

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

KORONER ARTER CERRAHİSİ GEÇİRECEK
OLGULARDA ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNUN QT
İNTERVALI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Doğuş AĞDANLI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Tülün ÖZTÜRK

Manisa, 2010

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında değerli öneri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Tülün ÖZTÜRK' e çok teşekkür ederim.

Dr. Doğuş AĞDANLI

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. Kalbin uyarı ve ileti sistemi	3
1. A. Kardiyak aksiyon potansiyeli	4
2. Anestezinin kardiyak fizyoloji üzerine etkileri	6
3. QT aralığı ve uzaması	8
4. Uzun QT Sendromları (UQTS)	10
4. A. Doğumsal UQTS	11
4. B. Edinsel UQTS	11
4. C. UQTS Patogenezi.....	14
4. D. UQTS Prognoz ve tedavisi.....	14
4. E. UQTS ve anestezi.....	15
5. Etomidat	19
6. Fentanil.....	22
7. Midazolam	23
8. Roküronyum	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM	27
IV. BULGULAR	30
V. TARTIŞMA	38
VI. SONUÇ.....	41
VII. ÖZET	43
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	46
IX. KAYNAKLAR	49

I. GİRİŞ

QT aralığı, miyositin aksiyon potansiyeli (AP) süresini yansıtır. Uzun QT sendromu (UQTS), kalbin iyon kanallarını kodlayan genlerin genetik mutasyonu sonucunda miyositlerin AP' nde uzama meydana gelmesidir. Uzun QT aralığı, repolarizasyonun transmural dağılımını uzatarak, reentry oluşumuna hassas pencere (vulnerabl) periyodunu meydana getirir ve kalbi disritmilere hassas kılar (1). Repolarizasyon akımındaki uzama ve gecikme miyokard ve purkinje hücrelerinde tetiklenmiş aktiviteye bağlı erken ard depolarizasyon (EAD) oluşumuna neden olur (2,3). Bu tetik mekanizmaları ile ya da ventrikül içinde ektopik depolarizasyon oluşturması ile uzun QT sendromu senkop ve ani kardiyak ölümle sonuçlanabilen aritmilere neden olur. Özellikle polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde Torsades de Pointes (TdP) ve ventriküler fibrilasyon türü ani ölümle sonuçlanan aritmiler uzun QT ile görülen aritmilerdir (2, 3,4,5,6,7).

Uzun QT sendromu, doğumsal olarak; konjenital uzun QT sendromu ya da ilaçlara bağlı ve elektrolit bozuklukları sonucunda; akkiz uzun QT sendromu şeklinde gelişir. Toplumda görülme sıklığı 1/ 1100-3000 dir. Akkiz uzun QT sendromlarının %70' i, konjenital uzun QT sendromlarının % 30' u semptom oluşmasına neden olan etken (fiziksel aktivite, ilaç alımı vb) ile karşılaşınca dek normal QTc intervaline sahiptirler (8,9,10,11,12).

Anestezik ajanlardan, sevoflurane, propofol ve midazolamın QT uzamasına yol açtığı bildirilmiştir (13,14,15,16). Kardiyovasküler olarak sorunsuz, ASA I-II, elektrolit anormallikleri veya herhangi bir ilaç alım öyküsü olmayan hasta gruplarında, anestezi indüksiyonunda midazolam ile veküronyumun ya da atraküryumun birlikte kullanımı (17), propofol ve

midazolam ile süksamentonyumun birlikte kullanımı (18) QTc süresini anlamlı olarak arttırmıştır. Ancak bu uzama normal sınırları aşmamıştır.

Roküronyum, yüksek dozları ile hızlı entübasyona izin veren orta-uzun etkili yeni bir kas gevşetici ajandır. Roküronyumun 1.2 mg.kg^{-1} hızlı entübasyon dozu, kalp cerrahisinde opioid indüksiyonu sonrasında kötüleşebilen hava yolunu hızla kontrol altına alması ve hızlı entübasyonu sağlaması nedeni ile tercih edilmektedir (21).

Roküronyumun 0.6 mg.kg^{-1} dozlarının kalp atım hızını hafif artırdığı (19) ve 0.3 mg.kg^{-1} dan 1.2 mg.kg^{-1} a dek artan dozlarının entübasyona hemodinamik yanıtlarının benzer olduğu bildirilmiştir (89). Kötü sol ventriküllü koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanacak olgularda, roküronyum, veküronyuma göre entübasyona hemodinamik yanıtı daha çok düşürdü (90). Literatürde roküronyumun herhangi bir dozunun QTc üzerine etkisini bildiren bir çalışmaya rastlanmadı.

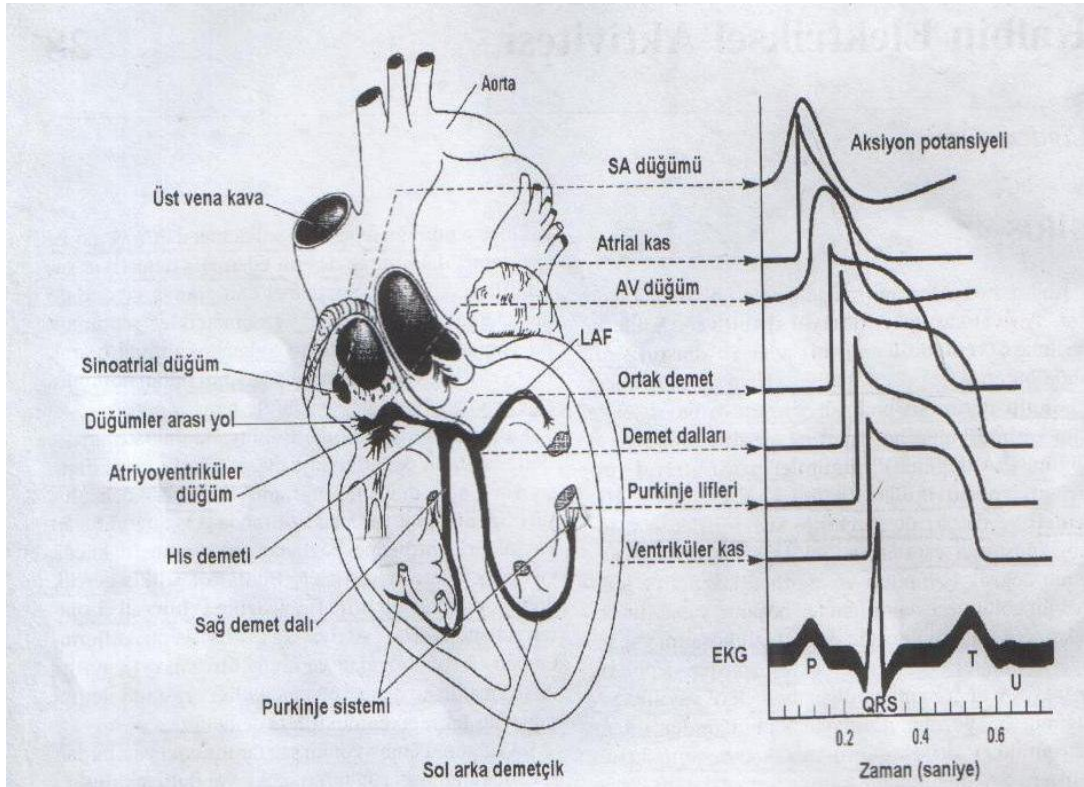
Koroner arter hastalarında, mevcut miyokard hasarının kendisi uzun QT sendromu oluşumuna neden olmaktadır. Bu grup hastalarda anestezi ajanların QTc intervalini uzatması, ciddi kardiyak aritmiler gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir (21,22,23,24). Uzun QT sendromlu iskemik kalp hastalıklı olgularda, mortalite oranları 2-5 kat artmaktadır. Anestezi uygulamalarında entübasyonun kendisinin de sempatik uyarı ile QT uzamasına yol açtığı bildirilmiştir (26,27,28).

Bu çalışmanın birincil amacı koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak hastaların anestezi indüksiyonunda, midazolam+fentanil veya hipnomidat +fentanil ile kas gevşetici ajan roküronyumun 0.6 mg.kg^{-1} ve 1.2 mg.kg^{-1} dozlarının QTc intervali üzerine etkilerini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

II. 1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi Fiziyojisi

Kalpdeki elektriksel uyarılar sinüs düğümünden doğar ve atriumlara yayılarak atriyoventriküler (AV) düğümüne ulaşır. Belirli bir gecikme ile AV düğümünden geçen uyarılar His-purkinje sistemi ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive eder. Kalp kası hücrelerindeki aksiyon potansiyeli (AP), hücre zarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile oluşur. AP karakteristik bir eğri çizer (Şekil 1) (29).



Şekil 1. Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli

II. 1. A. Kardiyak aksiyon potansiyeli

Kardiyak membrandaki hücrel iyon hareketlerine paralel olarak membran aksiyon potansiyeli 5 fazdan oluşur. Faz 0 = upstroke veya hızlı depolarizasyon, faz 1 = erken-hızlı repolarizasyon, faz 2 = plato, faz 3 = son-hızlı repolarizasyon, faz 4 = diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyeli fazıdır (**Tablo I**) (14,29,30,31).

Tablo I. Kardiyak aksiyon potansiyeli fazları

FAZ	İSİM	OLAY	HÜCRESEL İYON HAREKETİ
0	Hızlı depolarizasyon	Na ⁺ kanallarının açılması ve Na ⁺ geçirgenliğindeki ani artış ile oluşan depolarizasyon	Na ⁺ içeri
1	Erken-hızlı repolarizasyon	Na ⁺ kanallarının kapanması ve Cl ⁻ iyonlarının hücre içine girmesi ile	Cl ⁻ içeri
2	Plato	Yavaş ve uzun süreli açık kalan voltaj bağımlı Ca ⁺⁺ kanallarının aktivasyonu	Ca ⁺⁺ içeri
3	Son-hızlı repolarizasyon	Ca ⁺⁺ kanallarının kapanıp, K ⁺ 'nin iki değişik kanaldan hücre dışına çıkması	K ⁺ dışarı
4	Diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyeli	Spontan olarak depolarize olan hücrelerin içine yavaş Na ⁺ ve Ca ⁺⁺ sızması	K ⁺ dışarı Na ⁺ içeri Ca ⁺⁺ içeri

Tek bir kalp hücresinin istirahat membran potansiyeli yaklaşık -90 milivolt (mV)' dur. Stimülasyon ile meydana gelen AP' nin yayılması sonucunda kasılma olayı başlar. Depolarizasyon aniden başlar ve ani yükselme ile kendini gösterir. Depolarizasyondaki bu ani yükselişi, membran potansiyeli başlangıç değerlerine dönmeden önce bir plato dönemi izler. Memeli kalbinde depolarizasyon 2 milisaniye (ms) kadar sürerken, plato fazı ve repolarizasyon 200 ms veya daha fazla sürmektedir. Bu nedenle

repolarizasyon kasılma olayının yarısı bitmeden tamamlanamamaktadır (14,29).

Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dönemi kinetiklerine ve hücre membranında bulunma yoğunluklarına göre değişen bir çok tip K⁺ kanalı tarafından kontrol edilir. İnsan miyokardiyumunda en az 20 farklı K⁺ kanal proteini vardır. Fonksiyonlarına bağlı olarak geçici dış (IKto), gecikmiş düzeltici (IK), içte düzeltici (rektifiye edici) (IKir) ve sızıntı kanalları olarak dörde ayrılır. Gecikmiş düzeltici kanal ise ultra hızlı (IKur), hızlı (IKr) ve yavaş (IKs) olmak üzere 3 farklı alt kanalın birleşimidir. Repolarizasyonun başlangıcında en büyük katkısı IKs sağlamasına karşın, repolarizasyonun çoğuna katkıda bulunan K⁺ kanalları IKir kanallarıdır (14,32,33,34).

Ventriküler miyokardiyum; epikardiyal hücreler, endokardiyal hücreler ve orta miyokard hücreleri (M) olmak üzere en az 3 farklı elektrofizyolojik yapıda hücre tipinden oluşmaktadır. Miyokard hücreleri histolojik olarak epikardiyal ve endokardiyal hücrelere benzemesine karşın, elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak purkinje ve ventriküler hücreler arasında hibrid hücre şeklindedir. Ventrikül duvarının farklı lokalizasyonlarında M hücre yoğunluğunun ve iyon kanallarının yoğunluğunun farklı olmasından dolayı M hücrelerinin AP süresi de farklıdır. Faz-2 sırasında AP kalp içinde önemli derecede heterojenite gösterir. Orta M hücrelerindeki AP süresi, epikard ve endokard hücrelere göre daha uzundur.

