



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANESTEZİ ALTINDAKİ FARELERDE, ANESTEZİK
MADDELERİN ELEKTROKARDİYOĞRAFI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

HAZIRLAYAN: MÜRÜVVET ALENBEY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA ÖZBEK

MANİSA 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANESTEZİ ALTINDAKİ FARELERDE, ANESTEZİK
MADDELERİN ELEKTROKARDİYOĞRAFI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

HAZIRLAYAN: MÜRÜVVET ALENBEY
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Prof. Dr. MUSTAFA ÖZBEK

TEZ SAVUNMA SINAVI JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK	(Tez Danışmanı)
Prof. Dr. Necip KUTLU	(Jüri Üyesi)
Dr. Öğr. Üyesi M. Alper ERDOĞAN	(Jüri Üyesi)

MANİSA 2019

T.C.
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10277457
Yazar Adı / Soyadı	MÜRÜVVET ALENBEY
T.C.Kimlik No	18886917480
Telefon	5055342054
E-Posta	mur_karaman85@hotmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	ANESTEZİ ALTINDAKİ FARELERDE, ANESTEZİK MADDELERİN ELEKTROKARDİYOĞRAFİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ
Tezin Tercümesi	IN MICE UNDER ANESTHESIA, INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ANESTHESIC SUBSTANCES ON ELECTROCARDIOGRAPHY
Konu	Fizyoloji = Physiology
Üniversite	Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Fizyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	46
Tez Danışmanları	PROF. DR. MUSTAFA ÖZBEK
Dizin Terimleri	Anestetikler=Anesthetics ; Elektrokardiyografi=Electrocardiography ; Fareler=Mice
Önerilen Dizin Terimleri	

21.08.2019

İmza: 

**ANESTEZİ ALTINDAKİ FARELERDE, ANESTEZİK MADDELERİN
ELEKTROKARDİYOGRAFI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Öğrenci: Mürüvvet Alenbey

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

Bu tez çalışması 19.08.2019 tarihinde jürimiz tarafından “Fizyoloji Anabilim Dalı Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

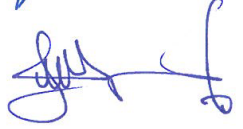
Celal Bayar Üniversitesi



Üye :

Prof. Dr. Necip KUTLU

Celal Bayar Üniversitesi



Üye:

Dr. Öğr. Üyesi M. Alper ERDOĞAN

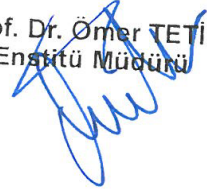
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi



Bu tez, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından başarılı bulunmuştur.

19/08/2019

Prof. Dr. Ömer TETİK
Enstitü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün sayfalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı

Mürüvvet Alenbey



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, çalışmamın her aşamasında akademik bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren, tezimin gerçekleşmesine büyük katkı sağlayan değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK'e,

Fizyoloji Yüksek Lisans eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Necip KUTLU ve Sayın Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER'e,

Yüksek lisansa başladığım günden beri yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen Arş. Gör. Şüheda ALPAY'a, Arş. Gör. Hasan KAZDAĞLI'ya ve tüm Fizyoloji Anabilim Dalı ailesine,

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme, babama ve kardeşime destek ve teşviklerinden dolayı,

Varlığı ve desteğiyle hayatıma anlam katan ve bana güç veren değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR VE DİZİNİ.....	vii
1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY.....	2
3.GİRİŞ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1.KALP.....	5
4.2.KALBİN ÖZEL İLETİ SİSTEMİ.....	6
4.3.KALPTE AKSİYON POTANSİYELİ VE ELEKTRİKSEL POTANSİYELİN OLUŞUMU.....	7
4.3.1.KARDİYAK AKSİYON POTANSİYELİNİN EVRELERİ.....	8
4.3.1.1 Faz 0	9
4.3.1.2. Faz1.....	9
4.3.1.3. Faz2.....	9
4.3.1.4.Faz3.....	9
4.3.1.5.Faz4.....	9
4.4.EKG VE DERİVASYON SİSTEMİ.....	10
4.5.NORMAL SİNUS RİTMİ VE EKG DALGALARI.....	11
4.5.1.P Dalgası.....	12
4.5.2.P-R Aralığı.....	13
4.5.3.QRS kompleksi.....	12
4.5.4.ST Segmenti.....	13
4.5.5.T Dalgası.....	13
4.5.6.Q-T İntervali.....	13
4.6. ANESTEZİ	13
4.7. TEZ ÇALIŞMASINDA ETKİLERİ ARAŞTIRILAN İLAÇLAR.....	14
4.7.1.Ketamin.....	14
4.7.2.Fentanil.....	15
4.7.3.Ksilazin.....	15

4.7.4.Na-Pentobarbital.....	16
4.8.KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	17
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
5.1. DENEY HAYVANLARI VE ANESTEZİ.....	19
5.2. ANESTEZİK İLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE DOZLARI.....	19
5.2.1.Na-Pentobarbital 'in Hazırlanması ve Dozu.....	20
5.2.2. Na-Pentobarbital + Fentanil'in Hazırlanması ve Dozu.....	20
5.2.3.Ketamin + Ksilazin'in Hazırlanışı ve Dozu.....	20
5.3.BİLGİSAYAR DESTEKLİ EKG BULGULARININ ELDE EDİLMESİ.....	20
5.4. HRV PARAMETRELERİNİN ELDE EDİLMESİ.....	20
5.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	22
6. BULGULAR.....	23
6.1. EKG ÜZERİNE ETKİLER.....	23
6.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (HRV) ÜZERİNE ETKİLER.....	26
7. TARTIŞMA.....	29
7.1. KETAMİN/ KSİLAZİN KOMBİNASYONUN ETKİSİ.....	29
7.2. FENTANİL'İN ETKİSİ.....	31
7.3. NA- PENTOBARBİTAL'İN ETKİSİ.....	32
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
9. KAYNAKÇA.....	34
10. EKLER	42
10.1. ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI	42
10.2. ETİK KURULU KARARI.....	43
10.3. TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU.....	44
11. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Anestezik ilaçların EKG parametreleri üzerine etkisi.....	24
Tablo 2: Anestezik ilaçların HRV parametreleri üzerine etkisi.....	26



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kalbin genel anatomisi.....	6
Şekil 2: Kardiyak aksiyon potansiyeli ve iyon akımları.....	8
Şekil 3: Einthoven üçgeni üzerinde standart bipolar derivasyonlar.....	11
Şekil 4: EKG dalga ve aralıkları.....	12
Şekil 5: Farede EKG Parametrelerinin (intervalleri) değerlerinin ölçülmesi için bir örnek.....	23
Şekil 6: Anestezik ilaçların EKG parametreleri üzerine etkisinin grafiksel gösterimi.....	25
Şekil 7: Farelerde anestezik maddelerin HRV parametreleri üzerine etkileri.....	27

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EKG: Elektrokardiyografi

SA: Sinoatriyal

AV: Atriyoventrikül

mV: Milivolt

Ca²⁺: Kalsiyum iyonu

Na⁺: Sodyum iyonu

K⁺: Potasyum iyonu

Cl⁻: Klor İyonu

K⁺: Potasyum iyonu

Na/K ATPaz: Sodyum/Potasyum ATPaz

aVL: Yükseltilmiş unipolar sol kol derivasyonu

aVR: Yükseltilmiş unipolar sağ kol derivasyonu

aVF: Yükseltilmiş unipolar sol bacak derivasyonu

sn: Saniye

QTc: Düzeltilmiş QT değeri

dk: Dakika

g: Gram

mg: Miligram

kg: Kilogram

SF: Serum fizyolojik

ml: Mililitre

n.s.: İstatistiksel anlamsız fark

VLF: Çok Düşük Frekans

LF: Düşük Frekans

HF: Yüksek Frekans

HRV: Kalp hızı değişkenliği

SSS: Santral Sinir Sistemi

iv: intravenöz

ip: introperitoneal

FFT: Fast Fourier Dönüşümü

PSD: Güç spektral yoğunluğu



Başlık: Anestezi Altındaki Farelerde, Anestezik Maddelerin Elektrokardiyografi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Öğrencinin Adı: Mürüvvet Alenbey

Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Özbek

Anabilim Dalı: Fiziyojji

1.ÖZET

Amaç: Bu tez çalışmasında, farklı anestezik maddelerin elektrokardiyogram ve kalp atım hızı değışkenliği üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada deney hayvanı olarak 10-12 haftalık, ortalama 26,2±2,1g ağırlığında 21 adet BALB/c türü fare kullanıldı ve üç grup oluşturuldu;1:Na-Pentobarbital (75 mg/kg, n=7), 2:Na-Pentobarbital/Fentanil (75 mg/kg+ 0,04 mg/kg, n=7), 3:Ketamin / Ksilazin (100 mg/kg+8 mg/kg, n=7).

Bulgular: Deney sonuçlarımızda, Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital-Fentanil grupları arasında sECG parametreleri açısından yalnızca PR intervalinde çok az bir artış görülmüştür diğer parametrelerde literatürle uyumlu olarak bir farklılık tespit etmemiştir. Ketamin+Ksilazin grubunda kalp atım hızının dramatik olarak düştüğü gözlemlenmiştir, Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital+Fentanil kombinasyonuna göre VLF ve HF'yi azalttığı, LF ve LF/HF'yi arttırdığı bulunmuştur. Ketamin/Ksilazin kombinasyonunun Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital+Fentanil kombinasyonuna göre HRV parametrelerini daha fazla etkilediği tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Yapılan çalışmada Ketamin/Ksilazin kombinasyonunun elektrokardiyografi ve kalp hızı değışkenliği üzerine olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır. Sempatik parasempatik balansı etkileyip etkileyemediğine tam olarak karar verilemediyse de, RR intervalini azaltmış ve HRV' deki bütün bant değerlerini çok net bir şekilde değiştirmiştir. Ayrıca J ve Jc EKG parametrelerini de arttırdığı için kalpte iskemi yapma ihtimali olacağı da düşünülerek tavsiye edilebilecek bir anestezi metodu olmadığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda Na- Pentobarbital'e ilave edilen Fentanil'in güvenli bir şekilde kullanılabileceğini gördük. Böylece kullanılan anestezik madde miktarını azaltarak daha güvenli analjezi seviyesi yüksek bir uygulama yapılabilceğini tavsiye edebiliriz.

Anahtar kelimeler: Anestezi, Elektrokardiyografi, HRV, Fare

Title: Investigation Of The Effects Of Anesthetic Substances On Electrocardiography In Mice Under Anesthesia

Student's Name: Mürüvvet Alenbey

Advisor: Prof. Dr. Mustafa Özbek

Department: Physiology

2. SUMMARY

Aim: Aim of this study is to investigate the effects of different anesthetics on electrocardiogram and heart rate variability.

Material and method: In this study, 21 BALB/c mice, 10-12 weeks old, weighted 26.2 ± 2.1 g, were used as experimental animals and three groups were formed; 1:Na-Pentobarbital (75 mg/kg, n = 7), 2:Na-Pentobarbital/Fentanyl (75 mg/kg+0.04 mg/kg, n = 7), 3:Ketamine/Xylazine (100 mg/kg+8 mg/kg, n = 7).

Results: Our results showed that PR interval was slightly increased between Na-Pentobarbital and Na-Pentobarbital-Fentanyl groups in terms of sECG parameters and no other differences were found in accordance with the literature. Also, it was observed that heart rate decreased dramatically in Ketamine/Xylazine group and increased the LF and LF/HF ratio while reducing VLF and HF compared to Na-Pentobarbital and Na-Pentobarbital/Fentanyl combination. Ketamine/Xylazine combination affected HRV parameters more dramatically than Na-Pentobarbital and Na-Pentobarbital/Fentanyl combination.

Conclusion: Ketamine/Xylazine combination had negative effects on electrocardiography and HRV. Although it hasn't been fully determined whether it can affect sympathetic parasympathetic balance, it has reduced the RR interval and changed all parameters of HRV. In addition, since J and Jc ECG parameters are increased, it is not an anesthesia method that can be recommended considering the possible ischemia in the heart.

We found that Fentanyl, addition to Na-Pentobarbital can be used safely. Thus, we can suggest that safer analgesia level can be performed by reducing the amount of anesthetic used.

Keywords: Anesthesia, Electrocardiography, HRV, Mouse

3. GİRİŞ

Anestezi; ameliyat ya da herhangi bir cerrahi müdahale öncesi insan-hayvan vücudunun bütününde veya belirli bir kesimindeki duyunun (hissin) yok edilmesi demektir. Anestezi uygulaması, cerrahi müdahaleden kaynaklanan acıyı ve rahatsızlığı ortadan kaldırmanın yanında canlının işlem sırasında savunma amaçlı yaptığı hareketleri önlemeyi amaçlamaktadır. Birçok bilimsel çalışmada anestezi maddeleri deney hayvanlarının etişe uygun olarak kullanımını sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kullanılan bu anestezi maddelerin kalp üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (Pişkin ve ark. 1997, EL Stokes ve ark. 2009). Çeşitli deney hayvanlarında bu etkileri gözlemlemek üzere çalışmalar yapılmıştır. Kalp üzerine olan olumsuz etkilerin incelenmesi amacıyla kullanılan önemli modellerden biri Elektrokardiyografi (EKG)' dir. Bu yöntem fizyolojik parametrelerin takip edilmesini kapsamaktadır. Kalp hızı değişkenliği (HRV) analizi ise; birbirini takip eden iki kalp atımı arasındaki mesafenin zaman içinde gösterdiği değişkenliğin matematiksel olarak analiz edilmesi yöntemidir. Bu yöntem EKG kayıtları kullanılarak anestezi maddelerin otonomik sinir sistemi üzerinden kalbe olan etkilerini gösterebilir.

