

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDAN ÖNCE UYGULANAN FENTANİL,
MİDAZOLAM VE DEKSMEDETOMİDİNİN, QT İNTERVALİ VE QT
DİSPERSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. Alpay ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2009

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDAN ÖNCE UYGULANAN FENTANİL,
MİDAZOLAM VE DEKSMEDETOMİDİNİN, QT İNTERVALİ VE QT
DİSPERSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Hazırlayan: Araş. Gör. Dr. Alpay ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Sinan GÜRSOY

Sivas

2009

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "Tez Yazım Kılavuzu'na" göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

•	TEŞEKKÜR.....	I
•	ÖZET.....	II
•	İNGİLİZCE ÖZET.....	III
•	SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
•	TABLOLAR.....	V
•	GRAFİKLER.....	VI
1.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.	GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.	Narkotik Analjezikler.....	3
2.2.	Benzodiazepinler	11
2.2.1.	Midazolam	15
2.3.	Alfa 2 Agonistler	16
2.3.1.	Deksmetomidin	77
2.4.	Elektrokardiografi	19
2.4.1.	EKG dalgaları ve anlamları	20
2.4.2.	Anesteziye kardiyak disritmiler	22
2.5.	Anestezi ile cerrahinin hemodinamik ve kardiyak etkileri	23
2.6.	Strese Endokrin/Metabolik Yanıt ve Anestezi.....	44
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	25
4.	BULGULAR	28
5.	TARTIŞMA	46
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7.	KAYNAKLAR	57

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim boyunca yetişmemde emeği olan ve çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen bölümümüzün başkanı Sayın Prof.Dr. M.Caner MİMAROĞLU' na, ilk başladığım günden bu güne kadar manevi desteğini ve özverisini hep yanımda hissettiğim, ayrıca tezimde de danışmanım olan Sayın Doç.Dr. Sinan GÜRİSOY' a, ayrıca bilgilerini benimle her zaman paylaşan diğer hocalarım Sayın Doç. Dr. Kenan KAYGUSUZ ve Yrd.Doç.Dr. İclal ÖZDEMİR KOL'a, beni sürekli destekleyen araştırma görevlisi ve tekniker arkadaşlarıma ve tezimin istatistik çalışmalarında üzerimde yardım ve emeği olan Sayın Yrd.Doç.Dr. ZiyneT ÇINAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

ÖZET

Araştırmanın amacı, genel anestezi alacak hastalarda anestezi indüksiyonundan önce verilen fentanil, midazolam ve deksmedetomidinin QT intervalı ve QT dispersiyonu üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışma etik kurul ve hastalarının onayı alındıktan sonra, batın operasyonu geçirecek 80 hasta üzerinde gerçekleştirildi. QT mesafesini etkileyecek ilaç kullanan ve hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca operasyon sırasında antikolinergik, vasopressör, vasodilatatör, hipotansif ilaç kullanılan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalar rastgele 20'şer kişilik 4 gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce; 1. gruba 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin, 2. gruba 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanil, 3. gruba 0,05 mg.kg^{-1} midazolam, 4. (Kontrol) gruba serum fizyolojik uygulandı. Standart olarak bütün hastaların anestezi indüksiyonu 4-7 mg.kg^{-1} tiyopental sodyum ile, kas gevşemesi 0,5 mg.kg^{-1} rokuronyum ile sağlandı. İdamede ise % 50 $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ karışım içinde % 1,5 – 2,5 sevofluran kullanıldı. Çalışma ilaçlarının uygulanmasından itibaren sekiz ayrı zamanda SKB, DKB, OKB, KAH, SpO_2 değerleri ve QT, QT_c , QT_d intervalleri kaydedildi.

Gruplar arasında yaş, ağırlık ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p>0,05$). SKB, DKB, OKB, KAH, değerlerinin midazolam, fentanil ve kontrol grupları arasındaki farklılığı önemsiz bulundu ($p>0,05$). Midazolam, fentanil ve kontrol gruplarında SKB, DKB, OKB ve KAH değerleri entübasyondan sonra bazal değerlere göre yükseldi ($P<0,05$). QT_c ve QT_d değerleri açısından gruplar arasında fark yoktu ($P<0,05$). Tüm gruplarda endotrakeal entübasyon sonrası bazal değerlere göre QT_c ve QT_d sürelerinde anlamlı uzama görüldü ($P<0,05$).

Sonuç olarak; laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarının neden olduğu QT_c ve QT_d sürelerindeki artış, anestezi indüksiyonu öncesi uygulanan deksmedetomidin, fentanil ve midazolam ile azaltılamamıştır

Anahtar kelimeler: Fentanil, midazolam, deksmedetomidin, QT intervalı.

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effects of fentanyl, midazolam and dexmedetomidine that was given to the patients before the induction of general anaesthesia on the QT interval and QT dispersion.

Study was applied on 80 patients that were undergoing abdominal operation, after the approval of ethics board and the patients. The patients who had a disease or medicine use that would influence the QT interval were excluded. Also the patients who had to use anticholinergic, vasopressor, vasodilator and hypotensive agents during the operation were excluded. The patients were randomly separated into 4 groups with 20 individuals. Five minutes before the induction of anaesthesia, 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ dexmedetomidine was applied to the 1st group, 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanyl was applied to the 2nd group, 0.05 mg.kg^{-1} midazolam was applied to the 3rd group and physiological serum was applied to the 4th (control) group. As standard, anaesthesia induction of all patients was provided with 4-7 mg.kg^{-1} thiopental sodium and muscle relaxation was provided with 0.5 mg.kg^{-1} rocuronium. In the maintenance 1.5-2.5% sevoflurane was used in the mixture of 50% $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$. From the application of the study medications on, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), SpO_2 values and QT, QT_c , QT_d intervals were recorded in eight separate times.

There were no difference between the groups in terms of age, weight and gender ($p>0.05$). The differences of SBP, DBP, MBP, HR values between the midazolam, fentanyl and control groups were founded insignificant ($p>0.05$). In midazolam, fentanyl and control groups the values of SBP, DBP, MBP, HR were increased after the intubation according to the basal values ($p<0.05$). In terms of QT_c and QT_d values there were no differences between the groups ($p<0.05$). In QT_c and QT_d intervals significant prolongation was observed in all groups, after the endotracheal intubation according to the basal values ($p<0.05$).

As a result, the increase in QT_c and QT_d intervals that was caused by laryngoscopy, endotracheal intubation and surgery stimulus, wasn't decreased by dexmedetomidine, fentanyl and midazolam which were applied before the induction of anaesthesia.

Keywords: Fentanyl, midazolam, dexmedetomidine, QT interval.

SİMGELER VE KISALTMALAR

EKG	Elektrokardiyogram
SSS	Santral Sinir Sistemi
QT _d	Düzeltilmiş QT
QT _c	Doğrulanmış QT
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diastolik Kan Basıncı
OKB	Ortalama Kan Basıncı
NBZ	Nabız
KAH	Kalp Atım Hızı
SpO ₂	Oksijen Satürasyonu
SF	Serum Fizyolojik
ANEST	Anestezi
ENT	Entübasyon
İND	İndüksiyon
EXT	Ekstübasyon
MAC	Minimum Alveoler Konsantrasyon
MEAC	Minimum plazma opioid konsantrasyonu
TİVA	Total intravenöz anestezi
VİMA	Volatil indüksiyon ve idame
GABA	Gama-amino bütirik asid
AV	Atrioventriküler
BZ	Benzodiazepin
µg.kg ⁻¹	Mikrogram bölü kilogram
ms	Milisaniye
mg	Miligram
sn	Saniye
mm	Milimetre
mv	Milivolt
dk	Dakika
mg. kg ⁻¹	Miligram bölü kilogram
pH	Kan asit oranı

TABLolar

Tablo 4.1	: Her bireyin yaş, kilo ve cinsiyete göre dağılımları.....	28
Tablo 4.2	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı karşılaştırması.....	30
Tablo 4.3	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı karşılaştırmaları.....	33
Tablo 4.4	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen ortalama kan basıncı karşılaştırılması	35
Tablo 4.5	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.6	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.7	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT _C değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.8	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT _d değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.9	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen SpO ₂ değerlerinin karşılaştırılması.....	45

GRAFİKLER

Grafik 2.4.1	: EKG standart dalgaları, QT intervali ve Bazett formülü.....	21
Grafik 4.1	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı karşılaştırması.....	29
Grafik 4.2	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen diastolik kan basıncı karşılaştırmaları.....	32
Grafik 4.3	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen ortalama kan basıncı karşılaştırılması	34
Grafik 4.4	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Grafik 4.5	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Grafik 4.6	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT _C değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Grafik 4.7	: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT _d değerlerinin karşılaştırılması.....	43

GİRİŞ VE AMAÇ

Elektrokardiyogram miyokardial hücrelerinden yayılan elektrik potansiyelinin kaydedilmesi ile oluşur. Rutin peroperatif kullanımı ile disritmiler miyokardial iskemi iletim anormallikleri pacemaker kusurları ve elektrot boşluklarının saptanmasına imkân verir (1).

Kardiyak aritmiler, perioperatif dönemde sık rastlanılan ve mortaliteden sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Elektrolit dengesizlikleri, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, uzamış konjenital ya da edinsel QT sendromu, genel ve lokal anestezi gibi pek çok etken aritmi yapabilir (2,3).

Edinsel QT uzaması; kalp veya sinir sistemi rahatsızlıkları, ısı, elektrolit, endokrin ve metabolik bozukluklar ve kullanılan farmakolojik ajanlarla gelişebilir (4,5). Uzun QT intervalin ventriküler aritmiler ve anestezi altındaki sebepsiz ani ölümlerinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (6). QT intervali elektrokardiogram (EKG)'da ventriküler repolarizasyon zamanını gösterir. QT intervalindeki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde bir yol gösterici olarak kullanılabilir (7). QT nin normal değerleri 20–50 ms arasında değişir ve bu sürenin uzamasının aritmi fizyopatolojisinde rol oynayan anormal miyokard repolarizasyonunun bir göstergesi olduğu söylenir (8). EKG; yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre değişiklik gösterir. Kalp hızına göre düzeltilerek değerlendirilmesi uygundur. Düzeltildikten sonra QT_c olarak ifade edilir. Aritmi riskinin ortaya konmasında QT_c nin QT intervalinden daha spesifik olduğu yönünde raporlar vardır (9).

Anestezi indüksiyonu, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyon sempatoadrenal aktivitenin belirgin stimülasyonuna yol açar. Sempatik stimülasyon sonucu olarak hipertansiyon, taşikardi ve aritmi gelişebilir. Bu sempatik aktivasyon sırasında plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında direkt bağlantı olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (10). Laringoskopi ve cerrahinin neden olduğu strese karşı oluşan hemodinamik, hormonal ve metabolik yanıtı azaltmak için opioidler, benzodiazepinler, alfa-2 agonistler, beta adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum ve lidokain önerilmektedir (11-17).

Bu çalışmada genel anestezi alacak hastalarda anestezi indüksiyonu, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona karşı oluşabilecek stres yanıtı köreltmede anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılan fentanil, midazolam ve deksmedetomidinin QT intervali üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2. 1. Narkotik Analjezikler:

Papaver somniferum' dan elde edilen opium deriveleri yüzlerce yıldan beri, başta ağrı giderilmesi olmak üzere birçok nedenle kullanılmışlardır. Esas aktif madde olan morfin 1806 yılında izole edilmiş olup, halen bu grubun prototipi olarak özelliğini korumaktadır. Opioid sözcüğünün bütün grubu ifade eder tarzda kullanılmaktadır. Narkotik ifadesi ise daha çok yasallık açısından kullanılır (18).

Bu grupta ki ilaçların yapısı karmaşık kimyasal bileşiklerden oluşmaktadır. Bir grubu doğal olarak hazırlanırken bir grubu ise sentetik olarak hazırlanmaktadır.

Morfin molekülündeki yapısal değişiklikler kan-beyin bariyerinden penetrasyonu, etki gücünü, yıkımını, oral biyoyararlanımı ve agonist/antagonist aktiviteyi etkiler.

Yapısal olarak morfin temelinden farklı olan, atropine benzeyen bir ajan olan petidinin (meperidin) morfin benzeri etkiler gösterdiğinin keşfedilmesi sentetik opioidlerin geliştirilmesinde önemli bir basamak olmuştur. Petidinin yapısının modifikasyonu ile hepsi petidinden daha güçlü olan fenopiperidin, fentanil, alfentanil ve sufentanil geliştirilmiştir. Metadon ise fenil heptilamin yapısı içeren bir başka seri opioid ajan grubunun temelidir. Onun yapısal değişikliği ile dekstromoramid oluşturulmuştur (18).

Buna göre:

- Doğal olanlar; Morfin, kodein, papaverin.
- Yarı sentetik olanlar; Eroin, dilaudid.
- Sentetik olanlar; Morfin deriveleri (levorfanol), Metadon deriveleri (metadon), Benzomorfan deriveleri (pentazosin), Fenilpiperidin deriveleri (dolantin, fentanil ...)

Opioid reseptörleri üzerinde ki etkiye göre:

- Agonist; alfentanil, alfaprodin, diasetilmorfin, etorfin, fentanil, hidromorfon, kodein, levorfanol, meperidin, metadon, morfin, oksimorfon, oksikodon, propoksifen, sufentanil.
- Parsiyel agonist (agonist-antagonist); buprenorfin, butorfanol, nalbufin, pentozosin.

- Antagonist ajanlar; kolesistokin, nalokson.

Tramadol ise santral etkili nonopioid ajan olarak bu grupta tektr.

Opioidlerin fiziki özellikleri farmakolojik aktiviteleri açısından büyük önem taşır. Ajanların reseptörlere difüzyonla ulaşması; lipide çözünürlükleri, molekülün non-iyonize ve serbest formlarının konsantrasyon farkı ile orantılıdır. Bir ajanın pKa'sı %50'sinin iyonize halde bulunduğu pH değeridir (18). Bu değer Henderson-Hasselbach eşitliğinden elde edilir. Opioidlerin pKa değerleri alfentanil için 6.5'dan (zayıf baz) metadon için 9'un üstüne (kuvvetli baz) kadar değişen aralıkta olabilir. 7.4 pH'da alfentanil %89, metadon ise sadece %1 orarunda non-iyonize haldedir. Non-iyonize formların lipide çözünür, iyonize formların ise suda çözünür oldukları gözönüne alındığında bir ajanın pKa değerinin onun aktivitesinin saptanmasında önemli bir özellik olduğu görülmektedir. Ek olarak ajan ne kadar fazla lipofilikse plazma proteinleri gibi büyük moleküllere bağlanma oranı da artacaktır. Günümüzde kullanılan opioidlerden morfin dışında hepsi lipofilik ve non-iyonize formdadırlar. Morfin hidrofilitir ve biyolojik membranlardan yavaş geçerek ekuilibriuma gelir (19).

Opioidlerin insan vücudundaki hemen hemen her organ ve fonksiyon üzerinde bir bölümü yararlı, diğer bölümü ise istenmeyen etkileri vardır. En önemli hedefler santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdir, fakat kardiyovasküler, pulmoner, genitouriner ve immün sistemler de direkt olarak etkilenir (18). Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opioid peptitlerden meydana gelir. Endojen opioid sistemi sadece sinir sisteminde değil genitouriner sistem, kromatin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur (18).

Opioidlerin bağlanması farklı nöronal toplulukları uyabilir veya deprese edebilir. Örneğin; hayvan türlerinin çoğunda opioidler okülomotor sinirin Edinger-Westphal nükleusunu uyararak; miyozis, area postremadaki kemoreseptör trigger bölgeyi uyararak bulantı-kusma eşliğinde düşme, solunum merkezinde ise depresyona neden olurlar (18).

Endojen opioidler ve opioid reseptörleri; endojen opioidler ön hipofizde prohormonların hidrolizinden oluşur. Endojen opioid peptitler arasında; met-enkefalin, lö-enkefalin, b-endorfin, dinorfin A, dinorfin B ve a-neoendorfin

bulunmaktadır (18). Supraspinal ve spinal yolla etki gösterirler. Reseptörler santral sinir sisteminde özellikle ensefalon ve spinal kordda dorsal boynuzun lamina I bölgesinde, visseral ve vasküler düz kaslarda, kas-iskelet sistemine ait yapılarda, sempatik ve duyuşal periferik nöronların terminallerinde bulunur (20).

Opioid reseptörleri agonist bir ajan bağlandığında ortaya çıkan farmakolojik etkilere dayanılarak gruplanmıştır. Beş farklı opioid reseptörü (mü, kappa, delta, sigma ve epsilon) saptanmıştır, fonksiyonları ve ilaç afiniteleri açısından farklılık gösterirler (21,22). Mü reseptörü mü1 ve mü2 alt gruplarına ayrılmıştır; mü1 reseptörü supraspinal analjezi, mü2 reseptörü solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Spinal opioid reseptörlerinin %70'ini mü reseptörleri oluşturur. Opioid agonist-antagonist ajanlar kappa reseptörleri gibi davranırlar (23). Kappa reseptörleri spinal analjezi, miyozis, disfori ve sedasyondan sorumludur. Delta reseptörlerinin spinal analjezide rolleri olduğu düşünölmektedir, mü agonistlerle çok az veya hiç çapraz tolerans göstermezler, bir delta agonistin subanaljezik dozu ile kısmen aktive edildiğinde morfin analjezisini kuvvetle potansiyalize eder. Sigma reseptörleri disfori, halusinasyon, solunum merkezi ve vazomotor merkezde uyarıya aracıdır. Ketamin ve fensiklidin dahil sigma reseptör agonistleri spinal kord seviyesinde eksitator nörotransmitterlerin kuvvetli agonistleridir ve naloksonla etkileri geri çevrilemez. Bu özellikleri nedeni ile sigma reseptörlerinin opioid reseptör ailesinden çok fensiklidin reseptör ailesine ait olabileceği düşünölmektedir (23). Epsilon, ORL-1 ve M-6-glukuronid reseptörleri ise henüz araştırılmakta olan yeni opioid reseptörleridir (23).

Doz artması ile tavan etkileri olan non-steroidal antiinflamatuvar ajanlardan farklı olarak opioid ajanlarda tavan etki bulunmaz, doza bağlı etkilidirler ve ağrı şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun doz artırılarak ağrıyı kontrol etmek mümkündür. Doz artırımı ile yan etkilerin de artması bu yaklaşımda dikkat edilmesi gereken durumdur. Opioidlerin terapötik analjezik dozları künt, uzun süren ağrıyı keskin ve kolik tipi ağrıdan daha iyi tedavi eder. Yüksek dozlarda (ör; 2-3 mg.kg⁻¹ morfin) otonomik yanıtların en şiddetli nosiseptif uyarıya yanıtını da engelleyerek belirgin analjezi sağlarlar.

Sistemik opioidler santral sinir sisteminde pek çok seviyede analjezik etkilidirler. Etkilerini, periakvaduktal, periventriküler gri madde ve spinal kordun dorsal boynuzu da dahil olmak üzere santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan endojen opioidlerin reseptörlerinde onların etkilerini taklit ederek gerçekleştirirler (24).

Opioidlerin sinaptik etkilerinin üçü şu şekilde sıralanabilir;

1. Presinaptik opioid reseptörlerine bağlanarak eksitator nörotransmitter salınımının inhibisyonu,
2. Ara nöronlarda aktivitede azalma,
3. Postsinaptik hiperpolarizasyon.

Opioidler beyindeki etkilerini hem direkt olarak hem de spinal kordda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu yolu ile gösterirler. Doza bağlı olarak periferden santral sinir sistemine gelen nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Supraspinal etkileri arasında ise; davranış olarak ağrı algılamasının azalması, inen inhibitör nöronlardan norepinefrin, serotonin, aminobütirik asit ve enkefalin gibi nörotransmitterlerin salgılanarak spinal kordda antinosiseptif etki oluşturmaları bulunmaktadır.

Opioidlerin spinal etkileri açısından yapılan incelemelerde ise morfinin intravenöz uygulanmasının dorsal boynuzda norepinefrin konsantrasyonunda artmaya neden olduğu ve bunun kordun transvers kesilmesi ile önlenebildiği, norepinefrinin spinal korda direkt uygulanmasının ise analjezi oluşturduğu gösterilmiştir. Asetilkolinin dorsal boynuzdaki konsantrasyonu da inen yolların opioidlerle aktivasyonunu takiben artmaktadır ve kolinomimetik ajanların da spinal antinosiseptif etki oluşturdıkları gösterilmiştir. Opioidlerin epidural veya intratekal uygulanması, dorsal boynuzun yüzeysel katlarında bulunan nosiseptif liflerdeki presinaptik olarak yerleşik opioid reseptörlerin uyarılması ile etkili analjezi sağlamaktadır. Bu etki opioid reseptörlerin supraspinal aktivasyonundan bağımsız görünmektedir ve morfinin hem beyin sapı hem de spinal korda eş zamanlı uygulanması sonucunda sinerjistik analjezik etki ortaya çıkmaktadır. Hayvan çalışmalarında adrenerjik blokörlerin supraspinal değil fakat spinal analjeziklerle oluşan analjeziyi ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (24).