QT aralığını belirleyen, miyokardiyal hücrenin AP süresidir. İyon kanallarında olan doğumsal mutasyonlar veya edinsel olarak mutasyona yol açan ajanlar IKr ve IKs' yi azaltarak veya geç Ca⁺⁺ ve Na⁺ kanallarını arttırarak intrinsik heterojeniteyi arttırır (32). Bunun sonucunda M hücrelerinin AP' nde uzama meydana gelir ve QT uzar, repolarizasyonun transmural dağılımında dramatik bir artış olur. Reentry oluşumuna hassas pencere (vulnerabl periyod) meydana gelir. Repolarizasyon akımındaki azalma ayrıca M ve purkinje hücrelerinde tetiklenmiş aktiviteye bağlı erken ard depolarizasyon (EAD) oluşumuna neden olur (2,3). Bazen aşırı bir şekilde, bazen de erken depolarizasyonu tetikleyen EAD' lar genellikle AP' nin 3.

fazındaki gecikmelerdir. Torsades de pointes (TdP) aritmiler ise EAD' ların ya tetik mekanizmaları ile ya da ventrikül içinde ektopik depolarizasyon oluşturma mekanizmaları sonucu oluşmaktadır (2,3,4,5,6,7).

Ventriküler repolarizasyonun dağılması (dispersiyonu) terimi, uyarılabilirliğin homojen olmayan bir şekilde geri kazanımı veya ventriküler repolarizasyonun heterojenitesi için kullanılan bir terimdir. Genellikle kalpten elde edilen birçok repolarizasyon ölçümü arasındaki fark olarak ifade edilir. Bu elektrofizyolojik ölçümün klinik önemi, deneysel çalışmalarda ventriküler reentry aritmilerinin miyokard repolarizasyonu dağılımının artması ile kolaylaştığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Özellikle kazanılmış veya doğumsal UQTS' larının, miyokardın transmural aksındaki repolarizasyon dağılımı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (33,35).

II. 2. ANESTEZİNİN KARDİYAK FİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Genel anestezide indüksiyon ve idamede kullanılan anestezi ve diğer ajanların hastayı kardiyak fonksiyonlar açısından olumsuz etkileyebilecek potansiyel riskleri söz konusudur. Bu amaçla kullanılan ajanlar, dolaşım yoluyla bütün organlara ulaşmaktadır. Bu sırada kardiyovasküler sistem işlevinde doğrudan veya otonom sistem aracılığı ile dolaylı olarak değişiklik oluşturmaktadırlar.

Anestezikler doğrudan miyokardı deprese edebilirler. Otonom sistem aracılığı ile kalp hızı, ritmi, miyokard kontraktilitesi ve damar tonusunu değiştirebilirler. Anestezi uygulaması sırasında solunumun yetersiz kalabilmesi sonucu gelişen hipoksi, hiperkapni ve asidoz miyokardı deprese edebilir ve aritmi insidansını arttırabilir. Anestezi uygulamasının bir komponenti olarak yapılan laringoskopi ve endotrakeal entübasyon da sempatik aktivite artışı ile taşikardi ve hipertansiyon şeklinde kardiyovasküler etkilere sebep olmaktadır.

Bütün genel anestezi dozuna bağımlı olarak miyokardı deprese ederler. Halotan ve enfluran anestezi derinliğinin artması ve hiperkapni

varlığında endojen ve eksojen katekolaminlere karşı kalbin duyarlılığını arttırarak aritmilere yol açarlar (36). Bu nedenle kardiyak hastalarda hem miyokardiyal depresif etkisi, hem de miyokardın katekolaminlere duyarlılığını artırıcı etkisi daha az olan isoflurane veya sevoflurane tercih edilmektedir. İnhalasyon anestezikleri periferik vasküler rezistansı düşürürler, özellikle isoflurane iskelet kasında vazodilatasyona yol açar.

Koroner arterlerinde daralma olan bir kişiye koroner dilatasyon sağlayan bir ilaç uygulandığında koroner kan akımının genişleyebilen damarlara yönelerek sağlam dokuya kayması sonucu koroner damarı daralmış olan iskemik bölgenin kanı çalınmaktadır. Bu olay "**koroner steal**" sendromu olarak adlandırılır. İnhalasyon anesteziklerinin de koroner damarlar üzerine direkt genişletici etkileri vardır (37). Bu yüzden koroner steal sendromuna sebep olabilirler.

Tiopental ve propofol gibi iv anestezi ajanlar, indüksiyon dozunda verildiğinde miyokardiyal depresyon ve vazodilatasyon sonucu kan basıncı ve kardiyak outputu düşürür, kalp hızını arttırırlar (19). Bu durum, kardiyak rezervi düşük olan hastalarda iyi tolere edilemez. Kardiyak depressif etkisi az olan etomidatın kardiyak hastalarda kullanımı daha güvenli iken sempatoadrenal baskılayıcı etkisi kullanımını kısıtlar. Ketamin, plazma katekolamin düzeyini arttırarak kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak outputu artırır, koroner otopregülasyonu etkilemez (38). İndüksiyon için kullanılabilen diazepam, flunitrazepam ve midazolam gibi benzodiazepinler indüksiyon dozunda hipotansiyon ve kalp hızında artmaya sebep olurlar (39). Droperidol, vazodilatasyonla venöz dönüşü ve kan basıncını düşürür (40). Morfin ve diğer sentetik narkotik ajanlar (fentanil, alfentanil, sufentanil) kardiyak fonksiyonları pek etkilemez ancak uzayan solunum depresyonlarına yol açtıkları için kullanımları kısıtlıdır (14). Bu iv anestezikler, azaltılmış dozlarda, değişik kombinasyonlarla birlikte de kullanılabilirler.

Anestezinin bu çok yönlü kardiyovasküler etkileri, anestezi ilaç kombinasyonu, hastanın aldığı antihipertansif, beta-bloker ve kalsiyum kanal

blokerleri, solunumun şekli, asit-baz dengesi ve sıvı-elektrolit dengesinden de etkilenerek daha kompleks hale gelebilir.

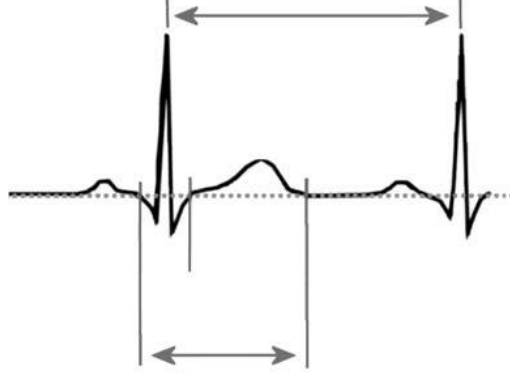
Diğer yandan cerrahinin neden olduğu ağrı, volüm kaybı ve stres, dolaşımdaki katekolaminlerin artmasına yol açar. Katekolamin artışı sonucu kardiyak output artar, su tutulması ve vital organların perfüzyonunun artması kalbin iş yükünü ve oksijen gereksinimini artırır. Normal kişide tolere edilebilen bu durum, koroner arter hastasında iskemiye, sol ventrikül bozukluğu olan kişide yetmezliğe ya da elektriksel olarak stabil olmayan bir miyokarda aritmilere yol açabilir. Ayrıca ameliyat sırasında ortaya çıkabilecek taşikardi ve hipertansiyon da miyokardın oksijen ihtiyacını arttırarak durumu kötüleştirebilir.

II. 3. QT ARALIĞI VE UZAMASI

QT aralığı, ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır. Her derivasyonda miyokardın elektriksel aktivasyonu ve istirahat toplam süresini verir. QT süresi, kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığında kısalmaya neden olurken, hızın azalması QT uzamasına yol açar. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı göz önüne alınarak hesap yapılmalıdır. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilir. Düzeltilmiş QT (corrected QT = QTc), kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60. dakika ya göre düzeltilmiş QT değeridir. Düzeltme için pek çok hesaplama formülü kullanılmaktaysa da, 1918 yılında tanımlanan Bazette formülü günümüzde en sık kullanılan hesaplama yöntemidir (14, 35). Ayrıca bazı EKG cihazlarında otomatik olarak da QTc ölçümü yapılabilmektedir (41).

Bazette Formülü

$$QTc = QT / \sqrt{RR}.$$



Şekil 2. QTc hesaplanması için QT ölçümü

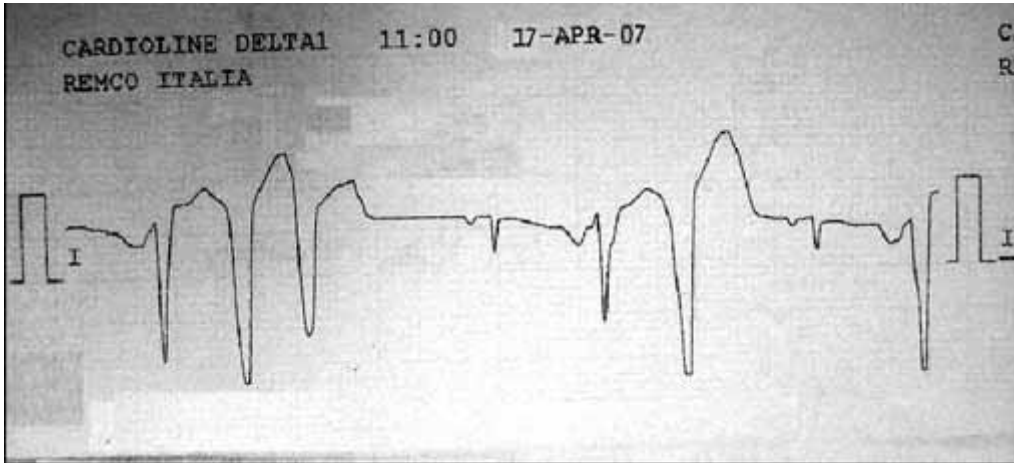
İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış uzun QT sendromlu (UQTS) hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 milisaniye (ms)'nin üstündedir. Bu değerler temel olarak alınırsa ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms'nin altındaki QTc değerleri kesinlikle normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir. Ancak genetik olarak UQTS saptanan hastaların % 12' sinde QTc değerlerinin 420-440 ms arasında olduğu da dikkate alınmalıdır (4, 7, 32).

Non kardiyolojik hastaların incelendiği çalışmalarda da QT aralığı ve QTd' nin prognostik önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında, Tip 1 DM ve Tip 2 DM'de uzamış QT aralığı ve yüksek QT dispersiyonu, otonom nöropati ve koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (46,48,49). Ayrıca diyaliz hastalarında yüksek QT dispersiyonunun kardiyak ve genel mortaliteyi artırdığı bulunmuştur (49).

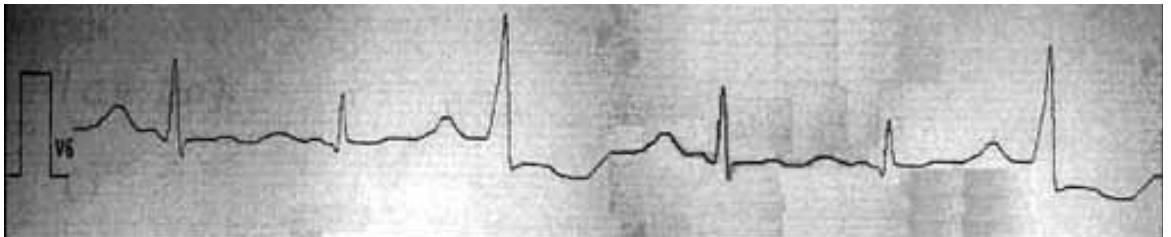
II. 4. UZUN QT SENDROMLARI (UQTS)

Uzun QT sendromu (UQTS); EKG' de anormal uzun QT aralığı ile tanımlanır. Ani kardiyak ölüm ya da senkopla sonuçlanabilen, yüksek ölüm oranına sahip, özellikle polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde TdP türü aritmilere yol açması açısından önem kazanmaktadır. İdiyopatik, iyatrojenik (ilaçlar ve metabolik bozukluklar) ya da doğumsal (herediter) nedenlerle ortaya çıkabilir (1,42,49).

QT uzaması yaştan bağımsız olarak ani ölüme neden olabilmektedir (47). Uzun QT sendromlu iskemik kalp hastalıklı olgularda mortalitenin 2-5 kat arttığı bildirilmiştir. Uzun QT sendromu yüksek ventriküler fibrilasyon riski ile birlikte. Kinidin gibi QT süresini uzatan ilaçların kullanılması aritmiye bağlı ani ölüme neden olabilmektedir (51,52,53).



Şekil 3. Uzun QTS sendromu sonrası gelişen polimorfik ventriküler taşikardi (Torsade de Pointes)



Şekil 4. Olgunun prekordial V6 da uzamış QT aralığını gösteren EKG.

UQTS 'ları başlıca doğumsal ve edinsel form olarak ikiye ayırılır.

II. 4. A. Doğumsal UQTS

Doğumsal UQTS'lerin 4 formu mevcuttur:

1. Kardio-oditori sendrom: İlk olarak 1953'de Jervell ve Lange Nielsen tarafından tanımlanmıştır. Surdokardiyak sendrom olarak da bilinmektedir. Otozomal resesif geçişlidir. Uzun QTc, doğumsal nöral sağırılık, senkop atakları ve ani kardiyak ölümle karakterizedir (1,42).
2. Romano-Ward sendromu: Romano ve ark. ile Ward tarafından tanımlanan bu form da sağırılık gibi fenotipik bir bozukluğun eşlik etmediği, otozomal dominant geçişli benzer bir sendromdur (1,42).
3. Ailesel ventriküler taşikardi: Von Bernuth ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidir. Hastalar istirahat halinde normal QT intervaline sahipken, egzersiz ile QT intervalleri uzamaktadır. QT aralığının uzaması hastadan hastaya hatta aynı hastada değişik derecelerde olabilmektedir .
4. Sporadik form: Birçok vakada aile öyküsünün olmadığı, spontan mutasyonların QT intervalinde uzamaya yol açtığı sporadik varyasyonlar bildirilmiştir. Yukarıdaki 3 tip ile benzer özellikler göstermektedir.