İlk olarak 1895 yılında Willem Einthoven tarafından kayıt alınan Elektrokardiyografi (EKG); kalp hastalıklarının teşhisinde ve incelenmesinde kullanılan bir muayene yöntemidir. Kalpteki ritim bozukluklarında, uyarımın iletimine ilişkin aksaklıkların belirlenmesinde, miyokart hastalıklarının tanısında, kalp kapaklarıyla ilgili bozuklukların anlaşılmasında, kalbin büyüme ve göğüs boşluğu içindeki durumunun incelenmesinde, elektrokardiyografiden yararlanılır. İnsan ve Veteriner Hekimlikte sıklıkla kullanılan bu yöntem, yeni yapılan ve genellikle hayvanlar üzerinde denenilen kalp ilaçlarının veya diğer ilaçların kalbe olan etkilerinin araştırılmasında kullanılır (Konuk 1981, Yılmaz 1988).

Kalp hızı değişkenliği (HRV) analizlerinde temel olarak EKG kayıtları kullanılmaktadır. RR intervallerindeki zamana bağlı varyasyon olarak ölçülen kalp

hızındaki atımdan atıma değişikler olan HRV, sinoatrial (SA) düzeyde sempatovagal dengeyi değerlendiren invaziv olmayan bir metoddur (Stein ve ark. 1994).

Küçük deney hayvanlarında sedasyon ve hareketsizlik sağlamak amacıyla anestezi madde kullanılır. Bu anestezi maddeler doğrudan ya da dolaylı olarak kardiyak performansı ve hemodinamiği etkilemektedir. EKG üzerine de olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, HRV değişiklikleri değerlendirilirken anestezi ajanlar önemli bir faktördür (Roth ve ark. 2002, Kwahara ve ark. 2005).

Anestezi maddelerin EKG ve HRV parametreleri üzerine etkilerinin tespitinde farelerin kullanımı özel bir önem arz etmektedir. Çünkü fare genetik yapısı değiştirilebilen ve bu sayede ileri düzeyde araştırmalar için çok avantajları olan bir deney hayvanıdır (Janssen ve ark. 2004). Farmakolojik ve toksikolojik araştırmalarda giderek daha önemli bir tür haline gelen farelerin test araçları olarak kullanılması, ilaç etkinliğini ve / veya toksisitesini araştırmak için mükemmel bir potansiyel sunmaktadır (Chaves ve ark. 2002).

Farelerde hareketsizlik ve sedasyonu sağlamak amacıyla kullanılan anestezi ilaçlar kardiyovasküler değişikliklere neden olurlar. Hayvanlarda en sık kullanılan anestezi kombinasyon 'ketamin / ksilazin' dir. Fensiklidinin türevi olan 'ketamin hidroklorür' bir non-barbiturat anesteziiktir ve yalnız kullanıldığında yeterli bir gevşeme sağlamamaktadır. Ketamin'e bağlı kötü ayılma, konvülsiyon ve yoğun tükürük salgısı gibi yan etkilerini ortadan kaldırmak için sedatif analjezik olan ksilazin hidroklorür ilave olarak kullanılmaktadır. Ketamin / ksilazin kombinasyonunun dakikada kalp atım sayısında azalma yaptığı saptanmıştır (Qi Xu ve ark. 2007, Bone ve ark. 1988, Kumar ve ark.1990, Lele ve ark. 1985).

Diğer bir anestezi madde olarak kullanılan Na-Pentobarbitalin küçük deney hayvanlarında sedatif etki gösterdiği görülmüştür. Bu anestezi maddenin, sıçanlarda kalp hızını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Murakami ve ark. 2014, Ayumi ve ark. 1998). Güçlü opioid olan fentanilin ise dakika kalp atım sayısında düşüş gösterdiği bir başka ifadeyle kardiyovasküler depresan etkiye neden olduğu gözlemlenmiştir (Weiskopf, 1994).

Yukarıda bahsedilen anestezi maddelerin EKG'de fizyolojik parametreleri değiştireceği düşünölmektedir. Bu nedenle çalışmada, Na-Pentobarbital, Na-Pentobarbital / Fentanil ve Ketamin / Ksilazin ile anestezi edilmiş farelerde, anestezi maddelerin EKG ve kalp hızı değişkenliği (HRV) parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

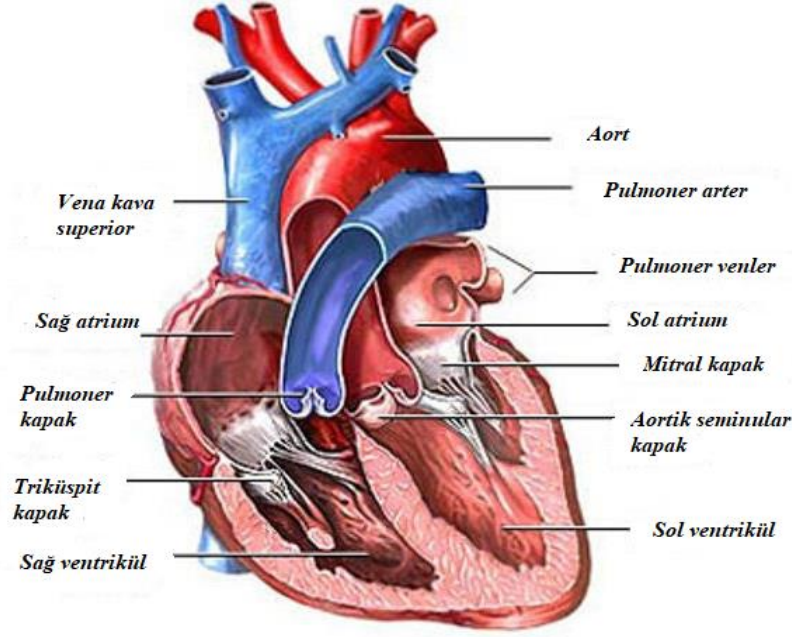
4. GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler sistem kan, kan damarları ve kalpten oluşur. Bu sistem, vücudumuzdaki trilyonlarca hücreye oksijen, enzim, hormon, besin ve hücrel atık taşıyan kanı taşır. Hücrelerin metabolizmaları sonucu oluşan atık ürünlerini ise vücuttan atılmak üzere böbrekler ve akciğerler gibi bölgelere taşır. Kanı taşıma kuvveti, kalp kası ile sağlanır. Kalp kasının kasılması için elektriksel uyarımlara gereksinim duyulur. Kalp, iletim sistemi denilen kalp kası hücrelerini uyarmak için kalbin üzerinde elektriksel uyarılar üreten ve dağıtan kendine has düzenleyici bir sisteme sahiptir (Rizzo 2015).

4.1. KALP

Kalp ön göğüs duvarının yakınında, doğrudan sternumun arka tarafında bulunur. Kalp, koroner dolaşım tarafından sağlanan, akciğerlere oksijen bakımından fakir kanı ve vücudun geri kalanına oksijen bakımından zengin kanı pompalayan, sağda ve solda birer atriyum ve ventrikül olmak üzere dört odacıklı bir organdır. Şekil 1 kalbin anatomisinin ana unsurlarını göstermektedir:

Oksijenden zenginleşen kan, akciğerden geri gelen pulmoner venler ile sol atiriyuma gelir ve buradan da mitral kapaktan geçerek sol ventriküle gelir. Sol ventriküle akan kan aort damarı ile vücuda gönderilir. Kalbin sol ventrikülüne gelen kan aort kapağından çıkar ve çıkan aorta girer. Kalpten çıkan en büyük atar damar olan aort damarı ile vücuda gönderir. Sol ventrikül ile aort arasındaki aort kapağı, kalbin dışına ve sistemik devreye pompalanan kanı sol ventrikül içine geri akışını önler. Kalpten çıkan aort ile doku organlara oksijenlenmiş kan ulaşır (Martini ve ark. 2015, Karadeniz 2008).



Şekil 1: Kalbin genel anatomisi

Organlar tarafından kullanılıp karbondioksitçe zengin kan, iki büyük ven olan vena cava inferior ve vena cava süperior yolu ile sağ atriyuma gelir. Burdan sağ ventriküle triküspit kapak ile geçer. Sağ ventrikülün kasılması ile gelen kan pulmoner artere geçer ve pulmoner kan akımı sayesinde kanın akciğerde oksijenlenmesi sağlanır (Karadeniz 2008).

Kanın kalbin içinde dolaşması kalbin belli bir düzende kasılması ile gerçekleşir. İlk olarak atriyumlar kasılıp kanı ventriküllere boşaltır, sonra ventriküller kasılıp pulmoner arter ve aorta gönderir. Kalbin bu biçimde, belli bir uyum içinde kasılması kalbin iletim sistemi ile gerçekleşir. Atriyum ve ventriküller arasındaki kapaklarla pulmoner arter ve aort girişindeki kapaklar ile kanın kalp içinde sürekli ileriye doğru akışı ve geri kaçamaması sağlanır (Karadeniz 2008).

Yoğun kollajen lifi ağından oluşan perkardiyal kese kalbi ve ilgili damarların pozisyonunu dengeler. Perikardiyal boşluğun oluşması visseral ve pariyetal perikard zarı ile olur (Martini ve ark. 2015).

4.2. KALBİN ÖZEL İLETİ SİSTEMİ

Kalpde düzenli uyarı çıkaran ve bu uyarıların kalbe iletilmesini sağlayan özel uyarı ve ileti sistemi vardır. Bu sistem şu kısımlardan oluşur: (1) Sinoatriyal (2) İnternodal

veya interatriyal yollar, (3)Antrioventriküler düğüm, (4) His demeti, (5) Purkinje lifleri (Köylü 2019).

Kalpde normal düzenli uyarı, sağ atriyumda vena cava superiorun hemen altındaki sinoatriyal düğümünden başlar. Sinoatriyal düğümünden, normalde dakikada 60-100 uyarıcı çıkar. SA düğümünden çıkan uyarıcı dalga önce sağ atriyumdan başlayarak her iki atriyuma yayılır. SA düğüm ve AV düğüm arasındaki internodal yollar ile uyarılar iletilir. Önce atriyumların kasılmasına sebep olan uyarılar sonra AV düğüme gelir (Biol ve ark. 1997).

AV düğümünde uyarı yaklaşık 0,1 saniye süreyle yavaşça ilerler. Bunun anlamı atriyumların kasılmasının, ventriküllerin sistole başlamadan önce tamamlanmasını sağlamaktır. Bu yavaşlama (0,1 saniye) kanın atriyumlardan ventriküllere geçmesi için gerekli olan süredir. AV düğümü uyarılan aksiyon potansiyelleri sonra interventriküler septum üzerinden yayılır. Bu his demeti veya antrioventriküler demet adı verilen ileti sistemi lifleri ile gerçekleşir. His demeti yalnızca atriyumlar ve ventriküller arasındaki elektriksel ilişkiyi sağlar. His demetini takiben sağ ve sol demet dalları uyarının ventriküllere ulaşmasını sağlar. Bu lifler, uyarıyı ventriküllere çabucak ulaştıran purkinje lifleri ile devam eder. Purkinje iplikçikleri miyokard hücreleri ile temas kurar. Elektriksel uyarının miyokard hücrelerine ulaşması ile kasılma gerçekleşir (Widmaier 2010).

4.3. KALPTE AKSİYON POTANSİYELİ VE ELEKTRİKSEL POTANSİYELİN OLUŞUMU

Kalp esas olarak üç çeşit kalp kasından oluşur. Bu kaslar; ventrikul kası, atriyum kası, özelleşmiş iletili ve uyarıcı kas lifleridir. Ventrikül ve atriyum kasları, iskelet kasına benzer tarzda kasılırlar fakat kasılma süresi daha uzundur. Özelleşmiş iletili ve uyarıcı liflerin kasılma yetenekleri azdır. Ancak aksiyon potansiyeli şeklinde ritmik ve otomatik elektriksel 'ateşlemeler' sağlarlar: kalbin düzenli atmasını hazırlayan bir uyarı sistemini oluşturur (Guyton A.C. 2006).

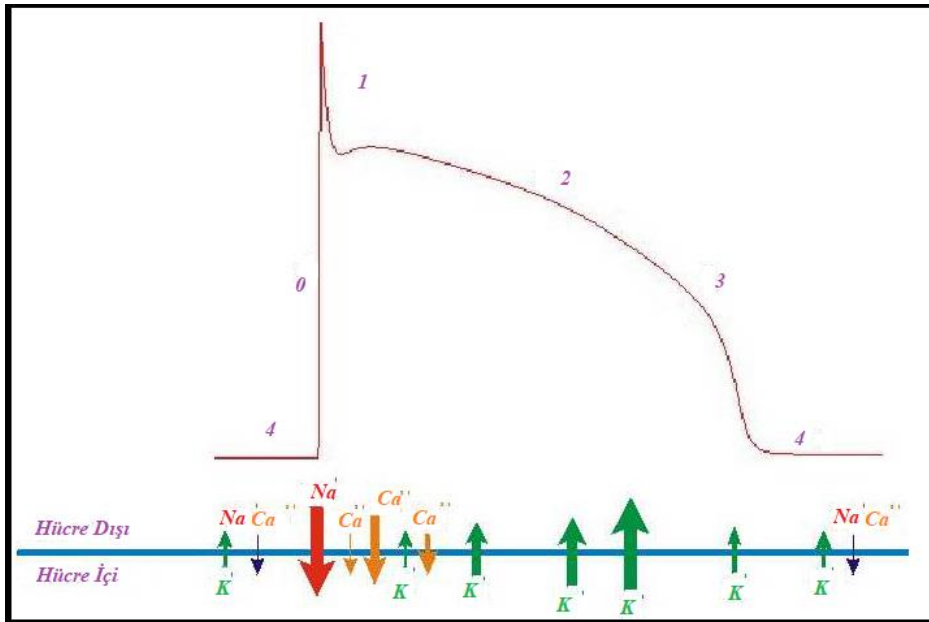
Kalp hücreleri membranları elektrik yüklüdürler. Hücre içindeki ve hücre dışındaki iyonlar, farklı konsantrasyona sahiptir ve elektriksel potansiyel farkı (membran potansiyeli) oluştururlar.

