolün 0.2-5 mg/kg tek doz şeklinde indüksiyonda kullanımı ile QT süresi arasındaki ilişki araştırılmış. Bu doz aralığının QT'yi uzatmadığı gösterilmiştir ve propofolün QT uzaması olan hastalarda çok güvenli olduğu vurgulanmıştır (110,111). Yine elektrofizyolojik çalışmalarda 10^{-6} ve 10^{-4} molar arasında propofol çalışılmış ve yüksek proteine bağlanma oranı nedeni ile ekstrasellüler çalışmalardan daha az oranda propofolün serbest olarak anestezi sırasında vücut sıvılarında bulunduğu tespit edilmiştir. Deneysel elektrofizyolojik çalışmalarda serbest propofol miktarı daha fazladır. Bu çalışmalarda bile QT düzeyinde değişiklik olmadığı için propofolün güvenli bir ajan olduğu deneysel olarak desteklenmiştir (111).

Kleinsasser ve arkadaşlarının (112) sevofluran ve propofol ile yaptıkları bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve her iki gruptaki hastalara da sevofluran ile anestezi indüksiyonu yapılmıştır. Bir gruptaki hastalara indüksiyondan sonra 15 dakika sevofluran devam edilmiş daha sonra da propofol infüzyonuna geçilmiştir (ortalama 6 mg/kg/saat dozda). Diğer gruba sevofluran anestezi devam ettirilmiştir. Sevofluran verilen gruptaki hastalarda QT intervalinde uzama bulunmuştur. Sevofluran kesilip propofol ile devam ettirilen grupta bu uzamanın geri döndüğü gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada uzamış QT intervali olan hastalarda anestezi indüksiyonunda propofol kullanıldığında QT intervalinde kısalma olduğu bildirilmiştir (16). Propofol ile yapılan çalışmalar genellikle indüksiyon dozunda yapılmıştır (16). Yaptığımız bu çalışmada maksimum 90 dakika minimum 45 dakika sürekli propofol infüzyonu yaparak QT üzerine etkilerini desfluran-remifentanil, desfluran-N₂O verilerek yapılan anestezi uygulaması ile karşılaştırmayı amaçladık ve propofol-remifentanil kullanımı ile QT intervalinde uzama olmadığı sonucuna vardık.

Çalışmada analjezi sağlamak amacı ile propofol ile birlikte remifentanil kullanıldı. Opioidlerin QT intervali üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma olmamakla birlikte etkisinin olmadığı hatta sempatik deşarjı önleyerek QT aralığını uzatan ilaçların bu etkisini engelleyebileceği öne sürülmektedir. Özellikle laringoskopi ve entübasyon, kalp hızı, kan basıncı ve plazma katekolamin konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır (82). Plazma katekolamin konsantrasyonundaki artış QTc uzaması ve kardiyak aritmi ile birlikte.

Normal bireylerde katekolamin infüzyonunun QT'de uzama ile sonuçlandığı bildirilmiştir (113). Çeşitli opioidler trakeal entübasyon sırasındaki hemodinamik cevabın önlenmesinde kullanılmıştır. Alfentanilin QT uzamasını engellediği kabul edilmekle birlikte fentanil ve sufentanilin QT üzerine olan etkileri tam olarak araştırılmamıştır. Çeşitli opioidlerin QT üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır. Uzun QT sendromlu hastalarda fentanilin QT intervalini kısalttığı gösterilirken diğer bazı çalışmalarda koroner arter hastalarında fentanil ve sufentanilin QT üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (114,115,116). 0.5–1 µg/kg remifentanil ile yapılan çalışmada QT intervalinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (83). Kweon ve arkadaşları (83) sevofluran ile anestezi induksiyonu sırasında trakeal entübasyon ile birlikte oluşan QT uzamasının remifentanil ile önlenebildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada desfluranın kullanılan gruplardan birinde remifentanil kullanıldı. Burada amaç desflurana bağlı sempatik deşarjın ve buna bağlı QT uzamasının etkilenip etkilenmediğini görmektir. Sonuçlara baktığımızda desfluran ile remifentanil kullanılan grupta N₂O ile desfluran kullanılan gruba göre daha az olmakla birlikte anlamlı QT ve QTc uzaması olduğu sonucuna varıldı.