II. 4. B. Edinsel UQTS

Tablo II' de UQTS' na yol açan faktörler gösterilmektedir. Bu sendromun en sık görülen sebebi çeşitli ilaçların kullanılmasıdır. Tablo III' de UQTS' na yol açan başlıca ilaçlar belirtilmiştir. Edinsel UQTS nedenleri arasında ikinci sırada elektrolit bozuklukları yer almaktadır (6,42).

Tablo II. Edinsel UQTS'ye Yol Açan Faktörler (6,42)

Kardiyak bozukluklar	Miyokard iskemisi, akut kardit, akut kor pulmonale, kardiyomiyopatiler, mitral valv prolapsusu, sinüs bradikardisi, AV blok
Isı ve elektrolit bozuklukları	Hipotermi, hipopotasemi, hipokalsemi, ipomagnezemi
İlaçlar	Antiaritmikler, anestezi ajanlar , psikotropik ajanlar
Nörolojik bozukluklar	Kafa travması, SVO, nöroşirürjik işlemler, sempatik sinir sistemi uyarılması, radikal boyun diseksiyonu
Endokrin ve metabolik bozukluklar	DM, feokromasitoma, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları

Tablo III. Edinsel UQTS'ye Yol Açan İlaçlar (6,42)

Antiarritmik ilaçlar	Sınıf Ia Kinidin, prokainamid, disopramid Sınıf Ib Lidokain Sınıf II Beta blokerler Sınıf III Bretilyum, amiodaron Sınıf IV Prenylamin
Antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim sulfometaksazol, levofloksasin, amantadin, flukanazol, ketakanazol, klorakin, kinin
Antiviral ilaçlar	Foskarnet
Antineoplastikler	Tamoksifen, arsenik trioksit
Antimigren ilaçlar	Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan
Antihipertansifler	İsradipin, mikardipin
Antihistaminikler	Terfenadin, astemizol
Antidepresanlar	Desipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, sertralin
Nöroleptikler	Klorpromazin, haloperidol, droperidol, timozid, risperidon
Kolinerjikler	Sisaprid
Diğer ilaçlar	Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreatid, amrinon, milrinon

II. 4. C. UQTS Patogenezi

Uzun QT sendromunda temel bozukluk tam olarak bilinmemektedir. Pek çok doğumsal ve edinsel faktörün QT aralığının uzamasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Hem doğumsal hem de edinsel formların her ikisinde de kardiyomyozit membranındaki iyon kanallarının fonksiyonlarında bozukluk gösterilmiştir. İyon kanallarındaki disfonksiyon, doğumsal UQTS' de kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı gelişirken, edinsel formda ilaçların bu kanalları bloke etmesine bağlı olarak gelişmektedir (1,42).

Bir diğer görüş, otonom sinir sistemindeki dengesizliğe bağlı olarak kalpteki asimetric adrenerjik stimulusun QT intervalinde uzamaya yol açmasıdır. UQTS' si olduğu bilinen hastalarda gelişen senkop ataklarının sempatik aktiviteyi artıran olaylar neticesinde olması da bu görüşü desteklemektedir. Sempatik tonustaki bu dengesizlik sonucunda ventriküllerin repolarizasyonu uzamakta, bu da QT interval uzamasına neden olmakta ve kalbi disritmilere hassas kılmaktadır (1).

II. 4. D. UQTS' nun Prognoz ve Tedavisi

UQTS erken yaşlardaki ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Tanı konar konmaz tedaviye başlanması önemi büyüktür. Tedavi görmeyen hastalarda prognoz kötü olup, mortalite oranı % 71' e kadar çıkmakta, tedavi gören hastalarda ise bu oran % 6'lara düşmektedir (30). Perioperatif dönemde oluşabilecek aritmilere bağlı mortalite göz önüne alınarak, UQTS'lu olgulara preoperatif dönemde uygun tedavi planlanmalıdır.

Tedavide temel prensip altta yatan primer sebebin ortadan kaldırılmasıdır. Öncelikle aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Aritmi gözlenen hastalarda doğumsal UQTS' nda olduğu gibi tedavi planı uygulanmaktadır. Preoperatif dönemde kardiyak hastalığı olanlar diabetes mellituslu hastalar, antiaritmik veya psikotropik ilaçlar gibi QT' yi uzatma potansiyeline sahip ilaç alan hastalar ve elektrolit bozukluğu bilinen hastalar,

edinsel UQTS adayı olarak kabul edilmeli ve EKG' de QTc değerlendirilmelidir (1,42,47).

II. 4. E. Anestezi ve UQTS

Edinsel UQTS nedenleri arasında ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Günümüzde pek çok ilacın QT intervalini uzattığı bilinmektedir ve giderek QT intervalini uzattığı raporlanan ilaç sayısı artmaktadır (49). Klinik anestezi pratiğinde kullanmakta olduğumuz anestezi ajanlarının pek çoğu QT intervalini etkilemektedir. QT intervalinin anormal uzun olduğu hastalarda propofol, fentanil ve roküronyum ile genel anestezi uygulaması altında hayatı tehdit eden aritmiler ve ani ölümlerle karşılaşıldığı bildirilmiştir (8, 9, 10, 11, 12). Bu nedenle özellikle son yıllarda anestezi ajanlarının QT intervaline etkilerini araştıran birçok araştırma yapılmıştır (53,54,55,56,57). Fakat birkaç ilaç birlikte verildiğinden dolayı bu çalışmalardan kesin sonuçlar çıkarmak zor olmuştur. Dahası sağlıklı kişilerde QT intervalinde uzama oluşturan bazı ilaçların UQTS' lu hastalarda farklı etkilere sahip olduğu da bir gerçektir.

Volatil Anestezi Ajanlarının QT üzerine etkileri

Volatil ajanların QT üzerine olan etkileri çoğunlukla UQTS olan hastalarda araştırılmıştır. UQTS hastalarda tamamen güvenli olduğu bilinen hiç inhalasyon ajanı yoktur. Subtipi bilinmeyen UQTS' lu hastalarda, perioperatif β -blokajı ile bu inhalasyon ajanlarının tümü ile olaysız anestezi rapor edilmiştir. Bu konuda ilk çalışmalar miyokardı katekolaminlere karşı hassaslaştırarak proaritmojenik etkili olduğu bilinen halotan ile yapılmış ve çalışmaların çoğunda halotanın QT ve QTc' yi uzattığı gösterilmiştir. Michaloudis ve ark. (58) ile Gürkan ve ark. (61) premedikasyon yapılan ve yapılmayan çocuklarda isoflurane ile halotanın QT ve QTc üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmaların sonucunda halotanın QT' yi kısalttığını ileri sürmüşlerdir. Halotan repolarizasyonun transmural dispersiyonunu artırır ve mümkün olduğunca UQTS hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Sevoflurane, isoflurane, enfluran ve desfluranın QT intervalini uzattığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (57,58). Güler ve ark. (60) halotan ve sevofluranı karşılaştırdıkları çalışmalarında ise her iki ajanın da QT intervalini etkilemediğini ancak, QT dispersiyonunu uzattıklarını göstermişlerdir. Karagöz ve ark (53) ise halotan, isoflurane ve sevofluranın QTc'yi uzatmadığını ileri sürmüşlerdir. Günümüzde inhalasyon yolu ile anestezide kullanılan halotan, sevoflurane, isoflurane ve desfluranın QT'yi uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Fakat bu kanıya varmak için çalışma sayısı artırılmalıdır (14).

Intravenöz İndüksiyon Ajanlarının QT üzerine etkileri

Tiyopentalin premedike edilmiş sağlıklı erişkin ve çocuklarda QTc'yi uzattığı gösterilmiştir. Sodyum pentobarbital genelde QT intervalini uzatması nedeniyle aksiyon potansiyel süresini uzatmaktadır ancak miyokard hücrelerine göre endo ve epikardiyal hücrelerde aksiyon potansiyel sürelerinde relatif olarak daha büyük bir uzama olduğundan repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltır (51). Tiyopental ile anestezi indüksiyonunun QT intervalini uzattığını belirten yayınların yanı sıra uzatmadığını savunanlar da mevcuttur. Kies ve ark. (61) yaptıkları bir çalışmada tiyopentalin normal kişilerde QT aralığını uzattığını, ancak repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltarak TdP' in spontan gelişimini önlediğini ileri sürmüşlerdir. McConachie ve ark. (MI) indüksiyonda tiyopental ve propofol'ü kıyasladıkları çalışmalarında her iki ajanın da QT intervalini uzattığını, ancak uzamanın tiyopental kullanılanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (62). Propofol, sağlıklı premedike edilmiş erişkin ve çocuklarda QT intervalini uzatabilir. Ancak QTc intervali üzerinde hiç etkisi bulunamamıştır. Sınırlı klinik deneyimler propofolün UQTS' lu hastalarda özellikle anestezi idamesinde kullanışlı bir ajan olduğunu destekler yöndedir (63). Kleinsasser ve ark. (54) sevofluranın yol açtığı QTc interval uzamasının propofole geçilmesinden 15 dakika sonra bazal QTc değerine geri döndüğünü belirtmişlerdir. Bir diğer yayında sevoflurane QT ve QTc intervalini

anlamli olarak uzatirken, propofol QT intervalini kisaltmis ve QTc' yi etkilememistir (15). Midazolamin tek basina saglikli eriskinlerde QTc uzerine hic etkisi yoktur ve midazolam da UQTS' lu hastalarda guvenli bir ajan olarak gorunmektedir (14). Diğer benzodizepinlerin etkisi bilinmiyor. Methoheksital saglikli eriskinlerde QTc'yi uzatir . Fakat cocuklarda atropin premedikasyonuna karşın uzatmadığı gözlenmiştir (6). İntravenöz anestezi ajanlarla ilgili yapılan çalışmalarda, hipnomidatin QT intervali uzerine belirgin etkisi bulunmamıştır (12). Ketaminin QT intervali uzerine etkisi bildirilmemiştir. Ancak semptomimetik özelliklerinden dolayı mümkün olduğunca kaçınılması gerektiği belirtilmiş (14) ve fareler uzerinde yapılan bir çalışmada QT intervalini uzattığı gösterilmiştir (12). Opioidlerin QT intervali uzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Ancak etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (14). Yüksek doz narkotik anesteziklerin QTc intervalinde uzama yaptığı bilinmektedir. Sufentanil, fentanil ve opioidlerin köpeklerde QTc' yi belirgin uzattığını gösteren laboratuvar çalışmaları mevcuttur (64). Yüksek dozda kullanılan narkotikler UQTS olan hastalarda additif etkiye yol açmaları nedeniyle yan etkilere neden olabilirler (65). Kısa etkili opioid olan remifentanilin ise intraoperatif QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya yol açmadığı, ancak postoperatif QT intervalinde uzama yaptığı belirtilmiştir (66).

Anestezi ve cerrahi altındaki hastalarda gelişebilecek aritmi riskini azaltmak için, anestezi yönteminde amaç sempatik aktivite artışını azaltmak ve QT' yi uzatan faktörlerden kaçınmak olmalıdır. Sen ve ark. (67) şiddetli preeklampatik hastalarda spinal anestezi sonrası QTc' de uzama saptamışlar, ancak spinal anestezi uygulamasından 5 dk sonra QT ve QTc' nin normal sınırlara döndüğünü ve bunun sempatik blokaj ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Nöromusküler Blokerler ve QT üzerine etkileri

Bu ajanların klinik olgularda izole etkilerinin çalışılması imkansızdır. Güvenilir ajanı tespit etmek şimdiye kadar yayınlanmış çalışmalara göre imkansızdır. Otonom sinir sistemini (OSS) daha az etkilemesi nedeniyle UQTS olan hastalarda veküronyum kullanımı daha güvenli bulunmuştur (14).

Veküronyum sempatik stimülasyona yol açmaması nedeniyle QTc intervalinde uzamaya yol açmamakta hatta kısaltmaktadır. Yaygın kullanılan kas gevsetici ajanlar arasında sadece süksilinkolinin QTc' yi uzattığı sanılır . Süksinilkolin ve panküronyum ile yapılan çalışmalarda, UQTS olan hastalarda bu iki ajanın kullanımı ile ilgili olumsuz vakalar ve hatta ventriküler fibrilasyona (VF) yol açtığı bildirilmiştir (12). Süksinilkolinin parasempatik ve sempatik gangliyonları stimüle etmesine bağlı kardiyak innervasyon bozukluğu sonucu QT intervalini uzattığı ileri sürülmüştür (64). Atraküryum ve cisatraküryum ile ilgili deneyim yokluğuna rağmen yan etkilerinin az olması nedeni ile cisatraküryum daha cazip görünmektedir (14).