Hücre membranında eşik değerin üstündeki uyarılarda bir anda potansiyel artışı yani depolarizasyon oluşur. Hücrenin membran potansiyeli yavaşça dinlenme

seviyelerine (repolarizasyon) geri dönmeden önce pozitif potansiyelde bir plato gözlenir. Hücre membrandaki iyonların pasif veya aktif olarak hareketlerini de içeren bu değişiklik aksiyon potansiyelini oluşturur. Sodyum potasyum ve kalsiyum potansiyel değişimlerde görev alan iyonlardır ve özel iyon kanalları ile membrandan geçiş sağlar (Atmaca 2009).

4.3.1. Kardiyak Aksiyon Potansiyelinin Evreleri

Şekil 2. de de görüldüğü gibi kardiyak aksiyon potansiyeli beş evrede gerçekleşir. Hücre zarının ilk hızlı değişimi (depolarizasyonu) faz 0 olarak belirlenmiştir. Faz 1 erken hızlı repolarizasyon, faz 2 plato fazı, faz 3 repolarizasyon, faz 4 dinlenme membran potansiyeli olarak adlandırılır. Dinlenme halindeki hücrenin elektronegatiflik düzeyi azalır depolarizasyon oluşur. Dinlenme potansiyeline geri döndüğünde ise repolarizasyon oluşur. Kardiyak aksiyon potansiyellerinin büyüklüğü, şekli ve refrakter periyodu, iyonların (Na^+ , Ca^{++} , K^+) hücre içi ve hücre dışı konsantrasyonlarını etkileyen faktörler tarafından ciddi derecede etkilenebilir. Bu değişiklikler kardiyak hücrelerin uyarılabilirliğini, aksiyon potansiyellerinin kalp kası boyunca yayılmasını önemli ölçüde etkiler ve bu durum anormal kalp ritimlerine neden olabilir (Rodney ve ark. 2013).



Şekil 2: Kardiyak aksiyon potansiyeli ve iyon akımları

4.3.1.1 Faz 0:

Hücrenin SA düğümünden çıkan implusla uyarılması demek membrandaki Na⁺ kanallarının açılmasını anlamına gelir ve hücre içine yoğun Na⁺ iyonu girişi olur. Hücre içi hızlı şekilde pozitif potansiyele doğru kayar. Meydana gelen bu voltaj değişikliği depolarizasyon fazının gerçekleşmesini sağlar. Depolarize olan hücre komşu miyokard hücrelerindeki Na⁺ kanallarının da açılmasına sebep olarak tüm kalp boyunca depolarizasyon olayı dalga gibi yayılır (Guyton 2006, Fogoros 1999, Çağatay 1997).

4.3.1.2. Faz1:

Membran potansiyelini +20 mV 'tan 0 mV'a yaklaştıran fazda, Na⁺ kanalları inaktive olur. Cl⁻ iyonları az miktarda hücre içine girmeye başlar, K⁺ iyonları ise hücre dışına çıkar ve geçici repolarizasyon gerçekleşir (Widmaier E.P. 2010, Preston ve Wilson 2013). Yüzey elektrokardiyografisinde faz 0 ve faz 1 QRS 'e karşılık gelir (Güray ve Korkmaz, 2006).

4.3.1.3. Faz2:

Aksiyon potansiyelin en uzun süren fazıdır. Yavaş açılan L-tipi Ca⁺² kanalları ile hücre içine Ca⁺² girer. Aksiyon potansiyelinde plato görüntüsü oluşturduğu için plato fazı da denilen Faz 2, kalbin güçlü bir potansiyel oluşturmasına zaman tanır. Bu faz yüzey elektrokardiyografisinde ST segmentine karşılık gelmektedir (Güray ve Korkmaz, 2006, Widmaier 2010).

4.3.1.4. Faz3:

K⁺ kanalları üzerinden hücre dışına fazla miktarda potasyum iyonu çıkışı, hücre içi elektriksel potansiyelin pozitiften negatife doğru yaklaşmasına neden olur. Bu değişim repolarizasyon olarak adlandırılır (Widmaier E.P. 2010, Preston ve Wilson 2013). Bu evre yüzey elektrokardiyografisinde T dalgasına karşılık gelir (Güray ve Korkmaz, 2006, Widmaier 2010).

4.3.1.5. Faz4:

Sodyum/ Potasyum ATPaz pompası aktif hale gelir ve repolarizasyon sonrasında sodyum ve potasyum eski yerlerini alırlar. Repolarizasyon bitmiş olur, hücre dinlenme membran potansiyeline geri döner ve sıradaki depolarizasyon için hazırlanır. Bu evre

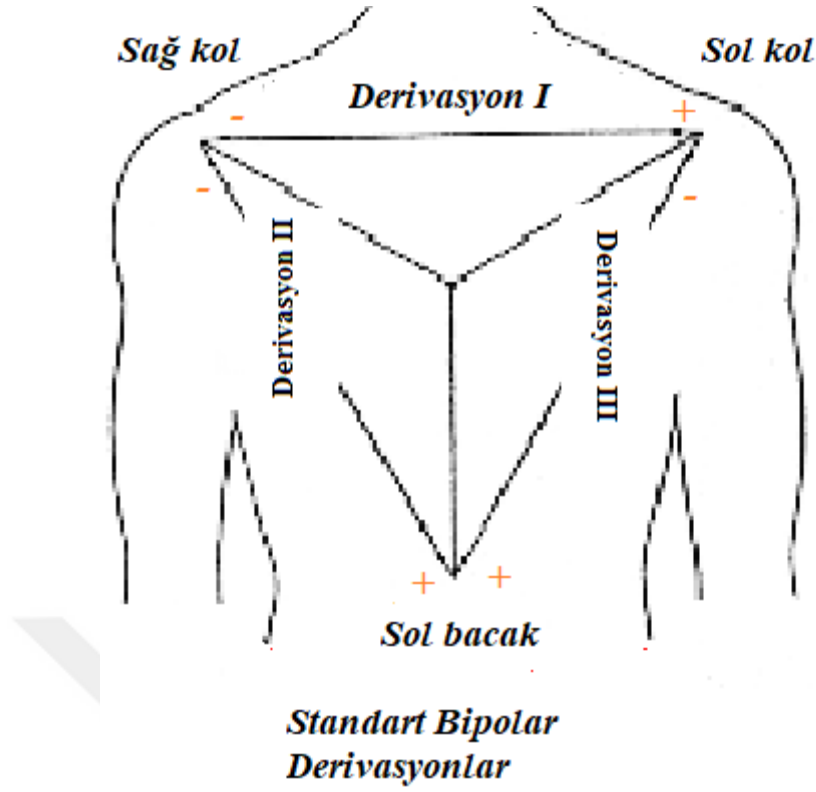
yüzey elektrokardiyografisinde T dalgasının sonu ile diğer siklus arasındaki izoelektrik hatta karşılık gelir (Güray ve Korkmaz, 2006, Widmaier 2010, Çağatay 1997).

4.4. EKG VE DERİVASYON SİSTEMİ

Kalbin çalışması sırasında oluşan aksiyon potansiyellerin vücut yüzeyinden kaydedilmesi ve yorumlanması yöntemine elektrokardiyografi (EKG) denilir. EKG kalbin o esnadaki elektriksel aktivitesi ve bir seviyeye kadar ise fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir (Atmaca 2009). EKG dalgaları, miyokart hücrelerinde oluşan depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının toplam elektriksel bileşkelerinin vücut yüzeyine yansımalarıyla ortaya çıkar (Kumbay 2001).

EKG çekiminde kayıt yapan elektrot ile kalpte atriyum ve ventriküllerin depolarizasyon dalgalarının yayılma yönü aynı ise pozitif dalgalar, ters ise negatif defleksiyon dalgaları oluşur(Atmaca 2009, Kumbay 2001). Kalp siklusu süresince iki elektrot arasındaki potansiyel farkını kaydetmek amacıyla bir pozitif ve bir negatif elektrotun EKG aletine bağlama işlemine “derivasyon” adı verilir(Seviç 2016).

Şekil 3 de görüldüğü gibi Einthoven’ın derivasyon sisteminde, sağ ve sol kol ile sol bacak üzerine yerleştirilen biri pozitif ve biri negatif kutup üç derivasyon vardır. Bu derivasyonların hepsi frontal düzlemde üçgen meydana getirirler. Bu üçgene Einthoven üçgeni denilir. I. , II. , III. derivasyonlar diye (DI, DII, DIII) adlandırılır (Atmaca 2009).



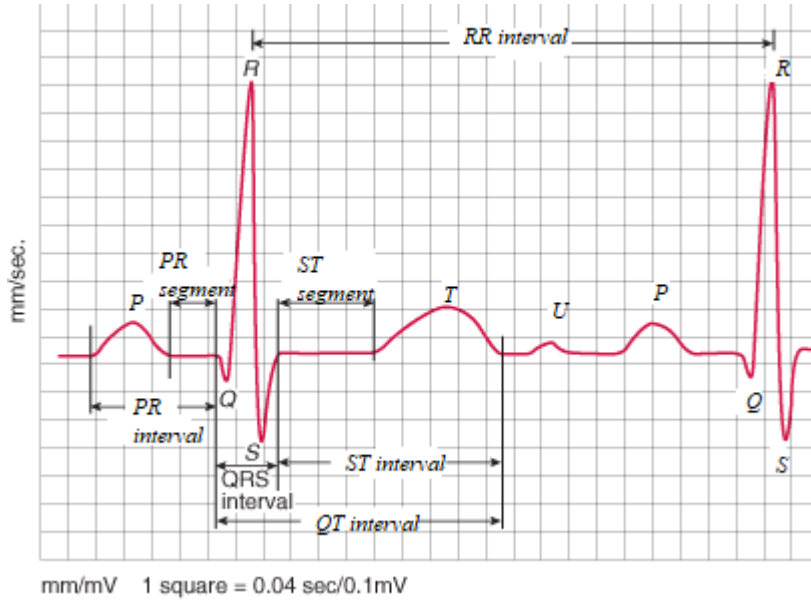
Şekil 3: Einthoven üçgeni üzerinde standart bipolar derivasyonlar (DI, DII, DIII).

Bir noktanın gerçek potansiyel gerilim değişikliklerini saptayan derivasyona ise unipolar derivasyon denilir. Negatif elektrot sıfırlanarak pozitif elektrot kullanılır. Bu derivasyonlar: aVL →sol kol (+) ; aVF→sol bacak (+) ; aVR→sağ kol (+) şeklindedir (Sevinç 2016).

4.5. NORMAL SİNUS RİTMİ VE EKG DALGALARI

Kalbin her atımında bir depolarizasyon dalgası atriyuma yayılır, AV düğümde durur, interventriküler septumdan apekse ilerler, döner ve ventriküler miyokard boyunca tabana doğru yayılır.

Şekil 4 de görüldüğü gibi bir EKG, elektrik bilgilerini vücuda yerleştirilen elektrotlardan birleştirir. EKG’de her kalp atımında düzenli P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşan bir kompleks görülür (Stokes 2009).



Şekil 4: İnsan EKG dalga ve aralıkları

4.5.1. P Dalgası

P dalgası, atriyal depolarizasyonu yansıtır. İlk bölümü sağ atriyumun depolarizasyonunu, ikinci yarısı ise sol atriyumun depolarizasyonunu gösterir. Depolarizasyon sino-atrial düğümünden başlayıp, atriyoventriküler düğüme ulaşır. Kalpteki elektriksel aktivitenin ilk işareti olan P dalgası küçük, yuvarlak, yukarı(pozitif) bir sapmadır (Koç ve Sarıtaş 2004, Rodney 2013).

4.5.2. P-R Aralığı

Depolarizasyon dalgasının AV düğümde yayılma hızı çok yavaştır: AV düğümde his demeti sol ve sağ demet dalları, Purkinje iplikçikleri oradanda ventriküler kaslara doğru iletiminde geçen süreyi tanımlar. P dalgasının başlangıcından Q dalgasının başlangıcına kadar olan uzaklık olarak ölçülmektedir. PQ süresi denen bu süre P-R aralığı ile aynı şeyi ifade eder (Atmaca 2009).

4.5.3. QRS kompleksi

P dalgasının başlangıcından sonra görülen kısa süreli, yüksek genlikli potansiyellere QRS kompleksi denilir. Ventriküllerin depolarizasyonundan kaynaklanır. İlk aşağıya doğru sapma Q dalgası, bir sonraki yukarı saptmaya R dalgası ve arkasından gelen aşağı sapma ise S dalgası olarak adlandırılır (Rodney 2013).

4.5.4. ST Segmenti

Ventriküllerde depolarizasyonun bitimi ile repolarizasyonun başlangıcı arasında geçen süreyi tanımlamaktadır. QRS kompleksinin sonu ile T dalgasının başlangıcı arasındaki evredir (Fogoros 1999).

4.5.5. T Dalgası

Normal elektrokordiyogramda T dalgası, ventrikül repolarizasyon dalgasıdır. Bir başka deyişle ventrikül kası liflerinin gevşemeye başladığı zamanı yansıtmaktadır. Yaklaşık 0,15 saniye gibi uzun süren bir dalgadır (Guyton ve Hall 2006).