Bir opioidin klinikte spinal analjezik olarak kullanımdaki davranışını tanımlayan en iyi özelliği lipide çözünürlüğüdür. Fentanil ve diğer hidrofobik ajanlar epidural yağ dokusu veya venöz plexuslara hızla diffüze olurlar ve bu şekilde spinal kordan uzaklaşırlar. Bu ajanların etkisi çabuk başlar ve etki süreleri kısadır. Morfin gibi hidrofilik ajanlar ise dokulara yavaş difüze olurlar, etkileri geç başlar. Spinal kordu içine alan ve ilaç için bir depo görevi yapan aköz beyin omurilik sıvısında çözülmüş halde uzun süre kalma eğiliminde oldukları için etki süreleri de uzundur. Spinal enjeksiyondan sonra hidrofilik ajanlar etkilerinin çoğunu spinal opioid reseptörlerin aktivasyonu ile oluştururlar, sistemik emilim ve supraspinal merkezlerin katılımı ise çok daha azdır. Bu nedenle morfinin spinal uygulanması ile oluşan analjezi, ilacın plazma konsantrasyonu terapötik seviyelerin çok altına düştükten sonra da uzun süre devam eder. Spinal uygulanan fentanille analjezi hem spinal hem de supraspinal bölgelerdeki aktivasyon kaynaklıdır, ilacın plazma konsantrasyonu ile yakından ilgilidir. Lipide çözünen opioidlerin aksine, hidrofilik ajanlar epidural yolla uygulandıklarında etkinlikleri sistemik uygulama ile karşılaştırıldığında belirgin derecede artmaktadır (24).

Intravenöz uygulama veya vasküler sistem içine absorpsiyonu takiben opioidin, plazmayı terkederek dokular içine diffüze olması (özellikle santral sinir sistemine) ve farmakolojik etkilerini oluşturabilmek için reseptörlere ulaşması gerekir. Santral sinir sistemine hızlı ulaşması için opioidin plazmada yüksek oranda diffüze olabilen kısmının bulunması (ajan direkt olarak uygulanmadığı sürece) ve lipid çözünürlüğünün de fazla olması gerekir. Lipide çözünürlük intraspinal opioidler açısından özellikle önem taşır, etkilerinin başlaması ve süresi, diffüzyon ve yan etkilerde belirleyicidir.

Bir opioidin diffüze olabilen kısmı ve lipide çözünürlüğü santral sinir sistemine diffüzyon potansiyeli olarak bilinir. Opioidlerin diffüzyon potansiyelinin morfinin diffüzyon potansiyeli ile karşılaştırılması ile lipid diffüzyon indeksi elde edilir. Bu nedenle morfinin lipid diffüzyon indeksi 1, meperidinin 14, fentanilin ise 160'dır (24).

Fentanil intravenöz bolus şeklinde uygulandığında yüksek diffüzyon potansiyeli nedeni ile beyine hızla ulaşır. Ajan dokular tarafından alınarak ve biyotransformasyona uğrayarak plazma konsantrasyonu düştüğünde konsantrasyon

farkı tersine döner ve fentanil beyini aynı şekilde hızla terkeder. Meperidin de beyine ulaşma ve terk etme açısından aynı yolu izler, ancak difüzyon potansiyelinin daha düşük olması nedeni ile daha yavaş hareket eder. Morfin ise sık kullanılan opioidler arasında difüzyon potansiyeli en düşük ajandır, plazma ve santral sinir sistemi ilaç konsantrasyonları arasında yavaş dinamik bir ilişki bulunur. İlk olarak morfinin intravenöz uygulanması ile en yüksek beyin konsantrasyonunun oluşması (ve maksimum etki) arasında oldukça uzun süre vardır. Ayrıca morfin plazmayı o kadar uzun sürede terkeder ki, biyotransformasyon veya eliminasyon bu sırada plazma konsantrasyonunu azaltır ve etkinin başlama sürecinde 'itici konsantrasyonu' azalarak santral sinir sistemine difüzyon hızı düşer. Ancak lipide çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile beyindeki lipidlerce bağlanan kısım azdır ve santral sinir sisteminde aynı etkiyi göstermek için daha düşük ilaç konsantrasyonu da yeterli olmaktadır. Son olarak, morfin santral sinir sistemine penetre olduktan sonra plazmaya geri difüzyonu da yavaştır. Zaman içerisinde morfinin plazma konsantrasyonu beyin konsantrasyonundan daha düşük seyrederek uzun süre etki gösterebilir (24).

Bir opioidin spesifik plazma konsantrasyonuna ulaşıldığında elde edilen nihai etki kişilere göre farklılık gösterir. Bu değişken yanıtı kişiler arasında MEAC açısından her opioidde rastlanan farklılık en iyi açıklamaktadır. MEAC bir hastada şiddetli ağrıyı kontrol edebilen minimal plazma opioid konsantrasyonudur. Örneğin bir hasta 410 ng.ml^{-1} meperidin (petidin) plazma konsantrasyonu ile ağrı duyuyor olabilir, konsantrasyon 460 ng.ml^{-1} ye çıkartıldığında ağrı geçebilir. Bu değer o hastada meperidine ait MEAC'dır. Klinik gözlemler kişiler arasında opioid gereksinimi açısından 7-8 kat farklılık olabildiğini göstermektedir. Morfinin MEAC değeri ortalama 16 ng.ml^{-1} dir, kişiler arasında $6-33 \text{ ng.ml}^{-1}$ arasında farklılık görülebildiği saptanmıştır. Optimal ağrı kontrolü, plazma opioid seviyesinin, seçilen opioid açısından hastaya ait MEAC değerinin bir miktar üzerinde ve sabit tutulması ile sağlanabilmektedir. Bütün bu veriler, opioid tedavisinin hastaya dayanılarak kişiselleştirilmesinin gerektiğini göstermektedir (24).

Nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte çok genç ve çok yaşlı hastalar opioid etkilerine karşı anmış duyarlılık gösterirler. Neonatal ve prematüre bebeklerde opioidlerin klerens hızları düşüktür, ajanların eliminasyon yarı ömrü

uzamıştır. Bu durumun kan akımında ve metabolizan enzim fonksiyonunda azalmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Neonatal yaş üzerindeki çocuklarda ise oksidaz enzim aktivitesinde ve klerens hızında artma ile fentanilin etki süresinin kısaldığı saptanmıştır. Yaşlı hastalar da opioidlere karşı daha duyarlıdır, 50 yaşın üzerinde morfin klerens hızı giderek azalmaktadır. Yaşlılardaki artmış opioid duyarlılığının nedeni açısından değişik açıklamalar bulunmasına karşılık, Scott ve Stansky tarafından gerçekleştirilen elektroensefalografinin kullanıldığı bir çalışmada, yaşlılarda alfentanil ve fentanildeki % 50'lik doz azaltılması gereksiniminin nedeninin farmakokinetik değişikliklerden çok, beyin reseptör hassasiyetindeki artma olduğu saptanmıştır (24).

Sufentanilin dağılım hacminin obezite ile arttığı hem sufentanil hem de alfentanilin eliminasyon yarı ömürlerinin ise obezite ile uzadığı saptanmıştır. Fentanilin farmakokinetik özelliklerinde ise değişiklik saptanmamıştır. Bu nedenle alfentanil ve sufentanilin boya göre ideal vücut ağırlığı esas alınarak uygulanması gerekir.

Opioidler albumin ve alfa 1-asit glikoprotein başta olmak üzere çeşitli plazma proteinlerine bağlanırlar. Opioidlerin etki gösterecekleri yere ulaşabilen kısmı serbest fraksiyonlarıdır ve plazma protein seviyesi düşük olan hastalarda serbest fraksiyonun artmış olması nedeni ile opioid ajanlara duyarlılıkta da artış ortaya çıkar. Bir ajanın kandan reseptör bölgesine difüzyon hızını belirleyen toplam değil sadece serbest ilaç konsantrasyonudur. Alfa 1-asit glikoprotein düzeyi; travma, cerrahi, malignite ve kronik inflamatuvar olaylarda artar. Alfentanil ise %92 oranında alfa 1-asit glikoproteine bağlı bir ajandır. Bu nedenle bu tip hastalığı olan kişilerde alfentanilin bağlı kısmının artması nedeni ile alfentanil gereksiniminde artış beklenebileceği düşünülebilir (24).

Hepatik ekstraksiyon oranı yüksek olan fentanil ve sufentanil gibi ajanlarda hepatic klerens, hepatic kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır. Hepatic ekstraksiyon oranı düşük veya orta olan alfentanil gibi ajanlarda ise, hepatic klerens karaciğer enzim fonksiyonu ve proteine bağlanma ile ilgilidir. Karaciğerin metabolik hızının azalması ilaç etkisinde uzamaya neden olur.

Büyük oranda karaciğer tarafından elimine edilen opioidlerde, böbrek yetmezliği bolus uygulamadan sonra ilacın farmakokinetiği üzerinde fazla

değişiklik oluşturmaz ancak sürekli uygulamada önem kazanır. Böbrekler opioid metabolitlerinin eliminasyonunda önemli rol oynarlar ve yetmezlik durumunda birikim ortaya çıkar. Böbrek fonksiyonları yeterli olmayan hastalarda meperidinle oluşan artmış nörotoksisitenin nedeni budur.

Postoperatif dönemde opioidlerin istenilen esas etkisi analjezidir. Doz istenilen analjezi seviyesine ulaşılacak şekilde ayarlanmalı ve idame ettirilmelidir. İdeal opioidin etkisi hızlı başlamalı, analjezik etkinliği yeterli olmalı, orta etki süreli ve az yan etkili olmalıdır. Ancak bu özelliklerin hepsinin sağlanması zordur. Hasta kontrollü analjezide en sık kullanılan ajanlar morfin, meperidin (petidin) ve fentanildir. Preemptif analjezi kavramı ise ağrılı uyarı olmadan analjezik ajanın uygulanmasıdır, bu şekilde etkinlik artırılır. İstenilen diğer etkiler arasında ise sedasyon, anksiyoliz, öksürük supresyonu ve dispnede rahatlama sayılabilir. Astım atağındaki hastalarda bütün opioid ajanlar kontrendikedir. Ağrısı olan hastalar opioid uygulanması ile sıcaklık hissi, öfori ve iyilik hali oluştuğunu bildirmektedirler, ancak ağrının olmadığı durumda letarji ve mental bulanıklık hali de tabloya eşlik eder (24).

Opioidlerin kardiyovasküler etkileri arasında minimal kardiyak depresyon oluşturan vagal tonus artışı ile kalp hızında azalma sayılabilir. Kalp ön yükü ve ard yükü üzerinde etkileri yoktur. Opioidler baroreseptörlerde minimal depresyon yaparlar, koroner vazomotor tonus üzerinde ise etkileri gösterilmemiştir. Meperidin ise burada bir istisnadır çünkü kalp hızını artıran etkilidir.

Opioidlerin yararlı endokrin etkileri bulunmaktadır. Cerrahi tipik olarak metabolizmada artış ve enerji depolarının mobilizasyonu ile katabolizmaya neden olur. Adrenokortikotropik hormon, growth hormon, prolaktin, endorfin, antidiüretik hormon salınımı artar. Bu durumun yararlı etkileri olabilmekle birlikte, hemodinamik dengesizlikle de sonuçlanabilmektedir. Opioid reseptörlerin endokrin organlarda da bulunması nedeni ile yüksek doz opioidler bu katabolik yanıtı baskılayabilmektedirler. Hipoventilasyonun olmadığı durumda opioidler serebral kan akımı ve intrakranial basıncı düşürme eğilimindedirler (24).

Solunum sistemini baskılayıcı özelliği vardır. Tidal volümü ve solunum frekansını azaltırlar. Doz, kişisel özellikler ve çevresel özelliklere bağlı olarak

solunumun baskılanma derecesi değişir. Solunumun baskılayıcı etkisi analjezik etkilerinden daha uzun sürer.

Hemodinamik etkileri, doza bağımlıdır. Genellikle hipotansiyon ve dolantin (taşikardi yapar) dışında bradikardi ile karakterizedir.

Fentanilde daha belirgin olarakta kas rijiditesine sebebiyet verirler. İskelet kasında, toraks kompliyansında azalma, glottisin kapanması, ekstremiteletin tonik, el ve ayakların klonik hareketi ile kendini belli eden rijidite yapar (24).

Miyozis; bulantı, kusma, mide boşalmasında gecikme, idrar retansiyonu gibi etkileride mevcuttur.

Cerrahi stres yanıtı doza bağılı olarakta modifiye ederler. Ancak her zaman yanıtın kontrolü şeklinde gerçekleşmez. Fentanil ve benzerleri doza bağımlı olarakta cerrahi strese yanıtı önleyebilmektedir.

Anestezi esnasında büyük miktarlarda morfin ve tercihan fentanil ve türevleri bolus ve ya infüzyon olarak kullanılmaktadır. Analjezik etkisi morfinden 100 kat daha etkili olan fentanil fazla dozlarda yavaş verildiğinde derin anestezi ve bilinç kaybı meydana getirir. Tekrarlanan dozları, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilirler. Solunum depresyonu morfinden daha kısa sürer. Bu nedenle ve hemodinamik etkilerinin daha az olması nedeniyle anestezi amacı ile fentanil daha fazla kullanılmaktadır (24).

2. 2. Benzodiazepinler :

1, 4 Benzodiazepin türevidirler, moleküllerinde hemosiklik halka içinde azot atomları 1 ve 4 numaralı yerlerde bulunur. Benzodiazepinler günümüzde dünyada en fazla kullanılan ilaç gruplarından biridir. Genel üstünlükleri nedeniyle hipnotik, sedatif ve anksiyolitik ilaçlar olarak giderek barbütüratların ve diğer hipnosedatif ilaçların yerini almışlardır (25).

Terapötik indeksler yüksektir yani terapötik dozlar ile ciddi yan tesirlere oluşturan dozları arasındaki aralık fazla geniştir. Bu nedenle akut zehirlenme halinde eğer tek başlarına alınmışlarsa; alkol ve diğer deprezanlarla birlikte alınmışlarsa ölüme neden olurlar. Nadir görülen bir durum olur.

Karaciğerde oksidatif enzimler pek indüklemeyizler ve diğler ilaçlarla bu bakımdan etkileşme olasılıkları barbitüratları ve diğler bazı hipnosedatiflere göre düşüktür.

Anksiyolitik etkilerini mutlak olarak değıl; selektif bir biçimde yapma olasılıkları vardır.

Üyelerinin çoğunun psişik bağımlılık oluşturma potansiyeli barbitüratların ki ne oranla daha düşüktür (25).

Benzodiazepinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması ise;

- Uzun etki süreli benzodiazepinler: Diazepam, klordiazepoksid, prazepam, halazepam, medazepam, flurazepam ve kuazepamdır.
- Orta etkili süreli benzodiazepinler: Oksazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, nitrazepam, flunitrazepamdır.
- Kısa etki süreli benzodiazepinler: Midazolam ve triazolam. Hipnotik olarak veya preanestezik medikasyon için kullanılır, midazolam genel anestezi indüksiyonu yapmak içinde kullanılmaktadır. Etkilerinin kısa sürmesi esas olarak belirgin derecede redistribüsyon göstermelerine ve eliminasyon yarılanma ömürlerinin kısa oluşuna bağılıdır (25).

Gama-amino bütirik asid postsinaptik nöron membranında kendine özgü reseptörleri (GABA_A reseptörleri) aktive ederek bu reseptörlere kenetlenmiş klorür kanalının açılmasına (hiperpolarizasyona) neden olur. Böylece GABA, nöronlarda postsinaptik ve duruma göre presinaptik inhibisyon yapar. GABA_A reseptörü, benzodiazepin reseptörü ve klorür kanalı nöron membranlarında bir supramoleküler kompleksin özel bölümlerini teşkil ederler; bu kompleks, GABA/BZ reseptör kompleksi diye adlandırılır. Nöronların üzerinde benzodiazepinlerin etkinlik gösterebilmesi için ortamda GABA bulunması gerekmektedir. Ortamda ki GABA düzeyinin artmasına paralel olarakta benzodiazepinlerin etkinlikleri artar. Benzodiazepinler GABA_A reseptörünü aktive ederler ve böylece klorür kanallarının açılma frekansını artırırılar, fakat açık kalma sürelerini etkilemezler.

Klorür kanalları ve GABA_A reseptörleri ile kenetli, beyin dışında ki bazı organlarda periferik tipte BZ reseptörleri de bulunur. Bunlara P tipi reseptörler denir. P tipi reseptörler periferde (böbrek distal tübül hücreleri, adrenal korteks hücreleri

gibi) bulunduktan sonra, bunların sanral sinir sisteminde ki bazı nöronlar (afferent olfaktor nöronlar gibi) ve glia hücreleri üzerinde de bulunmuştur. P reseptörleri mitokondriler (dolayısıyla oksidatif enerji metabolizması) ve kalsiyum kanalları ile yakın ilişki gösterirler; onların aktivasyonu kalsiyum kanallarının blokajına neden olur ve nöronal uyarımı azaltır (25).

Benzodiazepinler farmakolojik etkileri bakımından birbirine benzerler. Terapötik bakımdan en önemli etkileri daha önceki bölümlerde mekanizması ve özellikleri belirten anksiyolitik etkidir. Anksiyolitik etkiyi diğer hipnosedatif ilaçlardan farklı olarak genellikle belirgin bir sedatif etki göstermeyen dozlarda oluştururlar. Ancak daha bağımlı olarak belirgin sedasyonda yaparlar. Yüksek dozda hipnotik etki yaparlar; santral sinir sistemine hızlı bir şekilde giren ve fazla lipofilik olan nitrazepam, flunitrazepam, flurazepam, triazolam ve diazepam bu amaçla kullanılırlar. Motor koordinasyonu yüksek dozda bozarlar. Psikomotor reaksiyon hızını azaltırlar. Anterograd belleği anımsamayı ve intellektüel işlemleri doza bağımlı bir şekilde bozarlar. Bu etkilerin çoğuna karşı başta sedasyon olmak üzere uzun süre kullanıldıklarında kısmi tolerans gelişir. Anksiyolitik etkilere karşı tolerans gelişmez. Benzodiazepinler antikonvulsan etkinlik de gösterirler. Klonazepam flunitrazepam, nitrazepam, triazolam, bromazepam ve nordazepam diğer benzodiazepinlere göre daha selektif antikonvulsan etki yaparlar. Santral etkileri ile çizgili kasların tonusunu özellikle rijitide varsa azaltırlar. Bu etki genellikle sedasyon yapan dozlarda ortaya çıkar ancak klonazepam sedatif olmayan dozlarda da çizgili kas gevşemesi yapar.

Uzun etkili benzodiazepinler genellikle karaciğerde, aktif metabolitlerine dönüşürler. Bunların çoğunun (diazepam, klorazepat gibi) ortak aktif metaboliti karaciğerde N-dealkilasyon olayı ile mikrozomal enzimler tarafından oluşturulan desmetildiazepamdır. Farmakolojik etkiden sorumlu olan hem ana bileşik ve hem de bu aktif metabolittir. Ana bileşiğin aktif metabolite dönüşmesinin yarılanma ömrü, genellikle aktif metabolitin eliminasyon yarılanma ömründen kısadır. Örneğin, diazepamın desmetildiazepama dönüşümünün yarılanma ömrü 32-33 saat, anılan metabolitin eliminasyon yarılanma ömrü ise 50-90 saattir. Uzun etkili benzodiazepinler tek doz halinde verilirse meydana gelen etkinin süresi genellikle uzun olmaz. Bu durumda, ilacın plazma düzeyi, doruk bölgesinde genellikle kısa bir

süre için minimum etkin konsantrasyonunun üstüne çıkar. Fakat aynı doz günde bir ve ya daha sık uygulanırsa, doz intervali eliminasyon yarı ömrüne göre çok kısa olduğu için ilaç ve metaboliti vücutta birikir. Plazma konsantrasyonu, kararlı duruma erişene kadar yükselir ve böylece devamlı olarak ve ya hergün uzunca bir süre minimum etkin konsantrasyonunun üstüne çıkabilir. Bu nedenle uzun etki süreli benzodiazepinlerin etkisi en az 5-14 günlük tedavinin sonunda ortaya çıkmaktadır (25).