Antikolinesterazlar ve Antikolinergik ajanların QT üzerine etkileri

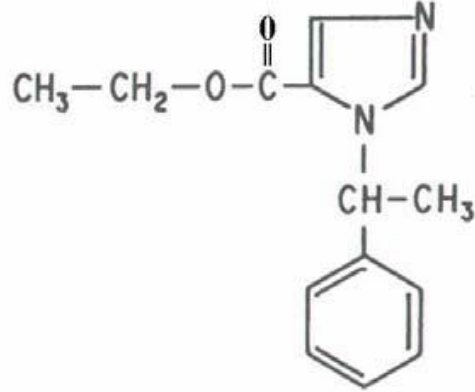
Sağlıklı bireylerde atropin ve glikopirolatin QT intervalini uzattıkları bildirilmiştir.

Atropin verilmesinin UQTS' lu bir hastada anestezi uygulaması sırasında TdP' yi presipite ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle atropin verilmesinin aritmi insidansını arttırdığı bildirilmiştir (68).

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada; QT, QTc ve QTd değerlerinde uzamaya neden olan ilaçlar arasında anestezi pratiğinde kullanılan birçok ilacın yer alması nedeniyle anestezi öncesi hastanın QT, QTc ve QTd' i uzatan diğer nedenler açısından dikkatli değerlendirilmesinin ve anestezi sırasında EKG monitörizasyonunun önemi büyüktür. Anestezi uygulaması sırasında pozitif basınçlı ventilasyon esnasında valsalva manevrasından, QT'yi uzattığından dolayı yüksek inspiratuar basınçlardan ve

inspirasyon/ekspirasyon oranını arttırmaktan kaçınılmalıdır. Hipotermi ve masif kan transfüzyonu da QT' yi uzatabilir.

II. 5. ETOMİDATE



Şekil 5. Etomidatın kimyasal formülü

(R)-(+)-[1-(metilbenzil)-imidazol-5-karboksilat] Kapalı formülü:
C₁₄H₁₆N₂O₂

Etomidat sadece intravenöz yolla kullanılabilen bir genel anestezi ajandır.

Karboksile bir imidazoldür (sadece dekstro izomeri anestezi aktivite gösterir). Etomidatın yapısı diğer anesteziğe benzemez, fakat fizyolojik pH da midazolam gibi (midazolam da bir imidazol çekirdeği içerir) intramoleküler düzeyde bir 'yeniden düzenlenme' geçirmesi, yağda çözünürlüğü artmış kapalı bir halka yapısına dönüşmesi ile sonuçlanır. İmidazol halkası asit ortamda suda çözünürlüğünü fizyolojik pH' da yağda çözünürlüğünü sağlar (69).

Propylen glikolde eritilmiş solüsyonun enjeksiyonunun ağırlı olmasından dolayı, önceden lidokain verilmesi önerilir, etomidat lipuro soya yağında eritilmiş olup bu sakıncası giderilmiştir. Etki başlangıcı çok hızlıdır, plazma konsantrasyonunun uyanmayı sağlayacak düzeylere düşüşünden

yeniden dağılım sorumludur. Hepatik mikrozomal enzimler ve plazma esterazları, etomidatı hızla inaktif metabolitlere hidrolize ederler, son ürünler idrar ile atılır.

Etomidatın standart indüksiyon dozu (0.2-0.4 mg/kg iv) anestezinin hızla başlamasını (talamokortikal yollar üzerindeki inhibitör ve eksitator etkinin dengesinde bir değişim oluşmasına bağlı olarak gelişen miyoklonik hareketler sık görülür) ve derlenmenin süratle gerçekleşmesini sağlar (Karaciğerde kapsamlı ester hidrolizi ile suda çözünen inaktif metabolitler oluşması) (70).

Etomidat retiküler aktive edici sistemi deprese eder, GABA' nın inhibitör etkilerini taklit eder. Ekstrapiramidal motor aktiviteyi kontrol eden sinir sistemi bölümlerine disinhibitör etkilere sahip olabilir. Bu disinhibitör etki miyoklonus insidansının %30-60' ından sorumludur. Miyoklonus sıklığı kullanılan premedikasyona ve opioid uygulama zamanına bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. Etomidat lipuro uygulaması öncesi 0.1 mg fentanil kullanılan hastalarda miyoklonus sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (%8) (69, 71).

Etomidat adrenal korteksi geçici olarak inhibe eder. Bu inhibisyon hem plazma kortizol düzeylerinde hem de plazma aldosteron konsantrasyonlarında geçici bir düşüşe neden olmaktadır. Plazma kortizol düzeyindeki düşüş 11-β-hidroksilaz enzimi aktivitesindeki geçici inhibisyon ile açıklanır. Aldosteron düzeylerindeki supresyon daha belirgindir ve 24 saat sonra hala belirgin düzeylerde dir. Bununla birlikte aldosteron konsantrasyonlarındaki düşme, aldosteron prekürsörü olan 11-dezoksikortikosteron, aldosterondaki düşmeyi en azından kısmen kompanse edebidiğinden, klinik olarak anlamlı görünmemektedir(69).

Etomidat oda sıcaklığında beyaz, ince kristalli, kokusuz, suda çözünmeyen bir toz oluşturur. Erime noktası 66–69°C arasındadır. Etomidat lipuro steril su içinde yağ emülsiyonudur. Yağda çözünen etomidat soya fasülyesi yağı, orta zincirli trigliseridler, gliserol, yumurta lesitini ve sodyum oleattan oluşan bir emülsiyon içinde çözülmüştür. Bu emülsiyonun

ozmolalitesi 390 mOsm/l, pH:6.0-8.5 aralığındadır. Özgül yoğunluğu 20°C de 0.989' dur. Viskozitesi 25°C'de 2.36 mPa.s' dir. Etomidat lipuronun enerji içeriği 45 kJ' dür (~10kcal) (69).

Etomidat 25°C' yi geçmeyen sıcaklıkta saklanmalıdır. Emülsiyon hiçbir koşulda dondurulmamalıdır. Raf ömrü 2 yıldır. Etomidatın ratlarda 3 hafta (en yüksek doz 5 mg/kg) ve köpeklerde 2 hafta (en yüksek doz 1.5 mg/kg) boyunca hergün kullanımından sonra EKG, kan basıncı, hematolojik incelemeler, idrar tahlili ve organ histopatolojisi bakımından ilaca bağlı hiçbir yan etki bulunmamıştır. Ratlarda ve tavşanlarda organogenez sırasında günde sırayla 5 ve 4.5 mg/kg/gün kadar dozlarda verildiğinde, etomidat teratojenik veya embriyojenik etkileri göstermemiştir (69). İntravenöz uygulamadan sonra etomidat lipuro çok hızlı etki eder ve redistribüsyon ve parçalanma nedeni ile hipnotik etki süresi kısadır. Etomidatın toplam görünür dağılım hacmi aşırı derecede geniş olup 4.6 ± 2.2 L/dakikadır ve dokular tarafından alınımı belirgindir. Etomidatın yaklaşık % 76.5' i plazma proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanma oranı böbrek fonksiyon bozuklukları ve kronik karaciğer hasarında azalır. Fentanil etomidatın eliminasyonunu yavaşlatır. Plazma düzeyini artırır, indüksiyondaki miyokloniyi önler (69).

Kardiyovasküler sisteme etkisi minimaldir. Miyokardiyal kontraktilite ve kalp debisi genellikle değişmez. Aort ve mitral kapak hastalarında ortalama arter basıncında çok az bir düşüş olur. Koroner arter hastalarında koroner kan akımı % 50 azalır, ancak O₂ tüketimi de azaldığı için sunum ile tüketim arasındaki denge bozulmaz. Etomidat solunumu barbitürat ve benzodiazepinler kadar etkilemez. Kısa bir apne döneminden sonra hiperventilasyona neden olur. CO₂' e yanıtı hafif baskılar. Opioid verilmemişse apne olmaz. İndüksiyonda hıçkırık ve öksürüğe neden olur. Beyindeki metabolizma, intrakranial basıncı (İKB) ve kan akımını tiyopental kadar azaltır. Santral sinir sisteminin O₂ tüketimini % 45 oranında düşürür. Kardiyovasküler etkisinin minimal olması nedeniyle serebral perfüzyon azalmaz. Status epileptikusun sonlandırılmasında etkin bir antikonvülzan olmasına karşın etomidat ayın zamanda, nöbet odağının saptanmasına

yönelik tetkikler sırasında EEG'de nöbet aktivitesine ait kanıtlar oluşmasına da yol açabilir. Etomidat, somatosensoriyal uyarılmış potansiyellerin amplitüdünü anlamlı boyutta artırır ve sinyal kalitesinin zayıf olduğu durumlarda somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin yorumlanmasını kolaylaştırmak amacıyla kullanılabilir (69,71).

İndüksiyon dozu, kortizon ve aldosteron salınımını geçici olarak inhibe eder ki bu etki 24 saatten kısa sürer (tek doz, 11- β -hidroksilazı 5-8 saat süreyle inhibe eder). Uzun süreli infüzyonu adrenokortikal supresyon yapar ve kritik durumdaki hastalarda mortaliteyi artırır. Bu etkinin mekanizması kortizol ve aldosteron yapımından sorumlu 11- β -hidroksilaz enzimini inhibe etmesidir. Histamin salınımına ve malign hipertermiye neden olmaz. Adrenokortikal sentez fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi, artmış intrakraniyal basıncın uzun süreli sağaltımı için kullanımına sınırlama getirir .

Postoperatif bulantı ve kusma barbitürlara oranla daha sık izlenir fakat antiemetik ilaçlarla önlenir. Göz içi basıncını % 30-60 oranında azaltır. Sedatif, hipnotiktir. Analjezi sağlamaksızın hipnoz oluşturur. Psödokolinesterazı inhibe eder (71).

II. 6. MİDAZOLAM

Kimyasal yapısı, bir benzen halkası ve yedi üyeli bir diazepin halkası içeren bir benzodiazepindir. Midazolamdaki imidazol halkası, düşük pH daki suda çözünürlüğe yardımcıdır. Fizyolojik pH da imidazol halkası kapanarak yağda çözünürlüğünde artışa neden olur. Reseptör ile bağlanması klorid iyonlarının membranda iletimini arttıran GABA reseptör bağlanmasını kolaylaştırır. Bu da membran polarizasyonunda normal nöronal fonksiyonu inhibe eden bir değişikliğe yol açar.

Sedasyon sağlamak için veya genel anestezi indüksiyonunda oral, intramusküler ve intravenöz yollarla uygulanır. Proteine yüksek oranda bağlanır (%90-98). Yeniden dağılım oldukça hızlıdır ve uyanmadan sorumludur. Geniş bir dağılım hacmi ve yüksek hepatik ekstraksiyon oranına

sahip olduğundan eliminasyon yarı ömrü en kısa olan benzodiazepindir (2 saat). Biyotransformasyonun metabolitleri idrarla atılır. Renal yetmezlik, bir konjuge metabolitin (alfa-hidroksimidazolam) birikimine bağlı olarak , midazolam alan hastalarda uzayan sedasyona neden olabilir.

İndüksiyon dozlarında dahi minimal kardiyovasküler depresan etki gösterir. Arter kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler direnç genellikle düşüş gösterirken, kalp hızı bazen artar. Midazolam ile sedasyon esnasında kalp hızında meydana gelen değişiklikler vagal tonus azalışını düşündürür (ilaçla indüklenen vagolizis).

CO₂' ye ventilatuar yanıtı deprese eder. Küçük intravenöz dozları bile solunum arresti ile sonlanabilir. Doz-cevap eğrisinin dik olması, yavaş etki başlangıcı ve yüksek potensi doz aşımı ve apneyi önlemek amacıyla midazolamın dikkatli titrasyonunu gerektirir.

Beyin oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı azaltır. Anterograd amnezi oluşturur. Direk analjezik özelliği yoktur.

II. 7. FENTANİL

Santral sinir sisteminin her yerinde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere bağlanan bir opioiddir. Dört tip opioid reseptörü bilinmektedir: mu (μ -1, μ -2), kapa (k), delta (δ) ve sigma (σ). Opioid-reseptör aktivasyonu, eksitator nörotransmitterlerden (ör.asetilkolin, substans P), nosiseptif nöronlardan presinaptik salınım ve postsinaptik cevabı inhibe eder. Fentanilin yağdaki çözünürlüğü yüksektir, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresine sahiptir. Önemli miktarı akciğerde tutulur (ilk geçiş tutulumu) ve daha sonra sistemik dolaşıma diffüze olur.

Düşük dozlarının etkileri yeniden dağılım ile sonlanırken, yüksek dozların yeterince düşük plazma seviyelerine inmesi biyotransformasyona bağlıdır.

Biyotransformasyonu öncelikle karaciğerdedir. Son intravenöz dozu takiben, fentanil plazma düzeyinde 4 saate kadar geç bir sekonder pik oluşur

ve enterohepatik yeniden dolaşım veya sekestre ilacın mobilize olmasıyla açıklanabilir. Opioidler bir miktar sedasyon sağlamakla birlikte asıl etkileri analjezi sağlamaktır. Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Yüksek dozlarda fentanil vagus-aracılıklı bradikardiye neden olabilir. Arteriyel kan basıncında bradikardi, venodilatasyon ve azalmış sempatik reflekslerin sonucu olarak çoğunlukla ve bazen vazopressör desteği gereken düşüş olur.