4.5.6. Q-T İntervalı

QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar sürmektedir. Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam zamanı yansıtır. Genellikle 0,35 saniye sürer (Guyton ve Hall 2006).

Elektrokardiyogram, kalbin elektriksel aktivitesinin bir resmini oluşturur. EKG, kalp ritmindeki ve iletimindeki anormallikleri miyokard iskemisi ve enfarktüsünü, plazma elektrolit dengesizliklerini ve sayısız ilacın etkilerini tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir (Guyton ve Hall 2006).

4.6. ANESTEZİ

Anestezi, sözlük anlamı olarak “hissizlik, duygusuzluk” demektir. Anestezi; operasyon esnasında hastanın acı hissetmemesini, yapılan işleme dayanmasını, operasyondan sonraki süreci hatırlamamasını ve rahatlığını sağlamak için geliştirilen bir tıbbi uygulamadır. Güvenli bir operasyon için duyunun ortadan kaldırılması çok gerekli olmakla beraber yaşamsal işlevlerin de kontrol altında tutulması gerekir.

Anestezi 3 farklı şekilde uygulanabilir. Bunlar; genel anestezi, bölgesel anestezi ve lokal anestezidir.

Genel Anestezi; ağrısız olarak uygulama yapmak için bilinç kaybı ve ağrı duyumsamama, hareketsizlik, reflekslerde azalma ve kas gevşemesini sağlamaktır. Genel anesteziye kullanılan ilaçlar, santral etkileriyle somatik refleksleri ve otonomik refleksleri azaltırlar ya da ortadan kaldırırlar. Cerrahi stres yanıtını azaltırlar.

Lokal anestezi; vücudun sınırlı bir alandaki duyu kaybıdır. Ağrılı uyarıcıların periferden santral sinir sistemine iletilmesini geçici olarak kesilmesini sağlar.

Bölgesel anestezi; Vücudun bir bölgesinin lokal anesteziğin enjekte edilmesi ile oluşturulmasıdır(Azaklı 2013, Atasoy 2003)

Genel anestezi amacıyla kullanılan anesteziğin:

1. İnhalasyon: Gaz (nitroz oksit), Uçucu likitler (halotan)
2. İntravenöz: Barbitüratlar, Disosiyatif (ketamin), Opioidler (fentanil), Benzodiazepinler(midazolam), Çeşitli(etomidat, propofol) (Topal 2005).

4.7. TEZ ÇALIŞMASINDA ETKİLERİ ARAŞTIRILAN ANESTEZİK İLAÇLAR

4.7.1. Ketamin

Ketamin psikometik bir ajan olan fensiklidinin kimyasal bir benzeridir. 1960'lı yıllarda piyasaya sürülmüştür. Veterinerlik ve pediatrik cerrahide yaygın olarak kullanılan anesteziğdendir. İntravenöz ya da intramüsküler uygulanan ketamin disosiyatif anestezi durumu oluşturur. Hasta bilinçli kalır ama katatoni, analjezi ve amnezisi vardır. Doza bağlı olarak analjezik, anesteziğ ve sadatif etki gösterir (Chan ve ark. 2011, Katzung 2010).

Ketamin insanda kardiyovasküler stimulan olarak bilinmektedir. Bu etki intrakraniyel basınçta bir artışa neden olabilir. Arteriyel kan basıncı, kalp atım hızı ve kalp debisinde artışa yol açan ketaminin bu indirekt kardiyovasküler etkileri, sempatik sinir sisteminin santral yolla uyarılmasına ve norepinefrinin geri alımının inhibasyonuna bağlıdır(Katzung 2010, Sumitra ve ark. 2004, Morgan 2008).

Ketamin minimal solunumsal depresyon ile kuvvetli analjezik etki sağlar. Bronşiyal düz kasları gevşetir. Tükürük bezleri ve trake ile bronş yerleşimli mukus salgılayan bezlerin salgısı belirgin şekilde artar. Bu sebeple sekresyonların azaltılmasını sağlayan antisialog kullanımını gerektirmektedir (White 1982, Green ve ark. 1981, Kılıç 2004).

Ketamin, santral sinir sistemindeki nöronlarda glutamot NMDA reseptörlerini non-kompetitif şekilde bloke etmektedir. Primer etki yeri beyin sapının retiküler aktive edici sistem değil, olasılıkla korteks ve limbik sistemdir (Kayaalp 2012Chan ve ark. 2011).

Ketamin tek başına kullandığında halüsinasyon, eksitasyon ve yönelim bozukluğu, toparlama sırasında oluşan acil reaksiyonlar gibi yan etkileri vardır.

Benzodiazepinlerin preoperatif kullanılması ile bu yan etkiler azaltılabilir. Yani benzoiazepinlerle kullanılması bu nedenle uygundur(Katzung 2010).

4.7.2. Fentanil

Kimyasal ismi N (1- fentanil-4-piperidil) propionanilid olan fentanil, fenilpiperidinin sentetik bir derivesidir. Tedavi edici indeksi yüksektir. Narkotik analjezik (opioid) olan fentanil, morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (Kayalap 2012, Meuldermans ve ark 1982).

İnsandaki farmakokinetik etkisi 30-60 saniyede başlayıp, 30 dakika sürmektedir. En yüksek analjezik etki seviyesi 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en çok 5 ile 15 dakika arasında gözlenir (Lim ve ark 2000).

Yağda çözünürlüğü epey fazla olan bir ilaçtır. Böylece kan-beyin bariyerini hızla geçebilir ve etki başlama süresi kısalmır. İskelet kası gibi inaktif dokularda fazla ölçüde birikmesi yavaş salınma neden olur. Buda fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat sürmesine sebep olur (Collins 1993).

İnsanlarda fentanil, analjezik ve anestezi dozlarında, hipotansiyona neden olabilir ve sıklıkla vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu olduğu düşünülmektedir. Fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında tüm hemodinamik parametreler değişmeden de kalabilir (Edirne 2000, Derbyshire ve ark 1993).

İnsanda fentanilin en önemli yan etkisi, solunum merkezinin depresyonuna bağlı solunumun yavaşlamasıdır. Diğer önemli yan etkisi ise, İ.V. olarak ve özellikle hızlı verildiklerinde çizgili kas tonusunu artırması (rijidite)' dir. Göğüs kaslarının rijiditesi ile göğüs kafesinin ventilasyonu bozulabilir (Kayaalp 2012).

İnsanda anestezi amacıyla diğer SSS depresanları ile (nitroz oksit, benzodiazepin) birlikte kullanılabilir. Dengeli anestezinin en yaygın kullanılan analjezik komponentidir. Hipotansiyon, solunum fonksiyonlarının baskılanması, kaslarda rijiditenin yanında bulantı, kusma ve kabızlıkta yapabilir (Katzung 2010, Kayaalp 2012).

4.7.3. Ksilazin

Ksilazin, opioid yapıda olmayan bileşikler grubundan bir alfa-2 adrenoreseptör agonistidir. İnsanda premedikasyon amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Sığır, keçi, koyun, at, kedi ve primatlar için kullanışlı bir ilaçtır. Ketamin ile birlikte

kullanıldığında cerrahi anestezi oluşturmaktadır (Xu ve ark. 2007, Bilgili ve ark. 1991).

Ksilazin, güçlü analjezik ve kas gevşemesiyle birlikte sedasyon ya da uykuya benzer bir anestezi sağlamaktadır. İnsanda sedatif etki enjeksiyondan 15dk. Sonra başlayıp, 1-2 saat sürer. Analjezik etki süresi 15-30 dakikadır (Bilgili ve ark. 1991, Kurtdede ve ark. 1994).

Ksilazinin kardiyovasküler sistem üzerine bradikardi ve kısa zamanlı hipertansiyon gibi etkileri vardır. Kalp debisi ve kan basıncında azalmaya neden olur. Bazı görüşlere göre ketamin, ksilazinin tam tersi etkisini gösterdiği için kombine bir şekilde kullanılması aşağıdaki gibi yapılmıştır. Ksilazin ketaminin semptomimetik etkisi nötralize edilir diye bir görüş ileri sürülmüştür. (Bozdoğan ve ark. 1995, Borkü ve ark. 2005).

İnsanda ksilazin iyi tolere edilebildiği için, kullanım alanı fazladır. Tek başına ya da diğer anesteziklerle kombine edilerek de kullanılır. İntramüsküler, intravenöz veya subkutan yollarla kullanılır. Doz ayarlanmasının çok iyi yapılması gerekir çünkü yüksek dozlarda hipotansiyona, kalp ve solunum frekansının azalmasına neden olur. Gebeliğin son döneminde kullanılmamalıdır. Analeptik ve Alfa 2- adrenerjik reseptör blokörleri gibi ilaçlar kullanılarak ksilazinin yan etkileri giderebilir (Bilgili 1991).

4.7.4. Na-Pentobarbital

Barbitürat sınıfından olan pentobarbital intravenöz (iv) veya intraperitoneal (ip) olarak deney hayvanlarında çok yaygın kullanılır. Hücre zarlarında Na⁺ - K⁺ taşımamını bozarak mezensefalik retiküler aktive edici sistemi inhibe ederler. GABA ve glisin inhibitor etkilerini uzatarak ve kolaylaştırarak orta beyinde retiküler formasyonda nöronal aktiviteyi baskılar. Periferik sinir sisteminde ise sempatik ganglionlarda sinoptik aksiyon potansiyellerini baskılayarak inhibe edici etki gösterirler (Süzer 2008, Shimokawa 1998).

İnsanda düşük doz kullanıldığında sedatif etki göstermektedir. Yüksek dozda solunum ve kardiyovasküler depresyon yapabilir ve bu şekilde ciddi zehirlenme ve ölüm vakalarına neden olabilir. Analjezik etkisi zayıf olmakla beraber ağrı eşliğini düşürdüğü için antianaljeziktir. Uyku hali ve bağımlılık yapar (Kayaalp 2012, Katzung 2010).

4.8. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (HRV)

Kalp hızı değişkenliği (HRV) analizi kardiyak otonom sinir sistemi aktivitelerinin dolaylı olarak araştırılması için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Klinik uygulama ve fizyolojik araştırmalar için kullanılmıştır (Doma ve Yıldız 2018). Fizyolojik olarak ve Patofizyolojik olarak biri birini takip eden iki kalp atımı tamamen aynı değildir. HRV bir kalp periyodu süresini veren R-R intervalide değişkenlik gösterir. Ve bu değişkenlik, Elektrokardiyografi(EKG) kullanarak birkaç dakikadan 24 saate kadar değişebilen zaman zarfında saptanabilmektedir. Sinoatriyal düğümde etkili olan Sempatik ve Parasempatik Sinir Sistemi (SSS ve PSS) arasındaki ‘otonomik dengeyi’ yansıtmaktadır (Ören ve Aytemir, 2008). İnsandaki klasik kalp hızı değişkenliği temel olarak solunuma bağlı olarak gözüktüğü de; inspirasyon ve ekspirasyona bağlı kalp hızı (R-R intervali) değişkenlik gösterir—örneğin solunum hızı dakikada 90 soluk ise solunum frekansı 1,5 Hz olur ve bu frekansa uygun olarak kalp hızı değişir. Solunum frekansından daha düşük frekanslarda ve hatta daha büyük frekanslarda da kalp hızında değişkenlik saptanabilir. Genel olarak, solunuma bağlı değişkenlikten daha çok parasempatik sinir sisteminin (PSS) aktivitesi sorumlu tutulurken, daha düşük frekanslı değişimden ise sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Bu bir kabuldür, acaba farede anestezi altında kalp hızı değişimi nasıl oluşmaktadır ve çeşitli anestezi maddeler kalp hızı değişimini farklı olarak oluşturabilmekteler midir? Bu çalışmada yukarıda bahsedilen ‘frekansa dayalı’ (ing. “frequency domain” HRV) kalp hızı değişkenliği araştırıldı.

Farede HRV daha öncede yapılmıştır. Bu eski çalışmalara dayanarak HRV frekans bantları tespit edilebilir ancak anestezi maddelerin HRV üzerine etkilerini analiz ederken bu frekans bantlarının kesin ve en doğru seçim olduklarını iddia edemeyiz.

Kalp atış hızı değişkenliği analiz yöntemleri, zaman tabanlı ölçüm ve frekans tabanlı ölçüm olmak üzere 2 ana gruba ayrılabilir. Zaman bağımlı ölçümler uzun (1-3 saat) HRV analizinde kullanılırken, frekans bağımlı ölçümler genellikle kısa vadeli (5-15 dk.) kayıtlar üzerinden HRV analizi için kullanılır (Doma ve Yıldız 2018).

Frekans tabanlı ölçümler metodu kalp hızı sinyallerini yoğunluklarına veya frekanslarına göre ayrıştırma yapar. Farklı frekanslardaki kalp hızı dalgalanmalarından yararlanılarak kalp hızındaki değişim gücü (‘Power’) öğrenilir. Bu amaçla Power Spectral Density (PSD-güç spektrum yoğunluğu) analizi kullanılarak frekans bazında

ölçümler yapılır. PSD hesabı için 2 metod kullanılır. Bunlar parametrik ve nonparametrik metodlardır. Parametrik metod AR(Autoregressive), nonparametrik metod ise FFT(Fast Fourier Transformasyon)dir. İşlemin hızlı olması ve kullanılan algoritmanın kolaylığı nedeniyle FFT daha çok tercih edilir. İnsanda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin 3 farklı frekans aralığında oluşması ile analiz yapılır. Bu frekans aralıkları ise,

1. Çok düşük frekans (VLF), bileşeni ($<0,04$ Hz spektral bileşen)
2. Düşük frekans (LF), (0,04-0,015 Hz arasındaki spektral bileşen)
3. Yüksek frekans (HF), (0,16-0,40 Hz arasındaki spektral bileşen) dir(Wallin ve Charkoudian 2007, Hunt ve ark 2005).