Owczuk ve arkadaşları (90) desfluranın QT intervali üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada induksiyondan sonraki 1, 3, 5. dakikalarda ve entübasyon sonrası QT ve QTc düzeylerinde bazal değere göre uzama saptamışlardır. Fakat kalp hızında sadece entübasyon sonrasında anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir. Yıldırım ve arkadaşları (101) desfluran ile hemen induksiyon sonrasında, induksiyondan sonraki 3. ve 10. dakikada QT, QTc, QTd, QTcd süresinde uzama saptamışlar, fakat kalp hızında belirgin bir artış saptamamışlardır. Yapılan bu çalışmada ölçüm dönemlerinde hem desfluran hem de propofol ile kalp hızında anlamlı bir değişiklik gözlemezken, desfluran ile QT intervalinde uzama gözledik. Bu da bize desfluranın yaptığı QT uzamasının sempatik aktivasyondan ziyade desfluranın direkt kardiyak etkisine bağlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmada desfluran-N₂O grubunda aritmi insidansı desfluran-remifentanil ve propofol-remifentanil grubundan daha yüksek bulundu. Bunun nedenini tam olarak açıklayan bir çalışmaya rastlayamadık. Fakat desfluran ile birlikte remifentanil kullanımının sempatik aktivasyonu azalttığını buna bağlı olarak da aritmi insidansının azaldığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; QT intervali üzerinde, propofol infüzyonu temel alınarak yapılan total intravenöz anestezinin etkisinin olmadığı, desfluranın ise hem N₂O hem de remifentanil ile kullanıldığında QT intervalini uzattığını gözlemledik. Özellikle kardiyak vakalarda aritmi ve ani ölüm insidansını azaltmak için propofol-remifentanil kombinasyonunun desflurana göre daha güvenilir olduğu sonucuna varıldı.

6. ÖZET

Bu çalışmada amaç genel anestezide kullanılan 3 farklı yöntemin EKG' de QT ve QTc intervali üzerine etkilerini araştırmak ve karşılaştırmaktır.

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra ASA I-II risk grubuna giren, 20-60 yaş grubunda 60 hasta rasgele 3 gruba ayrıldı. Olgu seçiminde QT' yi uzatan ilaç kullanımının olmamasına, herhangi bir kalp hastalığının bulunmamasına, uzun QT sendrom öyküsü ve QT'yi uzatma ihtimali olan hastalık varlığı (romatoid artrit, DM, İleri derece KOAH vs) olmamasına dikkat edildi. Bekleme odasına alınan çalışmaya dahil edilen tüm vakalara iv damar yolu açılıp % 0.9 NaCl infüzyonu başlandıktan sonra rutin EKG, puls oksimetre ve noninvaziv tansiyon arteriyel monitorizasyonu (drager primus delta/delta XL kappa VS yazılım 5 anestezi makinası monitör ve donanımları) yapıldı. Sonrasında sedasyon amacı ile tüm olgulara 0.03 mg/kg midazolam iv olarak verildi ve anestezi indüksiyonu öncesinde tüm hastaların 3 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Operasyon odasına alınan hastalara anestezi indüksiyonu için fentanil 1.5 µg/kg, propofol 2-2.5 mg/ kg ve rokuronyum 0.6 mg/kg dozda titre edilerek verildikten 3 dakika sonra endotrakeal entübasyon uygulandı. Grup I' deki hastalara %50 O₂ ve %50 kuru hava açıldı. Anestezi idameleri için propofol ilk 30 dakikada 12 mg/kg/saat ikinci 30 dakikada 9 mg/kg/saat ve sonrasında 6 mg/kg/saat hızda ve remifentanil ise 0.1-0.5 µg/kg/dk hızda infüze edildi. Grup II' deki hastaların anestezi idamesinde % 50 O₂ içinde 1 MAC değerinde desfluran inhalasyon yolu ile kullanıldı ve remifentanil 0.1-0.5 µg/kg/dk hızda infüze edildi. Grup III' deki hastaların anestezi idamesinde % 40 O₂ içinde %60 N₂O ve 1.00 MAC değerinde desfluran inhalasyon yolu ile kullanıldı. II ve III. gruptaki hastaların anestezi derinliğine göre desfluran konsantrasyonu titre edilerek ayarlandı. Anestezi derinliği kalp hızı ve ortalama arter basıncı (kontrol değerinin ± %20' i olacak şekilde), pupil değişikliği, terleme ve göz yaşarması gibi kriterlere göre belirlendi. Ayrıca III. gruptaki hastaların da yine aynı şekilde anestezi derinliklerine bakılarak gereğinde 0.5 µg/kg dozda fentanil eklendi. İndüksiyon öncesinde, indüksiyon sonrasında 5, 15, 45. dakikalarda kan basıncı, kalp hızı, SpO₂ takipleri yapıldı. İkinci ve üçüncü grupta ise eş zamanlı olarak MAC değerleri not edildi. İndüksiyon sonrasında tüm hastaların 5, 15, 45. dakikalarda ve operasyon sonrasında 3 derivasyonlu (DI, DII, DIII) EKG'leri çekildi. QT ölçümleri bir kardiyolog tarafından yapıldı. Düzeltilmiş QT (QTc) değerleri Bazett formülü kullanılarak hesaplandı.

