

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ ALTINDA ASA I-II GRUBU HASTALARDA
İNDÜKSİYONDA VERİLEN FENTANİL VE ESMOLOL'ÜN
YAŞ GRUPLARINA GÖRE HEMODİNAMİK
PARAMETRELER VE QT ARALIĞINA ETKİSİ

Dr.Sakıp SAĞLIK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2009

TC
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİ ALTINDA ASA I-II GRUBU HASTALARDA
İNDÜKSİYONDA VERİLEN FENTANİL VE ESMOLOL'ÜN
YAŞ GRUPLARINA GÖRE HEMODİNAMİK
PARAMETRELER VE QT ARALIĞINA ETKİSİ

Dr.Sakıp SAĞLIK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Birgöl YELKEN

ESKİŞEHİR

2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Sakıp SAĞLIK'a ait "anestezi altında ASA I-II grubu hastalarda induksiyonda verilen fentanil ve esmolol'un yaş gruplarına göre hemodinamik parametreler ve QT aralığına etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:15/10/2009

Jüri Başkanı Prof.Dr.Birgöl YELKEN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr.Ayten BİLİR
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
ve / Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

tarih

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof.Dr.Cemil SABUNCU'ya, Prof.Dr.Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof.Dr.M.Sacit GÜLEÇ'e, Prof.Dr.Birgül BÜYÜKKIDAN YELKEN'e, Doç.Dr. Ayten BİLİR'e Yrd.Doç.Dr.Serdar EKEMEN'e, ve Uz.Dr.Dilek CEYHAN'a kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Sağlık, S. Anestezi altında ASA I-II grubu hastalarda fentanil ve esmololün yaş gruplarına göre hemodinamik parametreler ve QT aralığı üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Genel anestezi sırasında oluşan fizyopatolojik değişiklikler kardiyovasküler etkilenime sebep olabilir. QT ise kolay ölçülebilir, ucuz ve noninvaziv bir parametre olup ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi ölümcül aritmiler yönünden bir gösterge olabilir. Çalışmamızda, genel anestezi ile operasyona alınan ASA I-II hastalarda, fentanil ve esmololün yaş gruplarına göre QT aralığı ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

Hastalar, yaşlarına göre 20-39, 40-59 ve 60 yaş üstü olarak ayrıldı. Daha sonra hastalar rastgele kontrol, fentanil ve esmolol olmak üzere dokuz gruba ayrıldı ve 135 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastalara 0,1 mg/kg midazolam ile premedikasyon uygulandı. Tüm olguların anestezi öncesi monitorizasyonu yapılarak başlangıç değerleri kontrol değeri olarak kaydedildi. Aynı zamanda olgulara anestezi öncesinde oniki derivasyonlu EKG cihazı bağlandı. Anestezi indüksiyonunda; tiyopental sodyum 5–7 mg/kg, trakeal entübasyon için 0,1 mg/kg veküronyum uygulandı. Yeterli süre beklendikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Fentanil (Grup F) grubuna 1µg/kg dozunda fentanil bolus yapıldı. Esmolol grubunda (Grup E) anestezi indüksiyonu öncesinde 1 mg/kg bolus esmololü takiben 100 µg/kg/dk esmolol infüzyonu başlanırken kontrol grubunda (Grup K) serum fizyolojik uygulandı ve infüzyon ekstübasyon sonunda sonlandırıldı. Anestezi idamesinde her iki gruba da %50 O₂ ve %50 N₂O ile %1–2 izofluran uygulandı. EKG traseleri üzerinde QT segment ölçümleri yapıldı ve düzeltilmiş QT intervali ($QT_c = \sqrt{QT/RR}$) hesaplandı

Sonuç olarak esmololün tüm yaşlarda hemodinamik ve elektrofizyolojik stabiliteyi sağladığı, fentanilin ise genç hastalar dışında hemodinamik stabiliteyi sağlarken elektrofizyolojik etkilerinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Yaş, EKG, esmolol, fentanil

ABSTRACT

Sağlık S. The effects of fentanyl and esmolol on hemodynamic parameters and QT interval according the age groups in ASA I-II group patients under anesthesia. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation. The Specialization Thesis, Eskişehir, 2009.

The physiopathological changes during general anesthesia can cause cardiovascular influences. QT is a parameter that easily measurable, inexpensive, and noninvasive and it can be an indicator for life threatening arrhythmias such as ventricular tachycardia and fibrillation. In our study, we aimed to compare the QT interval and hemodynamic effects of fentanyl and esmolol according to age groups in ASA I-II patients who has taken operation under general anesthesia.

Patients were divided as 20-39, 40-59 and over 60 years old based on their ages. Then, patients were randomly divided nine different groups including control, fentanyl and esmolol and totally 135 patients were included the study.

The premedication was administered by 0.1 mg/kg of midazolam. The monitorisation was taken before anesthesia in all cases and these basement values were recorded as control values. Also, the 12-lead electrocardiographic monitorisation was taken before the anesthesia. In anesthesia induction, 5-7 mg/kg of thiopental sodium and 0.1 mg/kg of vecuronium were administered for tracheal intubation. The endotracheal intubation was done after sufficiently waiting. In fentanyl group (Group F), 1 µg/kg of fentanyl bolus was administered. Esmolol group (Group E) received 1 mg/kg of esmolol bolus and 100 µg/kg/min of esmolol infusion. The serum physiologic was administered in control group (Group K) and the infusion was stopped at the end of extubation. In anesthesia maintenance, 1-2% of isofluran was applied with 50% of O₂ and 50% of N₂O in both groups. The QT segment measures was done on ECG traces and QT interval was restituted according ($QTc = \sqrt{QT/RR}$).

As a result, we concluded that while esmalol can provide the hemodynamic and electrophysiologic stability in all ages, fentanyl can provide only the hemodynamic stability except young cases and it has no electrophysiologic effect.

Key Words: Age, ECG, esmolol, fentanyl

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELEK VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLULAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Laringoskopi ve entübasyona fizyolojik yanıtlar	3
2.2.Stres uyarana karşı hemodinamik yanıt	4
2.3.Elektrokardiogram	5
2.4. Beta adrenerjik reseptör blokerleri	11
2.5. Fentanil	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKB	Arteriyal Kan Basıncı
Ark.	Arkadaşları
ASA	American Society of Anesthesiologists
CO ₂	Karbondioksit
Dk	Dakika
DAB	Diyastolik Arter Basıncı
EKG	Elektrokardiyografi
İnd. Sonra	İndüksiyon Sonrası
KAH	Kalp Atım Hızı
N ₂ O	Nitröz Oksit
OAB	Ortalama Arter Basıncı
O ₂	Oksijen
OSS	Otonom Sinir Sistemi
PaCO ₂	Arteriyal Parsiyel Karbondioksit Basıncı
SAB	Sistolik Arter Basıncı
SpO ₂	Periferik O ₂ Saturasyonu
QTc	Düzeltilmiş QT
UQTS	Uzun QT sendromu

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1 Aksiyon potansiyeli	5
Şekil 2.2. Esmolol'ün kimyasal yapısı ve metabolitleri	14
Şekil 2.3. Fentanilin kimyasal yapısı	17
Şekil.4.1 Yaş gruplarına bakılmaksızın ortalama arter basıncı değerleri(mmHg)	23
Şekil 4.2. Yaş gruplarına bakılmaksızın kalp atım hızı	23
Şekil 4 .3. Yaş gruplarına bakılmaksızın QT değerleri(msn)	24
Şekil 4 .4. Yaş gruplarına bakılmaksızın QTc değerleri(msn)	25
Şekil 4 .5. Yaş gruplarına göre QT değerleri(msn)	28
Şekil 4 .6. yaş gruplarına göre QTc değerleri(msn)	30

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1 QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar	8
Tablo 2.2. β reseptörlerin vücuttaki efektör organlarda ki dağılımı ve etkileri	12
Tablo 2.3. Esmolol'ün endikasyon ve kontrendikasyonları	16
Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri	22
Tablo 4.2. Yaş gruplarına bakılmaksızın ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)	22
Tablo 4.3. Yaş gruplarına bakılmaksızın kalp atım hızı	23
Tablo 4 .4. Yaş gruplarına bakılmaksızın QT değerleri(msn)	24
Tablo 4 .5. Yaş gruplarına bakılmaksızın QTc değerleri(msn)	25
Tablo 4 .6. Yaş gruplarına göre ortalama arter basıncı değerleri(mmHg)	26
Tablo 4 .7. Yaş gruplarına göre kalp atım hızı değerleri	27
Tablo 4 .8. Yaş gruplarına göre QT değerleri(msn)	28
Tablo 4 .9. Yaş gruplarına göre QTc değerleri(msn)	29

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çağdaş genel anestezi uygulamalarının amaçlarından biri de, cerrahi girişim uygulanan hastaların vital organ ve sistem fonksiyonlarının fizyolojik sınırlarda kalmasını sağlamaktır.

Anestezi indüksiyonunda endotrakeal entübasyona bağlı fizyopatolojik değişiklikler önem taşımaktadır. Laringoskopi ve endotrakeal tüp yerleştirilmesi sırasında, laringeal ve trakeal dokuların uyarılmasının sempatoadrenerjik aktivite de yaptığı refleks artış sonucu, katekolamin deşarjında, arter basıncı ve kalp atım hızında artış meydana gelmektedir(1,2). Bu yanıt, özellikle hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi problemleri olan hastalarda riski daha da arttırmakta ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir(3,4).

Laringoskopi ve endotrakeal entübasyonun neden olduğu olumsuz hemodinamik yanıtı en aza indirmek için kullanılan yöntemler arasında; duyuşal reseptörlerin ve afferent sinirlerin lokal anestezi ajanlarla blokajı, ağırlı uyarının santral etkilerinin opioidlerle engellenmesi ve efferent yollar ile efektör reseptörlerin lokal anestezi, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve sempatik ganglion blokerleri ile baskılanması sayılabilir (5).

Son zamanlarda kardiyak aritmilerle ilişkili ventriküler repolarizasyonun varyasyonları üzerine dikkat daha da artmıştır. QT aralığı; ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini verir, kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir (6,7). QT dispersiyonu (QTD), en uzun QT aralığından en kısa QT aralığının farkı olarak hesaplanır. Ventriküler repolarizasyonun bölgesel heterojenitesini gösterir. QT aralığının uzaması kalıtsal veya edinsel olabilir. İntraperitoneal CO₂ verilmesi, hiperkapni, anestezi ilaçlar, pozisyon ve cerrahi stres QT aralığını ve QTD'nu etkileyebilir (8). Uzamış QT aralığının ise klinik olarak anlamlılığı bilinmemektedir ancak uzun QT sendromu olan hastalarda genel anestezi sırasında ventriküler taşikardi ve fibrilasyon bildirilmiştir (8). Uzun QT, potansiyel olarak ölümcül taşiaritmilere ve spesifik olarak torsa de pointese sebep olabilir (9,10).

Uzun QT sendromunun ana tedavisi β bloker ile tedavidir. Propranolol bu grupta en sık tercih edilen ilaçtır (11). Esmolol ise kardiyoselektif β bloker ajan olup hızlı etki başlangıcı ve çok kısa eliminasyon yarılanma ömrü sayesinde postoperatif yan etki olmadan doz ayarının yapılabilmesini sağlar. Laringoskopi ve entübasyon sırasında kardiyak aritmi insidansını ve hemodinamik cevapları azalttığı gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda, genel anestezi ile operasyona alınan ASA I-II hastalarda, fentanil ve esmololün yaş gruplarına göre QT aralığı ve hemodinamik etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Laringoskopi ve Entübasyona Fizyolojik Yanıtlar

Adrenerjik strese bağlı yanıt anestezinin ve cerrahinin herhangi bir safhasında ortaya çıkabilir. Bu safhalar içinde laringoskopi ve entübasyon önemli yer tutmaktadır. Operasyon sırasında en çok endokrin ve otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyonları etkilenir. Kardiyovasküler sistem değişiklikleri ise daha çok OSS aktivite artışına bağlıdır. Serum katekolamin düzeylerindeki yükselme cerrahi insizyonla başlar ve operasyon sonrası döneme kadar devam eder (12,13).