Çeşitli uzun etkili benzodiazepinlerin desmetil metabolitleri karaciğerde glukuronik asid ile konjuge edilerek böbreklerden itrah edilirler. Oksazepam ve lorazepam gibi orta etki süreli ilaçlar, bir ara metabolite dönüşmeden doğrudan doğruya konjugasyona uğrayarak inaktive edilirler; bu gruptan temazepam kısmen doğrudan doğruya ve kısmen de oksazepamı değiştikten sonra konjuge edilir. Orta süreli benzodiazepinlerden nitrazepam ve klonazepam nitro grubunun amino grubuna indirgenmesi ve onun asetilasyonu suretiyle, bromazepam ise halka açılması suretiyle inaktive edilirler. Nitrazepamın fluorlu N-metil türevi olan etki süreli flunitrazepam, desmetilasyon ve sonra hidrosilasyona uğrayarak glukuronatla konjuge edilir. Triazolobenzodiazepinler olan alprazolam ve triazolam, 7 alfa-hidrosilasyonla pratik olarak inaktif sayılan metabolitlere dönüştürürler.

En fazla lipofilik benzodiazepinler olan diazepam ile hipnotik olarak kullanılan flunitrazepam, nitrazepam ve lorazepam, mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir ve etkileri oldukça çabuk başlar. Desmetildiazepamı dönüşen iki ön ilaçtan klorazepatın etkisi çabuk başladığı halde, prazepamın ki geç başlar. Klorazepat midenin asid ortamında desmetildiazepamı hidroliz edilir ve büyük kısmı o şekilde absorbe; antiasid ilaçlarla birlikte alındığında bu ilacın absorpsiyonu ve dolayısıyla etkinliği azalır. Oksazepam nisbeten hidrofilik olan bir benzodiazepin örneğidir; oral alındığında etkisi lipofilik olanların kine göre geç başlar (25).

Kısa etki süreli benzodiazepinler, moleküllerinde genellikle 3-hidroksi grubu içerirler. Bu nedenle karaciğerde hızlı bir şekilde glukuronik asidle konjuge edilip etkisiz hale getirilirler ve bu şekilde itrah edilirler. Ayrıca fazla lipofiliktirler.

Benzodiazepinler alkol ve diğer santral sinir sistemi depresanı bir ilaçla birlikte alınmaları durumu dışında hipnosedatif ilaçlar içinde terapötik indeksi (güvenlik indeksi) en yüksek olan ilaçlardır. Fakat alkol ve benzeri ilaçlarla birlikte

alınırlarsa, nisbeten kolay bir şekilde akut intoksikasyon ve koma oluşturabilirler. Teratojenik etki potansiyeli nedeniyle gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır (26).

2. 2. 1. Midazolam:

İmidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Midazolamın ampul içindeki enjeksiyonluk solüsyonunun pH'sı 3,5 – 4 tür. İntravenöz enjeksiyonundan sonra dolaşıma girer girmez plazma tarafından tamponlandığı için midazolam molekülünde halka kapanması olur ve bu ilaç diğer benzodiazepinler gibi lipofik durumuna geçer.

Midazolam tiopental gibi genel anestezinin başlangıcında intravenöz yoldan indüksiyon yapmak için kullanılır. Ayrıca kardiyoversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde de intravenöz sedatif olarak kullanıldığı gibi analjezi yapmaz. Ağız yolundan verildiğinde çabuk başlayan ve kısa süren hipnotik etki oluşturur. Hipnotik etkisinin başlama süresi diazepaminkinin yarısı kadardır. İntravenöz bolus enjeksiyondan sonra sedatif etkisinin devam süresi diazepaminkine yaklaşık olarak eşittir.

Kan–beyin engelini hızlı bir şekilde geçer. Genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra 30–100 saniye içinde başlar. Oral verildiğinde mide ve barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde hidrosillenmek suretiyle metabolize edilir. Hidroksimetil metaboliti etkin bir türevidir. Tiopental gibi redistribüsyona uğrar. Eliminasyon yarı ömrü (1-4 saat) kısa ve bireyler arasında nisbeten fazla değişkenlik gösterir.

Tiopentalden farklı olarak laringospazm ve bronkokonstriksiyona sık neden olmaz. İnjesiyon yapılan yeni tahriş etmeden solunum merkezi üzerinde daha uzun da süren bir depresyon yaparak sedatif etkisi de daha uzun sürer. İntravenöz injesiyonu nisbeten sık solunum depresyonu ve apne yaptığı gibi, buna bağlı ölümlerde bildirilmiştir. Bu nedenle intravenöz midazolam sadece redistribüsyon olanakları bulunan yerlerde kullanılmalıdır. Hemodinamik yan tesirler tiopentalinkilere benzer midazolamın önemli bir sakıncası anestezi etkisine duyarlılığın kişiden kişiye fazla değişmesidir. Bu nedenle intravenöz dozunun titre edilmesi gerekir. İndüksiyon için erişkinlerde tavsiye edilen ortalama dozu 2,5 mg dır. 10 saniyeden daha kısa bir sürede enjekte edilmelidir. Premedikasyon için en az

30 saniye sürecek şekilde 1 mg enjekte edilir. Premedikasyon dozu intramuskuler olarak enjekte edilebilir (26).

2. 3. Alfa 2 Agonistler

Bir prototip olan metildopa bir levodopa analogudur. Metildopa, norepinefrin sentez yoluna girer. Alfa metilnorepinefrin ve alfa metilepinefrine dönüşür. Bu yalancı transmitterler kısmen santral alfa 2 reseptörler olmak üzere alfa adreno reseptörleri uyarırlar. Sonuç olarak norepinefrin salınımı ve sempatetik tonus azalır. Periferik vasküler dirençteki düşüş arter kan basıncındaki düşmeden sorumludur. Renal kan akımı korunur veya artar. Metildopanın etkinliği metabolitlerine bağlı olmadığından direkt alfa 2 aktivitesi olan ilaçlar onun yerini almaktadır. Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri ilk kez nazal dekonjestan olarak kullanıma girmiş, daha sonra antihipertansif etkileri dikkat çekmiştir . Bu grupta en çok bilinen ilaç olan klonidin uzun bir süre hipertansiyon tedavisinde kullanılmış, ancak sedasyon, ağız kuruluğu gibi yan etkileri ve özellikle ilaç kesildikten sonra ya da doz atlandığında rebound hipertansif krizlere yol açabilmesi nedeniyle günümüzde hipertansiyon tedavisindeki yerini yitirmiştir. Fakat gebelikte görülen kan basıncı yüksekliğinin tedavisinde halen önerilen ilaçtır (27,28).

Adrenerjik reseptörler postganglionik sempatik sinir ucu ile efektör hücreler arasındaki kavşak sonrası (post – junctional) membran üzerinde yerleşmiştir ve alfa ve beta olmak üzere iki tipi vardır. Beta reseptörlerin beta-1 ve beta-2, alfa reseptörlerin ise prazosin ile antagonize olanları alfa-1 ve yohimbin ile antagonize olanları alfa-2 olarak isimlendirilen alt tipleri vardır. Alfa-2 reseptörlerin başlıca yerleşim yeri diğerlerinin tersine büyük ölçüde presinaptik sinir sonlarıdır ve bu bölgedeki nörotransmitter salınımını regüle ederler. Dahası alfa-2 agonistler koroner arterlerde endoteliyal gevşetici faktör salınımını sağlar ve koroner kan akımını artırır. Koroner damarlar üzerine net etkilerini belirlemek oldukça güçtür (28,29,30).

Alfa-2 agonistler tek başlarına yüksek dozlarda bile hiperkapnik solunum yanıtında azalma dışında derin solunum depresyonu yapmaz ve opioidlerin solunum depresyonunu artırmazlar (31,32). Alfa-2 agonistler adrenal medullada katekolamin salınımını regüle eder ve sempatoadrenal sekresyonu azaltarak cerrahiye stres yanıtı baskılar (33).

Alfa-2 agonistlerin tükürük sekresyonunu azaltmaları premedikasyonda yararlıdır. Bağırsak motilitesini yavaşlatırlar. Mide asit salınımını presinaptik mekanizmayla düzenler ve gastrik pH da önemli bir değişiklik oluşturmaz. Kolonda iyon ve su sekresyonunu azaltır ve sulu diareyi tedavi ederler (34).

Renal sistemde; alfa-2 agonistler, antidiüretik hormon salınımının inhibisyonu, glomeruler filtrasyon hızında artma ve atriyal natriüretik faktör salınımında artışa neden olarak diürez sağlarlar (35).

Hematolojik sistemde; alfa-2 agonistler trombosit agregasyonunu artırırklar. Klinikte bu durum büyük ölçüde dolaşan katekolaminlerin azalması ile dengelenir (36).

Alfa-2 agonistler sedatif, anksiyolitik ve anesteziikleri potansiyalize edici etkileriyle premedikasyonda yararlıdır (37). Alfa-2 agonistlerin premedikasyonu indüksiyonda tiyopental ve propofol dozunu azaltarak derlenmeyi hızlandırabilir (38,39). Kısa cerrahi girişimlerde preoperatif i.v klonidin postoperatif ağrıyı azaltır (40). Trakeal entübasyon sonrası hemodinamik stabilite ve cerrahiye bağlı uyarıyı engellemek için de premedikasyonda kullanılırlar. Operasyon öncesi ve sırasında verilen alfa-2 agonistler postoperatif titremeyi ve oksijen tüketimini azaltır (41) ve bu etkisiyle koroner arter hastalarında önemli yararlar sağlayabilirler (42). Potent analjezik etkileri nedeniyle alfa-2 agonistler postoperatif ağrı kontrolünde kullanılırlar. Analjezik etkileri doz ve ağrının şiddetine bağlıdır (43,44).

Alfa-2 agonistler yoğun bakım hastalarında da yararlıdır. Özellikle nörolojik kritik hastalarda sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkileri birden fazla ilaç kullanımını önler. İntrakraniyal anevrizma ya da diğer serebrovasküler patolojilerde santral sempatik aktivite azalması sistemik vasküler rezistansı azaltır ve stabil hemodinami sağlar. Ancak kafa içi basınç artışı durumlarında serebral perfüzyon basıncını düşürebilir ve aniden kesilirse rebound hipertansiyona duyarlı hastalarda hemoraji riski yaratabilir (45).

2. 3. 1. Deksmetomidin:

Deksmetomidin bir imidazol derivativesidir. Tam adrenoreseptör agonistik etkili olup, alfa2 adrenoreseptörlere olan ilgisi alfa1 adrenoreseptörlere göre oldukça fazladır (selektivite oranı 1620/1). Alfa-2 adrenoreseptörlerin de alfa-2A, alfa-2B,

alfa-2C olmak üzere 3 tipi vardır. Santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan alfa-2A adreno reseptörleridir. Deksmetomidin daha çok bu reseptör üzerinden etki gösterir. Alfa 2 adreno reseptörler kan damarlarında sempatik terminallerde norepinefrin salınımını inhibe ederek vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Santral sinir sisteminde aktive olduklarında ise sedasyona, sempatik tonüste azalmaya kardiyak-vagal aktivitede güçlenmeye neden olurlar. Alfa-2 adreno reseptörler santral, periferel sinir sisteminde, pre ve post sinaptik otonomik ganglionlarda bulunmaktadır. Sempatik sinir sonlanmalarındaki presinaptik reseptörlerin uyarılması norepinefrin salınımını inhibe ederken, santral postsinaptik reseptör uyarılması sempatik aktiviteyi inhibe etmektedir. Bu etkiler kan basıncını ve kalp hızını azaltıp, sedasyonu artırmaktadır (46,47,48).

Spinal kordda alfa-2 adreno reseptörlerin uyarılması analjezi sağlamaktadır. Serebrospinal sıvıdaki alfa-2 agonist konsantrasyonu spinal analjezik etkinin başlamasını ve süresini belirler. Deksmetomidinin yarılanma ömrü sadece 2.3 saat olup, klonidine göre alfa-2 reseptörlere 8-10 kat daha fazla etkilidir. Bu etkisi nedeniyle tam agonist denilmektedir (49,50).

Deksmetomidinin intravenöz, intramuskuler, transdermal, peroral, bukkal, epidural kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. İntravenöz ve intramuskuler kullanımda yarılanma ömrü 1,5-3 saat iken, transdermal kullanımda 5,6 saattir. Bukkal yararlanımı %82 den fazla olup serum maksimum konsantrasyonuna 1,5 saatte ulaşmaktadır. Bunun tersine peroral kullanımda ise biyoyararlanımı zayıf olup %16 dır. Bu da olasılıkla ilk geçiş etkisine bağlıdır. İntratekal kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Deksmetomidin %94 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Geri kalan kısmı serebrospinal sıvıda dağılır. Karaciğerde yoğun olarak metabolize olarak, idrar ve gaita ile atılmaktadır.

Doza bağımlı olarak serum katekolamin konsantrasyonlarını azaltarak kan basıncını ve kalp hızını azaltmaktadır. Anestezi öncesi intravenöz $0.6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ tek doz verildiğinde, izofluran gereksinimini, hemodinamik yanıtı ve yan etkileri azalttığı gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ gibi yüksek dozlarında kullanılabileceği gösterilmiştir. Cerrahi strese cevabı azaltmaktadır. Analjezi sağlamakta, opioid gereksinimini azaltmakta, solunum hızını ve karbondioksit klirensini etkilemeden oksijenasyonu düzeltmektedir. Ancak deksmetomidin

belirgin sedasyon etkisine bağlı olarak hafif solunum depresyonuna neden olabilir. Solunum değişiklikleri tidal volümde minimal azalma, ventilasyon sıklığında hafif değişikliklerle karakterizedir. CO₂ cevap eğrisini sağa kaydırabilirler. Ancak perioperatif analjezik ihtiyacını azaltarak postoperatif solunum depresyonunu azaltabilirler (51).

Hemodinamik etkileri problem olabilir. Kardiak problemleri olan hastalarda ve çok hızlı infüzyon yapıldığında hipotansiyon ve bradikardi bildirilmiştir. Volatil anestezi ajanların serebral vazodilatör etkilerini önleyerek serebral kan akımını azalttıkları bildirilmektedir. Ayrıca serebral postsinaptik alfa-2 reseptörler aracılığıyla serebrovasküler direnci artırır. Deksmetomidin alfa-2 adrenoreseptörler üzerinden sempatik aktiviteyi azaltarak sedasyona neden olur. 30 µg'ın üzerinde sedasyon özelliği ortaya çıkmaya başlar. GABA sistemine etki ederek sedasyona neden olan midazolam, propofol gibi ilaçlar paradoksal ajitasyona neden olabilirler (9).

2. 4. Elektrokardiografi:

Elektrokardiografi (EKG), kardiyolojik problemleri göstermede önemli bir araçtır. EKG kalbin ürettiği elektriksel voltajın vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Kalbin ileti defektleri ve aritmiler gibi elektriksel problemlerinin tanı ve tedavisinde önem arz eder (52).

İdeal EKG kaydı 12 derivasyonlu olmalıdır. EKG kâğıtları üzerindeki büyük ve küçük karelerin boyutları aynıdır. EKG kâğıdı üzerinde 0,04 sn olan küçük kareler ve 0,20 sn olan büyük kareler mevcuttur. Bu karelerin enine ölçülmesi ile EKG defleksiyonlarının süreleri değerlendirilir. Kareler boyuna olarak değerlendirildiğinde her küçük kare 1 mm veya 0,1 milivolt (mv), her büyük kare ise 5 mm veya 0,5 milivoltur (mv).

EKG'nin kayıt hızı saniyede 25 mm olarak kabul görmüştür. Ancak kayıt hızı isteğe göre değiştirilebilir (53).

Elektrotlar göğüs ve ekstremiteler olarak iki çeşide ayrılır. Göğüs elektrotları "v" harfi ile gösterilerek "v1 den v6" ya kadar numaralandırılırlar. Rutin elektrokardiogramda elektrotlarla kaydedilen derivasyonlar iki gruba ayrılır.

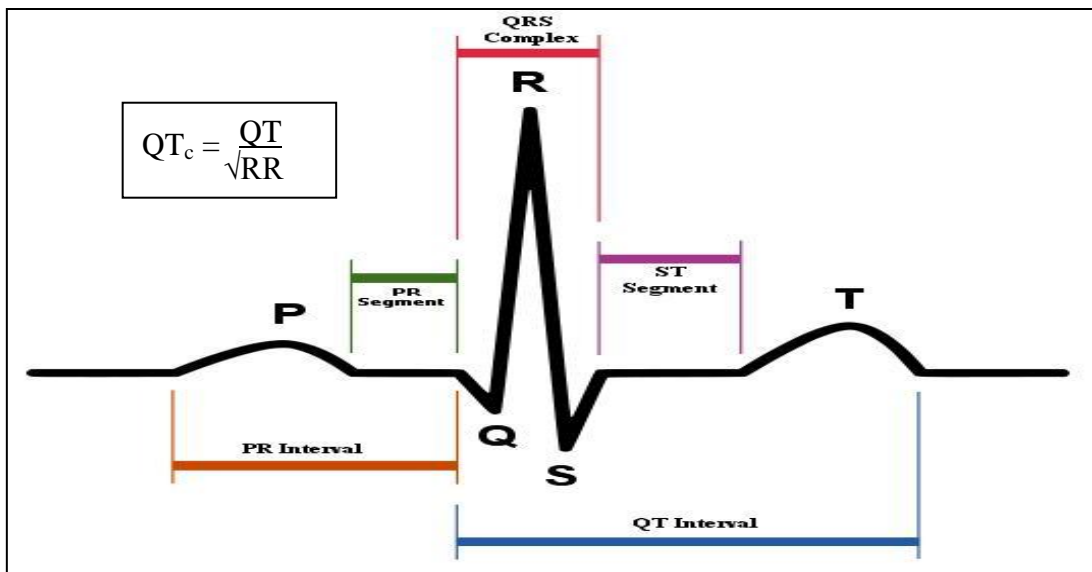
- Frontal planda 6 adet ekstremiteler derivasyonu:

- i. Bipolar ekstremite derivasyonları (1, 2, 3).
- ii. Unipolar ekstremite derivasyonları (avR, avL, avF)
- Horizontal planda 6 adet unipolar prekardiyal derivasyon veya göğüs derivasyonları (V1 – V 6)
 - V 1 – 4. interkostal aralık sternum sağ kenarı
 - V 2 – 4. İnterkostal aralık sternum sol kenarı
 - V 3 – V 2 ile V 4 ü birleştiren çizginin orta noktası
 - V 4 – 5. interkostal aralığın midklavikular çizgi ile kesiştiği nokta
 - V5 – 5. interkostal aralığın alt anterior aksiller çizgi ile kesiştiği nokta
 - V 6 – 5. interkostal aralığın midaksiller çizgi ile kesiştiği nokta

2.4.1. EKG dalgaları ve anlamları:

- a. P dalgası; Atrial eksitasyon dalgasıdır. P dalgasının amplitütüdür. 2,5 mm olan ve süresi de 0,12 sn den azdır.
- b. P-R veya P-Q aralığı; P dalgasının başlangıcından Q dalgası olsun veya olmasın, QRS kompleksinin başlangıcına kadar sürer. Bu aralık intraatrial, atrioventriküler nodal ve his – purkinje iletim için geçen sürenin toplamını gösterir. Normal süresi 0,12 – 0,20 sn dir.
- c. QRS kompleksi; Q dalgasının başlangıcından S dalgasının sonuna kadar geçen zamanı belirler. Üst sınırı 0,11 sn. dir. QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtır.
- d. Q dalgası; EKG de ilk negatif dalgadır. R dalgası amplitütünün $\frac{1}{4}$ ünden daha büyük ve en az 0,04 sn süresindeki Q dalgası anormal veya patolojik Q dalgasıdır. İnfarktüs tanısı için önemli bir kriterdir.
- e. R ve S dalgaları; EKG de Q dalgası sonrası gelen ilk pozitif dalga R dalgasıdır.
- f. T dalgası; Ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır.
- g. U dalgası; T dalgasından sonra bulunabilen pozitif dalgadır. İntraventriküler iletim sisteminin yavaş repolarizasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir.
- h. Q-T aralığı; QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süredir. Ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonunu yansıtır.