Demografik veriler Chi-Square ve Unpaired Student-t-test ile karşılaştırıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında one-way analysis of variance ve t-test kullanıldı. Her

grubun değişik zamanlardaki ölçümleri ve tekrarlayan ölçümler ANOVA ve Paired t test kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, anestezi ve operasyon süreleri ve diğer demografik özellikleri her üç grupta benzer bulundu ($p > 0.05$). Olguların başlangıç SAB, DAB, OAB ölçüm değerleri ve KAH değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Grup I kendi arasında kontrol değerine göre QT ve QTc ölçüm değerleri açısından karşılaştırıldığında 5, 15 ve 45. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Grup II ve Grup III' de ise kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında QT ve QTc ölçüm değerlerinde 15 ve 45. dakikada uzama tespit edildi ve bu uzama istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). QT ve QTc ölçüm değerleri yönünden üç grup karşılaştırıldığında; Grup II-III'de 15., 45. dakika ve postoperatif ölçüm değerleri Grup I'e göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Sadece Grup III' de 5 olguda aritmi tespit edildi ve Grup I ile karşılaştırıldığında bu anlamlı kabul edildi ($p < 0.05$). Grup III' de 3 olguda taşikardi görüldü ve grup I ile karşılaştırıldığında bu anlamlı idi ($p < 0.05$). Ancak müdahale gerektirecek bir yan etki ile karşılaşmadı.

Sonuç olarak anestezi idamesinde kullanılan volatil bir anestezi olan desfluran QT ve QTc' de anlamlı olarak uzama yapmıştır. Propofol kullanılan grupta ise böyle bir etki tespit edilmemiştir. Bu nedenle QT ve QTc' de uzama riski taşıyan hasta grubunda propofolün daha güvenli olduğu kanaatine vardık.

7. SUMMARY

The main objective of this study is to examine the effect of three different general anesthesia protocols on QT and QTc intervals of ECG.

After faculty ethical committee approval, the study was performed on 60 patients who were admitted for orthopedic, gynecological and urological operations, aged between 20-60 years ASA I-II physical status. The patients with no previous history of heart disease, long QT syndrome or other diseases that elongated QT interval (diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, chronic obstructive lung disease etc.), any drug therapy that elongated the QT interval criteria were included in the study. Patients were randomly allocated into 3 groups. After venous cannulation, saline infusion was started. Routine ECG, pulse oximetry and NIBP were monitored. For sedation, 0.03 mg/kg midazolam was given intravenously. Three derivations ECG was obtained before anesthesia induction. Anesthesia induction was performed with fentanyl 1.5 µg/kg, propofol 2-2.5 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg and endotracheal intubation was done after 3 minutes. In group I, 50% Oxygen and 50% air was used. Anesthesia was maintained with propofol 12mg/kg/h for first 30 minutes, 9mg/kg/h for second 30 minutes and then continued with 6mg/kg/h. In addition, remifentanyl was infused 0.1-0.5 µg/kg/min till the end of the surgery. In group II, 1.00 MAC desflurane in 50% oxygen was administered and remifentanyl was infused 0.1-0.5 µg/kg/min till the end of the surgery. In group III, 60% N₂O and 1.00 MAC desflurane in 40% oxygen was administered. Desflurane concentration was titrated according to anesthesia depth in group II and III. Anesthesia depth was assessed with clinical criteria such as heart rate and mean arterial pressure (control values ± %20), pupil changes and perspiration. In group III, depending on anesthesia depth 0.5 µg/kg fentanyl was added when necessary. Blood pressure, heart rate and SpO₂ values were recorded as just before induction and at 5th, 15th, 45th minutes after induction. MAC values were also recorded in group II and group III at the same time. Three derivations ECG (DI, DII, DIII) was obtained at 5, 15, 45th. minutes of induction and after operation. QT interval length was measured by a cardiologist. Corrected QT (QTc) values calculated by Bazett's Formula.