Laringoskopi ve trakeal entübasyon, hastanın koruyucu hava yolu reflekslerini bozar ve hemodinamik değişikliklere yol açar. İntrakraniyal ve intraoküler basınçtaki artışlar, entübasyon ile görülen diğer patofizyolojik etkilerdir (1,3).

Laringoskopi ve trakeal entübasyon sırasında görülen kardiyovasküler yanıt, işlem sırasında laringeal ve trakeal dokuların uyarılması, sempatik ve sempatoadrenal aktivitede refleks yanıt oluşması ile ortaya çıkmaktadır. (4,5,14).

Laringotrakeal entübasyon sonrası meydana gelen sempatik yanıt sonrası fizyolojik değişiklikler meydana gelebilir. Bunlar ortalama olarak kalp hızında 20 atım/dk, sistolik basınçta 50 mmHg ve diyastolik basınçta 30 mmHg'lık artışlar olup, bu değişiklikler laringoskopi ile başlamakta, 2-3 dk içinde maksimum seviyeye ulaşmakta ve 5-7 dk sonra da laringoskopi öncesi değerlere düşmektedir. Aşırı sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak oluşabilen hipertansif yanıt ve taşikardi dışında; ekstrasistol, prematür veya bigemine ventriküler atımlar da meydana gelebilir. Solunum yollarında obstruksiyon, ıkınma, öksürme, arteriyel ve venöz basınçta artma, laringospazm ve bronkospazm entübasyonun komplikasyonlarından. Sonuçta oluşan hiperkapni ve hipoksi, intrakranial ve intraoküler basıncı artırır. Bu etkiler iskemik kalp hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve intrakranial patolojisi olan hastalarda oldukça tehlikelidir (1,3,4,15).

Trakeal entübasyona hemodinamik yanıtın önlenmesinde birçok yaklaşım vardır(3,5). Bunlar refleks arkı temelinde üç grupta incelenebilir:

1) Periferik duyu reseptörleri ve afferent yolların blokajı: Topikal uygulama ve sinir infiltrasyonu ile sağlanır (1).

2) Duyusal yolların santral etkilerinin blokajı: Fentanil, morfin gibi opioidler ile oluşabilir (4).

3) Efferent yolların ve efektör reseptörlerin blokajı: Bu blok I.V. lidokain, beta adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin ya da sodyum nitroprusid ile arter düz kaslarının direkt blokajı ve sempatik ganglion blokajı ile sağlanır (2,14).

Beta reseptör antagonistleri (Beta blokerler), trakeal entübasyon sırasında meydana gelen sempatoadrenerjik yanıtla bağlı hipertansiyon ve taşikardiyi kalp ve damarları üzerinde bulunan beta reseptörlerini bloke ederek engellerler (15). Opioidler ise trakeal entübasyon sırasında oluşan hipertansiyon ve taşikardiyi santral opioid reseptörler üzerinden etki ederek engellerler (4).

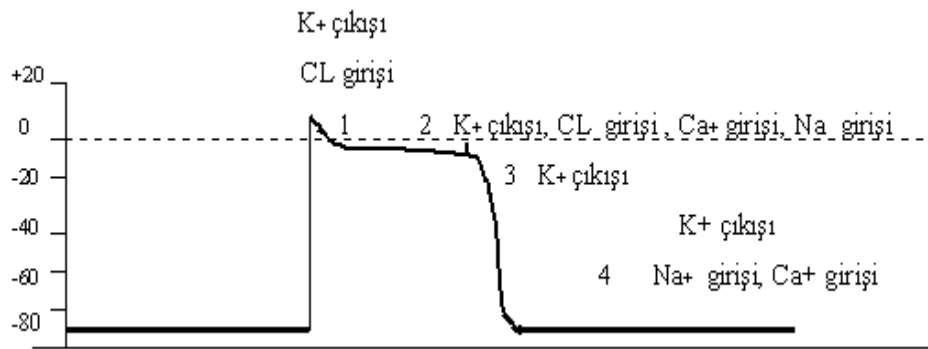
2.2. Stres Uyarana Karşı Hemodinamik Yanıt

Katekolaminler başta olmak üzere stres hormon değişiklikleri üç mekanizma ile iskemiye zemin hazırlar. Katekolamin deşarjına bağlı olarak KAH, AKB ve atım hacminde artış olur ve miyokardiyal O₂ tüketimi ve koroner kan akımı arasındaki denge bozulabilir. Katekolamin deşarjıyla gelişen α -1 adrenerjik reseptör stimülasyonu koroner vazokonstrüksiyona sebep olabilir ve stres hormonlarının uyardığı koagülasyon değişikliklerine bağlı koroner tromboz gelişebilir (12,16).

Taşikardinin hipertansiyona göre miyokard iskemisi ile daha yakın ilişkili gözükmesi nedeniyle, laringeal uyarıya kardiyak yanıtı baskılamak amacıyla güden ilginç yaklaşımlardan biri de β adrenerjik antagonistlerin kullanımınıdır. Bu grup ilaçlar arasında esmololün β 1 adrenerjik reseptör bloke edici özellikleri ve ultra kısa etki süresi ile cazibeli bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Esmololün bolus dozunu takiben KAH üzerindeki en yüksek etki için ortalama zaman bir dakika, kan basıncı için iki dakikadır. Esmololün larigioskopi ve entübasyon sırasında kardiyak aritmi insidansını ve hemodinamik cevapları azalttığı gösterilmiştir (8,17,18).

2.3 Elektrokardiyogram

Kardiyak uyarılar, sinoatriyal düğümden çıkarlar. Bu uyarılar atriyumdan geçerek atriyoventriküler düğüme 0,04 saniyede ulaşırlar ve buradan 0,11 saniyelik bir duraksama ile ayrılırlar. Atriyoventriküler düğümden geçen uyarılar His–purkinje liflerine gelir ve oradan da ventrikül kas kitlesi boyunca ventrikül kas lifleri tarafından iletilirler. Kardiyak aksiyon potansiyeli, faz 0, 1, 2, 3, 4 olarak adlandırılan beş basamaktan oluşur (19).



Şekil 2.1 Aksiyon potansiyeli

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 myokard hücrelerinin 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 diyastolik repolarizasyon dönemidir. Atriyal veya ventriküler hücrelerde uyarılabilirlik yeniden sağlanmıştır. 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 absolü refrakter periyot denir. Faz 3'ün sonuna doğru rölatif 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.

2.3.1. QT Aralığı ve QT Dispersiyonu

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 (20). Bu nedenle, QT intervali değerlendirilirken kalp hızı da göz önünde bulundurulmalıdır ve hıza göre QTc mesafesinin belirlenmesi gereklidir. Hıza göre QTc 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(20-22).

Bazett formülüne göre; QT aralığı miyokardın elektriksel aksiyon ve istirahat süresini verdiği için kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına sebep olurken, kalp hızının azalması QT aralığının uzamasına neden olur. Bu nedenle QT aralığının normal kalp hızını düzelterek tesbit edilebilir. QTc aralığı rutin EKG analizlerinde ölçülen QT aralığından çok daha fazla kullanılır. (11,23).

$$QT = QT / \sqrt{RR} \text{ aralığı (saniye olarak) (20,21,24)}$$

QT aralığı genellikle II. derivasyonda ölçülür, çünkü T dalgasının sonlanması genellikle ayırıcıdır ve II. derivasyonda ki QT aralığı 12 kanallı EKG'deki en uzun QT ölçümüdür. Çoğu uzun QT sendromlu hastada, QT aralığı uzamakla kalmaz her bir derivasyonda değişkenlik gösterir (11,25,26).

Cinsiyet ve yaş da QT ve QTc intervalini etkiler. QTc intervali normalde kadınlarda erkeklerden daha uzundur ve kadınlarda ilaca bağlı QTc uzaması ve

aritmî gelişmesi eğilimi daha fazladır(27). QTc intervali normalde 0.44 sn kısadır. Erkeklerde 0,44 sn, kadınlarda 0.46 sn'den uzun olması anormaldir (28).

QTc 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 (20,29). 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 (23).

QT dispersiyonu, derivasyonlar arasındaki en uzun QTc intervali ile en kısa QTc intervalinin farkıdır. Normalde 20-50 milisaniye (msn) arasındadır (30,31).

Sağlıklı kontrollerde QTc 420–440 msn düzeyindedir. Bu değerler temel olarak alınırsa 420 msn'nin altındaki değerler normal, 420–440 msn arasındaki değerler sınırda, 440 msn üzerindeki değerler ise yüksek olarak kabul edilir. (21).

QTc aralığının 440 msn üzerine çıkması kalbin otonom sinir sisteminin dengesizliğine işaret eder (32).

Uzamış QT aralığının altında yatan temel elektrofizyolojik mekanizma, repolarizasyon sürecinden sorumlu olan bazı akımların yokluğu veya blokajıdır. QT aralığının uzunluğu, ventriküler K⁺ akımı tarafından kontrol edilmektedir ve bu akımın hızlı komponentinin bazı ilaçlarca blokajı yaşamı tehdit eden Torse de Pointes tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardi) en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. (11,33).

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

Tablo 2.1 QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar (21).

<p>Antiaritmik ilaçlar</p> <p>Sınıf IA</p> <p>Kinidin, disopiramid, prokainamid</p> <p>Sınıf III</p> <p>Sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defotilid</p> <p>Sınıf IV</p> <p>Bepriidil</p> <p>Antibiyotikler</p> <p>Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, grepafloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukonazol, ketokonazol, klorokin, kinin, halofantrin</p>
<p>Antiviral</p> <p>Foskarnet</p>
<p>Antineoplastik</p> <p>Tamoksifen, arsenik trioksit</p>
<p>Antimigren</p> <p>Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan</p>
<p>Antihipertansif</p> <p>İsradipin, nikardipin</p>
<p>Antihistaminikler</p> <p>Terfenadin, astemizol</p>
<p>Antidepresanlar</p> <p>Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimoziid, imipramin, sertralin</p>
<p>Nöroleptikler</p> <p>Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimoziid, tioridazin, sertindo, risperidon, ziprasidon</p>
<p>Kolinerjikler</p> <p>Sisaprid</p>
<p>Diğer ilaçlar</p> <p>Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreetid, amrinon, milrinon</p>

QT aralığında uzamaya neden olan diğer faktörler ise; kadın cinsiyet, bilinen kalp hastalığı varlığı, hipokalemi, hipomagnezemi, bradikardi, diüretik kullanımı, mitral kapak prolapsusu, AIDS, miyokard iskemisi, intrakraniyal kanama, arsenik ve organik fosfor zehirlenmesi, hipotermi, karbonmonoksit zehirlenmesi, konjestif kalp yetmezliği, miyokarditler, diffüz miyokardiyal hastalıklar, ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, hipokalsemi, diabetes mellitusdur (24,27,29,30). Ventrikülün refrakter periyodunun uzadığı bu hastalarda ventrikül herhangi bir erken atım ile kolayca tasikardi ve fibrilasyona girebilmekte ve sonuçta ise fetal ventriküler aritmiler, senkop ve ani ölümler oluşabilmektedir (11).

2.3.2. Anestezik İlaçlar ve Ventriküler Repolarizasyon

Anestezi idamesinde kullanılan çeşitli ilaçların QT intervali üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda fazla ilaç kullanımı nedeniyle kesin sonuç elde edilememiştir. Ayrıca sağlıklı kişiler ve uzun QT sendromlu hastalarda farklı etkiler tespit edilmiştir(11).

a) Volatil Anestezik Ajanlar

Volatil ajanların QT üzerine olan etkileri çoğunlukla UQTS olan hastalarda araştırılmıştır. UQTS hastalarında tamamen güvenli olduğu bilinen bir inhalasyon ajanı yoktur. Subtipe 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 (11).

b) İntravenöz indüksiyon ajanları

Tiyopentalin premedike edilmiş sağlıklı erişkin ve çocuklarda QTc'yi uzattığı gösterilmiştir(34). Sodyum pentobarbital genelde QT intervalini uzatması nedeniyle aksiyon potansiyel süresini uzatmaktadır (35).