Diğer anestezi ilaçlarla (nitroz oksit, benzodiazepinler, barbitüratlar, volatil ajanlar) kombinasyonu belirgin miyokard depresyonu ile sonuçlanabilir. Apne eşiği yükselir ve hipoksemik güdü azalır. Yeterli ventilasyonu önleyebilecek şiddette göğüs duvarı rijiditesine yol açabilir. Serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımı ve intrakranial basıncı, barbitüratlar ve benzodiazepinler kadar olmamakla birlikte azaltırlar.

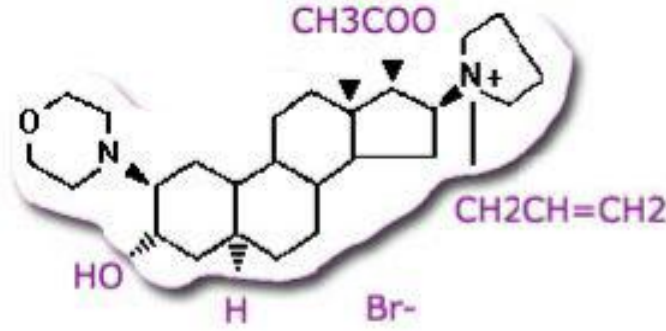
Yüksek dozlarda fentanil nadiren nöbet aktivitesine yol açabilir. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin stimülasyonu yüksek bulantı–kusma insidansından sorumludur. Tekrarlanan kullanım ile ilişkili en önemli problem fiziksel bağımlılıktır.

Hastada bilinç kaybı oluşması için çok yüksek dozda verilmesi gerekir. Dozdan bağımsız amnezi oluşturmaz. Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatır. Oddi sfinkterinin kontraksiyonu sonucu biliyer kolik oluşabilir.

II. 8. ROKÜRONYUM

Roküronyum orta etkili monokuarternal yapıda aminosteroidal nondepolarizan nöromüsküler bloker ajandır. Potensi veküronyum'un 6-8 de biri kadardır. Roküronyum bir tane 2 beta morfolino grubu, 3 alfa hidroksi grubu içerir ve 16 pirrolidino fonksiyonunu 16–N Alil grubuna bağlı olarak gösterir. Roküronyumun kimyasal formülü 1-(17 beta(asetiloksi)–3a-hidroksil 2 beta-(4- moronil)-5a andostan–16 beta-yl)-1-(2- propenyl) prolidinum

bromid' dir. Moleküler formülü C₃₂H₅₃BrN₂O₂ dir (71,72,73,74,75). Şekilde roküronyum bromürün moleküler yapısı görülmektedir (71).



Şekil 6. Roküronyumun kimyasal formülü.

Roküronyumun etkisi iskelet kasında nikotinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonizmasıyla oluşur. Sadece kavşak sonrası değil kavşak öncesi nikotinik reseptörleri de etkiler, etkisi antikolinesteraz ilaçlarla reverse edilebilir (72,74,76). Plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır ve plazma düzeyleri üç kompartman modeline uyar. Hızlı dağılım zamanı 1-2 dakikadır ve yavaş dağılım zamanı 14-18 dakikadır (72,74,75).

Roküronyum karaciğerde metabolize olarak safra ile, ayrıca % 10 kadarı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, büyük oranda proteine bağlanmaya ve hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon etki başlama süresini değiştirmemekte, ancak etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte % 30 olduğu saptanmıştır, etki süresi böbrek yetmezliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri "17-deasetil-roküronyum" ve "16 N deasetil-roküronyum" nadiren insanlarda plazmada tespit edilmiştir, ancak bunlar farmakolojik olarak aktif değildir (71,72,74,76,77,78).

Stabil solüsyon halinde 50 ve 100 mg'lık ampüller içinde bulunur. ED₉₅ dozu 0.3-0.4 mg kg⁻¹'dir. Dozu artırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0.6mg.kg⁻¹ eriskinlerde 0.6-1mg/kg⁻¹ dozda 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul

edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen roküronyum' un birikici özelliği yoktur (71,74,76,79). Klinik kullanım dozlarında kardiyovasküler yan etkileri belirgin değildir, 1.2 mg/kg⁻¹ dozlarda da kardiyovasküler yan etkiler gözlenmemekle birlikte hafif vagolitik etkisinden dolayı kalp atım hızında artışa neden olduğu bildirilmektedir. Histamin salınımına neden olan güvenlik marjı çok yüksektir, 1.2 mg/kg⁻¹ dozlarda bile belirgin bir histamin salınımına neden olmaz. İntraoküler ve intrakraniyal basınç üzerine anlamlı bir etkisi yoktur (71, 72, 74, 76, 79). 0.6 mg/kg dozunda uygulanan roküronyum yaşlı hastalarda etki başlangıç süresini değiştirmezken; etki süresini belirgin olarak arttırır. Plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir düşme görülür, eliminasyon yarı ömrü genç hastalara oranla artar. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda azalmış total vücut sıvısı ve karaciğer kitlesindeki azalmadan kaynaklanan farmakokinetik etkilere bağlıdır (71,74,75,76 , 80).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 0057 Sayılı Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, 04.2010 – 12.2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde prospektif olarak uygulandı. Elektif koroner arter revaskülarizasyon operasyonu geçirecek, yaşları 40-75 arası, AHA (American Heart Association) Kalp Yetmezliği sınıflamasına göre yapısal kalp hastalığı ve kalp yetmezliği semptomları olmayan (evre A) ve yapısal kalp hastalığı olan ancak kalp yetmezliği semptomları olmayan (evre B), EURO skoru 1-2 (düşük) veya 3-5 (orta) 44 olgu çalışmaya dahil edildi.

Kendisinde veya ailesinde konjenital veya akkiz uzun QT sendromu tanısı olan veya şüpheli klinik öyküsü olan, klinik ve laboratuvar sonuçlar ile ciddi karaciğer, böbrek yetmezliği ve nöromusküler hastalık tanısı konmuş, preoperatif değerlendirmede zor entübasyon belirtileri gösteren (mallampati ≥ 3 , servikal anatomik değişiklikler), hemodinamik açıdan instabil, cerrahi öncesi entübe edilmiş olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Anestezi indüksiyonu sırasında hemodinamik stabilitenin bozularak resüsitasyon gerektirmesi çalışmadan çıkarılma kriteri olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen olgular, bir gece önce oral 5 mg diazepam ile premedike edildi. Operasyon öncesinde uygulanacak yöntem hakkında bilgi verilip yazılı onamları alındı.

Hastalar operasyon odasına alındıklarında kalp atım graflerinin sürekli kaydedilmesi amacı ile, 7 yollu HOLTER cihazı (DM Software,NV,USA) elektrodları göğüs ön yüzüne yerleştirilerek sürekli kayıt başlatıldı. Kayıt entübasyon sonrası 5. dakikada sonlandırıldı.

Operasyon odasına alınan olgulara 18–20 gauge intraketle her iki koldan birer adet damar yolu açıldı ve 10-15 ml/kg/saat olacak şekilde

Isolyte S infüzyonu başlandı. 2mg.kg⁻¹ IV midazolam uygulandı. Hastaların elektrokardiyografi, pulse oksijen saturasyonu (SpO₂), invaziv kan basıncı ve kas gevşemesi monitörize edildi. Anestezi indüksiyonundan sonra vena jugularis interna aracılığı ile santral venöz kateter yerleştirildi.

Anestezi indüksiyonu öncesinde olgular kura yöntemi ile dört gruptan birine dahil edildiler. Çalışma grupları Tablo 4 de kısaca özetlendi. Hipnotik amaçla Grup I ve Grup II de midazolam 0.07- 0.1 mg.kg⁻¹ dozda, Grup III ve Grup IV de etomidat 0.2 mg.kg⁻¹ dozda intravenöz yolla titre edilerek uygulandı. Tüm gruplarda fentanil 4 µg.kg⁻¹ dozda intavenöz verildi. Kirpik refleksinin kaybı ile yeterli hipnotik etki sağlandığı kabul edildi. Kas gevşemesi amacı ile roküronyum Grup I ve Grup III de 0.6 mg.kg⁻¹ dozda ve Grup II ile Grup IV de ise 1.2 mg.kg⁻¹ dozda uygulandı.

Tablo 4. Çalışma gruplarının özeti.

Gruplar	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)
İlaçlar	Midazolam Fentanil Roküronyum 0.6 mg.kg ⁻¹ .IV	Midazolam Fentanil Roküronyum 1.2 mg.kg ⁻¹ .IV	Hipnomidat Fentanil Roküronyum 0.6 mg.kg ⁻¹ .IV	Hipnomidat Fentanil Roküronyum 1.2 mg.kg ⁻¹ .IV

Kas gevşemesi monitörizasyonu, TOF-Guarda ®SX (Organon Teknika) akselerasyon monitörü ile yapıldı. $TOF \leq \%5$; uygun entübasyon zamanı olarak kabul edildi. Kas gevşetici ajanın verilmesi ile $TOF \leq \%5$ olması için geçen zaman entübasyon süresi olarak kaydedildi. Entübasyon sonrası entübasyon kalitesi iyi, orta, kötü olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

Kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB) verileri; başlangıçta indüksiyon öncesi (T0), indüksiyon sonrası (indüksiyon ilaçları verildikten kirpik refleksi kaybolana dek (T1), kas gevşetici sonrası (kas gevşetici ajan verildikten $TOF \leq \%5$ olana dek) (T2), laringoskopi ve entübasyon sonrası 2.dk (T3) ve entübasyon sonrası 5.dk da (T4) kaydedildi.

Aynı zaman dilimleri, Holter cihazı üzerinde işaretleme düğmesine (EVENT) basılarak sürekli kayıt üzerinde işaretlendi.

Holter kayıtları, çalışmanın sonlandırılması sonrasında çalışma gruplarına kör bir uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. Kayıt üzerinde işaretlenmiş her bir zaman dilimi aralıklarında, 1 dakikalık süreler içinde rastgele seçilen 2 RR aralığı ve QT süreleri ortalaması kayıt edildi. QTc hesaplaması Bazette formülü ile yapıldı. 440 ms üzeri uzun QTc olarak değerlendirildi. Ortaya çıkan aritmiler tanımlandı ve kaydedildi.

İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 15.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde sunuldu. Hastaların demografik verileri Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. Farklı ilaç dozlarının QTc intervali süresine etkileri Wilcoxon test ile değerlendirildi.. Non – parametrik değerler Ki- kare testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Bu çalışmanın test istatistiğinin kestirim gücü analizinde, her gruptaki ortalama olgu sayıları, başlangıç ve T3 zamanlarında ölçülen QTc ortalamaları arasındaki farkın $p=0,05$ anlamlılık düzeyinde olduğu ve kullanılan test istatistiği (Wilcoxon testi) göz önüne alınarak kestirim gücü 0.83 olarak hesaplandı.

IV. BULGULAR

Olguların karakteristik özellikleri Tablo 5 de verilmiştir. Gruplar içinde ve gruplar arasında olguların yaş, cinsiyet, entübasyon kalitesi, ejeksiyon fraksiyonu ve kullandıkları ilaçlar benzerdi ($p > 0.05$). Tüketilen ortalama midazolam dozları Grup I ve Grup II de, tüketilen ortalama etomidat dozları Grup III ve Grup IV de benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 5). Grup I ve Grup III de entübasyon süreleri benzerdi (sırası ile 112.5 ± 12.6 dk ve 100.5 ± 18.5 dk), Grup II ile Grup IV de de entübasyon süreleri benzerdi (97.7 ± 13.3 dk, 82.8 ± 14.0 dk), ($p > 0.05$). Entübasyon süreleri, Grup II ' de Grup I' e göre, Grup IVde Grup III' e göre anlamlı olarak kısa idi (sırası ile $p:0.02$, $p:0.04$) .

Tablo 5 . Grupların karakteristik özellikleri

Demografik Veriler	Grup I (n:15)	Grup II (n:15)	Grup III (n:7)	Grup IV (n:7)
Yaş (yıl)	63.4±11.1	60.5±9.4	60.2±8.9	59.2±6.7
Cinsiyet K/E (Olgu sayısı)	1/ 14	6/ 9	3/4	2/5
EF %	54.6±5.4	56.3±7.8	52.8±72.6	52.1±2.6
Euroskore	5.1±1.1	5.1±1.1	4.4±0.5	5.2±0.7
Mevcut hastalık(n)				
DM	3	2	1	3
HT	6	8	6	2
Hiperlipidemi	2	2	0	1
KOAH	3	1	0	1
İlaç kullanımı(n)				
β bloker	4	7	2	0
ACE inh.	2	3	0	1
Ca kanal blk.	1	0	0	0
AT2	1	1	0	0
Diüretik	0	0	3	1
Entübasyon kalitesi (iyi/orta)	14 / 1	14 / 1	7/0	7/0
Tüketilenmidazolam dozu(mg)	5.1±1.1	4.5±1.2		
Tüketilen ortalama hipnomidat (mg)			17.4±2.9	16.5±4.5
Tüketilen ortalama fentanil (mg)	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.04	0.3±0.1
Tüketilen ortalama roküronyum (mg)	45.3±9.7	90.3±6.6	45.0±4.0	93.5±8.5
Entübasyon süresi (dakika)	112.5±12.6	97.7±13.3	100.5±18.5	82.8±14.0

Grupların, çalışma periodlarındaki ortalama kalp atım hızı değışiklikleri **Tablo 6** da verilmiştir. Ortalama kalp atım hızı, bütün gruplarda indüksiyon sonrasında başlangıca göre anlamlı azaldı($p<0.018$). Entübasyon sonrasında ise tüm gruplarda indüksiyon sonrası döneme göre anlamlı olarak arttı ($p<0.05$), ancak bu artış başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Tüm periyodlarda gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 6. Hasta gruplarının KAH (vuru/dk) değerlerinin karşılaştırılması

	T0	T1	T2	T3	T4
Grup I (n: 15)	75.0±15.8	68.6±11.7#	67.7±11.2#	73.3±14.5*	72.0±13.2
Grup II (n: 15)	76.7±15.1	72.2±13.2#	72.6±18.4#	76.9±14.9*	69.2±15.8
Grup III (n: 7)	74.1±7.4	71.7±5.6#	68.5±6.7#	84.1±13.8*	73.2±9.5
Grup IV (n: 7)	83.0±8.2	77.4±5.9#	74.1±11.8#	79.1±10.0*	75.2±11.9

#: $p<0.05$ Bazal değer ile grup içi karşılaştırma.