Chi-Square and Unpaired Student-t-test were used for comparison of demographic data between the three groups. One-way analysis of variance and t-test were used for comparison of data between the three groups. For each group, measurements which were made at the different times and repeated measurements were evaluated with ANOVA and Paired t test. p<0.05 was considered as statistically significant.

Age, gender, body weight, body height and other demographic variables and the duration of operation were similar between the groups ($p>0.05$). Control, systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP) values and heart rate (HR) values were also similar among the groups ($p>0.05$).

In group I, there were not any statistical differences between control QT and QTc values and the 5th, 15th, 45th minutes and postoperative measurements. In group II and III QT and QTc values were longer at 15th and 45th minutes compared with control values and this prolongation was statically significant for each group ($p<0.05$). When the three groups were compared for QT and QTc interval prolongation, 15 th, 45 th minutes and postoperative measurements of QT and QTc interval were significantly longer in group II and III than group I. Arrhythmia was observed only in 5 cases in group III and this was statistically significant when compared with group I and II. In 3 cases in group III, tachicardia was observed and was statistically significant when compared with group I.

In conclusion, desflurane used for anesthetic maintenance lead to prolongation in QT and QTc. Propofol did not cause a similar effect. Therefore, we concluded that, propofol is safer in cases, at risk of QT and QTc prolongation.

8. KAYNAKLAR

1. Bozbaş H, Özin B. QT ölçümünü nasıl yapalım?. Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2005;3(1):63-68.
2. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit AB. Uzun QT sendromu, Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 43-48.
3. Sonel A. Kardiyoloji .4. baskı. Ankara: Semih Ofset Ltd. Şti. 2003: 131-183.
4. Silay E. Desfluran ve Sevofluranın QT intervali ve QT dispersiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, 2004.
5. Çelik ŞK, Sağcan A, Çevik A, Şen M, Büket S, Yüksel M : Koroner Bypass Uygulanan Diyabetik Hastalarda Kalbin Erken Dönem Elektriksel Stabilitesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003; 11: 169-173.
6. Booker PD, Whyte SD and Ladusans EJ. The Long QT syndrome and Anesthesia. Br J Anaesth 2003; 90(3): 349-66.
7. Çeviri, Alanoğlu Z. Kardiovasküler Fizyoloji ve Anestezi. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editörler. (Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri). Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 359-386.
8. Funck- Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol 1993; 72:17B-22B.
9. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. Eur Hear J 1997;18:1000-1006.
10. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. Am J Cardiol 1988; 61: 83-87.
11. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The rest electrocardiogram in "hurst's the heart" Ed. Alexandread RC Schlant. 8 th Ed, Mc Graw-Hill, Newyork, 1998: 321-356.
12. Murray A, McLaughlin NB, Bourke JP, et al. Errors in manual measurement of QT intervals. Br Heart J 1994;71: 386-390.
13. Higham PD and Campbell RW. QT dispersion. Br Heart J 1994;71(6): 508-510.
14. McConachie I, Keaveny JP, Healy TE, et al. Effect of anaesthesia on the QT interval. Br J Anaesth 1989; 63: 558-60.
15. Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. Basic Res Cardiol 2001; 96: 517-27.
16. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, et al. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34: 276-81.
17. Saarnivaara L, Hiller A, Oikkonen M. QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 419-23.
18. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loekinger A, et al. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. Anesth Analg 2000; 90: 25-7.
19. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, et al. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. Eur J Anaesthesiol 1996; 13: 364-8.
20. Tanskanen PE, Kytä JV, Randell TT. QT interval and QT dispersion during the induction of anaesthesia in patients with subarachnoid haemorrhage: a comparison of thiopental and propofol. Eur J Anaesth 2002; 19: 749-54.
21. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2002;19: 853-859.
22. Annila P, Yli-Hankala A, Lindgren L. Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. Br J Anaesth 1993; 71: 736-7.
23. Saarnivaara L, Simola M. Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 460-3.