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 (36-40).

Midazolamin tek başına sağlıklı erişkinlerde QTc üzerine etkisi yoktur ve midazolamin uzun QT sendromlu hastalarda güvenli bir ajan olarak kullanılabilir (6,19).

Ketaminin QT intervali üzerine herhangi bir etkisi bildirilmemiştir. Ancak semptomimetik özelliklerinden dolayı mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (11).

Opioidlerin QT intervali üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Ancak etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (11).

c) Nöromusküler Blokerler:

Bu ajanların klinik çerçevede izole etkilerinin çalışılması mümkün değildir. Ancak vekuronyum otonomik etkilerinin yokluğu temel alınarak UQTS'li hastalarda kullanılmaktadır (11). Yaygın kullanılan kas gevşetici ajanlar arasında sadece süksilinkolinin QTc'yi uzattığı düşünülür (39). Atrakuryum ve cisatrakuryum ile ilgili deneyim yokluğuna rağmen yan etkilerinin az olması nedeni ile cisatrakuryum daha cazip görünmektedir (11). Pankuronyum ile UQTS'li hastalarda yapılan çalışmalarda VF'ye neden olabileceği bildirilmiştir (41).

d) Antikolinesterazlar ve Antikolinergik Ajanlar

Sağlıklı bireylerde atropin ve glikopirolatin QT intervalini uzattıkları bildirilmiştir. Bu nedenle atropin verilmesinin aritmi insidansını artırdığı kabul edilmektedir (42-44).

Anestezi uygulaması sırasında pozitif basınçlı ventilasyon esnasında valsalva manevrasından, QT'yi uzattığından dolayı yüksek inspiratuar basınçtan ve inspirasyon/ekspirasyon oranını artırmaktan kaçınılmalıdır.

2.4. Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salıverilen nörotransmitter noradrenalinin ve adrenal medulladan salıverilen adrenalinin kompetitif antagonistidirler (6,9).

Kardiyak β -adrenerjik reseptörler genel olarak kontraktiletiyi kontrol eder. Beta adrenerjik reseptör antagonistleri iskemik kalp hastalığının tüm aşamalarının tedavisinde bir dönüm noktasıdır. Akut faz miyokard enfarktüsünde ve enfarktüs sonrası dönemde mortaliteyi azaltırlar (45-47).

Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörler. Bunlardan sonra atipik bir beta reseptör tipi daha bulunmuş ve β_3 adrenerjik reseptör olarak adlandırılmıştır (45,46).

β_1 reseptörünün etkileri arasında, kalsiyum kanallarının açılması ve miyokard kontraksiyon hızının ve kuvvetinin artırılması (pozitif inotropik etki), sitozolik kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içine geri alımında artış (lusitropik etki) ve sinüs nodunda pace maker akımında (pozitif kronotropik etki) ve iletim hızında (pozitif dromotropik etki) artış vardır. Klasik olarak β_1 reseptörler kalpte, β_2 reseptörler bronşiyal ve vasküler düz kasta bulunur. β_1 spesifik ajanlar bronşiyal ağaçtaki β_2 reseptörler ile etkileşmez ve pulmoner komplikasyonlardan korur. β_3 Reseptörlerin ise yağ dokusunda rolü iyi tanımlanmış olmasına rağmen kalp üzerindeki yerleri ve işlevi henüz kabul edilmemiştir. Teoriye göre bu reseptörler nitrik oksit üretimini artırarak (-) negatif inotropik etki gösterirler (45) .

Beta adrenerjik reseptörlerin vücutta efektör organlarda dağılımı ve aracılık ettikleri fonksiyonlar Tablo 2.2.1’ de gösterilmiştir (48).

Tablo 2.2. β reseptörlerin vücuttaki efektör organlardaki dağılımı ve etkileri

Organ	Tip	Fonksiyon
Kalp Miyokard Ventrikül	β_1	Kontraktilite, otomatistede ve iletim hızında artma Kontraktilite ve iletim hızında artma
Atriyum	β_1	Kalp hızında artma
Sinüs düğümü	β_1	İletim hızı ve otomatistede artma
A-V düğüm	β_1	
Damarlar Arteriyoller Venüller	β_2 β_2	Vazodilatasyon Vazodilatasyon
Bronş	β_2	Bronkodilatasyon
Jukstaglomerüler aparat	β_1, β_2	Renin salgılanması
Gastrointestinal sistem	β_2	Gevşeme (düz kasa direkt etki)
Uterus	β_2	Gevşeme
Karaciğer	β_2	Glikojenoliz, glukoneojenez
Pankreas β hücreleri	β_2	İnsülin salgılanmasında artış
Yağ dokusu	β_1, β_3	Lipoliz
Çizgili kas	β_1	Glikojenoliz
Göz	β_2	Silier kasta gevşeme

a) β Reseptör Blokajın Kardiyovasküler Etkileri

Adrenerjik stimulus miyokardın O_2 ihtiyacını arttırarak anginayı kötüleştirir. Negatif kronotropik, dromotropik ve inotropik etkiler angina pectoris tedavisinde miyokardın O_2 ihtiyacını azaltır. Bütün β blokerler anjina pektorisiste eşit olarak etkilidir ve esas olarak kalbin O_2 talebini azaltarak etki gösterirler. Diyastolik koroner kan akımını arttırarak miyokardiyal kanlanmayı da iyileştirirler. (45).

Artan β adrenerjik stimülasyon, koroner damarlarda vazodilatasyon yapar. Vasküler düz kaslarda ki sinyal sistemi cAMP oluşmasını gerektirir ancak cAMP kalpte sitozolik kalsiyumu arttırır ve paradoksik olarak vasküler düz kasta kalsiyum düzeyini azaltır, kalp daha hızlı ve kuvvetli kasılır. Koroner kan akımı da artar. Bunun tersi olarak β blokajın koroner vazokonstriktif etki göstermesi ve koroner vasküler direnci arttırması beklenirken daha uzun diyastolik dolum zamanı ve daha

düşük kalp atım hızı sayesinde miyokard perfüzyonunun daha iyi olmasını sağlar (44,48).

Monitorize hastalarda görülen iskemik atakların kalp atım hızındaki minör artışlarla başlayabildiği bildirilmiştir. Beta blokerler kalp hızını azaltarak sessiz iskeminin frekansını ve sayısını azaltmakta etkilidir (45).

Beta reseptör blokajı supraventriküler ve ventriküler aritmilere karşı etkilidirler. Atriyoventriküler düğümdeki inhibitör etki, supraventriküler taşikardi ve atriyal fibrilasyon tedavisinde özellikle önemlidir. Artmış katekolamin stimülasyonunun aritmojenik etkilerine karşı koymak için cAMP ve kalsiyuma karşı etki gösterirler (45,46).

Beta blokerler; kalp yetmezliği, anestezi, postoperatif durum, erken faz miyokard infarktüsü, egzersiz, tirotoksikoz gibi katekolaminlere artmış kardiyak sensitivite durumunda gelişebilecek aritmiler ve uzun QT sendromuna karşı da etkilidirler (45).

b) β Reseptör Blokajın Sistemik Dolaşım Üzerine Etkisi

Beta reseptör blokajının antihipertansif etkisi, norepinefrin salınımını kolaylaştıran terminal nöronlar üzerindeki β reseptörlerin inhibisyonuna, santral sinir sistemi üzerinden adrenerjik blokaja ve renin anjiotensin sisteminin azalmış aktivitesine bağlıdır. Beta blokerler ilk etapta istirahatdeki kardiyak debiyi %20 azaltarak periferik vasküler dirençte kompanzatuvar refleks artış yaparlar. Buna bağlı olarak bu tedavinin ilk 24 saatinde arteriyal basınç değişmez (45).

c) β Blokerlerin Yan Etkileri

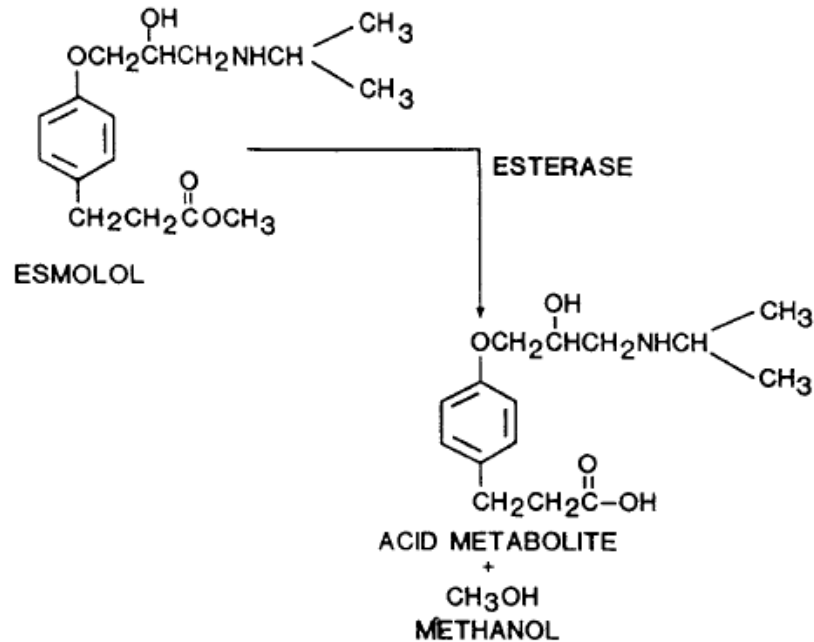
- Düz kas spazmı sonucu bronkospazm ve soğuk ekstremiteler
- Bradikardi ve kalp bloğu, aşırı (-) negatif inotropik etki
- Santral sinir sistemine penetrasyon sonucu insomnia, depresyon ve yorgunluk hissi
- Kilo alımı ve empotans

d) β Blokerlerin Mutlak Kontrendikasyonları

- Ağır bradikardi
- Yüksek dereceli kalp bloğu ve kardiyojenik şok
- Hasta sinüs sendromu
- Ağır sol ventrikül yetmezliği
- Şiddetli astım veya bronkospazm
- İstirahat iskemili periferik arter hastalığı
- Ağır depresyon

Selektif β blokerler; kronik akciğer hastalığı olanlarda, kronik olarak sigara içenlerde, insülin gerektiren diyabetes mellitusu olanlarda ve periferik damar hastalığı olanlarda tercih edilirler. Astım varlığında ise hiçbir β bloker tamamen güvenli değildir (45).

e) Ultra Kısa Etkili β Bloker Esmolol



Şekil2.2.Esmolol'ün kimyasal yapısı ve metabolitleri

Esmolol, metil 3-[4-(2-hidroksi-3-[isopropilamino] propoksi)fenil] propiyonat ($C_{16}H_{26}NO_4$), olup 331,8 kD molekül ağırlığına sahip fenoksipropanolamin çekirdeğinden oluşmaktadır. pKa değeri 9.5 olup alkolde serbestçe çözünen esmolol hidrofilik bir bileşiktir ve partiyon katsayısı (oktanol/su) pH 7.0 iken 0.42' dir (49,50).

Esmolol yapısal olarak metoprolole benzemesine rağmen farklı olan ester bağı sayesinde kardiyoselektiftir. Eritrositlerde bulunan esterazlar ile hidrolize edilerek hızla inaktive olur. Etkisinin başlaması çok hızlıdır ve etki süresi de oldukça kısadır. Esmolol iki dakikalık hızlı bir dağılım yarı ömrüne ve dokuz dakikalık eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Bu eşsiz profili sayesinde de mevcut diğer β -blokerler arasında, yoğun bakım koşullarında ve anestezi pratiğinde özellikle çok yararlıdır (46,49,51).