EKG değerlendirirken ölçülmesi önemlidir. Yaş, cinsiyet ve kalp hızına göre değişiklik gösterir. Kalp hızına göre düzeltilerek değerlendirilmesi uygundur. Kalp hızı arttıkça QT mesafesi kısalır. Düzeltildikten sonra QT_d (QT dispersiyonu) veya QT_c (düzeltilmiş QT) olarak ifade edilir. QT dispersiyonu (QT_d) 12 kanallı yüzey elektrokardiografide (EKG) derivasyonlar arası QT değişkenliği olarak tanımlanmakta ve ventriküler repolarizasyonun bölgesel değişikliklerini yansıttığı kabul edilmektedir. QT_d normal değeri 30-43 ms olarak kabul edilmektedir (54).



Grafik 2.4.1: EKG standart dalgaları, QT intervali ve Bazett formülü

QT_c hesaplaması Bazett formülü ile yapılır;

$$QT_c = QT \text{ intervali} / \sqrt{RR \text{ intervali}}$$

$$QT_d = QT_{\text{en büyük}} - QT_{\text{en küçük}}$$

Uzaması ve kısalması bazı patolojik durumları yansıtmaları açısından önemlidir. Uzun QT aralığı ilaçlar (kinidin, prokainamid, disopiramid, amiodaron, sotalol, fentotiyazin, trisiklikler, lityum) hipomagnezemi, hipokalsemi, belirgin bradikardiler, intrakranial kanama, miyokardit, mitral kapak prolapsusu, hipotiroidizm, hipotermi, sıvı protein diyetler, bazı doğuştan bozukluklarda (Rowano-Ward sendromu, Jervell ve Lange Nielson sendromu) görülür. Kısa QT aralığı; hiperkalsemi, dijital etkisi, hiperkalemi, asidoz, vagal stimülasyon,

hipertiroidizm, hipertermi de görülür (55). QT intervali ölçümleri genellikle, QT nin en uzun olduğu derivasyonda yapılır. Yetişkinlerde QT intervali genellikle 350–440 milisaniye arasındadır. QT_c intervali 440 milisaniyeyi geçerse, uzamış demektir (56).

- ı. R -R aralığı; Birbirini izleyen iki R dalgası arası aralıktır.
- i. P -P aralığı; Birbirini izleyen iki P dalgası arası aralıktır. Atriumların hızını verir.
- j. ST segmenti; QRS kompleksinin sonundan T dalgasının başlangıcına kadar geçen süredir. Her iki ventrikül tam olarak aktive olduğundan kaydedilen çizgide ve normalde düz ve izoelektriktir. ST segmentinin şeklinin tanısal değeri vardır. Ancak süresi önemli değildir.

2.4.2. Anesteziye kardiyak disritmiler:

Kalbin elektrik aktivitesinin normal düzeninde olmaması hali kardiyak aritmi veya disritmi olarak isimlendirilir. Sağlıklılarda yapılan 24 saatlik holter monitorizasyonlarının, % 41'inde prematüre atriyal kontraksiyon, % 50'sinde prematüre ventrikül kontraksiyonlarına rastlanmıştır. Anestezi esnasında ise bu oran % 60-80 arasındadır. (Her türlü bradikardik ve taşikardik aritmiler dahil) Aritmiler otomatisite ve ileti sistemine bağlı olarak; bunların hızlanması veya blokları sonucu ve reentry mekanizması ile ortaya çıkarlar. Aritmilerin elektrofizyolojik özellikleri kadar klinikte nasıl oluştuğu; hangi klinik durumların aritmi oluşumunu kolaylaştırdığı ve oluşturduğu; anesteziistleri yakından ilgilendirmektedir. Peroperatif karşılabileceğimiz aritmilerin etyolojisini şöyle sıralanabilir:

1. Peroperatif benign aritmiler
2. İnhalasyon anesteziklerine bağlı olarak
3. Asit-Baz değişiklikleri sonucu
4. Kardiyak disfonksiyonlar
5. Elektrolit değişiklikleri
6. Endokrin ve metabolik değişiklikler
7. Hipoksemi
8. Hipotansiyon
9. Elektromekanik kardiyak uyarılar

- 10. İlaçlar
- 11. Otonomik imbalans

Bu nedenlere bağlı olarak anestezi esnasında görebileceğimiz EKG değişikliklerini şöyle sıralayabiliriz: Sinüzal bradikardi, sinüzal taşikardi, sinüzal aritmi, atriyal ekstrasistol, supraventriküler taşikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi , ventrikül ekstrasistoller, ventriküler fibrilasyon, sino atriyal blok, çeşitli derecelerde atriyo-ventriküler bloklar (AV bloklar). Preoperatif kontroller sırasında aritmi varlığı veya aritmiye eğilim saptanabilir. Anamnezde aritmi tipi, belirtileri, mevcut tedavi, ilaçların yan etkileri ayrıca diğer kardiyak semptomlar saptanarak; EKG, serum elektrolit düzeyi, gerekirse holter monitorizasyonu ve kardiyoloji konsültasyonu önerilebilir. Mevcut aritminin artmış sempatik aktivite ile nasıl etkileneceği tahmin edilerek, preoperatif ve peroperatif ne gibi tedbirler alınabileceği önceden saptanabilir. Peroperatif aritmilerin tedavisinde elektroşok veya ilaç tedavisi uygulanabilir. Ancak bu tedavilerden önce ilk kural şudur ki özellikle aritminin hemodinamik etkileri belirlenir, ayrıca aritmi oluşturması mümkün olan, anestezi ve cerrahiye bağlı olan veya olmayan tüm sekonder nedenler belirlenerek elimine edilir, daha sonra aşağıdaki özet tabloya göre tedavi uygulanabilir (11,12).

2. 5. Anestezi ile cerrahinin hemodinamik ve kardiyak etkileri:

Anestezi kardiyovasküler sistemi doğrudan ve ya otonom sistem aracılığı ile dolaylı olarak etkilemektedir otonom sistem aracılığı ile kalp hızı, ritmi, miyokard kontraktilitesi ve damar tonusunu değiştirebilirler veya doğrudan miyokard depresyonu yapabilirler. İnhalasyon anestezikleri periferik vasküler direnci düşürürler ve baroreseptör aktiviteyi deprese ederler. Ayrıca koroner damarlar üzerine direk genişletici etkileri vardır. Bütün bu etkilerin sonucu olarak arteriel ve venöz basınçlarda, kardiyak outputta kalp hızı ve ritminde değişiklik olmaktadır. Cerrahinin neden olduğu strese yanıt ise dolaşımdaki katekolaminlerin artışı şeklindedir. Bu da kardiyak output artışı, su tutulması ve vital organların perfüzyonunun artmasını sağlar. Bu değişikliklerin metabolik sonucu miyokardın oksijen tüketiminin artmasıdır. Normal kişide tolere edilen bu durum, koroner arter hastasında iskemiye, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastada yetmezliğe,

yada elektriksel olarak stabil olmayan bir myokardda aritmilere neden olacaktır. Ayrıca operasyon sırasında ortaya çıkabilecek taşikardi ve hipertansiyon ise miyokardın oksijen gereksinimini artırarak, durumu kötüleştirecektir (6).

2. 6. Strese Endokrin/Metabolik Yanıt ve Anestezi:

Bu ilişki iki yönlü olup, anestezi ve beraberinde cerrahi, kendileri stres oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olabilirken, bir yandan da, anestezi bu yanıtı azaltabilir hatta önleyebilir.

Stres yanıt ve ya reaksiyon dendiğinde, çeşitli zararlı uyarılar tarafından başlatılan ve vücudun homeostazını sağlamayı, dolayısıyla yaşamını sürdürmeyi hedefleyen bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıt anlaşılmaktadır. Zararlı uyarı ne olursa olsun, ortaya çıkan yanıtlar, derecesi dışında birbirine benzemektedir. Normal koşullarda homeostazda çok küçük değişiklikler olmakta ve bunlara yanıt da ancak küçük düzenlemeler şeklinde ve fizyolojik fonksiyonların bütünlüğünün korunmasına yönelik olmaktadır. Ancak büyük travma, sepsis ve ya açlık gibi durumlarda çok sayıda ve güçlü uyarılarla, kardiovasküler stabilize sağlanması, dokulara yeterli oksijen ulaştırılması, enerji maddelerinin mobilizasyonu, yara iyileşmesi ve ağrının azaltılmasına yönelik çok sayıda refleks uyarılmaktadır (6).

Stres yanıt oluşturan uyarılar arasında; dolaşım volümünde ki değişiklikler, dokular ile kanın oksijen, karbondioksit ve ya hidrojen içeriğinde ki değişiklikler, ağrı ve emosyonel uyarılar, bazı maddelerin, özellikle glukozun kan düzeyinde ki değişiklikler, vücut ısısında değişiklikler ve sepsis sayılabilir. Cerrahi ve ya kaza ile olsun, travma genellikle büyüklüğü ile orantılı olarak nöral, endokrin, metabolik ve hümmoral yanıtlar oluşturur. Bu yanıtların sonucunda da protein homeostazında değişme, hipermetabolizma, karbonhidrat metabolizmasında değişiklik, sodyum, su retansiyonu ve lipolizde artma olur. Ancak bu yanıtlar uyanık birey için vital önem taşırken, cerrahi hastada zararlı olabilmektedir (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Aralık 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında yapılmıştır. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 04.09.2007 tarih ve 2007-713 karar numaralı izniyle ve hastaların da izni alındıktan sonra batin operasyonu geçirecek 80 hasta üzerinde yapıldı.

Koroner arter hastalığı, koroner by-pass cerrahisi geçiren, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, elektrolit dengesizliği, diyabetes melitusu ve hipertansiyonu olan antiaritmik ve antihipertansif kullanan hastalar ile edinilmiş QT sendromu ve uzun QT sendromu olan hastaların çalışmamıza alınmadı. Hastalardan operasyon sırasında antikolinergik, vasopressör, vasodilatör, hipotansif ilaç kullanan hastalar ve entübasyon güçlüğü çekilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı.

Hastalar rastgele 20 şer kişilik 4 gruba ayrıldı.

1. gruba (deksmedetomidin), anestezi indüksiyonundan 5 dk. önce intravenöz yoldan $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ deksmedetomidin,

2. gruba (fentanil), anestezi indüksiyonundan 5 dk. önce intravenöz yoldan $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanil,

3. gruba (midazolam), anestezi indüksiyonundan 5 dk. önce intravenöz yoldan $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ midazolam,

4. gruba (kontrol), anestezi indüksiyonundan 5 dk önce 5 ml. serum fizyolojik uygulanarak bütün ilaçların toplam volümü 5 ml olacak şekilde hazırlandı ve ilaçlar 3 dakika içerisinde eşit hızda verildi.

Tüm hastalar ameliyathaneye alındığında elektrokardiogram, nabız ve kan basınçları monitörize edildi. Çalışma ilaçları uygulandıktan 5 dakika sonra anestezi indüksiyonu $4-7 \text{ mg.kg}^{-1}$ tiyopental sodyum ile, kas gevşemesi $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ rokuronyum ile sağlandı. İdamede ise % 50 O₂/N₂O karışım içinde % 1,5 – 2,5 sevofluran kullanıldı. Grupların anksiyeteye, entübasyon ve cerrahi strese bağlı oluşabilecek yanıtları değerlendirebilmek için 12 derivasyon EKG, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri kaydedildi.

- t1; bazal değer,
 t2; çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ölçülen değer,
 t3; endotrakeal entübasyon yapıldıktan sonra ölçülen değer,
 t4; entübasyon yapıldıktan 3.dk sonra ölçülen değer,
 t5; entübasyon yapıldıktan 15.dk sonra ölçülen değer,
 t6; entübasyon yapıldıktan 30.dk sonra ölçülen değer,
 t7; hasta ekstübe edildikten sonra ölçülen değer,

t8; operasyondan sonra hasta derlenme odasına alındıktan sonra ölçülen değer olarak kaydedildi. Postoperatif dönemde derlenme odasına alınan hastalar monitorize edilerek SKB, DKB, OKB, KH, QT, QT_c, QT_d ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

Kan basıncının bazal değere göre değişikliği, ışık refleksi, göz yaşarması, sekresyon artışı, yutkunma ve hareketliliğe göre anestezi derinliği sevofluran konsantrasyonu arttırılarak ya da azaltılarak ayarlandı. Kapnografide CO₂ 35-45 mmHg arasında tutuldu. Entübasyon işlemi bütün hastalara aynı hekim tarafından uygulandı. Operasyon esnasında hiçbir hastaya ek narkotik uygulanmadı. Bütün hastaların anestezi indüksiyonu öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve operasyon esnasında 5 dakikada bir SKB, DKB, KH ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

Operasyon esnasında hemodinamiyi bozacak kanaması olanlar, operasyon süresi 1 saatin altında veya 3 saatin üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ayrıca operasyon esnasında gelişen yan etkiler ve yapılan medikasyonlar ile tüm hastaların operasyon öncesi, sırası ve sonrasında gelişen hipotansiyon, bradikardi ve aritmiler kaydedildi.

Operasyondan bir gün önce ziyaret edilen hastalara yapılacak çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı. Hastaların operasyon öncesi saat 24.⁰⁰ den itibaren oral alımı kesildi. 18 G intravenöz kanül takılarak operasyona kadar 2.ml.kg⁻¹.sa⁻¹ hızında infüzyonuna Isolyte-M başlandı. Operasyon sırasındaki sıvı replasmanı %0,9 sodyum klorür ile 4-6 ml.kg⁻¹ dan yapıldı. Çalışma operasyonları saat 08.⁰⁰ - 11.⁰⁰ saatleri arasında olacak şekilde yapıldı.

EKG kayıtları 1 mv. yksekliliğinde ve 25 mm/sn hızında gerçekleştirildi. EKG kayıtlarındaki tüm derivasyonlar arasında en uzun QT mesafesi grupları bilmeyen iki anesteziist tarafından ölçüldü. Aynı derivasyondaki RR mesafesi ölçülerek QT_c (dzeltiymiş QT) mesafesi Bazett formülüyle hesaplandı. (QT_c = QT

intervalı / \sqrt{RR} intervalı) Hesaplanan QT ve QT_c değerleri kaydedildi. QT_d (dispersiyon QT) en büyük ve en küçük QT değerleri arası fark olarak kaydedildi (QT_d= QT_{en büyük} – QT_{en küçük})

Çalışma süresince hastaların SKB değerlerinde infüzyon öncesi bazal değerlere göre % 20 den fazla azalma hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon tespit edildiğinde ilk olarak sıvı replasmanı yapılması, cevap alınmadığında ise 10 mg efedrin yapıldı. KH'nın 45 atım / dak altına düşmesi bradikardi olarak kabul edildi. Bradikardinin 0.5 mg intravenöz atropin ile tedavi edildi. Operasyon sırasında efedrin ve atropin yapılması gereken hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmanın verileri SPSS (ver.15.0) programında yüklenerek verilen değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve Bon ferroni testi, Khi kare testi ve Fisher kesin Khi kare testi kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada 4 grupta toplam 80 hasta yer aldı.

Grup 1. deki hastanın % 50' si (10'u) erkek ve %50' si (10'u) kadındı.

Grup 2. deki hastaların %80' ni (16'sı) erkek ve %20' si (4'ü) kadındı.

Grup 3. deki hastaların %57,9' u (11'i) erkek ve %42,1' i (8'i) kadındı.

Grup 4. deki hastaların %33,7' si (7'si) erkek ve %56,3' ü (9'u) kadındı.

Gruplardaki bireylerin yaş – kilo – cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.1). Sonradan midazolam grubundan 1, kontrol grubundan 4 olmak üzere toplam 5 hasta operasyon esnasında hipotansiyon gelişmesi sebebiyle çalışmadan çıkarıldı

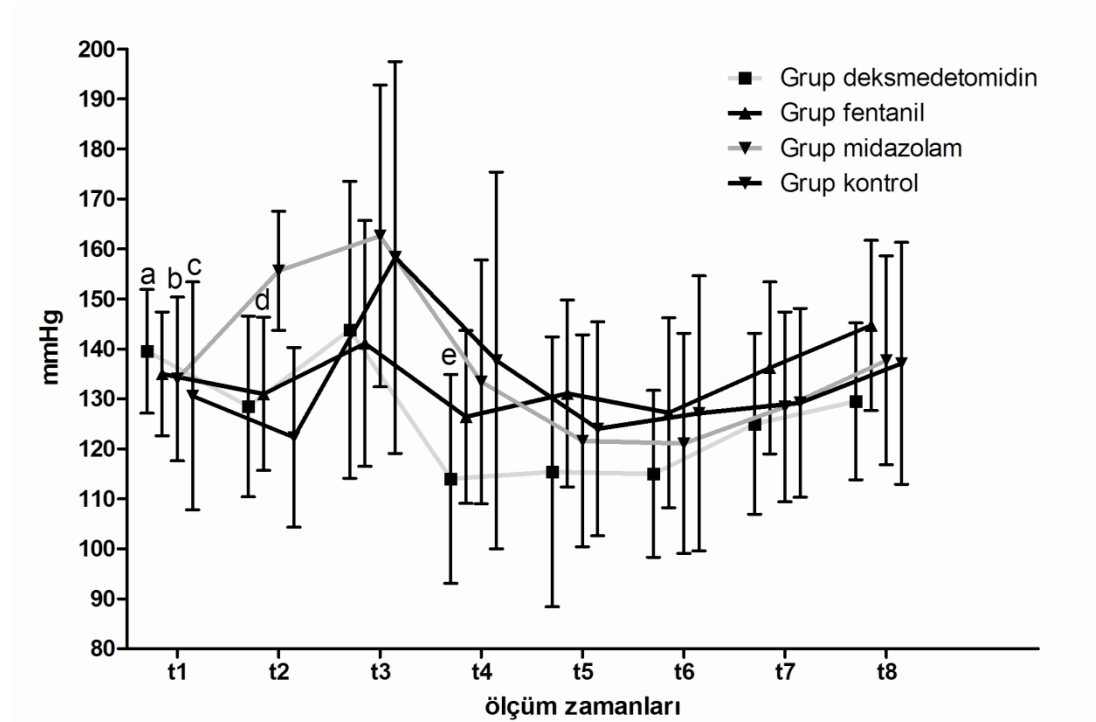
Tablo 4.1: Her bireyin yaş, kilo ve cinsiyete göre dağılımları

GRUPLAR	YAŞ X ± S	KİLO	CİNSİYET		HASTA SAYISI
			E S %	K S %	
1	47.2 ± 11.6	75.3 ± 17.3	10 50.0	10 50.0	20
2	46.2 ± 10.5	79.7 ± 11.3	17 81.0	4 19.0	20
3	46.0 ± 12.0	72.4 ± 15.8	11 57.9	8 42.1	19
4	45.0 ± 12.4	68.3 ± 10.0	7 43.7	9 56.3	16
	KW = 0.14 P = 0.986	KW = 7.88 P = 0.047	X ² = 6.99 P = 0.039		

Her 4 gruptaki bireylerin sistolik kan basıncı (SKB) değerleri yönünden karşılaştırıldığında bazal SKB değeri (t1), entübasyondan sonra ki SKB değeri (t3), entübasyondan sonra 15. dk. ki SKB değeri (t5), entübasyon sonra 30. dk. ki SKB değeri (t6), ekstübasyondan sonra ki SKB değeri (t7), derlenme odasında ki SKB değeri (t8) önemsiz bulunurken (P> 0,05) çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ki SKB değeri (t2) ve entübasyondan sonra ki 3. dakikada SKB değeri (t4) SKB değerleri arasında ki farklılık önemli bulunmuştur (P<0,05). Gruplara ait SKB değerleri 2' şerli karşılaştırıldığında çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ölçülen

SKB (t2) fentanil ile midazolam arası farklılık önemli bulunurken ($P < 0,05$) diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. Entübasyondan sonra 3.dk. da ki (t4) SKB, karşılaştırıldığında farklılık önemli olup gruplara ait değerler karşılaştırıldığında deksmedetomidin ile kontrol grubu arası önemli bulunurken diğer gruplar arası önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.1).

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda değişik zamanlarda ölçülen SKB karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur ($P < 0,05$). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında t1 - t4 arası ve t1 - t6 arasında ki farklılık önemli bulunurken diğer ölçümler arası farklılık önemsiz bulunmuştur. Midazolam grubunda karşılaştırıldığında t1-t2; t1-t3 değerleri arası farklılık önemli olurken diğer ölçümler arası önemsizdir. Kontrol grubunda değişik zamanlarda ölçülen SKB karşılaştırıldığında t1 – t2 arası farklılık önemli iken diğer ölçümler arası önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.1).



