



T.C.
TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**GENEL ANESTEZİ ALTINDA YAPILAN SEPTORİNOPLASTİ
HASTALARINDA KONTROLLÜ HİPOTANSİYON İÇİN
KULLANILAN İLAÇLARIN QT, DÜZELTİLMİŞ QT VE QT
DİSPERSİYONUNA ETKİSİ**

Dr. Nuran KAVUN ÇİMEN

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Muhammet GÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Ankara 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de insanlara ve hayata yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, bilgilerini ve deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan hocalarım Doç. Dr. Muhammet Gözdemir'e, Doç. Dr. Rûveyda İrem Demircioğlu'na, Doç. Dr. Bûnyamin Muslu'ya, Doç. Dr. Burhanettin Usta'ya, Doç. Dr. Hûseyin Sert'e, Yrd. Doç. Dr. Safinaz Karabayırlı'ya, uzmanlarımız Dr. Seyfi Kartal'a, Dr. Hatice Kılınç'a, Dr. Bahadır Kösem'e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşım Dr. Azra  zanbarcı'ya, yetişmemde katkısı olan tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma, Dr. Seher Yanatma'ya ve tüm anestezi teknisyeni ve teknikeri arkadaşlarıma, genel cerrahi anabilim dalından Doç. Dr.  nder S rgit'e, tezimi yapmama imk n veren tüm KBB, plastik cerrahi ve KVC yoğun bakım ekibine, tüm ameliyathane personeline, tezimin istatistiğinde katkılarında dolaylı arkadaşım Dr. Tuğba Karsağ  zdemirkan'a, bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan, benim için birçok sıkıntıya katlanan canım babam ve anneme, abim ve ablalarıma, asistanlık sürem boyunca desteğini esirgemeyen, tezime büyük katkıları olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Tolga imen'e, neşe kaynağım canım kızım Gökçe'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Kontrollü hipotansiyon cerrahi alan netliği ve kan kaybının sınırlanması için çeşitli cerrahi operasyonlarda tercih edilen bir yöntemdir. İstenen hipotansiyon derinliğinin sağlanması için kullanılan ilaç kombinasyonlarının kardiyak repolarizasyon üzerine olan etkileri hakkında veriler sınırlıdır. Repolarizasyonun transmural disperisyonu (RTD) başta Torsade de pointes (TdP) olmak üzere hayati ventriküler aritmilerin tanımlanmış en önemli mekanizmasıdır. Çalışmamızda, septorinoplasti cerrahisi planlanmış olan kontrollü hipotansiyon hastalarında sevofluranın tek başına veya remifentanil ya da nitrogliserinle birlikte kullanılmasının QT ve diğer repolarizasyon parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya genel anestezi ile septorinoplasti planlanan 18-65 yaş arası ASA I-II, 65 hasta dâhil edildi. Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Ortalama arteriyal basınç $60\pm/5$ mmHg olacak şekilde birinci gruba sadece sevofluran inhalasyonu (2-3 lt/dk), ikinci gruba ek olarak remifentanil infüzyonu ($0.5 \mu\text{g/kg}$ 60 saniye içinde bolus olarak uygulandıktan sonra $0.1-0.5 \mu\text{g/kg/dk}$ hızında infüzyon) ve üçüncü gruba ek olarak nitrogliserin infüzyonu ($0.5-2 \mu\text{g/kg/dk}$) uygulandı. Birinci grupta istenilen hipotansif hedeflere ulaşmak için sevofluran dozu artırıldı. 12 derivasyonlu EKG'ler indüksiyon öncesi (T1), indüksiyondan 30 dakika sonra (T2) ve ekstübasyondan 5 dakika sonra çekildi (T3). Tüm EKG'lerde QT, QT dispersiyonu (QTd), Tp-e, düzeltilmiş QT (QTc), düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd), düzeltilmiş Tp-e (Tp-ec) ve Tp-e/ düzeltilmiş QT (Tp-e/QTc) hesaplandı.

Bulgular: Kontrollü hipotansiyon hastalarının birlikte değerlendirmesinde QTc'de anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0.001$). Tp-ec ve Tp-e/QTc'de T2 EKG'lerinde anlamlı derece bir düşüş olmuş ve T3 zamanında bu değerler bazal değerlere yaklaşmıştır

($p < 0.001$). Sadece QTcd'de zamana göre anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır ($p: 0.121$). Gruplar arası değerlendirmede QTc, QTcd, Tp-ec ve Tp-e/QTc'ye bakıldığında hiçbir zaman periyodunda gruplar arası fark oluşmamıştır ($p > 0.05$). Grup 1'de QT1c ve QTcd'de T2'de oluşan ve T3'te de devam eden bir uzama görülmüştür (sırasıyla $p < 0.001$, $p: 0.012$). Grup 1'de Tp-ec'de ise T2 EKG'sinde anlamlı olmayan düşüş izlendi ($p: 0.091$). Tp-e/QTc oranında özellikle T2'de olmak üzere T3 EKG'sinde de süren anlamlı azalma görüldü ($p: 0.002$). Grup 2'de QTc intervallerinde T3'de anlamlı uzama gelişti ($p < 0.001$). Fakat Grup 2'de diğer gruplardan farklı olarak T2 zamanındaki QTc'deki küçük uzama istatistiksel olarak anlamsız olmuştur (T1: 415.6 ± 25.1 , T2: 419.5 ± 33.7 , $p > 0.05$). QTcd'de ki uzama da zamana göre anlamsızdır ($p: 0.709$). Tp-ec ve Tp-e/QTc oranı ise T2'de düşüş göstermiş T3'te de bazal değerlere geri dönmüştür (sırasıyla $p: 0.009$, $p: 0.018$). Grup 3'te grup 1 ile benzer şekilde QTc'de T2'den itibaren önemli uzama oluşmuştur ($p: 0.003$). Bu grupta da QTcd'de anlamlı değişiklik gelişmemiştir. Tpe-c ve Tp-e/QT değerleri diğer gruplara benzer şekilde T2 periyodunda düşmüş T3'te ise bazal değerlere geri dönmüştür (sırasıyla $p: 0.005$, $p < 0.001$).

Sonuç: Kontrollü hipotansiyon sağlanması için yüksek MAK sevofluran kullanımı ve sevofluranın remifentanil veya nitrogliserin ile kombinasyonunun repolarizasyonun transmural dispersiyonu üzerine negatif etkileri olmadığı görülmüştür. Sevofluran doz artırımının QTcd'de uzamaya sebep olması aritmojenik potansiyel oluşturabilir. Bununla birlikte nitrogliserin infüzyonu ve yüksek MAK sevofluran kullanımı esnasında görülen QTc'deki ciddi uzamanın remifentanil infüzyonu ile görülmemesi nedeniyle remifentanil torsadojenik açıdan yüksek riskli vakalarda tercih sebebi olabilir.

ABSTRACT

Introduction: Controlled hypotension is a preferred method for limitation of blood loss and clarity of surgical site in various surgical operations. There is limited data about the effects of drug combinations on cardiac repolarization which are used to provide the desired hypotension depth. Repolarization transmural dispersion (RTD) is one of the most important mechanism of fatal ventricular arrhythmias especially torsade de pointes (TdP). This study aimed to evaluate the effects of sevoflurane alone or in combination with remifentanil or nitroglycerin on QT and other repolarization parameters in controlled hypotension patients.

Methods: Sixty five ASA I-II patients undergoing elective septorhinoplasty operation were included in present study. Patients were randomly divided into 3 groups. Target mean blood pressure level was 60 ± 5 mmHg during hypotensive anesthesia and sevoflurane alone inhalation (2-3 l/ min) was applied to the first group. In addition to the sevoflurane inhalation remifentanil infusion (0.5 mg / kg bolus within 60 seconds and after 0.1-0.5 mg / kg / min infusion) was given to the second group and nitroglycerin infusion (0.5-2 mg / kg / min) was given to the third group. In the first group sevoflurane inhalation rate was increased to reach desired hypotension target. 12-lead ECG was performed before induction (T1), 30 min after induction (T2) and 5 minutes after extubation (T3). QT, QT dispersion (QTd), Tp-e, the corrected QT (QTc), corrected QT dispersion (QT), and corrected Tp-e (Tp-ec) and Tp-e / corrected QT interval (Tp-e / QTc) was calculated

Results: There was a significant increase in QTc in the analysis of all study participants ($p < 0.001$). Tp-ec and Tp-e/QTc were significantly decreased at T2 ECGs and these values returned to the baseline values at T3 ECGs ($p < 0.001$). There wasn't a

significant change in QTcd in the respective ECGs ($p = 0.121$). In inter-group assessment, there were not any statistical difference in QTc, QTcd, Tp-ec and Tp-e/QTc ratio at any time ($p > 0.05$). In Group 1, QTc and QTcd prolonged at T2 and T3 ECGs ($p < 0.001$ and $p = 0.012$, respectively). Tp-ec decreased non-significantly at T2 in group 1 ($p = 0.091$). A significant decrease in Tp-e / QTc at T2 and T3 was observed ($p = 0.002$). In Group 2, a significant QTc interval prolongation was developed at T3 ECGs ($p < 0.001$). But QTc prolongation at time T2 was small and statistically non-significant unlike other groups (T1: 415.6 ± 25.1 , T2: 419.5 ± 33.7 , $p > 0.05$). QTcd prolongation was also non-significant at respective ECGs in group 2 ($p = 0.709$). Tp-ec and Tp-e/QTc ratio decreased in T2 and returned to the baseline values at T3 ($p: 0.009$ and $p: 0.018$, respectively). Group 3 developed significant QTc prolongation similar to the group 1 beginning from T2 ($p: 0.003$). In this group, no significant changes in the QTcd was seen. Tpe-c and Tp-e/QTc ratio decreased at T2 and returned to the baseline values at T3 like other two groups ($p: 0.005$ and $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: In present study, sevoflurane alone or in combination with remifentanil or nitroglycerin didn't shown to have a negative effect on transmural dispersion of repolarization in controlled hypotension patients. Increasing the dosage of sevoflurane may develop an arrhythmogenic potential because of QTcd prolongation. Overall, remifentanil infusion may be preferred as the controlled hypotension treatment regimen in patients at risk of TdP because the use of nitroglycerin infusion and high MAC sevoflurane inhalation may cause serious QTc prolongation.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KARDİYOvASKÜLER FİZYOLOJİ	4
2.1.1. Elektriksel Olaylar ve Elektrokardiyogram	4
2.1.2. Sistol Fonksiyonu	5
2.1.3. Preload ve Afterload.....	5
2.1.4. Diyastolik Fonksiyon.....	6
2.1.5. Kalp Debisi	6
2.1.6. Aksiyon Potansiyeli.....	6
2.1.7. Kardiyak İmpulsun Başlaması ve İletimi	9
2.1.8. Eksitasyon-Kontraksiyon İkilisi	9
2.1.9. Kalbin İnnervasyonu	10
2.1.10. EKG’de Kompleks ve İntervaller	11
2.2. VOLATİL ANESTEZİKLER VE KARDİYOvASKÜLER FONKSİYON	13
2.2.1. Myokardiyal Kontraktilite	13
2.2.2. Miyokardiyal Depresyonun Hücresel Mekanizmaları	15
2.2.3. Diyastolik Fonksiyon.....	16
2.2.4. Sistemik Hemodinamikler	16
2.2.5. Volatil Anestezikler ve Kardiyak Elektrofizyoloji	18
2.2.6. Epinefrin ile İndüklenen Aritmiler	19
2.3. VOLATİL ANESTEZİKLER VE KORONER DOLASIM	20

2.3.1.	İn Vitro Koroner Vasküler Etkiler	20
2.3.2.	İn Vivo Koroner Vasküler Etkiler	21
2.3.3.	Koroner Vazodilatatör Rezerv ve Oto-regülasyon.....	23
2.3.4.	Volatil Anestezikler İskemik Myokard.....	23
2.3.5.	Volatil Anestetikler ile indüklenen Miyokardiyal Korunma	24
2.3.6.	İnsanlarda Volatil Anesteziklerin Koroner Vasküler Etkileri.....	24
2.3.7.	İnsanlarda Volatil Anestezikler ile Miyokardiyal Korunma.....	26
2.4.	AZOT PROTOKSİT (N ₂ O).....	27
2.4.1.	Fizikokimyasal Özellikleri.....	27
2.4.2.	Kardiovasküler Sisteme Etkileri	28
2.4.3.	Solunum Sistemine Etkileri	29
2.4.4.	Santral Sinir Sistemine Etkileri.....	29
2.5.	SEVOFLURAN.....	30
2.5.1.	Sistemler Üzerine Etkiler.....	32
2.5.1.1.	Solunum Sistemi.....	32
2.5.1.2.	Kardiyovasküler Sistem	33
2.5.1.3.	Renal Sistem.....	34
2.5.1.4.	Karaciğerde.....	34
2.5.1.5.	Santral Sinir Sistemi	34
2.6.	PROPOFOL.....	34
2.6.1.	Fizikokimyasal Özellikleri.....	35
2.6.2.	Metabolizma	36
2.6.3.	Farmakokinetik Özellikleri	36
2.6.4.	Kardiyovasküler Sistem.....	37
2.6.5.	Solunum Sistemi	38
2.6.6.	Santral Sinir Sistemi	39
2.6.7.	Yan etkiler.....	39
2.7.	FENTANİL.....	40
2.7.1.	Fizikokimyasal Özellikleri.....	40
2.7.2.	Farmakokinetik	41
2.7.3.	Farmakodinami	41
2.7.3.1.	Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	41

2.7.3.2.	Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	42
2.7.3.3.	Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	42
2.8.	ROKÜRONYUM BROMÜR.....	44
2.8.1.	Farmakolojik Özellikleri.....	44
2.8.2.	Farmakokinetik Özellikleri	45
2.9.	LİDOKAİN.....	46
2.9.1.	Farmakodinamik Özellikleri.....	47
2.9.2.	Farmakokinetik Özellikleri	47
2.10.	REMİFENTANİL.....	49
2.10.1.	Farmakolojik Özellikleri.....	49
2.10.2.	Farmakokinetik Özellikleri	50
2.10.3.	Farmakodinamik Özellikleri	52
2.10.4.	Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	53
2.10.5.	Solunum Sistemine Etkileri	53
2.10.6.	Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri	55
2.11.	NİTROGLİSERİN.....	56
2.11.1.	Etki Mekanizması	57
2.11.2.	Metabolizması.....	57
2.12.	VENTRİKÜLER ARİTMİNİN EKG GÖSTERGELERİ.....	58
2.13.	ÇEŞİTLİ ANESTEZİK İLAÇLARIN TORSADOJENİTE GÖSTERGELERİNE ETKİSİ	61
2.13.1.	Sevofluran.....	61
2.13.2.	N ₂ O.....	62
2.13.3.	Propofol	62
2.13.4.	Remifentanil ve Fentanil.....	63
2.13.5.	Roküronyum	63
2.13.6.	Lidokain	64
2.14.	KONTROLLÜ HİPOTANSİYON	64
2.14.1.	Hipotansiyon Yöntemleri.....	66
2.14.2.	Hipotansiyonun Sistemlere Etkisi.....	70
2.14.3.	Kontrollü Hipotansiyonun Endikasyonları	72

2.14.4. Kontrollü Hipotansiyonun Kontrendikasyonları	73
2.14.5. Kontrollü Hipotansiyonun Komplikasyonları	74
3. MATERYAL ve METOD	75
4. BULGULAR	79
5. TARTIŞMA.....	88
6. KAYNAKLAR.....	92

KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiologists
AV	: Atriyoventriküler
Ach	: Asetil kolin
AÖK	: Anestezik ile indüklenen ön koşullama
BPB	: Beyin perfüzyon basıncı
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DAB	: Diyastolik arter basıncı
EKG	: Elektrokardiyogram
ED50	: Toplumun %50'sinde etki oluşturan dozu (median etkin doz)
EEG	: Elektroensefalogram
GABA	: Gama amino butirik asit
GX	: Glisinksilidid
HERG	: Human ether-a-go-go-ilişkili gen (HERG)
HFIP	: Heksofloroizopropanol
IPPV	: İntermittent positive pressure ventilation
KAH	: Kalp atım hızları
KABG	: Koroner arter bypass greftleme
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KİB	: Kafa içi basıncı
LA	: Sol atriyum
MAK	: Minimum alveolar konsantrasyon
MVO ₂	: Miyokardiyal oksijen tüketimi
NO	: Nitrik oksit

OAB	: Ortalama arter basınçları
PIFE	: Pentafloroizopropilfenil florometil eter
PFME	: Pentaflorometoksi izopropil florometil eter
PEEP	: Pozitive end expiratory pressure
RTD	: Repolarizasyonun transmural dispersiyonu
RİVA	: Rejyonal intravenöz anestezi
RA	: Sağ atrium
SAB	: Sistolik arter basıncı
SA	: Sinoatrial
SV	: Sol ventriküler
SSS	: Santral sinir sistemi
SKA	: Serebral kan akımı
TdP	: Torsade de pointes
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Kardiyak aksiyon potansiyeli	8
Tablo 2.	Propofolün kullanımı ve dozları	37
Tablo 3.	Hastaların Demografik Özellikleri	79
Tablo 4.	Zaman Göre Gruplardaki Kalp Atım Hızları	80
Tablo 5.	Zaman Göre Gruplardaki Ortalama Kan Basıncı	83
Tablo 6.	Tüm Hastaların Elektrokardiyografik Verileri	84
Tablo 7.	Tüm Hastaların Kalp Hızına Göre Düzeltmiş Elektrokardiyografik Verileri	84
Tablo 8.	Gruplara göre Elektrokardiyografik Veriler	85
Tablo 9.	Gruplara Göre Düzeltmiş Elektrokardiyografik Veriler	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Normal elektrokardiyogram	11
Şekil 2.	Sevofluranın kimyasal yapısı.....	30
Şekil 3.	Propofolun kimyasal yapısı.....	35
Şekil 4.	Fentanilin kimyasal yapısı	40
Şekil 5.	Roküronyum Bromürün kimyasal yapısı	44
Şekil 6.	Lidokainin kimyasal yapısı	46
Şekil 7.	Remifentanilin kimyasal yapısı ve nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca karboksilik asid metaboliti oluşumu.	49
Şekil 8.	Tüm Hastalar ve Grupların Zaman-Kalp Atım Hızları Grafikleri	81
Şekil 9.	Tüm Hastalar ve Grupların Zaman-OAB Grafiği	82

1. GİRİŞ

Anestezik ajan ve yöntemlerin, peroperatif aritmi ve QT intervali üzerindeki etkileri konusunda literatürde çok çelişkili bilgilere rastlanmaktadır. Anestezik ajan, yöntem ve cerrahinin tetiklemesiyle oluşan QT uzaması, torsade de pointes (TdP) gibi malign ventriküler aritmi riski oluşturan önemli bir durumdur. Çeşitli anestezik maddelerin ventriküler repolarizasyona olan etkileri nedeniyle aritmojenik potansiyel taşıdıkları bilinmektedir [1].

QT süresi, düzeltilmiş QT (QTc) süresi, QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) ve T dalgasının tepe noktası ile sonu arasındaki süre (Tp-e) ventriküler aritmojenitenin elektrokardiyografik (EKG) göstergeleridir [2]. QT intervali otonomik durumdan, katekolaminlerden ve gece-gündüz değişimlerinden (diurnal ritmi) etkilenmekle birlikte cinsiyete bağlı da değişimler göstermektedir. Klinik anestezi pratiğinde kullanmakta olduğumuz anestezik ajanlar ve anestezik yöntemler ile hastaların kullanmakta olduğu çoğu ilaçlar QT intervalini etkileyebilmektedir [3]. EKG'de ki Tp-e olarak bilinen repolarizasyonun transmural dispersiyonu (RTD) en önemli TdP göstergelerinden biridir [4]. Bu periyod bilindiği üzere Torsade gelişimi için en hassas zaman aralığıdır [5]. Normalde miyokarda epikardiyal hücreler ilk olarak, midmiyokardiyal (M) hücreler ise son olarak repolarize olmaktadır. T dalga piki epikardiyal repolarizasyonun tamamlanmasına denk gelir [6]. T dalgasının sonu ise M hücre toparlanması ile aynı andadır. M hücre aksiyon potansiyeli ilaç gibi etkenler ile diğer ventriküler miyokardiyal hücrelere kıyasla önemli derecede uzamış olabilmektedir. Sonuç olarak hücreler arasında oluşan bu aksiyon potansiyeli faz heterojenitesi, kalpte değişik refraktörlüğe sahip bölgeler oluşturur. Bu sebeple oluşacak

erken ard depolarizasyonlar bu bölgeler arasında re-entri halkaları meydana getirirler ve R-on-T fenomeni oluşturarak TdP ve ventriküler fibrilasyon geliştirirler [7].

Hipotansif anestezi; kan basıncının istemli olarak hipoperfüzyon oluşturmayacak şekilde çeşitli ajanlarla düşürülmesiyle oluşturulan bir anestezi yöntemidir. Bu yöntemle cerrahi sırasında kan kaybını azaltmak ve cerrahi görüşü artırmak hedeflenir. Endoskopik sinüs cerrahisi, beyin cerrahisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, orta kulak ve burun cerrahisinde sıklıkla uygulanmaktadır. İstenilen hipotansiyonun sağlanması için inhalasyon anestezikleri, sodyum nitroprussit, nitrogliserin, trimetaphan, prostaglandin E1 (Alprostadil), adenosine, remifentanil gibi ajanlar kullanılmaktadır [8]. Anesteziklerin tek başına uygulanmasıyla yüksek dozlara ihtiyaç duyulması hepatic ve renal toksisite açısından endişe oluşturmaktadır. Bu istenmeyen özelliklerden dolayı hipotansif anestezide anestezik ajanlar sıklıkla opioidler veya hipotansif ajanlar ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Kontrollü hipotansiyonun sağlandığı hastalarda hem koroner kan akımındaki olası azalma hem de kullanılan ajanlara bağlı gelişebilecek kardiyak repolarizasyon bozuklukları konusundaki veriler sınırlıdır. Çeşitli araştırmalarda sevofluranın torsadojenik potansiyeli araştırılmıştır. Anestezi idamesi sırasında QT, QTc ve QTcd'de önemli uzama oluşturduğunun bildirildiği çalışmalar ve vaka bildirimleri aritmojenik potansiyel taşıdığını düşündürmektedir [9-12]. Remifentanilin hipotansif anestezi idamesinde kullanımının aritmojenik belirteçlere etkisi konusunda yeterli veri bulunmasa da anestezi indüksiyonunda sevoflurana eklenmesinin kısa periyotta kardiyak elektrofizyolojik etkisi olmadığı bulunmuştur [13].

QT uzaması hayati tehdit edici ventriküler aritmilere neden olabilmektedir [14]. Bu durum spontan olarak sonlanabileceği gibi hızla ventriküler fibrilasyona da

dönüşebilir. Semptomları arasında çarpıntı, senkop, nöbet ve ani kardiyak ölüm sayılabilir.

Çalışmamızda, septorinoplasti cerrahisi planlanmış olan kontrollü hipotansiyon hastalarında sevofluranın tek başına veya remifentanil ya da nitrogliserinle birlikte kullanılmasının QT ve diğer repolarizasyon parametreleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ

Kalbin temel anatomisi bir dizi halinde iki ayrı dolaşım sağlayan iki atriyum iki ventrikülden oluşur. Pulmoner dolaşım (düşük dirençli, yüksek kapasiteli bir damar yatağı) kalbin sağ tarafından çıkan kanı alır. Esas işlevi iki yönlü gaz değişimini sağlamaktır. Kalbin sol tarafı sistemik dolaşıma kan sağlar. Fonksiyonları dokuya oksijen ve besin maddelerini sağlamak, karbondioksit ve metabolitleri uzaklaştırmaktır.

2.1.1. Elektriksel Olaylar ve Elektrokardiyogram

Pacemaker ve özelleşmiş ileti sistemindeki elektriksel olaylar vücut yüzeyindeki EKG'de görülür. EKG yüzey kayıtlarının alındığı bölgelerde kalp tarafından oluşturulan elektriksel potansiyel farkların sonucudur. SA düğümde başlayan aksiyon potansiyeli özelleşmiş iletici doku tarafından her iki atriyuma iletilir ve atriyal sistolü (kontraksiyon) ve EKG'de P dalgasını oluşturur. İnteratriyal ve interventriküler septumların kesiştiği yerde, özelleşmiş atriyal iletici doku distalde His demetine bağlanan atriyoventriküler (AV) düğümde birleşir. AV düğüm iletinin görece yavaş olduğu bir bölgedir ve normalde bu bölgede atriyal ve ventriküler kontraksiyon arasında gecikme olur. PR aralığı atriyal ve ventriküler kontraksiyon arasındaki gecikmeyi AV düğüm düzeyinde ölçmek için kullanılabilir. Elektrik impulsu distal His demetinden büyük sağ ve sol dal demetleri boyunca ve en sonunda Purkinje sisteminden ventriküldeki her bir kardiyomyosite iletilir. Depolarizasyonun ventrikül myokardına yayılımı EKG'de QRS kompleksi olarak görülür. Depolarizasyonu ventrikül repolarizasyonu ve EKG'de T dalgasının belirmesi izler [15].

Kalp, bağ doku içerisinde özel çizgili kaslardan oluşur. Kalp kası, atriyal, ventriküler kaslar ve özel "pacemaker" ve ileti hücrelerinden oluşur. Miyokard hücreleri arasındaki seri, düşük rezistanslı bağlantılar, elektriksel aktivitenin her bir kalp odacığı arasında hızla ve düzenli bir biçimde yayılmasını sağlar. Elektriksel aktivite, bir atriumdan diğerine ve bir ventrikülden diğerine, özel ileti yolları aracılığıyla yayılır. Atrioventriküler (AV) nod dışında atriumlar ve ventriküller arasında doğrudan bir bağlantı olmaması nedeniyle ileti gecikir ve atrial kontraksiyonun ventriküler doluşa katkıda bulunmasını sağlar.

2.1.2. Sistol Fonksiyonu

Kalbin sistolik performansı yükleme koşullarına ve kasılma becerisine bağlıdır. Preload ve afterload kalbin performansını düzenleyen, birbirine bağımlı kalp dışı iki faktördür.

2.1.3. Preload ve Afterload

Preload diyastol sonunda, kontraksiyon başlamadan önceki ventrikül yükü olarak tanımlanır. Klinik uygulamada, n yükün hesaplanmasında pulmoner arter oklüzyon basıncı veya santral venöz basınc gibi sol ventrikül volümüne ait dolaylı göstergeler kullanılır [16].

Afterload kontraksiyon başladıktan sonra sol ventrikül üzerindeki sistolik yükü olarak tanımlanır. Aort kompliyansı artyk belirleyen diğer bir faktördür [17]. Aort kompliyansı aortun ventrikülden gelen sistolik kuvvetlere dayanma becerisidir.

2.1.4. Diyastolik Fonksiyon

Diyastol ventrikülün gevşemesidir ve dört ayrı fazda oluşur: 1-İzovolümetrik relaksasyon; 2-hızlı dolum fazı, 3-yavaş dolum veya diastaz; 4-atriyal sistolde son dolum.

Pek çok faktör diyastol fonksiyonunu etkiler: sistolik volüm yükü, pasif odacık sertliği, ventrikülün elastik geri tepkisi, iki ventrikül odacığı arasındaki diyastolik etkileşim, atriyumun özellikleri ve katekolaminler.

2.1.5. Kalp Debisi

Kalp debisi birim zamanda kalp tarafından pompalanan kan miktarıdır (Q) ve dört faktörle belirlenir: kalbe özgü (intrensek) iki faktör –kalp hızı ve myokardın kasılma becerisi ve kalbin dışında ancak kalbi ve damar sistemini fonksiyonel olarak tamamlayan iki faktör preload ve afterload.

Kalp hızı dakikadaki atım sayısı olarak tanımlanır ve esas olarak otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Kalp hızında artışlar diyastol sırasında ventrikül dolumu yeterli olduğu sürece kardiyak debiyi artırır.

2.1.6. Aksiyon Potansiyeli

Plazma membranlarından geçen iyonlar depolarizasyon (daha az negatif membran potansiyeline ulaşma) ve repolarizasyona (daha fazla negatif membran potansiyeline ulaşma) yol açar. Bunlara iyon seçici gözeneklere sahip membran proteinleri aracılık eder. Bu iyon kanal proteinleri membran potansiyelindeki değişikliklere yanıt olarak gözenekleri açıp kapattıklarından, kanallarda voltaj kapıları bulunur. Kalpte sodyum, potasyum, kalsiyum ve klorid kanallarının aksiyon potansiyeline katkıda bulunduğu

saptanmıştır. Miyokard hücre membranı normalde K^+ a geçirgen iken Na^+ a kısmen geçirgendir. Membrana bağlı Na^+-K^+ ATPaz pompası, Na^+ 'u hücre dışına atarken K^+ 'u hücre içine alır. İntrasellüler Na^+ konsantrasyonu düşük tutulurken, intrasellüler K^+ konsantrasyonu ekstrasellüler aralığa oranla yüksek tutulur. Membranın Ca^{++} 'a nispeten az geçirgen olması yüksek bir ekstrasellüler-sitoplazmik Ca^{++} gradiyenti oluşturur. K^+ 'un hücre dışına çıkışı konsantrasyon gradyentinin düşmesi ve hücre içindeki pozitif yükün azalmasına neden olur. K^+ 'a anyonlar eşlik etmediğinden hücre içi, hücre dışındaki ortama göre daha negatif olur ve hücre membranı boyunca bir elektriksel potansiyel oluşur. Böylece istirahat membran potansiyeli K^+ 'un hareketi ile konsantrasyon gradyentini düşürmesi ve negatif yüklü intrasellüler ortamın pozitif yüklü K^+ iyonlarını çekmeye çalışması iki zıt kuvvetin arasındaki bir dengeyi ifade eder. Normal ventrikül hücresi istirahat membran potansiyeli (-80)- (-90) mV'dur. Diğer uyarılabilir dokularda olduğu gibi, membran potansiyeli daha az negatif hale geldiğinde ve bir eşik değere ulaştığında, karakteristik aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) oluşur.