Uygun bir yükleme dozu ile birlikte, 50–300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda uygulanan esmololün kan düzeyleri 4–5 dk içinde kararlı duruma ulaşmaktadır. Yükleme dozu uygulanmadığında ise kararlı duruma ulaşma süresi 30 dk'dır. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından 20–30 dk içinde kontrol değerlere dönüş görülmektedir (46,49).

Esmolol hidroklorür β -blokerlere özgü tipik etkiler oluşturur; kalp hızını azaltır, sinüs siklusu süresinde uzama sağlar, sinüs düğümünün recovery süresini uzatır, normal sinüs ritmi ve atriyal pacing sırasında AH aralığında (Atriumlarla His demeti arasındaki ileti hızı) uzama ve antegrad *Wenckebach* siklus süresinde uzama sağlar (48).

Esmololün göreceli kardiyoselektivitesi kronik akciğer hastalığı ve astımı olan hastalarda da gösterilmiştir. (52,53).

Yetişkin hastalarda perioperatif hipertansiyonu veya supraventriküler taşikardiyi tedavi etmek için esmolol yaygındır. Örneğin; sol ventrikül çıkım yolu obstruksiyonu endikedir (51).

Esmolol eritrosit sitozol esterazları tarafından hızla metabolize edilerek bir asit metabolite (ASL-8123) ve metanole dönüştürülür. Bu spesifik esteraz henüz tanımlanmamıştır ancak aril esteraz olduğu sanılmaktadır. Esmololün metabolizması

ve eliminasyonu renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsızdır. Farmakokinetik profili karaciğer hastalığında değişmez ve %1–2’ inden daha azı idrarla değişmeden atılır, %71–83’ ü esterazla asit metabolite dönüşür ve idrarla atılır. Bu asit metabolitin ise esmololden 1500 kat daha az β blokaj aktivitesi vardır. Bu asit metabolit renal yolla atıldığı için renal yetmezlikte vücutta birikir. Esmololün %55’ i ve asit metabolitin %10’ u plazma proteinlerine bağlanır (49).

Esmololün endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 2.3.’ de verilmiştir.

Tablo 2.3. Esmololün endikasyon ve kontrendikasyonları

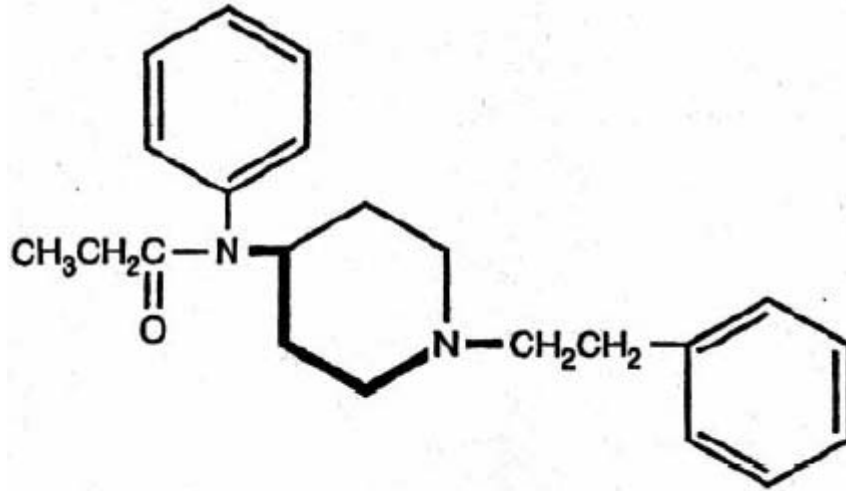
Endikasyonlar
Supraventriküler taşikardiler (Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, sinüs taşikardisi)
Peroperatif dönemde oluşan taşikardi ve hipertansiyon
Kontrendikasyonlar
Ciddi bradikardi
Birinci dereceden ileri kalp bloğu
Kardiyojenik şok
Belirgin kalp yetmezliği

Kontrollü klinik çalışmalarda esmolol kullanımı ile ilgili olarak gözlenen yan etkilerin çoğu hafif şiddette ve geçici olmuştur. Gözlenen en önemli yan etki ise hipotansiyondur (17,54). Klinik çalışmalarda esmolol ile tedavi edilen hastaların %20-50’sinde, genellikle sistolik basıncın 90 mmHg’den düşük ve/veya diyastolik basıncın 50 mmHg’den düşük olduğu hipotansiyon ile karşılaşmıştır. Bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %12’si semptomatik (esas olarak diyaferez veya baş dönmesi) olarak bulunmuştur. Hipotansiyon herhangi bir doz ile oluşabilmesine rağmen, uygulanan doza bağlı bir etki olarak değerlendirildiğinden, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$

üzerindeki dozlar önerilmez. Dozun azaltılması veya infüzyonun durdurulması hipotansiyonu genellikle 30 dakika içinde normale döndürür (17).

2-5. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivativesi olan fentanilin N (1-fentanil- 4-piperidil) propiyonaniliddir.



Şekil 2.3. Fentanilin kimyasal yapısı

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2- 4 st olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 lt/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (4,55). Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar.

Eliminasyon yarı ömrü albümin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar (56). Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer

metaboliti norfentanildir. Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1,5–2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar (57)

Teröpatik indeksi yüksektir. Morfinden 100–300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır(60,61). Etkisi 30–60 sn içinde başlar ve 30 dk sürer. Maksimum analjezik etki düzeyi 3–6 dk içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5–15 dk arasında görülür (2,4).

Kardiyovasküler sisteme etkileri; Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. R-R intervalini, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyel süresini uzatır (2,57).

Solunum sistemi üzerine etkileri: fentanil eşit dozdaki morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı ve kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır, bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (2,57,58).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ilaçtır (59).

Anestezi kullanımı amacına göre aşağıdaki gibi gruplandırmak mümkündür.

- 1) Analjezik
- 2) Analjezik-anestezi
- 3) Primer olarak anesteziiktir(56,57,58)

Fentanil düşük dozda (1-2 µgr/kg) analjezi sağlamak için, 0.5-10 µgr/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anesteziikleri ile birlikte kullanılır (61).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurulundan 19/02/2008 tarih ve 2008/78 nolu onayı ve hasta izinleri alındıktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapıldı. 20 yaş üzeri ASA I-II, 135 hasta (Grup K20-39 n =15, Grup K40-59 n=15, Grup K60+ n=15 Grup F20-39 n=15, Grup F40-59 n=15, Grup F60+ n=15, Grup E20-39 n=15, Grup E40-59 n=15 ve Grup E60+ n=15) çalışmaya alındı.

Hastalar yaşlarına göre 20-39, 40-59 ve 60 yaş üstü olarak ayrıldı. Daha sonra rastgele kontrol, fentanil ve esmolol olmak üzere dokuz gruba ayrıldı Operasyonu planlanan hastalar ile bir gün önceden görüşülerek anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve boy ve kiloları kaydedildi.

Ortalama 60-90 dakika sürecek vakalar çalışmaya dahil edildi. Gruplara dahil edilecek hastalar günlük operasyon listesinden rasgele seçildi. Hastaların çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi.

Ciddi kardiyak yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, konjenital kardiyak defekti, geçirilmiş kalp operasyonu olması; preoperatif elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus ve diğer endokrin hastalıkları, QT intervalini etkileyen ilaç kullanımı (fenotiyazinler, trisiklik antidepressanlar, β blokerler, antiaritmikler, pozitif inotropik ilaçlar), elektrokardiyografide disritmi saptanması, anjina veya kardiyak iskemi öyküsünün olması, zor entübasyon beklenen olgular, gebelik, premedikasyonda antikolinergik ajan verilmesi, işlem esnasında laringospazm ve bronkospazm gelişen olgular, işlem esnasında aritmi ve iskemi gelişen olgular, alkol kullanma öyküsü olanlar, bu yöntemi kabul etmeyenler olarak belirlendi ve serebrovasküler hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlanma kriteri bulunmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar yaşlarına göre rastgele üç gruba ayrıldı. Operasyondan sekiz saat önce aç bırakılan hastalara operasyondan bir saat önce midazolam ile premedikasyon uygulandı. Operasyon odasına alındıktan sonra tüm hastalara 18 gauge venöz kateter ile periferik venden

damar yolu açılarak, %0,9 NaCl solüsyonu 3 ml/kg/st olarak başlandı. Tüm olguların anestezi öncesi standart olarak kalp atım hızı, beş lead elektrokardiogramı (DII ve V5 derivasyonları), otomatik kafli tansiyon ölçer ile sistolik (SAB), diyastolik (DAB) ve ortalama arter basınçları (OAB) ve parmak probu ile periferik O₂ satürasyonu (SpO₂) monitorize edilerek başlangıç değerleri indüksiyon öncesi değeri olarak kaydedildi. Aynı zamanda olgulara anestezi öncesinde oniki derivasyonlu EKG monitorizasyonu uygulandı ve hasta ameliyat masasına alındığında indüksiyon öncesi değeri olarak, indüksiyon sonrası ve 60. dakikada EKG çekimleri yapıldı. Tüm EKG çekimleri Nihon Kohden Cardiofax GEM cihazı ile ve aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

İndüksiyon öncesi değerler kaydedildikten sonra kontrol grubuna anestezi indüksiyonunda; tiyopental sodyum 5–7 mg/kg, trakeal entübasyon için 0,1 mg/kg veküronyum intravenöz olarak uygulandı. Yeterli süre beklendikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Fentanil (Grup F) grubuna indüksiyonda 5-7mg/kg tiyopental sodyum ve 1 µg/kg dozunda fentanil bolus, trakeal entübasyon için 0,1 mg/kg veküronyum intravenöz olarak uygulandı. Esmolol grubunda (Grup E) indüksiyonda 5-7mg/kg tiyopental sodyum ve 1 mg/kg dozunda esmolol bolus, trakeal entübasyon için 0,1 mg/kg veküronyum intravenöz olarak uygulandı. Takiben 100 µg/kg/dk esmolol infüzyonu başlanırken kontrol grubunda (Grup K) serum fizyolojik uygulandı ve infüzyon ekstübasyon sonunda sonlandırıldı.

Anestezi idamesinde her iki gruba da 3 lt/dk %50 O₂ - 3 lt/dk %50 N₂O ile %1–2 izofluran uygulandı. ET-CO₂' nin 35–40 mmHg arasında olması sağlandı.

Tüm olguların indüksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon sonrası, 5., 10., 20., 30., 60. dakikalarda KAH ve OAB değerleri kaydedildi. EKG kayıtları indüksiyon öncesi ve sonrası(entübasyon öncesi) ve 60. dk EKG çekimleri yapıldı. Çekilen 12 derivasyonlu elektrokardiogramda QT aralığı değerlendirildi. Bu değerlendirmede Q dalgasının ilk oluşması ve T dalgasının sonu incelendi. QT aralığı oniki derivasyonda ölçüldü ve kalp atım hızına göre *Bazett's* formülü kullanılarak düzeltildi ($QTc = \sqrt{QT/RR}$). RR aralığı ise, belirgin bir R dalgası seçilerek bir sonraki sikluskdaki R dalgasına kadar olan küçük kareler sayılıp her küçük kare 0.04 sn kabul edilerek hesaplandı. QT dispersiyonu maksimum ve minimum QT intervallerinin farkına göre hesaplandı. Ortalama değerler her derivasyon için

düzgün üç atımın ortalamasıdır. T dalgasının sonu açık olmayan derivasyonlar analiz dışı bırakıldı. Tüm ölçümler ve hesaplamalar aynı kişi tarafından yapıldı.

Tüm veri analizleri SigmaStat 3.1 paket programları ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler grup sayısına bağlı olarak, One Way Anova ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre bağımsız gruplardan oluşan verilere ise Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart hata veya sapma olarak verildi.