Bu frekans bantlarının farede farklı olması gerekir çünkü herşeyden önce fare solunum hızı insanınkinden çok yüksektir.

LF bandı sempatik aktiviteyi yansıtmaktadır. HF bandı ise parasempatik aktiviteyi yansıtmakla beraber, soluk alıp verme ile değişen kalp hızına bağlı değişiklikleri gösterdiği için solunum parametresi olarakta bilinir. VLF bandı, LF ve HF bileşenleri kadar iyi tanımlanmasa da uzun süreli regülasyon mekanizmaları ve termoregülasyon, renin-anjiyotensin sistemi ve diğer hormonal faktörlerle ilgili otonom sinir sistemi aktivitesi gibi değişkenlerin göstergesi olduğu düşünülmektedir (Shaffer 2014).

Kalp hızı değişkenliği ilk kez 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, anne karnındaki bebeklerde kalp atım hızındaki belirgin değişiklikten sonra fetal stresin ortaya çıktığını tespit etmesi ile klinik uygulamaya sokulmuştur (Hon ve Lee 1965). 1970'lerde HRV analizi diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit etmek amacıyla kullanılmıştır (Shaffer ve ark. 2014). HRV o dönemden buyana sağlık sorunlarının güçlü ve bağımsız bir belirteci olarak kabul edilmiştir (Tsuji ve ark. 1994). HRV sadece kardiyovaskülerle değil, aynı zamanda kardiyovasküler olmayan hastalıklarda da kritik teşhis, tedavi için bilgi sağlayabilir (Montana,2009). Felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom gibi hastalıklarda işlevsel değerlendirilme için HRV kullanılmıştır (Malik ve ark. 1989). Düşük HRV depresyon, anksiyete, astım ve ani bebek ölümü de dahil otonomik disfonksiyonu olan hastalarda görülmektedir (Kazuma ve ark.1997, Carney ve ark.2001).

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. DENEY HAYVANLARI VE ANESTEZİ

Bu çalışmamız için gerekli Etik onay, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu 77.637.435- 13 no'lu kararı ile alınmıştır

Çalışmamız Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi'nden temin edilen 4-6 aylık, ortalama 26,2 \pm g. ağırlığında otuz adet (n=30) BALB/c cinsi erkek fare ile yapıldı. Toplam üç grup oluşturuldu. Bu gruplar:

- 1- Na-Pentobarbital (n=10),
- 2- Na-Pentobarbital / Fentanil (n=10),
- 3- Ketamin / Ksilazin (n=10)

Çalışma gruplarımız hayvanlar deneyinin olduğu sabaha kadar Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 20 °C sıcaklıkta beklemişlerdir. Hayvanlar deney öncesine kadar su ve yeme serbest erişebildikleri kafeslerde tutuldular. Biyolojik aydınlık karanlık (12+12 saatlik) döngüsüne uygun olarak bakıldılar.

Deneye başlamadan önce her hayvanın vücut ağırlığı, solunum sayısı ve vücut ısısı kaydedildi. Vücut ağırlıklarına göre anesteziik madde dozları aşağıda açıklandığı gibi tek tek hesaplandı. İntra-peritoneal injeksiyon yöntemi ile ilaçlar verildi. Hayvanların anestezije girmeleri için 10-15 dakika beklendi. Pedal ağrı reflekslerine bakılarak, anestezinin sağlanıp sağlanmadığı kontrol edildi.

5.2. ANESTEZİK İLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE DOZLARI:

5.2.1. Na-Pentobarbital 'in Hazırlanması ve Dozu

10 mg. toz Na-Pentobarbitalden 1 ml. alındı ve 9 ml. distile su ile dilüe edildi. Dilüe edilen ilaçtan, 1. Gruptaki her hayvana kilosu esas alınarak 75 mg/kg oranında intraperitoneal yolla verildi.

5.2.2. Na-Pentobarbital + Fentanil 'in Hazırlanması ve Dozu

Dilüe edilen Na-Pentobarbitalden fare kilosu esas alınarak 75 mg/kg oranında ve ilaveten Fentanil 0,04 mg/kg oranında intraperitoneal yolla verildi. Anestezi tam olarak sağlandığında EKG elektrotları cilt altına yerleştirildi.

5.2.3. Ketamin + Ksilazin 'in Hazırlanması ve Dozu

Fare kilosu esas alınarak Ketamin 100 mg/kg oranında ve ilave olarak Ksilazin 8 mg/kg oranında intraperitoneal yolla verildi. Anestezi 10-15 dakika içinde gelişti, daha sonra EKG elektrotları cilt altına yerleştirildi.

5.3. BİLGİSAYAR DESTEKLİ EKG ELDE EDİLMESİ

Çalışmamızda kullandığımız farelere anestezi madde uygulanmasının ardından, hipotermiyi engellemek için vücut ısıtma tablası kullanıldı. Böylece farelerin rektal sıcaklıkları 36,0 °C civarında tutuldu. Sessiz laboratuvar koşullarındaki fareler tablaya sırt üstü yatış pozisyonunda yatırıldı. Anestezi maddeler uygulandıktan 15 dakika sonra EKG kayıtlarının alınabilmesi için akupunktur iğnelerinden yapılmış olan özel EKG elektrotları deri altına DII derivasyonuna göre (+ elektrot sol bacağı,- elektrot sağ kola olacak şekilde) yerleştirilmiştir, 30 dakikalık EKG kayıtları Powerlab/ SP8 ADInstruments (Australia) cihazı ile alındı. Cihaz ile uyumlu Chart5 bilgisayar programı kullanıldı. Elektrokardiyogramların kaydında elektrokardiyografin örnekleme hızı 4k / sn olarak ayarlandı.

5.4. HRV PARAMETRELERİNİN ELDE EDİLMESİ

HRV için R-R intervallerinin tespiti ve takogramların elde edilmesi için kullanılan algoritma şöyle seçildi: QRS kompleksi içerisinde en hızlı değişimin olduğu nokta eşik ("Threshold") değeri kullanılarak belirlendi.

HRV birçok fizyolojik ve psikolojik faktörlerden etkilendiği için, ölçüm alınan odanın sessiz ve fiziksel olarak rahat olmasına dikkat edilmiştir. Deneyler gün ışığı ile aydınlatılmış bir odada ve oda sıcaklığında yapılmıştır. "Task Force of the European Society of Cardiology ve North American Society of Pacing and Electrophysiology" tarafından, kısa dönem HRV analizleri için 2 ila 5 dakikalık sinyal bölgelerinin kullanılmasının önerilmesi dikkate alınarak, analizler için her kayıt periyodundan 4

dakikalık bölgeler seçilmiştir (Malik 1996). Periyotlar seçilirken, hayvan stabilizasyonu ve parazit içermeyen RR interyal takogramı elde edilmesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur. Analizin ilk aşamasında RR interval takogramları Pan-Tompkins algoritması kullanılarak elde edilmiştir ve elde edilen RR intervallerine ait takogramın ardından Fast Fourier Dönüşümü (FFT) uygulanarak zaman tabanlı RR intervalleri dizisi frekans tabanına dönüştürüldü. Böylece HRV parametreleri elde edildi.

Güç spektral yoğunluğu (PSD); sinyali oluşturan frekans bileşenleri ve güçleri hakkında bilgi vermektedir. HRV PSD'sinin elde edilmesinde, kısa süreli sinyaller için daha iyi sonuç verme, daha düzgün spektral bileşenler oluşturma ve her bir bileşenin merkez frekanslarını bulabilme gibi avantajları bulunan FFT parametrelerine dayanan bir metot kullanılmıştır. Güç spektrum yoğunlukları (PSD) özel bir paket program kullanılarak elde edildi (Kubios HRV, Finland). Daha sonra PSD'lerin yüzdelik (%) dağılımları hesaplandı. HRV analizleri için frekans bantları fareler için literatür ile uyumlu olacak şekilde aşağıdaki gibi seçildi:

Çok Düşük Frekans (VLF): 0,00-0,15 Hz,

Düşük Frekans (LF): 0,15-1,5 Hz,

Yüksek frekans (HF): 1,5-5 Hz

LF/HF oranı da ek parametre olarak alındı (Thireau ve ark. 2008).

Kardiyak otomatisite iç güdümlü bir kontrol gösterse de, esasen kalp hızı ve ritmi ağırlıklı olarak otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki, vagus siniri aracılığıyla salgılanan asetilkolin aracılığı ile; sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin salınımı ile ortaya çıkmaktadır. Vagal ve sempatik aktiviteler birbirleri ile sürekli bir etkileşim içerisindeyler. Efferent vagal aktivite HF'nin en büyük bileşenini oluşturmaktadır. LF, daha çok sempatik kısmen vagal aktiviteyi yansıtmaktadır. LF/HF oranı ise sempatik modülasyonları veya sempato-vagal dengelyi yansıtan bir parametre olarak kabul edilmektedir. Sempatik tonun az olduğu durumlarda, LF/HF oranı düşük, sempatik tonun arttığı durumlarda ise LF/HF oranı artmaktadır. VLF bandının ise hala kesin olmamakla birlikte, termoregülasyon, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu, fiziksel aktivite artışı gibi değişkenlerin göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, HRV parametrelerinde görülen değişimler bu çerçevede yorumlanmıştır (Yildiz ve ark. 2012).

5.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:

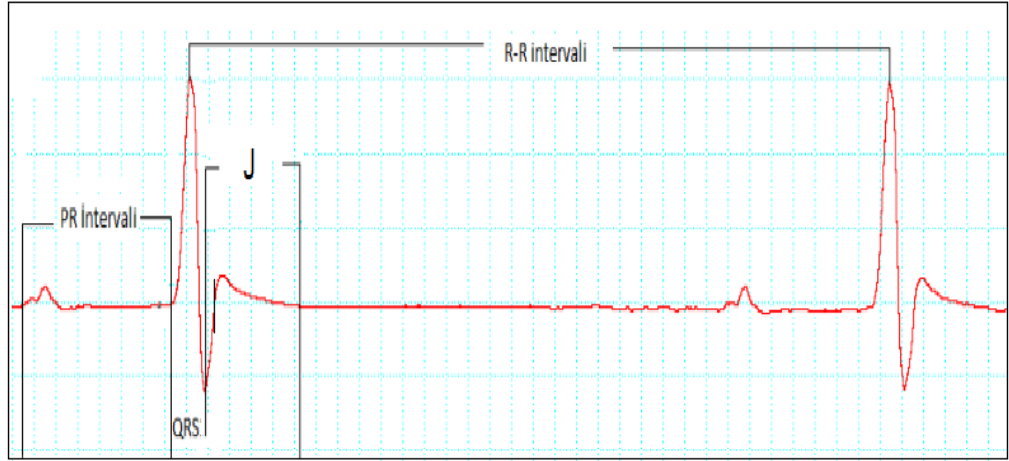
Bu çalışmada, Na-Pentobarbital, Na-Pentobarbital / Fentanil, Ketamin / Ksilazin grupları arasındaki farkları “GRAPHPAD-INSTAT Software” paket programı kullanılarak “paired” t-testi ile $p<0,05$ önemlilik derecesine göre karşılaştırıldı.



6.BULGULAR

6.1. EKG ÜZERİNE ETKİLER

Şekil 1 DII derivasyonu olarak kayıt edilmiş “tipik” fare EKG si şekli olup, burada gösterildiği şekilde EKG parametreleri ölçülmüştür. PR intervali: “P” dalgasının başlangıcından QRS in başlangıcına kadar olan süre, QRS genişliği: QRS in başlangıcından S dalgasının dip noktasına kadar, J dalgası genişliği: S dalgasının dip noktasından J dalgasının sonuna kadar ki bu izoelektrik hattı kestiği noktaya kadar, kabul edilmiştir. RR intervallerinde ise her iki kalp atımının pik noktası alınmıştır. Anestezi oluştuktan sonra 5 dakikalık EKG kayıtları alınmıştır bu süre içindeki R-R intervali değişkenliği kalp hızı değişkenliği (HRV) analizi yapılmıştır. Son 5 kalp atımı alınarak EKG parametreleri hesaplanmıştır.



Şekil 5: Farede EKG Parametrelerinin (intervalleri) değerlerinin ölçülmesi için bir örnek.

Tablo 1’de bu çalışmada test edilen anestezi ilaçlarının farelerde ölçülen EKG parametrelerine etkilerini gösteren sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler toplu olarak özet olarak verilmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi toplam 5 EKG parametresi değerlendirilmiştir(Şekil 5).