Kalpdeki aksiyon potansiyeli tipleri iki kategoriye ayrılabilir: hızlı yanıtli aksiyon potansiyelleri, yavaş yanıtli aksiyon potansiyelleri. Plazma membranı boyunca potasyum için elektriksel gradyent istirahat membran potansiyelinin belirleyicisidir. Çoğunlukla Na^+ 'nın hücre içine girmesinin sonucunda membran potansiyeli depolarize hale gelir ve bu son derece hızlı bir yukarı uyarılmaya neden olur (faz0). Depolarizasyon süresince membran potansiyeli kritik bir düzeye veya eşik düzeye ulaştığında aksiyon potansiyeli yayılır. Hızlı uyarılmayı geçici repolarizasyon izler (faz 1). Faz 1 büyük ölçüde, dışarıya doğru, geçici potasyum akımının (ito) aktivasyonuna bağlı kısa ve sınırlı bir repolarizasyon dönemidir. Plato fazı (faz 2) Ca^{+2}

iyonlarının L tipi Ca^{+2} kanallarından hücre içine net akışı ve pek çok potasyum kanalından K^+ iyonlarının dışarı çıkmasıyla oluşur (içe doğru düzeltici I_{K1} , geçmiş düzeltici I_{K1} ve I_{to}). Repolarizasyon (faz 3) dışı doğru üç potasyum akımıyla gelen K^+ 'nin dışarı çıkışı Ca^{+2} 'nin içeri girişinden fazla olduğu zaman gerçekleşir ve böylece membran istirahat potansiyeline geri döner. Hızlı yanıtli aksiyon potansiyelinde diyastol sırasında (faz 4) çok az iyon akışı meydana gelir.

Tablo 1. Kardiyak aksiyon potansiyeli

FAZ	İSİM	OLAY	SELÜLER İYON HAREKETİ
0	UPSTROKE	Hızlı Na^+ kanallarının aktivasyonu (açılması) ve K^+ permeabilitesinde azalma	Na^+ içeri
1	ERKEN HIZLI REPOLARİZASYON	Na^+ kanallarının inaktivasyonu ve K^+ permeabilitesinde geçici artış	K^+ dışarı
2	PLATO	Yavaş Ca^{++} kanallarının aktivasyonu	Ca^{++} içeri
3	SON REPOLARİZASYON	Ca^{++} kanallarının inaktivasyonu ve K^+ permeabilitesinin artışı	K^+ dışarı
4	İSTİRAHAT POTANSİYELİ VE DEPolarİZASYON	Normal permeabilitenin restorasyonu (atrial ve ventriküler hücrelerde) Spontan olarak depolarize olan hücreler içine yavaş Na^+ ve olasılıkla Ca^{++} sızışı	K^+ dışarı Na^+ içeri, Ca^{++} içeri

2.1.7. Kardiyak İmpulsun Başlaması ve İletimi

Kardiyak uyarılar üst vena cava ile sağ atrium (RA) bileşkesinde yer alan bir grup "pacemaker" hücrelerinden oluşan sinoatrial (SA) noddan çıkar. SA nod hücrelerinin muhtemelen Na^+ (ve olasılıkla Ca^{++}) sızdıran dış membranları bulunmaktadır.

SA düğümde oluşan uyarı hızla AV düğüme ulaşır. Özel atrial lifler bu uyarıyı hem sol atriyuma (LA) hem de AV noda hızlandırabilir. AV düğüm, RA'un septal duvarında koroner sinüsün açıldığı yerin hemen önünde ve triküspit kapağın septal kapağının yapışma yerinin üzerinde yer alır. SA nodun depolarizasyon hızını azaltan veya AV kavşağın otomatisitesini artıran bir neden bu kavşağın kalbin "pacemaker"ı görevini üstlenmesine neden olur [18].

2.1.8. Eksitasyon-Kontraksiyon İkili

Kontraksiyonu başlatmak için lazım olan Ca^{++} miktarı, faz-2 sırasında yavaş kanallardan hücreye giren Ca^{++} miktarından fazladır. Hücre içine giren az miktarda Ca^{++} , intrasellüler Ca^{++} depolarından fazla miktarda Ca^{++} salınımını sağlar (Ca^{++} bağımlı Ca^{++} salınımı). Sarkoplazmik retikulumdaki sisternaların içinde ve az miktarda da T tübüllerde yer alan bu depolar, bağlı Ca^{++} içerir. Kontraksiyon kuvveti doğrudan, başlangıçtaki Ca^{++} akışının miktarına bağlıdır. Relaksasyon sırasında Ca^{++} yavaş kanalları kapandığında, intrasellüler Ca^{++} yeniden sarkoplazmik retikuluma geri alınır. Membrana bağlı bir ATPaz (fosfolamban) Ca^{++} u sarkoplazmik retikulum içine aktif taşıma ile transport eder. Ca^{++} ayrıca ekstrasellüler Na^+ ile değiştirilerek ve bir ATPaz tarafından hücre membranından atılarak uzaklaştırılır. Bu nedenlerle kalbin relaksasyonu da ATP tüketimine neden olur.

Mevcut intrasellüler Ca^+ miktarı, sunum hızı ve atılım hızı sırasıyla maksimum

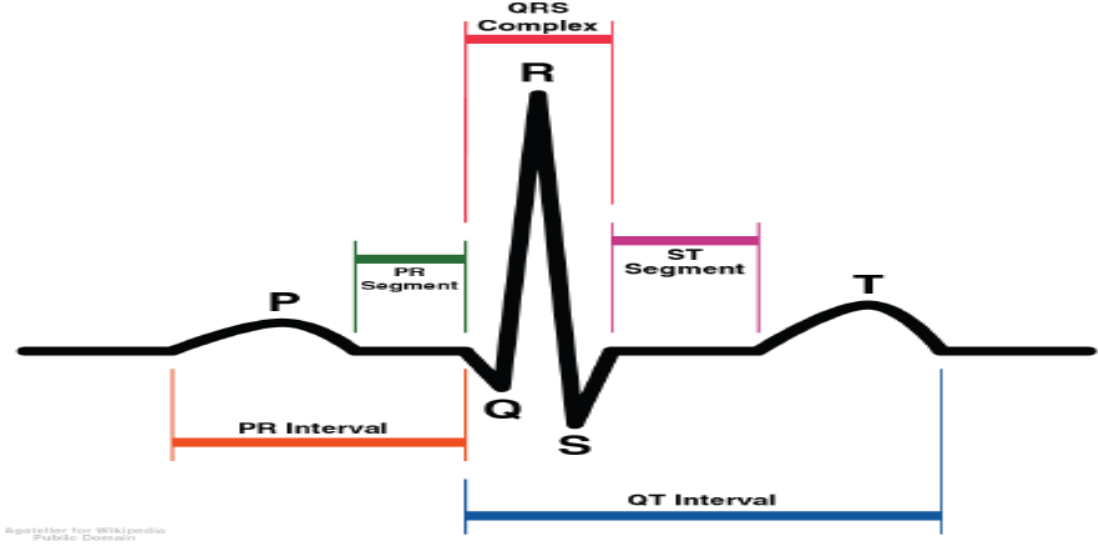
gerilimi, kontraksiyon hızını ve relaksasyon hızını belirler. β_1 -adrenerjik reseptör uyarımının stimülatör G proteini üzerinden intrasellüler cAMP düzeyini ve intrasellüler Ca^{++} miktarını arttırması ile olur. cAMP artışı, Ca^{++} kanallarının uzun süre açık kalmasını sağlar. Vagal uyarı ardından asetilkolin serbestleşmesi, cGMP düzeyini arttırıp adenilsiklazı inhibe eder, kontraktileti deprese eder. Çalışmalar, volatıl anesteziklerin depolarizasyon sırasında hücreye Ca^{++} girişini azaltarak, sarkoplazmik retikuluma girişini ve çıkışını değiştirerek, kontraktıl proteinlerin Ca^{++} a duyarlılığını azaltarak kontraktileti azalttığını göstermiştir.

2.1.9. Kalbin İnnervasyonu

Parasempatik lifler esas olarak atriumları ve iletim dokularını innerve eder. ACh, spesifik kardiyak muskarinik reseptörleri (μ_2) etkileyen negatif kronotropik, dromotropik ve inotropik etkilidir. Sempatik fibriller, kalpte daha geniş bir yayılım gösterirler. Kardiyak sempatik fibriller, torasik spinal kordtan (T 1-4) çıkar, servikal gangliondan (stellate) geçerek kardiyak sinirler şeklinde kalbe gider. Norepinefrin salınımı β_1 adrenerjik reseptör aktivasyonu yoluyla pozitif kronotropik, dromotropik ve inotropik etki oluşturur, β_1 adrenerjik reseptörler sayıca daha azdır ve başlıca atriumlarda bulunur, aktivasyonları ile kalp hızı artar, α_1 adrenerjik reseptörler de pozitif inotropik etkiye sahiptir.

Kardiyak otonomik innervasyon şu sinirlerle sağlanır; sağ sempatik ve sağ vagus sinirleri başlıca sinoatrial nodu, sol sempatik ve vagus sinirleri başlıca AV nodu etkiler. Vagal etkiler genellikle hızlı başlayıp hızlı sonlanırken, sempatik etkiler daha yavaş başlar ve yavaş sonlanır. Sinüs aritmisi, kalp hızında solunum ile korele siklik bir değişiklik olup vagal tonustaki siklik değişikliklere bağlıdır.

2.1.10. EKG'de Kompleks ve İntervaller



Şekil 1. Normal elektrokardiyogram

P dalgası: Atriyal depolarizasyonu göstermektedir. Sırasıyla sağ ve sol atriyal depolarizasyon ile oluşur. Normal süresi < 0.12 saniyedir. Normal boyutu ise $< 0,25$ mv'dir. Atriyal repolarizasyon EKG'de ventriküler depolarizasyona denk geldiği için ayrı bir dalga olarak saptanması güçtür.

PR intervali: P dalgasının başından QRS dalgasının başına kadar olan süredir. Atriyal depolarizasyon ile AV nod ve His bölgesinden iletimi kapsar. Normal aralığı 0.12 ile 0.20 saniye arasındır.

QRS kompleksi: Ventriküler depolarizasyonu göstermektedir. Normal süresi 0,06 ile 0,10 saniyedir. Genişliği kalp hızından etkilenmez.

ST segmenti: Son ventriküler repolarizasyon öncesi fazdır. ST segmentin başlama noktası ile QRS kompleksin sonunun kesim noktası J noktası olarak adlandırılır.

T dalgası: Ventriküler repolarizasyonu göstermektedir. Repolarizasyon hızı depolarizasyona göre daha yavaştır. T dalgası geniştir. Yukarı çıkan kolu daha eğikken

pik noktasından sonra hızlı bir izoelektrik hatta dönüş gösterir. Bu yüzden T dalgası asimetriktir ve de amplitüdü değişkendir.

QT intervali: QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasını içerir. Daha çok ventriküler repolarizasyonun bir göstergesidir. Kalp hızı bağımlı bir göstergedir. Yüksek kalp hızlarında daha kısayken düşük kalp hızlarında daha uzun ölçülmektedir. Bu sebeple klinik kullanımda kalp hızına göre düzeltilmesi gerekmektedir. Bunun için yaygın kullanılan Bazett'in Formülü kullanılmaktadır. Bu formüle göre hesaplanan QT değerinin saniye cinsinden RR intervalinin kareköküne bölünmesi düzeltilmiş QT'yi (QTc) vermektedir. Gündelik pratikte $60/\text{Kalp Hızının karekökü}$ ile RR intervali kolayca hesaplanabilmektedir. Bu yöntemin uç kalp hızlarında doğru olmayan düzeltmelere sebep olduğu bildirirse de günlük pratikte yaygın kullanılmaktadır [19]. Normal değerler Erkek'te ≤ 0.44 saniye kadınlarda ise ≤ 0.45 saniye kabul edilmektedir.

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

QT aralığını uzatan bazı ilaçlar: antiaritmikler (kinidin, disopramid, prokainamid, sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defoildil, bepridil), antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol, grepafloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukanazol, ketakonazol, klorokin, kinin, halofantrin), antiviraller (foskarnet), antineoplastikler (tamoksifen, arsenik trioksit), antimigren (sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan), antihipertansifler (isradipin, nikardipin), antihistaminikler (terfanadin, astemizol), antidepresanlar (desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimozid, imipramin, sertralin), nöroleptikler (klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimozid,

tioridazin, sertindo, risperidon, ziprasidon, ketapin), kolinerjikler (sisaprid), diğ er ilaçlar (sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon) [20].

QT aralığında uzamaya neden olan diğ er faktörler ise; kadın cinsiyet, bilinen kalp hastalığı varlığı, hipokalemi, hipomagnezemi, bradikardi, diüretik kullanımı, mitral valv prolapsusu, AIDS, Acquired immune deficiency syndrome- Edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu, myokard iskemisi, intrakranyal kanama, arsenik ve organik fosfor zehirlenmesi, hipotermi, karbon monoksit zehirlenmesi, konjestif kalp yetmezliği, myokarditler, diffüz miyokardiyal hastalıklar, ciddi kronik obstriktif akciğ er hastalığı, romatoid artrit, hipokalsemi, diabetes mellitustur [20-23] sıvı protein diyetler, bazı doğ uştan bozukluklarda (Rowano-Ward sendromu, Jervell ve Lange Nielson sendromu) Ventrikülün refrakter periyodunun uzadığı bu hastalarda ventrikül herhangi bir erken atım ile kolayca taşıkardi ve fibrilasyona girebilmekte ve sonuçta ise fetal ventriküler aritmiler, senkop ve ani ölümler oluşabilmektedir [24].

2.2. VOLATİL ANESTEZİKLER VE KARDİYOVASKÜLER FONKSİYON

2.2.1. Myokardiyal Kontraktilite

Desfluran ve sevofluranı içerecek şekilde tüm modern volatil anestezipler normal myokardın kontraktıl fonksiyonunu in vitro ve in vivo koşullarda deprese eder [11]. Enfluran ve izofluran ile oluş an intrensek myokardiyal kontraktilite azalmaları, insanlarda bu ajanlarla gözlenen kardiyovasküler depresyona katkıda bulunur [25, 26]. Farklı volatil anestezipler tarafından in vivo olarak oluşturulan myokardiyal depresyonun rölatif düzeyinin saptanması zordur, çünkü sistemik ve pulmoner hemodinamiklerde ve otonom sinir sistemi aktivitesinde eş zamanlı değışiklikler, genellikle sol ventriküler (SV) sistolik fonksiyonun değıerlendirilmesini karmaşık bir

hale getirir. Enfluran ve halotanın eş anesteziik konsantrasyonları, in vivo olarak myokardiyal kontraktileteyi benzer derecelerde deprese etmiştir [27]. Bunun aksine, deneysel hayvan çalışmaları halotan ve enflurana kıyasla izofluranın, daha az myokardiyal depresyona neden olduğunu göstermiştir. Otonom sinir sistemi fonksiyonu varlığında veya yokluğunda, eş anesteziik konsantrasyonlar direk olarak kıyaslandığında, izoflurana kıyasla halotan SV pozitif basınç artış hızı (dP/dt)' nda daha fazla azalmalara neden olmuştur [28-30], bu durum, bu anesteziikler ile myokardiyal depresyonda oluşan farklılıkların otonom sinir sistemi aktivitesinden bağımsız olarak meydana geldiği ileri sürmektedir [11]. Halotan ve izofluran ile insanlarda oluşan myokardiyal depresyondaki rölatif düzey farklılıkları, kontraktıl fonksiyonun izovolümik ve ejeksiyon-faz ölçümleri kullanılarak gösterilmiştir [26, 31, 32]. İzofluranın ve halotanın negatif inotropik etkileri, hipokalsemi [33], kalsiyum iyon kanal blokerleri [34-36] ve β_1 -adrenoseptör antagonistleri [34] tarafından şiddetlenir ve eksojen Ca^{+2} [33, 37-39] kardiyak fosfodiesteraz fraksiyon III inhibitörleri [40, 41], β_1 - adrenoseptör agonistleri [11], Ca^{+2} kanal agonistleri [36] ve miyoflaman Ca^{+2} duyarlayıcıları [42] verilimi ile ortadan kaldırılabilir.

Desfluran, izofluranın oluşturduğu sistemik ve koroner hemodinamik etkilere benzer etkiler oluşturur [43].

Gönüllülerde ekokardiyografiden elde edilen, kalp hızı ile düzeltilmiş dairesel lif kısalmasının oranı ile SV end-sistolik duvar gerilim ilişkisi değerlendirildiğinde, sevofluran enflurandan daha az myokardiyal depresyon oluşturmuştur [44].

Volatil anesteziikler normal ventrikül myokardının kontraktıl fonksiyonunu şu dizgi içinde deprese ederler: halotan = enfluran > izofluran = desfluran = sevofluran.

Halotan normal myokarda kıyasla iskemik myokarda daha belirgin

depresyona neden olmuştur [45, 46].

Myokardiyal iskeminin [45] veya enfarktüsün [47] deneysel modellerinde, kontraktıl fonksiyonda volatıl anestezipler ile indüklenen azalmalar iyi tolere edilmiş ve belirgin sistolik disfonksiyonu presipite etmemiştir. Myokardiyal iskemi ve reperfüzyon hasarı sırasında volatıl anestezipler, mekanik fonksiyon üzerinde önemli yararlı etkiler gösterebilirler. Volatıl anestezipler deneysel myokardiyal enfark alanını azaltır [48, 49], rejyonel iskemi ve reperfüzyon sırasında metabolik ve yapısal bütünlüğü korur [50-52], sersemlemiş myokardın fonksiyonel derlenmesini kolaylaştırır [53] ve kısa süreli koroner arter oklüzyonu sırasında SV diyastolik performans göstergelerini iyileştirir [54]. Halotan ve izofluran aynı zamanda kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olanlarda SV ön yük ve ard yükünde yararlı düşüşler oluşturur [55-57].

2.2.2. Miyokardiyal Depresyonun Hücresel Mekanizmaları

Volatıl anestezipler, normal kardiyak myozitin birkaç subselüler hedefinde intrasellüler Ca^{+2} homeostazını değiştirerek myokardiyal kontraktileti deprese eder [58, 59]. Volatıl ajanlar L- ve T-tip Ca^{+2} kanallarını etkileyerek [59-62] transsarkolemmal Ca^{+2} geçişini dozla ilişkili olarak inhibe ederler [59, 63].

İzofluran [64-66] değil ama halotan ve enfluran [64, 67, 68] aynı zamanda, SR'dan Ca^{+2} salınımını stimüle eder, bu kafeine benzer bir etki oluşturur ve kontraktilete geçici, orta düzeyde artışlara neden olup sonrasında önemli düşmelere neden olur [67, 69, 70]. Volatıl anestezipler aynı zamanda SR'dan nonspesifik olarak Ca^{+2} sızıntısına neden olur [71, 72], bu kontraksiyon sırasında salınım için uygun Ca^{+2} 'un akümülyasyonunda daha da azalmaya katkıda bulunur.

2.2.3. Diyastolik Fonksiyon

Normal ve hastalıklı kalpte volatil anesteziğin diyastolik fonksiyon üzerine etkileri tam olarak çalışılmamıştır. Volatil ajanlar, in vivo olarak izovolümik relaksasyonda doz bağımlı uzama oluştururlar (şekil 1) [73-76]. İzovolümik relaksasyondaki bu gecikme erken SV dolum azalmaları ile ilişkili olabilir [36, 39, 41, 73], fakat muhtemelen SV oda sertliğini etkileyecek kadar büyük derecede değildir. Erken dönemde koroner kan akımına, anesteziğin ile indüklenen izovolümik relaksasyondaki gecikmenin önemi tamamıyla araştırılmamıştır, fakat koroner kan akımı diyastolün bu fazında en yüksek seviyededir ve halotan anestezisi sırasında relaksasyondaki gecikmeler akımın yetersizliğine yol açar [74].

Volatil anesteziğin negatif inotropik etkilerle birlikte, erken SV dolum hızı ve boyutunda konsantrasyon-ilişkili azalmalara neden olur. İzofluran ve halotan aynı zamanda atriyal sistol ile bağlantılı olan SV dolumu azaltır [39]. İzofluran, desfluran ve sevofluran rejyonel myokardiyal veya oda sertliğinin invaziv olarak elde edilen indekslerini değiştirmez, bu durum, bu volatil ajanlar tarafından SV genişleyebilme gücünün etkilenmediğini ifade eder [73, 76].

2.2.4. Sistemik Hemodinamikler

Volatil anesteziğin, in vitro olarak sinoatriyal düğüm aktivitesini deprese ederek direkt negatif kronotropik etkiler oluşturur [77]. Bununla birlikte in vivo kalp hızı değişiklikleri, primer olarak baroreseptör refleksi aktivite ve volatil ajanların interaksyonları ile belirlenir [78, 79]. Halotan insanlarda önemli bir şekilde kalp hızını değiştirmez [80] çünkü baroreseptör refleksi yanıtları zayıflatır [81-83]. Kalp hızı enfluran ile çeşitli derecelerde artar, fakat bu artışlar kardiyak debiyi korumak için

yetersiz kalabilir [25, 84]. İzofluran arteriyel basınçtaki simültane düşmelere yanıt olarak kalp hızını yükseltir [26]. Desfluran insanlarda kalp hızında doza bağlı artışlara neden olur [85-87]. Desfluran ve izofluran ile indüklenen taşikardi, pediatrik hastalarda ve vagolitik ajanların varlığında daha belirginleşir ve tersine olarak yenidoğanlarda [88] ve geriyatrik hastalarda veya opioidlerin eşliğinde [89, 90] zayıflayabilir. İzofluran ve desfluran ile elde edilen bulguların aksine, insanlarda anestezi konsantrasyonlarındaki hızlı artışlar sırasında sevofluran ne kalp hızını değiştirir [91-94] ne de kardiyovasküler stimülasyona neden olur [95].

Tüm modern volatil anestezipler, konsantrasyon ilişkili arteriyel basınç düşmelerine neden olur [25, 26, 80, 85, 91]. Halotan ve enfluranın meydana getirdiği arteriyel basınçtaki düşmeler primer olarak myokardiyal kontraktilitedeki ve kardiyak debideki azalmalara atfedilebilir [11]. Bunun tersine izofluran, sevofluran ve desfluran anestezi ile ilişkili arteriyel basınç düşmeleri, SV ardyükündeki azalmaların sonucu olarak meydana gelir [96, 97], myokardiyal kontraktilite nispeten korunur [11]. İzofluran, desfluran, sevofluran kardiyak debiyi idame ettirir, çünkü bu ajanlar myokardiyal kontraktilitede daha az düşüşler yaratır ve sistemik vasküler rezistansta, insanlarda halotan ve enfluranın yarattığından daha fazla azalmalara neden olur. [43, 93, 98] İzofluran ve desfluran aynı zamanda dolaşımın otonomik sinir sistemi regülasyonunu, diğer volatil anesteziplerden daha büyük bir dereceye kadar koruyabilir [79, 95, 99].

Volatil anesteziplerin kardiyovasküler etkileri anestezi süresi ile değişir. Miyokardiyal kontraktilitedeki ve kardiyak debideki artışlar, SV ön yük ve ardyükteki azalışlar birkaç saatlik sabit bir MAK anestezisinden sonra oluşur [26, 80, 84, 87, 100].

2.2.5. Volatil Anestezikler ve Kardiyak Elektrofizyoloji

Volatil anestezikler sinoatriyal düğümün deşarj hızını, sinoatriyal düğüm otomatisitesine direk ve indirek etkilerle, yavaşlatır [77, 101]. Bu etkiler, in vivo olarak vazoaaktif ilaçlarla veya otonom sinir sistemi aktivitesi ile değiştirilebilir [102]. Halotan, enfluran ve bir dereceye kadar izofluran, normal Purkinje liflerinde kardiyak aksiyon potansiyelini ve efektif refraktör periyodu kısaltır [101, 103, 104], fakat bu ajanlar His Purkinje ve ventrikül iletim sürelerini uzatır [101, 104, 105]. Halotan, enfluran, ve izofluran aynı zamanda atriyoventriküler iletim süresini ve refrakterliği uzatır [104, 106, 107]. Volatil anesteziklerin sinoatriyal düğüm deşarjına direk etkileri ile birleştiginde veriler, volatil anesteziklerin bradikardi ve atriyoventriküler iletim bozuklukları oluşturma potansiyeli taşıdığını gösterir.

Volatil ajanlar, miyokardiyal iskemi veya enfarktüs sonucu oluşan anormal kardiyak elektrofizyolojik mekanizmalara karşı proaritmojenik veya antiaritmojenik etkili olabilir. Halotan, enfluran ve izofluranın koroner arter oklüzyonu [108, 109] reperfüzyon [110] sonucu oluşan ventriküler fibrilasyona karşı kardiyoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. Ouabain ile indüklenen aritmilere karşı koruyucu etki, aynı zamanda halotan anestezisi sırasında gösterilmiştir [111]. Volatil anestezikler, enfarktlı miyokardda yardıma pacemaker aktivitesine engel olarak antiaritmik etkiler oluşturabilir [103]. Bunun yanında, halotan ve daha az derecede izofluran reentrant aktiviteyi kolaylaştırarak veya refraktör periyod derlenmenin geçici dispersiyonunu artırarak deneysel miyokardiyal enfarktta Purkinje liflerinde aritmojenik olabilir [103, 112]. Bu etkiler, hatalı tendon liflerinde yavaş Na⁺ akımının inhibisyonu ile ve iskemik alanın sınır bölgesindeki daha refraktör Purkinje lifleri içine prematür impulsların tekrardan geçişlerinin indüksiyonu ile ilgili olabilir [113]. Halotan, enfluran ve

izofluran, insanlarda QTC aralığını uzatır [114]. Bu veriler, idiyopatik veya kazanılmış uzun QT sendromu olan hastaların, bu ajanlarla anestezisi sırasında torsade de pointes taşikardisi [115] gelişiminde daha yüksek risk altında olabileceğini düşündürür.

2.2.6. Epinefrin ile İndüklenen Aritmiler

Epinefrinin aritmojenik etkilerine karşı, halotanın ve daha az derecede diğer volatil anesteziğin miyokardı hassas duruma getirdiği gösterilmiştir [116-118]. Hassaslaştırma, volatil anesteziğin ile atriyal ve ventriküler aritmi eşliğinde azalmalara yol açan katekolaminler arasındaki interaksyondur. Artan epinefrin dozları, halotan anestezisi sırasında prematür ventriküler kontraksiyonlara ve güçlü ventriküler taşiaritmilere neden olur [116].

Halotan ve epinefrin ile indüklenen aritmiler, tahminen atriyoventriküler düğüm ve üst His demeti üzerine etkiler oluşturan tiyopentalin ön sağaltımıyla zayıflar [119]. α_1 ve β -adrenoseptörler arasındaki sinerjistik interaksiyon, halotan ve epinefrin ile indüklenen ventriküler aritmilerin patogeneğinde kuvvetli şekilde etkin olmuştur. His-Purkinje sisteminde α_{1A} adrenoseptörlerinin, halotan anestezisi sırasında epinefrin tarafından stimülasyonu, Purkinje lif iletimini geçici olarak yavaşlatır [120, 121]. Bu proaritmojenik etki, fosfolipaz C ve intrasellüler ikincimmesajcı inozitol trifosfat ile iletilir [121]. Kanıtlar, Purkinje-ventriküler kas bileşke yerindeki artmış iletimin ve buna eşlik eden simültane β_1 -adrenoseptör iletili Purkinje iletiminin depresyonunun, halotan-epinefrin ile indüklenen aritmilerde önemli rol oynadığını belirtir [122]. Desfluran veya sevofluran anestezisi sırasında ventriküler aritmi oluşturmak için gerekli olan epinefrin dozları benzerdir, fakat izofluran ve halotan uygulaması sırasındakinden belirgin olarak daha düşüktür. [123, 124]. Desfluran insanlarda

epinefrinle olan aritmi eşiğini 7 mcg/kg dozuna kadar etkilememektedir [125]. Sevofluran, desfluran ve isofluran gibi miyokardın kontraktilesini azaltmakta ve epinefrinin yaptığı kardiyak aritmileri potansiyalize etmemektedir [126]. Halotan-katekolamin sensitizasyonu, aynı zamanda dominant ve latent atriyal pacemakerların anormal otomatizasyonuna öncülük ederler [127-130]. Bu etkiler, His demetinden köken alan prematür ventriküler kontraksiyonlar ve aritmiler oluşturabilir [127]. Sağlam sinoatriyal düğüm fonksiyonu, halotan anestezisi sırasında epinefrin ile indüklenen ventrikül kaçış insidansını azaltır ve His demeti aritmilerine karşı koruyucudur [130]. Miyokardı epinefrinin yol açtığı aritmilere karşı duyarlı hale getirme bakımından inhalasyon anesteziikleri halotan > enfluran > sevofluran > isofluran = desfluran şeklinde sıralanabilirler [124].

2.3. VOLATİL ANESTEZİKLER VE KORONER DOLASIM

2.3.1. İn Vitro Koroner Vasküler Etkiler

Volatil anesteziikleri in vitro ortamda direk koroner arter vazodilatasyonu oluşturabilir, fakat kalp hızını, ön yükü, ardyükü ve inotropik durumu içeren miyokardiyal oksijen tüketimi (MV_{O_2})'nin belirleyicilerinde bu ajanlarla oluşan simültane azalmalar, metabolik otoregülasyon yoluyla in vivo ortamda koroner vazokonstriksiyona neden olur. Koroner kan akımında volatil anesteziikleri ile indüklenen değişiklikler, aynı zamanda bu ajanlar ile oluşturulan koroner perfüzyon basıncı azalmalarından etkilenirler. Direk ve indirek etkilerinin kombinasyonu, volatil anesteziiklerin koroner vasküler tonus üzerindeki net etkisini belirler. Halotan, izofluran ve enfluran izole koroner arterlerde vazodilatasyona neden olur [131-138]. Halotan büyük koroner

arterlerde izofluranın meydana getirdiğinden daha fazla vazodilatatör etki oluşturur, çünkü halotan voltaj- bağımlı Ca^{2+} akımında daha belirgin supresyon yapar [139].