4.BULGULAR

Hastaların aynı yaş grupları; cins, kilo, boy değerleri standart hatalarıyla birlikte Tablo 4.1’ de görülmektedir. Demografik veriler açısından aynı yaş gruplar arasında bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

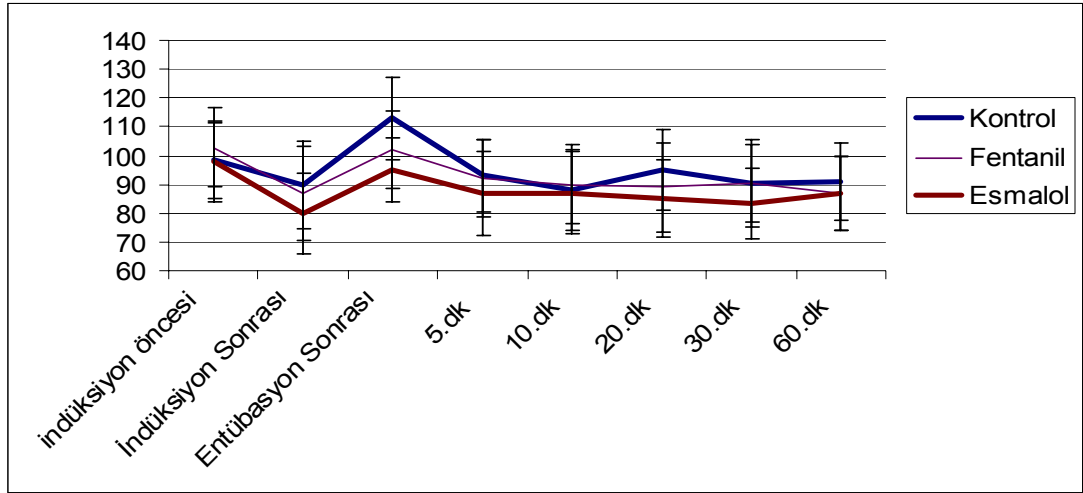
Tablo 4.1 Grupların demografik özellikleri

Gruplar	Yaş	Ağırlık	Boy	Erkek	Kadın
20-39 Grup K	30,733±6,408	70,1±18,4	167,133±2,016	7	8
20-39 Grup F	32,8 ±5,833	69,2±14,6	166,267±1,64	6	9
20-39 Grup E	30,667 ±5,876	70,8±12,3	165,6 ±1,851	7	8
40-59 Grup K	48,533 ±4,809	75,8±12,1	166,2 ±1,957	6	9
40-59 Grup F	52,533±4,627	80,2±13,2	163,867±1,854	5	10
40-59 Grup E	50,2 ±4,617	72,2±15,3	165,8 ±1,528	6	9
60+ Grup K	65,333 ±4,938	75,8±14,5	164,8 ±1,212	7	8
60+ Grup F	68,067±6,995	75,2±16,4	165,667±2,404	6	9
60+ Grup E	69,667±7,659	71,1±13,8	167,267±2,423	9	6

Tablo 4 2. Yaş gruplarına bakılmaksızın ortalama arter basıncı değerleri(mmHg)

* $p<0.001$, ‡ $p<0.01$, † $p<0.05$

oab	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	Entübasyon sonrası	5.dk	10.dk	20.dk	30.dk	60.dk
Grup K	98,5±13,4	91,2±15,2	114,5±14,2	91,3±12,3	93,7±14,2	94,1±14,2	90,5±15,1	89,1±13,3
Grup F	102,8±13,7	87,2±16,4	106,4±13,4	89,9±13,4	91±13,6	90±15,3	90,6±13,4	86,7±12,8
Grup E	97,8±13,8	79,2±14,1†	94,8±11,2†	87,3±14,5	87,4±14,2	84,2±13,3†	83,2±12,4†	83,7±12,9



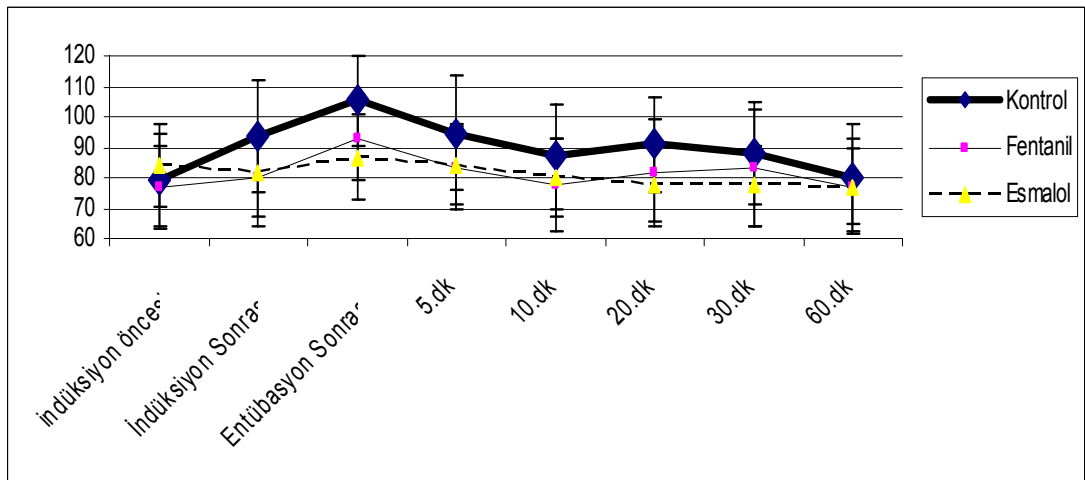
Şekil 4.1. Yaş gruplarına bakılmaksızın ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)

OAB karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi değerleri açısından gruplar arası fark yokken esmolol grubu indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 20. ve 30. dk'larda kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Fentanil ve kontrol grupları ise istatistiksel olarak benzer olarak belirlendi.

Tablo 4 .3. Yaş gruplarına bakılmaksızın kalp atım hızı

* $p < 0.001$, ‡ $p < 0.01$, † $p < 0.05$

	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	Entübasyon sonrası	5.dk	10.dk	20.dk	30.dk	60.dk
Grup K	83,5±15,5	93,4±18,4	105,3±15	94,7±19,1	87,5±17,3	90,9±15,8	88±16,6	82,9±17,3
Grup F	79,5±13,2	79,7±15,6*	93,1±13,9*	82,9±13,6*	79,8±15,2	81,6±17,8‡	82,9±19,1	80,8±15,6
Grup E	84,3±13,5	81,2±14*	86,6±14,2*†	84±13,2*	81,1±12,8	77,4±12,2*	77,4±13,1‡	77,2±12,3



Şekil 4.2 yaş gruplarına bakılmaksızın kalp atım hızı değerleri

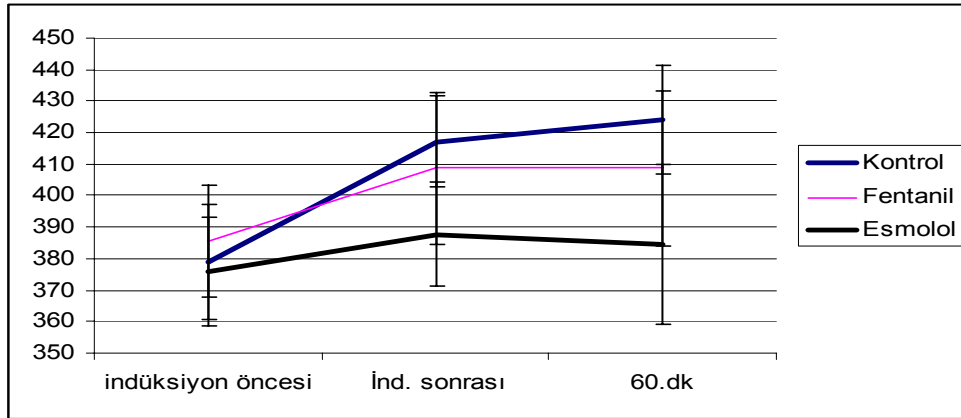
Kalp Atım Hızı değerleri karşılaştırıldığında induksiyon öncesi değerleri açısından gruplar arası fark yokken induksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 5., ve 20.dk'larda kontrol grubuna göre esmolol grubu ileri derecede düşük olarak farklı bulundu ($p<0.001$). 30. dk'da ise çok önemli derecede farklı bulundu ($p<0.01$). Entübasyon sonrası fentanil grubuna göre çok önemli derecede farklı bulundu ($p<0.01$).

Fentanil gubu ise induksiyon sonrası, entübasyon sonrası, 5. dk'larda kontrol grubuna göre ileri derecede düşük olarak farklı bulundu. ($p<0.001$). 20. dk'da ise çok önemli derecede farklı bulundu. ($p<0.01$.)

Tablo 4 .4. Yaş gruplarına bakılmaksızın QT değerleri(msn)

* $p<0.001$, ‡ $p<0.01$, † $p<0.05$

	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	60.dk
Grup K	378,8±18,2	417,2±14,4	424,2±17,1
Grup F	385,4±17,8	408,8±24,1	408,8±24,6†
Grup E	375,8±17,4	387,8±16,7†	384,5±25,6†



Şekil 4 .3. Yaş gruplarına bakılmaksızın QT değerleri(msn)

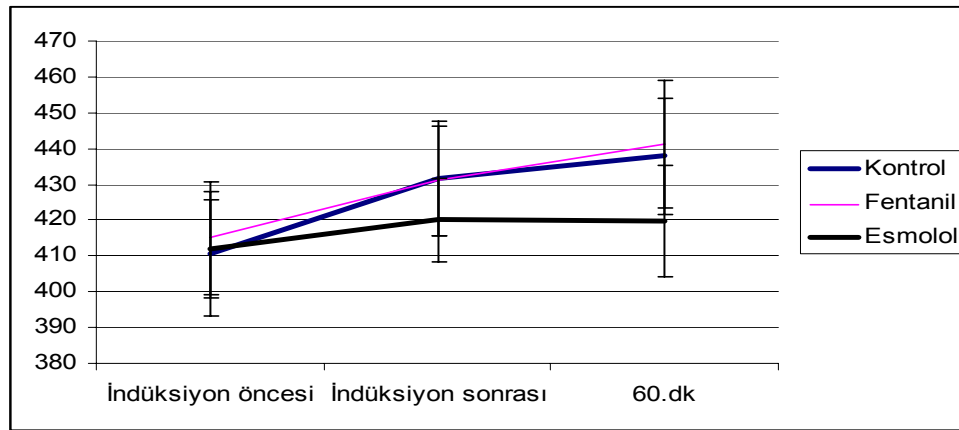
Hastaların QT değerleri karşılaştırıldığında induksiyon öncesi değerleri açısından fentanil grubu esmolol grubuna göre önemli derecede uzun olarak tespit edildi. İndüksiyon sonrası esmolol grubu fentanil ve kontrol grubuna göre önemli derecede kısa olarak tespit edildi. ($p<0.05$). 60. dk da ise esmolol ve fentanil grubu

kontrol grubuna göre önemli derecede kısa olarak bulundu ($p<0.05$) Ayrıca esmolol grubu fentanil grubuna göre önemli derecede kısa olarak tespit edildi. ($p<0.05$)

Tablo 4 .5. Yaş gruplarına bakılmaksızın QTc değerleri(msn)

* $p<0.001$, ‡ $p<0.01$, † $p<0.05$

QTc	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	60.dk
Grup K	410,5±17,4	431,5±15,9	437,8±16,4
Grup F	412,8±15,8	431,1±15,4	441,2±17,9
Grup E	411,3±13,6	417,4±11,8†	419,8±15,4*



Şekil 4 .4. Yaş gruplarına bakılmaksızın QTc değerleri(msn)

Hastaların QTc değerleri karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi değerleri açısından farklılık yoktu. İndüksiyon sonrası esmolol grubu fentanil ve kontrol grubuna göre önemli derecede kısa olarak tespit edildi. ($p<0.05$). 60. dk da ise esmolol grubu kontrol ve fentanil grubuna göre ileri derecede anlamlı kısa olarak bulundu. ($p<0.001$). Kontrol ve fentanil grupları arasında ise fark yoktu.