*: $p<0.05$ T3 de T2 ye göre grup içi karşılaştırma.

Grupların çalışma periodlarındaki ortalama QTc değerleri, grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları **Tablo 7** de verildi. Tüm gruplarda, ortalama QTc değerleri başlangıca göre karşılaştırıldığında, indüksiyon ajanları sonrası, kas gevşetici ajan sonrası ve entübasyon sonrası 5. dakikadaki periodlarda benzerdi ($p>0.05$). Tüm gruplarda, yalnızca entübasyon sonrası 2. dakikada ortalama QTc değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı ($p:0.010$) (**Tablo 7**). Gruplar arası karşılaştırmada ise, çalışma periodlarındaki ortalama QTc değerleri tüm çalışma periyodlarında benzerdi ($p>0.05$) (**Tablo 7**).

Tablo 7. Ortalama QTc sürelerinin (milisaniye) karşılaştırılması.

	TO (ms)	T1 (ms)	T2 (ms)	T3 (ms)	T4 (ms)
Grup I (n:15)	426.9±25.7	428.4±58.5	434.3±25.4	447.9±28.3#	434.5±23.1
Grup II (n:15)	432.0±35.5	430.4±44.3	426.2±42.4	466.1±37.8#	451.1±44.9
Grup III (n:7)	437.8±76.5	444.4±18.9	434.4±27.9	486.8±30.8#	458.4±45.1
Grup IV (n:7)	422.0±33.4	423.0±27.2	421.7±19.6	472.1±31.9#	426.4±23.3

$p<0.05$ Bazal değer ile grup içi karşılaştırmada istatistiksel anlamlı.

Grupların çalışma periodlarındaki ortalama arter basınçları, grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları **Tablo 8** de verildi. Ortalama arter basıncı, bütün gruplarda indüksiyon sonrasında ve kas gevşetici sonrasında başlangıca göre anlamlı azaldı ($p < 0.05$). Entübasyon sonrasında ise, ortalama arter basıncı, tüm gruplarda kas gevşetici sonrası döneme göre anlamlı olarak arttı ($p < 0.05$) ancak bu artış başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Tüm periyotlarda gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8. Grupların ortalama arter basınçlarının grup içi ve gruplar arası karşılaştırılması

	T0	T1	T2	T3	T4
Grup 1	90.9±10.5	82.4±12.4#	72.9±9.7#	84.3±11.6*	75.3±13.0
Grup 2	98.2±14.9	94.4±15.1#	81.4±19.4#	88.4±17.0*	73.6±12.1
Grup 3	92.0±9.9	83.5±8.7#	82.6±9.8#	91.8±11.6*	85.2±9.0
Grup 4	96.7±15.6	92.5±16.5#	78.6±14.7#	85.8±10.0*	78.0±9.2

$p < 0.05$ Bazal değer ile grup içi karşılaştırmada istatistiksel anlamlı.

* $p < 0.05$ T3 de T2 ye göre grup içi karşılaştırma.

Gruplarda gözlenen aritmi türleri **Tablo 9** da gösterilmiştir.

Tablo 9. Gruplarda gözlenen aritmilerin toplu gösterimi.

	Grup 1 (n:15)	Grup 2 (n:15)	Grup 3 (n:7)	Grup 4 (n:7)
AF (n)	0	0	0	0
VF(n)	0	0	0	0
VEV(n)	4	2	0	0
PAK(n)	0	2	0	0
Nonsustained VT(n)	1	0	0	0
Sinoatriyel blok (n)	0	1	0	0
Toplam	5	5	0	0

AF: Atriyel fibrilasyon, VF: Ventriküler fibrilasyon, VEV: Ventriküler erken vuru, PAV: Prematüre atriyel erken vuru, SAB: Sinoatriyel blok, VT: ventriküler taşikardi

Gruplarda gözlenen aritmilerin tipleri ve çalışma periyodunda görülme aralıkları **tablo 10** ve **tablo 11** de verildi. Grup I (% 33, n:5), %) ile Grup II de (% 33, n:5) ve Grup III (% 0, n:0) ile Grup IV (% 0, n:0) arasında aritmilerin görülme sıklığı benzerdi ($p>0.05$). Grup I ile Grup III de ve Grup II ile Grup IV arasında aritmilerin görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup II de 2 olguda başlangıçta prematüre atriyel kontraksiyon mevcut idi. Bu aritmi, çalışma aralığı boyunca devam etti.

Grup I' de 2 olguda, entübasyon sonrası 2. dakikada ST depresyonu gözlemlendi. Diğer geri kalan aritmilerin tümü (n:8, %80' i) laringoskopi sırasında ve entübasyondan sonra 2. dakikada ortaya çıktı ve devam etti. Grup I de 1 olguda non-sustain ventriküler taşikardi (sürekli olmayan, 3 veya daha fazla birbirini takip eden ventriküler erken atımın 30 saniyeden kısa sürede spontan olarak sonlanması) gelişti.

Entübasyon sonrası uzun QTc ye sahip olguların sayısı 32 (%72.7) idi. Bu olguların 3 tanesinde (% 7.1' inde) aritmi gözlemlendi. Entübasyon sonrası uzun QTc görülmeyen 12 (%27.3) olgudan 7 tanesinde (% 58.3) aritmi görüldü. Aritmi ile uzun QTc arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0.426)

Aritmiler, çalışma aralığında hemodinamik kötüleşmeye neden olmadı ve tedavi gerektirmedi.

Tablo 10. Grup I' de (n:15) gözlenen aritmi türleri ve olgu sayısı .

	T0	T1	T2	T3	T4
VEV (n)				4	4
Nonsustained VT(n)				1	1
ST depresyonu (n)				2	2

Tablo 11. Grup II' de (n:15) gözlenen aritmi türleri ve olgu sayısı.

	T0	T1	T2	T3	T4
VEV(n)				2	2
PAK(n)	2	2	2	2	2
SA blok(n)				1	1

Olguların başlangıçta beta bloker kullanma oranı, Grup I de % 26.7(n:4), Grup II de % 46.7(n:7), Grup III de % 28.6 (n:2) ,Grup IV de % 28.6 (n:2) idi. Başlangıçta, beta bloker kullanan olgularda QTc intervali, kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı kısa idi (sırası ile 413.2±26.6 ms, 436.4±43.3 ms) (p:0.04). İndüksiyon ilaçları ve kas gevşetici ajan verildikten sonra da (T1 ve T2 de) beta bloker kullanan olgularda QTc intervali istatistiksel olarak anlamlı kısa kalmaya devam etti (sırası ile 419.3±27.5 ms; 419.4±32.7 ms ve sırasıyla 435.0±49.0 ms; 433.8±30.5 ms) (p:0.034, p:0.046). Entübasyon sonrası ise, QTc intervali beta bloker kullanan ve kullanmayanlarda her iki grupta da benzer olarak uzun idi. (sırası ile, 461.4±36.8 ms, 465.3±34.0 ms) (p:0.90).

Çalışma boyunca çalışmadan çıkarılan olgu olmadı.

V. TARTIŞMA

Bu çalışmada, koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak koroner arter hastalarında indüksiyon amacı ile, etomidat veya midazolam ile birlikte roküronyumun iki farklı dozunun; 0.6 mg.kg⁻¹ ve 1.2 mg.kg⁻¹ kullanılması, başlangıca göre ve gruplarda bir diğerine göre, QTc intervalini anlamlı olarak değiştirmedir. Ay ve arkadaşları, benzer olarak , koroner arter hastalığı olan olgularda etomidatın QTc intervalini başlangıca göre anlamlı uzatmadığını bildirmişlerdir (88).Lischke ve ark. da koroner arter hastalarında fentanil ve veküronyum sonrası QTc intervalinin belirgin uzadığını, etomidat veya midazolamın eklenmesi sonrasında ise uzamanın daha az olduğunu bildirmişlerdir (23). Michaloudis ve ark. benzer olarak, midazolam indüksiyonu sonrası veküronyum, atraküryum (17) ya da suxamethonium (18) verilmesinin QT intervalini değiştirmedini bildirmişlerdir.

Roküronyumun hızlı entübasyon dozu (1.2 mg.kg⁻¹), kalp cerrahisinde opioid indüksiyonu sonrasında kötüleşebilen havayolunu hızla kontrol altına alması ve hızlı entübasyon sağlaması amacı ile tercih edilmektedir(21). Bu çalışmada, roküronyumun 1.2 mg.kg⁻¹ dozu, kardiyak cerrahi geçirecek koroner arter olgularında hem hızlı entübasyona olanak sağladı ve hem de midazolam+fentanil veya etomidat+fentanil indüksiyonu ile, QTc intervalinde ek bir değişikliğe neden olmadı, hemodinamik değişiklik yaratmadı. Literatürde roküronyumun, hipnomidat veya midazolam ile QTc intervalini araştıran çalışmaya rastlanmadı.

Kardiyak cerrahi hastalarında mevcut miyokard hasarının kendisinin uzun QT' ye neden olabilmektedir. Rutin uygulamalarda kullanılan indüksiyon ajanlarının QT uzamasını daha da artırması morbidite ve mortalite açısından önem kazanmaktadır (21,22,23). Bu çalışmada da koroner arter

revaskularizasyonu uygulanacak çalışma olgularının %41 inde (n:18) QTc intervali uzun idi.

Entübasyonun kendisinin, midazolam, etomidat ve roküronyumdan bağımsız olarak QTc intervalini uzattığını saptadık. Benzer olarak, Michaloudis ve ark. (18) ile Ay ve ark (88) da entübasyonun kendisinin QTc ortalama değerlerini uzattığını bildirmişlerdir. Lindgren L. ve ark. da, entübasyonun, kalp atım hızını, kan basıncını ve katekolamin düzeylerini artırarak QTc intervalini uzattığını ve U dalgalarını genişlettiğini bildirmişlerdir (87). Tersine Lischke ve ark. ise orotrakeal entübasyonun QTc intervalinde belirgin kısaltmaya neden olduğunu göstermişlerdir (23).

Kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı, bütün gruplarda indüksiyon sonrasında azalırken entübasyon sonrasında başlangıç değerlerini aşmadı. Michaloudis ve ark. da, midazolam indüksiyonu ile uygulanan veküronyum ve atraküryumun (17) entübasyon sonrası kalp atım hızı ve ortalama arter basıncını anlamlı arttırdığını bildirmişlerdir. Anestezi indüksiyonu sırasındaki kalp atım hızı ve ortalama arter basıncındaki düşme, ajanların adrenoempatik stimülasyonu baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada roküronyumun hem 0.6mg.kg^{-1} hem de 1.2mg.kg^{-1} dozları, her iki indüksiyon ajanı ile de, çalışma periodu boyunca hemodinamik verilerinde farklılık göstermedi. Benzer olarak, roküronyumun artan dozları (0.3mg.kg^{-1} ve 1.2mg.kg^{-1} arasında) propofol anestezisi ile birlikte uygulandığında da, entübasyona kalp atım hızı ve ortalama arter basıncı yanıtları değişmemiştir(89). Kötü sol ventriküllü koroner arter bypass greft cerrahisi uygulanacak olgularda, roküronyumun ve veküronyumun entübasyona hemodinamik yanıtları karşılaştırılmış ve roküronyumlu grubun yanıtları istatistiksel anlamlı olmadan daha düşük bulunmuştur (90).

Bu çalışmada entübasyon sonrası QTc intervalinde uzama gözlenen 32 olgunun(%72.7) 3' ünde (%7.1) aritmi gözlemlendi. Geri kalan 7 aritmi olgusunda, entübasyon sonrası uzun QTc saptanmadı. Aritmi ile uzun QTc arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0.426). Aritmilerin tümü laringoskopi ve entübasyon sonrası gözlemlendi. Larigoskopi ve entübasyon,

adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolamin salınımına neden olarak kalp atım hızını ve sistemik arteriyel basıncı arttırmakta ve aritmilere neden olmaktadır (25). Uzun QTc intervali olan olgularda gelişen aritmilerin 2'si ventriküler erken vuru (Grup 1), 1 tanesi sinoatriyel blok idi (Grup 2). Grup I de 2 olguda, entübasyon sonrası 2. dakikada ST depresyonu gözlemlendi. Bu olgularda QTc uzun değil idi.