24. Beccaria E, Brun S, Gaita F, et al. Torsade de pointes during an atropine sulfate test in a patient with congenital long QT syndrome. *Cardiologia* 1989; 34: 1039–43.
25. Weiskopf RB, Eger EI, Ionescu P, Yasuda N, Cahalan MK, Freire B, Peterson N, Lockhart SH, Rampil IJ and Laster M. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 570–574.
26. Çeviri, Cuhruk H. İnhalasyon anesteziikleri. Morgan G.E, Mikhail M.S., Murray MJ, editörler. (Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri). *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 127-150.
27. Eger E.I 2nd. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 75 (4supl): 3–9.
28. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. baskı. Genel Anestezi. Ankara: Logos Yayıncılık. 2004: 65-125.
29. Souza AP, Guerrero PN, Nishimori CT, Paula DP, Santos PS, Langenegger de Rezende M and Nunes N. Cardiopulmonary and acid–base effects of desflurane and sevoflurane in spontaneously breathing cats. *J Feline Med Surg* 2005; 7(2): 95-100.
30. Ciofolo MJ, Reiz S. Circulatory effects of volatile anesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65(5):232-8.
31. Cahalan M, Weiskopf R, Eger EI et al. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 157–164.
32. Jones RM, Cashman JN, Mant TG. Clinical impressions and cardiopulmonary effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (1-653), in volunteers. *Br J Anaesth* 1990; 64: 11–15.
33. Holmström A, Akesson J. Desflurane increases intracranial pressure more and sevoflurane less than isoflurane in pigs subjected to intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:136-43.
34. Vakkuri AP, Seitsonen ER, Jantti VH, et al. A rapid increase in the inspired concentration of desflurane is not associated with epileptiform encephalogram. *Anesth Analg* 2005; 101:396-400.
35. Tung D, Yoshida EM, Wang CS, Steinbrecher UP. Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth* 2005; 52:133-6.
36. Özköse Z. Yeni inhalasyon ajanlarının olumsuz etkileri ve farklı bir anestezi: xenon. *Anestezi Dergisi* 2006; 14 (4): 219 – 227.
37. TerRiet MF, DeSouza GJ, Jacobs JS, et al. Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane?. *Br J Anaesth* 2000; 85:305-7.
38. Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000; 93:404-8.
39. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg* 2001; 92: 934-942.
40. Reves JG (çeviri, Atabey B). Nonvolatil anesteziikleri. Morgan G.E, Mikhail MS, Murray MJ, editörler. (Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri). *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 151-177.
41. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol:A new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-277.
42. Ronald D. Miller, M.D. *Miller’s Anesthesia*. 6 th edition. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Elsevier Churchill Livingstone 2005: 317-378.
43. Sampson IH, Plosker H, Cohen M, Kaplan JA. Comparison of propofol and tiamylal for induction maintenance of anesthesia for outpatient surgery. *Br J Anaesth* 1988; 61: 707-711.
44. Chen YZ, Zhu SM, He HL et al. Do the lungs contribute propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno- venous bypass?. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5:511-514.
45. Servin F, Desmots JM, Haberer JM. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-891.

46. Fahmy N, Durkin T, Caliguri ES, et al. Circulatory and catecholamine responses endotracheal intubation after induction with thiopental or propofol. *Anesthesiology* 1989; 71(suppl.3A): A 946.
47. Patric MR, Blair IJ, et al. A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrad Med J* 1985; 61(suppl.3): 23-27.
48. Skues MA, Richards MJ, et al. Preinduction atropin or glycopyrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil. *Anesth Analg* 1989;69:386-390.
49. Coetzee A, Faurie P, Coetzee J, Bodenshort E, et al. Effects of various propofol plasma concentration on regional myocardial contractility an left ventrikuler afterload. *Anesth Analg* 1989; 69: 473-83.
50. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, et al: The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992;76: 245-252.
51. Gan TJ, Ginsberg B, Grant AP, Glass PS. Double-Blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1996;85: 1036-1042.
52. Taylor MB, Grounds RM, Mulrooney PD, Morgan M. Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia.Comparison with thiopentone. *Anaesthesia* 1986;41: 816-820.
53. Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. *Anesthesiology* 2001; 94: 851-855, discussion 6A.
54. Evans JM, Keogh JA. Adverse reaction to intravenous anesthetic induction agents. *Br Med J* 1977; 2: 735-736.
55. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP. Pharmacokinetics of propofol infusion in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65 (2): 177-83.
56. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62 (7): 690-701.
57. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al. The pharmacokinetic of the new short acting opioid remifentanil in healty adult male volunteer. *Anesthesiology* 1993; 79 (5):881-92.
58. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF et al. Naloxane induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (1): 34-9.
59. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: A novel, short – acting, M- opioid. *Anesth Analg* 1996; 83: 646-651.
60. Davis PJ, Stiller RL, Wilson AS, et al. In vitro remifentanyl metabolism the effects of whole blood constituents and plasma butyrylcholinesterase. *Anesth Analg* 2002; 95(5): 1305-7.
61. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comperative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281(1):226-232.
62. Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995,83(5):968-975.
63. Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, et al. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997;85(5):1014-1019.
64. Glass PSA, Gan TJ, Howell S. Review of the pharmacokinetics and pharmacodyhamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89(4suppl): S7-14.
65. Hogue CW Jr, Bowdle TA, O'Leary C. A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective impatient surgery. *Anest Analg* 1996; 83(2): 279-85.
66. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995;80(5):990-993.