Grafik 4.1: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı karşılaştırılması

^a $P < 0,05$; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan 3 dk sonra ve entübasyondan 30 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP < 0.05; midazolam grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ve entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^cP < 0.05; kontrol grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki değerler karşılaştırıldığında

^dP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^eP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

Tablo 4.2: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen sistolik kan basıncı karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	139.5 ± 12.4 ^a	135.0 ± 12.4	134.0 ± 16.4 ^b	130.6 ± 22.8 ^c	KW = 3.55 P = 0.313
t2	128.5 ± 18.1	131.0 ± 15.3 ^d	155.6 ± 11.9	122.3 ± 18.0	KW = 10.38 P = 0.016
t3	143.8 ± 29.7	141.1 ± 24.6	162.6 ± 30.2	158.3 ± 39.2	KW = 6.44 P = 0.092
t4	113.9 ± 20.0 ^e	126.4 ± 17.3	133.4 ± 24.4	137.7 ± 37.7	KW = 8.67 P = 0.034
t5	115.4 ± 26.9	131.1 ± 18.7	121.6 ± 21.2	123.9 ± 21.4	KW = 4.23 P = 0.238
t6	115.0 ± 16.7	127.2 ± 18.9	121.1 ± 22.0	127.1 ± 27.5	KW = 4.06 P = 0.255
t7	125.0 ± 18.1	136.2 ± 17.2	128.4 ± 19.0	129.2 ± 18.8	KW = 3.56 P = 0.313
t8	129.5 ± 15.7	144.7 ± 16.9	136.9 ± 20.8	137.1 ± 24.2	KW = 5.92 P = 0.115
	F = 8.29 P = 0.000	F = 3.86 P = 0.001	F = 13.22 P = 0.000	F = 5.67 P = 0.000	

^aP < 0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan 3 dk sonra ve entübasyondan 30 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP < 0.05; midazolam grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ve entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

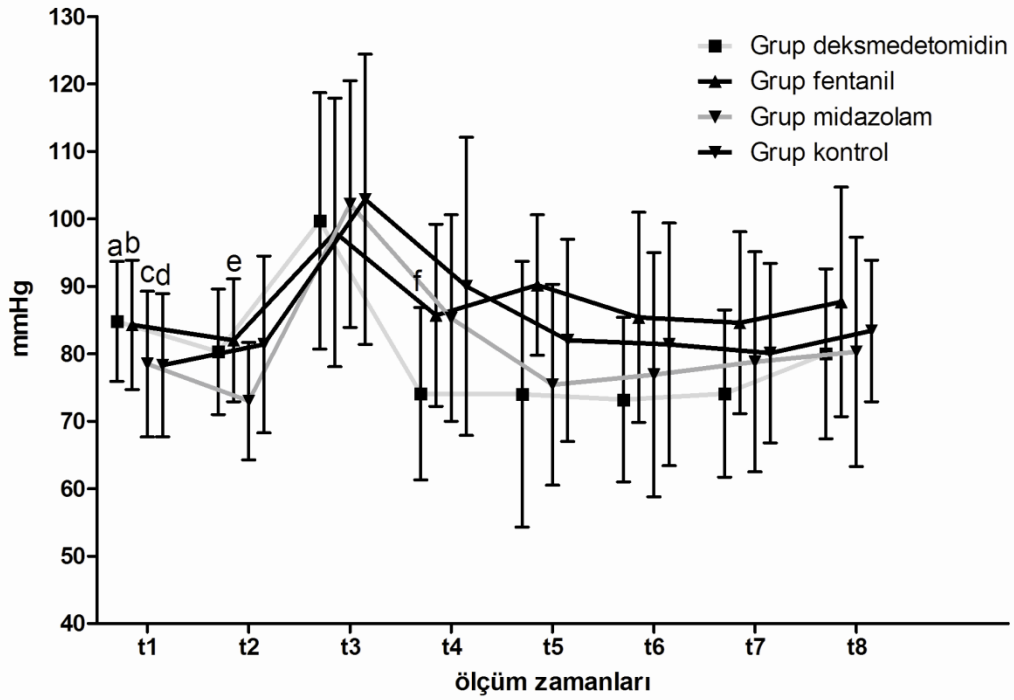
^cP < 0.05; kontrol grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki değerler karşılaştırıldığında

^dP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^eP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

Her dört gruptaki bireylerin diyastolik kan basıncıları (DKB) karşılaştırıldığında t1, t3, t5, t6, t7, t8 farklılık önemsiz bulunmuştur (P>0,05). t2 grupları arasındaki farklılık önemli bulunmuş gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında fentanil–midazolam arası değerler önemli bulunmuş, diğerleri önemsiz bulunmuştur. t4 zamanındaki değerler gruplar arası önemli bulunmuş, gruplara ait değerler ikişerli karşılaştırıldığında deksmedetomidin-fentanil, deksmedetomidin–midazolam, deksmedetomidin-kontrol arası farklılık önemli diğerleri arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

DKB da deksmedetomidin grubunda değişik zamanlarda llen DKB karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık önemli bulunmuştur (P<0,05). Ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında t1-t4 arası değerler önemli olurken diğer ölçümler arası önemsiz bulunmuştur. Fentanil grubunda değişik zamanlarında llen DKB ikişerli karşılaştırıldığında bu t1-t3, t1-t5 arası değerlerde fark bulunurken diğer ölçümler arası önemsiz bulunmuştur. Midazolam grubunda değişik zamanlarda llen DKB karşılaştırıldığında t1-t3 arası değerler önemli diğerleri önemsiz bulunmuştur. Kontrol grubunda değişik zamanlarda llen DKB ikişerli karşılaştırıldığında t1-t3 arası değerler farklılık gösterirken diğer ölçümler arası fark önemsizdir (Grafik 4.2.).



Grafik 4.2: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen diyastolik kan basıncı karşılaştırılması

^aP < 0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan 3 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP < 0.05; fentanil grubunda bazal değer ile entübasyondan sonrası ve entübasyondan 15 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^cP < 0.05; midazolam grubunda bazal değer ile entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^dP < 0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyondan sonrası değerler karşılaştırıldığında

^eP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^fP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile fentanil, midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

Tablo 4.3.: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen diyastolik kan basıncı karşılaştırılmaları

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	84.8 ± 8.8 ^a	84.3 ± 9.6 ^b	78.5 ± 10.8 ^c	78.3 ± 10.6 ^d	KW = 6.42 P = 0.093
t2	80.3 ± 9.3	81.5 ± 9.1 ^e	72.9 ± 8.7	81.4 ± 13.1	KW = 8.08 P = 0.044
t3	99.7 ± 19.0	98.0 ± 19.9	102.2 ± 18.3	102.8 ± 21.5	KW = 0.58 P = 0.900
t4	74.1 ± 12.8 ^f	85.7 ± 13.5	85.3 ± 15.3	90.0 ± 22.1	KW = 10.19 P = 0.017
t5	74.0 ± 19.7	90.2 ± 10.4	75.4 ± 14.9	81.6 ± 15.0	KW = 11.61 P = 0.009
t6	73.2 ± 12.2	85.4 ± 15.6	76.9 ± 18.1	81.4 ± 18.0	KW = 7.55 P = 0.056
t7	74.1 ± 12.4	84.6 ± 13.5	78.8 ± 16.3	80.1 ± 13.3	KW = 5.77 P = 0.123
t8	80.0 ± 12.6	87.7 ± 17.0	80.3 ± 17.0	83.4 ± 10.5	KW = 2.81 P = 0.421
	F = 10.70 P = 0.000	F = 5.04 P = 0.004	F = 9.36 P = 0.000	F = 5.13 P = 0.000	

^aP < 0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan 3 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP < 0.05; fentanil grubunda bazal değer ile entübasyondan sonrası ve entübasyondan 15 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^cP < 0.05; midazolam grubunda bazal değer ile entübasyondan sonrası değerler karşılaştırıldığında

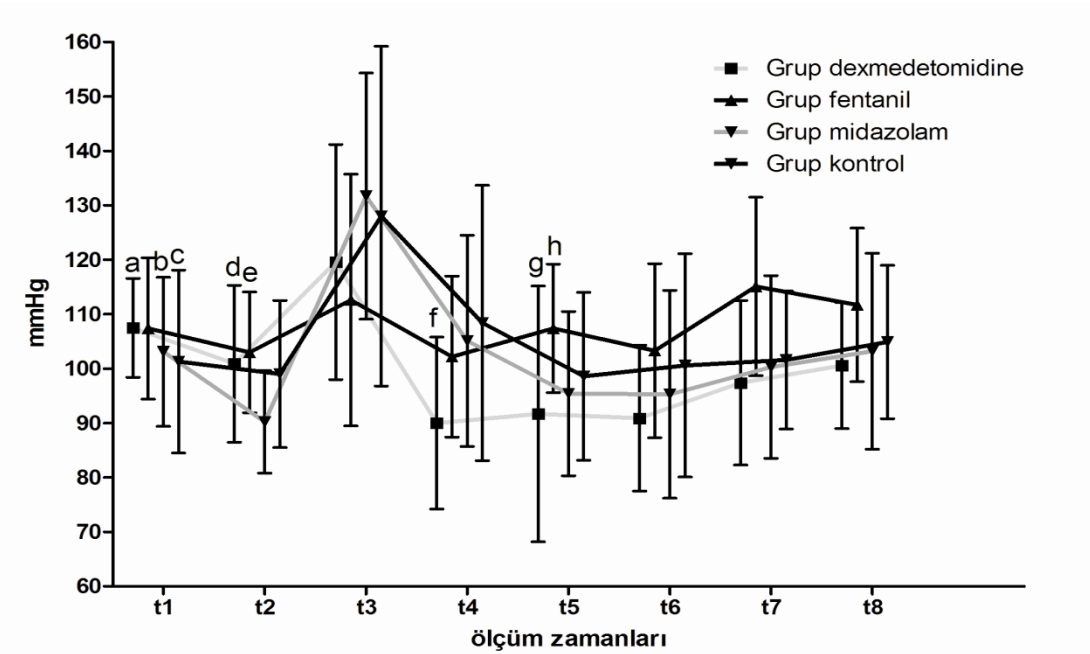
^dP < 0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyondan sonrası değerler karşılaştırıldığında

^eP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^fP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile fentanil, midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

Her dört gruptaki bireylerin ortalama kan basınçları (OKB) karşılaştırıldığında t1, t3, t6, t7, t8 grupları arası farklılık önemsiz bulunurken t2, t4, t5 grupları arası değerler önemli bulunmuştur. t2 de deksmedetomidin-midazolam, fentanil–midazolam arası farklılık önemli bulunurken diğer gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur. t4 de deksmedetomidin-kontrol grubu arası farklılık önemli bulunurken diğerleri önemsiz bulunmuştur. t5 de deksmedetomidin–fentanil ve fentanil–midazolam arası farklılık önemli bulunurken diğerleri arası farklılık önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.3).

OKB; deksmedetomidin grubunda değişik zamanlarda ölçülen OKB karşılaştırıldığında ölçümler arası farkı önemli bulunmuştur ($P<0,05$). Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen OKB karşılaştırılması ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda OKB da t1-t4, t1-t6 değerleri arasındaki fark bulunurken diğer ölçümler arası fark bulunamamıştır. Fentanil grubunda OKB ikişerli karşılaştırıldığında değişiklik zamanlarda anlamlı fark saptanamamıştır. Midazolam grubunda değişik zamanlarda yapılan ikişerli karşıştırmalarda t1-t2, t1-t3 önemli bulunmuştur. Kontrol grubunda OKB değişik zamanlarda ikişerli karşılaştırıldığında t1-t3 arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (Grafik 4.3).



Grafik 4.3: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen ortalama kan basıncı karşılaştırma

^aP < 0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan 3 dk sonraki 30 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP < 0.05; midazolam grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ve entübasyon sonraki değerler karşılaştırıldığında

^cP < 0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyon sonraki değerler karşılaştırıldığında

^dP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^eP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^fP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

^gP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile fentanil grubu karşılaştırıldığında

^hP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

Tablo 4.4: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen ortalama kan basıncı karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	107.5 ± 9.1 ^a	107.4 ± 13.0	103.1 ± 13.7 ^b	101.3 ± 16.8 ^c	KW = 4.50 P = 0.211
t2	100.9 ± 14.4 ^d	103.0 ± 11.1 ^e	90.2 ± 9.4	98.9 ± 13.5	KW = 12.54 P = 0.006
t3	119.6 ± 21.6	112.5 ± 23.1	131.7 ± 22.6	127.5 ± 31.2	KW = 6.67 P = 0.083
t4	90.0 ± 15.8 ^f	102.2 ± 14.8	109.1 ± 19.4	108.4 ± 25.3	KW = 10.60 P = 0.014
t5	91.7 ± 23.5 ^g	107.4 ± 11.8 ^h	95.9 ± 15.1	98.6 ± 15.4	KW = 8.06 P = 0.045
t6	90.9 ± 13.4	103.3 ± 16.0	95.3 ± 19.1	100.6 ± 50.5	KW = 6.35 P = 0.096
t7	97.4 ± 15.1	115.1 ± 16.4	100.3 ± 16.8	101.6 ± 12.7	KW = 3.12 P = 0.372
t8	100.6 ± 11.6	111.7 ± 14.1	103.2 ± 18.0	104.9 ± 14.1	KW = 5.70 P = 0.127
	F = 10.61 P = 0.000	F = 1.94 P = 0.067	F = 14.09 P = 0.000	F = 5.85 P = 0.000	

^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan 3 dk sonraki 30 dk sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP<0.05; midazolam grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonra ve entübasyon sonraki değerler karşılaştırıldığında

^cP<0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyon sonraki değerler karşılaştırıldığında

^dP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

^eP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

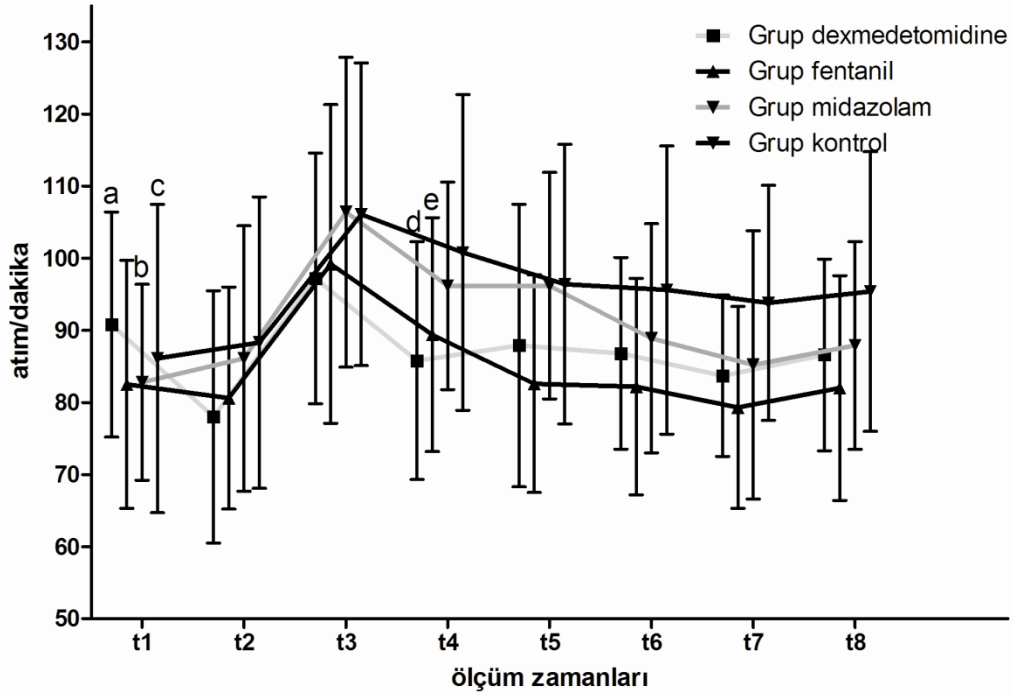
^fP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

^gP < 0.05; deksmedetomidin grubu ile fentanil grubu karşılaştırıldığında

^hP < 0.05; fentanil grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

Gruplar arasında kalp hızı değerleri arasında t4 de değerler ile gruplar arası fark bulunmuştur. t4 deki farklılık önemlidir. İkişerli karşılaştırmada deksmedetomidin–midazolam ve deksmedetomidin–kontrol grupları arasında farklılıklar önemli olurken diğer gruplar arasında farklılıklar önemli olurken diğer gruplar arası önemsiz bulunmuştur. Yine t4 de fentanil–midazolam ve fentanil–kontrol arasındaki farklılık önemli bulunmuştur (Grafik 4.4).

Ölçümler ikişerli kalp hızında t1-t2, t1-t3 arasındaki farklılık önemli olurken diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur. Deksmetomidin grubunda ise t1-t2 değerleri arası fark önemli diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur. Midazolam grubunda t1-t3 değerleri arasında fark önemli diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur. Kontrol grubundaki t1-t3 değerleri arasında fark önemli iken diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.4).



Grafik 4.4: Grublarda değişik zamanlarda ölçülen kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP<0.05; midazolam grubunda bazal değer ile entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^cP<0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^dP<0.05; deksmedetomidin grubu ile midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

^eP<0.05; fentanil grubu ile midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

Tablo 4.5: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen kalp hızı değerlerinin karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	90.8 ± 15.6 ^a	82.5 ± 17.2	82.8 ± 13.6 ^b	86.1 ± 21.4 ^c	KW = 3.99 P = 0.262
t2	78.0 ± 17.5	80.6 ± 15.4	86.1 ± 18.4	88.3 ± 20.2	KW = 3.40 P = 0.334
t3	87.2 ± 17.4	99.2 ± 22.1	106.4 ± 21.5	106.1 ± 21.0	KW = 2.84 P = 0.416
t4	85.8 ± 16.5 ^d	89.4 ± 16.2	96.2 ± 14.4	100.8 ± 21.9	KW = 8.05 P = 0.045
t5	87.9 ± 19.6	82.6 ± 15.1 ^e	96.2 ± 15.7	96.4 ± 19.4	KW = 7.88 P = 0.048
t6	86.8 ± 13.3	82.2 ± 15.0	88.9 ± 15.9	95.6 ± 20.0	KW = 5.70 P = 0.127
t7	83.7 ± 11.2	79.3 ± 14.0	85.2 ± 18.6	93.8 ± 16.3	KW = 7.06 P = 0.070
t8	86.6 ± 13.3	82.0 ± 15.5	87.9 ± 14.4	95.4 ± 19.4	KW = 5.10 P = 0.165
	F = 6.83 P = 0.000	F = 6.78 P = 0.000	F = 8.05 P = 0.000	F = 4.25 P = 0.000	

^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki değerler karşılaştırıldığında

^bP<0.05; midazolam grubunda bazal değer ile entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

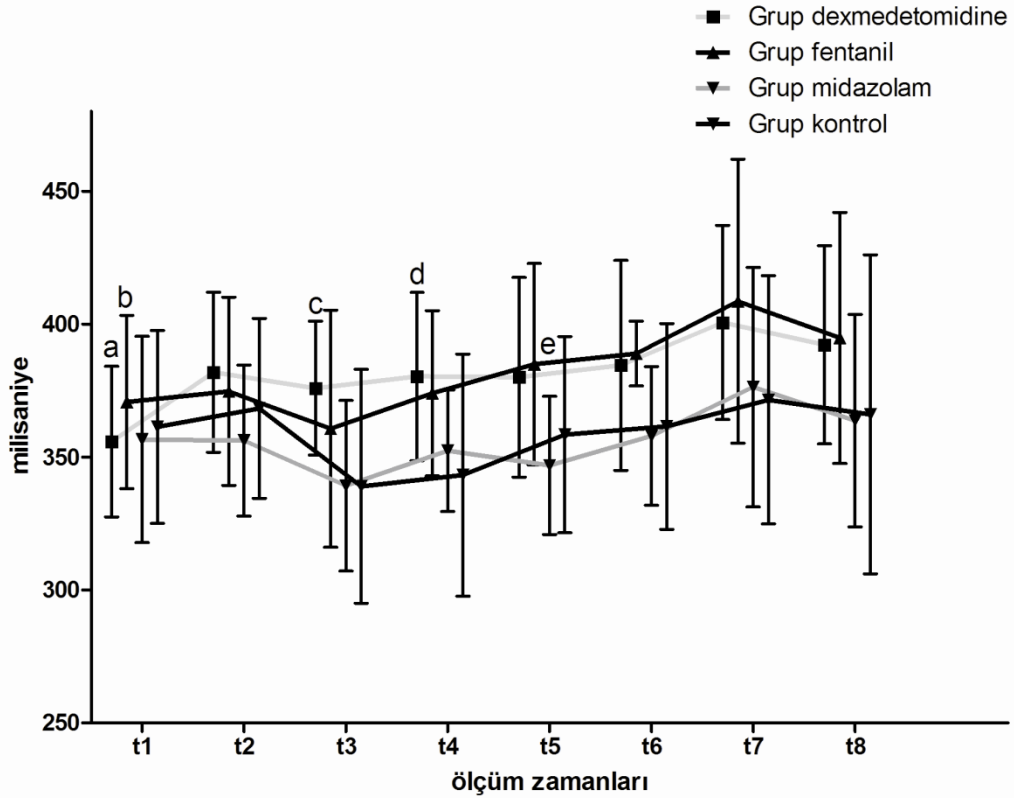
^cP<0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^dP<0.05; deksmedetomidin grubu ile midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

^eP<0.05; fentanil grubu ile midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

Her dört gruptaki bireylerin QT yönünde karşılaştırıldığında t1, t2, t6, t7, t8 dışındaki diğer değerler önemli sayılmıştır. t3 de QT değerinde ikişerli karşılaştırılmada deksmedetomidin-midazolam; deksmedetomidin-kontrol önemli diğerleri önemsiz bulunmuştur. t4 de deksmedetomidin-kontrol arası fark önemli bulunmuştur. t5 de deksmedetomidin-midazolam, fentanil-midazolam arasında ki fark önemli bulunmuştur (Grafik 4.5).