Etomidate+fentanil+roküronyum gruplarında aritmi gözlenmedi. Bu durum bu gruplardaki olgu sayılarının yeterli olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

QTc intervali, beta bloker kullanan hastalarda, beta bloker kullanmayan hastalara göre, başlangıçta ve indüksiyon sonrasında, anlamlı olarak daha kısaydı (sırası ile 413.2 ± 26.6 ms; 419.4 ± 32.7 ve 436.4 ± 43.3 ms 433.8 ± 30.5 ms) (p:0.04, p:0.046). Benzer olarak Korpinen R. ve ark. kısa etkili beta bloker olan esmolol'ün, indüksiyonda tiyopental, alfentanil ve suxamethoniumu takiben gözlenen QTc intervali uzamasını önlediğini bildirmişlerdir (24). Erdil ve ark. da, koroner arter hastası olgularda esmololün, QTc intervalini, hipnomidat, fentanil, veküronyum ile indüksiyon sonrası belirgin olarak kısalttığını bildirmişlerdir (26). Bu çalışmada, entübasyon sonrasında ise hem beta bloker kullanan hastalarda hem de kullanmayanlarda, QTc intervali uzun kaldı. Beta bloker kullanımı, trakeal entübasyonun QTc intervalini uzatmasına engel olamadı. Benzer olarak Korpinen R. ve ark, Erdil ve arkadaşları da esmololün trakeal entübasyonu izleyen QTc intervalindeki belirgin uzamaya engel olmadığını bildirmişlerdir (24,26).

Fentanil, bu çalışmada tüm çalışma gruplarında ortak kullanılan ajandı. Fentanilin ASA 1-2 olgularında entübasyondan hemen sonra gelişen QTc uzamasını engellediği bildirilmiştir (91,92). Koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak bizim çalışma olgularımızda fentanil entübasyon sonrası Qtc uzamasını engellemedi.

VI.SONUÇLAR

Bu çalışmada koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak hastaların anestezi indüksiyonunda hem midazolam+fentanil hem de hipnomidat +fentanil anestezisinin kas gevşetici olarak roküronyumun 0.6 mg.kg⁻¹ veya 1.2 mg.kg⁻¹ dozları ile birlikte kullanılması, indüksiyon sonrası QTc aralığını başlangıca göre değiştirmedir. Entübasyon sonrası 2.dk da ise, her iki indüksiyon ajanının roküronyumun her iki dozu ile birlikte kullanılması, QTc yi anlamlı olarak uzattı. QTc uzaması, entübasyon sonrası 5.dk da başlangıç değerlerine düştü. Bu uzama gruplar arasında anlamlılık göstermedi.

Tüm gruplarda kalp atım hızı ve ortalama arteryel basınçlar indüksiyon sonrasında anlamlı düştü, entübasyon sonrasında ise kalp atım hızı ve ortalama arteryel basınçlar indüksiyon sonrası döneme göre anlamlı arttı, ancak başlangıca göre değişmedi.

Midazolam+fentanil ve hipnomidat +fentanil anestezisinin kas gevşetici olarak roküronyumun 0.6 mg.kg⁻¹ veya 1.2 mg.kg⁻¹ dozları ile birlikte kullanılması, entübasyon öncesi aritmi oluşturmadi.

Midazolam+fentanil+roküronyum gruplarında aritmilerin tümü entübasyon sonrası 2. dakikada ortaya çıktı ve 5. dakikada da devam etti. Aritmiler, hemodinamik kötüleşmeye neden olmadı ve tedavi gerektirmedi.

Entübasyon sonrası aritmi görülen olgu sayısı ile uzun QTc' li olgu sayısı arasında anlamlılık saptanmadı. Etomidate+fentanil+roküronyum gruplarında aritmi gözlenmedi. Bu durum bu grupta olgu sayılarının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Başlangıçta, beta bloker kullanmakta olan olgularda kullanmayan olgulara göre QTc intervalleri anlamlı kısa idi. Buna bağlı olarak beta bloker

kullanmakta olan olgularda, her iki indüksiyon ajanı ve roküronyum ile gözlenen QTc uzaması gözlenmedi. Ancak, beta bloker kullanımı entübasyonun neden olduğu QTc uzamasını engelleyemedi.

Sonuç olarak, koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak hastaların indüksiyonunda, etomidat+fentanil ve midazolam+fentanil' in roküronyumun hem 0.6 mg. kg⁻¹ hem de 1.2 mg. kg⁻¹ dozları ile, QTc intervalinde başlangıca göre uzamaya yol açmadan güvenle kullanılabilceği kanısına varıldı. Laringoskopi ve entübasyon işlemi QTc uzamasına ve aritmilere yol açtı. Beta bloker kullanımı entübasyonun neden olduğu QTc uzaması ve aritmi oluşumunu engellemedi. Bu çalışmada olgu sayılarının azlığı çalışma sonuçlarını sınırlamaktadır. Olgu sayılarının arttırılarak çalışmanın genişletilmesi gerektiği kanısındayız.

VII.ÖZET

Amaç: Anestezi pratiğinde kullanılan pek çok ilacın QTc intervali ile etkileşebileceği gösterilmiştir. Anestezi uygulaması sırasında hayatı tehdit eden aritmiler ve ölüm vakalarının uzamış QT intervali ile birlikte olduğu gösterilmiştir. (81).

Bu çalışmanın amacı koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak hastaların anestezi indüksiyonunda sık kullanılan, midazolam+fentanil veya hipnomidat +fentanil ile kas gevşetici ajan roküronyumun iki farklı dozunun (0.6 mg.kg⁻¹ ve 1.2 mg.kg⁻¹) QTc intervali üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, 0057 Sayılı Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, 04.2010 – 12.2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde prospektif olarak uygulandı. Elektif koroner arter revaskülarizasyon operasyonu geçirecek, 44 olgu çalışmaya dahil edildi. Anestezi indüksiyonu sırasında hemodinamik stabilitenin bozularak resüsitasyon gerektirmesi çalışmadan çıkarılma kriteri olarak belirlendi.

Hastalar operasyon odasına alındıklarında kalp atım graflerinin sürekli kaydedilmesi amacı ile, 7 yollu HOLTER cihazı (DM Software,NV,USA) elektrodları göğüs ön yüzüne yerleştirilerek sürekli kayıt başlatıldı. Kayıt entübasyon sonrası 5. dakikada sonlandırıldı.

Anestezi indüksiyonu öncesinde olgular kura yöntemi ile dört gruptan birine dahil edildiler. Hipnotik amaçla Grup I ve Grup II de midazolam 0.07-0.1 mg.kg⁻¹ dozda, Grup III ve Grup IV de etomidat 0.1-0.2 mg.kg⁻¹ dozda intravenöz yolla titre edilerek uygulandı. Tüm gruplarda fentanil 3-4 µg.kg⁻¹ dozda intavenöz verildi. Kas gevşemesi amacı ile roküronyum Grup I ve

Grup III de 0.6 mg.kg⁻¹ dozda ve Grup II ile Grup IV de ise 1.2 mg.kg⁻¹ dozda uygulandı.

Kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı verileri (OAB) değerleri, başlangıçta indüksiyon öncesi (T0), indüksiyon sonrası (indüksiyon ilaçları verildikten kirpik refleksi kaybolana dek) (T1), kas gevşetici sonrası (kas gevşetici ajan verildikten TOF < % 5 olana dek) (T2), entübasyon sonrası 2.dk (T3) ve entübasyon sonrası 5.dk da (T4) kaydedildi. Aynı zaman dilimleri, Holter cihazı üzerinde işaretleme düğmesine (EVENT) basılarak sürekli kayıt üzerinde işaretlendi. Holter kayıtları, çalışmanın sonlandırılması sonrasında çalışma gruplarına kör bir uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. Kayıt üzerinde işaretlenmiş her bir zaman dilimi aralıklarında,

1 dakikalık süreler içinde rastgele seçilen 2 RR aralığı ve QT süreleri ortalaması kayıt edildi. QTc hesaplaması Bazette formülü ile yapıldı. 440 ms üzeri uzun QTc olarak kaydedildi.

Bulgular: Tüm gruplarda indüksiyon ajanları ve roküronyumun verilmesinden sonra QTc başlangıca göre değişmedi ($p>0.05$), entübasyon sonrası 2.dk da QTc de anlamlı uzama görüldü ($p<0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada ise, çalışma periodlarındaki ortalama QTc değerleri tüm çalışma periodlarında benzerdi ($p>0.05$).

Grup I (% 33, n:5) ile Grup II de (% 33, n:5) ve Grup III (% 0, n:0) ile Grup IV (% 0, n:0) arasında aritmilerin görülme sıklığı benzerdi ($p>0.05$). Grup I ile Grup III de ve Grup II ile Grup IV arasında aritmilerin görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup II de 2 olguda başlangıçta prematüre atriyel kontraksiyon mevcut idi. Bu aritmi çalışma aralığı boyunca devam etti. Grup II de 2 olguda, entübasyon sonrası 2. dakikada ST depresyonu gözlemlendi. Diğer geri kalan aritmilerin tümü (n:8, entübasyon sonrası aritmi gözlenen olguların %80' i) laringoskopi sırasında ve entübasyondan sonra 2. dakikada ortaya çıktı ve 5. dakikada devam etti. Grup I de 1 olguda non-sustain ventriküler taşikardi gelişti.

Entübasyon sonrası uzun QTc ye sahip olguların (%72.7, n:32), 3 tanesinde (% 7.1) aritmi gözlemlendi. Entübasyon sonrası uzun QTc görülmeyen (%27.3, n: 12) olguların 7 tanesinde (% 58.3) aritmi görüldü. Aritmi ile uzun QTc arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Aritmiler, çalışma aralığında hemodinamik kötüleşmeye neden olmadı ve tedavi gerektirmedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada koroner arter revaskülarizasyonu uygulanacak hastaların indüksiyonunda, etomidat+fentanil ve midazolam+fentanil' in roküronyumun hem 1.2 mg. kg⁻¹ hem de 0.6 mg. kg⁻¹ dozları ile, QTc intervalinde uzamaya yol açmadan güvenle kullanılabileceği kanısına varıldı. Laringoskopi ve entübasyon işlemi QTc uzamasına ve aritmilere yol açtı. Beta bloker kullanımı entübasyonun neden olduğu QTc uzaması ve aritmi oluşumunu engellemedi. Bu çalışmada olgu sayılarının azlığı çalışma sonuçlarını sınırlamaktadır. Olgu sayılarının arttırılarak çalışmanın genişletilmesi gerektiği kanısındayız.

VII. SUMMARY

Objective: Various medication which are used in anesthesia practices were indicated to interact with QT interval. During anesthesia practices life threatening arrhythmias and mortality cases were indicated to be associated with prolonged QT interval. The primary objective of this trial is to show the effects of midazolam+fentanil or hipnomidat+fentanil and two different doses of muscle relaxant agent rokuronyum (0.6 mg.kg^{-1} and 1.2 mg.kg^{-1}) on QTc interval which are usually used in anesthesia induction.

Appliance and Method: Trial was applied prospectively in Celal Bayar University Medical Faculty Cardiothoracic Surgery Operating Room between 04.2010-12.2010 upon receiving 0057 numbered approval from Celal Bayar University Medical Faculty Dean's Office Ethics Committee. 44 cases who will undergo Elective Coronary Arteria Revascularisation Surgery. Exclusion criteria was determined as requisition of resuscitation and destroy of hemodynamic stability during anesthesia induction.

When the patients were introduced into operating room, to record heartbeat graphy continuously, 7 ported Holter device (DM Software, NV, USA) electrodes were place on front face of thorax and contunious record was started. Record was ended in 5th minute after entubation.

Before anesthesia induction cases were included in one of four groups by lottery. By hypnotic aim, in Group 1 and 2 midazolam was administered with dose of $0.06- 0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$, in Group 3 and 4 etomidat with dose of $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ with intravenous way by titration. Fentanil $3-4 \mu\text{g.kg}^{-1}$ was administered in all groups. Rokuronyum was administered in Group 1 and 3

with dose of 0.6 mg. kg^{-1} and in Group 2 and 4 with dose of 1.2 mg.kg^{-1} for muscle relaxation.

Heartbeat rate and average arterial pressure data were recorded in the beginning before induction (T0), after induction (from administration of induction medication until eyelash reflex disappears) (T1), after muscle relaxant (from administration of muscle relaxant agent until TOF < %5) (T2), 2nd minute after intubation (T3) and 5th minute after intubation (T4). Same time ranges were marked on Holter device by pressing marking button (EVENT) continuously during record. After trial ends, Holter records were evaluated by a cardiologist; blinded to trial groups. In every time range marked during record, 2 RR ranges which were randomly chosen in 1 minute periods and QT period averages were recorded. QTc calculation was performed by Bazette calculation. The values after 440 seconds were evaluated as long QTc.

Findings: When compared to beginning, QTc did not change after administration of induction medication and rocuronium in all groups ($p>0.05$), significant prolongation was observed in 2nd minute after intubation ($p<0.05$). In intergroup comparison, average QTc values were similar in all trial periods ($p>0.05$).