Volatil anesteziklerin direk negatif inotropik etkileri, izole, kontrakte kalplerde akım-metabolizma eşleşmesi yoluyla ventriküler dolum koşullarının kesin kontrolü sırasında koroner kan akımında azalmaya neden olur [140]. Bu koşullar altında miyokardiyal oksijen gereksinimindeki bir azalmayı, koroner vasküler rezistansta bir artış eşlik eder, bu bulgular yanlış bir şekilde volatil ajanların koroner vazokonstrüksiyon oluşturduğu şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte, miyokardiyal oksijen ekstraksiyonu ve miyokardiyal oksijen sunumunun MV_{O_2} 'ne oranı üzerine volatil anesteziklerin etkilerinin incelenmesi, inhalasyon anesteziklerinin koroner vazodilatatörler olduğunu ortaya çıkarır. Halotan ve izofluran izole, atan kalplerde miyokardiyal oksijen ekstraksiyonunu azaltır ve oksijen sunumunun tüketimine olan oranını arttırır [141-144]. Bu bulgular, volatil anesteziklerin izole kalplerde direk koroner vazodilatasyona neden olduğunu gösterir çünkü miyokardiyal oksijen sunumu MV_{O_2} 'ni aşar ve koroner sinüs oksijen tansiyonu artar.

2.3.2. İn Vivo Koroner Vasküler Etkiler

Halotanın, MV_{O_2} 'ndeki değişiklikler ile aynı zamanda oluşan, koroner kan akımı ve koroner vasküler rezistans üzerine çeşitli etkileri vardır [145-148]. Halotan anestezisi sırasında MV_{O_2} 'ndeki düşüşler koroner kan akımında azalmaya neden olur, beraberinde koroner vasküler rezistansta idame veya ılımlı artışlar gözlenir [149-151]. Koroner kan akımındaki azalmaya rağmen, halotan koroner sinüs oksijen tansiyonunu yükseltir ve oksijen ekstraksiyonunu düşürür [146, 148], bu durum halotanın nispeten zayıf bir koroner vazodilatatör olduğunu gösterir. İzofluran MV_{O_2} 'ni düşürür ve aynı anda

oksijen ekstraksiyonunu azaltır, bu da direk koroner vazodilatasyonu gösterir [152]. MV_{O_2} değişikliklerinden ve otonom sinir sistemi etkisinden bağımsız olarak, inhalasyonel anestezi indüksiyonu sırasında izofluran aynı zamanda kan akımında ılımlı ve geçici artışlar meydana getirebilir [153, 154]. Koroner kan akımında izofluran ile indüklenen artışlara, epikardiyal koroner arter dilatasyonu eşlik etmez, bu da izofluranın predominant olarak küçük koroner arterleri dilate ettiğini gösterir [154]. Bununla birlikte, potent bir koroner vazodilatatör olan adenzin, koroner mikrodamarlarda izofluranın meydana getirdiğinden daha fazla düzeyde bir vazodilatasyona neden olur. Enfluran, MV_{O_2} 'nde izoflurandan daha fazla düzeyde azalmaya neden olur ve bu duruma metaboliksel olarak belirlenmiş koroner kan akımındaki düşmeler eşlik eder [155, 156]. Bununla birlikte, izofluran miyokardiyal oksijen ekstraksiyonunda, enfluranın yaptığından daha fazla düzeyde azalmaya neden olur, bu da izofluranın, yapısal izomerinden daha potent bir koroner vazodilatatör olduğunu gösterir [156].

Sağlam bir kardiyavasküler sistemde koroner kan akımı üzerine yeni volatil anesteziklerin etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Desfluran ve izofluran, koroner vazodilatasyon ile tutarlı olarak oksijen sunumunun tüketime olan oranını benzer şekilde artırmış ve oksijen ekstraksiyonunda ise benzer azalışlara neden olmuştur [157] İzofluran tarafından değil de desfluran tarafından oluşturulan koroner kan akımı artışı, otonom sinir sisteminin farmakolojik blokajı ile zayıflar, bu durum in vivo olarak izofluranın desflurandan daha fazla direk koroner vazodilatasyona neden olduğunu belirtir [28] Sevofluran, diğer volatil ajanlarla olan bulguların aksine, önemli düzeyde koroner vazodilatasyon oluşturur gibi gözükmez [158-162].

2.3.3. Koroner Vazodilatatör Rezerv ve Otoregölasyon

Volatil anestezipler tarafından koroner arteriyolar rezistans damarların dilatasyonu, koroner vasküler yapıda basınç otoregölasyonunu değiştirir [163]. Volatil anestezipleri de içeren vazoaaktif ilaçlar tarafından oluşturulan otoregölasyon değişiklikleri, bir koroner arterin progresif konstriksiyonu ile oluşturulan basınç-akım eğrisinin eğimi tarafından tipik olarak belirlenir. Bu basınç-akım eğrisindeki değişiklikler, uyanık durum ile kıyaslandığında anestezi sırasında otoregölasyonun bozulduğunu gösterir. İzofluran, otoregölasyon üzerinde halotan veya enflurana kıyasla daha ciddi değişiklikler meydana getirir, bu durum basınç-akım ilişkisininin eğiminde büyük artışlarla gösterilmiştir. Koroner perfüzyon basıncı da aynı zamanda anestezi sırasında koroner kan akımının belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Volatil anestezipler koroner otoregölasyonu bir dereceye kadar yetersizleştirse bile, bu ajanlar ciddi düzeyde koroner vazodilatasyon oluşturmaz ve adenosin veya dipridamolun neden olduğu otoregölasyon inhibisyonuna neden olmaz [156, 163, 164]. Volatil ajanların tersine, bu ilaçlar maksimal koroner vazodilatasyona neden olurlar ve basınç otoregölasyonunu öyle bir dereceye kadar inhibe ederler ki koroner kan akımı direk olarak koroner perfüzyon basıncına bağımlı olur. Volatil anestezipler sadece zayıf koroner vazodilatatörlerdir.

2.3.4. Volatil Anestezipler İskemik Myokard

Halotan ve izofluran koroner stenoz varlığında koroner perfüzyon basıncındaki düşmelerle eşzamanlı olarak, subendokardiyal kan akımını ve miyokardiyal laktat ekstraksiyonunu azaltır, kontraktıl disfonksiyon oluşturur ve elektrokardiyografik değişikliklere neden olur [45, 165, 166].

2.3.5. Volatil Anestetikler ile indüklenen Miyokardiyal Korunma

Halotan, koroner arter oklüzyonu ile oluşan ST segment değişikliklerini zayıflatır [167, 168] ve ST segmentindeki elevasyonu, benzer hemodinamik etkiler meydana getirmesine karşın propranolol ve sodyum nitroprusside kıyasla, daha büyük derecede azaltır [48, 168] Halotan ve izofluran, koroner arter ligasyonu sonrası oluşan miyokardiyal enfarktın büyüklüğünü azaltır [48, 49, 169-171]. Akut rejyonal miyokardiyal iskemi sırasında izofluran ve desfluran SV diyastolik mekanikler üzerine yararlı etkiler oluşturur [54]. Halotan, enfluran ve izofluran miyokardiyal reperfüzyon hasarını azaltır ve izole kalplerde global iskemi sonrası fonksiyonel iyileşmeyi artırır [172-175].

Volatil anestezikler iskemik miyokarda kan akımı üzerine yararlı etkiler oluşturabilir. Koroner arter oklüzyonu sonrası kollateral kan akımı düşüşleri, halotanın varlığında normal miyokardda olan akım düşmelerinden daha az belirgindir [176]. Kanıtlar, arteriyel basınç bilinçli değerlerde tutulduğunda sevofluranın kollateral bağımlı miyokarda, kan akımının artırdığını gösterir [177]. Volatil anestezikler, iskemi ve reperfüzyon sonrası koroner vasküler yapıda nötrofillerin ve plateletlerin adezyonunu zayıflatabilir [178].

Volatil anesteziklerin yararlı etkileri, enerji bağımlı vital hücresel işlemlerin korunması ile birlikte aktif kontraksiyon için gerekli olan miyokardiyal oksijen gereksinimindeki azalmaya atfedilebilir çünkü bu anestezikler direk negatif inotropik, luzitropik ve kronotropik etkiler oluşturur ve SV ardyüğü düşürür.

2.3.6. İnsanlarda Volatil Anesteziklerin Koroner Vasküler Etkileri

İnsan koroner dolaşımında volatil anesteziklerin etkilerinin değerlendirilmesi zordur,

çünkü insanlarda koroner kan akımını belirlemede kullanılan metodlar sınırlıdır ve anestezi sırasında klinik bulguların yorumu hemodinamik değişmeler ile, cerrahinin etkisi ile ve adjuvan anestezi ilaçları veya vazodilatatif ilaçların kullanımı ile komplike hale gelir. Halotan MV_{O_2} 'ni düşürür [55, 179] ve koroner arter hastalığı olanlarda farklı şekillerde koroner kan akımını değiştirir, fakat halotan anestezisi sırasında iskeminin, metabolik veya elektrokardiyografik kanıtı gözlenmemiştir [55, 179-181]. Koroner kan akımı, bazı hastalarda halotan veya enfluran ile eşzamanlı olarak MV_{O_2} 'nde azalmalara sebep olabilir [55, 182] fakat oksijen eksfraksiyonundaki simültane düşmeler [55, 182] rölatif koroner vazodilatasyonu yansıtır.

1983'te Reiz ve arkadaşları [56] tarafından hazırlanan bir rapor, miyokardiyal iskeminin oluşumunu, majör vasküler cerrahi girişim sırasında izofluran ile anestezi uygulanan [183] hastanın 10'unda yeni elektrokardiyografik değişiklikler ve anormal miyokardiyal laktat ekstraksiyonu ile tanımlamıştır. Kalp hızı ve arteriyel basıncı kontrol değerlerine döndürmek için beş hasta, fenilefrin ve pacing ile tedavi edilmiş, bu müdahaleden sonra 5 hastanın 2'sinde elektrokardiyografik ve metabolik bozukluklar normale dönmüştür. Miyokardiyal iskeminin yeni epizodlarının, sistemik hemodinamiklerdeki değişikliklere açık bağımlılığına ve kan akımının normal ve kollateral bağımlı alanlar arasında tekrar dağılımı üzerine hiçbir spesifik kanıtın olmamasına rağmen, araştırmacılar [56] bu hastalarda izofluranın koroner çalmaya neden olduğunu düşünmüşlerdir. Reiz ve arkadaşlarının [56, 184] verileri daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmemiştir. Koroner kan akımı, koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatına giren hastalarda izofluran anestezisi boyunca değişmeden kalır, fakat koroner sinüs oksijen içeriği ılımlı koroner vazodilatasyon ile tutarlı bir şekilde artar [184-186]. İzofluran tek başına elektrokardiyografik veya

metabolik iskemi kanıtı oluşturmaz [185] Onun yerine, izofluran anestezisi sırasında oluşan miyokardiyal iskemi sıklıkla taşikardi veya hipotansiyon ile ilişkilidir [57, 180, 184, 186]. İzofluran, koroner arter hastalığı olan hastalarda pacing ile indüklenen iskemiye toleransı arttırır.

İntraoperatif iskemik epizodların %50 sinden daha azı sistemik hemodinamiklerdeki değişiklikler ile ilişkilidir [187-190]. En güçlü intraoperatif iskemi prediktörü, ameliyathaneye geliş sırasında daha önceden varolan iskemidir ve anestezi tekniği değildir [187-189]. Koroner arter bypass greftleme ameliyatına giren hastalarda, kesin intraoperatif iskeмиyle bağlantılı tek hemodinamik olay taşikardidir [189]. KABG ameliyatı uygulanan hastalarda sulfentanil indüksiyonu sırasında oluşana kıyasla, desfluran ile anestezi indüksiyonu taşikardi, hipertansiyon ve daha yüksek oranda iskemi insidansı ile ilişki olabilir [191]. Kardiyak olmayan cerrahiye giren kardiyak hastalar için miyokardiyal iskemi ve istenmeyen kardiyak sonuç insidansı, izofluran ve sevofluran anestezisinde benzer bulunmuştur [192]. Anestezi tekniğinden [188-191, 193-197] veya çalma-eğilimli anatomi varlığından [197] bağımsız olarak, yeni elektrokardiyografik değişiklikler, postoperatif miyokardiyal enfarktüs insidansı ve mortalite oranı, KABG operasyonuna giren hastalarda benzerdir.

2.3.7. İnsanlarda Volatil Anestezikler ile Miyokardiyal Korunma

İnsan miyokardında anestezik ile indüklenen ön koşullama (AÖK) oluşur, fakat sistemik ve koroner hemodinamiklerde simültane değişiklikler, diğer anesteziklerin, analjeziklerin veya vazoaaktif ilaçların kullanımı, önceden var olan hastalık durumları ve kardiyovasküler homeostaz üzerine cerrahinin etkisi nedeniyle, AÖK'nın hastalarda değerlendirilmesi komplike hale gelmiştir. İzofluran [198, 199] ve desfluran [199]

insan atriyal trabekülası kontraktıl fonksiyonunun derlenmesini, adenoziñ reseptör stimülasyonu ve K_{ATP} kanal aktivasyonu yoluyla artırmıştır. İzofluran, koroner arter by-pass greft (KABG) ameliyatına giren hastalarda miyokardiyal nekrozun şiddetinde bir azalma olduğunu düşündürecek şekilde, postoperatif troponin I ve kreatin kinaz-MB salınım miktarını düşürmüştür [200]. Kardiyoplejik arrest öncesi KABG hastalarına enfluraran verilimi, postiskemik kontraktıl fonksiyonel iyileşmeyi artırmıştır. Sevofluran, KABG operasyonuna girecek hastalarda troponin I salınımındaki azalma ile eş zamanlı olarak miyokardiyal fonksiyonu korumuştur, bu etki propofol de görülmemiştir [201]. Bu veriler, volatil anesteziğlerin insanlarda iskemik hasara karşı yararlı etkiler oluşturabileceğini vurgular. Volatil anesteziğler perioperatif miyokardiyal iskemi ve enfarktüs riskini azaltmak için önemli bir terapotik modalite sergileyebilir [202] fakat bu sonuç, geniş skalalı randomize klinik çalışmalar ile desteklenmelidir.

2.4. AZOT PROTOKSİT (N₂O)

2.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri

İlk kez 1800 yılında Humphrey Davy tarafından analjezik ve öforik özelliği bulunmuştur. 1842'deki başarısız bir uygulama ile vazgeçilmiş; 1865'de Colton tarafından tekrar kullanıma girmiştir. Anesteziide kullanılan tek inorganik bileşiktir. Amonyum nitratın kontrollü bir şekilde ısıtılması ile elde edilir. Bu işlem sırasında ortaya çıkanlardan nitrik oksit ve azot dioksit özellikle toksiktir. Azot protoksit içindeki miktarı 5 ppm'yi geçmemelidir.

Renksiz ve kokusuz bir gazdır, kaynama noktası -88,5 oC, kritik ısısı 36,4 oC, moleköl ağırlığı ise 44 gr/mol'dür. Oda ısısında ki buhar basıncı 50 atmosferdir. Yanıcı değıldir.

Basıncılı silendirlerde sıvı halde bulunur. Kanda erirliğı düşük olup, kan:gaz partision kat sayısı düşüktür (kan:gaz partision kat sayısı = 0.47). Bu yüzden anestezik etkinliğı zayıftır ancak etkisi hızlı başlar ve hızlı sonlanır. Derlenme sırasında, N₂O" in çok büyük bir kısmı ekspirasyonla elimine edilir ve çok küçük bir kısmı da deri yoluyla atılır. Analjezik özelliğı iyi olan zayıf bir anesteziktir MAC değıeri 104 olup veteke başına anestezi sağlayamaz. Solunum yollarını irrite etmez. Diğer ajanların etkilerini potansiyalize etmez, additif etki ile onların MAC değıerlerini azaltır. Azot protoksit ikinci gaz ve konsantrasyon etkisi özelliğıne sahiptir. Bu nedenle birlikte verildiğı inhalasyon anesteziğinin alveolar yoğunluğu bu ajanın tek başına verilmesine göre daha hızlı yükselir ve indüksiyon hızlanır.

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

2.4.2. Kardiovasküler Sisteme Etkileri

Birkaç in vitro çalışmada N₂O'un kardiyak kontraktileteyi deprese ettiğı gösterilmiştir. Sempatik aktivasyon yaptığı, plazma katekolamin seviyelerini arttırdığı mikronörografi tekniğı ile gösterilmiştir [203-206]. Ayrıca sempatik aktivasyon özelliğı myokardial depresyon özelliğini baskılamaktadır. Endojen katekolaminleri arttırdığı için, epinefrin kökenli disritmilerin insidansını da artırabilir. Myokardial depresyon koroner arter hastalığı olan ve ciddi hipovolemisi olan hastalarda baskılanamayabilir ve gelişen

arteriyel kan basıncı düşüşü bazen myokard iskemisine neden olabilir. pulmoner vasküler direnci artırır [207].

2.4.3. Solunum Sistemine Etkileri

Tidal volümü azaltır, solunum sayısını artırır. N₂O kullanılan hastalarda hipoksi ve CO₂ seviyesindeki değişikliklere solunumsal yanıt baskılanır [207, 208].

2.4.4. Santral Sinir Sistemine Etkileri

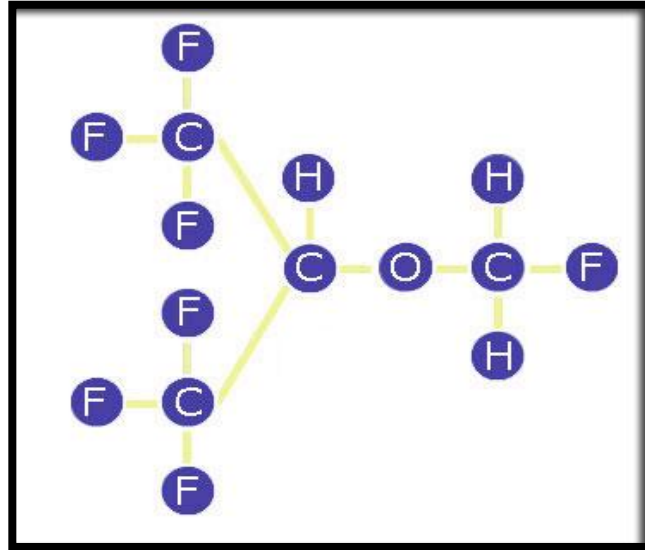
Serebral kan akımı ve serebral kan volümünü artırarak intrakraniyal basınçta hafif yükselme yapar. Serebral metabolizmayı hızlandırarak serebral oksijen tüketimini artırır [207, 208].

Karaciğer ve böbrek kan akımını minimal oranda azaltır. Glomerüler filtrasyon ve üriner output azalır. N₂O'nin kas gevsetici etkisi yoktur. Uyanma esnasında ekzalasyon yolu ile elimine edilir. Bir kısmı da deri yolu ile dışarı diffüze olur. Azot protokstitin kanda erirliği yüksek olduğundan boşluklar içine kolaylıkla diffüze olur. Vücutta genişleyemeyen (kapalı) boşluklar içine diffüze olması bazı operasyonlarda probleme neden olabilir. Genişleyebilir boşluklar arasında mide, bağırsak, periton boşluğundaki gaz, cerrahi amfizem sayılabilir. Genişleyemez (kapalı) boşluklar ise orta kulak, nazal sinüsler, vitreus, subdural ve sisternal boşluklardır. Kapalı boşluklar genişleyemeyeceği için içlerindeki basınç artar. Bu nedenle pnömotoraks, hava embolisi riski olan ameliyatlarda, timpanoplasti, barsak obstrüksiyonu gibi durumlarda kullanılmamalıdır [207, 208].

B12 vitaminini inaktif forma okside ederek uzun süreli kullanımda nöropatik etki ve megaloblastik anemi yapar. B12 vitaminine bağımlı metionin sentetazın da aktivasyonu bozulur ve DNA sentezi etkilenir.

Muhtemel teratojenik etkisinden dolayı hamilelerde kullanılmamalıdır. Uygulama sırasında azot protoksite akut fiziksel bağımlılık gelişebileceğinden girişim sonunda bu maddenin kesilmesi ile postoperatif dönemde konvülzan tipte hareketler, üşüme ve sıkıntı hissi ile çekilme sendromu görülebilir [207, 208]. Muhtemelen medulla oblangatada yer alan kusma merkezini ya da kemoreseptör triger zonu uyarmasına bağlı olarak, postoperatif bulantı ve kusmaya neden olduğu düşünülmektedir [209].

2.5. SEVOFLURAN



Şekil 2. Sevofluranın kimyasal yapısı

Sevofluran, metil eter türevi bir volatil anestezi olup kimyasal adı floro 2. 2. 2-trifloro-1- (triflorometil) etil eterdir. Vaporizasyonla uygulanır. Renksiz, patlayıcı ve yanıcı olmayan, koruyucu içermeyen, kimyasal olarak stabil olan, metallerle reaksiyona girmeyen volatil anesteziiktir.

Sevofluran, 1968 yılında Regan ve arkadaşları tarafından sentez edilmiştir. 1981'de Holaday ve Smith tarafından gönüllüler üzerinde yapılan ilk çalışma yayınlanmıştır [91]. İlk klinik kullanımı 1990 yılında Japonya'da gerçekleşmiştir. İzofluran, enfluran, desfluran hava yoluna iritan özelliktedir. Bu durum; öksürük, soluk tutma, aşırı salivasyon ve laringospazmla sonuçlanabilir [210].

Sevofluranın başlıca üstünlükleri, hoş ve nonirritan kokusu ile maske indüksiyonunda minimal respiratuvar irritasyon yapması, anestezi derinliğinin diğer ajanlara göre daha iyi kontrol edilebilmesi, desfluran haricindeki diğer tüm volatil anesteziklerden daha hızlı indüksiyon ve derlenme sağlaması ve stabil kardiyovasküler etkileridir [210].

Molekül ağırlığı; 200,05 gr, kaynama noktası; 760 mmHg'da 58.6C⁰, özgül ağırlığı; 25C⁰'de 1.53gr/cm³ ve buhar basıncı; 20C⁰'de 157mmHg' dir.

Sevofluranın kan ve dokulardaki çözünabilirliği düşüktür. Sevofluran için partiyon kat sayıları, kan/gaz için 0.63, beyin/gaz için 1.15, yağ/gaz için 47'dir. Sevofluranın düşük kan / gaz ve doku / kan partiyon katsayıları alveoler anestezi konsantrasyonun hassas kontrolüne, indüksiyon sırasında alveoler anestezi konsantrasyonun hızla yükselmesine ve anesteziden hızlı derlenmeye neden olur. Dokulara hızla dağılır ve hızla eliminasyona uğrar. Sevofluranın çözünürlüğü, yaşa bağlı olarak değişmez. Sevofluran anestezisi, düşük kan/gaz çözünürlüğü ve düşük respiratuvar irritabilite nedeni ile inhalasyon anestezisi olarak tercih edilmektedir. Anestezi idamesinde, sevofluranın inspiyum/alveolar konsantrasyon oranı, izofluran ile elde edilenden dört kat düşüktür. Bu da anestezi derinliğinin kontrolünde büyük güven sağlamaktadır [43, 211].

İnsanlarda vücuda alınan sevofluranın %5'inden daha azı metabolize olur, geriye kalan kısmı öncelikle akciğerlerden olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır. Sevofluranın sınırlı biyotransformasyonu inorganik flor (F) ve karbondioksit salınması ile HFIP (Heksofloroizopropanol) üretir. Böbrekler yoluyla vücuttan atılan florür başlıca transformasyon ürünleridir. Halotanın tersine redüktif metabolizması yoktur. Oluşan HFIP glukuronik asitle konjuge edildikten sonra idrarla atılır [93].

Klinikte CO₂ absorbanları ile (sodalime-barolime) ile teması sonucunda, A bileşiği olarak da bilinen pentafloroizopropilfenil florometil eter [(PIFE), C₄H₂F₆O] ve eser miktarda B bileşiği olarak bilinen pentaflorometoksi izopropil florometil eter [(PFME), C₅H₆F₆O] oluşmaktadır. Klinikte, sevofluran anestezisini takiben A bileşiği oluşumunun renal veya hepatik toksisite ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir.

2.5.1. Sistemler Üzerine Etkiler

2.5.1.1. Solunum Sistemi

Sevofluranın solunum sistemi üzerine doza bağlı depresif etkisi halotandan daha belirgindir. Bu etki başlangıcı, sevofluranda solunum siklusunun süresi kadardır ve anestezinin derinliği arttıkça, dakika ventilasyonu düşer, PaCO₂ artar. Bunlarla birlikte bronşiyal düz kaslar gevşer [211]. İnhalasyon anestezikleriyle solunum sayısı genellikle artar, tidal volüm ve ekspirasyon sonu volüm ise azalır. Sevofluran, isofluran, halotan ve enfluran ile yapılan bir çalışmada; sevofluranın solunum sayısını etkilemediği, öksürük refleksini uyarmadığı, tidal volüm üzerine etkisinin az olduğu ve respiratuar parametreler üzerine en az etkili volatil ajan olduğu gözlenmiştir [212].

2.5.1.2. Kardiyovasküler Sistem

Sevofluran ve tüm inhalasyon ajanları negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyon ile doza bağlı kardiyovasküler sistemi deprese eder.

Sevofluran verilmesi ile kalp atım hızı stabil ve genellikle izoflurana göre düşüktür. Erişkinlerde, yüksek MAK değerlerinde ve inhale edilen konsantrasyonların hızlı arttığı durumlarda taşikardi gözlenmemiştir. Çocuklardaki ve infantlardaki veriler, halotana göre sevofluranda daha az bradikardi olduğu görülmüştür. Sevofluran da diğer volatil anestezipler gibi, gittikçe artan konsantrasyonlarda kan basıncında progresif düşüş sağlar. Ayrıca, dozdan bağımsız olarak ortalama pulmoner arter basıncında izoflurandan daha büyük düşüş oluşturur. Kan basıncındaki ve pulmoner vasküler dirençteki düşüşler, sempatik sinir aktivitesinde veya norepinefrin konsantrasyonunda önemli bir değişiklik olmaksızın, vasküler düz kaslara olan direk etkisine bağlıdır. Sevofluran klinik olarak uygun konsantrasyonlarda kardiyak outputu koruma eğilimindedir, aşırı dozlarında ise kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Hayvanlarda, sevofluran izoflurana göre daha az koroner vazodilatasyon yapmakta ve koroner akımda redistribüsyon yapmamaktadır. Sevofluran; desfluran ve izofluran gibi miyokardın kontraktilesini azaltmakta ve epinefrinin yaptığı kardiyak aritmileri potansiyalize etmemektedir. Miyokardial kontraktilitede yaptığı depresyonu Ca^{++} 'ın kasa girişini engelleyerek yapmaktadır. Sevofluran diğer volatil anesteziplere benzer şekilde baroreflaks fonksiyonunu baskılamaktadır. Sevofluranın hepatik, renal, serebral dolaşım gibi rejyonel kan akımı üzerine olan etkileri izofluran ile benzerdir. Sevofluran anestezisinde sağlıklı gönüllülerde ve elektif cerrahi geçirecek olan hastalarda daha stabil kalp hızları görülmektedir [213].

2.5.1.3. Renal Sistem

Sevofluran, böbrek kan akımını azaltır. Metabolitleri, konsantrasyon yeteneği gibi böbrek tubüler fonksiyonlarını zayıflatır [43].

2.5.1.4. Karaciğerde

Portal ven akımını azaltırken hepatic arter kan akımını artırır. Total karaciğer kan akımı ve oksijen dağılımını düzenler [43].

2.5.1.5. Santral Sinir Sistemi

SSS'de düşük kan/gaz çözünürlük katsayısı nedeniyle hızla elimine olmaktadır. Konvulzif ve epileptik aktivite bildirilmemiştir [43].

Normokarbik durumda serebral kan akımı ve intrakraniyal basınçta bir miktar yükselmeye neden olmaktadır. 1.5 MAK (minimum alveolar konsantrasyon) üzeri sevofluran konsantrasyonu serebral kan akımında otoregülasyonu sağlar. Serebral oksijen ihtiyacını azaltır.

2.6. PROPOFOL

Günümüzde en sık kullanılan intravenöz anestezi ajanıdır. Propofol çabuk ve güvenilir hipnoz oluşturan, gama amino butirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden etkili bir ajandır. Ayrıca benzodiyazepinlerin bağlandığı yerden daha uzak bir bölgede GABA ile düzenlenen geçişi artırması son zamanlarda tespit edilmiştir [214].

Propofolün sentez çalışmaları 1970'de başlamıştır. 1977'de ilk klinik deneme yapılmıştır. Günümüzde kullanılan formu 1989'da elde edilmiştir [215]. Area

postremada GABA reseptörleri tarafından oluşturduğu serotonin inhibisyonuna bağlı olarak antiemetik özelliği vardır [215, 216].

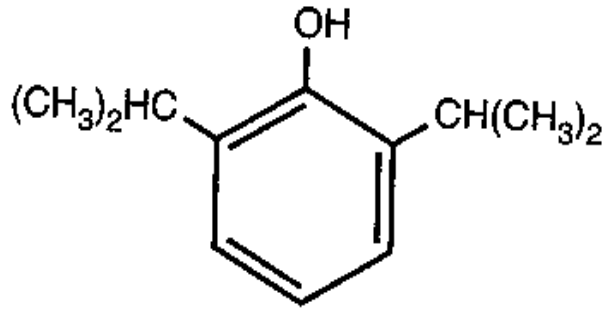
Yumuşak ve hızlı indüksiyon sağlayan bu İV anestezi ajanı kısa yarılanma ömrü ile hızlı derlenme sağlar. Kas tonusunu azaltıp, kardiyovasküler ve solunum depresyonu yaparak hızlı, yumuşak anestezi indüksiyonu oluşturur. Uzun süren infüzyondan sonra derlenme nispeten yavaş olur bu da başta yağ dokusundan olmak üzere pek çok dokudan, bu lipofilik ilacın yavaş perfüzyonuna bağlıdır.

Propofol kas gevşeticiler ile etkileşim görülmez. Eş zamanlı propofol verildiğinde fentanil ve alfentanilin plazma konsantrasyonları arttırabilir [217].

Analjezik özelliği yoktur, subanestezi dozlarında sedasyon, amnezi ve antiemetik etki oluşturur. Histamin salınımına yol açmaz. Uygulamalarında enjeksiyon ağrısı, miyoklonus, apne, hipotansiyon, nadiren de flebit izlenebilir [215].

Propofolün hedef kan konsantrasyonu, 4-6 µg/ml'dir. Soya fasulyesi emulsiyonunda formüle edildiğinden beri anaflaktik reaksiyona rastlanmamıştır.