Bu ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda QT de; t1-t2, t1-t4, t1-t5, t1-t6, t1-t7, t1-t8 arasında ki farklılık önemli olurken diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur. Fentanil grubunda QT de t1-t7 değerleri arası fark önemli diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur. Midazolam grubunda QT de t5-t7 arası değer önemli diğer değerler önemsiz bulunmuştur. Kontrol grubundaki tüm değerler önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.5).



Grafik 4.5: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT değerlerinin karşılaştırılması
^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki, entübasyondan sonraki 3. , 15., 30.dk ve ekstübasyondan sonra ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^bP<0.05; fentanil grubunda bazal değer ile ekstübasyondan sonraki değerler karşılaştırıldığında

^cP<0.05; deksmedetomidin grubu ile midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

^dP<0.05; deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

^eP<0.05; midazolam grubu ile deksmedetomidin ve fentanil grupları karşılaştırıldığında

Tablo 4.6: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT değerlerinin karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	355.8 ± 28.3 ^a	370.7 ± 32.6 ^b	356.6 ± 38.8	361.3 ± 36.3	KW = 2.62 P = 0.453
t2	381.9 ± 30.1	374.7 ± 35.4	356.2 ± 28.4	368.3 ± 33.8	KW = 7.72 P = 0.052
t3	375.9 ± 25.2 ^c	360.7 ± 44.6	339.2 ± 32.1	339.0 ± 44.0	KW = 14.10 P = 0.003
t4	380.3 ± 31.6 ^d	374.0 ± 31.1	352.4 ± 22.9	343.2 ± 45.5	KW = 13.11 P = 0.004
t5	380.0 ± 37.5	384.9 ± 37.9	346.8 ± 26.0 ^e	358.4 ± 36.9	KW = 14.81 P = 0.002
t6	384.5 ± 39.5	388.9 ± 39.9	357.9 ± 26.1	361.5 ± 38.7	KW = 9.20 P = 0.027
t7	400.6 ± 36.5	408.6 ± 53.4	376.3 ± 45.0	371.5 ± 46.7	KW = 10.69 P = 0.013
t8	392.2 ± 37.3	394.8 ± 47.2	363.7 ± 39.9	366.0 ± 60.0	KW = 9.20 P = 0.027
	F = 9.97 P = 0.000	F = 10.36 P = 0.000	F = 5.11 P = 0.000	F = 2.94 P = 0.062	

^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile çalışma ilaçları uygulandıktan sonraki, entübasyondan sonraki 3. , 15., 30.dk ve ekstübasyondan sonra ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^bP<0.05; fentanil grubunda bazal değer ile ekstübasyondan sonraki değerler karşılaştırıldığında

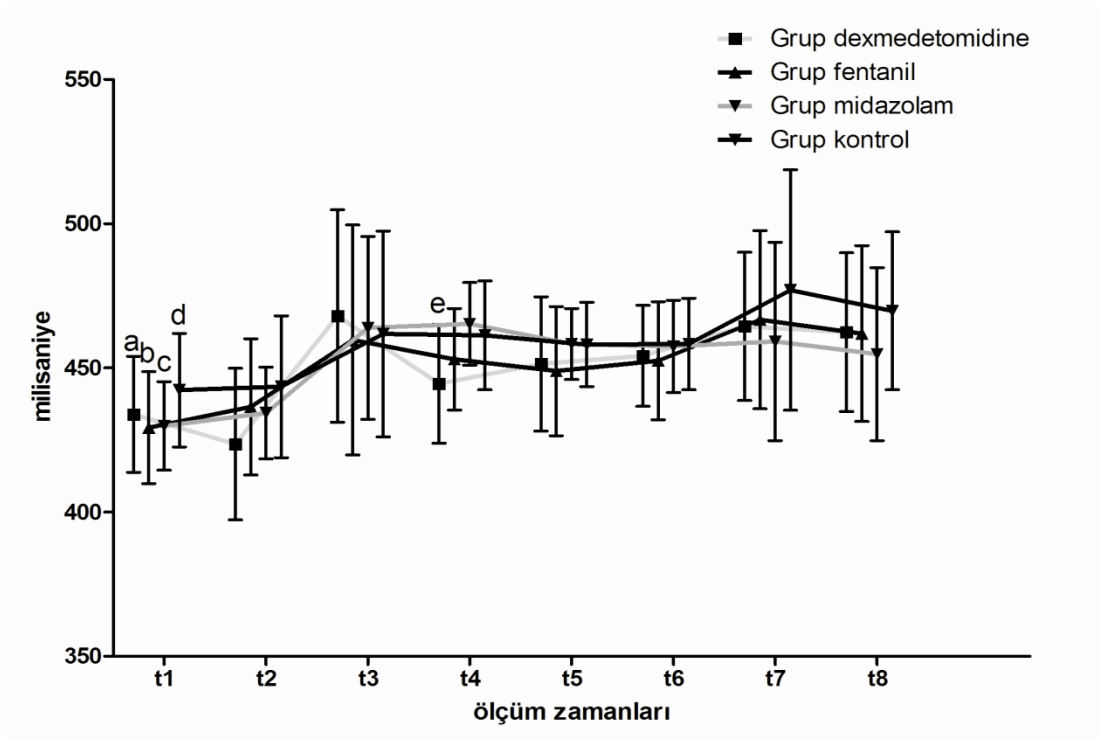
^cP<0.05; deksmedetomidin grubu ile midazolam ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

^dP<0.05; deksmedetomidin grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

^eP<0.05; midazolam grubu ile deksmedetomidin ve fentanil grupları karşılaştırıldığında

Her dört gruptaki bireylerin QT_c yönünden karşılaştırıldığında t4 de deksmedetomidin-midazolam arasındaki ikişerli karşılaştırmadaki fark önemli diğerleri önemsiz bulunmuştur.

QT_c ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında deksmedetomidin grubunda t1-t3, t1-t5, t1-t6, t1-t7, t1-t8 arasındaki farklılık önemli iken diğer değerler arası fark önemsiz bulunmuştur. Fentanil grubunda t1-t3, t1-t4, t1-t5, t1-t6, t1-t7, t1-t8 arasındaki fark önemli diğerleri önemsiz bulunmuştur. Midazolam grubunda t1-t3, t1-t5, t1-t6, t1-t8 anlamlı bulunurken diğerleri önemsiz bulunmuştur. Kontrol grubunda t1-t4, t1-t7 arasındaki fark önemli iken diğerleri önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.6).



Grafik 4.6: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT_c değerlerinin karşılaştırılması

^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan hemen sonra, entübasyondan 15., 30.dk sonrası ve ekstübasyondan sonrası ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^bP<0.05; fentanil grubunda bazal değer ile entübasyondan hemen sonra, entübasyondan 3., 15., 30.dk sonrası ve ekstübasyondan sonrası ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^cP<0.05; midazolam grubunda bazal değer ile entübasyondan hemen sonra, entübasyondan 15., 30.dk sonrası ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^dP<0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyondan 3dk sonra ve ekstübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^eP<0.05; deksmedetomidine grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

Tablo 4.7: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT_c değerlerinin karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	433.9 ± 20.1 ^a	429.3 ± 19.4 ^b	429.9 ± 15.3 ^c	442.3 ± 19.7 ^d	KW = 6.01 P = 0.111
t2	423.6 ± 26.3	436.5 ± 23.6	434.4 ± 15.9	443.5 ± 24.6	KW = 5.80 P = 0.122
t3	468.0 ± 36.8	559.7 ± 39.8	463.9 ± 31.7	461.8 ± 35.7	KW = 0.72 P = 0.868
t4	444.5 ± 20.6 ^e	453.1 ± 17.6	465.3 ± 14.3	461.3 ± 18.9	KW = 12.83 P = 0.006
t5	451.4 ± 23.3	448.9 ± 22.4	458.3 ± 12.3	458.1 ± 14.6	KW = 5.71 P = 0.126
t6	454.2 ± 17.5	452.5 ± 20.5	457.5 ± 16.0	458.3 ± 15.9	KW = 0.97 P = 0.806
t7	464.4 ± 25.7	466.7 ± 30.9	459.2 ± 34.4	477.0 ± 41.7	KW = 2.36 P = 0.501
t8	462.4 ± 27.5	461.9 ± 30.5	454.8 ± 30.0	469.8 ± 27.4	KW = 1.75 P = 0.628
	F = 12.17 P = 0.005	F = 8.13 P = 0.000	F = 6.45 P = 0.000	F = 7.36 P = 0.000	

^aP<0.05; deksmedetomidin grubunda bazal değer ile entübasyondan hemen sonra, entübasyondan 15., 30.dk sonrası ve ekstübasyondan sonrası ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

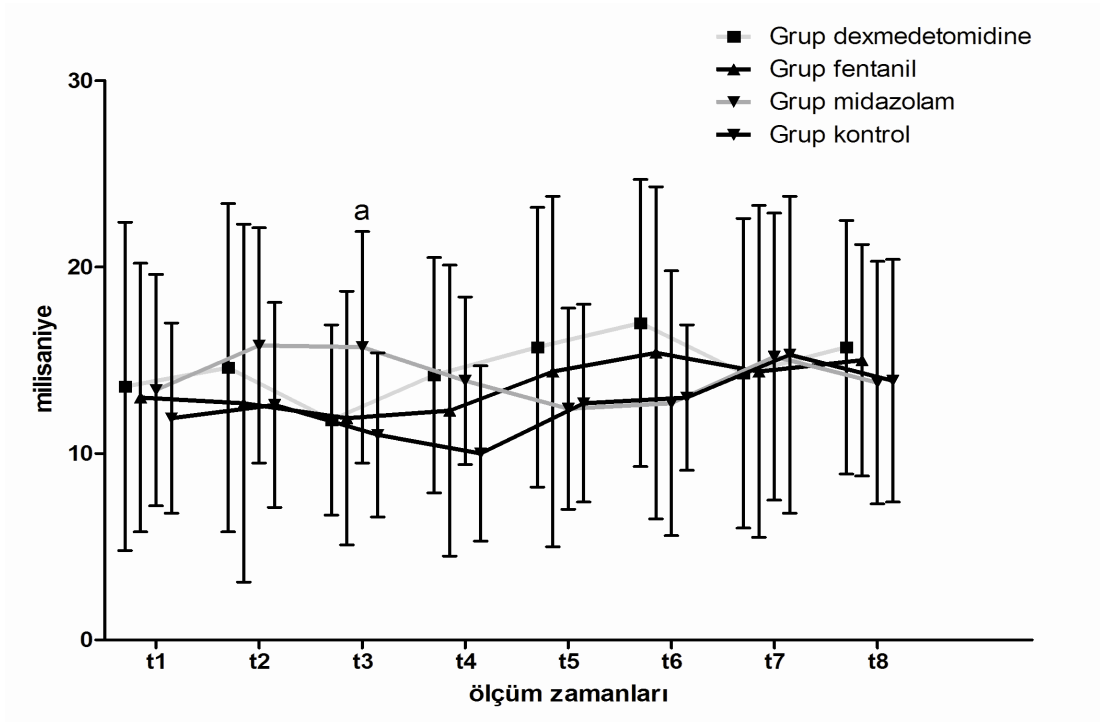
^bP<0.05; fentanil grubunda bazal değer ile entübasyondan hemen sonra, entübasyondan 3., 15., 30.dk sonrası ve ekstübasyondan sonrası ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^cP<0.05; midazolam grubunda bazal değer ile entübasyondan hemen sonra, entübasyondan 15., 30.dk sonrası ve derlenme odasındaki değerler karşılaştırıldığında

^dP<0.05; kontrol grubunda bazal değer ile entübasyondan 3dk sonra ve ekstübasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında

^eP<0.05; deksmedetomidine grubu ile midazolam grubu karşılaştırıldığında

Her dört gruptaki bireylerin QT_d yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında t3 zamanında QT_d de ikişerli karşılaştırılmada midazolam- kontrol arasında fark vardır. QT_d ölçümleri ikişerli karşılaştırıldığında deksmedetomidin, fentanil, midazolam ve SF kontrol gruplarında değişik zamanlarda ölçülen QT_d ölçümleri karşılaştırıldığında ölçümler önemsiz bulunmuştur (Grafik 4.7).



Grafik 4.7: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT_d değerlerinin karşılaştırılması

^aP<0.05; midazolam grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

Tablo 4.8: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen QT_d değerlerinin karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	13.6 ± 8.8	13.0 ± 7.2	13.4 ± 6.2	11.9 ± 5.1	KW = 0.36 P = 0.947
t2	14.6 ± 8.8	12.7 ± 9.6	15.8 ± 6.3	12.6 ± 5.5	KW = 4.22 P = 0.238
t3	11.8 ± 5.1	11.9 ± 6.8	15.7 ± 6.2 ^a	11.0 ± 4.4	KW = 9.11 P = 0.028
t4	14.2 ± 6.3	12.3 ± 7.8	13.9 ± 4.5	10.0 ± 4.7	KW = 6.25 P = 0.100
t5	15.7 ± 7.5	14.4 ± 9.4	12.4 ± 5.4	12.7 ± 5.3	KW = 1.77 P = 0.622
t6	17.0 ± 7.7	15.4 ± 8.9	12.7 ± 7.1	13.0 ± 3.9	KW = 3.62 P = 0.305
t7	14.3 ± 8.3	14.4 ± 8.9	15.2 ± 7.7	15.3 ± 8.5	KW = 0.23 P = 0.972
t8	15.7 ± 6.8	15.0 ± 6.2	13.8 ± 6.5	13.9 ± 6.5	KW = 1.28 P = 0.764
	F = 1.80 P = 0.091	F = 1.18 P = 0.317	F = 1.54 P = 0.157	F = 2.0 P = 0.123	

^aP<0.05; midazolam grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında

Her 4 gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında ki farklılık anlamsız bulunmuştur

Gruplar da ki SpO₂ değerleri değişik zamanlarda ölçüldüğünde kendi aralarında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Gruplarda değişik zamanlarda ölçülen SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması

	Deksmedetomidin X ± S	Fentanil X ± S	Midazolam X ± S	Kontrol X ± S	SONUÇ
t1	96.8 ± 1.8	96.4 ± 2.4	96.0 ± 2.4	97.1 ± 1.0	P > 0.005
t2	98.2 ± 1.5	98.2 ± 1.0	98.3 ± 1.3	98.0 ± 0.6	P > 0.005
t3	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	P > 0.005
t4	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	P > 0.005
t5	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	P > 0.005
t6	99.0 ± 0.0	99.0 ± 0.0	99.9 ± 0.0	99.0 ± 0.0	P > 0.005
t7	98.5 ± 1.0	98.3 ± 1.3	98.5 ± 1.1	98.3 ± 1.2	P > 0.005
t8	97.1 ± 1.4	97.3 ± 1.5	97.2 ± 1.5	97.2 ± 1.5	P > 0.005
	P > 0.005	P > 0.005	P > 0.005	P > 0.005	

TARTIŞMA

Kardiyak aritmiler, perioperatif dönemde sık rastlanılan ve mortaliteden sorumlu tutulan komplikasyonlardır. Elektrolit dengesizlikleri, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, uzamış konjenital ya da edinsel QT sendromu genel ve lokal anestezi gibi pek çok etken aritmi yapabilir (2,3). QT intervalindeki uzamalar ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve aritmi riskinin belirlenmesinde yol gösterici olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (7). Kalp hızı değişikliklerinin QT intervali üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak için düzeltilmiş QT (QT_c) kullanılmaktadır.

Uzamış QT_c intervalinin kardiyak sorunu olmayan hastalar için önemi bilinmemektedir. Ancak anestezi altında uzamış QT_c intervali ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, akut miyokardiyal infarktüs ve hatta ani ölüm ile ilişkilendirilmiştir (7). Anestezi altında uzamış QT_c 'nin en azından miyokardiyal patolojiye sahip hastalar için tehlikeli bir durum olduğu söylenebilir (11). Çünkü QT dispersiyonunda endotrakeal entübasyon periyodunda koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre artış olduğu tespit edilmiştir (12).

Anestezi indüksiyonu, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyon sempatoadrenal aktivitenin belirgin stimülasyonuna yol açar. Bu sempatik aktivasyon sırasında plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında direkt bağlantı olduğu gösterilmiştir (10). Dolayısıyla sempatik aktivasyonun aritmi insidansı ile direkt ilişkili olduğu söylenebilir. Bu tez çalışmasında genel anestezi alacak hastalarda anestezi indüksiyonu, laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi insizyona karşı oluşabilecek stres yanıtı köreltmede anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılan fentanil, midazolam ve deksmedetomidinin QT_c ve QT_d değerleri üzerine etkileri karşılaştırılmıştır.

Anestezi ve cerrahi strese bağlı katekolamin reaksiyonunun önlenmesi klinik olarak önemlidir, çünkü perioperatif kardiyak komplikasyonlar ile sempatik stimülasyonun yoğunluğu arasında oldukça sıkı ilişki vardır (57). İnhalasyon anestezisi endokrin stresi baskılamada yetersizdir. Bunun yanında yüksek spinal veya epidural anestezi ile yüksek doz opioid anestezisinin stresi baskılamada başarılı olduğu bildirilmektedir (58,50). İnhalasyon anestezisinin stresi baskılamada yetersiz kalması diğer ajanların bu konudaki etkilerinin araştırılmasına neden olmuştur. Son yıllarda

yapılan çalışmalar doğrultusunda laringoskopi ve cerrahinin neden olduğu strese karşı oluşan hemodinamik, hormonal ve metabolik yanıtı köreltmek için opioidler, benzodiazepinler, alfa-2 agonistler, beta adrenerjik blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum ve lidokain önerilmektedir (13-17,59).

Aho ve arkadaşları (50) deksmedetomidinin trakeal entübasyon ve cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtı etkisini araştırmak için elektif abdominal histerektomi geçiren 48 hastada yaptıkları çift kör çalışmada iki grup oluşturmuşlar. Premedikasyonda intravenöz infüzyon şeklinde bir gruba $0,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozunda deksmedetomidin, diğer gruba ise sadece serum fizyolojik vermişler. Bu dozda trakeal entübasyon ve cerrahi stres sırasında oluşan taşikardi ve hipertansiyonu önlediğini bildirmişlerdir. Pekka ve arkadaşları da (60) vasküler cerrahi uygulanacak 41 hasta üzerinde yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada $0,8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ deksmedetomidinin trakeal entübasyon ve cerrahi stres sırasındaki taşikardi ve hipertansiyonu azalttığını bildirmişlerdir. Jaakola ve arkadaşları (61) katarakt cerrahisi geçiren 30 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında $0,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ intravenöz deksmedetomidin dozunun trakeal entübasyon ve cerrahi stres sırasındaki artmış kalp hızını belirgin olarak azalttığını tespit etmişlerdir. Buna karşın Kılıçaslan ve arkadaşlarının (62) 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; $1,0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozunda deksmedetomidinin kullanımının trakeal entübasyon ve cerrahi sırasında oluşan kardiovasküler yanıtı engellemede yetersiz kaldığını bildirmişlerdir. Benzer olarak Scheinin ve ark (63) elektif batin cerrahisi uygulanacak ve oral diazepam ile premedike edilen 24 hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada $0,6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozunda deksmedetomidin kardiovasküler cevabı tam olarak baskılamadığını tespit etmişlerdir. Bu tez çalışmasında indüksiyondan önce uygulanan $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ dozunda deksmedetomidin kalp atım hızındaki artışları azaltırken, kan basıncındaki artışlara etkili olamamıştır.

Plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla uygulanan medikasyonların stres sırasında plazma katekolamin düzeylerine etkisi önemlidir. Bazı raporlarda indüksiyondan önce uygulanan $0,6$ veya $0,8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ deksmedetomidinin plazma noradrenalin düzeylerindeki artışı azalttığı bildirilmiştir (60,63).

Kim ve arkadaşlarının (64) 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; indüksiyondan önce uygulanan $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ lidokainin hemodinamik yanıtı baskılamada

etkili olduğunu bildirmişlerdir. Splinter ve arkadaşları da (66) yaptıkları çalışmada trakeal entübasyonun neden olduğu hemodinamik yanıtı baskılamada intravenöz lidokain ve fentanilin etkili olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada indüksiyondan önce uygulanan düşük doz sufentanil ve petidinin laringoskopiye kardiyovasküler yanıtı körelttiğini rapor edilmiştir (67). Albertin ve arkadaşlarının (67) 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada trakeal entübasyona kardiyovasküler yanıtı engellemede $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ remifentanil yükleme dozunun etkili olduğu rapor edilmiştir. Benzer olarak bu tez çalışmasında da indüksiyondan önce $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$ dozunda uygulanan fentanil trakeal entübasyon ve laringoskopiye hemodinamik yanıtı engellemede etkili olmuştur. Her ne kadar sadece yüksek doz opioidlerin strese katekolamin yanıtını baskılamakta etkili olduğu bildirilmekteyse de Hori ve arkadaşları (68) insizyondan önce uyguladıkları 2 ve $4 \mu\text{g.kg}^{-1}$ dozundaki fentanilin cerrahi strese katekolamin yanıtını azalttığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Gong ve arkadaşları da (69) $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$ alfentanilin trakeal entübasyonun neden olduğu katekolamin yanıtını etkin olarak baskıladığını göstermişlerdir.

Trakeal entübasyonun neden olduğu kardivasküler yanıtı değerlendirmek için anestezi indüksiyonundan önce magnezyumun da kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Allen arkadaşlarının (70) 69 hasta üzerinde 40 mg.kg^{-1} kullanarak yaptığı çalışmalarında magnezyumun entübasyona sekonder gelişen pressör yanıtı azalttığını göstermişlerdir. Puri ve arkadaşları da (71) koroner arter hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada indüksiyondan önce uygulanan magnezyum ve lidokainin endotrakeal entübasyonun neden olduğu hemodinamik cevaba etkisini araştırmışlar ve magnezyumun hemodinamik yanıtı daha etkili olarak körelttiğini tespit etmişlerdir.

Laringoskopi ve trakeal entübasyona yanıt olarak gelişen kardiyovasküler etkileri baskılamak için kalsiyum kanal blokerleri ve beta adrenerjik blokerler de denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Charuluxananan ve arkadaşlarının (72) 60 premedikasyon yapılmamış hasta üzerinde yaptıkları ve nikardipin ile lidokaini karşılaştırdıkları çalışmada; nikardipinin kardiyovasküler yanıtı lidokain gibi etkili baskılayabildiğini göstermişlerdir. Trakeal entübasyona kardiyovasküler yanıtın değerlendirildiği bir başka çalışmada da nikardipinin hipertansif yanıtı körelttiği bildirilmiştir (73). Ugur ve arkadaşlarının (74) laringoskopiye hemodinamik yanıt

açısından esmolol, lidokain ve fentanili karşılaştırdıkları çalışmalarında; 1,5 mg. kg⁻¹ esmololun laringoskopiye sekonder hipertansif yanıtı etkili olarak körelttiğini rapor etmişlerdir.

Bir benzodiazepin olan midazolam sedatif, amnestik ve anksiyolitik özelliklere sahiptir. Premedikasyonda sıklıkla kullanılmakta olan midazolam anestezi derinliğini artırarak, sempatik deşarjı azalttığı buna bağlı olarak laringoskopi ve cerrahiye olan hemodinamik yanıtı baskıladığı düşünülmektedir. Schmidt ve arkadaşları (75) yaptıkları çalışmada anestezi öncesi uygulanan midazolam, klonidin ve deksmedetomidinin anksiyete, sedasyon ve peroperatif hemodinami üzerine yaptıkları çalışmada midazolamın kardiyovasküler yanıtı baskılayabildiğini göstermişlerdir. Adams ve arkadaşları da (76) total intravenöz anestezi uygulamasında propofola midazolam ilave edilmesiyle daha düşük hemodinamik yanıt elde edildiğini göstermişlerdir. Benzer olarak bu tez çalışmasında da midazolam grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında laringoskopi ve cerrahiye sekonder gelişen kan basıncı artışında azalma tespit edilmiştir.

Sempatik aktivasyon sırasında plazmada artan katekolamin düzeyleri ile QT intervali arasında direkt bağlantı olduğu bilinmektedir (10). Dolayısıyla laringoskopi, kateter uygulaması ve cerrahi uyarılar gibi nedenler de dolaylı olarak QT intervali üzerinde etkili olmaktadır. Preoperatif anksiyetenin de sempatik aktiviteye yol açabileceği ve peroperatif dönemdeki muhtemel QT süresindeki uzamayla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (11). Böylece anestezi indüksiyonundan önce uygulanan midazolam, deksmedetomidin ve fentanil gibi ajanların QT intervalinde oluşabilecek uzamaları azaltması beklenir. Sadece anestezi ve cerrahi işlemler esnasında ki girişimlerin ve anksiyetenin değil peroperatif dönemde hem anestezik hem de anestezik olmayan farmakolojik ajanlar QT süresini etkileyebilir.

Preoperatif ve postoperatif dönemde kullanılabilen ancak anestezik olmayan birçok farmakolojik ajanın da QT mesafesine etkileri araştırılmıştır. Antikolinergik ajanlardan atropinin QT_c intervalini uzattığı fakat QT_d'nin kalp atım hızı ve refleks sempatik aktivasyondan bağımsız olduğu bildirilmiştir (77). Saarnivaara ve arkadaşları da (78) antikolinergiklerin QT_c süresini uzattığını göstermişlerdir. Erdil ve Arkadaşları (79) koroner arter hastalığı olan 60 hastada esmololun QT_c süresi üzerine etkisini araştırmışlar ve endotrakeal entübasyonun neden olduğu QT_c

uzamasının esmolol ile köreltilebildiğini rapor etmişlerdir. Buna karşın Korpinen ve arkadaşları (80) yaptıkları çalışmada trakeal entübasyon esnasında uzamış QT_c süresini beta bloker ajanların kısaltmadığını bildirmişlerdir. Owczuk ve arkadaşları da (81) laringoskopiye sekonder gelişen QT ve QT_c sürelerindeki uzamayı indüksiyondan önce kullanılan lidokainin önlediğini rapor etmişlerdir.

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresinin (QT_c) 440 msn'yi aşması patolojik kabul edilmektedir (82). Bu çalışmada entübasyondan 3 dakikadan sonraki hemen hemen tüm zaman dilimlerinde QT_c süresi 440 msn den yüksekti. Ancak bir çalışmada normal bireylerdeki QT_c uzamasının, bazal değeri 75 milisaniye aştığı durumlarda aritmi oluşumu açısından risk teşkil ettiği, total QT_c süresindeki uzamanın aritmi oluşumunu etkilemeyeceği bildirilmiştir (83). QT_c süresinin son çalışmalarda normal insanlarda çok değişken olabildiği ve 463 milisaniyeden 506 milisaniyeye kadar uzayabildiği rapor edilmiştir (84).

QT dispersiyonu (QT_d) QT intervalindeki derivasyonlar arasında ölçülen farklılıktır. QT_d süresindeki artışlar iletim bozukluklarını, miyokarditi, miyokardiyal iskemiyi ve konjestif kalp hastalıklarını işaret edebilir (85,86). QT_d süresinin 100 msn'ye eşit olması veya aşması durumunda ciddi aritmiler görülebilir (87).

Saarnivaara ve ark. (11), anestezik ajanların sempatoadrenal hiperaktiviteye yol açmasının QT_c süresinde bir uzama ile sonuçlanabileceğini bildirmiştir. Sempatoadrenal aktivasyona inhalasyon anesteziklerinden desfluran, intravenöz anesteziklerden ketaminin neden olduğu bilinmektedir. Ancak bu çalışmada ketamin ve desfluran kullanılmadığı için QT_c sürelerindeki değişikliklerin böyle bir aktivasyon neticesi oluşmadığı söylenebilir. Ayrıca birçok araştırmada özellikle inhalasyon anesteziklerin QT mesafesini uzattığı bildirilmektedir. Bu durumda anestezik ajanların QT mesafesini uzatması sempatoadrenal hiperaktiviteyi arttırmamasından başka bir mekanizma ile oluşmaktadır ya da QT mesafesindeki artış anestezik ajanların sempatoadrenal hiperaktiviteyi yeterince baskılayamamasından oluşmaktadır.

Inhalasyon anesteziklerinin QT intervali üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda da net bir fikir birliği yoktur. Gallagher ve arkadaşları (88) sevofluran ile yapılan VİMA uygulamasının QT intervalini uzattığını ancak aritmi insidansında bir artışa neden olmadığını bildirmiştir. Kleinsasser ve arkadaşlarının (89) yaptığı bir

çalışmada propofol ve sevofluranın QT intervali üzerine etkisi karşılaştırılmış. Sevofluranın QT intervalinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Benzer olarak Örnek ve arkadaşlarının (90) sevofluran ile VİMA ve propofol ile TİVA uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada, sevofluranın QT_c süresini uzattığını bildirmişlerdir. Kleinsasser (91) bir başka çalışmasında ise sevofluranın neden olduğu QT uzamasının propofol ile TİVA uygulamasına geçildiğinde QT intervalindeki uzamanın geri döndüğünü rapor etmiştir. Sevofluran ile tek soluk induksiyon tekniğinin kullanıldığı bir çalışmada; QT intervalinde belirgin uzama ve aritmi gelişiminde artış olduğu tespit edilmiştir (92). Farklı olarak Michaloudis (93) izofluran ve sevofluranı karşılaştırdığı çalışmasında; izofluranın QT_c intervalini uzattığını ancak sevofluranın böyle bir etkiye neden olmadığını rapor etmiştir. Aynı şekilde halotan, izofluran ve sevofluranın etkilerinin incelendiği bir çalışmada, %2 sevofluran ile genel anestezi uygulamasında QT_c intervalinde değişiklik saptanmadığı rapor edilmiştir (94). Yıldırım ve arkadaşlarının (82) sevofluran, izofluran ve desfluranın QT_c ve QT_d mesafeleri üzerine yaptıkları bir diğer çalışmada da her üç ajanın da QT_c ve QT_d mesafeleri açısından aralarında fark olmadığı, ancak her üç inhalasyon anesteziğinin de baz değerlere göre QT_c ve QT_d sürelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Kaymak ve arkadaşlarının (95) laparoskopik cerrahilerde desfluran ve sevofluranın QT_c süreleri üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki ajanın da QT_c sürelerinde artışa neden olduğu ancak bu artışın desfluran grubunda daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Aypar ve arkadaşları ise (96) inguinal herni onarımı yapılacak çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada, %2 sevofluranın QT_c süresini uzatmadığı, ancak %6 desfluranın QT_c süresini anlamlı olarak uzattığını bildirmiştir.

Çocuklarda yapılan bir çalışmada halotan ile anestezi uygulamasının QT_c aralığını değiştirmedeği veya kısalttığı gösterilmiştir (97). Aynı şekilde başka bir araştırmada ise halotanın QT aralığını kısalttığı isofluranın ise uzattığı gösterilmiştir (84).

Güler ve arkadaşlarının (98) 47 hasta üzerinde yaptıkları ve sevofluran, izofluran ve halotanın QT_d üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; her üç ajanında QT_d yi uzattığını bununla beraber üç ajan arasında bu açıdan fark tespit

edilmediğini bildirmişlerdir. Kaymak ve arkadaşlarının (95) laparoskopik cerrahilerde desfluran ve sevofluranın QT_d süreleri üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki grupta da QT_d sürelerinin 100 ms'ni aştığı ancak bu artışın desfluran grubunda daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Halotan ve sevofluranın QT intervali üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada her iki ajanın da bazal değerlere göre belirgin bir değişikliğe neden olmadığı ancak, sevofluranın halotana göre daha yüksek bir QT_d değerine neden olduğu bildirilmektedir (99).

Spinal anestezinin de QT_c süresi üzerine etkileri araştırılmıştır. Akçay ve arkadaşları (100) premedikasyon yapılmamış 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sevofluran ile VİMA ve bupivakain ile spinal anesteziyi karşılaştırmışlardır. Entübasyon ve ekstübasyon dönemlerinde VİMA uygulanan grupta QT_c nin daha yüksek olduğu, diğer ölçüm zamanlarında iki uygulama arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Akçay ve arkadaşları bu farkın entübasyon ve ekstübasyon sırasında oluşan adrenerjik deşarja bağlamışlar ve bu adrenerjik deşarjı azaltacak medikasyonlar uygulandığında QT_c intervalinde ki uzamanın olmayacağını iddia etmişlerdir. Benzer şekilde bu tez çalışmasında da adrenerjik stimülasyonu önlemek için anestezi indüksiyonundan önce uygulanan midazolam, deksmedetomidin ve fentanilin QT_c üzerine etkileri araştırılmıştır. Ancak Akçay ve arkadaşlarının iddia ettiği gibi QT_c intervalindeki uzama engellenememiştir. Bununla beraber bu çalışmada kullanılandan daha yüksek dozlar kullanıldığında arzu edilen sonuçlara ulaşmak mümkün olabilir.

Anestezi indüksiyon ajanlarının da QT mesafesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Tanskanen ve arkadaşlarının (101) 29 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada anestezi indüksiyonunda kullanılan tiyopental sodyum ile propofolün QT_d mesafesi üzerine etkilerini karşılaştırmışlar. Anestezi indüksiyonu ve endotrakeal entübasyondan sonra QT_d süresinin propofol grubunda daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise Shimizu ve arkadaşları (102) sodyum pentobarbitalin QT_d mesafesini azalttığını bildirmişlerdir.

Hedef kontrollü propofol infüzyonunun QT_c mesafesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, propofol infüzyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında QT_c değerlerinin baz değerlere göre anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiş. Ancak araştırmacılar çalışma sırasında herhangi bir aritmi tespit etmediklerini, QT_c

süresindeki uzamanın klinik olarak önemli olmadığını bildirmişlerdir (103). Saarnivaara ve arkadaşları da (11) propofolün QT_c mesafesinde uzamaya neden olduğunu rapor etmiştir. Bununla beraber propofolün QT_c mesafesine etkisinin olmadığını bildiren araştırmacılar da vardır (89,104,105). Tam tersine Paventi ve arkadaşları (106) ile Kleinsasser ve arkadaşları (91) propofolün QT mesafesini kısalttığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada bütün vakalarda standart olarak aynı inhalasyon anesteziği ve aynı kas gevşetici ajan kullanılmıştır. Ayrıca diyabeti olan, üremisi olan, zor entübasyon görülen olgular ile kan basıncını ve kalp atım hızını değiştirecek ilaç kullanılan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dolayısıyla QT_c süresinde görülecek değişiklikler anestezi indüksiyonundan önce uygulanan midazolam, deksmedetomidin ve fentanilin etkilerini yansıtacaktır. Bu çalışmada anestezi indüksiyonundan önce uygulanan midazolam, deksmedetomidin ve fentanil QT_c süreleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubuyla benzer etkiye neden olmuştur. Kullanılan ilaçların kontrol grubuna göre avantaj sağlamaması kullanılan dozların düşük olmasına bağlanabilir. Hem kontrol hem de çalışma ilaçlarının uygulandığı gruplarda QT_c süresinde laringoskopi ve cerrahi inzisyon esnasına denk gelen zaman dilimlerinde uzama görülmüştür. Bu durumu laringoskopi ve cerrahi inzisyona sekonder gelişen adrenerjik aktivasyona bağlamak mümkündür. Neticede; kullanılan dozlarla adrenerjik aktivasyonun engellenemediği söylenebilir.

Marty ve arkadaşları anestezi indüksiyonu öncesi midazolam ile premedikasyon uygulanmasının, QT mesafesinin uzamasını indüksiyonda katekolamin salgılanmasını baskılayarak engellediği göstermiştir (107). Bu çalışmada ise uygulanan midazolam QT_c mesafesinin uzamasını engelleyememiştir. Marty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada midazolamın QT mesafesini azaltması 0,3 mg.kg⁻¹ gibi yüksek doz kullanmalarına bağlıdır. Bu tez çalışmasında ise midazolam 0,05 mg.kg⁻¹ dozunda uygulanmıştır. Benzer şekilde Saarnivaara ve arkadaşları (11) midazolamın anestezi indüksiyonunda kullanıldığında uzamış QT_c mesafelerini kısalttığını göstermişlerdir. Saarnivaara'nın çalışmasında da midazolam indüksiyonda kullanıldığı için doz yüksektir. Michaloudis ve arkadaşlarının (108,109) yaptığı iki farklı çalışmada ise midazolamın QT_c süresini etkilemediği bildirilmiştir. Üstelik bu çalışmaların ikisinde de 0,08 mg.kg⁻¹ midazolam ile

premedikasyon yapılmış ve ardından $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ile anestezi indüksiyonu gerçekleştirilmiştir.

Chang ve arkadaşları da (110) anestezi indüksiyonu öncesi uyguladıkları $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanilin trakeal entübasyon ve laringoskopiye sekonder QT_c süresine etkisini araştırmışlar, $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanilin QT_c süresindeki artışı azalttığını tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada fentanilin QT_c aralığının uzamasını engellediği, ancak sufentanilin QT_c aralığını uzattığı bildirilmiştir (111). Benzer olarak Blair ve arkadaşları (112) koroner arter by-pass cerrahisi geçirecek bir hastada yüksek doz sufentanil kullandıklarını ve doza bağlı olarak QT_c intervalinde uzama gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Alanoğlu ve arkadaşlarının (113) adenotonsillektomi ve ya tonsillektomi operasyonu geçirecek 40 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; anestezi indüksiyonundan önce $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ dozunda uyguladıkları remifentanilin QT intervali üzerine etkisini araştırmışlar. Remifentanilin QT mesafesini azaltmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak bu çalışmada da anestezi indüksiyonundan önce $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ dozunda fentanil kullanılmış ve kullanılan dozdaki fentanil ile QT_c mesafesinin artışı engellenememiştir. Aynı şekilde Lindgren ve arkadaşlarının (114) çocuk ve yetişkinlerde yaptıkları çalışmada; anestezi indüksiyonu öncesi çocuklarda $1, 2$ ve $3 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, yetişkinlerde 1 ve $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanil uygulanmış. Kullanılan dozlarda hem çocuk hem de yetişkinlerde ventriküler ekstra atımlar engellenmiş, ancak QT intervalindeki uzama engellenememiştir. Buna karşın Kweon ve arkadaşlarının (115) 60 hasta üzerinde yaptıkları ve yine anestezi indüksiyonundan önce uygulanan $1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ remifentanilin QT_c üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, remifentanilin trakeal entübasyona sekonder gelişen QT_c uzamasını azalttığını bildirmişlerdir.

Lindgren ve arkadaşları (116) $25 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ dozunda uygulanan alfentanilin trakeal entübasyon ve laringoskopiye sekonder QT_c uzamasını körelttiğini bildirmişlerdir. Fakat yine alfentanil, üstelik $30 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ kullanarak yapılan bir başka çalışmada ise alfentanilin QT_c uzamasını baskılayamadığı bildirilmiştir (80). Hiller ve arkadaşları ise (78) 20 ve 40 mg.kg^{-1} dozlarında alfentanil uyguladıkları çalışmalarında her iki doz ile de QT intervalinin normal sınırlarda kaldığını bildirmişlerdir. Wedam ve arkadaşları (117) levometadil, metadon ve buprenorfinin QT_c mesafesine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında; her üç ajanın da QT_c

mesafesini uzattığını, ancak buprenorfindeki uzamanın daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Metadon ve buprenorfinin kullanıcılarında metadon ve buprenorfinin QT_c süresine etkilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, kullanılan metadon miktarına bağlı olarak QT_c süresinde uzama olduğu gösterilmiştir (118). Benzer olarak Krantz ve arkadaşları da (119) metadon tedavisi alan 118 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, metadon tedavisinin QT_c ve QT_d intervallerinde uzamaya neden olduğunu rapor etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada da opioid sistemin naloksan ile bloke edilmesinin QT_c intervalinde uzamaya neden olduğu bildirilmiştir (120).