Tablo 1. Anestezik ilaçların EKG parametreleri üzerine etkisi

	PR İntervali (sn)	QRS Süresi (sn)	RR İntervali (sn)	J Dalgası (sn)	Jc İntervali (sn)
Na-pentobarbital	0,02861 ±0,00241	0,00771 ±0,00116	0,15812 ±0,02041	0,01234 ±0,00288	0,03119 ±0,00776
Na-pentobarbital /	0,03144 ±0,00176	0,00768 ±0,00049	0,15807 ±0,00902	0,01313 ±0,00234	0,03314 ±0,00653
Fentanil		a			
Ketamin /	0,02976 ±0,00231	0,00861 ±0,00099	0,28097 ±0,03306	0,02065 ±0,00203	0,03916 ±0,00326
Ksilazin			aa,bb	aa,bb	a,b

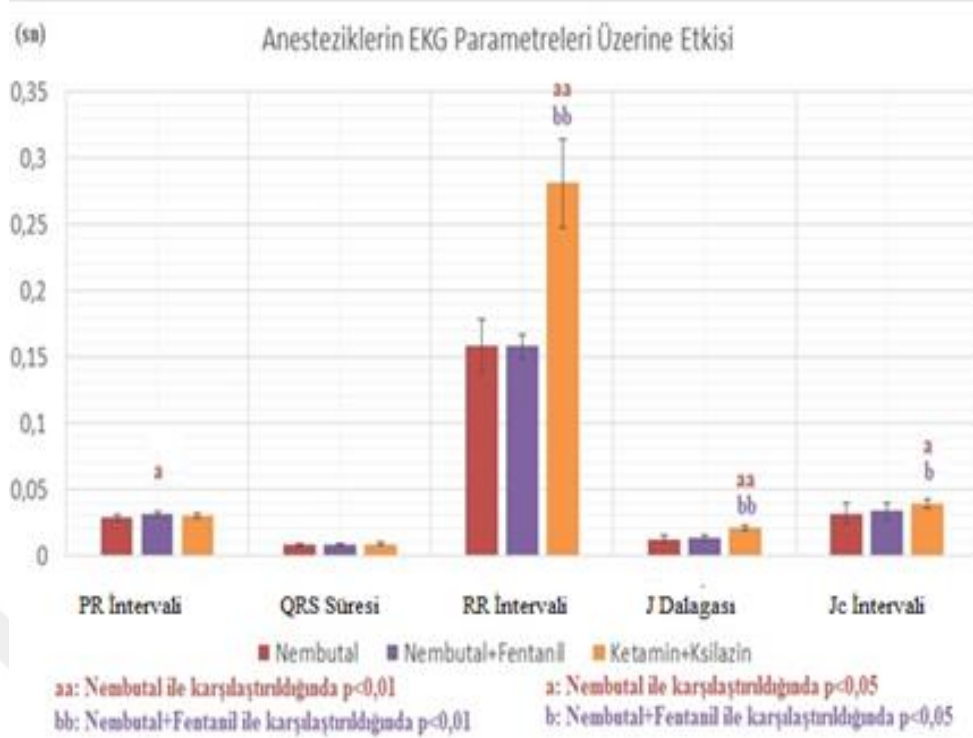
a: Na-Pentobarbital ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

b: Na-Pentobarbital / Fentanil ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

aa: Na-Pentobarbital ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$

bb: Na-Pentobarbital / Fentanil ile karşılaştırıldığında $p < 0,01$

Na-Pentobarbital grubundaki (Grup I) EKG değerleri: PR intervali: $28,6 \pm 2,4$ ms, RR intervali: $158,1 \pm 2,0$ ms (KH: $379,5 \pm 4,8$ bpm), QRS süresi: $7,7 \pm 1,2$ ms, J: $12,3 \pm 2,8$ ms, Jc: $31,2 \pm 7,8$ ms. Na-Pentobarbital / Fentanil grubundaki (Grup II) EKG sonuçları (Grup I)'deki değerlere oldukça yakındır, yalnızca PR intervalinde çok az bir artış görülmüştür ($p < 0,05$). Ketamin / Ksilazin kombinasyonu sırasıyla RR, J ve Jc'yi $28,1 \pm 0,3$ ($p < 0,01$), $20,7 \pm 2,0$ ms ($p < 0,01$), ve $39,2 \pm 3,3$ ms değerine uzatmıştır ($p < 0,05$).



Şekil 6: Anestezik ilaçların EKG parametreleri üzerine etkisinin grafiksel gösterimi.

Şekil 6’de görüldüğü gibi çalışmamızda PR intervali değerlendirildiğinde; Na-Pentobarbital grubuna kıyasla Na-Pentobarbital / Fentanil grubunda PR intervali istatistiksel açıdan anlamlı derecede uzamıştır ($p<0,05$). Ketamin / Ksilazin grubu, Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital / Fentanil grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tüm gruplar QRS süreleri açısından değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel açıdan anlamlılık tespit edilmemiştir.

RR intervali değerlendirildiğinde; Ketamin / Ksilazin grubunda, Na-Pentobarbital grubuna göre artış gözlemlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Na-Pentobarbital / Fentanil grubunu ile kıyaslayınca da Ketamin / Ksilazin grubunda RR intervali istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmıştır ($p<0,01$). Na-Pentobarbital grubu ile Na-Pentobarbital / Fentanil grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır.

J dalgası değerlendirildiğinde; Ketamin / Ksilazin grubunda hem Na-Pentobarbital grubuna hem de Na-Pentobarbital / Fentanil grubuna kıyasla J dalgası genişliği istatistiksel açıdan anlamlı bir uzama göstermiştir ($p<0,01$). Na-Pentobarbital grubu ile Na-Pentobarbital / Fentanil grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Jc intervali değerlendirildiğinde; Na-Pentobarbital grubu Na-Pentobarbital / Fentanil grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim görülmemiştir. Ketamin / ksilazin grubunda Jc intervali Na-Pentobarbital grubuna göre uzamıştır ve bu uzama istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Ketamin / Ksilazin grubu Na-Pentobarbital / Fentanil grubuna kıyaslandığı zaman da Jc intervali istatistiksel olarak anlamlı bir uzama göstermiştir ($p<0,05$).

6.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ (HRV) ÜZERİNE ETKİLER

Tablo 2'de ilaç gruplarında ölçülen HRV parametrelerine ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler toplu olarak verilmektedir.

Tablo 2. Anestezik ilaçların HRV parametreleri üzerine etkisi

	VLF Ort±SD (%)	LF Ort±SD (%)	HF Ort±SD (%)	LF/HF Ort±SD
Na-Pentobarbital	63,686 ±21,836	14,343 ± 9,649	21,986 ±17,848	1,033 ± 1,115
Na-Pentobarbital / Fentanil	50,857 ±30,083	16,343 ±23,373	32,8 ±21,188	0,74 ± 0,936
Ketamin / Ksilazin	12,586 ± 7,288 aa,bb	82,757 ± 5,555 aa,bb	4,657 ±2,679 aa,bb	26,439 ±20,077 aa,bb

aa: Na-Pentobarbital ile karşılaştırıldığında $p<0,01$

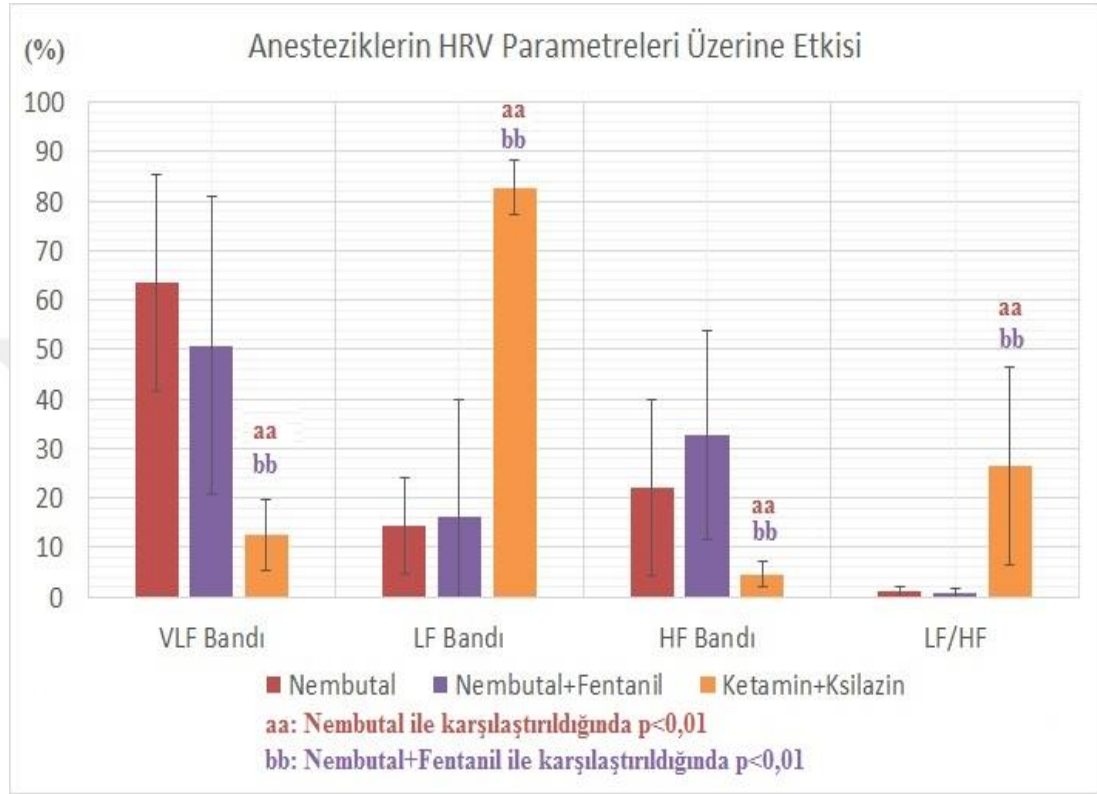
bb: Na-Pentobarbital / Fentanil ile karşılaştırıldığında $p<0,01$

VLF: Çok Düşük Frekans (Very Low Frequency)

LF: Düşük Frekans (Low Frequency)

HF: Yüksek Frekans (High Frequency)

LF/HF: Düşük Frekans (Low Frequency) / Yüksek Frekans (High Frequency)



Şekil 7: Farelerde anestezi maddelerinin HRV parametreleri üzerine etkileri

Şekil 7 de görüldüğü gibi, çalışmamızda VLF bandı değerlendirildiğinde; ketamin /ksilazin grubunda hem Na-Pentobarbital grubuna hem de Na-Pentobarbital / Fentanil grubuna kıyasla VLF bandında azalma gözlemlendi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Na-Pentobarbital grubu ile Na-Pentobarbital / Fentanil grubu karşılaştırıldığında ise VLF de istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmedi.

Çalışmamızda LF bandı değerlendirildiğinde; ketamin / ksilazin grubunda hem Na-Pentobarbital grubuna hem de Na-Pentobarbital / fentanil grubuna kıyasla LF bandı arttı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Na-Pentobarbital grubu ile Na-Pentobarbital / fentanil grubu karşılaştırıldığında ise LF de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.

HF bandını değerlendirecek olursak; Ketamin / Ksilazin grubunda hem Na-Pentobarbital grubuna hem de Na-Pentobarbital / Fentanil grubuna kıyasla HF bandının istatistiksel açıdan anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p<0,01$). Na-Pentobarbital grubu ile Na-Pentobarbital / Fentanil grubu karşılaştırıldığında ise HF de istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Çalışmamızda LF/HF değerlendirecek olursak; ketamin / ksilazin grubunda hem Na-Pentobarbital grubuna hem de Na-Pentobarbital / Fentanil grubuna kıyasla LF/HF arttı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Na-Pentobarbital grubu ile Na-Pentobarbital / fentanil grubu karşılaştırıldığında ise LF/ HF de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermedi.



7. TARTIŞMA

Genel anestezikler cerrahi müdahalelerde insan ve hayvanlara dış uyaranların etkisini en aza indirmek amacıyla uygulanır, ağrı duymaması, bilincin ise kapanması hedeflenir (Hamaya ve ark. 2000). Fakat anesteziklerin kardiyovasküler sistem (kan basıncı vs. gibi) ve kalp atım hızı değişkenliği (HRV) üzerine etkisi olabilir (Janssen ve ark. 2004). Özellikle kardiyak patofizyoloji ile ilgili biyolojik süreçleri araştırmada kullandığımız, başlıca memeli deney hayvanlarından, belki en önemlilerinden bir tanesi de faredir (Doevendas ve ark. 1998). Farelerde sedasyonu sağlamak amacıyla kullanılan anestezik ilaçlar çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir ve çok sayıda kardiyovasküler değişikliklere neden olurlar (Roth ve ark. 2001). Bu tez çalışmamda 3 farklı anestezi ile uyutulmuş farelerde, anestezik maddelerin EKG ve kalp hızı değişkenliği (HRV) parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. Çalışmamda kullanılan anestezik maddelerin bilinen etkileri ve tezimde ölçtüğümüz etkileri aşağıda ayrı ayrı tartışılmıştır.

7.1. “KETAMİN / KSİLAZİN” KOMBİNASYONUNUN ETKİSİ

Ketamin ve ksilazin gerek deney hayvanlarında gerekse de veteriner hekimlikte muhtemelen en sık kullanılan anestezi kombinasyonudur. Dolayısıyla bu anestezi metodunun EKG üzerine etkileri de sıklıkla araştırılmıştır. Aşağıda ketamin/ ksilazin kombinasyonunun çeşitli hayvanlarda dolaşım sistemi fizyolojisi, EKG ve HRV üzerine etkilerini rapor eden çalışmalar verilmiştir.

Roth ve ark. (2002) çalışmalarında, farelerde ketamin/ ksilazin kombinasyonunun bradikardi ve hipotansiyon üretebileceğini ve kalp depresyonuna neden olabileceğini rapor etmiştir. Chaves ve ark. (2002) çalışmalarında, ketamin ve ksilazin uygulanan fare modellerinde P dalgası süresi ve QT aralığının uzadığını, PR aralığının arttığını bildirmişlerdir. Ketamin tek başına kullanıldığında köpeklerde kalp atım sayısı ve kan basıncını azaltmaktadır, bu yan etkiyi giderebilmek için ksilazin ile birlikte kullanılması önerilmiştir (Pişkin ve ark. 1997). Sylvina ve ark.(1990) çalışmasında, yaban gelinciklerinde uyguladığı ketamin / ksilazin kombinasyonunun kalp atış hızını

%27 azalttığını bulmuşlardır. Bone ve ark. (1988) çalışmasında köpeklerde ketamin/ksilazin kombinasyonunun, ketaminin tek başına uygulanmasına oranla kalp atım sayısını azalttığını ve QT aralığının süresinde artma olduğunu göstermişlerdir. Şındak ve ark. (2002) çalışmasında, ketamin/ksilazin uygulanan buzağılarda solunum ve nabız sayısında azalma belirlemişlerdir. Hamlin ve ark. (2003) çalışmasında, koyalarda ketamin/ksilazin uygulamasının RR aralığı ve QTc'nin uzadığını belirtmişlerdir.