67. Schüttler J, Albrecht S, Breivic H. A comparison of remifentanyl and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52(4): 307-17.
68. Song D, Whitten CW, White PF. Remifentanyl infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000; 90(5): 1111-3.
69. Rowbotham DJ, Peacock JE, Jones RM. Comparison of remifentanyl in combination with isoflurane or propofol short stay surgical procedures. *Br J Anaesth* 1998; 80(6): 752-5.
70. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* 1996; 83(2): 348-353.
71. Geisler FE, de Lange S, Rayston D, Kirkham A, et al. Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: a randomized double blind dose comparison study. *J Cardiothoracic Vas Anesth* 2003; 17(1): 60-8.
72. Hendrickx JF, Carette R, Lemmens HJ and de Wolf AM. Large volume N₂O uptake alone does not explain the second gas effect of N₂O on sevoflurane during constant inspired ventilation. *Br J Anaesth* 2006; 96(3): 391-395.
73. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1095-101.
74. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP. Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol* 2004; 65(2): 443-52.
75. Li S, Bieber AJ, Quock RM. Antagonism of nitrous oxide antinociception in mice by antisense oligodeoxynucleotide directed against neuronal nitric oxide synthase enzyme. *Behav Brain Res* 2004; 152(2): 361-3.
76. Carton EG, Wanek LA, Housmans PR. Effects of nitrous oxide on contractility, relaxation and the intracellular calcium transient of isolated mammalian ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257(2): 843-9.
77. Lawson D, Frazer MJ, Lynch C 3rd. Nitrous oxide effects on isolated myocardium: a reexamination in vitro. *Anesthesiology* 1990; 73(5): 930-43.
78. Eisele JH, Smith NT. Cardiovascular effects of 40 percent nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1972; 51(6): 956-63.
79. Sellgren J, Pontén J, Wallin BG. Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1990; 73(1): 20-7.
80. Ebert TJ, Kampine JP. Nitrous oxide augments sympathetic outflow: direct evidence from human peroneal nerve recordings. *Anesth Analg* 1989; 69(4): 444-9.
81. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, et al. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72(2): 137-144.
82. Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, Kirvela M, Scheinin M, Neuvonen PJ. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth* 1993; 70 (3): 306-10.
83. Kweon TD, Nam SB, Chang CH, Kim MS, Lee SJ, Shin CS, June DB and Han DW. The effect of bolus administration of remifentanil on QTc interval during induction of sevoflurane. *Anaesthesia* 2008; 63(4): 347-351.
84. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT interval measurement: evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret corrected QT interval. *Anesthesiology* 2006; 104(2): 255-60.
85. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, Rodriguez Chavez L, Iturrale Tores P, Cruz FF, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2(6): 569-74.
86. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37(suppl): 81-90.