2.6.1. Fizikokimyasal Özellikleri



Şekil 3. Propofolün kimyasal yapısı

Propofol; (2,6-diisopropylfenol), bir fenol halkasına bağlı iki isopropil grubundan oluşmaktadır. Alkilfenoller oda ısısında yağ şeklindedir ve aköz solüsyonlarda

çözülmez. Günümüzde kullanılan formu olan %1 (ağırlık/hacim) oranında propofol, %10 soya yağı, %2.25 gliserol ve %1.2 pürifiye edilmiş yumurta fosfatidinden oluşur. Kimyasal yapısı 2.6 diizopropilfenoldür ve emülsiyonu izotoniktir ve pH'sı 7'dir ve hafif visköz süt kıvamlı ve beyaz renktedir. Antimikrobiyal koruyucu içermeyen yağ amülsiyonu olması mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırılabilir. Bu sebeple kullanmadan önce kauçuk membran alkolle silinip steril bir enjektöre aseptik koşullarda çekilmelidir. Bu sebeple mikroorganizma gelişimini geciktirmek için %0.005 disodyum edetat veya %0.025 metabisülfite içeren formülasyonları da üretilmiştir [218, 219]. Bütün formülasyonların oda ısısında stabildir ve ışıktan etkilenmez. Propofolün dilüe edilmesi istenirse %5 dekstroz ile hazırlanması mümkündür.

2.6.2. Metabolizma

Karaciğer tarafından metabolize edilir ve metabolitlerinin aktivitesi yoktur. Metabolitleri glukuronid ve sülfatla konjüge edilerek suda eriyebilir hale getirilir %98'i böbreklerle ve %2'i feçesle atılır. %0.3'den az kısmı değişmeden idrarla atılır [219, 220]. Plazma klirensi hızlı olan propofolün bu metabolik klirensinin hepatik kan akımının üstünde olmasından dolayı ekstrahepatik metabolizmasının olduğu düşünülmektedir. Ekstrahepatik metabolizmasında akciğerlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir [221, 222]. Hızlı metabolize olması ve yüksek klirensine sahip olması nedeniyle uyanmayı hızlandırmaktadır.

2.6.3. Farmakokinetik Özellikleri

Propofolün intravenöz (iv) hızlı tek bir bolus dozunu takiben iki dağılım fazı gözlenir. İlk dağılım yarı ömrü 2-8 dakikadır ve eliminasyon yarı ömrü 1-3 saat arasındadır. Bu

dağılım fazları çok kanlanan dokulardan az kanlanan dokulara doğru propofolün hareketine bağlıdır. Propofolün dokulara dağılımı en iyi üç kompartman modeliyle anlatılmıştır. Bu modele göre başlangıç ve yavaş dağılım yarı ömürleri olarak 1-8 dakika (dk) ve 30-70 dk lık süreleri ve eliminasyon yarı ömrü olarak 4-23,5 saatlik süreleri saptamışlardır. Hasta sakin olarak uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Propofol %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır [222, 223]. Renal hastalıklarda propofolün kinetiği değişmez. Karaciğer fonksiyonlarında ise minimal yan etki görülebilir [219]. Ekstrahepatik organların da propofol eliminasyonunda rol oynaması nedeni ile karaciğer transplantasyonunun anhepatik fazında bile propofolün plazma konsantrasyonunda anlamlı bir artış olmadığı gözlenilmiştir [222].

Tablo 2. Propofolün kullanımı ve dozları

Genel anestezi indüksiyonu	1-2,5mg/kg iv
Genel anestezi idamesi	50-150µg/kg/dk iv (N2O veya opioidle kombine)
Sedasyon	25-75µg/kg/dk iv
Antiemetik	10-20mg iv; 5-10 dk da bir tekrar 10µg/kg/dk infüzyon başlanabilir

Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

2.6.4. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi arteriyel hipotansiyondur. Propofol indüksiyonu hem hipnotik hem de direkt etkisine bağlı olarak katekolamin salınımını azaltır, sempatik tonusu azaltır ve bunun sonucunda arteriyel kan basıncında düşmeye neden olabilir. Sol ventrikül atım kapasitesinde azalmaya neden olur. Doza ve uygulama

hızına bağlı sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %25-40'e varan düşüşler olabilir. Propofol, kardiyak output / kardiyak indeks, atım volümünde ve sistemik vasküler rezistansta azalmaya neden olur. Barorefleks aktiviteyi inhibe eder, arteriyel kan basıncındaki düşüğe rağmen kalp hızında (KH) genellikle artış görülmez veya minimal artışa neden olur [219, 224, 225].

Propofolün sinoatriyal nod fonksiyonu ve atriyoventriküler ve aksesuar yan yol iletimine direkt etkisi çok görülmemektedir. Sinoatriyal nod disfonksiyonunda veya parasempatomimetik ilaç kullanımında ve vagal uyarıya neden olan cerrahi işlem esnasında propofol bradikardi ve atriyoventriküler tam bloğa neden olabilir. Doza bağımlı olarak atropinin KH cevabını baskılar. Propofol anestezisi esnasında kardiyak ritm bozukluğu fazla görülmez buna rağmen entübasyon sırasında geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik ve nodal atımlar oluşabilir. Sol ventrikül O₂ tüketiminde %31 ve myokardiyal kan akımında %26 azalmaya sebep olur. Ayrıca otonomik sempatik yanıtı azaltır [219].

2.6.5. Solunum Sistemi

Propofol uygulaması ile doza, uygulanma süresine, enjeksiyonun hızına ve eş zamanlı premedikasyona bağlı apne oluşur. Apne oluşum sıklığı diğer intravenöz anesteziyelere göre daha fazladır. Propofol solunum merkezinin karbondioksit (CO₂) olan duyarlılığını inhibe eder. End tidal CO₂'yi (EtCO₂) artırır. Tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır [219, 226]. Larengeal refleksleri baskılar. Laringospazm nadirdir. Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda bronkodilatasyon yapar, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona etki etmez [227].

2.6.6. Santral Sinir Sistemi

GABA_A reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. Propofol serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı azaltır. Artmış intrakraniyal basınçlı hastalarda; serebral arter basıncındaki düşme, intrakraniyal basınçtaki düşmeden daha çok olabilir ve bu da serebral perfüzyon basıncında önemli miktarda azalmaya neden olabilir. İndüksiyona bazen subkortikal glisin metabolizmasına bağlı kas seğirmeleri, spontan hareketler, opistotonus ve hıçkırık görülebilir. Bunlar tonik-klonik nöbetleri taklit etsede, propofolün öncelikli antikonvülzan özellikleri (burst supresyon gibi) vardır [219]. Bu nedenle epilepsisi olan hastalarda ve status epileptikusu sonlandırmak için uygulanabilir. Propofol intraokuler basıncı da düşürür [217].

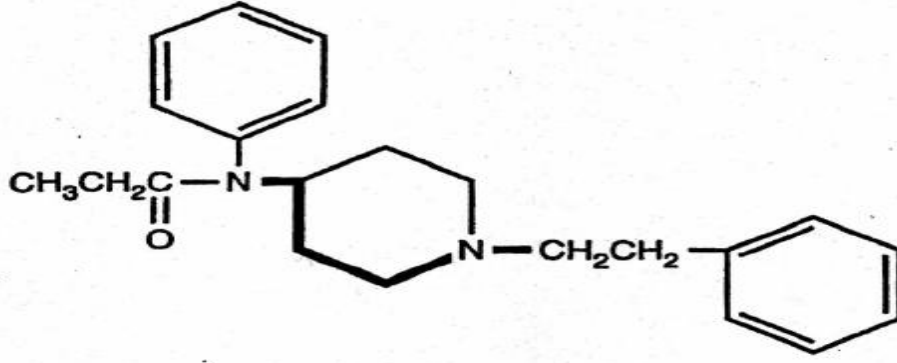
Antiemetik ve antipüriritik etkisi vardır. Antiemetik etkiyi; antidopaminerjik aktivite, kemoreseptör triger zon ve vagal nükleus depresyonu, olfaktor korteksten aspartat ve glutamat salınımının depresyonu ile area postrema da seratonin konsantrasyonunu azaltarak meydana getirir [228]. Yanık, diyare ya da major sepsisli hastalar veya çinko defekti olabilecek hastalarda uzun süreli infüzyonla kullanılacak ise çinko replasmanı yapılmalıdır [215].

2.6.7. Yan etkiler

İlk olarak çocuklarda görülmüş bir sendromdur. Propofolün > 4 mg/kg/saat ve 48 saatten uzun süreli uygulanmasına bağlı ortaya çıkan nadir görülen ölümcül bir sendromdur. Klinik bulgular hiperkalemi, metabolik asidoz, akut kalp yetmezliği, hepatosteatoz ve hepatomegali, rabdomyoliz, miyopati ve hiperlipidemidir. Serbest yağ asitlerinin mitokondri içine girişinin inhibe olması sonucu serbest yağ asidi

metabolizmasında azalma meydana gelmekte ve mitokondriyal solunum zinciri yetmezliğinin sonucunda da bu sendrom görülmektedir [229].

2.7. FENTANİL



Şekil 4. Fentanilin kimyasal yapısı

Fenilpiperidinin sentetik bir türevidir. Kimyasal ismi N (1-fentanil-4-piperidil) propionanilid'dir. Morfinden 100-300 kez daha güçlü bir opioiddir ve yan etkileri daha azdır [230, 231]. Fentanil santral sinir sisteminde talamik bölgede etki gösterir. Hipotalamus, retikuler sistem ve gama nöronlarını etkiler. Diğer santral sinir sistemi (SSS) depresanlarını potansiyalize eder. Miyozis ve öfori yapar.

2.7.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Opioidler zayıf bazlardır. Tüm opioidler belli bir derecede plazma proteinlerine bağlanırlar. Etki başlama hızı, hem yağda çözünürlüğe, hem de proteine bağlanma oranına bağlı olarak değişiklik gösterir [232]. Fentanilin pKa'sı 8,4 dür. Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Farmakolojik etkiyi belirleyen interstisyel sıvıdaki iyonize fentanil (F+) konsantrasyonudur.

2.7.2. Farmakokinetik

Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer. Maksimum analjezik etkisi 3-6 dakika içinde görülür. Solunum depresyonu en fazla 5 -15. Dakikalar arasında görülür. Tekrarlayan uygulamalarda eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir. İntraoperatif 2-150 µg/kg dozda kullanılabilir. Fentanil yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan kan –beyin bariyerini hızla geçer (morfinden 156 kat fazla), buna bağlı olarak etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda fazla miktarlarda birikmesine bağlı yavaş salınım etkisi yapar.

Fentanil'in eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına sebep olur. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Bu özellikleri plasenta bariyeri hızla geçmesini sağlar. Fentanil başlıca karaciğerde N-dealkilasyon ve hidrosilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil' dir [233].

Fentanil, propofolün total vücut klirensini azaltır, kan konsantrasyonunu artırır. Propofolün distribüsyonu ve klirensinde değişikliğe neden olmaz [233]. Solunum depresyonuna sebep olan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml'dir. 1.5-2 ng/ml konsantrasyonunda iyi bir postoperatif analjezi sağlar [234].

2.7.3. Farmakodinami

2.7.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, sol ventrikül fonksiyonu zayıf olan hastalarda bile nadiren hipotansiyon yapar bu da genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi ile oluşur. Miyokard kontraktilesinde çok az değişiklik oluşturur veya hiç değişiklik oluşturmaz. Fentanil ile anestezi indüksiyonunda bütün hemodinamik parametreler (kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner

wedge basıncı vs.) değişmeden kalır. Fentanil atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatır. P-R aralığını, atrioventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyelini uzatır [235].

2.7.3.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfine göre daha çabuk ve daha kısa süreli solunum depresyonuna sebep olur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresyonu etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve arttırır; bunun sebebi kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır [235].

Fentanilin morfine göre histamin salıcı etkisi, bulantı -kusma yapıcı etkisi, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi daha azdır, bu sebeple astmatik veya bronkospastik hastalarda en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir [234].

Opioidler, öksürük refleksini baskılar. Mekanizması tam belli olmamakla birlikte üst havayolu, trakea ve alt solunum yollarına ait refleksleri baskılar. Trakeal entübasyona karşı gelişen somatik ve otonomik cevapların köreltilmesini, bu şekilde hastalarda öksürme, öğürme olmaksızın endotrakeal tüpü tolere etmelerini sağlar [236].

2.7.3.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Vagomimetiktir, kolinerjik etki gösterir. Fentanil analjezi dozunun üstünde nadiren konvülsif aktiviteye neden olabilir, bu durum bazen opioide karşı ortaya çıkan kas rijiditesi ile karışabilir [237]. Medullar kemotaktik triger zonu aktive etmesine bağlı bulantı ve kusma insidansı yüksektir. Dozdan bağımsız olarak amnestik etkileri yoktur [237]. Nadirde olsa ajitasyon, disfori oluşturabilir. Myozis yapar, oddi sfinkterini kasar.

Kafa travması olan hastalarda, hiperkarbiye neden olup kafa içi basıncı yükseltebilir. Direk olarak serebral vazodilatasyona neden olabilir, bu ventilasyon ile önlenir. Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı azaltır. İntrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır.

Opioidler, cerrahiye bağlı stres yanıtını; katekolaminlerin, antidiüretik hormon ve kortizolün salınımını azaltarak baskırlar [237].

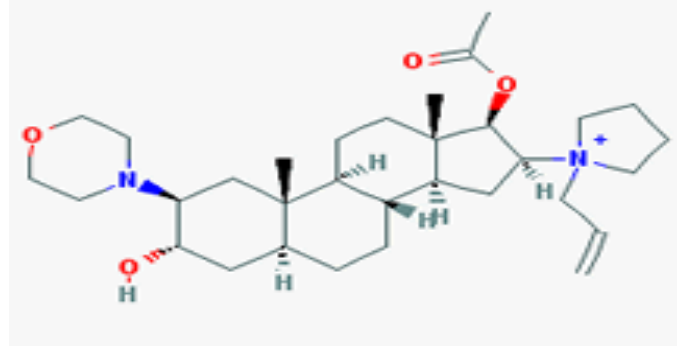
Peristaltizmi azaltarak, mide boşalma zamanını geciktirir [237]. Kronik opioid tedavisi alan hastalarda ameliyat öncesi uygun süreli açlığa rağmen hastalar tok kabul edilmelidirler [238]. Normal intestinal sekresyon ve peristaltizm inhibe olur ve kabızlık gelişir [238]. Uzun dönem tedavide, birçok yan etkiye tolerans gelişmesine rağmen bu etkiye tolerans gelişmez [237].

Fentanil;

1. Analjezik,
2. Analjezik-anestezi ve
3. Primer olarak anestezi olarak kullanılabilir.

Fentanil analjezi sağlamak için 1-2 µg/kg dozlarda kullanılır. 2 -10 µg/kg dozlarda inhalasyon anesteziyle beraber entübasyona veya cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önler, 50-100 µg/kg dozlarında ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır [239, 240].

2.8. ROKÜRONYUM BROMÜR



Şekil 5. Roküronyum Bromürün kimyasal yapısı

2.8.1. Farmakolojik Özellikleri

Veküronyumun monoquartaner steroid içeren analogudur. Hızlı etki başlangıcına sahip, kürar benzeri ilaçların tüm farmakolojik etki karakterini taşıyan orta etki süreli non depolarizan nöromusküler bloker ajandır. Motor son plakta nikotinik kolinoseptörler ile yarışır. Bu etki neostigmin, edrofonyum ve piridostigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri tarafından antagonize edilebilir. Günümüzde kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel deküarizasyon işlemine güncel bir alternatifte sugammadextir. Modifiye bir gama siklodekstrin olan sugammadeks, relaksan bağlayıcı bir ajandır. Siklodekstrinler, lipofilik bir çekirdeğe sahip, suda çözünebilen siklik oligosakkaritlerdir. Bunlar, maddeleri “moleküler enkapsülasyon” ile içlerine hapsederek suda eriyebilen hale getirip hızlıca idrar yoluyla atılmalarını sağlar. Sugammadeks, tek bolus halinde intravenöz olarak uygulanır.

Roküronyum diğer steroid yapıli kas gevşeticilerden daha az etkindir. İntravenöz anestezi esnasında ED90 dozu yaklaşık 0.3 mg/kg'dır. 0.6 mg/kg roküronyumun intravenöz uygulamayı takiben 60 saniye içinde hemen hemen tüm hastalarda yeterli entübasyon koşulları sağlanır. Cerrahi girişimler için istenen kas paralizisi 2 dk. içinde sağlanır. Bu dozun klinik etki süresi 30 - 40 dk'dır. Toplam etki süresi ise 50 dk.'dır.

Etki süresinin idamesi için 0.15 mg/kg roküronyum kullanılır. Tavsiye edilen idame dozlarının tekrarlarında kümülasyon etkisi görülmemiştir.

Kardiyovasküler cerrahi hastalarında 0.6 - 0.9 mg/kg roküronyum dozunu takiben maksimum bloğun başlangıç süresi esnasında kalp atım hızında %9, ortalama kan basıncında ise %16'lık bir artma görülebilir.

2.8.2. Farmakokinetik Özellikleri

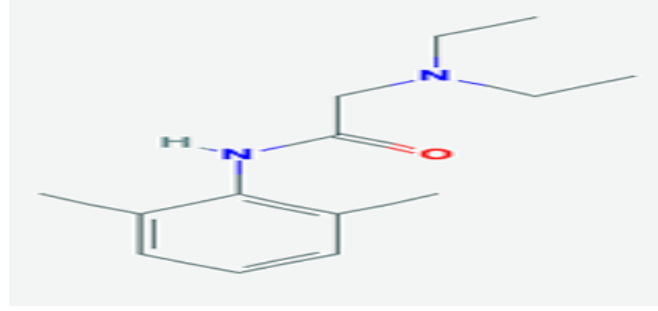
Metabolize olmaz. Eliminasyonu primer olarak karaciğer ve daha sonra böbrek yoluyla olur.

Etki süresi böbrek hastalıklarında önemli derecede etkilenmez. 0,6 mg/kg roküronyum uygulamasında %12-22 oranda idrarla, 1 mg/kg uygulamasında %31 oranında idrarla, lk 12 saatte atılmaktadır. Atılımın büyük kısmı ilk 2 saatte gerçekleşmektedir. 48 saat sonra uygulanan dozun %26'sı idrarla, %7'si safrayla atılır. Sonuçta roküronyumun %31'i feçesle, %27'si idrarla 4-8 günde atılır [241].

Roküronyum farmakokinetiği renal transplantasyon sırasında önemli değişime uğramamaktadır. Ancak kronik böbrek yetmezliğinde klirens azalır. Sirotik hastalarda klirensi azalır ve paralizi süresi uzar. Karaciğer hastalarında eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 225 dakikaya kadar uzamıştır.

Minimal kardiyovasküler yan etkileri olan, ihmal edilebilir histamin salınımına yol açan hızlı etki başlangıcı olan bir kas gevşeticidir. Kalp hızını %10-20 artırır. Acil hızlı entübasyon gereken ve süksinilkolinin kontrendike olduğu durumlarda seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir [241].

2.9. LİDOKAİN



Şekil 6. Lidokainin kimyasal yapısı

Kimyasal ismi 2- (diethylamino)-N- (2,6-dimethylphenyl)acetamid'dir. Formülü $C_{14}H_{22}N_2O$ olup, molekül ağırlığı 234.34 g/mol'dür. Lidokain amid yapılı lokal anestezi ve antiaritmiktir. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Orta etki süreli lokal anesteziiktir. Epinefrin ilave edilince etki süresi uzamaktadır. Ayrıca epinefrin lidokainin absorpsiyonunu yavaşlatarak kan seviyesini azaltır ve sistemik toksik reaksiyon oluşma potansiyelini minimize eder. Isı, asit ve alkalilerden etkilenmez. İnfiltrasyon anesteziinde, ekstremitte bloklarında, kaudal, epidural, spinal bloklarda, topikal anesteziide ve RİVA'da tercih edilen bir ajandır [242].

Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletemez ve bu durum lidokainin lokal anestezi etkinliğinin temelini oluşturur [243].

Lidokain Klas-1B antiaritmiklerdendir. Lidokain intravenöz uygulandığında medulla spinalin dorsal boynuz nöronlarında analjezik etkiye de sahiptir. Lidokain topikal uygulandığında mukozadan hızlı absorbe olmakta ve lokal olarak taktıl uyarıları baskılamaktadır. Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon,

laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1.5 mg/kg iv olup, işlemden 3 dakika önce uygulanmalıdır [244-247].

2.9.1. Farmakodinamik Özellikleri

Lidokain 1. sınıf antiaritmik ajandır (membran stabilizanı). Purkinje liflerinde faz-4 diastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatiziteyi azaltır ve Purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak (Vaughan-Williams sınıf IB antiaritmik) antiaritmik etki gösterir. Lidokain ventriküllerin fibrilasyon eşiğini ve Purkinje liflerinin diastolik uyarı eşiğini de yükseltir. Bu etkiler sinoatrial nodun otomatizitesini baskılamayan konsantrasyonlarda ortaya çıkar. Terapötik plazma konsantrasyonlarında normal kalpte His Purkinje, ventrikül kası ve atrioventriküler nod iletiminde çok az etkiye sahiptir. Atriumun özelleşmiş dokuları ventriküler dokulara kıyasla lidokainin etkilerine daha az duyarlıdır. His-Purkinje sisteminin aksiyon potansiyeli süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltır. Normal kalp dokusunun uyarılabilirliğini etkilemez. Lidokainin kalp debisi üzerine fazla etkisi olmamakla birlikte, anormal sinüs nodu olan hastalarda kardiyak depressan etkilerine karşı duyarlılık görülebilir. Lidokain yakın zamanda miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olan hastalarda koroner kan akımını arttırabilir. İlacın sinüs nod otomatizitesi, atrial kondüksiyon, atrial efektif refrakter period ve EKG üzerine hemen hemen hiçbir etkisi yoktur.

2.9.2. Farmakokinetik Özellikleri

Ventriküler aritmilerin baskılanabilmesi için 1-5 mcg/ml'lik bir plazma lidokain konsantrasyonuna ihtiyaç vardır. Plazma konsantrasyonu 5 mcg/ml'yi geçtiğinde

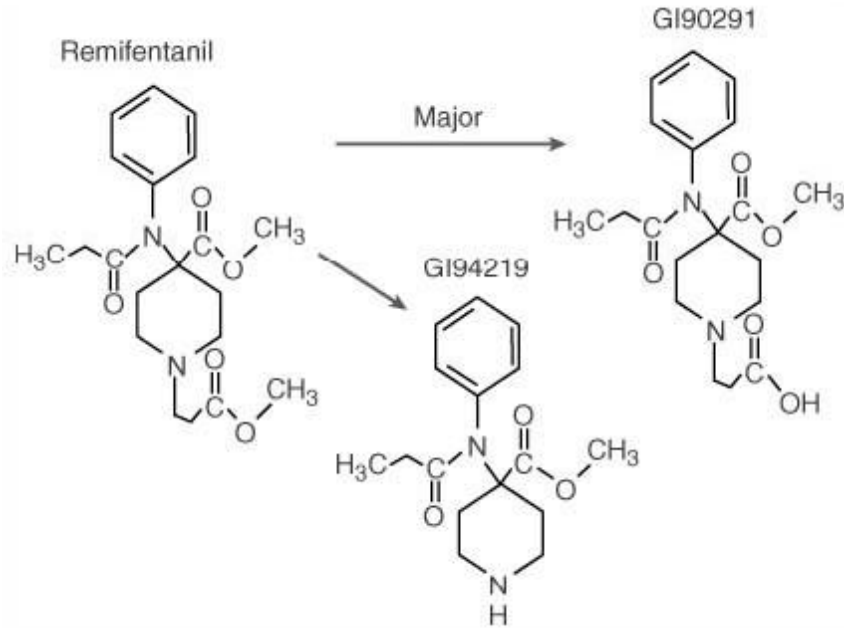
toksosite ortaya çıkar. Santral sinir sistemini etkileyerek kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5 mg/kg üzerindeki dozlarda görülmektedir [248]. Lidokain vücut dokularına yüksek oranda dağılır. İv yükleme dozunu takiben, böbrekler, akciğerler, karaciğer, kalp gibi perfüzyonu yüksek olan dokularda erken ve hızlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşır. Ardından iskelet kasları ve adipoz dokuda redistribüsyona uğrar. Konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlarda ilacın dağılım hacmi azalır. Lidokain kan beyin bariyerini aşar. Plasentaya geçer, aynı zamanda süte de geçer.

Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması doza bağımlıdır. 1-4 mcg/ml'lik kan konsantrasyonlarında ilacın %60-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Lidokainin 7-30 dakikalık başlangıç yarı ömrü ve 1,5 - 2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü vardır. Lidokainin parenteral dozunun yaklaşık %90'ı karaciğerde metabolize olurken dozun %10'undan azı idrarla değişmeden atılır. Konjestif kalp yetmezliği olanlarda ilacın değişmeden atılan miktarı artar. Karaciğer hastalığı olanlarda ilacın metabolizması azalabilirken, böbrek yetmezliği olan hastalarda lidokain ve metabolitinin dağılımı ve eliminasyonu normal kalabilmektedir. Renal yetmezliği olan hastalarda birkaç günlük intravenöz lidokain uygulamasını takiben ilacın glisinksilidid (GX) metaboliti birikebilir.

Lidokain kullanımı ilacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu, ikinci ve üçüncü derece kalp bloğu, ağır sinoatriyal blok ve klas-1 antiaritmik ilaçların kullanımı durumlarında kontrendikedir.

2.10. REMİFENTANİL

Remifentanil; Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996'dan itibaren klinik kullanıma başlanmış piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti olan sentetik opioid ilaçtır. σ ve κ reseptörlerine düşük afinitesi mevcuttur [249]. μ opioid reseptör agonistlerinin esas olarak klinik yararı doz bağımlı analjezi sağlamasıdır [249, 250]. İçerdiği ester bağı ile kan ve diğer dokuların nonspesifik esterazları ile metabolize olur, bu diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetiğe sahip olduğunu gösterir. Bu durum etkisinin, uygulama süresinden bağımsız olarak hızla ortaya çıkıp hızla kaybolmasına neden olur [251].



Şekil 7. Remifentanilin kimyasal yapısı ve nonspesifik plazma ve doku esterazlarınca karboksilik asit metaboliti oluşumu [252].

2.10.1. Farmakolojik Özellikleri

Remifentanil piperidin türevi olan, 3- (4-metoksi karbonil-4 [(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz

liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Piyasadaki formülün içerisinde glisin de bulunmaktadır. Glisin santral sinir sisteminde inhibitor nörotransmitter olduğundan intratekal uygulanmasında geri dönüşümlü motor hastalığa neden olabilir. Bu nedenle spinal ve epidural kullanımı önerilmez [253].

Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit (GI90291) olan remifentanil asittir (Şekil 6). Remifentanil asit, μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi remifentanilden azdır. Bu metabolitin potansi remifentanile göre 800–1200 kat daha azdır [254].

Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 $\mu\text{g/ml}$ 'lik çözeltiliye sulandırılması gerekir. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07 olur. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partisyon katsayısı pH:7.4 değerinde 17.9'dur. Remifentanil plazma proteinlerine (çoğunlukla α 1-asid glikoprotein) %92 oranında bağlanır. Remifentanilin, μ reseptörlerine δ ve κ reseptörlerinden daha fazla afinitesi vardır. Etkileri naloksan ile kompetitif olarak antagonize edilir [255].

2.10.2. Farmakokinetik Özellikleri

Remifentanilin klinik avantajı oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşen klirensine ve böylece organ fonksiyonlarından bağımsız olarak etkisinin sonlanmasına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, ester hidrolizi ile son eliminasyon yarı ömrü 3,8-8,3 dakika olduğu ve plazma kolinesterazının inhibisyonu veya değişen enzim düzeyleri ile metabolizmasının değişmediği gösterilmiştir [249, 256].

Düşük dağılım hacmine sahiptir. Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir

Yeniden dağılımı hızlıdır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 8,8- 40dk'dır [249]. Klirensi 3-4 L/dakikadır. Esterazlar ile metabolize olduğundan farmakokinetik özellikleri son organ yetersizliğinden bağımsızdır. Karaciğer veya böbrek yetersizliği olanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği görülmüştür fakat remifentanilin birincil metaboliti böbreklerden atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda birikme görülür. Bu metabolitin çok güçsüz olduğu ve klinik olarak önemli konsantrasyonlara ulaşmadığı görülmüştür [257]. Hepatik yetmezlikte opioidlere sensitivite artmaktadır bu nedenle düşük konsantrasyonlarda dakika ventilasyonunda %50 azalma gözlenebilir.

İnvitro testlerde, yıkılma sürecinin, plazma kolinesterazın inhibe edilmesi durumunda değişikliğe uğramadığı görülmüştür. Remifentanil psödokolinesteraz için iyi bir substrat değildir. Bu yüzden kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmemektedir. Süksinilkolin veya esmolol gibi esterazlarla metabolize olan diğer ilaçların yıkılmasını veya etki süresini değiştirmemektedir [258]. Neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörlerinin varlığından etkilenmez.

Kandan hızla eliminasyonuna bağlı titre edilerek intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Yarı ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinden ve miktarından etkilenmez. Context-sensitive half-time (koşullara duyarlı yarılanma ömrü), santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun %50 oranında azalması için gereken süre, diğer ajanlarda uygulanan süreden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon

süresinden bağımsız olarak 3-5 dakikadır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği hızlıca sona ermektedir [249, 259].

İnfüzyonun kesilmesi ile, hiçbir rezidüel etki kalmadan etkisinin geri dönmesi 3-6 dk. sürer [260].

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna karşın diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Çocuklarda 2-12 yaş arasında farmakokinetik erişkinlerle benzerdir [249].

Yeni veriler, yaşlılarda ilacın etkisinin daha yavaş başladığını göstermektedir. Ayrıca, daha küçük dağılım hacmi vardır ve vücuttan atılımı yavaştır. Bu farklılıkların acık sonucu, yaş ilerledikçe dozun azaltılması gereğidir. Altmış beş yaşın üzerindeki hastalarda, başlangıçtaki yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve ihtiyaca göre titre edilmelidir [261].