Bilindiği gibi J ve Jc parametreleri repolarizasyonu göstermekte olup, çalışmamızda ketamin+ ksilazinden etkilenmektedirler. Buna karşılık depolarizasyonu etkilememektedir yani QRS genişliği ve PR aralığı ileti hızını gösteren parametreler değişmemektedir. Ketamin/ Ksilazin diğer iki grupla karşılaştırıldığında, EKG parametrelerinde J dalgası, Jc ve RR intervalleri ileri derecede artmıştır. Ayrıca kalp atım hızının da ketamin/ksilazin grubunda literatürle uyumlu bir şekilde dramatik olarak düştüğü gözlemlenmiştir.

Ketamin / ksilazin kombinasyonunun, kalp depresyonu yaptığı ve EKG'ye etkileri bilinmektedir. HRV ile ilgili olarak fareye yakın olduğu düşünülerek sıçanı da taramamıza rağmen HRV ile ilgili farede yeterli kaynak yoktur. Sadece aşağıda belirtilen çalışmalar bulunmuştur.

Komatsu ve ark. (1995) çalışmasında, ketaminin HRV'ye ait LF bandını arttırdığını, HF bandını düşürdüğünü, sempatik aktiviteyi arttırdığını bulmuşlardır. Çalışmamızda ketamin/ ksilazin kombinasyonunun Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital+Fentanil kombinasyonuna göre HRV parametrelerini daha dramatik bir şekilde etkilediği tespit edilmiştir. Ketamin+ksilazin kombinasyonun, Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital+Fentanil kombinasyonuna göre VLF ve HF'yi azaltarak LF ve LF/HF oranını arttırdığı sonucuyla birbirlerini destekler niteliktedir.

Svorc ve ark. (2013) çalışmasında wistar sıçanlarında Ketamin / ksilazin anestezisinin parasempatik aktiviteyi arttırdığını ve sempatik aktiviteyi bastırdığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda bunun tersine farelerde LF gücü biraz daha büyük bulunmuştur. Benim hipotezime göre farelerde ketamin+ksilazin kombinasyonu, dolaşım sistemini ileri derecede baskılıyor ve kan basıncını düşürüyor bunu kompanse etmek için vücut sempatik aktiviteyi, LF gücünün sempatik aktiviteyi yansıttığı varsayılır ise, artırıyor.

7.2. FENTANİL'İN ETKİSİ

Weiskopt ve ark. (1994) insanlar üzerine yaptıkları çalışmada, Fentanil uygulamasının efferent sempatik aktiviteyi azaltarak kalp ve damarlar üzerine etki etmesiyle insanlarda dakika kalp atım sayısını düşürdüğünü belirtmişlerdir. Kurt ve ark. (2000) kapak replasmanı yapılan hastalarda yaptıkları çalışmada, Fentanil'in kan basıncını ve kalp hızını hafif düşürdüğünü göstermişlerdir. Li ve ark. (2019) sıçanlarda yaptıkları çalışmada Fentanil'in kalp atış hızını düşürdüğünü bulmuşlardır. Hancı ve ark. (2013) insanlarda Fentanil ile yaptıkları çalışmada, P-dalga dispersiyonu, QT ve QTc (düzeltilmiş QT) sürelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Xuan ve ark. (2018) hastalarda yaptıkları çalışmada Fentanil'in, anestezi kaynaklı QTc uzamasına karşı koruyucu etki gösterdiğini ve QTc uzamasıyla ilgili hiçbir sorun sergilemediğini bildirmişlerdir. Chang ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada, aritminin gelişmesine duyarlı olan hastalarda Fentanilin QTc uzamasını önemli ölçüde hafiflettiğini bildirmişlerdir.

Bilindiği gibi, Fentanil maddesinin Na-Pentobarbital ek olarak verilmesi hayvanlarda analjeziyi arttırmaktadır, böylece anesteziyi “kolaylaştırmaktadır”. Deneysel sonuçlarımız göstermiştir ki Na-Pentobarbital ve Na-Pentobarbital/Fentanil grupları arasında EKG parametreleri açısından yalnızca PR intervalinde çok az bir artış görülmüştür diğer parametrelerde literatürle uyumlu olarak bir farklılık tespit etmemiştir. Bu PR uzaması sempatik aktivite azalmasına bağlı olarak ileti hızının yavaşlamasını işaret etmektedir.

Albrecht ve arkadaşlarının (2014) sıçanlar üzerine yaptıkları çalışmada Fentanil'in kalp hızını düşürdüğü bulunmuştur. Kohno ve arkadaşlarının (1997) gönüllülerde yaptıkları çalışmada Fentanil'in baroreflaks sensitivitesine olan etkisinden ötürü HF bandını düzenlediğini bildirmişlerdir. Vettorello ve arkadaşları (2008) gönüllülerde yaptıkları çalışmada, Fentanil'in LF bandını azalttığını fakat HF bandını değiştirmediklerini bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise HRV parametrelerinde, HF ve LF bandlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilemedi. Bu durumda Fentanile bağlı PR uzaması etkisi sempatik sinir sistemi aktivasyonunun azalması ile açıklanamamaktadır. Belkide HRV analizi sempatik / parasempatik balansı göstermesi açısından çok güvenilir bir test değildir?

7.3. NA-PENTOBARBITAL' İN ETKİSİ

Shimokawa ve ark. (1998) çalışmasında, sıçanlarda Na-pentobarbital anestezisi uygulandığında kalp hızında azalma olduğunu bulmuşlardır. Shekarforoush ve ark. (2015) sıçanlarda uyguladığı Na-pentobarbitalin arter kan basıncını azalttığını bulmuşlardır. Zeller ve ark. (2007) Na-pentobarbital anestezisi uygulanan farelerde PQ ve QT interval sürelerinin uzadığını bulmuşlardır. Murakami ve arkadaşları (2014) çalışmasında, sıçanlarda Na-pentobarbital'in kalp hızı değişkenliğini (HRV) arttırdığını ve kalp hızını azalttığını saptamışlardır.

Na-Pentobarbitalin EKG ve HRV parametrelerine etkisi bizim çalışmamızda anestezisiz hayvan ölçümleri kontrol gurubu olarak bulunmadığından karşılaştırılamamıştır. Dolayısı ile yukarıdaki çalışmalarla bir kıyaslama yapamıyoruz. Fakat Na-pentobarbital ile Na-Pentobarbital+Fentanil grupları kıyaslandığında ilave kullanılan Fentanil sadece PR mesafesini hafif derecede uzatmıştır bunun dışında bir fark yoktur. Dolayısıyla Fentanil gayet güvenli bir şekilde Na-pentobarbitale ilave edilerek kullanılabilir. Böylece kullanılan anestezi madde miktarı azaltılarak daha güvenli analjezi seviyesi yüksek bir uygulama yapılabilmektedir. Hatta bizim sonuçlarımıza göre tavsiye edilebilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadaki fare modelimiz göstermiştir ki, Ketamin/ Ksilazin kombinasyonunun EKG parametreleri üzerine etkilerinin daha belirgin olduğu ortaya çıkarken, Fentanil' in yaptığı değişiklikler daha sınırlı kalmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak elektrokardiyografik çalışmalarda mümkünse deney hayvanlarının EKG'leri anestezi öncesinde çekilmelidir. Bu anesteziklerin EKG üzerine yapabileceği değişiklikler çalışma sonuçlarını değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Yapılan çalışmada Ketamin/ Ksilazin kombinasyonunun elektrokardiyografi ve kalp hızı değişkenliği üzerine olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Sempatik parasempatik balansı etkileyip etkileyemediğine tam olarak karar verilemediyse de, RR intervalini azaltmış ve HRV' deki bütün bant değerlerini çok net bir şekilde değiştirmiştir. Ayrıca J ve Jc EKG parametrelerini de arttırdığı için kalpte iskemi yapma ihtimali olacağı da düşünülerek tavsiye edilebilecek bir anestezi metodu olmadığı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda Na- Pentobarbital'e ilave edilen Fentanil 'in güvenli bir şekilde kullanılabilmesini gördük. Böylece kullanılan anestezik madde miktarını azaltarak daha güvenli analjezi seviyesi yüksek bir uygulama yapılabileceğini tavsiye edebiliriz.

9.KAYNAKÇA

Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. BMC. Vet Res. 2014; 10: 198.

Atasoy, S, Karadeniz K. : Anestezi Sınıf IX, X, XI, Fatih Ofset/İstanbul, 2003, 87-91. ISBN: 975-9543-5-5.

Atmaca N, Emre B, Köpeklerde Elektrokardiyografi, Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg., 2009; 6(2): 135-142.

Atmaca N. Kangal Köpeklerinde Bazı Elektrokardiyografik Parametreler. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi (Danışman Prof. Dr. Bahri Emre). Ankara, 2009.

Ayumi S, Takato K, Mayumi T, Hiroshi K. Differential effects of anesthetics on sympathetic nerve activity and arterial baroreceptor reflex in chronically instrumented rats. Journal of the Autonomic Nervous System. 1998; 72(1):46-54.

Azıklı, AE. :Anesteziyoloji ve Reanimasyon Teorik Bilgiler El Kitapçığı, 2013,8-12.

Bilgili A. , Doğan A. Veteriner Hekimlikte Ksilazin Antagonistlerin Klinik Kullanımı. Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg. 1991; 2(1-2): 1-10.

Biröl L, Akdemir N. ,Bedük T. İç Hastalıkları Hemşireliği.6. baskı.Vehbi Koç Vakfı Yayınları No: 6: Ankara;1997, s:244.

Bone L, Battles A.H, Goldfarb R.D, Lombard C.W, Moreland A.F. Electrocardiographic values from clinically normal, anesthetized ferrets. Am. J. Vet. Res. 1988; 49, (11): 1884-1887.

Bozdoğan Ö. Özaydın İ. Ksilazin, Ketamin ve Ksilazin-Ketamin Kombinasyonu ile Anesteziye Sokulan Köpeklerde Epinefrinin Aritmik Etkisi. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 1995; 42: 123-127.

Börkü M.K. Özkanlar Y. Gürkan M. Gazyağcı S. Hanedan B. Xylazine İle Sedasyon Oluşturulan Köpeklerde Xylazine Antagonisti Yohimbine'in Etkinliğinin Araştırılması. Uludağ Üniv. J. Fac. Vet. Med. 2005; 24,1-2-3-4: 27-32.

Carney, R. M., Blumenthal, J. A., Stein, P. K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L. F., et al. (2001). Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 104, 2024–2028. doi: 10.1161/hc4201.097834.

Chan WM, Liang Y, Wai MSM, Hung ASM, Yew DT. Cardiotoxicity induced in mice by long term ketamine and ketamine plus alcohol treatment. *Toxicology Letters*. 2011; 207: 191-196.

Chang TD, Kweon SB, Nam JS, Lee CS, Shin CH, Park DW Han. Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia*. 2008; 63 (10): 1056-60.

Chaves AA , Dech SJ, Nakayama T, Hamlin RL, Bauer JA, Carnes CA. Age and anesthetic effects on murine electrocardiography. *Life Sciences*. 2003, 72 (21): 2401-12.

Collins VJ. Intravenous Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. *Principles of Anesthesia*; 3 th edition, Lea-Febriger, Philadelphia. Vol.1, second. 1993;26:701-734.

Çağatay G, Soydan İ.(Eds.), *Klinik Kardiyoloji*, 1.baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1997; 1-10.

Darren M. Roberts & Nick A. Buckley. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning – A systematic review. *Clinical Toxicology*. 2011; 49/1: 2-12.

Derbyshire DR, Chimelewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. *Br.J.Anesthesia*. 1993;55:855-859.

Doevendans PA, Daemen MJ, Muinck ED, Smits JF. Cardiovascular phenotyping in mice. *Cardiovasc Res*. 1998; 39 (1): 34-49.

Doma S. Yıldız M. Effect of spontaneous saliva swallowing on short-term heart rate variability (HRV) and reliability of HRV analysis. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018; 38(4): 710–717.

Donald C. Rizzo. *Fundamentals of Anatomy and Physiology*. Fourth Edition Cengage Learning 20 Channel Center Street: Boston, USA; 2015,324-330.

Erdine S. *Opioid Analjezikler*. Nobel Kitapevi: Ağrı; 2000, s: 494-509.

Fogoros R. N, *Elektrofizyolojiye Giriş* (çev: Gemici K.), 3. Baskı, İstanbul, Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1999; 3-35.

Green C. J, Knight J, Precious S. and Simpkin S. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. *Laboratory Animals*. 1981; 15: 163-170.

Guyton A.C, Hall J. E, Text Book of Medical Physiology, 11th. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunder, 2006; 103-156.

Güray U, Korkmaz Ş. (2006). Normal kalp ritminin anatomi ve fizyolojisi. J. Int. Med. Sci., 2(33): 4-8.

Hamaya Y, Takeda T, Dohi S, Nakashima S, Nozawa Y. The effects of pentobarbital, isoflurane, and propofol on immediate-early gene expression in the vital organs of the rat. Anesth Analg. 2000 May;90(5):1177-83.

Hamlin Robert L. , Kijawornrat A , KeeneBruce W, Hamlin David M. QT and RR Intervals in Conscious and Anesthetized Guinea Pigs with Highly Varying RR Intervals and Given QTc-Lengthening Test Articles. Toxicological Sciences. 2003; Volume 76: 437–442.