87. Owczuk R., Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J and Wujtewicz M. influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30(6): 548-552.
88. Abriel H, Schlapher J, Keller DI, Gavillet B, Buclin T, Biollaz J, Stoller R, Kappenberger L. Molecular and clinical determinants of drugs- induced long QT syndrome: An iatrogenic channelopathy. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 685-694.
89. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270(21): 2590-2597.
90. Owczuk R, Wuctewicz MA, Sawicka W, Kawecka A, Lasek J and Wuctewicz M. The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005;101(2): 419-422.
91. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK and Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia: III. Predictors of severe perioperative adverse outcome. *Anesthesiology* 1992;76: 3–15.
92. Cohen MM, Duncan PG, Pope WD, Biehl D, Tweed WA, et al. The Canadian four center study of anaesthetic outcomes: II. Can outcomes be used to assess the quality of anaesthesia care?. *Can J Anaesth* 1992; 39 (5 pt 1) : 430–439.
93. Paris ST, Cafferkey M, Tarling M et al. Comparison of sevoflurane and halothane for outpatient dental anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 1997;79: 280–284.
94. Mahla E, Rotman B, Rehak P, Atlee JL et al. Perioperative ventricular dysrhythmias in patients with structural heart disease undergoing noncardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 16–21.
95. Task force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, The Sicilian gambit: A new approach to the classification of the anti-arrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; 84:1831–1851.
96. Güler N, Katı I, Demirel CB, Bilge M, Eryonucu B and Topal C. The effects of volatile anesthetics on the Q-Tc interval. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(2):188-191.
97. Karagöz AH, Basgul E, Celiker V, Aypar U. The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(3): 171–174.
98. Kuenszberg E, Loekinger A, Kleinsasser A, et al. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 662–4.
99. Silay E, Katı İ, Tekin M, Güler N, Hüseyinoğlu UA, et al. Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on the QTc interval and QT dispersion. *Acta Cardiol* 2005; 60(5): 459-464.
100. Güler N, Bilge M , Eryonucu B, Katı İ, Demirel CB. The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiol* 1999; 54: 311-5.
101. Yıldırım H, Adanır T, Atay A, Katircioğlu K, Savacı S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 566-570.
102. Gurkan Y, Canatay H, Agacdiken A, Ural E, Toker K. Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(3): 223-7.
103. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI 2nd 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(5): 1035–45.
104. Kong CF, Chew ST, Ip-Yam PC. Intravenous opioids reduce airway irritation during induction of anaesthesia with desflurane in adults. *Br J Anaesth* 2000;84:364–7.
105. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12(6): 577–83.
106. Marty J, Gauzit R, Lefevre P, et al. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986; 65(2): 113–9.
107. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, et al. Anaesthesia and the QT interval: effects of isoflurane and halothane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 1998; 53(5): 435–9.
108. Picker O, Schwarte LA, Schindler AW, Scheeren TW. Desflurane increases heart rate independent of sympathetic activity in dogs. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(12):945–51.

109. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67(9): 637–40.
110. Whyte SD, Booker PD and Buckley DG. The Effects of Propofol and Sevoflurane on the QT Interval and Transmural Dispersion of Repolarization in Children. *Anesth Analg* 2005; 100(1):71-77.
111. Yamada M, Hatakeyama N, Malykhina AP, Yamazaki M, Momose Y, and Akbarali HI. 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;102(1): 98-103.
112. Kleinsasser A , Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, et al. Reversing sevoflurane-associated QTc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia* 2001; 56:248-50.
113. Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H. Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization. The normotive effects of epinephrine and isoproterenol in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17(9): 983-9.
114. Wilton NC, Hantler CB. Congenital long QT syndrome. Changes in QT interval during anesthesia with tiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesth Analg* 1987; 66: 357-60.
115. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, Behne M, Kessler P. Prolongation of the QT interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease . *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38: 144-8.
116. Blair JR, Pruett JK, Crumrine RS, Balsler JJ. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* 1987; 67: 442-3.

9.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitime katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Şeref Otelcioğlu, Prof.Dr. Selmin Ökesli, Doç.Dr. Alper Yosunkaya, Doç.Dr. Sema Tuncer, Doç.Dr. Cemile Öztin Ögün, Doç.Dr. Ateş Duman, Doç.Dr. Ruhiye Reisli, Doç.Dr. Aybars Tavlan, Yrd.Doç.Dr. Atilla Erol, Yrd.Doç.Dr. Ahmet Topal, Yrd.Doç.Dr. Gamze Sarkılar, Yrd.Doç.Dr. Hale Borazan'a, bu tez çalışmasının yürütülmesinde yardım ve destekleyici tutumlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Tuğba Berra Erdem'e, tez danışman hocam Doç.Dr. Jale Bengi Çelik'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ayrıca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm klinik çalışanlarına ve asistanlığım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen anneme ve babama çok teşekkür ederim.

Dr.Elif KUTLU