2.10.3. Farmakodinamik Özellikleri

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Morfinin gravimetrik gücü 1 kabul edilirse, remifentanilin 300, fentanilin 100 ve alfentanilin 15'tir [262]. Remifentanilin analjezik etkisi doza bağlı olarak artar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur [254]. Bilinç kaybı için hesaplanan ED₅₀ 12µg/kg'dır. Remifentanil dozunun arttırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu azaltır [263]. 20 µg/kg dozunda bile bazı hastalarda bilinç kaybı görülmeyebilir. Remifentanilin yaklaşık 1,3ng/ml'lik dozu izofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) %50 azaltır.

İnhalasyon anesteziikleri ve intravenoz anesteziiklerle kullanıldığında bu ilaçların konsantrasyonunu azaltır [264].

Diğer opioidlerin dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir [265].

2.10.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır; 2 mcg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe (ılımlı bradikardi ve kan basıncında %15-20 azalmaya) neden olur [266]. Bu hemodinamik değişiklikler, glikopirolat premedikasyonu ile azaltılabileceği gibi, intravenoz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir [267]. Yüksek dozlarda ve vazodilatör etkili propofol gibi bir ajanla birlikte uygulandığında veya hipovolemik hastalarda bolus uygulamalarında bradikardi ve hipotansiyon gözlenmektedir [268].

2.10.5. Solunum Sistemine Etkileri

Remifentanil doza bağlı olarak solunum depresyonu yapar. Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi, uygulama süresinin artması ile değişmez. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum ve ağrı bulunması gibi çok sayıda etkene bağlıdır. Dış uyaranlar olmadığında, bir grup hastada yapılan çalışmada;

inspiryum havasında %8 CO₂ varlığında, 0.05-0.1 mcg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmıştır [269].

Başka anestezi ajanları kullanılmadığında, remifentanilin kan konsantrasyonu 4-5 mcg/ml olduğunda solunum sistemi etkilenir. Genel anestezi sırasında solunumu deprese eden ve analjezi yapan dozlarda kullanılır, Remifentanil infüzyonu kesildikten sonra 10 dk. içinde spontan solunumları gelir. Remifentanil infüzyonu esnasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu farkedildiğinde infüzyonu azaltarak ya da keserek solunum çabasının hızla (genelde 3 dakika içinde) geri geldiği görülür. Gerekliğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir [270].

Remifentanilin solunum depresyonu yapıcı etkisi bolus uygulamaları ile direkt ilişkilidir. Bu yan etkiyi azaltmak için 30-60 sn üzerinde yavaş infüzyon önerilmektedir. Ayrıca yüksek dozda verildiğinde belirgin kas rijiditesi görülebilir Solunum depresyonu, kas rijiditesi doz bağımlı yan etkileri vardır. Bu yan etkiler analjezik etkisindeki benzer şekilde nalokson gibi selektif opioid reseptör antagonistleriyle geri döndürülebilir [249, 250].

Remifentanil ağırlı bir işlem uygulanacak hastalarda, spontan solunum devam ettirilerek sedasyon ve analjezi sağlanmasında kullanılabilir [259, 271, 272]. Monitörize anestezi uygulamalarında, doz ayarlama çalışmalarının sonuçlarına göre maksimum doz 0.1 µg/kg/dk olarak alınmıştır [250, 273]. Lokal ve rejyonel anestezi uygulamaları sırasında 0,1 µg/kg/dk intravenöz infüzyon remifentanil ile hastalarda spontan solunum korunarak, %90'ın üzerinde yeterli analjezi sağlanmıştır [250, 266, 273, 274].

2.10.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya sebep olur. Serebral kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer şekildedir. Kafa içi basıncı hafif artmış hastalarda kullanılmıştır [275]. Gönüllülerde 2 ve 4 mcg/kg/dk gibi yüksek doz remifentanil infüzyonu uygulanarak normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında serebral kan akımı (SKA) ölçülmüştür. Hipokapniden hiperkapni durumuna gelindiğinde, SKA'nda artış görülmüş ve serebrovasküler reaktivite korunmuştur [276].

Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair kanıt yoktur. Ancak bir olguda remifentanil kullanımına bağlı epilepsi tanımlanmıştır [277].

Diğer opioidler gibi kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağlı artışa neden olur. Remifentanilin etkileri çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha fazladır. Bu yüzden remifentanilin başlangıç dozu bir dakika içinde 1mcg/kg'ı aşmamalıdır Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı ve şiddeti birbirine yakındır. Düşük dozlarda ise periferik kas rijiditesi meydana gelebilir. Hipnotik ajanlar ve nöromusküler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromusküler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir. Yalnızca ağrı tedavisi için remifentanil kullanılacaksa bolus dozu vermeyip, infüzyonla vermek daha uygundur. Remifentanil uygulamasından sonraki 30-60 saniyede hipnotik bir ilaç anestezi indüksiyonundan önce kullanıldığında, rijidite gözlemlenmemiştir.

Sedasyon uygulamalarında yalnız remifentanil alanlarla, remifentanille birlikte propofol veya midazolam alanlar karşılaştırıldığında yalnız remifentanil alanlarda daha sık anksiyete gözlenmektedir. Remifentanile bağlı püriritis gözlenmemiştir [273].

Remifentanil uygulaması süresince veya erken postoperatif dönemde %10 sıklıkta bulantı kusma gözlenmektedir [273].

Ambulatuvar anestezide ideal opioid ajan hızlı etki başlangıçlı olmalı, anestezide derinliğini ve hemodinamik stabiliteyi sağlamalı, kolay titre edilebilir olmalıdır. Ayrıca postanestezik yan etkileri kısa sürede düzelmelidir. Remifentanilin farmakokinetik özellikleri nedeniyle ambulatuvar anestezide kullanıma uygundur [274].

2.11. NİTROGLİSERİN

Gliserolün üç molekül nitrik asitle yaptığı esterdir. Nitrogliserin gibi organik nitratların, damar düz kaslarını hücre içinde nitrit iyonlarına ve ardından nitrik okside dönüşerek genişlettikleri düşünülmektedir. Venler üzerinde etkisi baskın ise de, verilen dozlarla ilgili (doz artışı ile orantılı) olarak hem arterleri, hem de venleri genişletir. Venlerdeki genişleme venöz göllenmeyi arttırarak ve kalbe venöz kan dönüşünü azaltarak, ventrikül sonu dastolik basıncı ve hacmi azaltmaktadır (preload). Arterler ve daha yüksek dozlarda arterioller üzerine etkisi, sistemik vasküler direnci azaltmaktadır (afterload). Preload ve afterload' un düşmesi, kalbin iş yükünü azaltmaktadır. Bunu takiben kalbin oksijen tüketimi azalmaktadır.

Rezistans damarlar üzerine etkisi daha azdır. Koroner arterleri genişleterek kalp kasına kan akımını arttırır, bu nedenle koroner bypass cerrahisinden sonra gelişen hipertansiyonun kontrolünde nitroprussite tercih edilir. Arteryel taraftaki etkileri çok

yüksek dozlar dışında minimumdur. Kan basıncını kardiyak atım hacmini azaltarak düşürür, bunun sonucunda serebral ve renal perfüzyon azalabilir.

Yan etkileri azdır. Preeklampsili obstetrik hastalarda, fetusta potansiyel siyanid toksisitesini engellemek için nitroprussite alternatif olarak seçilebilir. Bu ajan ile görülen “koroner çalma” sendromu nitrogliserin ile gözlenmez. Ön yükte azalma nitrogliserinin kardiyak pulmoner ödemdeki önemli etkisini sağlar. Tedavi sonunda “rebound” hipertansiyon nadirdir. Solunum sisteminde vazodilatasyon yanında bronkodilatasyon etkisi de vardır. Trombosit agregasyonunu azaltarak koroner dolaşımı olumlu etkiler. Gastrointestinal, safra ve üriner sistem kaslarını gevşetir. Rahim düz kaslarında da gevşeme yaptığı bildirilmektedir. Işıktan etkilenmez.

2.11.1. Etki Mekanizması

Diğer tüm organik nitratlar gibi; GTN, nitrik oksit (NO) donörü olarak rol oynamaktadır. NO, guanilat siklazı uyararak ve ardından intrasellüler siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunu arttırmak yoluyla vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olmaktadır. Bu amaçla cGMP protein kinaz uyarılır ve bu durum düz kaslardaki çeşitli proteinlerin fosforilize olmasıyla sonuçlanır. Sonuçta bu olay; miyozin zincirinin defosforilize olmasına ve düz kaslarda gevşemeye sebep olur.

2.11.2. Metabolizması

Gliserol trinitrat karaciğerde hızla metabolize olur. Metabolitlerinin vazodilatör etkisi çok azdır veya hiç yoktur. Gliserol trinitrat, enzimler aracılığıyla sırasıyla gliseril dinirat, gliseril mononitratlar ve son olarak gliserole dönüşür. Bu işlem için gerekli enzim glutatyon-S transferaz'dır. Bu enzim birçok doku ve hücrelerde mevcuttur.

Gliserol ara metabolizmalara (protein, glikojen, lipid ve ribonükloik asid) girer ve kısmen okside olup CO₂' ye dönüşerek, solunumla atılır. Gliseril dinitrat ve gliseril mononitratlar da glukuronize olarak idrarla, çok az miktarda safra ile uzaklaştırılır. Gliseril trinitratın mononitralarını insan idrarında tespit etmek mümkündür. Gliseril trinitrat veya onun metabolitlerinin (1. 2-gliseril dinitrat ve 1. 3-gliseril dinitrat) birikmesi sözkonusu değildir. Gliserol trinitrat'ın plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %60'dır.

Metabolizma ürünlerinden nitrit, hemoglobin demirini (ferro) 3 değerli demire (ferri) dönüştürür. Ancak önemli derecede methemoglobinemi nadiren izlenir. Klinik uygulamada sudaki %5'lik çözeltisi, %0.01 (0.1 mg/ml) oranında sulandırılarak 0.5-10 µg/kg/dk veya 5-200µg/dk dozda intravenöz (iv) infüzyon ile kullanılır. Etkisi yavaş başlar ve infüzyon kesildikten 10-20 dk sonra normotansiyon sağlanır [278-281]. Hızlı tolerans gelişir, kullanımı 48 saat ile sınırlıdır. Eliminasyon yarı ömrü 2-4 dakidadır. Gliseril trinitrat metabolizmasının yanında, metabolitlerinin de renal eliminasyonu vardır.

Yaşlılarda veya böbrek; karaciğer yetmezliği gibi hastalıklarda doz ayarlaması gerekliliğine dair bir kanıt yoktur.

Baş ağrısı, mide bulantısı, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, methemoglobinemi gibi yan etkiler görülebilir.

2.12. VENTRİKÜLER ARİTMİNİN EKG GÖSTERGELERİ

Ventriküler repolarizasyonun uzaması ve heterojenitesi torsade de pointes (TdP) olarak adlandırılan ani ölümle sonuçlanabilen ventriküler taşikardiye neden olabilmektedir

[14]. TdP izoelektrik hat etrafında 2 yönlü değişen polimorfik bir ventriküler taşikardidir ve tipik olarak uzamış QT intervali ile ilişkilidir.

QT interval süresi her ne kadar en iyi bilinen torsadojenite göstergesi olsa da değişik durumlar altındaki değişik derecede ki TdP riskinin temsili göstergesidir [282]. Daha güvenilir olduğu düşünülen diğer EKG göstergeleri klasik QT süresinin yerine kullanılabilceği söylenmektedir [4].

QT intervali genellikle DII veya V5-6 derivasyonlarından ölçülmektedir [283]. Kalp hızına göre düzeltme gerektiği için logaritmik formüller;

Bazett $[(QT/ (RR)^{1/2}]$ ve

Fridericia $[(QT/ (RR)^{1/3}]$ veya lineer formüller;

Framingham $[QT+0.154 (12RR)]$

ve Hodges $[QT+1.75 (HR-60)]$ kullanılmaktadır [284-288].

Lineer ölçümler kalp hızına daha az bağımlı oldukları için daha doğru sonuçlar verebileceği öne sürülmüştür [288]. Genel olarak 440 msn üzeri bir QTc uzamış kabul edilir ama sağlıklı erkeklerde 350-450 msn, sağlıklı kadınlarda 360-460 msn arasında QTc değerleri bulunmuştur [289]. Bazal değere göre 20 msn'den daha fazla bir uzama TdP Riskini artırmaktadır [290]. Özellikle 500 msn üstündeki değerler TdP gelişimi için majör risk kabul edilir [291].

QT dispersiyonu (QTd) derivasyonlar arasında ki QT değişkenliğini gösterir. Formülize edilirse maksimum ve minimum hesaplanan QT süreleri arasındaki farktır $(QTd=QTmax-QTmin)$ [292]. Repolarizasyon heterojenitesinin bir göstergesidir ve çeşitli kalp hastalıklarında artmış olduğu gösterilmiştir [293]. Teorik olarak QTd'nin 50 msn'den fazla olması patolojik kabul edilmektedir [294]. Fakat genel olarak 100 msn üstü potansiyel aritmojenik kabul edilmektedir [293].

Kardiyak hücrelerde aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazı geç doğrultucu potasyum akımı (I_K) ile sağlanır. Bu kanallarında hızlı (I_{Kr}) ve yavaş (I_{Ks}) komponentleri mevcuttur. I_{Kr} blokajı ilaçlara bağlı gelişen QT uzamasının en başta gelen sebebidir [295]. Bu kanallarının blokajı içeri doğru L-tipi kalsiyum kanallarında aktivasyona sebep olur. Beraberinde sodyum-kalsiyum değiştirici kanallarının da aktivasyonu hücre içi pozitif iyon akımını artırır. Oluşan erken ard depolarizasyonlar ventriküler erken vurulara yol açarlar. Bu erken vurular yavaş iletim alanları sayesinde re-entral bir etkiyle TdP indüklenmesine neden olmaktadır [296, 297]. İlaça bağlı olarak QT'de uzama olması TdP oluşumu için tek başına yeterli değildir. Miyokarda ki repolarizan kanal yoğunluğunun bölgesel farklılık göstermesi repolarizasyonun da heterojenitesine sebep olur. Miyokardın katmanları arasındaki M hücreleri epikard ve endokard hücrelerine nazaran daha az yoğunlukta I_{Ks} içerir [298]. Ayrıca bu hücrelerde sodyum ve sodyum-kalsiyum değiştirici kanallar daha yoğun olarak bulunur. Üstelik ilaca bağlı I_{Kr} blokajına da daha hassastırlar. Bu nedenle M hücrelerinde aksiyon potansiyeli süresi uzar. Aksiyon potansiyelinin daha uzun olduğu M hücreleri ile daha kısa olduğu diğer hücreler arasında oluşan bu heterojen durum nedeniyle gelişen re-entri halkaları TdP oluşumuna neden olmaktadır [299]. Aksiyon potansiyelinin transmural dispersiyonu veya RTD olarak adlandırılan bu heterojenitenin EKG'deki göstergesi Tp-e olarak tanımlanmıştır [4, 300, 301]. Tp-e konjenital ve kazanılmış uzun QT sendromlarında artmış mortalite riski ile ilişkilidir [302]. Ayrıca Tp-e deki uzamanın QTc ve QTd'ye göre aritmik riskleri daha iyi predikte edebildiği gösterilmiştir [303]. Tp-e'nin normal değeri 40-110 msn arasındadır [304]. 117 ms ve üstü değerler TdP ile ilişkili bulunmuştur [302]. Daha az kalp hızı bağımlı olan Tp-e/QT oranının normal

aralığı 0,15- 0,25 arasındadır [304]. 0,28 ve üstünün ciddi derecede TdP riski oluşturduğu bilinmektedir [301].

İlaçlara Bağlı Oluşan Repolarizasyon Anomalilerinin Mekanizması

İlaça bağlı gelişen repolarizasyon bozukluklarının ana mekanizması kardiyak iyon kanallarından K^+ akımı ile etkileşmesidir. Gecikmiş doğrultucu K^+ akımı major dışarı doğru olan akımdır ve yavaş ve hızlı aktive olan komponentleri vardır. İlaç nedeni hızlı komponenti baskın olarak bu K^+ kanallarının inhibisyonu QT uzaması ve TdP'ye yol açabilmektedir. Human ether-a-go-go-ilişkili gen (HERG) K^+ kanalının hızlı aktive olan komponentini kodlamaktadır. Bu gen repolarizasyonun uzaması ile ilişkilidir [305].

2.13. ÇEŞİTLİ ANESTEZİK İLAÇLARIN TORSADOJENİTE GÖSTERGELERİNE ETKİSİ

2.13.1. Sevofluran

Sevofluranın aritmojenik potansiyelinin değerlendirildiği bir çok çalışma bulunmaktadır. Han ve arkadaşlarının çalışmasında QTc'de %13 artış olmuş, ortalama maksimal uzama 46 msn bulunmuştur [306]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada induksiyon ve idamede kullanılması 440 ms üzerinde kalıcı QT uzamasına sebep olmuştur [307]. Midazolam ile premedike edilmiş çocuklarda yapılan çalışmada propofol/fentanil/vecuronium ile induksiyondan sonra %2'lik sevofluran ile idame sonucunda QTc'yi anlamlı olarak uzatmadığı görülmüştür [308]. Başka bir çalışmada premedike edilmemiş, induksiyon ve idamesi sevofluran ile sağlanmış çocuklarda doz

bağımlı olarak QTc'de 28-55 msn uzama saptanmıştır fakat RTD etkilenmemiştir [309]. Tp-e'yi etkilemediğini gösterir başka çalışmalarda bulunmaktadır [310].

Bu çalışmalar sevofluranın aksiyon potansiyeli süresini uzatabileceğini ve repolarizasyonda zamansal labiliteye yol açabileceğini gösterse de transmural repolarizasyon heterojenitesine yol açmadığını göstermektedir. Genel olarak sevofluranın indüksiyonda ve idamede kullanılan çalışmalar değerlendirildiğinde QT veQTc'de anlamlı uzama yapabildiği ama QTd'yi etkilemediği söylenebilir [311-314]. Dahası QTd ve QTcd'de azalma eğilimi oluşturduğuna dair bilgi mevcuttur [315].

Intravenöz ajanlarla yapılan indüksiyon sonrası %2'lik sevofluran ile idamenin QTc, QTd ve QTcd'de uzamaya sebep olduğu öne sürülmüştür [10, 11, 316]. Tüm bu literatürler ışığında RTD'yi etkilememesi nedeniyle sevofluranın anlamlı olarak torsadojenik olmadığı söylenebilir.

2.13.2. N2O

Bilinen torsadojenik potansiyeli yoktur [317].

2.13.3. Propofol

Birçok çalışmada kardiyo vasküler hastalık olsun olmasın propofolün QTc'yi etkilemediği bildirilmiştir [312, 318-320]. Bazı araştırmacılar sevofluran ile indüklenen QTc uzamasının propofol ile engellenebildiğini ve QT, QTc'de kısalma yapabildiğini öne sürmüşlerdir [311, 312, 315, 321, 322], Ek olarak QTcd'nin değişmediği veya azaldığı gösterilmişti [315, 322].

Bunun dışında QTc'nin uzadığına dair çok az çalışma bulunmaktadır [323-325]. Çocuklarda doz bağımlı olarak 2,5 mg/kg üstündeki miktarlarda anlamlı uzama saptanmıştır [326]. Fakat bu çalışmalarda Tp-e'ye etkisi olmamıştır.

2.13.4. Remifentanil ve Fentanil

Klinik dozlarda fentanil repolarizasyonu etkilememektedir fakat yüksek konsantrasyonlarda hayvan deneylerinde aksiyon potansiyelini uzattığı gösterilmiştir [327-329]. 2 µg/kg dozlarda kardiyak patolojisi olmayan kişilerde QTc'yi etkilemediği görülmüştür [327, 328]. Ön tedavi olarak kullanılması laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası QTc uzamasını önlediği görülmüştür. Fakat entübasyon sonrası QTd ve QTcd uzamasının önüne geçememiştir. Kardiyak hastalığı olan bir grupta ise 5 µg/kg fentanilin QTc'de uzamaya sebep olduğu görülmüştür.

Remifentanilin bir domuz çalışmasında sinüs ve atriyoventriküler nodu baskıladığı fakat QTc'yi etkilemediği görülmüştür [330]. Klinik çalışmalarda da QTc üzerine etkisi olmadığı görülmüştür [327]. 1 µg/kg dozunda ki ön tedavisinin laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası QTc uzamasını önlediği görülmüştür [313]. Cafiero ve arkadaşlarının çalışmasında remifentanilin 0,25 µg/kg.dakika infüzyonu QTd ve QTcd'de uzamayı azaltmıştır ve entübasyon sonrası artışında önüne geçmiştir [327]. Bu çalışmalar sebebiyle remifentanil trakeal intübasyon öncesi ön tedavi olarak opioid tercihinde aritmojenik açıdan yüksek riskli hastalarda tercih nedenidir.

2.13.5. Roküronyum

Depolarizan ajanların sempatoadrenal aktivasyona bağlı QTc'de uzamaya yol açmalarına karşın çoğu non-depolarizan nöromusküler blokerler minör otonomik etkiler

gösterirler ve QT, QTc üzerine etkileri bildirilmemiştir [331]. Roküronyumun konjenital uzun QT hastalarında güvenle kullanılmıştır [332]. Sağlıklı uyanık kişilerde roküronyumun sugammadex ile verilmesi ile QTc’de uzama olmamıştır [333].

2.13.6. Lidokain

Sık olarak kullanılan lokal anesteziklerin intravenöz infüzyonlarında bile QTc üzerine anlamlı etkileri bulunmaz [334]. Class I B antiaritmik olan lidokain özellikle Na⁺ kanal blokajı yapar ve Faz 4 depolarizasyonunun eğimini azaltır. Bilinen PR intervali, QRS kompleksi ve QT intervali üzerine önemli etkisi bulunmamaktadır. Trakeal entübasyona bağlı gelişen sempatik deşarj nedeniyle oluşan QT uzamasını engelleyebileceği gösterilmiştir [335]. Sevofluran anestezisi altında intravenöz lidokain’in otonomik kardiyak fksiyonlara olumlu etkisi olmuştur [18].

2.14. KONTROLLÜ HİPOTANSİYON

Kan basıncı kanın damar duvarına yapmış olduğu basınç olarak tanımlanmaktadır. Arteriyel damar sistemi içinde kalp siklusunun sistol döneminde en yüksek basınç **sistolik basıncı**, diyastol döneminde ise en düşük basınç **diastolik basıncı** oluşmaktadır. Kan basıncının birimi mmHg’dır ve normal değerleri sistolik için 120 mmHg, diyastolik için 80 mmHg olarak verilmektedir. Sistolik ve diyastolik basınç, kalbin dakikadaki atım hacmi, kardiyak output, kalp debisi ve periferik dirençten etkilenmektedir. Formül ile gösterecek olursak;

Kan Basıncı = Kardiyak output (K0) x Periferik direnç.

Kan basıncı kardiyak output ve periferik dirençle doğru orantılı olarak değişmektedir.

Kardiyak outputta olan değişiklikler sistolik basıncı, periferik direnç değişiklikleri diyastolik basıncı etkilemektedir. Periferik direncin en önemli sorumlusu arteriol damar çaplarıdır, bu nedenle arteriol damar daralmaları diyastolik basıncın yükselmesine, genişlemeleri ise düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca kan vizkozitesinin artması da periferik direnci etkilemektedir. Kardiyak outputu etkileyen faktörler ise şu şekilde formüle edilmektedir;

$$K0 = \text{Stroke volum (Atım Hacmi)} \times \text{Kalp Hızı}$$

Kontrollü hipotansiyon, arteriyel kan basıncının, bilinçli ve geri dönüşümlü olarak normal değerinin yaklaşık %50'sinin altına indirilmesi veya ortalama arter basıncının 50-65 mmHg'ya düşürülmesi ve bu düzeyde sürdürülmesi işlemidir. İlk olarak 1917 yılında Cushing tarafından uygulanmıştır [336], Eckenhoff ve Rich [337] 1966 yılında ilk kontrollü çalışmayı yayınlamışlardır. Bu teknik, kanamayı azaltarak cerrahi alanın daha iyi bir şekilde görülebilmesini, cerrahi işlemin daha güvenli, kolay ve daha kısa sürede yapılmasını sağlar.

Hipotansif anestezide amaç; daha iyi bir cerrahi görüş sağlamak, operasyon süresini kısaltmak, dokulara olan travmayı azaltmak ve kan kaybını en aza indirerek transfüzyon reaksiyonlarını önlemektir. Bu uygulamayla kan kaybındaki azalmanın %50'ye kadar düşebildiği kabul edilmektedir [338, 339].

Genç erişkin hastalar ortalama arter basıncının 50-60 mm Hg'a kadar azaltılmasını tolere ederken, kronik hipertansif hastalar beyin kan akımını değiştirerek oto-regulasyonu sağlayabildiklerinden, bu hastalarda ortalama arter basıncı %25'den daha fazla düşürülmemelidir [339].

2.14.1. Hipotansiyon Yöntemleri

Fizyolojik veya farmakolojik yollar kullanılabilir. Kardiyak output ve/veya sistemik vasküler direnç kabul edilebilir sınırlara azaltılmaya çalışılır

I) Fizyolojik Yöntemler

Genellikle hipotansif ilaçlara katkıda bulunmak için kullanılırlar.

a) Kontrollü Solunum: Normal koşullarda venöz dönüşün büyük bir kısmı, intratorasik basıncın negatif olduğu inspiryum sırasında gerçekleşir. Genel anestezi esnasında uygulanan intermittent positive pressure ventilation (IPPV) kalbe venöz dönüşü zorlaştırır. IPPV valsalva manevrası gibi etkili olmaktadır. Kalbe dönen kan miktarı azaldığında, oluşan refleks venöz vazokonstriksiyon ve taşikardi kardiyak outputun önemli derece etkilenmesini önler. Fakat kullanılan ganglion bloke edici, beta bloker gibi ilaçlar valsalva yanıtını önleyerek kan basıncının düşmesini sağlarlar. Bu ilaçlarla birlikte kullanılan IPPV efektif bir hipotansiyona katkıda bulunurken, bu ilaçların dozunun azaltılmasına da olanak sağlar. Pozitive end expiratory pressure (PEEP) eklenirse venöz dönüşü daha da azaltır. Hiperventilasyon ile oluşan hipokapni de vazokonstriktif etkisiyle kanamayı azaltabilir.

b) Pozisyon: Cerrahi girişim yerinin kalp seviyesinin üzerinde tutulması ile cerrahi bölgenin kan akımı azaltılabilir. Kalp seviyesinin üzerindeki her 2.5 cm'lik yükseklik kan basıncında 2 mmHg düşmeye sebep olur. Sempatik blokaj yapan ilaçlarla, kanın vücudun alt kısımlarında göllenmesi daha etkili bir hipotansiyon oluşturabilir.

II) Farmakolojik Yöntemler

Santral sinir sisteminden başlamak üzere değişik düzeylerdeki etkileri sempatik blokaja neden olurlar. Vazodilatasyon yapan yöntemlerin kullanılmasındaki amaç ortalama arteriyel basıncın düşürülmesidir. Böylelikle lokal kan akımı da azalmaktadır. Fakat venöz drenaj engellenmemelidir.

a) İnhalasyon Anestezikleri: Direkt arterioller vazodilatasyon ve vazomotor merkezlerin depresyonu ile hipotansiyon oluştururlar. Halotan, enfluran, sevofluran ve izofluran tek başına veya diğer hipotansif etkili ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Özellikle izofluran direkt myokardiyal depresyon yapıcı etkisi olmaması, periferik vazodilatatör etkisinin kolaylıkla düzelebilmesi, halotan ve enflurandan farklı olarak intrakranial basıncı arttırmaması nedeniyle tercih edilmektedir. Desfluran kan basıncında azalmaya neden olmasına rağmen kardiyak outputu etkilemez [340-342].

b) Ganglion Blokerleri: Günümüzde çok kullanılmayan bir yöntemdir. Trimetafan ve pentoliniumun etkisi sempatik ganglion blokajı yaparak rezistans ve kapasitans damarlarını genişletmektedir. Ancak parasempatik ganglionları da etkileyerek taşikardiye yol açabilirler [343].

c) Direkt Etkili Ajanlar:

Sodyum nitroprussid, hücrenin sülfidril grubu ile etkileşerek kalsiyumun hücre içine girişini ve hücre içindeki aktivasyonunu inhibe ederek arteriollerin düz kaslarını gevşetir. Bu yolla hem kapiller rezistans hem de postkapiller kapasitans damarları gevşeterek, periferik direnci ve venöz dönüşü azaltıp kan basıncını düşürür. Etkisinin

hızlı başlayıp hızlı ortadan kalkması ve kolay kontrol edilebilmesi nedeniyle tercih edilen hipotansif ajanlardan birisidir. Nonenzimatik yolla eritrosit ve plazmada nitrik ve hidrosiyamik asite parçalanır. Hidrosiyamik asit de karaciğerde tiosülfatla birleşerek tiosiyanata dönüşür ve idrarla atılır. Aşırı dozajla birlikte serbest siyanit açığa çıkar. Siyanit ve tiosiyanit intoksikasyonu, metabolik asidoz, toksisite ve ölüme kadar giden reaksiyonlara neden olabilir. Sodyum nitroprussid ile rebound hipertansiyon ve refleks taşikardi oluşabilir. Bu yüzden infüzyon yavaş olarak sonlandırılmalıdır. Esmolol, kaptopril gibi antihipertansiflerin kullanımı ile bunlar önlenebilir.

Vazodilatasyon sonucu intrakranial basıncı arttırmaları, aritmi, taşikardi, pulmoner şantları arttırıcı etkileri ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile kanamayı arttırabilmeleri kullanımını kısıtlar [338, 341, 342].

Nitrogliserin, damar düz kasına direk etki ile başlıca kapasitans venleri genişletir. Rezistans damarlar üzerine etkisi daha azdır. Bu nedenle sistolik arter basıncını (SAB) daha çok düşürür [341]. İntrakranial basıncı arttırıcı etkisi sodyum nitroprussid'den fazladır. Etkisi daha yavaş ve zayıftır. Kan basıncı infüzyon kesildikten 10-20 dk sonra normale döner [341, 342].

Nitroprussid ve nitrogliserin kontrollü hipotansiyon sağlamak için en sık kullanılan vazodilatör ajanlardır.

Nitroprussid ile karşılaştırıldığında; nitrogliserinin refleks taşikardi, rebound hipertansiyon, organ perfüzyonuna olumsuz etkisi ve aşırı doz riski daha azdır [344].

d) Diğer Farmakolojik Ajanlar:

Adenozin, güçlü bir vazodilatatördür. Arterioller vazodilatasyon daha fazladır. Etkisi hızlı başlar. Kontrollü hipotansiyona refleks olarak gelişen renin ve katekolamin artışı olmadığı için rebound hipertansiyon gelişmez [341, 342].