Between Group 1 (% 33, n:5, %) and Group 2 (% 33, n:5) and between Group 3 (% 0, n:0) and Group 4 (% 0, n:0) arrhythmia frequency was similar ($p>0.05$). Between Group 1 and Group 3 and between Group 2 and Group 4, arrhythmia frequency did not show statistically significant difference ($p>0.05$). In Group 2, premature atrial contraction existed in 2 cases in the beginning. This arrhythmia proceeded during all trial period. In 2 cases in Group 2 ST depression was observed in 2nd minute after intubation. All other arrhythmias (n:8, %80 of cases that arrhythmia was observed after intubation) existed during laryngoscopy and in 2nd minute after intubation and continued in 5th minute. In 1 case in Group 1 non-sustained ventricular tachycardia existed.

Arrhythmia was observed in 3 cases (%7.1) who had long QTc (%72,7, n:32) after intubation. In 7 cases (%58.3) who did not have long QTc (%27,3, n: 12), arrhythmia existed. Statistical significance was not observed between arrhythmia and long QTc ($p>0.05$). Arrhythmias did not cause hemodynamic worsening and did not require therapy.

Consequently, in induction of coronary artery revascularisation applicable patients, both 1.2 mg. kg⁻¹, 0.6 mg. kg⁻¹ doses of etomidate+fentanyl and midazolam+fentanyl and rocuronium were concluded as safely usable without causing prolongation in QTc interval. Laryngoscopy and intubation caused prolongation in QTc interval and arrhythmia. Administration of Beta Blocker did not prevent prolongation of QTc and arrhythmia existence caused by intubation. Case shortage in this trial restricts trial results. We are in opinion of extending this trial by increase in number of cases.

IX. KAYNAKLAR

1. Chiang CE: Congenital and acquired long QT syndrome; current concepts and management. *Cardiol Rev* 12: 222-234, 2004.
2. Antzelevitch C, Nesterenko VV, Yan GX: Role of M cells in acquired long QT syndrome, U waves, and torsade de pointes. *J Electrocardiol* 28 Suppl: 131-8, 1995.
3. Antzelevitch C: Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: The role of M cells. *Eur Heart J* 3 Suppl: K2-K16, 2001.
4. Antzelevitch C, Shimizu W: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 17: 43-51, 2002.
5. Dennis SG, Wotton PR, Boswood A, et al: Comparison of the effects of thiopentone and propofol on the electrocardiogram of dogs. *Vet Rec.* 19; 160: 681-6, 2007.
6. Kang J, Reynolds WP, Chen XL, et al: Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *Anesthesiology* 104: 1015-22, 2006.
7. Miravisi DM, Goldberger AL, Braunwald E, et al: Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2001; pp: 89-93.
8. Abe K, Takada K, Yoshiya I: Intraoperative torsades de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 86: 701-702, 1998

9. Katz RI, Quijano I, Barcelon N, et al: Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Can J Anesth* 50: 398-403, 2003.
10. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, et al: Anaesthesia and the QT interval: Effects of isoflurane and halotane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 53: 435-439, 1998.
11. Pleym H, Bathen J, Spigset O, et al: Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 43: 352-355, 1999
12. Wisely NA, Shipton EA: Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 19: 853-859, 2002.
13. Guler N, Kati I, Demirel CB ve ark.: The effects of volatile anesthetics on the Q-Tc interval. *Journal of Cardiothorac Vasc Anesth* 15: 188–91, 2001
14. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ: Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 90: 349– 66, 2003
15. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loekinger A, et al: Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg* 90: 25–7, 2000
16. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG: The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg* 100: 71–7, 2005
17. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, et al: The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol.* 12:577-83, 1995
18. 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.* 13(4):364-8, 1996
19. C.Lysakowski, L. Suppan, C. Czarnetzki, et al: Impact of the intubation model on the efficacy of rocuronium during rapid sequence

intubation:systematic reviewof randomized trials.Acta Anaesthesiol Scand 2007;51:848-857

20. De Kam PJ, Van Kuijk J, Prohn M, et al: Clin Drug Investig. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. 2010;30(9):599-611.
21. Cammu G. How rational is muscle relaxation during cardiac surgery? Acta Anaesthesiol Belg. 58(1):7-14, 2007.
22. Sze E, Moss AJ, Goldenberg I, et al: Long QT Syndrome in Patients over 40 Years of Age: Increased Risk for LQTS-Related Cardiac Events in Patients with Coronary Disease. A.N.E. 13:327-31, 2008
23. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, et al: Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. Acta Anaesthesiol Scand. 38:144-8. 1994
24. Yildirim H, Adanir T, Atay A, et al. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. Eur J Anaesthesiol 2004; 21:566– 570.
25. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K.Acta Anaesthesiol 1995 Aug;39(6):809-13
26. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, ve ark.: The effect of esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. Anaesth 64:246–50, 2009
27. Castillo-Zamora C, Lespron MC, Nava-Ocampo AA: Similar preoperative hemodynamic response to pancuronium and rocuronium in high-risk cardiac surgical patients. Minerva Anesthesiol 71:769-73, 2005
28. Kim DH, Kweon TD, Nam SB, et al: Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval. Anaesthesia,63: 1061–64, 2008
29. Kurtel H, Ganong Tibbi Fizyoloji. İstanbul Barış Kitabevi. 1995; S: 66-87.

30. Özesmi Ç, Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. in: Dogan A, ed. Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Baris Kitabevi. 1995; S: 589-607.
31. Rubart M, Zipes DP, Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders company. 2001; pp: 669- 677
32. Cheng JH, Kodama I: Two components of delayed rectifier K⁺ current in heart: molecular basis, functional diversity, and contribution to repolarization. Acta Pharmacol Sin 25: 137-145, 2004.
33. Modell SM, Lehmann MH: The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: A Huge review. Genet Med 8: 143-155, 2006
34. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, et al: Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res 62: 9-33, 2004.
35. Franz MR, Zabel M: Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. Prog Cardiovasc Dis 42: 311-324, 2000.
36. Garstka J, Baszynska D. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 1963;28:1025-8.
37. Haydar Şahinoğlu, Özcan Yılmaz, Ayşegül Günaydın, ve ark.: Effects of inhalation anesthetics agents on cardiac rhythm at early postoperative period. T Klin J Cardiol 1995;8:133-137
38. Singh R, Batra YK, Bharti N, et al: Comparison of propofol versus propofol-ketamine combination for sedation during spinal anesthesia in children: randomized clinical trial of efficacy and safety. Paediatr Anaesth. 2010 May;20(5):439-44. Epub 2010 Mar 11.
39. Darrouj J, Karma L, Arora R: Cardiovascular manifestations of sedatives and analgesics in the critical care unit. 2009 Jul-Aug;16(4):339-53. Review.
40. Mehta D, Sanatani S, Whyte SD: The effects of droperidol and ondansetron on dispersion of myocardial repolarization in children. Paediatr Anaesth. 2010

41. Charbit B, Samain E, Merckx P, et al: QT interval measurement; evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret QT interval. *Anesthesiology* 104: 255-60, 2006.
42. Beyazit Y, Güven GS: Uzun QT sendromları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 36: 43-48, 2005.
43. Papandonakis E, Tsoukas A, Christakos S: QT dispersion as a non invasive arrhythmogenic marker in acute myocardial infarction. *Ann Noninvas Electrocardiol* 4: 35-38, 1999.
44. Somberg JC, Molnar J: Usefulness of QT dispersions as an electrocardiographically derived index. *Am J Cardiol* 89: 291-294, 2002
45. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R: on behalf of the ELTE study group. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 354: 395-396, 1999.
46. Davey P: QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog in Cardiovasc Disease* 42: 359-384, 2000
47. Elming H, Holm E, Jun L, et al : The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19: 1391-1400, 1998.
48. Wong KYK, Mac Walter RS, Douglas D, et al: Long QTc predicts future cardiac death in stroke survivors. *Heart* 89: 377-381, 2003.
49. Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, et al: Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third national health and nutrition examination survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12: 363-368, 2005.
50. Cubeddu LX: Qt prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 10: 452-457, 2003.
51. Antzelevitch C: Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: Is QT prolongation really the problem? *J Electrocardiol* 37 Suppl: 15-24, 2004

52. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 350:1013-22, 2004.
53. Karagoz AH, Basgul E, Celiker V, ve ark. The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur J Anaesthesiol* 22: 171-174, 2005.
54. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH, et al : Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia* 56: 248-271, 2001.
55. Savarese JJ: Neuromuscular blocking agents: *Clinical Anesthesiology*. Third edition. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. (eds) McGraw-hill, New York 2002, pp: 178-198.
56. Sen S, Ozmert G, Boran N, ve ark.: Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane 5% and propofol induction on QT interval and hemodynamics for laporoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 21: 543-546, 2004.
57. Yildirim H, Adanir T, Atay A, ve ark.: The effect of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesth* 21: 566-570, 2004.
58. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, et al: *Eur J Anaesthesiol*. 1995 Nov;12(6):577-83
59. Gürkan Y, Canatay H, Ağaçdiken A, ve ark.: Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 13: 223-227, 2003.
60. Guler N, Bilge M, Eryonucu B, ve ark: The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiol* 54: 311-5, 1999.
61. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ: Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology* 102: 204-10, 2005.
62. McConachie I, Keaveni JP, Healy EJ, et al: Effect of anaesthesia on the QT interval. *Br J Anaesth* 63: 558-560, 1989.

63. 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.
64. Wilton NCT, Hantler CB: Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesth Analg* 66: 357-360, 1987
65. Blair JR, Pruett JK, Crumrine RS, et al: Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* 67: 442-443, 1987.
66. Demirtas M, Dal D, Aytemir K, ve ark.: Comparison of the effects of remifentanil and propofol on perioperative myocardial ischemia and myocardial repolarisation during cataract surgery. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2: 31-41, 2004.
67. Sen S, Ozmert G, Turan H, ve ark.: The effects of spinal anaesthesia on QT interval in preeclamptic patients. *Anesth Analg* 103: 1250-5, 2006.
68. Saarnivaara L, Simola M. Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 460–3.
69. Elar, Z., *Klinik Anestezi El Kitabı*. 3. ed. Nonopioid intravenöz anestezikler, ed. P.G. Barash. 1997, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. İstanbul. 111,123
70. Kayhan, Z., Genel Anesteziye Giriş, in *Klinik Anestezi*, Z.Kayhan, Editor. 2004, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. Ankara. p. 1,68-71,75,97,112-113,119-120.
71. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ eds. *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 179-98

72. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD, ed. Anaesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 481-72.
73. Demirel E, Ünal N. Kas gevseticiler ve Klinik kullanımları. Özatamer O, Alkıs N, Batiislam Y, Küçük DY. Anesteziye Güncel Konular(içinde). Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 125–57.
74. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 169 - 89.
75. Sparr HJ, Beaufort TM, Buder TF. Newer neuromuscular blocking agents. Drugs 2001; 61: 919-42.
76. Hunter JM. Rocuronium the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. Br J Anaesth 1996; 76: 481-3.
77. Bevan DR, Donati F. Muscle Relaxants. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK eds. Clinical Anaesthesia. 4th edition Newyork, Lippincot Williams &Wilkins, 2001: 419-47
78. Robertson EN, Driensen LH, Booj J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. Eur J Anaesth 2005; 22: 4-10.
79. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. J Clin Anaesth 2003; 15: 328-33.
80. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular blocking drugs for elderly patients. Drugs Aging 2003; 20: 125-40.
81. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, et al. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. Anesth Analg 1991; 72(2):137-144.
82. Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, et al. :Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. British Journal of Anaesthesia 1993; 70: 306–10.

83. Charbit B, Samain E, Merckx P, et al: 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.
84. Viskin S , Rosovski U, Sands AJ, et al.: naccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of phsicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2(6): 569-74.
85. Luo S, Michler K, Johnston P et al.: A comparison of commonly used QT correction formulae : The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37(suppl): 81-90.
86. Owczuk R, Wuctewicz MA, Sawicka W,et al. The influence of desflurane on QTc interval. *Anesth Analg* 2005;101(2): 419-422.
87. Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, et al.: Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization: the normative effects of epinephrine and isoproterenol in healthy subjects. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2006; 17: 983–9.
88. Binnaz Ay, Ali S. Fak, Ahmet Toprak, ve ark.: QT Dispersion Increases during Intubation in Patients With Coronary Artery Disease *Journal of Electrocardiology* Vol. 36 No. 2 2003.
89. Kawaguchi M, Takamatsu I, Kazama T. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009 May;102(5):667-72. Epub 2009 Mar 11 359-8513, Japan.
90. Swaminathan M, Mehta Y, Girotra S, Trehan N Comparison of intubating conditions and haemodynamic effects of rocuronium with vecuronium in patients with poor left ventricular ejection fraction undergoing coronary artery bypass graft surgery *Ann Card Anaesth.* 1999 Jan;2(1):32-5
91. Chang DJ, Kweon TD, Nam SB et al. Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia.* 2008 Oct;63(10):1056-60. Epub 2008 Jul 9.

- 92.** Cafiero T, Di Minno RM, Di Iorio C. QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl. *Minerva Anestesiol.* 2010 Dec 9.