Hanci V, Yurtlu S, Karabag T, Okyay D, Hakimoglu S, Kayhan G, Buyukuysal C, Ayoglu H, Turan I. O. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on P wave dispersion, QT, QTc intervals and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction: a comparative study. Braz J Anesthesiol. 2013; 63(3): 235-244.

Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynec 1965; 87: 814826.

Hunt SA, William TA, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Circulation 2005; 112: 154-235.

Janssen BJ, De Celle T, Borçlar JJ, AÜ, Callahan MF, Smith TL. Effects of anesthetics on systemic hemodynamics in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004, Ekim 287 (4): H1618-24.

Karadeniz G. İç Hastalıkları Hemşireliğinde Teoriden Uygulamaya Temel Yaklaşımlar. 1. basım. Göktuğ Yayıncılık: Manisa; 2008, s: 210,211.

Katzung B.G. Trevor J.A. Masters B.S. Katzung ve Trevor Farmakoloji. Çeviren: Altan M. 8,basım, Güneş Tıp Kitapevi: Ankara; 2010, s:184-210.

Kayaalp S.O. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13.Baskı. Pelikan Yayıncılık: Ankara: 2012, s: 690-709.

Kawahara Y, Tanonaka K, Daicho T, Nawa M, Oikawa R, Nasa Y, Takeo S. Preferable Anesthetic Conditions for Echocardiographic Determination of Murine Cardiac Function. J Pharmacol Sci. 2005 Eylül; 99 (1): 95-104.

Kazuma, N., Otsuka, K., Matuoska, I., and Murata, M. (1997). Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol. Int.* 14, 597–606. doi:10.3109/07420529709001450.

Kei Kohno, J. K, Yoshihiro K. Effect of fentanyl on heart rate variability during mechanical ventilation. *Journal of Anesthesia.* 1997; 11(4): 6.

Kılıç N. A Comparison Between Medetomidine-Ketamine and Xylazine-Ketamine Anaesthesia in Rabbits. *Turk J. Vet. Anim. Sci.* 2004; 28: 921-926.

Koç B, Sarıtaş Z. K. Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Medipress Matbaacılık Yayıncılık: Malatya;2004.

Komatsu T, Singh Prabhat K. , Kimura T, Nishiwaki K, Bando K, Shimada Y. Different effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can J Anaesth.* 1995; 42/11: 1003-9.

Konuk T. Pratik Fizyoloji. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay, No:378, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1981.

Köylü H. Tıbbi Fizyoloji. 3,baskı. Nobel Kitap Evi: İstanbul; 2019, s:184.

Kumar N, Kumar A, Singh B. Clinical and physiological effects of ketamine with and without diazepam or meperidine premedication in dogs. *Indian Vet. J.* 1990; 67: 242-246.

Kumbay E. Elektrofizyoloji. *T Klin J Cardiol.* 2001a. 14: 5-9.

Kurt N, Büyükköçak Ü, Tulunay Melek. Kapak Replasmanı Yapılan Hastalarda Fentanil ve Alfentanil'in Hemodinamik Etkileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2000; Cilt53, Sayı 3: 207-21.

Kurtdede A. Özlem M.B. Börkür M.K. Kalınbacak A. Sağlıklı Köpeklerde Xylazine ve Xylazine+ Ketamine 'nin Kan Gazları ve Bazı Hematolojik Parametreler üzerindeki Etkileri. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.* 1994; 41(3-4): 327-335.

Lele C.M, Bhokre A.P. Evaluation of xylazine as an anaesthetics agent in combination with certain preanaesthetics drugs in dogs. II. Electrocardiographic and biochemical study. *Indian Vet. J.* 1985; 62: 863-868.

Li C, Peng J, Hu R, Yan J, Sun Y, Zhang L, Liu W, Jiang H. Safety and Efficacy of Ketamine Versus Ketamine-Fentanyl-Dexmedetomidine Combination for Anesthesia and Analgesia in Rats. *Dose-Response An International Journal.* 2019; January-March: 1-7.

Lim HH, Ho KM, Choi WY, Teoh GS, Chiu KY. The use of intravenous atropine after a saline infusion in the prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in elderly patients. *Anesth Analg.* 2000;91:1203–1206.

Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3): 354-381.

Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J.* 1989; 10: 1060-74.

Martini F, Nath J, Bartholomew E. *Fundamentals Of Anatomy Physiology.* 10. basım. Pearson: Boston; 2015, s: 684-723.

Meuldermans W.E, Hurkmans R.M, Heykants J.J. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1982;257(1):4-19.

Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Lellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2009, 33: 71-80.

Morgan G.E. Jr. *Klinik Anesteziyoloji.* 4.Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri: Ankara; 2008, s:197.

Murakami M, Niwa H, Kushikata T, Watanabe H, Hirota K, Ono K and T. Ohba. Inhalation anesthesia is preferable for recording rat cardiac function using an electrocardiogram. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37(5): 834-839.

Ören H, Aytemir K. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (Heart Rate Recovery): Klinik Kullanım ve Yöntemler. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi.* 2008; 6/3 : 141-150.

Pişkin İ, Şireli M, Sağmanlıgil V, Emre B. Kobaylarda Bazı Anestezik Maddelerin Elektrokardiyogram Üzerine Etkileri. *Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences.* 1999; 23: 161-166.

Rodney A. Rhoades, Ph.D., David R. Bell, Ph.D. *Medical Physiology Principles for Clinical Medicine.* Fourth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business: Baltimore: 2013, s:227-267.

Roth DM, Swaney JS, Dalton ND, Gilpin EA, Ross J Jr. Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jun;282(6):H2134-40.

Seviç S. Sağ Taraf ve Posteriyor Elektrokardiyografi: Neden? Nasıl? *Journal of Cardiovascular Nursing* August 2016; 7(13):67-7.

Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integravite review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 2014, 30: 5.

Shekarfroush S, Fatahi Z, Safari F, The effects of pentobarbital, ketamine-pentobarbital and ketamine-xylozine anesthesia in a rat myocardial ischemic reperfusion injury model. *Laboratory Animals*. 2015; published on July 29: 1-6. Şındak N, Yürekli F.U, Sertkaya H, Şakar M. Buzağılarda Tiletamin-Zolazepam-Xylazinin ve Ketamin-Xylazinin Anestezisi. *Türk J. Vet. Anim. Sci.* 2003; 27: 775-779.

Shimokawa A, Takasaki , Kunitake T , Kannan H. Differential effects of anesthetics on sympathetic nerve activity and arterial baroreceptor reflex in chronically instrumented rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 1998; 72: 46-54.

Stokes E L, Flecknell P A and Richardson C A. Reported analgesic and anaesthetic administration to rodents undergoing experimental surgical procedures. *Laboratory Animals* 2009; 43: 149–154.

Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE et al. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 1376-1381.

Sumitra M, Manikandan P, Rao V. K. K, Nayeem M, Manohar B. M. Cardiorespiratory effects of diazepam-ketamine, xylozine-ketamine and thiopentone anesthesia in male Wistar rats-a comparative analysis. *Life Sciences*. 2004; 75: 1887-1896.

Süzer Ö. *Farmakoloji Ders Kitabı*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları: İstanbul; 2008, s:258-265.

Švorc P. Jr, Bačová I, Švorc P, Bužga M. *Autonomic Nervous System under Ketamine/*

xylozine and Pentobarbital Anaesthesia in a Wistar Rat Model: A Chronobiological View. *Prague Medical Report*. 2013; No. 2/ Vol. 114: 72–80.

Sylvina TJ, Berman NG, Fox JG. Effects of yohimbine on bradycardia and duration of recumbency in ketamine/ xylozine anesthetized ferrets. *Lab. Anim. Sci.* 1990; 40(2):178-82.

Thireau J, Zhang B. L, Poisson D. and Babuty D. Heart rate variability in mice: a theoretical and practical guide." *Exp Physiol*.2008; 93(1): 83-94.

Topal A. Veteriner Anestezi. Bursa, 2005, Nobel&Güneş Yayınları, 59-61,112-120, 41-47.

Tsuji H, Venditti F.J.Jr, Manders E.S , Evans J.C.,Larson M.G ,Feldman C.L, et al. Reduced heart rate variability and mortality riskin an elderlycohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*.1994;90: s: 878–883. doi: 10.1161/01.CIR.90.2.878.

Vettorello M, Colombo R, Grandis De C. E, Costantini E. and Raimondi F. Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008; 52(8): 1064-1070.

Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: Insights from measurement of human sympathetic nevre activity. *Muscle Nerve* 2007, 36: 595-14.

Weiskopf PR. B, Eger II, Noorani M, Daniel M. Fentanyl, esmolol and clonidene blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurone in humans. *Anesthesiol*. 1994; 81 (6): 1350-1355

White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982 Feb; 56(2):119-136.

Widmaier E.P, R. H, Strang K.T.(Eds), *Vander İnsan Fizyolojisi*, (çev: Demirgören S.), 10.baskı, İzmir, Güven Kitabevi, 2010; 393-403.

Xu Q, Ming Z, Dart AM, Du XJ. Optimizing dosage of ketamine and xylazine in murine echocardiography. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34 (5-6): 499-507.

Xuan C, Wu N, Li Y, Güneş X, Zhang S, Ma H. Corrected QT interval prolongation during anesthetic induction for laryngeal mask airway insertion with or without cisatracurium. *Journal of International Medical Research*. 2018; Vol. 46(5) 1990–2000.

Yılmaz B. Kobaylarda Elektrokardiyogram. *A. V. Vet. Fak. Der*. 1988;35 (2-3) : 309-316.

Yildiz M, Yılmaz D, Guler I. And Akgullu C. Effects of radiation emitted from mobile phones on short- term heart rate variability parameters. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012; 12(5): 406-412.

Zeller A, Arras M, Jurd R.and Rudolph U. Identification of a molecular target mediating the general anesthetic actions of pentobarbital. *Mol Pharmacol.* 2007; 71(3): 852-859.



10. EKLER

10.1. ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI



T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



Sayı : 28233352-302.14.01-
Konu : Mürüvvet ALANBEY'in Tez Konusu Hk.

SBE FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Enstitümüz 16.07.2019 tarih ve 21/38 sayılı yönetim kurulu toplantısında, Fizyoloji Anabilim Dalı 3113090003 numaralı tezli yüksek lisans programı öğrencisi Mürüvvet ALANBEY'in tez konusunun etik kurul onayı alınması kaydı ile "**Anestezi Altındaki Farelerde Anestezik Maddelerin Elektrokardiyografi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**" olarak belirlenmesine **OY BİRLİĞİ** ile karar verildi.

Gereğini ve bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Bilal-i Habeş GÜMÜŞ
Enstitü Müdürü V.

Adres: Tıp Fakültesi Dekanlığı Zemin Kat Uncubozköy Kampüsü Manisa
Telefon: (0 236) 2360989 Faks: (0 236) 2382158
E-Posta: saglik.sekreterlik@cbu.edu.tr Elektronik Ağ: saglikbe.cbu.edu.tr

Bilgi İçin: Çisem Tutan (Ayşe Ertik
Vekaletiyile)
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

10.2. ETİK KURULU KARARI

T.C.
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Karar Formu



KARAR TARİH / NO	16/04/2014 / 77.637.435 - 13		
ARAŞTIRMANIN ADI	Anestezi altındaki farelerde, anestezi maddelerinin elektrokardiyografi üzerine etkilerinin incelenmesi.		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK - CBÜ. Fizyoloji Anabilim Dalı		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Yük. Lisans ögr. Mürüvvet ALENBEY, Yük. Lisans ögr. Pelin EKİNBAKAN, Arş. Gr. Dr. Şüheda ÖZDENLİ, Ögr. Gör. H. Fehmi ÖZEL		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/>	Yüksek Lisans/Doktora <input checked="" type="checkbox"/>	Akademik <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma başvuru formu ve gerekli ekleri incelenmiş; Etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir		
Ünvanı/Adı/Soyadı	İmza	Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Emin KURT Göz Hastalıkları		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Necip KUTLU Fizyoloji		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Cüneyt TEMİZ Nöroşirürji		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Tuncay VAROL DEHAM Müdürü		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK Tıbbi Mikrobiyoloji	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Kamil VURAL Farmakoloji	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Fulya OCAK Veteriner Hekim		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nahit TAŞKIRAN Sivil Üye		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saime ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.			
 Prof. Dr. Emin KURT Başkan			

10.3. TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tez Adı ANESTEZİ ALTINDAKİ FARELERDE, ANESTEZİK MADDELERİN
ELEKTROKARDİYOĞRAFİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Tezime ilişkin 11 /07/ 2019 tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 12'dir.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

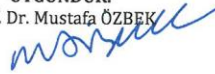
29.07.2019

Adı Soyadı :Mürüvvet Alenbey
Öğrenci No :3113090003
Anabilim Dalı :Fizyoloji
Programı :Yüksek Lisans



DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK



Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orijinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimedden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-*İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir;* aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süreç gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- *Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.*
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orijinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekte yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bilgiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin.9370.tr.html>

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Mürüvvet	Soyadı	ALENBEY
Doğum yeri	ERZİNCAN	Doğum Tarihi	11.10.1985
Uyruğu	TC	Tel	05051893743
E-mail	mur_karaman85@hotmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/ Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	CBÜ Fen-Ed Fak. Biyoloji Bölümü	2009
Lise	Dündar Çiloğlu Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Görevi		
Biyolog	CBÜ Tıp Fak. Hafsasultan Hastanesi	2009-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	Orta	Zayıf	Zayıf

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Mikrosop Word, Exel, Power Point, Adobe Acrobat Reader, SPSS	Orta