β Blokerler, propranolol, esmolol, labetalol bu grupta yer alır. Labetalol hem alfa hem de beta blokerdir. Nabız sayısını arttırmadan periferik direnci azaltır. Esmolol ise kısa etkili kardiyoselektif bir beta blokerdir. Orta kulak cerrahisi ve endoskopik sinüs cerrahisi için etkili bir hipotansif ajan olabileceği değişik yayınlarda belirtilmektedir. Beta blokerlerle bradikardi oluşursa atropin ile tedavi edilebilir [345, 346].

Prostaglandin E1 ve Mg Sülfat, kullanım alanları sınırlıdır. Daha çok beyin omurilik cerrahisinde ve obstetride tercih edilir [341, 342].

α2 agonistler, klonidin ve dexmedetomidine bu gruptadır. Klonidinin yarılanma ömrü uzun olduğu için çok tercih edilen bir ajan değildir. Dexmedetomidine ise daha çok pediatrik cerrahide kullanılır [347-349].

Fentanil grubu opioidler, sempatik reflekste azalma ile venodilatasyon yaparak kan basıncında düşme ve bradikardi meydana getirirler. Özellikle inhalasyon anesteziiklerle beraber kullanılırlar [347].

III) Spinal-Epidural Anestezi

Blok bölgesindeki vasküler ve kas sistemde oluşan ani gevşeme (sempatik blok) ile kalbe dönen kan akımında azalma meydana gelir. Sempatik blokaj ile arterioller ve

venöz tonus azalarak hipotansiyon oluşturulur. Ancak bu yolla oluşan hipotansiyonun kontrolü zordur. Kardiak outputtaki azalma, sistolik kan basıncı ve nabız basıncının düşmesine neden olur. Diastolik basınç çok az düşer. Bradikardi oluşabilir.

İdeal hipotansif ilaçta istenen özellikler; uygulanmasının kolay olması, etkisinin hızlı başlaması, uygulama kesildikten sonra etkilerinin hızla sonlanması, toksik metabolitlerinin hızla elimine olması, vital organlar üzerine olumsuz etkilerinin olmaması, beklenen ve doza bağlı etkilere sahip olmasıdır [8].

Monotorizasyonda; İntraarteriyel kan basıncı monitörizasyonu ve elektrokardiyografi, arteriyel oksijen saturasyonu, end tidal karbondioksit ölçümü yapılmalıdır. Santral venöz monitörizasyon ve idrar debisi takibi büyük cerrahi girişimlerde uygulanır [338, 350].

2.14.2. Hipotansiyonun Sistemlere Etkisi

Santral Sinir Sistemi

Beyin kan akımı otonöregülasyonu, ortalama arter basıncının (OAB) 60-160 mmHg değerleri arasında korunur, OAB<60mmHg otonöregülasyon bozulur. Sistemik kan basıncındaki değişiklikler beyin kan akımına yansır. Beyin perfüzyon basıncı; (BPB) ortalama arter basıncı ile kafa içi basıncı (KİB) arasındaki farktır. BPB normalde 80-100mmHg arasındadır. Ayrıca KİB normalde 10mmHg 'dan az olduğu için BPB esas olarak OAB'na bağımlıdır. BPB değerlerinin 50 mmHg'dan az olduğu hastalarda çoğunlukla EEG'de yavaşlama görülür, 25-40mmHg arasında düz EEG, 25 mmHg'dan az olduğunda ise geriye dönüşü olmayan beyin hasarı oluşur. Kan basıncındaki değişiklikler ile enerji maddelerinde azalma, glikoz yıkımında artma olur.

Kardiyovasküler Sistem:

Kontrollü hipotansiyon sırasında koroner kan akımı iyi regüle edilir ve iskemi nadiren görülür. Kalp kendi kan akımını 50-120 mmHg koroner arter perfüzyon basınçları arasında sağlar. Koroner kan akımı, diyastolik dolum basıncına bağlıdır. Diyastolik dolum basıncında azalma olduğunda özellikle koroner arter hastalığı olan kişilerde miyokard iskemisine neden olur.

Solunum Sistemi:

Kardiyak debi korunduğu sürece fizyolojik ölü boşluk artmaz. Tüm vazodilatatör ilaçlar, kanın periferik dolaşımında göllenmesine neden olarak pulmoner kan akımını azaltırlar. Kontrollü hipotansiyon sırasında alveolar ölü boşluk ve intrapulmoner şant artar. Pulmoner arter basıncında düşme, akciğerin etkilenen alanlarında kan akımının artması ve hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonun inhibisyonuna bağlı oluşur. Oksijenasyon ve ventilasyondaki değişimleri saptamak için periferik oksijen saturasyonu ile yakın takip gerekir.

Üriner Sistem

Üriner sistemin otoregülasyonu iyidir. Renal arteriyollerin istirahat tonusu düşük olduğu için, hipotansif ilaçlarla belirgin bir genişleme olmaz ve böbrek kan akımı korunur. Hipovolemiye bağlı gelişen hipotansiyon sonrasında şiddetli refleks arteriyoler spazm oluşarak böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ortalama arter basıncının 50-55 mmHg'nın altına düşmesine neden olan kontrollü hipotansiyon glomerüler filtrasyonu azaltır, atılımı böbreklere bağımlı ilaçların etkisinde uzamaya neden olabilir.

Hepatik Sistem

Hipotansiyon çok şiddetli olmadığı sürece karaciğer kan akımı korunur ve fonksiyonlarında önemli bir değişiklik olmaz. Bu sistemin klinikte monitorizasyonu olağan olmadığı için kalp debisini koruyan hipotansif bir teknik en iyi seçim olur.

Göz

Göze giden kan akımı ve göz içi basıncı, ortalama arter basıncındaki düşmeye paralel olarak düşer. Postoperatif dönemde görme bulanıklığı gelişebilir [338, 350].

2.14.3. Kontrollü Hipotansiyonun Endikasyonları

1. Nöroanestezi; anevrizma, arteriyovenoz malformasyon ve tümör cerrahisi, laminektomi girişimleri.
2. Plastik cerrahide; rekonstruktif baş- boyun cerrahisi, rinoplasti, mikrovasküler cerrahi
3. KBB de; orta kulak cerrahisi, rinoplasti, FESC, larenjektomi, paratiroidektomi girişimleri.
4. Periferik vasküler cerrahide; aort koarktasyonu.
5. Ortopedide; kalça protezi, skolyoz cerrahisi.
6. Genel cerrahide; hepatobiliyer, pankreatik, aortik ve kolorektal girişimler.
7. Kardiyak cerrahide; koroner arter by-pass cerrahisinden sonra ortaya çıkan, anastomoz hatlarını zorlayan ve iskemiye neden olan sistemik hipertansiyonun ve pulmoner ödeme nedenolabilen pulmoner hipertansiyonun kontrolünde.
8. Feokromasitoma cerrahisi sırasında aşırı kan basıncı yükselmelerinin önlenmesinde

9. Uygun kan bulunmasında güçlük olan ve/veya transfüzyon istemeyen hastalardakigirişimlerde [338].

2.14.4. Kontrollü Hipotansiyonun Kontrendikasyonları

1. Ciddi kardiyak hastalık, karotid arter stenozu
2. Miyokardiyal iskemi
3. Böbrek ve karaciğerin parankimal hasarı
4. Santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları
5. Vasküler spazmla birlikte olan yakın zamanda gecirilmiş subaraknoid kanama
6. Periferik damar hastalığı
7. Akciğer hastalıkları
8. Glukagoma
9. Addison hastalığı
10. Gebelik
11. Kontrol edilmemiş hipertansiyon
12. Hipovolemi
13. Ciddi anemi
14. Kontrolsüz glokom
15. Teknik yetersizlik [338, 351].

Kontrollü hipotansiyon uygulamalarında yapılması planlanan cerrahi girişime göre hipotansiyonun derecesi belirlenmelidir. Plastik, maksillofasiyal ve KBB ameliyatlarında reaksiyonel kanama olabildiğinden yavaş olarak başlayan ve normale dönen hafif derecede hipotansiyon tercih edilmelidir. Premedikasyonda atropinden kaçınılmalı, indüksiyonda taşikardi yapıcı kas gevşetici ilaçlar kullanılmamalıdır.

2.14.5. Kontrollü Hipotansiyonun Komplikasyonları

Komplikasyonlar, hipotansiyonun derecesi ve süresi ile artmaktadır. Genellikle 1-1.5 saati geçmeyen, SAB'nin 80 mmHg'nın altına düşmediği hipotansiyon iyi tolere edilir. Hipotansiyonun fazla olduğu durumlarda beyin ve miyokardiyal kan akımının azalması ile kalıcı iskemik hasar gelişebilir. Kan basıncı, EKG, sistolik ve diyastolik kan basıncının yakından izlenmesi ile iskemik hasar önlenir. İstenen düzeyde hipotansiyon elde edilemediğinde yüksek dozda ilaç verilmesi, bu ilaçların yan ve toksik etkilerinin görülmesine neden olabilir. Nadiren yan etkilere bağlı olarak; reaksiyoner kanama, görme bulanıklığı, renal bozukluk, tromboemboli, kalp durması ve ölüm görülebilir. Düşük kan basıncı; beyin trombozisi, hemipleji (spinal kord perfüzyonunu düşürerek), akut tübüler nekroz, masif hepatik nekroz, miyokard infarktüsü, kardiyak arrest ve körlüğe neden olabilir [338, 350].

Çok uzun etkili hipotansif ajan kullanıldığında ise serebral perfüzyonun korunması amacıyla hasta ilacın kesilmesini takiben 12-18 saat süre boyunca düz bir şekilde yatırılmalıdır. Hipoksi ve hiperkapni yönünden takip edilmelidir.

Kontrollü hipotansiyon sırasında gelişen, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve fizyolojik ölü boşluk artışı, kronik solunum sistemi hastalığı olanlarda gaz değişimini önemli ölçüde bozabilir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya hastanemizde etik kurul onayı alındıktan sonra, 2013 Eylül -2014 Nisan ayları arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde genel anestezi ile septorinoplasti planlanan 18-65 yaş arası ASA I-II, 65 hasta dâhil edildi. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar, çalışmada kullanılan ilaçlara bilinen alerji ve sensitivitesi olanlar, önceden bilinen herhangi bir kardiyak hastalığı olanlar (sinüs ritmi dışında ritmi olanlar, preeksitasyon ve dal bloğu varlığı, kalp kapak hastalığı, perikardial effüzyon, kardiyak iskemi varlığı), bazal EKG'sinde herhangi bir ileti gecikmesi veya bazal EKG'de düzeltilmiş QT intervalinin erkek hastalarda >450 msn, kadın hastalarda >460 msn olması, QT dispersiyon değişikliğine neden olan ilaç kullanımı (probukol, terfenadin, amiodarone, eritromisin, klaritromisin, pozitif inotropik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler vb.), elektrolit bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların hiçbirine premedikasyon amaçlı sedasyon uygulanmadı. Operasyon odasına alınan olguların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ASA grubu kaydedildi. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra noninvazif kan basıncı ve pulse oksimetre ile standart monitorizasyon uygulandı. İlk başlangıç 12 derivasyonlu EKG'si induksiyon öncesi çekildi ve T1 olarak adlandırıldı. Tüm cerrahi boyunca EKG elektrodlarının yeri değiştirilmedi. Hastalara damaryolu açılarak ilk saatte 10 ml/kg/h, devamında 5ml/kg/h olacak şekilde %0,9 NaCl infuzyonuna başlandı. Preoksijenizasyon amacıyla 3 dakika (dk) %100 O₂ uygulanan hastaların tümüne induksiyonda 2-2,5 mg/kg propofol, 1mg/kg lidokain, 1µg/kg fentanil, 0,8 mg/kg rokuronyum kullanıldı. Hastalara maske yardımıyla %100 O₂ ile inhalasyon yaptırıldı. Yeterli anestezi derinliği sağlandıktan sonra entübe

edilen hastalara mekanik vantilatörle solunum desteği sağlandı. Anestezi idamesi sevofluran ve %50 O₂-N₂O karışımı ile sağlandı. Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Ortalama arteryal basınç 60+/-5 mmHg olacak şekilde birinci gruba sadece sevofluran inhalasyonu (2-3 lt/dk), ikinci gruba ek olarak remifentanil infüzyonu (0.5 µg/kg 60 saniye içinde bolus olarak uygulandıktan sonra 0.1-0.5 µg/kg/dk hızında infüzyon) ve üçüncü gruba ek olarak nitrogliserin infüzyonu (0.5-2 µg/kg/dk) uygulandı. Hastalara lokal anestetik ilaç uygulanmadı. Birinci grupta istenilen hipotansif hedeflere ulaşmak için sevofluran dozu artırıldı. İndüksiyondan 30 dakika sonra kontrollü hipotansif hedeflere ulaşan ve stabil seyreden hastaların intraoperatif EKG'leri çekildi (T2 zamanı). Tüm hastaların kalp atım hızları (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), Diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arter basınçları (OAB) indüksiyon öncesinden başlayarak ilk bir saat 10 dakikada bir, bir saatten sonra operasyon bitimine kadar 15 dakikada bir kaydedildi. Operasyon bitiminde ekstübasyondan 5 dakika sonra hastaların son EKG'leri çekildi (T3 zamanı). EKG'ler Philips Pagewriter (Pagewriter Trim II, Philips, Hollanda) cihazı kullanılarak 25 mm/sn hızda ve 10mm/mV genlikte yapıldı. EKG'ler dijital ortama aktarıldı ve ölçümler çalışmaya kör durumdaki 2 deneyimli kardiyolog tarafından manuel olarak %400 büyütmede yapıldı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü son noktaya kadar ki mesafe QT aralığı olarak milisaniye (msn) cinsinden ölçüldü. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. U dalgası olması durumunda T ve U dalgası arasındaki eğimin en alt noktasına göre değerlendirilme yapıldı. QT aralığı ölçümleri DII, V₅-V₆ derivasyonlarından yapıldı. Kalp hızına göre Bazzet formülü ($QT / \sqrt{R-R}$) ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı. Her derivasyonda ard arda gelen 3 atımın QT aralığının ortalaması o derivasyonun QTc aralığı olarak alındı. En az 8 derivasyonda QT

aralığı net hesaplanan EKG'lerde ölçümler gerçekleştirildi. Maksimum (QTmax) ve minimum QT (QTmin) değerleri arasındaki fark ile QTd, maksimum (QTmaxc) ve minimum (QTminc) düzeltilmiş QT arasındaki fark ile QTcd hesaplandı. V₅ derivasyonundan T dalgasının tepe noktası ile sonu arasındaki süre (Tp-e) hesaplandı. Tp-e ölçümleri kalp hızına göre düzeltildi. Tp-e değerinin QTc'ye oranı da hesaplandı.

Remifentanil infüzyonu KAH'ın kontrol değerlerinin %20 altına inmesi durumunda azaltılarak ya da %20 üstüne çıkması halinde arttırılarak 0.1–0.5 µg/kg/dk doz aralığında titre edilerek uygulandı.

Hipotansif dönemde, KAH 40 atım/dk'nın altına indiğinde ve/veya OAB 50 mmHg'nin altına düştüğünde çalışma ilaçlarının dozu azaltıldı. Buna rağmen bradikardisi devam eden hastalara 0.5 mg atropin, hipotansiyonu devam eden hastalara 5 mg efedrin IV bolus şeklinde uygulanması planlandı.

Operasyon esnasında taşikardi (KAH>100/dk) gelişmesi, istenilen hipotansif değerlere ulaşılamaması durumunda hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmada elde edilen veriler SPSS for Windows 22.0 istatistik programında analiz edildi. İncelenen değişkenler, normal dağılıma uygunluk açısından tüm hastalar için Kolmogorov-Smirnov Testi ile ayrı ayrı gruplar için ise Shapiro-Wilk Testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma, ortanca ± çeyrekler arası aralık ile sunulmuştur. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Önemlilik Testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun olduğu saptanan tekrarlayan ölçümlere ait değişkenlerin incelenmesinde Repeated Measures, normal dağılıma uygun olmadığı saptanan tekrarlayan ölçümlere ait değişkenlerin incelenmesinde Friedman Testi uygulanmıştır. Farkın kaynağını saptamak amacıyla ikili karşılaştırmalarda parametrik

testlerde T-Testi, nonparametrik testlerde ise Wilcoxon Signed Ranks Testi uygulanmıştır. İncelenen değişkenlere ait verinin gruplara göre karşılaştırılmasında parametrik testlerden Oneway ANOVA, nonparametrik testlerden de Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 65 hasta dâhil edildi. Grup 1’de 1 hasta da kontrollü hipotansiyon hedeflerine ulaşamaması, Grup 3’te de 1 hasta da intraoperatif taşikardi gelişmesi sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam da 63 hasta analiz edildi.

Hastaların 33’ü erkek (%52.4), 30’u kadındı (47.6). Grup 1’te 22 hasta, Grup 2’te 21 hasta, Grup 3’te 20 hasta bulunmaktaydı. Tüm hastaların demografik özellikleri, anestezi süreleri ve ilaç dozları ortalamaları Tablo 3’de verilmiştir. Toplam sevofluran kullanımı grup 1’de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Grup 1’de 51.5 ± 24.5 ml, grup 2’de 35.0 ± 20.7 ml ve grup 3’te 42.5 ± 19.7 ml sevofluran kullanımı olmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, VKİ (Vücut kitle indeksi) ve anestezi süreleri arasında fark izlenmedi.

Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm Hastalarda	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş (yıl)	31.6±8.2	28.0±8.2	34.0±15.5	29.5±12.0	0.116
Cinsiyet (erkek-kadın)	33-30 (52.4-47.6)	12-10 (%54.5-45.5)	12-9 (57.1-42.9)	9-11 (%45-55)	0.716
Boy (cm)	170.5±8.4	172.1±8.8	171.2±6.8	168.1±9.2	0.274
Ağırlık (kg)	71.9±14.9	71.3±14.4	74.6±15.9	69.8±14.7	0.573
VKİ	24.5±3.9	23.8±3.4	25.3±4.6	24.4±3.7	0.492
Anestezi Süresi (dakika)	103.3±31.1	105.0±45.0	100.0±62.5	92.5±56.2	0.769

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

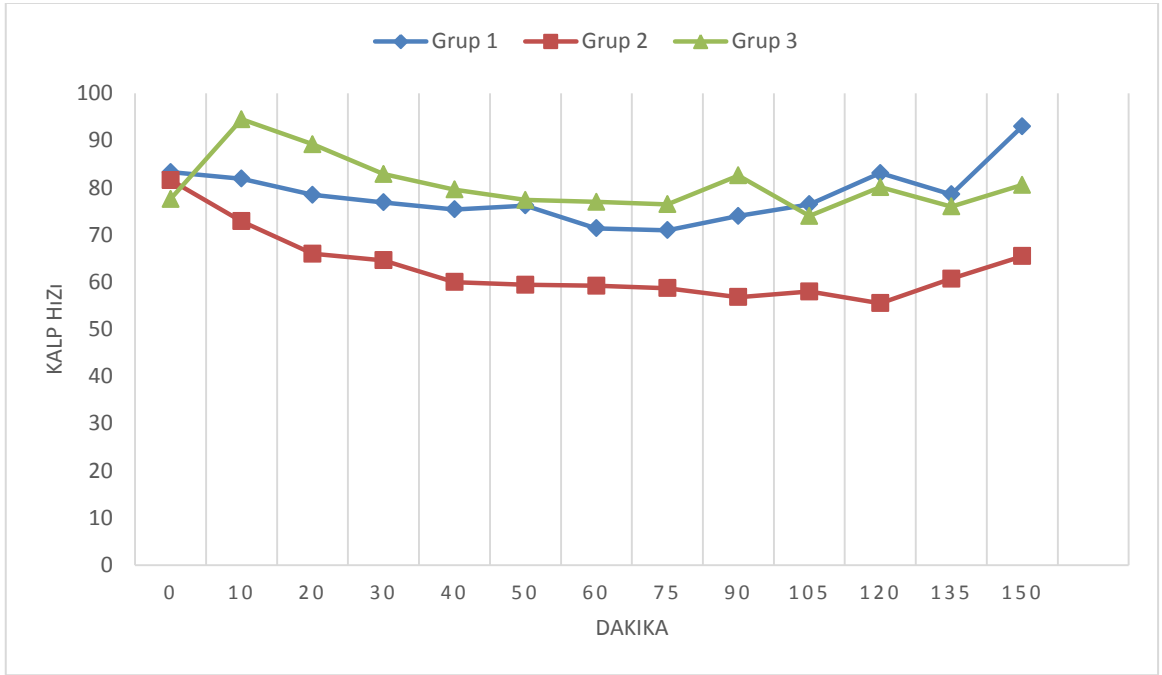
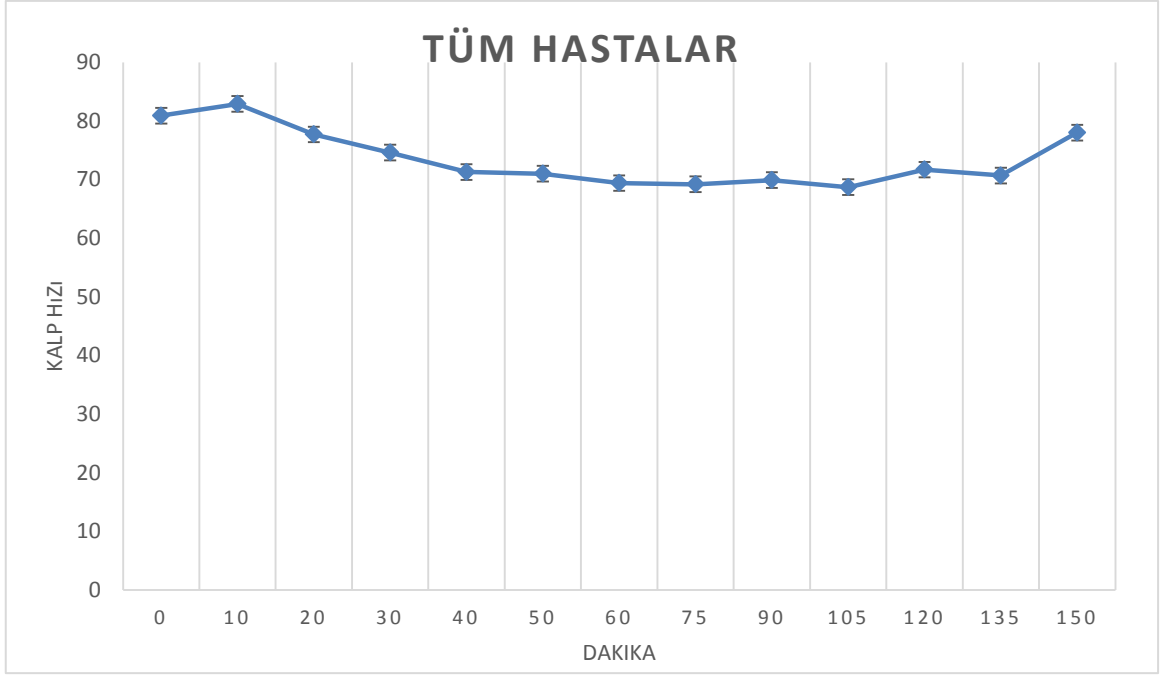
Gruplara bakıldığında grup 1’de tüm anestezi süresince kalp hızında anlamlı değişme olmazken, grup 2’de operasyon boyunca başlangıç KAH’a göre ve diğer

gruplara göre rölatif olarak bradikardik seyretmiştir (<0.001) (Tablo 4). Grup 3'te ise hastaların anestezi bitiminde ki EKG'lerinde kalp hızının yüksek olduğu görülmüştür (0.007) (Tablo 8). Tüm operasyon boyunca kalp hızlarının seyri şekil 8'de izlenmektedir. Gruplarda OAB değerleri anestezinin 10 ve 20. dakikalarında tedrici bir düşüş gösterip 30. dakikadan sonra kontrollü hipotansiyon hedeflerine ulaşmıştır (Tablo 5). Grupların OAB değerleri arasında 120. dakika ölçümleri dışında fark bulunmaması kontrollü hipotansiyonun 3 grupta da eş etkinlikle sağlandığını göstermektedir (Şekil 9).

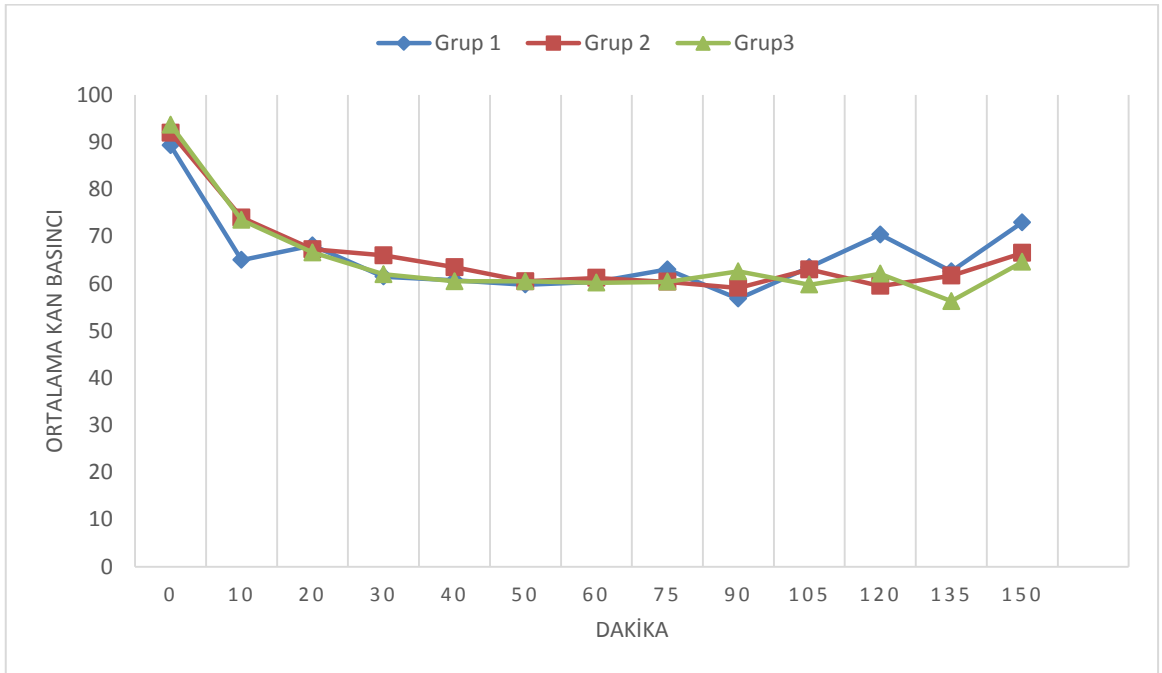
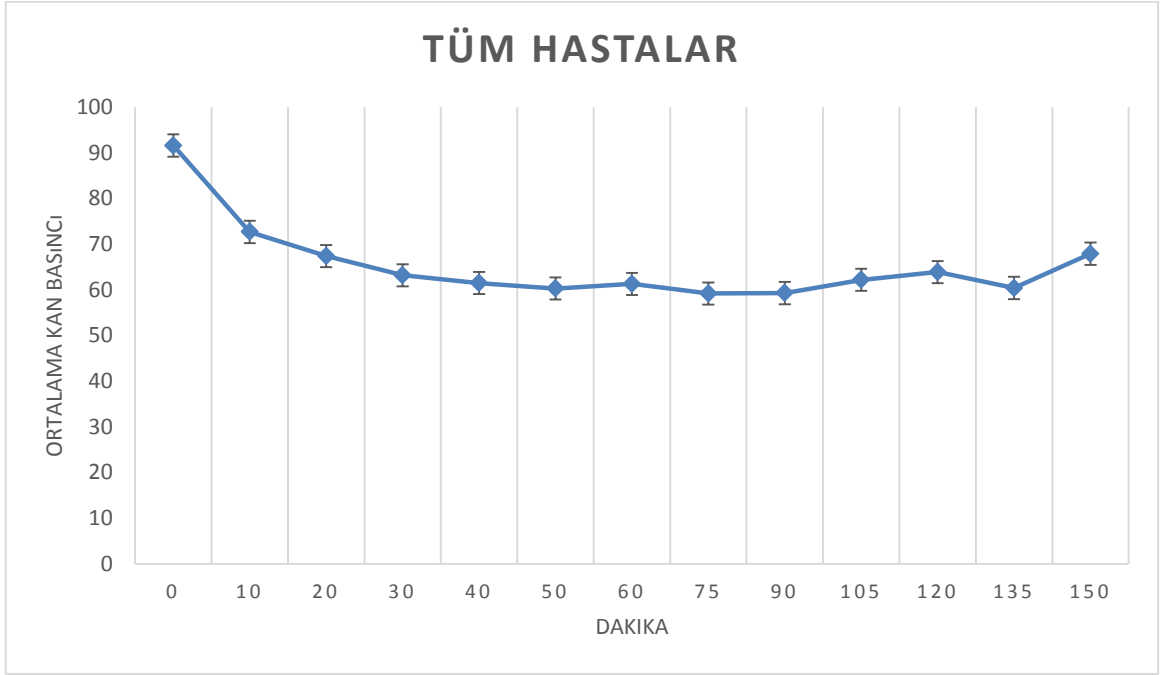
Tablo 4. Zaman Göre Gruplardaki Kalp Atım Hızları

	n	Tüm Hastalarda	Grup 1	Grup 2	Grup 3	<i>p (Gruplararası)</i>
	63	80.9±15.0	83.3±17.1	81.6±15.5	77.6±11.7	0.467
KAH 10	63	82.9±16.3	81.9±15.6	72.9±14.3	94.5±20.0	<0.001
KAH 20	63	77.7±16.9	78.5±13.5	66.0±11.8	89.2±17.2	<0.001
KAH 30	63	74.6±15.5	76.9±13.1	64.6±12.6	82.9±14.7	<0.001
KAH 40	63	71.3±14.0	75.4±12.5	60.0±8.1	79.6±13.6	<0.001
KAH 50	63	71.0±14.1	76.2±13.2	59.4±7.8	77.4±12.7	<0.001
KAH 60	61	69.4±14.0	71.4±11.7	59.2±8.0	77.0±15.0	<0.001
KAH 75	56	69.2±13.9	71.0±11.5	58.7±7.0	76.5±13.1	<0.001
KAH 90	42	69.9±15.5	74.0±9.0	56.8±7.1	82.6±17.4	0.01
KAH 105	31	68.7±14.5	76.5±16.9	58.0±5.9	74.0±12.3	0.01
KAH 120	21	71.7±18.1	83.1±18.6	55.5±5.0	80.1±13.1	0.001
KAH 135	14	70.7±11.0	78.6±11.3	60.7±3.3	76.0±8.5	0.045
KAH 150	10	78.0±18.3	93.0±25.0	65.5±6.7	80.6±13.2	0.115

KAH: Kalp atım hızı, Atım/dakika.