Tablo 4 .6. Yaş gruplarına göre ortalama arter basıncı değerleri (mmHg)

*p<0.001, ‡p<0.01, †p<0.05

OAB	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	Entübasyon sonrası	5.dk	10.dk	20.dk	30.dk	60.dk
Grup K	91,4±11,4	81,8±14,3	99,7±13,9	82,9±15,5	84,2±17,4	87,5±12,3	79,7±13,8	79,3±14,4
Grup F	93,5±7	86,2±9,9†	102,4±10,8	91,7±11,6	89,6±17,4	91,7±14,6	94,3±15,8†	91,4±12,3†
Grup E	87±9,1	71,2±8,6	89,6±6,3‡†	79,4±13,3†	82,2±17,4	77,8±12,9‡	75,8±10,8	73,7±8,4
40-59								
Grup K	97,6±11,2	89,9±14,8	120,8±15,5	97,2±17,8	91,1±15,6	93,6±14,6	96±14,5	94,6±12,3
Grup F	106,1±11,7	90±16,1	107,5±13,8†	89±†10,6	93,2±17,2	88±18,9	91,4±10,6	86,6±9,6
Grup E	105,2±14,7	81,1±7,7	97,2±14,2*	96,2±12,5	94,2±11,3	87,7±8,9	84,5±10,6	89±9,6
60								
Grup K	106,4±13,6	101,9±18,7	123±29,3	94,1±19,5	95,8±36	101,1±19,7	95,8±11,3	94±11,6
Grup F	108,8±16,1	85,8±21,2	109,5±20,5	89±23,7	90,2±18,3	90,3±20,5	86,1±12,8	82,1±9,1†
Grup E	101,4±9,9	84,4±13	97,8±10,3†	86,2±12	85,7±13,4	87,2±7,31	89,2±13,2	88,4±7,9

20-39 yaş grubunda ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında indüksiyon sonrası fentanil grubu esmolol grubundan önemli derecede yüksek bulundu. (p<0.05) Entübasyon sonrası esmolol grubu kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulunurken (p<0.05) fentanil grubuna çok önemli derecede farklı bulunmuştur.(p<0.005.). 5. ve 30. dakikada esmolol grubu fentanil grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur.(p<0.05). 20. dakikada çok önemli derecede düşük bulunmuştur. (p<0.01) 60. dakikada fentanil grubu esmolol ve kontrol gruplarından önemli derecede yüksek bulunmuştur.(p<0.05).

40-59 yaş grubundaki karşılaştırılmada entübasyon sonrası esmolol grubu kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı düşük bulunurken (p<0.001) fentanil grubu kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olarak bulunmuştur.(p<0.05)

60+ yaş grubunda entübasyon sonrası esmolol grubu kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulundu (p<0.05). 60. dakikada fentanil grubu kontrol grubundan önemli derecede düşük bulundu.(p<0.05).

Tablo 4 .7. Yaş gruplarına göre kalp atım hızı değerleri

*p<0.001, ‡p<0.01, †p<0.05

20-39

kah	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	Entübasyon sonrası	5.dk	10.dk	20.dk	30.dk	60.dk
Grup K	85,3±14	83,6±20,9	111,3±15,2	95,8±25,8	83±18,6	91,1±16,8	86,7±17	84,6±14,9
Grup F	76,2±8,2	75,7±12,9‡	95,8±13,5‡	83,8±12,7	84,2±11,7	76±13	81,4±19,3	80,2±17,7
Grup E	80,2±8,4	76,1±16,2	86,8±17,5*	86±15,4	84,4±19	82±12,2	80,4±13,5	83±12,9

40-59

Grup K	85,5±18,3	90,8±11,6	105,2±12,2	98,2±13	93,8±18,5	93,6±15,7	88,6±19	82,7±26,9
Grup F	83,8±16,6	84±19,4	96,6±12,2	86,4±13,1	76,3±7,9	83,4±23,4	90,1±15,1	86,2±14,1
Grup E	87,8±11,6	82±14,8	92,8±12,5	91,8±8,1	86,5±13	79,8±12,8	81,6±14	83,4±11,5

60+

Grup K	79,7±15,8	80,8±18,1	99,5±16	90,2±16,5	85,8±18,5	87,1±14,9	88,6±14,7	81,3±13,5
Grup F	78,6±11,2	79,4±13,6†	86,9±15,4†	78,8±14,8	78,6±12,8	85,2±15,1	77,4±9,5	76±11,3
Grup E	84,9±11,5	75,6±8,7†	80,2±9,3*	74,2±8,7†	72,4±11,1	70,6±8,8†	70,2±8,7†	65,3±5,6

20-39 yaş grubunda kalp atım hızı açısından indüksiyon sonrası fentanil grubu kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulunmuştur.(p<0.05). Entübasyon sonrası esmolol grubu kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı farklı (p<0.001) bulunurken fentanil grubu kontrol grubuna göre çok önemli derecede farklı bulunmuştur.(p<0.005). 20.dk esmolol grubu kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulundu(p<0.05).

40-59 yaş grubunda indüksiyon sonrası esmolol ve fentanil grubu kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulundu(p<0.05). Entübasyon sonrası ve 5.dkda esmolol grubu kontrol grubuna göre önemli derecede anlamlı farklı bulundu(p<0.05).

60+ yaş grubunda yapılan karşılaştırmada indüksiyon sonrası fentanil ve esmolol grupları kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur.(p<0.05). Entübasyon sonrası değerlendirmede ise esmolol grubu kontrol grubuna göre ileri derecede farklı bulunmuştur, (p<0.001) fentanil grubu kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulunmuştur.(p<0.05). 5.ve 30. dakikada esmolol grubu kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulunmuştur. (p<0.05) 20.ve 60. dakikada esmolol grubu fentanil ve kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulunmuştur.(p<0.05).

Tablo 4 .8. Yaş gruplarına göre QT değerleri

*p<0.001, ‡p<0.01, †p<0.05

20-39

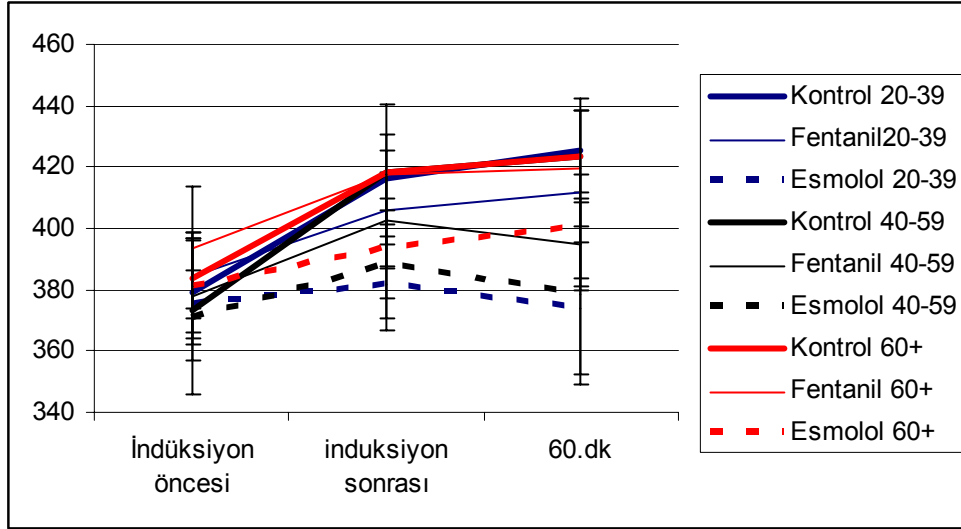
QT	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon sonrası	60.dk
Grup K	379,4±17,1	416±14,5	425,3±13,5
Grup F	384,6±13,9	406±19,2	411,8±30,9
Grup E	375,3±11	381,9±15,2†	374±21,4†

40-59

Grup K	373,4±21	418±15,2	423,6±15,1
Grup F	377,8±15,6	402,8±28,1	395±15,5†
Grup E	370,8±25,1	388,2±17,8†	378,8±29,5†

60+

Grup K	383,7±23,9	418±15,3	423,6±22,6
Grup F	393,7±20,1	417,6±23	419,6±19,1
Grup E	381,2±15,3	393,4±16,1†	400,9±16,9



Şekil 4 .5. Yaş gruplarına göre QT değerleri

20-39 yaş grubu QT mesafelerine göre karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi değerleri açısından benzer olarak bulunmuştur. İndüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası değerlerinde esmolol verilen grupta önemli dercede farklılık bulunmuştur.(p<0.05). Fentanil ve kontrol grubu birbirine benzer bulunmuştur.

40-59 yaş grubu QT mesafelerine göre karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi değerleri açısından benzer olarak bulunmuştur. İndüksiyon sonrası değerlerinde esmolol verilen grupta önemli derecede farklılık bulunmuştur.($p<0.05$). 60. dk. Verilerine göre fentanil ve esmolol grupları, kontrol grubuna göre önemli derecede anlamlı farklı bulunmuştur.($p<0.05$). İki grup birbirine benzer bulunmuştur.

60+ yaş grubu QT mesafelerine göre karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi değerleri açısından benzer olarak bulunmuştur. İndüksiyon sonrası değerlerinde esmolol verilen grupta önemli derecede farklılık bulunmuştur.($p<0.05$). Diğer karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4 .9. Yaş gruplarına göre QTc değerleri

* $p<0.001$, ‡ $p<0.01$, † $p<0.05$

20-39

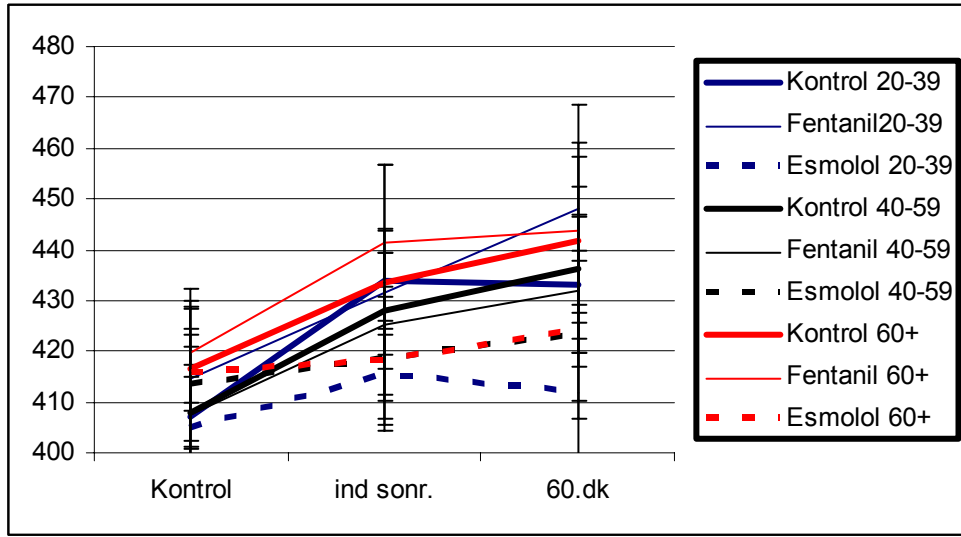
QTc	İndüksiyon öncesi	ind sonr.	60.dk
Grup K	407±21,8	433,8±10,4	433,1±13,5
Grup F	411,6±13,9	431,6±12,3	448,1±20,4†
Grup E	404,7±10,2	415,5±8,8†	412±13,7*

40-59

Grup K	407,7±13,3	427,9±11,4	436,2±16,3
Grup F	407,4±9,8	425,4±13,9	431,8±14,9
Grup E	413,4±10,9	418,7±14,2	423,4±16,6†

60+

Grup K	416,7±15,7	433,5±23,1	441,8±19,3
Grup F	419,8±10	441,4±15,2	443,8±14,7
Grup E	415,9±7,5	418,2±12,5†	424±13,7‡



Şekil 4 .6. Yaş gruplarına göre QTc değerleri

20-39 yaş grubunda indüksiyon öncesi değerleri benzer olarak bulundu. İndüksiyon sonrası esmolol grubu kontrol ve fentanil grubuna göre önemli derecede farklı bulundu.($p<0.05$). 60. dk.değerleri açısından esmolol grubu kontrol ve fentanil grubuna göre ileri derecede farklı bulundu.($p<0.001$). Fentanil grubu da kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulundu.($p<0.05$)

40-59 yaş grubu karşılaştırıldığında indüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası değerleri benzer olarak bulundu. 60. dk verilerinde ise esmolol grubu kontrol grubuna göre önemli derecede farklı bulundu.($p<0.05$)

60+ yaş grubuna göre indüksiyon öncesi değerleri benzer olmakla birlikte indüksiyon sonrası esmolol grubu fentanil grubuna göre önemli derecede farklı bulunmuştur.($p<0.05$). 60. dakika değerleri karşılaştırıldığında esmolol grubu fentanil ve kontrol grubuna göre ileri derecede farklı bulundu.($p<0.001$).