Schmittner ve arkadaşları (121) bir alfa2 agonist olan lofeksidinin 0,4 mg tek dozuyla QT_c süresinde uzamaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Tsai ve arkadaşları da (122) hayvanlarda yüksek doz lofeksidinin QT intervalini uzattığını göstermişlerdir. Literatürde alfa 2 agonistlerin QT intervali üzerine yapılmış başka bir çalışma yoktur. Bu tez çalışmasında da deksmedetomidinin QT intervalindeki uzamayı engelleyemediği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar Schmittner ve Tsai'nin tespitleriyle paralellik göstermektedir.

Laringoskopi ve trakeal entübasyonun neden olduğu stresin QT intervalinde uzama ile sonuçlandığı bir çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (80,109,81,12). Ayrıca QT intervalindeki uzamanın laringoskopi ve cerrahinin neden olduğu adrenerjik stimülasyon sırasında ortaya çıkan katekolamin miktarıyla da alakalı olduğu gösterilmiştir (10). Birçok çalışmada olduğu gibi bu tez çalışmasında da sempatik stimülasyonun maksimum düzeye ulaştığı laringoskopi ve cerrahi uyarının başladığı dönemlerde QT_c ve QT_d intervallerinde uzama görülmüştür.

Sonuç olarak; laringoskopi, endotrakeal entübasyon ve cerrahi uyarının neden olduğu adrenerjik aktivasyona sekonder gelişen QT_c ve QT_d sürelerindeki artış, anestezi indüksiyonu öncesi uygulanan 1 µg.kg⁻¹ deksmedetomidin, 2 µg.kg⁻¹ fentanil ve 0,05 mg.kg⁻¹ midazolam ile azaltılamamıştır. Deksmetomidin, fentanil ve midazolam daha yüksek dozlarda uygulandığında QT_c ve QT_d sürelerindeki artışın baskılanabileceği kanaatine varılmıştır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Anestezi indüksiyonundan önce verilen fentanil, deksmedetomidin ve midazolam trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya hemodinamik yanıtı azaltmıştır.
2. Trakeal entübasyon ve cerrahi uyarıya sekonder gelişen adrenerjik aktivasyon QT_c ve QT_d intervallerinde uzamaya neden olmuştur.
3. Anestezi indüksiyonundan önce verilen fentanil QT_c ve QT_d intervallerindeki uzamayı baskılayamamıştır
4. Anestezi indüksiyonundan önce verilen deksmedetomidin QT_c ve QT_d intervallerindeki uzamayı baskılayamamıştır
5. Anestezi indüksiyonundan önce verilen midazolam QT_c ve QT_d intervallerindeki uzamayı baskılayamamıştır.
6. Deksmetomidin, fentanil ve midazolam daha yüksek dozlarda uygulandığında QT_c ve QT_d sürelerindeki artışı baskılayabilir.

KAYNAKLAR

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Hasta monitörleri. Klinik Anesteziyoloji, Güneş Kitabevi, Üçüncü baskı 2004: 97.
2. Kaplan JA, Thys DM. Electrocardiography. In: Miller RD Anesthesia Vol.1 1990:1101-1127.
3. Davies JM. Complication of general anaesthesia. In: Nimmo WS, Smith G. Anesthesia Vol.1 1989: 502-521.
4. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. BJA 2003; 90:349 – 66.
5. Al- Refai A, Gunka V, Douglas J. Spinal anaesthesia for cesarean section in a parturient with long QT syndrome. Can J Anaesth 2004; 51:993-6.
6. Kayhan Z. Nörolojik komplikasyonlar. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İkinci baskı 1997:524-528.
7. Arildsen H, May O, Cristhian EH. Increased QT dispersion in patients with insülin dependent diabetes mellitus. Int J Cardiol 1999; 71:235-42.
8. Duke J. Elektrokardiografi. Anestezinin Sırları, Nobel Tıp Kitabevleri, İkinci baskı 2006:115-118.
9. Zornow MH, Fleischer JE, Scheller MS, Nakakimura K, Drummond JC. Dexmedetomidine, an α 2-adrenergic agonist decreases cerebral blood flow in the isoflurane anesthetized dog. Anest Analg 1990; 70: 624-630.
10. Andreoli T, Bennett CJ, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Elektrokardiografi. Cecil Essentials of Medicine, Yüce Yayınları, Üçüncü Baskı 1993: 21-23.
11. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1990, 34: 276-281.

12. Ay B, Fak AS, Toprak A, Gögüs Y, Oktay A. QT Dispersion Increases during Intubation in Patients With Coronary Artery Disease. *J Electrocardiol* 2003; 36: 99-103.
13. Forbes AG, Dally FG. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *BJA* 1970; 42:618-624.
14. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocain before endotracheal intubation: Intravenous or laryngotracheal? *Aesthesiology* 1981; 55:578-81.
15. Puri GD, Batra YK. Effect of nifedipine on cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation. *BJA* 1988; 60:579-81.
16. Achola KJ, Jones MJ, Mitchell RW, Smith G. Effects of beta-adrenoceptor antagonism on the cardiovascular and catecholamine responses to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43:433-6.
17. Crawford DC, Fell D, Achola KJ, Smith G. Effect of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. *BJA* 1987; 59: 707-12.
18. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman C R, Turk DC (eds); *Bonica's Management of Pain*. Lippincott Williams &Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia 2001: 1682-1709.
19. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ: Systemic analgesics. In: Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ (eds): *Drugs in Anesthetic Practice*. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford 1991: 161-199.
20. Austrup ML, Koren G. Pain control in the preoperative period. Analgesic agents for the postoperative period. *Sure Clin Korth Am* 1999; 79: 253-273.
21. Pasternal GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 1-18.

22. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill, New York, 1996: 521-555.
23. Teeple E. Pharmacology and physiology of narcotics. Crit Care Clin 1990; 6:255-282.
24. Kayaalp O. Narkotik analjezikler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Altıncı Baskı 1992; 2: 1987 – 2018.
25. Kayaalp O. Benzodiazepinler. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Altıncı Baskı 1992; 2: 1830 – 1831, 1834.
26. Kayaalp O. Midazolam. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Altıncı Baskı 1992; 2: 1747-1748.
27. Benowitz NL. Antihypertensive Agents. In: Katzung BG , Basic & Clinical Pharmacology 1998; 158-164.
28. Lawrence CJ, De Lange S. Effects of a single preoperative dexmedetomidine dose on isoflurane requirements and perioperative haemodynamic stability. Anaesthesia 1997; 52: 736-744.
29. Hayashi Y, Maze M. α_2 adrenoseptor agonists and anaesthesia. Symposium on cellular and molecular aspects of anaesthesia. BJA 1993; 71:108-118.
30. Miyamoto MI, Rockman HA, Guth BD, Heusch G, Ross J Jr. Effect of alpha-adrenergic stimulation on regional contractile function and myocardial blood flow with and without ischemia. Circulation 1991; 84:1715-24.
31. Veerson RJ, Hart GR, Crumpler CP, Lerman MJ. Clonidine overdoses. Report of six cases and review of the literature. Annals of Emergency Medicine 1989; 10:107-10.
32. Jarvis D, Duncan SR, Segal IS, Maze M. Ventilatory effects of clonidine alone and in the presence of alfentanil, in human volunteers. Anesthesiology 1992; 76:899-905.

33. Wada A, Sakurai S, Kobayashi H, Yanagihara N, Izumi F. Alpha2 adrenergic receptors inhibit catecholamine secretion from bovine adrenal medulla. *J Braines* 1982; 252:189-91.
34. Berthelsen S, Pettinger WA. A functional basis for classification of adrenergic receptors. *J Lfs* 1987; 21:595-606.
35. Chen M, Lee J, Huang BS, Grekin RJ, Malvin RL. Clonidine and morfin increase atrial natriuretic peptide secretion in anesthetized rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 191:299-303.
36. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. α 2-Adrenergik agonists for regional anesthesia: a clinical review of clonidine. *Anesthesiology* 1996; 85:655-74.
37. Aantaa RE, Jaakola ML, Kallio A, Kanto J, Scheinin M, Vuorinen J. A comparition of dexmedetomidine , an alpha2 adrenoceptor agonist and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. *BJA* 1991; 67:402-09.
38. Horasanlı E, Reisli R, Dikmen B, Karakelle N, Yiğitbaşı B, Göğüş N. Klonidinin tiyopenton gereksinimi ve entübasyonla gelişen kardiyovasküler yanıtta etkileri. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1999; 27:350-4.
39. Akpek EA, Kahraman S, Bulutçu E, Özgen S, Erdem K. Kısa cerrahi girişimlerde induksiyon öncesi intravenöz klonidin kullanımı. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1997; 25:224-8.
40. Erbay H, Atalay H, Serin S, Tomatır E, Savaş B, Gönüllü M. Postanestezik titremeyi önlemede oral klonidin premedikasyonunun etkisi. *Anestezi Dergisi* 2000; 8:193-6.
41. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P. Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patiens recovering from general anesthesia. *BJA* 1991; 67:397-401.

42. Flack JW, Bloor BC, Flack WE. Reduced narcotic requirement by clonidin with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary surgery. *Anesthesiology* 1987; 67:11-9.
43. Rawal N. Pain control in the preoperatif period. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia. *Surg Clin North Am* 1999; 79:314-44.
44. Ferrante FM. Alpha 2 agonists. In: Ferrante FM (ED), Postoperatif pain management, New York, Churchill Livingstone, 1993;641-650.
45. Mirski MA, Muffelman B, Ulatowski JA, Hanley DF. Neurologic critical care. Sedation for the critically ill neurologic patient. *Crit Care Med* 1995; 23:2038-53.
46. Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1981; 32:337-61.
47. Drew GM, Whiting SB. Evidence for two distinc types of postsynaptik alfa adrenoreceptor in vascular smooth muscle in vivo. *BJP* 1989; 67: 207-15.
48. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, Roerig DL, Ebert TJ. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology* 1992; 77:864-71.
49. Talke P. Receptor specific reversible sedation :begining of new era of anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89:561.
50. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine of perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal histerectomy. *Anesthesiology* 1991; 74:997-1002.
51. Byron C, Ward Denham S, Jon P. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans II. hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1992; 77: 1134.
52. Howpton JR. Pratik EKG, Nobel Tıp Kitabevleri, Üçüncü baskı 1999; 1– 4
53. Acartürk E. Pratik Elektrokardiyografi, Beşinci baskı 2005; 11-25

54. Özcan V, Tanrıverdi H, Evrengül H, Tüzün N, Kuru Ö, Dursunoğlu D, Kaftan A, Kılıç M. Q_t dispersiyonu koroner lezyon yerleşimini gösterebilir mi? TAPE 2007,5 :38-44.
55. Öngen Z. EKG kriterleri ve kalp yaşam desteği el kitabı. 2001;44
56. Oktay S, Süleymanlar G. Pratik Elektrokardiyografi, İkinci baskı, Güneş Kitabevi 1992; 50-51.
57. Slogoff S. Perioperative ischemia. Seminars in Anesthesiology 1990; 9:1-7.
58. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal response to anesthesia and surgery. BJA 1985; 56: 725-39.
59. James MF, Beer R, Esser JD. Intravenous magnesium sulfate inhibits catecholamine release associated with tracheal intubation. Anesth Analg 1989; 68: 772-6.
60. Pekka T, Richard C, Thomas B, Anil A, Gottlieb A, Per T, Heard S, Cheung A, Son SL. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anesth Analg 2000; 90:834-9.
61. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. J Clinical Anesthesia 1999; 11: 466-70.
62. Kılıçaslan M, Gürsoy S, Kaygusuz K, Ersancan T, Kafalı H, Mimaroglu C. Deksmetomidinin stres cevaba desfluran ihtiyacına etkisi. Anestezi Dergisi 2006; 14: 237-242.

- 63.** Scheinin B, Lindgren L, Randell T, Scheinin H, Scheinin M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl. *BJA* 1992; 68:64-69.
- 64.** Kim WY, Lee YS, Ok SJ, Chang MS, Kim JH, Park YC, Lim HJ. Lidocaine does not prevent bispectral index increases in response to endotracheal intubation. *Anesth Analg* 2006; 102:156-9.
- 65.** Splinter WM, Cervenko F. Haemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation in geriatric patients: effects of fentanyl, lidocaine and thiopentone. *Can J Anaesth* 1989; 36:370-6.
- 66.** Safavi M, Honarmand A. Attenuation of cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal Intubation--intravenous sufentanil vs pethidine. *Middle East J Anaesthesiol* 2008; 19:1349-59.
- 67.** Albertin A, Casati A, Deni F, Danelli G, Comotti L, Grifoni F, Fanelli G. Clinical comparison of either small doses of fentanyl or remifentanil for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66:691-6.
- 68.** Hori K, Nagasaka H. Effects of fentanyl on cardiovascular and plasma catecholamine responses in surgical patients. *J Anesthesia* 2002; 16: 187-93.
- 69.** Gong Z, Luo A. Effects of alfentanil and esmolol on hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Chin Med Sci J* 1999; 14:189-92.
- 70.** Allen RW, James MF, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *BJA* 1991; 66:216-23.

71. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1998; 87:808-11.
72. Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Balmongkon B, Chaisomboonpan S. Nicardipine versus lidocaine for attenuating the cardiovascular response to endotracheal intubation. *J Anesth* 2000 25; 14:77-81.
73. Kim JH, Lee YS, Kim WY, Kim HJ, Chang MS, Park JY, Shin HW, Park YC. Effect of nicardipine on haemodynamic and bispectral index changes following endotracheal intubation. *J Int Med Res* 2007; 35:52-8.
74. Ugur B, Ogurlu M, Gezer E, Nuri Aydin O, GURSOY F. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on haemodynamic responses to endotracheal intubation: a comparative study. *Clin Drug Investig* 2007; 27:269-77.
75. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simoes CM, Auler JO. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:667-74.
76. Adams HA, Hermsen M, Kirchhoff K, Bornscheuer A, Hecker H. Co-maintenance with propofol and midazolam: sympathoadrenergic reactions, hemodynamic effects, stress response, EEG and recovery. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37:333-40.
77. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The resting electrocardiogram In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's The Heart*. Vol. I 9th. USA Ed, McGraww-Hill Companies 1988:376.
78. Hiller A, Klemola UM, Saarnivaara L. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 725-9.

79. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, But A, Ozcan Ersoy M. The effect of esmolol on the QT_c interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia* 2009; 64:246-50.
80. Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction, comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesio Scand* 1995; 39:809-13.
81. Owczuk R, Wujtewicz MA, Sawicka A, Piankowski A, Polak-Krzeminska A. The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation. *Anaesthesia* 2008; 63:924-931.
82. Yildirim H, Adanır T, Atay A, Katircioğlu K, Savacı S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesth* 2004; 21:566-570.
83. Morganroth J, Brozovich FV, McDonalds JT. Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am J Cardiology* 1991; 67:774-776.
84. Michaloudis D, Fridakis O, Dede L. Anaesthesia and QT interval in humans. *Anaesthesia* 1996; 51:219-224.
85. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343:327-329.
86. Tomassoni G, Pisano E, Gardner L, Krucoff MW, Natale A. QT prolongation and dispersion in myocardial ischemia and infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1331-1338.
87. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ et al. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72:137-134.

88. Gallagher JD, Weindling SN, Anderson G, Fillinger MP. Effects of sevoflurane on QT interval in a patient with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology* 1998; 89: 1569-73.
89. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg* 2000; 90:25-7.
90. Örnek D, Erk G, Özdoğan L, Gedikli A, Dikmen B. Peroperatif Aritmi İnsidansında TİVA ve VİMA Uygulamasının Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2003; 31: 516-521.
91. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lidner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F. Reversing sevoflurane-associated QT_c prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia* 2001; 56:248-50.
92. Şen S, Özmert G, Boran N, Turan H, Çalışkan E. Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane % 5 and propofol induction on QT interval and haemodynamics for laparoscopic surgery. *Eur J anaesth* 2004; 21:543-546.
93. Michaloudis D, Petru A, Georgopoulou G, et al. Effects of isoflurane or sevoflurane on QT and QT_c dispersion during induction of anaesthesia. *BJA* 1999:82-84.
94. Karagöz AH, Başgül E, Çeliker V, Aypar Ü. The effect of inhalational anaesthetics on QT_c interval. *Eur J Anaesth* 2005; 22:171-174.
95. Kaymak Ç, Doğru T, Başar H. Laparoskopik Kolesistektomi Cerrahisinde Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin Qtc İntervali, QT Dispersiyonu, Aritmi Oluşumu ve Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35:57-63.
96. Aypar E, Karagoz AH, Ozer S, Celiker A, Ocal T. The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QT_c interval and cardiac rhythm in children. *Pediatric Anesth* 2007; 17:563-567.

97. Medak R, Benumof JL. Perioperative management of the prolonged QT interval syndrome. *BJA* 1981; 53:361-364.
98. Güler N, Bilge M, Eryonucu B. Anestezi indüksiyonu esnasında volatil anestezi ajanlarının miyokardiyal repolarizasyon üzerine etkileri. *Türk Kardiyol Dern Araş* 1999; 27:31-6.
99. Gürkan Y, Canatay H, Ağaçdiken A, et al. Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13:223-227.
100. Akçay M, Albayrak D, Akçay F, Baydar M, Pehlivan V, Göğüş N. Sevoflurane ile yapılan VİMA ve bupivakain ile yapılan spinal anestezi yöntemlerinin QT dispersiyonuna olan etkilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anaest Reanim* 2004; 2:137-143.
101. Tanskanen PE, Kytta 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 Anaesthesiol* 2002; 19:749-54.
102. Shimizu W, McMahon B, Antzelevitch C. Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion of repolarization and prevents torsades de pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:154-164.
103. Kim DH, Kweon TD, Nam SB, Han DW, Cho WY, Lee JS. Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QT_c interval. *Anaesthesia*, 2008; 63:1061-1064.
104. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ. Anaesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anaesthesiology* 2005; 102:204-10.
105. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anaesth Analg* 2005; 100:71-7.

106. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anestesiologica* 2001; 67:637-40.
107. Marty J, Gauzit R, Lefevre P. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986; 65:113-119.
108. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM, Konstantinidou AS, Pollard BJ. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesth* 1996; 13:364-8.
109. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesth* 1995; 12:577-83.
110. Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, Lee JS, Shin CS, Park CH. Effects of fentanyl pretreatment on the QT_C interval during propofol induction. *Anaesthesia* 2008; 63:1056-1060.
111. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2002; 19:853-859.
112. Hisashi Y, Kunio S. Prolongation of QT interval in Association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* 1987; 67: 442-443.
113. Lindgren L, Saarnivaara L, Klemola UM. Protection by fentanyl against cardiac dysrhythmias during induction of anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1987; 4:229-33.
114. Alanoğlu, KS Çakar, C Bütüner, H Eyigün, F Alver, O Özatamer. Çocuklarda Sevofluran ve Remifentanil İndüksiyonunun QT Mesafesi Üzerine Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2006; 34:126-133.
115. Kweon TD, Nam SB, Chang CH, Kim MS, Lee JS, Shin CS, June DB, Han DW. The effect of bolus administration of remifentanil on QT_c interval during induction of sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2008, 63:347-351.

116. Lindgren L, Rautiainen P, Klemola UM, Saarnivaara L. Haemodynamic responses and prolongation of QT interval of ECG after suxamethonium-facilitated intubation during anaesthetic induction in children: a dose-related attenuation by alfentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35:355-8.
117. Hiller A, Klemola UM, Saarnivaara L. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol, alfentanil and lidocaine without neuromuscular blocking drugs in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 725-9.
118. Wedam EF., Bigelow GE., Johnson RE., Nuzzo PA., Haigney MCP. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2469-2475.
119. Athanasos P, Farquharson AL, Compton P, Psaltis P, Hay J. Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects. *J Addicts Dis* 2008; 27:31-5.
120. Krantz MJ, Lowery CM, Martell BA, Gourevitch MN, Arnsten JH. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1523-9.
121. Markiewicz K, Kuś W, Cholewa M., Bubiński R. Electrophysiologic effects of blocking and stimulating the opioid system in patients with unexplained heart palpitations. *Clin cardiol* 1992; 15: 872-3.
122. Schmittner J, Schroeder J, Epstein D and Preston K. QT interval increased after single dose of lofexidine. *BMJ* 2004; 329:1075.
123. Tsai TH, Beitman RE, Gibson JP, Larson EJ, Friche H, Fontaine R. Acute, subacute and chronic toxicity/carcinogenicity of lofexidine. *Arzneimittel-forschung* 1982; 32:955-62.