Şekil 8. Tüm Hastalar ve Grupların Zaman-Kalp Atım Hızları Grafikleri



Şekil 9. Tüm Hastalar ve Grupların Zaman-OAB Grafiği

Tablo 5. Zaman Göre Gruplardaki Ortalama Kan Basıncı

	n		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p (Gruplararası)
OAB0	63	91.6±12.4	89.3±10.6	92.0±13.5	93.7±13.2	0.519
OAB 10	63	72.7±13.1	65.0±11.5	74.0±12.5	73.5±24.0	0.787
OAB 20	63	67.4±11.6	68.1±15.5	67.3±9.0	66.6±9.5	0.921
OAB 30	63	63.2±7.1	61.5±6.1	66.0±7.9	62.0±6.5	0.176
OAB 40	63	61.5±5.6	60.7±5.8	63.5±6.2	60.5±4.9	0.122
OAB 50	63	60.3±4.6	59.8±4.8	60.5±5.4	60.5±4.1	0.548
OAB 60	61	61,3±5.5	60.4±5.6	61.2±4.5	60.2±4.3	0.948
OAB 75	56	59.2±5.5	63.0±7.6	60.4±5.6	60.4±4.5	0.551
OAB 90	42	59.3±4.7	56.8±6.0	59.1±3.7	62.6±1.6	0.546
OAB 105	31	62.2±4.9	63.5±2.4	63.0±6.2	59.8±5.2	0.150
OAB 120	21	63.9±8.5	70.4±11.2	59.5±4.3	62.1±4.2	0.029
OAB 135	14	60.4±4.5	62.6±3.2	61.7±3.3	56.3±5.5	0.326
OAB 150	10	67.9±9.5	73.0±13.0	66.5±8.8	64.6±7.6	0.58

OAB: Ortalama Arter Basıncı, mmHg.

Bütün hastaların QT, QTmax ve QTmin değerlerinin T2 ve T3 zamanlarında bazale göre arttığı görüldü (Tablo 6). En uzun QT, QTmax ve QTmin süreleri T2’de gerçekleşmiştir (<0.001). T2’de kalp hızının anlamlı olarak düşük olması bu sonuçların sebebi olabilir (<0.001). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde zamana göre Tp-e ‘de anlamlı değişiklik olmamıştır (p:0.376). Bu değerlerin kalp hızına göre düzeltilmesi yapıldığında da bazal değerine göre QTc, QTmaxc, QTminc’de anlamlı artış olduğu görülmüştür (p<0.001). Tp-ec ve Tp-e/QTc’de T2 EKG’lerinde anlamlı derece bir düşüş olmuş ve T3 zamanında bu değerler bazal değerlere yaklaşmıştır (p<0.001). Sadece QTcd’de zamana göre anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır (p:0.121) (Tablo 7).

Tablo 6. Tüm Hastaların Elektrokardiyografik Verileri

	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük-En büyük değer)	<i>p</i>
KAH1 (atım/dakika)	79.3±15.4	79 (45-128)	<0.001
KAH2 (atım/dakika)	70.7±13.4	67 (46-104)	
KAH3 (atım/dakika)	82.9±17.6	82 (48-119)	
QT1 (msn)	363.6±32.1	364 (292-428)	<0.001
QT2 (msn)	399.7±39.0	392 (316-488)	
QT3 (msn)	379.6±43.2	376 (292-504)	
QTmax1 (msn)	375.5±30.2	376 (300-444)	<0.001
QTmax2 (msn)	413.7±38.4	412 (332-516)	
QTmax3 (msn)	392.0±40.3	384 (328-504)	
QTmin1 (msn)	347±27,9	344 (272-408)	<0.001
QTmin2 (msn)	382.4±34.6	380 (300-460)	
QTmin3 (msn)	362.1±39.6	360 (292-476)	
Tp-e1 (msn)	82.4±14.1	80 (52-112)	0.376
Tp-e2 (msn)	79.4±17.6	76 (40-124)	
Tp-e3 (msn)	82.1±16.6	84 (40-124)	

KAH1: T1'deki kalp hızı, KAH2: T2'deki kalp hızı, KAH3: T3'deki kalp hızı vb. QTmax: Ölçülen maksimum QT mesafesi, QTmin: Ölçülen minimum QT mesafesi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 7. Tüm Hastaların Kalp Hızına Göre Düzeltilmiş Elektrokardiyografik Verileri

	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca (En küçük-En büyük değer)	<i>p</i>
QT1c (msn)	410.4±22.7	412 (367-440)	<0.001
QT2c (msn)	424.3±45.01	405 (368-512)	
QT3c (msn)	431.7±24.9	426 (391-465)	
QTmax1c (msn)	427.5±24.9	426.4 (362-486)	<0.001
QTmax2c (msn)	444.7±32.5	445 (387-536)	
QTmax3c (msn)	453.8±25.1	456 (383-520)	
QTmin1c (msn)	396.1±23.6	397 (337-453)	<0.001
QTmin2c (msn)	411.1±31.0	408 (349-494)	
QTmin3c (msn)	419.1±25.2	420 (361-490)	
QT1cd (msn)	31.4±10.9	30 (10-62)	0.121
QT2cd (msn)	33.5±7.9	33 (16-60)	
QT3cd (msn)	34.7±12.0	34 (10-67)	
Tp-ec1 (msn)	93.8±15.6	95.7 (62-132)	<0.001
Tp-ec2 (msn)	85.0±16.7	84.2 (50-135)	
Tp-ec3 (msn)	95.2±18.7	97.2 (51-134)	
Tp-e/QTc1 (msn)	0.226±0.034	0.228 (0.14-0.32)	<0.001
Tp-e/QTc2 (msn)	0.198±0.038	0.2 (0.11-0.29)	
Tp-e/QTc3 (msn)	0.216±0.04	0,22 (0,12-0,31)	

QT1c: T1'deki düzeltilmiş QT, QT2c: T2'deki düzeltilmiş QT, QT3c: T3'deki düzeltilmiş QT vb., QTmax: Ölçülen maksimum QT mesafesi, QTmin: Ölçülen minimum QT mesafesi, QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, Tp-ec: Düzeltilmiş Tp-e.

Ayrı ayrı gruplara bakıldığında T2 zamanında tüm gruplarda bazale göre QT, QTmax ve QTmin’de uzama olmuştur (<0.001) (Tablo 8). Grup 2’nin T2’de ki QT, QTmax ve QTmin değerleri diğer gruplara göre de uzundur (<0.001). Grup 3’te Tp-e değeri T2 ve T3 EKG’lerinde T1’e göre hafif düşüş eğilimi göstermiştir (p:0.038).

Tablo 8. Gruplara göre Elektrokardiyografik Veriler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	<i>p</i> (Grupiçi)	<i>p</i> (Gruplararası)
KAH1 (atım/dakika)	82.1±17.2	76.8±15.4	79.1±13.5	Gr1:0.185	0.539
KAH2 (atım/dakika)	76.0±18.0	58.0±11.0	77.5±25.7	Gr2:<0.001	<0.001
KAH3 (atım/dakika)	76.9±16.2	83.0±16.3	89.3±11.8	Gr3:0.007	0.072
QT1 (msn)	352.9±30.5	371.4±30.8	367.4±33.2	Gr1:<0.001	0.137
QT2 (msn)	391.8±39.1	422.1±40.5	385.0±26.7	Gr2:<0.001	0.004
QT3 (msn)	390.5±44.7	385.9±51.7	361.2±22.8	Gr3:0.001	0.062
QTmax1 (msn)	363.2±28.1	383.2±27.2	381.0±32.7	Gr1:<0.001	0.058
QTmax2 (msn)	403.2±36.5	439.0±37.9	398.8±27.6	Gr2:<0.001	0.001
QTmax3 (msn)	390.0±50.0	404.0±74.0	376.0±32.0	Gr3:<0.001	0.104
QTmin1 (msn)	342.0±23.0	348.0±46.0	348.0±38.0	Gr1:<0.001	0.251
QTmin2 (msn)	373.4±34.1	403.6±34.5	370.0±24.7	Gr2:<0.001	0.002
QTmin3 (msn)	369.2±38.8	369.7±50.3	346.4±20.2	Gr3:<0.001	0.097
Tp-e1 (msn)	84.0±27.0	84.0±18.0	76.0±19.0	Gr1:0.256	0.242
Tp-e2 (msn)	81.1±18.2	86.0±16.3	70.6±15.0	Gr2:0.963	0.014
Tp-e3 (msn)	86.0±15.1	85.5±14.2	74.2±18.3	Gr3:0.038	0.034

KAH1: T1’deki kalp atım hızı, KAH2: T2’deki kalp atım hızı, KAH3: T3’deki kalp atım hızı vb. QTmax: Ölçülen maksimum QT mesafesi, QTmin: Ölçülen minimum QT mesafesi, Gr: Grup. Grup 3’te Tp-e1 Tp-e2’den anlamlı olarak yüksektir (p=0.013).

Kalp hızına göre düzeltilmiş verilerden QTc, QTmaxc, QTminc, QTcd, Tp-ec ve Tp-e/QTc’ye bakıldığında hiçbir zaman periyodunda gruplar arası fark oluşmamıştır (Tablo 9). Grup 1’de QT1c, QTmaxc, QTminc ve QTcd’de T2’de oluşan ve T3’te de devam eden bir uzama görülmüştür (p:<0.001). Grup 1’de Tp-ec’de ise T2 EKG’sinde anlamlılığa ulaşmayan düşüş izlendi (p: 0.091). Tp-e/QTc oranında özellikle T2’de olmak üzere T3 zamanında da anlamlı azalma görüldü (p: 0.002).

Grup 2’de QTc, QTmaxc ve QTminc intervallerinde T3’de anlamlı uzama gelişti ($p<0.001$). Grup 2’de diğer gruplara göre farklı olarak T2 zamanında QTc’de istatistiksel olarak anlamsız çok az bir uzama görülmüştür (T1: 415.6 ± 25.1 , T2: 419.5 ± 33.7 , $p>0,05$). QTcd’de zamana göre uzama anlamsızdır ($p:0.709$). Tp-ec ve Tp-e/QTc oranı ise T2’de düşüş göstermiş T3’te de bazal değerlere geri dönmüştür (sırasıyla $p:0.009$, $p:0.018$).

Grup 3 grup 1 ile benzer şekilde QTc, QTmaxc ve QTminc’de de T2’dan itibaren uzama oluşmuştur (sırasıyla $p:0.003$, $p:0.002$, $p:0.001$). QTcd’de anlamlı değerlik gelişmemiştir. Tpe-c ve Tp-e/QT değerleri Grup 2’ye benzer şekilde T2 periyodunda düşmüş T3’te ise bazal değerlere geri dönmüştür (sırasıyla $p: 0.005$, $p<0.001$).

Hastaların perioperatif takibinde herhangi aritmik olay yaşanmamıştır. Grup 3’te ki bir hastada postoperatif baş ağrısı gelişmesi dışında başka yan etki gözlenmedi.

Tablo 9. Gruplara Göre Düzeltilmiş Elektrokardiyografik Veriler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P (Grupiçi)	P (Gruplararası)
QT1c (msn)	407.8±21.5	415.6±25.1	418.2±26.8	Gr1:<0.001	0.364
QT2c (msn)	432.7±36.9	419.5±33.7	436.5±25.3	Gr2:<0.001	0.219
QT3c (msn)	435.1±22.3	443.7±28.5	438.8±25.6	Gr3:0.003	0.548
QTmax1c (msn)	420.1±21.7	429.2±26.6	433.8±25.6	Gr1:<0.001	0.195
QTmax2c (msn)	445.6±36.6	436.5±31.1	452.2±28.4	Gr2:<0.001	0.303
QTmax3c (msn)	447.0±23.6	459.9±26.1	454.9±25.0	Gr3:0.002	0.241
QTmin1c (msn)	392.7±20.9	396.5±27.4	399.4±23.0	Gr1:0.011	0.669
QTmin2c (msn)	412.6±34.3	401.4±30.5	419.6±25.9	Gr2:<0.001	0.167
QTmin3c (msn)	412.0±25.6	424.8±25.9	420.8±23.3	Gr3:0.001	0.238
QT1cd (msn)	27.3±8.2	32.7±10.7	34.4±12.8	Gr1:0.012	0.089
QT2cd (msn)	32.9±6.4	35.0±8.9	32.6±8.5	Gr2:0.709	0.570
QT3cd (msn)	35.0±10.1	35.0±14.7	34.0±11.2	Gr3:0.769	0.953
Tp-ec1 (msn)	95.9±17.1	95.9±14.4	89.5±14.7	Gr1:0.091	0.330
Tp-ec2 (msn)	89.0±17.4	85.8±17.2	79.6±14.5	Gr2:0.009	0.180
Tp-ec3 (msn)	95.8±14.1	100.0±20.9	89.6±20.1	Gr3:0.005	0.208
Tp-e/QTc1 (msn)	0.235±0.040	0.230±0.028	0.213±0.030	Gr1:0.002	0.116
Tp-e/QTc2 (msn)	0.206±0.041	0.204±0.035	0.183±0.035	Gr2:0.018	0.093
Tp-e/QTc3 (msn)	0.220±0.028	0.225±0.045	0.204±0.045	Gr3:<0.001	0.247

QT1c: T1'deki düzeltilmiş QT, QT2c: T2'deki düzeltilmiş QT, QT3c: T3'deki düzeltilmiş QT vb., QTmax: Ölçülen maksimum QT mesafesi, QTmin: Ölçülen minimum QT mesafesi, QTcd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, Tp-ec: Düzeltilmiş Tp-e. Grup 1'de Tp-e/QTc1 ile Tp-e/QTc2 için p<0.001; Grup 2'de Tp-e/QTc1 ile Tp-e/QTc2 için p:0.006'dır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamız sevofluran anestezisi altında sevofluran doz artırımı, sevoflurana remifentanil veya nitrogliserin infüzyonu eklenmesi yöntemleri ile kontrollü hipotansiyon oluşturulan hastalarda anlamlı repolarizasyonun transmural dispersiyonu oluşmadığını göstermektedir.

Hipotansif anestezide amaç; daha iyi bir cerrahi görüş sağlamak, operasyon süresini kısaltmak, dokulara olan travmayı azaltmak ve kan kaybını en aza indirerek transfüzyon reaksiyonlarını önlemektir. Bu uygulamayla kan kaybındaki azalmanın %50'ye kadar düşebildiği kabul edilmektedir [338, 339]. Kontrollü hipotansiyon oluşturmak için anestezi ajanları sıklıkla opioidler veya hipotansif ajanlar ile kombine edilerek kullanılmaktadır [8]. Anestezi ajanlarının torsadojenik etkileri iyi araştırılmış bir konu olsa da kontrollü hipotansiyon esnasında kullanılan kombinasyonların aritmojenik güvenilirliği hakkında yeterli bilgi yoktur.

Sevofluranın aritmojenik potansiyelinin değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. İnhalasyon anesteziikleri genel olarak IKr blokajı üzerinden QTc'yi uzatırlar [352]. Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sevofluranın QTc'de sağlıklı bireylerde %13'e kadar artış yapabildiği ve bu etkinin doz bağımlı olduğu görüldü [306]. Bu sebeple araştırmacılar uzun QT'li, hipokalemili veya QT'de uzama yaptığı bilinen ilaçlarla birlikte sevofluran kullanımına dikkat çekmişlerdir. Sevofluran anestezisi özellikle beraberinde ki QT uzatıcı etmenlerle birlikte birçok TdP vaka bildirimine konu olmuştur [353-355]. Whyte ve arkadaşları premedike edilmemiş, induksiyon ve idamesi sevofluran ile sağlanmış çocuklarda doz bağımlı olarak QTc'de 28-55 msn uzama saptanmıştır fakat RTD etkilenmemiştir [309]. Tp-e'yi etkilemediğini gösterir başka çalışmalarda bulunmaktadır [310, 356]. Genel olarak sevofluranın

indüksiyonda ve idamede kullanılan çalışmalar değerlendirildiğinde QT ve QTc'de anlamlı uzama yapabildiği ama QTd'yi etkilemediği söylenebilir [311-314]. Dahası QTd ve QTcd'de azalma eğilimi oluşturduğuna dair bilgi mevcuttur [315]. Çalışmamızda tüm hasta grupları hep beraber ve ayrı ayrı değerlendirildiğinde QTc'de uzama olduğu görülmektedir. Literatürler ışığında sevofluranın aksiyon potansiyeli süresinde ve repolarizasyonda uzamaya yol açarak QTc'de uzamaya sebep olduğu bilinse de RTD'yi etkilemediğinin gösterilmesi torsadojenik açıdan güvenilir olduğunu düşündürmektedir [352].

Çalışmamızda tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde kontrollü hipotansiyonun QTcd'yi artırmadığı hatta Tp-ec ve Tp-e/QTc'de olumlu değişikliklere neden olduğu görüldü. Torsade oluşumunda asıl mekanizmanın RTD olduğu bilindiğinden RTD'yi etkilememesi nedeniyle sevofluran anestezisi altında oluşturulan kontrollü hipotansiyonun anlamlı olarak torsadojenik olmadığı söylenebilir. Rölatif olarak daha yüksek dozların kullanıldığı Grup 1 hastalarında QTcd'de artış yapabileceği görülmüş olsa da bu grupta dahi Tp-ec'de uzamaya yol açmaması, hatta Tp-e/QTc oranında anlamlı düşüş olduğunun gösterilmesi sevofluranın kontrollü hipotansiyon için aritmojenik risklerinin az olduğunu göstermektedir.

Remifentanil torsadojenik potansiyelin değerlendirildiği çalışmalarda güvenilirliği ile ön plana çıkmıştır. Çalışmamızda Grup 2'deki hastaların T2 EKG'lerinde diğer gruplardan farklı olarak QTc'de anlamsız hafif artış olmuştur. Remifentanil infüzyonunun fentanil bolusu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada trakeal entübasyona sekonder gelişen QT uzaması üzerine her iki metodun da olumlu etkisi olduğu gösterilmiş [327]. Bu çalışmada remifentanilin 0,25 µg/kg/dk infüzyonu indüksiyonda QTd ve QTcd'de anlamlı azalma sağlamıştır ve entübasyon sonrası QT

uzamasının da önüne geçmiştir. Sevofluran indüksiyonu sağlanan hastalarda da remifentanil tedavisinin laringoskopi ve trakeal entübasyon sonrası QTc uzamasını önlediği görülmüştür [313]. Remifentanilin QTc uzamasını engellemesinin çeşitli mekanizmaları olabilir. Bir yandan sevofluranla birlikte opioidlerin sinerjistik etkiyle ağrı duyarlılığını artırması sempatik stimülasyonu azaltırken, öte taraftan santral vagal nükleus stimülasyonu ile parasempatik tonusu artırması öne sürülebilecek mekanizmalardır [357]. Son mekanizma remifentanil ile görülen bradikardi etkisini de açıklamaktadır. Operasyon sonunda remifentanilin eliminasyonu ile QTc'de uzama gerçekleşse de çalışmamız bulgularına göre RTD parametrelerindeki olumlu etkisi ile aritmojenik açıdan önemli derecede güvenilirdir. Bu bulgular önceki çalışmalardaki verilerle de birleştirildiğinde torsadojenik açıdan yüksek riskli hastalarda remifentanil ön plana alınabilir.

Nitrogliserin çok kısa yarı ömrü, akut miyokard enfarktüsü dâhil olmak üzere kardiyak acillerde bile aritmojenik açıdan güvenle kullanılan bir moleküldür [358, 359]. Levites ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iskemik miyokardiyumda elektriksel stabiliteyi non iskemik ve iskemik dokular arasındaki refraktör periyod heterojenitesini azaltarak sağladığı gösterildi [359]. Her ne kadar repolarizasyon üzerine etkilerinin araştırıldığı bildiğimiz spesifik bir çalışma olmasa da antiaritmik etkilerinin olduğu gösterilmiştir [360]. Çalışmamız bulgularına göre de nitrogliserinin, sevofluran doz artırımını yerine hipotansiyon derinliğinin artırılmasında yüksek riskli vakalarda tercih nedeni olabileceği söylenebilir. Nitrogliserin grubunda her ne kadar QTc'de uzama gelişse de QTcd'yi artırmaması, Tp-ec ve Tp-e/QTc'de olumlu etkileriyle torsadojenik açıdan güvenilir bir profil çizmiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Kalp hızının çok yüksek ve çok düşük olduğu durumlarda Bazett ile uygunsuz düzeltmeler oluşsa da diğer formüllerin anlamlı bir avantajı bulunmamaktadır [361]. Ayrıca bazalinde uzun QT'li hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi sayılabilecek diğer bir kısıtlılıktır. Bu bulguların torsadojenik açıdan riskli gruplarında dâhil edildiği ve primer son noktasının aritmi olduğu daha büyük bir popülasyonda test edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak kontrollü hipotansiyon sağlanması için yüksek MAK sevofluran kullanımı ve sevofluranın remifentanil veya nitrogliserin ile kombinasyonunun RTD üzerine negatif etkileri olmadığı görülmüştür. Sevofluran doz artırımının QTcd'de uzamaya sebep olması aritmojenik potansiyel oluşturabilir. Bununla birlikte nitrogliserin infüzyonu ve yüksek MAK sevofluran kullanımı esnasında görülen QTc'deki ciddi uzamanın remifentanil infüzyonu ile görülmemesi nedeniyle remifentanil torsadojenik açıdan yüksek riskli vakalarda tercih sebebi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Wisely, N.A. and E.A. Shipton, *Long QT syndrome and anaesthesia*. Eur J Anaesthesiol, 2002. **19** (12): p. 853-9.
2. Shah, R.R., *Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes?* J Electrocardiol, 2005. **38** (1): p. 10-8.
3. Wilton, N.C. and C.B. Hantler, *Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane*. Anesth Analg, 1987. **66** (4): p. 357-60.
4. Antzelevitch, C., *Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes*. Heart Rhythm, 2005. **2** (2 Suppl): p. S9-15.
5. Yan, G.X., et al., *Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: cellular basis and clinical significance*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42** (3): p. 401-9.
6. Yan, G.X. and C. Antzelevitch, *Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome*. Circulation, 1998. **98** (18): p. 1928-36.
7. Antzelevitch, C., et al., *The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart*. J Cardiovasc Electrophysiol, 1999. **10** (8): p. 1124-52.
8. Degoute, C.S., *Controlled hypotension: a guide to drug choice*. Drugs, 2007. **67** (7): p. 1053-76.
9. Oji, M., et al., *Differential effects of propofol and sevoflurane on QT interval during anesthetic induction*. J Clin Monit Comput, 2013. **27** (3): p. 243-8.
10. Karagoz, A.H., et al., *The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22** (3): p. 171-4.
11. Yildirim, H., et al., *The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG*. Eur J Anaesthesiol, 2004. **21** (7): p. 566-70.

12. Abe, K., K. Takada, and I. Yoshiya, *Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia*. *Anesth Analg*, 1998. **86** (4): p. 701-2.
13. Kim, E.S. and H.W. Chang, *The effects of a single bolus of remifentanyl on corrected QT interval change during sevoflurane induction*. *Yonsei Med J*, 2011. **52** (2): p. 333-8.
14. Viskin, S., *Long QT syndromes and torsade de pointes*. *Lancet*, 1999. **354** (9190): p. 1625-33.
15. Ornek, E., et al., *The effects of volatile induction and maintenance of anesthesia and selective spinal anesthesia on QT interval, QT dispersion, and arrhythmia incidence*. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010. **65** (8): p. 763-7.
16. Ugur, B., et al., *Effects of sevoflurane on QT dispersion and heart rate variability*. *Adv Ther*, 2006. **23** (3): p. 439-45.
17. Scuderi, P.E., *Sevoflurane and QTc Prolongation: An Interesting Observation, or a Clinically Significant Finding?* *Anesthesiology*, 2010. **113** (4): p. 772-5.
18. Ugur, B., et al., *Effects of intravenous lidocaine on QTd and HRV changes due to tracheal intubation during sevoflurane induction*. *Int Heart J*, 2006. **47** (4): p. 597-606.
19. Funck-Brentano, C. and P. Jaillon, *Rate-corrected QT interval: techniques and limitations*. *Am J Cardiol*, 1993. **72** (6): p. 17B-22B.
20. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit AB. *Uzun QT sendromu, Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 43-48.*
21. Sonel A. *Kardiyoloji.4. baskı. Ankara: Semih Ofset Ltd. Sti. 2003: 131-183.*
22. Silay E. *Desfluran ve Sevofluranın QT intervali ve QT dispersiyonu üzerine etkilerinin karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). Yüzyüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, 2004.*
23. Çelik SK, Sagcan A, Çevik A, Sen M, Büket S, Yüksel M: *Koroner Bypass Uygulanan Diyabetik Hastalarda Kalbin Erken Dönem Elektriksel Stabilitesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003; 11: 169-173.*

24. Booker, P.D., S.D. Whyte, and E.J. Ladusans, *Long QT syndrome and anaesthesia*. Br J Anaesth, 2003. **90** (3): p. 349-66.
25. Calverley, R.K., et al., *Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man*. Anesth Analg, 1978. **57** (6): p. 619-28.
26. Stevens, W.C., et al., *The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension*. Anesthesiology, 1971. **35** (1): p. 8-16.
27. Van Trigt, P., et al., *The mechanism of halothane-induced myocardial depression. Altered diastolic mechanics versus impaired contractility*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **85** (6): p. 832-8.
28. Pagel, P.S., et al., *Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog*. Anesthesiology, 1991. **74** (3): p. 539-51.
29. Horan, B.F., et al., *Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolaemia in the dog, and their modification by propranolol*. Br J Anaesth, 1977. **49** (12): p. 1179-87.
30. Merin, R.G., *Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane?* Anesthesiology, 1981. **55** (4): p. 398-408.
31. Graves, C.L., R.W. McDermott, and A. Bidwai, *Cardiovascular effects of isoflurane in surgical patients*. Anesthesiology, 1974. **41** (5): p. 486-9.
32. Tarnow, J., et al., *Haemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane (forane) anaesthesia in geriatric patients*. Br J Anaesth, 1976. **48** (7): p. 669-75.
33. Hysing, E.S., et al., *Cardiovascular effects of acute changes in extracellular ionized calcium concentration induced by citrate and CaCl₂ infusions in chronically instrumented dogs, conscious and during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia*. Anesthesiology, 1990. **72** (1): p. 100-4.

34. Makela, V.H. and P.A. Kapur, *Amrinone and verapamil-propranolol induced cardiac depression during isoflurane anesthesia in dogs*. *Anesthesiology*, 1987. **66** (6): p. 792-7.
35. Merin, R.G., et al., *Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. IV. Chronically administered oral verapamil and halothane, enflurane, and isoflurane*. *Anesthesiology*, 1987. **66** (2): p. 140-6.
36. Pagel, P.S., D.A. Hettrick, and D.C. Warltier, *Left ventricular mechanical consequences of dihydropyridine calcium channel modulation in conscious and anesthetized chronically instrumented dogs*. *Anesthesiology*, 1994. **81** (1): p. 190-208.
37. Denlinger, J.K., et al., *Cardiovascular responses to calcium administered intravenously to man during halothane anesthesia*. *Anesthesiology*, 1975. **42** (4): p. 390-7.
38. Price, H.L., *Calcium reverses myocardial depression caused by halothane: site of action*. *Anesthesiology*, 1974. **41** (6): p. 576-9.
39. Pagel, P.S., et al., *Reversal of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility by extracellular calcium also enhances left ventricular diastolic function*. *Anesthesiology*, 1993. **78** (1): p. 141-54.
40. Makela, V.H. and P.A. Kapur, *Amrinone blunts cardiac depression caused by enflurane or isoflurane anesthesia in the dog*. *Anesth Analg*, 1987. **66** (3): p. 215-21.
41. Pagel, P.S., D.A. Hettrick, and D.C. Warltier, *Amrinone enhances myocardial contractility and improves left ventricular diastolic function in conscious and anesthetized chronically instrumented dogs*. *Anesthesiology*, 1993. **79** (4): p. 753-65.
42. Pagel, P.S., et al., *Levosimendan (OR-1259), a myofilament calcium sensitizer, enhances myocardial contractility but does not alter isovolumic relaxation in conscious and anesthetized dogs*. *Anesthesiology*, 1994. **81** (4): p. 974-87.
43. Eger, E.I., 2nd, *New inhaled anesthetics*. *Anesthesiology*, 1994. **80** (4): p. 906-22.

44. Kikura, M. and K. Ikeda, *Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography.* *Anesthesiology*, 1993. **79** (2): p. 235-43.
45. Lowenstein, E., et al., *Regional ischemic ventricular dysfunction in myocardium supplied by a narrowed coronary artery with increasing halothane concentration in the dog.* *Anesthesiology*, 1981. **55** (4): p. 349-59.
46. Kissin, I., C.T. Thomson, and L.R. Smith, *Effect of halothane on contractile function of ischemic myocardium.* *J Cardiovasc Pharmacol*, 1983. **5** (3): p. 438-42.
47. Prys-Roberts, C., et al., *Interaction of anesthesia, beta-receptor blockade, and blood loss in dogs with induced myocardial infarction.* *Anesthesiology*, 1976. **45** (3): p. 326-9.
48. Davis, R.F., et al., *The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion.* *Anesthesiology*, 1983. **59** (5): p. 402-11.
49. Kersten, J.R., et al., *Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K (ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase.* *Anesthesiology*, 1997. **87** (2): p. 361-70.
50. van Ackern, K., et al., *Effects of enflurane on myocardial ischaemia in the dog.* *Br J Anaesth*, 1985. **57** (5): p. 497-504.
51. Lochner, A., et al., *Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion.* *Anesth Analg*, 1994. **79** (2): p. 226-33.
52. Kanaya, N. and S. Fujita, *The effects of isoflurane on regional myocardial contractility and metabolism in "stunned" myocardium in acutely instrumented dogs.* *Anesth Analg*, 1994. **79** (3): p. 447-54.
53. Warltier, D.C., et al., *Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane.* *Anesthesiology*, 1988. **69** (4): p. 552-65.