5.TARTIŞMA

Genel anestezi altındaki hastalarda kardiyovaskuler sistem, kan basıncındaki dalgalanmalar ve otonom sinir sistemindeki değişimler gibi birçok strese maruz kalır. Anestezi indüksiyonu, sıklıkla sistemik arteriyal basıncı sağlıklı bireylerde %20–30 oranında düşürür; ancak laringoskopi ve endotrakeal entübasyon işlemi sırasında kan basıncı 20–30 mmHg artar. Hipertansiyon veya diğer yapısal kalp hastalığı olanlarda ise otonom sinir sistemindeki dalgalanmalar daha belirgindir(62).

Artmış sempatik ve/veya azalmış vagal tonus artmış otomatisme ile aritmogenezisi arttırabilir(62). Anormal QT aralığı, potansiyel olarak ölümcül ventriküler taşiaritmilere ve spesifik olarak torsa de pointes'e sebep olabilir. QT aralığının uzaması; kalıtsal veya ilaçlardan, elektrolit bozukluğu gibi birçok faktörden edinilmiş olabilir(10,63). QTD ise farklı uyaranların elektrofizyolojik etkileri hakkında bize yeni bilgiler sağlayabilir(64).

QT intervalinin ölçülmesi güç bir hesaplamadır. Manuel ve otomatik ölçüm yöntemlerinin hiçbiri tam olarak doğru sonuç veren yöntemler değillerdir. Charbit ve arkadaşları (62) 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. Çalışmamızda manuel ölçüm uygulandı ve her ölçüm aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. Anamlı zorluklar T dalgasının bittiği yeri saptamakta görüldü. Örneğin; düşük amplütüdü, bifazik, çentikli T dalgası ve T-U dalga kaynaşması varlığında saptanamadı. Çalışmamızda, T dalgasıyla ilgili ölçüm zorluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İzofluran, sevofluran ve tiyopental gibi sık kullanılan anestezi ajanları QT ve QTc sürelerini uzattığı bildirilmiştir(11,34). Kullanımdaki nöromusküler bloker ajanlardan sadece süksinilkolin QTc aralığını uzatmaktadır(39). İndüksiyon ajanlarının neden olduğu sempatoadrenal hiperaktivite, ventriküler repolarizasyonu değiştirebilir ve QTc aralığında uzamaya neden olabilir(32). Çalışmamızda tüm vakalarda kullanılan ajanlardan tiopental, isofluran ve azot protoksitin QT uzamasına neden olduğu bilinmektedir. Vekuronyumun ise etkisinin olmadığı bilinmektedir(39).

Opioidlerin QT intervali üzerine etkileri ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda etkisinin olmadığı bazılarında ise sempatik desarji önleyerek QT aralığını uzatan ilaçların bu etkisini engelleyebileceği önerilmektedir. Özellikle laringoskopi ve entübasyon, kalp hızı, kan basıncı ve plazma katekolamin konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır(65). Plazma katekolamin konsantrasyonundaki artış QTc uzaması ve kardiyak aritmi ile birliktedir. Normal bireylerde katekolamin infüzyonunun QT'de uzama ile sonuçlandığı bildirilmiştir.(66). Çeşitli opioidler trakeal entübasyon sırasındaki hemodinamik cevabın önlenmesinde kullanılmıştır. Uzun QT sendromlu hastalarda fentanilin QT intervalini kısalttığı gösterilirken(67) diğer bazı çalışmalarda koroner arter hastalarında fentanil ve sufentanilin QT üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir(68,69). Çalışmamızda narkotik ajan olarak tercih edilen fentanilin indüksiyon sırasında 1 µg/kg dozunda kullanıldığında kontrol grubuna göre QT ve QTc sürelerindeki uzamayı engellemediği saptandı.

Kweon ve arkadaşları (70) trakeal entübasyon ile birlikte oluşan QT uzamasının remifentanil ile önlenebildiğini bildirmişlerdir.

Korpinen ve ark. (71) yapmış oldukları bir çalışmada ise 2 mg/kg esmololün QTc aralığının uzamasını önlediğini göstermişlerdir.

Aynı araştırmacılar propofol anestezisi sırasında esmolol 1 mg/kg bolus ve 200 µg/kg/dk infüzyon sonrası QTc aralığında benzeri bir kısalma rapor etmişlerdir (8). Esmololün bolus dozu anestezisi indüksiyonu öncesinde verilirse QTc aralığındaki uzamayı azaltmakta yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda 1mg/kg bolus ve hemen sonrasında 100 µg/kg/dk esmolol infüzyonunun hemodinamik stabilite ve QTc aralığındaki uzamayı önlemesi açısından yararlı bir tedavi olduğu kanısındayız.

Magnano ve ark.(72) 0.25 mg/kg bolus, 0.05 mg/kg esmolol infüzyonunda kalp hızındaki küçük düşüşün QT aralığındaki küçük ama çok anlamlı düşüşe sebep olduğunu belirtmişlerdir. QT aralığındaki bu azalış sadece kalp hızındaki hafif düşme varlığında beklenmeyebilir. β adrenerjik blokajın kardiyak repolarizasyon zamanını kısalttığını gösterir. Çalışmamız litaretür ile benzer olarak sonuçlanmıştır.

Endotrakeal entübasyon serum katekolamin konsantrasyonlarında artış ile karakterize olan kardiyovasküler stres yanıtlarına yol açmaktadır. Bu durum anestezisi alan tüm hastaları etkilemekle birlikte, serebrovasküler hastalar ve kardiyak iskemisi

olanlar için daha büyük risk oluşturmaktadır. Bu nedenle entübasyona bağlı sempatoadrenerjik yanıtın önlenmesi gereklidir. Hemodinamik yanıtı baskılamak için sıklıkla kullanılan ilaçlar; β blokerler, opioidler ve antiaritmiklerdir.

Adachi ve ark. nın (73). yaptıkları bir çalışmada fentanilin hemodinamik yanıtı iyi baskıladığı görülmüştür. Salihoğlu ve ark(74) ise morbid obes hastalarda fentanil, alfentanil, remifentanili karşılaştırdıkları çalışmalarında, fentanilin 1mcg/kg dozda etkili olarak kan basıncı ve kalp hızını düşürdüğünü göstermişlerdir. Myless ve ark.nın(61) yaptıkları çalışmada ise remifentanil infüzyonuna karşın fentanil kullanmışlar remifentanil grubunda derin hipotansiyon ve bradikardi görülmüştür. Fentanil grubunda bu oran daha az saptanmıştır.

Çalışmamızda ise fentanili 1 mcg/kg dozunda kullanılmıştır. Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmada ileri yaş gruplarında anlamlı düşmeler tespit edilmiştir. Genç hastalarda kontrol grubuna göre yeterli hemodinamik stabilite sağlanamamıştır.

Çalışmamızda özellikle 60+ yaş grubunda 1 μ g /kg fentanil kan basıncı ve kalp hızını anlamlı oranlarda baskılamıştır. Ancak vazopressör veya parasempatolitik bir ilaç uygulamayı gerektiren hipotansiyon ve bradikardi ile karşılaşmamıştır. Postoperatif uzamış solunum depresyonu, bulantı-kusma, kas rijiditesi ve histamin deşarjına bağlı alerjik yan etkiler görülmemiştir. Bu etkiyi ise yüksek doz opioid kullanmamaya bağladık ve bu durum Myless, Adachi ve Salihoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar (61,73,74) ile uyumlu idi.

Thomas ve ark'larının (75) yaptığı çalışmada 100 μ g ve 200 μ g esmolol dozları entübasyona bağlı gelişen hipertansiyon, kalp atım hızı, strok volüm, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyesindeki değişikliklere bakılmıştır. Sistolik arter basıncındaki artışı engelleme bakımından heriki esmolol dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlememişlerdir. Kalp atım hızını azaltmada esmolol 200 μ g grubu, esmolol 100 μ g ve plasebo grubundan daha etkili bulunmuştur. Strok volüm, kardiyak output, total periferik rezistans ve plazma norepinefrin seviyeleri arasında 3 grup arasında istatistiksel önemli bir fark bulunmamıştır.

Donald ve ark'larının (76) hemodinamik yanıtı engellemede esmolol 100 μ g, esmolol 200 μ g ve plasebo tek başlarına ve indüksiyonda düşük doz fentanil veya

orta doz fentanil ile birlikte kullanılmasının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada esmolol 100µg ve esmolol 200µg grubu arasında fark bulunmamıştır. Her iki esmolol dozunun kalp atım hızı üzerine etkili, ancak sistolik arter basıncı üzerine yeterince etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak sistolik arter basıncı üzerine etki için düşük doz opioid eklenmesi önerilmektedir. Esmolol 100 µg grubunda %21, esmolol 200µg grubunda ise %33 oranında hipotansif yan etki meydana gelmiştir. Bu yan etki farkından dolayı esmolol 100 µg kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda ise esmolol 1mg bolus ve sonrasında 100µg infüzyon uygulanmıştır. Hemodinamik yanıt

White ve ark. (77) jinekolojik laparoskopi cerrahisi planlanan 45 sağlıklı hastada en uygun intraoperatif hemodinamik stabiliteyi belirlemek açısından kontrol grubu ile esmolol (50 µg/kg iv bolus ve 5 mcg/kg/dk infüzyon) ve esmolol-nikardipin kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Her üç grupta da anestezi indüksiyonu sonrasında OAB ve KAH değerlerinin düştüğünü, trakeal entübasyon sonrasında ise esmolol grubunda OAB ve KAH değerlerinin bazal değerlere döndüğünü ve cerrahi süresince bazal değerlerin altında seyrettiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da sonuçlar White ve ark.'larının sonuçlarıyla benzer idi.

Caryl ve ark'larının (78) yaptığı çalışmada esmolol ve fentanil ayrı ayrı ve kombine kullanılmıştır. Fentanil ve esmololun birlikte kullanıldığı ve yalnız fentanilin kullanıldığı gruplarda kalp atım hızındaki yanıtlar esmololun tek başına oluşturduğu yanıtta düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma sonucunda da fentanil ile esmololun birlikte kullanımının iyi bir birleşim olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda kısa yarı ömürlü bir kardiyoselektif β bloker olan esmolol 1mg/kg dozunda kullanılmıştır. Kalp atım hızı yaş gruplarında; entübasyona yanıtta esmolol grubunda anlamlı fark vardır. Fentanil kullanılan gruplarda 1 mcg/kg dozunda yeterli stabilite görülmemiştir. Kalp hızında ise hem esmolol hem de fentanil kullanılan gruplarda anlamlı düşüşler olmuştur. Çalışmamızda da veriler paralel olarak belirlenmiştir.

Esmolol uygulama sırasında ve sonrasında derin hipotansiyon, bradikardi, bronkokonstrüksiyon vb. yan etkiler görülmemiştir. Bu yüzden reaktif hava yolu öyküsü bulunan hastalarda da kardiyoselektif olması nedeniyle güvenle

kullanılabileceği kanısındayız. Kalp hızını kan basıncına oranla daha iyi baskılaması özellikle taşikardisi ön planda olan hastalarda avantajlı gibi gözükmektedir.

Çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalarla paralel olarak esmololün kalp atım hızı üzerine daha etkili olduğu bulunmuştur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tiyopental ve izofloran ile sağlanan genel anestezi ile operasyona alınan hastalara 1 mg/kg IV yükleme dozunu takiben 100 µg/kg/dk infüzyon dozunda uygulanan esmololün;

1-Tüm yaş gruplarında kardiyak disritmi insidansını ve hemodinamik cevapları azalttığı,

2-Birçok faktörün kombine etkisine bağlı olarak gelişen QT ve QTc' deki uzamayı azalttığı,

3-Tüm yaş gruplarında entübasyona hemodinamik cevap olarak yeterli stabilite sağladığı sonucuna varıldı.

Genel anestezi alan hastaya indüksiyonda uygulanan 1µg/kg dozunda fentanilin;

1-Tüm yaş gruplarında QT ve QTc uzamasını engellemediği, kontrol grubuna göre farklı olmadığı,

2-Entübasyona ve cerrahi stres uyarana ise genç hasta gruplarında dozun yetersiz kaldığı yaşlı gruplarda ise söz konusu dozun hemodinamik cevabı engellediği sonucuna varıldı.

Hemodinamik değişikliklere bağlı aritmileri tespit etmede noninvaziv bir teknik olan QT ve QTD ölçümünün klinikte kolay ve yol gösterici bir parametre olarak kullanılabileceği, esmolol ve fentanilin hemodinami ve QT, QTc üzerine etkisinin yeni çalışmalar ile klinik anlamlılığı yönünden desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lea-Febringer Endotracheal Anesthesia Complications. Collins VJ. Editor :Principles of Anesthesia; .3 th edition, Philadelphia; 1993;Vol 1, 571-75
2. Morgan GE, Mikhail MS.: Nonvolatil Anesthetic Agents. Clinical Anaesthesiology 2 th edition Apleton& Lange, Stanford,1996;137-41
3. Stone D.J., Gal TJ.: Airway Management In: Anaesthesia. Miller RD (edt) 3rd edition. Churchill Livingstone NY 1990; Vol.2. 1265-1292
4. Kaplan J.D., Schuster D.P.: Physiologic consequences of tracheal intubation. Clinics in Chest Medicine 1991; Vol 12, No 3:425-32
5. Benunof Jonathan L, Saidman Lawrence C: Anesthesia and perioperative complications 1999 second edition Management of the Airway:Complications 1-21
6. Galen S. Wagner, M.D. Marriott' un pratik elektrokardiyografisi. 1.baskı.Lippincott Williams Wilkins; 2003.
7. Ken Grauer M.D. A practical guide to ECG interpretation.Ladig D, editor.Mosby Year Book;1992.
8. Korpinen R, Simola M, Saarnivaara L.Effect of esmolol on the heart rate, arterial pressure and electrocardiographic changes during laryngomicroscopy.Acta Anaesth Scand.1997;41:371-375.
9. Egawa H, Minami J, Fujii K, Hamaguchi S, Okuda Y, Kitajima T.QT interval and QT dispersion increase in the elderly during laparoscopic cholecystectomy: a preliminary study. Can J Anaesth.2002;49:805-809.
10. Kuenzberg E, Loekinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Puehringer F, Hoermann C. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. Eur J Anaesth.2000;17:662-4.
11. Booker P.D, Whyte S.D, Ladusans E.J. Long QT syndrome and anaesthesia Review. Br J Anaesth.2003;90:349-366.
12. Breslow MJ. The role of stress hormones in perioperative myocardial ischemia. Anesthesiol Clin.1992;30:81-100.

13. Breslow MJ, Jordan DA, Christopherson R, Rosenfeld B, Miller CF, Hanley DF, Beattie C. Epidural morphine decreases postoperative hypertension by attenuating sympathetic nervous system hyperactivity. *JAMA*.1989, 261:3577-3581
14. Esener Z: Endotrakeal entübasyon. *Klinik Anestezi*, İstanbul 1991; 177-93.
15. Derbyshire DR, Chimelewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G: Plazma catecolamine responses to tracheal intubation. *Br J Anesth*1993; 55:855-59.
16. Hagestad EL, Verrier RL. Delayed myocardial ischemia following the cessation of sympathetic stimulation. *Am Heart J*.1988, 115:45–53.
17. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesth Scand*.2001;45:1011–22.
18. Kanitz DD, Ebert TJ, Kampine JP. Intraoperative use of bolus doses of esmolol to treat tachycardia. *J Clin Anesth*.1990;2:238–42.
19. Tulunay M, Cuhruk H. Kardiovasküler Fizyoloji ve Anestezi. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editörler. *Klinik Anesteziyoloji 3. Baskı*. Ankara: Günes Kitabevi. 2004: 359-386.
20. Bozbas H, Özin B. QT ölçümünü nasıl yapalım? *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2005;3:63-68.
21. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit BA. Uzun QT sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*;2005;36:43–48
22. Funck- Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 72:17B-22B.
23. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The rest electrocardiogram in ‘‘hurst’s the heart’’Ed. Alexandreand RC Schlant. 8 th Ed, Mc Graw-Hill, Newyork, 1998: 321-356.
24. Çelik SK, Sagcan A, Çevik A, Sen M, Büket S, Yüksel M: Koroner Bypass Uygulanan Diyabetik Hastalarda Kalbin Erken Dönem Elektriksel Stabilitesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003; 11:169-173.

- 25.Korkut M, Paç A, Koşar F.Konjenital VSD' li çocuklarda QT ve QTc dispersiyon değerleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2002;9: 241–243.
- 26.Sarıbülbül O, Engin Ç. Mitral kapak cerrahisinde transseptal ve konvansiyonel yaklaşımların QT-Dispersiyonu açısından karşılaştırılması. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.2005;13:15–19.
- 27.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.
- 28.Sonel A. Kardiyoloji .4. baskı. Ankara: Semih Ofset Ltd. Sti. 2003: 131-183.
- 29.Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. Am J Cardiol 1988; 61: 83-87.
- 30.Silay E. Desfluran ve Sevofluranın QT intervali ve QT dispersiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, 2004.
- 31.Higham PD and Campbell RW. QT dispersion. Br Heart J 1994;71: 508-510.
- 32.Yildirim H, Adanir T, Atay A, Katircioglu K, Savacı S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. Eur J Anaesth.2004;21:566–70.
- 33.Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. Clin Exp Pharmacol Physiol.2000;27:753–66.
34. McConachie I, Keaveny JP, Healy TE, et al. Effect of anaesthesia on the QT interval. Br J Anaesth 1989; 63: 558–60
35. Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. Basic Res Cardiol 2001; 96: 517–27.
- 36.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.

37. 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.
38. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, et al. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 25–7.
39. 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.
40. Tanskanen PE, Kyttä 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.
41. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 853–859.
42. Annala P, Yli-Hankala A, Lindgren L. Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1993; 71: 736–7.
43. 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: 460–63.
44. 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.
45. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart. In: Opie LH, Philip A. Poole-Wilson. *Blocking Agents*. Sixth edition 2005; p: 1–32.
46. Miller RD. Miller's Anesthesia. In: Moss J, Glick D. *The Autonomic Nervous system*. Sixth edition. Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p: 617–671.
47. Goodman G. The pharmacological basis of therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, editors. Tenth ed. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonist. Hoffman BB. McGraw-Hill; 2001. p: 215–269

- 48.Kayaalp O.Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.7. baskı. Güneş Tıp Kitapevi.1994;s.1323–1350
- 49.Wiest D.Esmolol a review of its therapeutic efficacy and pharmacocinetic characteristics. Clin Pharmacokinet 1995;28:190–202.
- 50.James M, Kırshenbaum MD, Robert A, Kloner MD. Use of an ultra short acting β blocker in patients with acute myocardial ischemia. Circulation.1985;72:873–880.
- 51.Balcells J, Rodriguez M, Pujol M, Iglesias J. Successful treatment of long QT syndrome induced ventricular tachycardia with esmolol. Pediatr Cardiol.2004;25:160–162.
- 52.Sheppard D, DiStefano S, Byrd RC, Eschenbacher WL, Bell V,Steck J, Laddu A. Effects of esmolol on airway function in patients with asthma.J Clin Pharmacol.1986;26:169–74.
- 53.Gold MR, Dec GW, Cocca-Spofford D, Thompson BT. Esmolol and ventilatory function in cardiac patients with COPD.Chest. 1991;100:1215–8.
- 54.Sharma S, Mitra S, Grover VK, Kalra R. Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in treated hypertensive patients. Can J Anaesth.1996;43:778–82.
- 55.Westmoreland CL, Hoke JF, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. Anesthesiology 1993;79:893-903
- 56.Collins VJ.: İntravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. Principles of Anesthesia; 3 th edition, Lea Febirger, Philedelphia, 1993;Vol.1,Second ED 26:701-734
- 57.Erdine S: Opioid Analjezikler. Ağrı 2000. 494-509
- 58.Ratan Alexander, Robert Hill, Habib E. El-Moalem, Tong J. Gan, Remifentanil Prevents the Hemodynamic Response to Orotracheal Intubationthe Journal of Applied Research in Clinical and Experimental Therapeutics 2001,voll.

59. Michael A. Frakes RN: Rapid sequence induction medications an update. *J Emerg Nurs* 2003;29: 533-540.
60. Sear JW.: Recent advances and developments in the clinical use of iv opioids during the peroperative period. *Br J Anesth* 1998;81:38-50.
61. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, Watts J, Bain D, Silvers A, Buckland MR. Remifentanyl, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg* 2002;95:805-12.
62. 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.
63. Karagoz AH, Basgul E, Celiker V, Aypar U. The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur J Anaesth* 2005;22:171-4.
64. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic and electrophysiologic indices in humans. *Chest*.1996;109:1215-1221.
65. 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: 306-10.
66. Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H. Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization. The normative effects of epinephrine and isoproterenol in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 983-9.
67. 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.
68. 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.

69. 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.
70. Kweon TD, Nam SB, Chang CH, Kim MS, Lee SJ, Shin CS, June DB and Han DW. The effect of bolus administration of remifentanyl on QTc interval during induction of sevoflurane. *Anaesthesia* 2008; 63: 347-351.
71. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K, Sarna S. Modification of the haemodynamic responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation with alfentanil, esmolol and their combination. *Can J Anaesth.* 1995;42:298–304.
72. Magnano AR, Suleman S, Garan H, Bloomfield DM. Autonomic modulation of the U wave during phenylephrine and esmolol infusions. *J Electrocardiol* 2005;38:152-156.
73. Adachi YU, Satomoto M, Higuchi H, Watanabe K. Fentanyl attenuates the hemodynamic response to endotracheal intubation more than the response to laryngoscopy. *Anesth Analg* 2002;95:233-7.
74. Salihoglu Z, Demiroglu S, Demirkiran O, Kose Y. Comparison of effects of remifentanyl, alfentanil and fentanyl on cardiovascular responses to tracheal intubation in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:125-128.
75. Thomas JE, Joseph SB, David FS, David R, John PK. Attenuation of hemodynamic responses to rapid sequence induction and intubation in healthy patients with a single bolus of esmolol. *J Clin Anesth.* 1990;2:243-252.
76. Donald RM, Raymond JM, Wynands JE, Jeremy H. Bolus administration of esmolol for controlling the hemodynamic response to tracheal Intubation. The Canadian Multicentre Trial. *Can J Anaesth* 1991;38: 849-58.
77. White PF, Wang B, Tang J, Wender RH, Naruse R, Sloninsky A. The effect of intraoperative use of esmolol and nicardipine on recovery after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2003;97:1633–8
78. Caryl ML, Robert JW. Evaluation of Esmolol and Fentanyl in Controlling Increases in Heart Rate and Blood Pressure During Endotracheal Intubation *J Am Ass Nurs Anest.* 1991;59: 91-6.