54. Pagel, P.S., et al., *Desflurane and isoflurane exert modest beneficial actions on left ventricular diastolic function during myocardial ischemia in dogs.* Anesthesiology, 1995. **83** (5): p. 1021-35.
55. Reiz, S., et al., *Effects of halothane on coronary haemodynamics and myocardial metabolism in patients with ischaemic heart disease and heart failure.* Acta Anaesthesiol Scand, 1982. **26** (2): p. 133-8.
56. Reiz, S., et al., *Isoflurane--a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease.* Anesthesiology, 1983. **59** (2): p. 91-7.
57. Reiz, S. and M. Ostman, *Regional coronary hemodynamics during isoflurane-nitrous oxide anesthesia in patients with ischemic heart disease.* Anesth Analg, 1985. **64** (6): p. 570-6.
58. Glancy, J.M., et al., *Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction.* Br Heart J, 1995. **74** (6): p. 676-9.
59. Bosnjak, Z.J., et al., *Differential effects of halothane, enflurane, and isoflurane on Ca²⁺ transients and papillary muscle tension in guinea pigs.* Anesthesiology, 1992. **76** (1): p. 123-31.
60. Eskinder, H., et al., *The effects of volatile anesthetics on L- and T-type calcium channel currents in canine cardiac Purkinje cells.* Anesthesiology, 1991. **74** (5): p. 919-26.
61. Lynch, C., 3rd, *Effects of halothane and isoflurane on isolated human ventricular myocardium.* Anesthesiology, 1988. **68** (3): p. 429-32.
62. Hatakeyama, N., Y. Momose, and Y. Ito, *Effects of sevoflurane on contractile responses and electrophysiologic properties in canine single cardiac myocytes.* Anesthesiology, 1995. **82** (2): p. 559-65.
63. Bosnjak, Z.J. and J.P. Kampine, *Effects of halothane on transmembrane potentials, Ca²⁺ transients, and papillary muscle tension in the cat.* Am J Physiol, 1986. **251** (2 Pt 2): p. H374-81.

64. Wheeler, D.M., et al., *Volatile anesthetic effects on sarcoplasmic reticulum Ca content and sarcolemmal Ca flux in isolated rat cardiac cell suspensions*. *Anesthesiology*, 1994. **80** (2): p. 372-82.
65. Wilde, D.W., et al., *Effects of isoflurane and enflurane on intracellular Ca²⁺ mobilization in isolated cardiac myocytes*. *Anesthesiology*, 1993. **79** (1): p. 73-82.
66. Luk, H.N., et al., *Differential inotropic effects of halothane and isoflurane in dog ventricular tissues*. *Eur J Pharmacol*, 1987. **136** (3): p. 409-13.
67. Katsuoka, M. and S.T. Ohnishi, *Inhalation anaesthetics decrease calcium content of cardiac sarcoplasmic reticulum*. *Br J Anaesth*, 1989. **62** (6): p. 669-73.
68. Komai, H. and B.F. Rusy, *Direct effect of halothane and isoflurane on the function of the sarcoplasmic reticulum in intact rabbit atria*. *Anesthesiology*, 1990. **72** (4): p. 694-8.
69. Lynch, C., 3rd, S. Vogel, and N. Sperelakis, *Halothane depression of myocardial slow action potentials*. *Anesthesiology*, 1981. **55** (4): p. 360-8.
70. Wheeler, D.M., R.T. Rice, and E.G. Lakatta, *The action of halothane on spontaneous contractile waves and stimulated contractions in isolated rat and dog heart cells*. *Anesthesiology*, 1990. **72** (5): p. 911-20.
71. Casella, E.S., et al., *The effect of volatile anesthetics on the pH dependence of calcium uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum*. *Anesthesiology*, 1987. **67** (3): p. 386-90.
72. Frazer, M.J. and C. Lynch, 3rd, *Halothane and isoflurane effects on Ca²⁺ fluxes of isolated myocardial sarcoplasmic reticulum*. *Anesthesiology*, 1992. **77** (2): p. 316-23.
73. Harkin, C.P., et al., *Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane*. *Anesthesiology*, 1994. **81** (1): p. 156-67.
74. Doyle, R.L., et al., *Effects of halothane on left ventricular relaxation and early diastolic coronary blood flow in the dog*. *Anesthesiology*, 1989. **70** (4): p. 660-6.
75. Humphrey, L.S., et al., *Volatile anesthetic effects on left ventricular relaxation in swine*. *Anesthesiology*, 1990. **73** (4): p. 731-8.

76. Pagel, P.S., et al., *Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane, isoflurane, and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade.* Anesthesiology, 1991. **74** (6): p. 1103-14.
77. Bosnjak, Z.J. and J.P. Kampine, *Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node.* Anesthesiology, 1983. **58** (4): p. 314-21.
78. Bristow, J.D., et al., *Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man.* Anesthesiology, 1969. **31** (5): p. 422-8.
79. Kotrly, K.J., et al., *Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans.* Anesthesiology, 1984. **60** (3): p. 173-9.
80. Eger, E.I., 2nd, et al., *Cardiovascular effects of halothane in man.* Anesthesiology, 1970. **32** (5): p. 396-409.
81. Bagshaw, R.J. and R.H. Cox, *Baroreceptor control of systemic haemodynamic at incremental halothane levels in the dog.* Acta Anaesthesiol Scand, 1981. **25** (5): p. 416-20.
82. Duke, P.C., D. Fownes, and J.G. Wade, *Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man.* Anesthesiology, 1977. **46** (3): p. 184-7.
83. Ebert, T.J., et al., *Halothane anesthesia attenuates cardiopulmonary baroreflex control of peripheral resistance in humans.* Anesthesiology, 1985. **63** (6): p. 668-74.
84. Calverley, R.K., et al., *Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man.* Anesth Analg, 1978. **57** (6): p. 610-8.
85. Weiskopf, R.B., et al., *Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers.* Anesth Analg, 1991. **73** (2): p. 143-56.
86. Cahalan, M.K., et al., *Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers.* Anesth Analg, 1991. **73** (2): p. 157-64.
87. Weiskopf, R.B., et al., *Cardiovascular actions of desflurane with and without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans.* Anesth Analg, 1991. **73** (2): p. 165-74.

88. Murat, I., G. Lapeyre, and C. Saint-Maurice, *Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates*. *Anesthesiology*, 1989. **70** (3): p. 395-400.
89. Cahalan, M.K., et al., *Narcotics decrease heart rate during inhalational anesthesia*. *Anesth Analg*, 1987. **66** (2): p. 166-70.
90. Mallow, J.E., et al., *Hemodynamic effects of isoflurane and halothane in patients with coronary artery disease*. *Anesth Analg*, 1976. **55** (1): p. 135-8.
91. Holaday, D.A. and F.R. Smith, *Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers*. *Anesthesiology*, 1981. **54** (2): p. 100-6.
92. Kasuda, H., S. Akazawa, and R. Shimizu, *The echocardiographic assessment of left ventricular performance during sevoflurane and halothane anesthesia*. *J Anesth*, 1990. **4** (4): p. 295-302.
93. Ebert, T.J., C.P. Harkin, and M. Muzi, *Cardiovascular responses to sevoflurane: a review*. *Anesth Analg*, 1995. **81** (6 Suppl): p. S11-22.
94. Frink, E.J., Jr., et al., *Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients*. *Anesth Analg*, 1992. **74** (2): p. 241-5.
95. Ebert, T.J., M. Muzi, and C.W. Lopatka, *Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane*. *Anesthesiology*, 1995. **83** (1): p. 88-95.
96. Hettrick, D.A., P.S. Pagel, and D.C. Warltier, *Differential effects of isoflurane and halothane on aortic input impedance quantified using a three-element Windkessel model*. *Anesthesiology*, 1995. **83** (2): p. 361-73.
97. Lowe, D., et al., *Influence of volatile anesthetics on left ventricular afterload in vivo. Differences between desflurane and sevoflurane*. *Anesthesiology*, 1996. **85** (1): p. 112-20.
98. Eger, E.I., 2nd, *The pharmacology of isoflurane*. *Br J Anaesth*, 1984. **56 Suppl 1**: p. 71S-99S.

99. Ebert, T.J. and M. Muzi, *Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane*. *Anesthesiology*, 1993. **79** (3): p. 444-53.
100. Bahlman, S.H., et al., *The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation*. *Anesthesiology*, 1972. **36** (5): p. 494-502.
101. Atlee, J.L., 3rd, S.W. Brownlee, and R.E. Burstrom, *Conscious-state comparisons of the effects of inhalation anesthetics on specialized atrioventricular conduction times in dogs*. *Anesthesiology*, 1986. **64** (6): p. 703-10.
102. Savelieva, I., et al., *Relation of ventricular repolarization to cardiac cycle length in normal subjects, hypertrophic cardiomyopathy, and patients with myocardial infarction*. *Clin Cardiol*, 1999. **22** (10): p. 649-54.
103. Turner, L.A., Z.J. Bosnjak, and J.P. Kampine, *Actions of halothane on the electrical activity of Purkinje fibers derived from normal and infarcted canine hearts*. *Anesthesiology*, 1987. **67** (5): p. 619-29.
104. Atlee, J.L., 3rd and B.F. Rusy, *Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs*. *Anesthesiology*, 1977. **47** (6): p. 498-503.
105. Hauswirth, O., *Effects of halothane on single atrial, ventricular, and Purkinje fibers*. *Circ Res*, 1969. **24** (5): p. 745-50.
106. Atlee, J.L., 3rd, et al., *Supraventricular excitability in dogs during anesthesia with halothane and enflurane*. *Anesthesiology*, 1978. **49** (6): p. 407-13.
107. Atlee, J.L., 3rd and T.S. Yeager, *Electrophysiologic assessment of the effects of enflurane, halothane, and isoflurane on properties affecting supraventricular re-entry in chronically instrumented dogs*. *Anesthesiology*, 1989. **71** (6): p. 941-52.
108. Jang, T.L., B.A. MacLeod, and M.J. Walker, *Effects of halogenated hydrocarbon anesthetics on responses to ligation of a coronary artery in chronically prepared rats*. *Anesthesiology*, 1983. **59** (4): p. 309-15.

109. MacLeod, B.A., P. Augereau, and M.J. Walker, *Effects of halothane anesthesia compared with fentanyl anesthesia and no anesthesia during coronary ligation in rats*. *Anesthesiology*, 1983. **58** (1): p. 44-52.
110. Kroll, D.A. and P.R. Knight, *Antifibrillatory effects of volatile anesthetics in acute occlusion/reperfusion arrhythmias*. *Anesthesiology*, 1984. **61** (6): p. 657-61.
111. Morrow, D.H. and N.T. Townley, *Anesthesia and Digitalis Toxicity: An Experimental Study*. *Anesth Analg*, 1964. **43**: p. 510-9.
112. Turner, L.A., et al., *Actions of halothane and isoflurane on Purkinje fibers in the infarcted canine heart: conduction, regional refractoriness, and reentry*. *Anesth Analg*, 1993. **76** (4): p. 718-25.
113. Turner, L.A., et al., *Actions of volatile anesthetics on ischemic and nonischemic Purkinje fibers in the canine heart: regional action potential characteristics*. *Anesth Analg*, 1993. **76** (4): p. 726-33.
114. Schmeling, W.T., et al., *Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans*. *Anesth Analg*, 1991. **72** (2): p. 137-44.
115. Hanich, R.F., et al., *Autonomic modulation of ventricular arrhythmia in cesium chloride-induced long QT syndrome*. *Circulation*, 1988. **77** (5): p. 1149-61.
116. Atlee, J.L., 3rd and C.E. Malkinson, *Potentiation by thiopental of halothane--epinephrine-induced arrhythmias in dogs*. *Anesthesiology*, 1982. **57** (4): p. 285-8.
117. Joas, T.A. and W.C. Stevens, *Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during Forane, halothane, and fluroxene anesthesia in dogs*. *Anesthesiology*, 1971. **35** (1): p. 48-53.
118. Sumikawa, K., N. Ishizaka, and M. Suzaki, *Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog*. *Anesthesiology*, 1983. **58** (4): p. 322-5.
119. Maccannell, K.L. and P.E. Dresel, *Potentiation by Thiopental of Cyclopropane-Adrenaline Cardiac Arrhythmias*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1964. **42**: p. 627-39.

120. Turner, L.A., et al., *A comparison of the effects of halothane and tetrodotoxin on the regional repolarization characteristics of canine Purkinje fibers.* Anesthesiology, 1990. **73** (6): p. 1158-68.
121. Turner, L.A., et al., *A subtype of alpha 1 adrenoceptor mediates depression of conduction in Purkinje fibers exposed to halothane.* Anesthesiology, 1995. **82** (6): p. 1438-46.
122. Vodanovic, S., et al., *Actions of phenylephrine, isoproterenol, and epinephrine with halothane on endocardial conduction and activation in canine left ventricular papillary muscles.* Anesthesiology, 1997. **87** (1): p. 117-26.
123. Hayashi, Y., et al., *Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs.* Anesthesiology, 1988. **69** (1): p. 145-7.
124. Weiskopf, R.B., et al., *Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine.* Anesthesiology, 1989. **70** (2): p. 293-8.
125. Moore, M.A., et al., *Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans.* Anesthesiology, 1993. **79** (5): p. 943-7.
126. Patel, S.S. and K.L. Goa, *Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia.* Drugs, 1996. **51** (4): p. 658-700.
127. Woehlck, H.J., et al., *Anesthetics and automaticity of dominant and latent pacemakers in chronically instrumented dogs. I. Methodology, conscious state, and halothane anesthesia: comparison with and without muscarinic blockade during exposure to epinephrine.* Anesthesiology, 1993. **79** (6): p. 1304-15.
128. Vicenzi, M.N., et al., *Anesthetics and automaticity of dominant and latent pacemakers in chronically instrumented dogs. II. Effects of enflurane and isoflurane during exposure to epinephrine with and without muscarinic blockade.* Anesthesiology, 1993. **79** (6): p. 1316-23.

129. Vicenzi, M.N., et al., *Anesthetics and automaticity of dominant and latent atrial pacemakers in chronically instrumented dogs. III. Automaticity after sinoatrial node excision.* Anesthesiology, 1995. **82** (2): p. 469-78.
130. Woehlck, H.J., et al., *Anesthetics and automaticity of dominant and latent pacemakers in chronically instrumented dogs. IV. Dysrhythmias after sinoatrial node excision.* Anesthesiology, 1995. **82** (6): p. 1447-55.
131. Blaise, G., et al., *Isoflurane causes endothelium-dependent inhibition of contractile responses of canine coronary arteries.* Anesthesiology, 1987. **67** (4): p. 513-7.
132. Bollen, B.A., J.H. Tinker, and K. Hermsmeyer, *Halothane relaxes previously constricted isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane.* Anesthesiology, 1987. **66** (6): p. 748-52.
133. Bollen, B.A., R.E. McKlveen, and J.A. Stevenson, *Halothane relaxes preconstricted small and medium isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane.* Anesth Analg, 1992. **75** (1): p. 9-17.
134. Bollen, B.A., R.E. McKlveen, and J.A. Stevenson, *Halothane relaxes previously constricted human epicardial coronary artery segments more than isoflurane.* Anesth Analg, 1992. **75** (1): p. 4-8.
135. Hatano, Y., et al., *Comparison of the direct effects of halothane and isoflurane on large and small coronary arteries isolated from dogs.* Anesthesiology, 1990. **73** (3): p. 513-7.
136. Marijic, J., et al., *Effect of K⁺ channel blockade with tetraethylammonium on anesthetic-induced relaxation in canine cerebral and coronary arteries.* Anesthesiology, 1992. **77** (5): p. 948-55.
137. Villeneuve, E., et al., *Halothane 1.5 MAC, isoflurane 1.5 MAC, and the contractile responses of coronary arteries obtained from human hearts.* Anesth Analg, 1991. **72** (4): p. 454-61.
138. Witzeling, T.M., et al., *Isoflurane and halothane attenuate coronary artery constriction evoked by serotonin in isolated porcine vessels and in intact pigs.* Anesthesiology, 1990. **73** (1): p. 100-8.

139. Buljubasic, N., et al., *Effects of halothane and isoflurane on calcium and potassium channel currents in canine coronary arterial cells*. *Anesthesiology*, 1992. **76** (6): p. 990-8.
140. Cho, H.B., et al., *Comparison of the optimal effect-site concentrations of remifentanyl for preventing cough during emergence from desflurane or sevoflurane anaesthesia*. *J Int Med Res*, 2012. **40** (1): p. 174-83.
141. Larach, D.R., et al., *Direct effects of myocardial depressant drugs on coronary vascular tone: anesthetic vasodilation by halothane and isoflurane*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1990. **254** (1): p. 58-64.
142. Sahlman, L., et al., *Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary vascular tone, myocardial performance, and oxygen consumption during controlled changes in aortic and left atrial pressure. Studies on isolated working rat hearts in vitro*. *Anesthesiology*, 1988. **69** (1): p. 1-10.
143. Stowe, D.F., et al., *Direct comparative effects of halothane, enflurane, and isoflurane on oxygen supply and demand in isolated hearts*. *Anesthesiology*, 1991. **74** (6): p. 1087-95.
144. Stowe, D.F., et al., *Comparison of halothane, enflurane, and isoflurane with nitrous oxide on contractility and oxygen supply and demand in isolated hearts*. *Anesthesiology*, 1991. **75** (6): p. 1062-74.
145. Smith, G., et al., *Changes in canine myocardial blood flow and oxygen consumption in response to halothane*. *Br J Anaesth*, 1974. **46** (11): p. 821-6.
146. Domenech, R.J., et al., *Coronary vascular resistance during halothane anesthesia*. *Anesthesiology*, 1977. **46** (4): p. 236-40.
147. Weaver, P.C., J.S. Bailey, and T.D. Preston, *Coronary artery blood flow in the halothane-depressed canine heart*. *Br J Anaesth*, 1970. **42** (8): p. 678-84.
148. Wolff, G., et al., *Regulation of coronary blood flow during ether and halothane anaesthesia*. *Br J Anaesth*, 1972. **44** (11): p. 1139-49.

149. Merin, R.G., T. Kumazawa, and N.L. Luka, *Myocardial function and metabolism in the conscious dog and during halothane anesthesia*. *Anesthesiology*, 1976. **44** (5): p. 402-15.
150. Amory, D.W., J.L. Steffenson, and R.P. Forsyth, *Systemic and regional blood flow changes during halothane anesthesia in the Rhesus monkey*. *Anesthesiology*, 1971. **35** (1): p. 81-90.
151. Vatner, S.F. and N.T. Smith, *Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates*. *Circ Res*, 1974. **34** (2): p. 155-67.
152. Crystal, G.J., et al., *Intracoronary isoflurane causes marked vasodilation in canine hearts*. *Anesthesiology*, 1991. **74** (4): p. 757-65.
153. Kenny, D., et al., *Isoflurane causes only minimal increases in coronary blood flow independent of oxygen demand*. *Anesthesiology*, 1991. **75** (4): p. 640-9.
154. Sill, J.C., et al., *Effects of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog*. *Anesthesiology*, 1987. **66** (3): p. 273-9.
155. Conzen, P.F., et al., *Regional blood flow and tissue oxygen pressures of the collateral-dependent myocardium during isoflurane anesthesia in dogs*. *Anesthesiology*, 1989. **70** (3): p. 442-52.
156. Habazettl, H., et al., *Left ventricular oxygen tensions in dogs during coronary vasodilation by enflurane, isoflurane and dipyridamole*. *Anesth Analg*, 1989. **68** (3): p. 286-94.
157. Boban, M., et al., *Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts*. *Anesthesiology*, 1992. **76** (5): p. 775-80.
158. Bernard, J.M., et al., *Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs*. *Anesthesiology*, 1990. **72** (4): p. 659-62.
159. Larach, D.R. and H.G. Schuler, *Direct vasodilation by sevoflurane, isoflurane, and halothane alters coronary flow reserve in the isolated rat heart*. *Anesthesiology*, 1991. **75** (2): p. 268-78.

160. Conzen, P.F., et al., *Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats*. *Anesth Analg*, 1992. **74** (1): p. 79-88.
161. Manohar, M. and C.M. Parks, *Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984. **231** (3): p. 640-8.
162. Crawford, M.W., et al., *Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation*. *Anesth Analg*, 1992. **75** (6): p. 1000-6.
163. Conzen, P.F., et al., *Coronary microcirculation during halothane, enflurane, isoflurane, and adenosine in dogs*. *Anesthesiology*, 1992. **76** (2): p. 261-70.
164. Hickey, R.F., B.A. Cason, and I. Shubayev, *Regional vasodilating properties of isoflurane in normal swine myocardium*. *Anesthesiology*, 1994. **80** (3): p. 574-81.
165. Hickey, R.F., et al., *A canine model of acute coronary artery stenosis: effects of deliberate hypotension*. *Anesthesiology*, 1983. **59** (3): p. 226-36.
166. Priebe, H.J. and P. Foex, *Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenoses*. *Anesthesiology*, 1987. **66** (3): p. 293-300.
167. Bland, J.H. and E. Lowenstein, *Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart*. *Anesthesiology*, 1976. **45** (3): p. 287-93.
168. Gerson, J.I., R.F. Hickey, and C.R. Bainton, *Treatment of myocardial ischemia with halothane or nitroprusside-propranolol*. *Anesth Analg*, 1982. **61** (1): p. 10-4.
169. Davis, R.F. and A. Sidi, *Effect of isoflurane on the extent of myocardial necrosis and on systemic hemodynamics, regional myocardial blood flow, and regional myocardial metabolism in dogs after coronary artery occlusion*. *Anesth Analg*, 1989. **69** (5): p. 575-86.
170. Cope, D.K., et al., *Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction*. *Anesthesiology*, 1997. **86** (3): p. 699-709.

171. Cason, B.A., et al., *Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits*. *Anesthesiology*, 1997. **87** (5): p. 1182-90.
172. Buljubasic, N., et al., *Halothane reduces release of adenosine, inosine, and lactate with ischemia and reperfusion in isolated hearts*. *Anesth Analg*, 1993. **76** (1): p. 54-62.
173. Coetzee, A., et al., *Halothane does have protective properties in the isolated ischemic rat heart*. *Anesth Analg*, 1991. **73** (6): p. 711-9.
174. Freedman, B.M., et al., *Enflurane enhances postischemic functional recovery in the isolated rat heart*. *Anesthesiology*, 1985. **62** (1): p. 29-33.
175. Marijic, J., et al., *Differential protective effects of halothane and isoflurane against hypoxic and reoxygenation injury in the isolated guinea pig heart*. *Anesthesiology*, 1990. **73** (5): p. 976-83.
176. Smith, G., K. Rogers, and J. Thorburn, *Halothane improves the balance of oxygen supply to demand in acute experimental myocardial ischaemia*. *Br J Anaesth*, 1980. **52** (6): p. 577-83.
177. Kersten, J.R., et al., *Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane*. *Anesthesiology*, 1994. **81** (4): p. 995-1004.
178. Kowalski, C., et al., *Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system*. *Anesthesiology*, 1997. **86** (1): p. 188-95.
179. Hilfiker, O., R. Larsen, and H. Sonntag, *Myocardial blood flow and oxygen consumption during halothane-nitrous oxide anaesthesia for coronary revascularization*. *Br J Anaesth*, 1983. **55** (10): p. 927-32.
180. Khambatta, H.J., et al., *Global and regional myocardial blood flow and metabolism during equipotent halothane and isoflurane anesthesia in patients with coronary artery disease*. *Anesth Analg*, 1988. **67** (10): p. 936-42.

181. Sahlman, L., I. Milocco, and S.E. Ricksten, *Myocardial circulatory and metabolic effects of halothane when used to control intraoperative hypertension in patients with coronary artery disease*. Acta Anaesthesiol Scand, 1992. **36** (3): p. 283-8.
182. Moffitt, E.A., et al., *Myocardial metabolism and haemodynamic responses with enflurane anaesthesia for coronary artery surgery*. Can Anaesth Soc J, 1984. **31** (6): p. 604-10.
183. Pagel, P.S., N. Nijhawan, and D.C. Warltier, *Quantitation of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility using a single beat index derived from maximal ventricular power*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1993. **7** (6): p. 688-95.
184. Moffitt, E.A., et al., *Myocardial metabolism and hemodynamic responses with isoflurane anesthesia for coronary arterial surgery*. Anesth Analg, 1986. **65** (1): p. 53-61.
185. O'Young, J., et al., *Myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and sufentanil during coronary artery surgery*. Anesthesiology, 1987. **66** (5): p. 653-8.
186. Sahlman, L., et al., *Control of intraoperative hypertension with isoflurane in patients with coronary artery disease: effects on regional myocardial blood flow and metabolism*. Anesth Analg, 1989. **68** (2): p. 105-11.
187. Knight, A.A., et al., *Perioperative myocardial ischemia: importance of the preoperative ischemic pattern*. Anesthesiology, 1988. **68** (5): p. 681-8.
188. Pulley, D.D., et al., *Regional and global myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and halothane in patients with steal-prone coronary anatomy*. Anesthesiology, 1991. **75** (5): p. 756-66.
189. Slogoff, S. and A.S. Keats, *Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome of coronary artery bypass operations*. Anesthesiology, 1989. **70** (2): p. 179-88.
190. Tuman, K.J., et al., *Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery?* Anesthesiology, 1989. **70** (2): p. 189-98.

191. Helman, J.D., et al., *The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group.* Anesthesiology, 1992. **77** (1): p. 47-62.
192. Ebert, T.J., et al., *Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group.* Anesth Analg, 1997. **85** (5): p. 993-9.
193. Wilkinson, P.L., et al., *Halothane and morphine-nitrous oxide anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass operation. Patterns of intraoperative ischemia.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1981. **82** (3): p. 372-82.
194. Moffitt, E.A., et al., *Myocardial metabolism and hemodynamic responses to halothane or morphine anesthesia for coronary artery surgery.* Anesth Analg, 1982. **61** (12): p. 979-85.
195. Heikkila, H., et al., *Haemodynamics and myocardial oxygenation during anaesthesia for coronary artery surgery: comparison between enflurane and high-dose fentanyl anaesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand, 1985. **29** (5): p. 457-64.
196. Leung, J.M., et al., *Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. The SPI (Study of Perioperative Ischemia) Research Group.* Anesthesiology, 1991. **74** (5): p. 838-47.
197. Slogoff, S., et al., *Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans.* Anesth Analg, 1991. **72** (1): p. 22-7.
198. Roscoe, A.K., J.D. Christensen, and C. Lynch, 3rd, *Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels.* Anesthesiology, 2000. **92** (6): p. 1692-701.
199. Hanouz, J.L., et al., *Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vitro.* Anesthesiology, 2002. **97** (1): p. 33-41.
200. Belhomme, D., et al., *Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery.* Circulation, 1999. **100** (19 Suppl): p. II340-4.

201. De Hert, S.G., et al., *Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients.* *Anesthesiology*, 2003. **99** (2): p. 314-23.
202. Warltier, D.C., P.S. Pagel, and J.R. Kersten, *Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia.* *Anesthesiology*, 2000. **92** (1): p. 253-9.
203. Carton, E.G., L.A. Wanek, and P.R. Housmans, *Effects of nitrous oxide on contractility, relaxation and the intracellular calcium transient of isolated mammalian ventricular myocardium.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1991. **257** (2): p. 843-9.
204. Lawson, D., M.J. Frazer, and C. Lynch, 3rd, *Nitrous oxide effects on isolated myocardium: a reexamination in vitro.* *Anesthesiology*, 1990. **73** (5): p. 930-43.
205. Sellgren, J., J. Ponten, and B.G. Wallin, *Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans.* *Anesthesiology*, 1990. **73** (1): p. 20-7.
206. Ebert, T.J. and J.P. Kampine, *Nitrous oxide augments sympathetic outflow: direct evidence from human peroneal nerve recordings.* *Anesth Analg*, 1989. **69** (4): p. 444-9.
207. Çeviri, Cuhruk H. *İnhalasyon anesteziikleri.* Morgan G.E, Mikhail M.S., Murray MJ, editörler. (Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri). *Klinik Anesteziyoloji*. 3. Baskı. Ankara: Günes Kitabevi. 2004: 127-150.
208. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3. baskı. Genel Anestezi. Ankara: Logos Yayıncılık. 2004: 65-125.
209. Eger E III, Eisenkraft JB, Weiskopf RB. *The Pharmacology of Inhaled Anesthetics.* ed.3.pp.1-130,2003.
210. Esener ZK. *İnhalasyon anesteziikleri, Klinik Anestezi. Genel Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004; 84-97.*
211. Epstein, R.H., et al., *Sevoflurane versus halothane for general anesthesia in pediatric patients: a comparative study of vital signs, induction, and emergence.* *J Clin Anesth*, 1995. **7** (3): p. 237-44.

212. Doi, M., T. Takahashi, and K. Ikeda, *Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation*. J Clin Anesth, 1994. **6** (1): p. 1-4.
213. Malan, T.P., Jr., et al., *Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers*. Anesthesiology, 1995. **83** (5): p. 918-28.
214. Esener ZK. *Genel anestezi, Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul 2004; 65-125.*
215. *Propofol. Zeneca Pharmaceuticals.*; Available from: [Www.Diprivan-Us.Com](http://www.Diprivan-Us.Com).
216. Cechetto, D.F., et al., *The effects of propofol in the area postrema of rats*. Anesth Analg, 2001. **92** (4): p. 934-42.
217. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editors). *Nonvolatil anestezik ajanlar, Klinik Anesteziyoloji. Tul unay M, Cuhruk H (Çevirenler). 3. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara 2004; 151-162.*
218. Reves JG (çeviri, Atabey B). *Nonvolatil anestezikler. Morgan G.E, Mikhail MS, Murray MJ, editörler. (Tulunay M, Cuhruk H, çeviri editörleri). Klinik Anesteziyoloji. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 151-177.*
219. Sebel, P.S. and J.D. Lowdon, *Propofol: a new intravenous anesthetic*. Anesthesiology, 1989. **71** (2): p. 260-77.
220. Ronald D. Miller, M.D. *Miller's Anesthesia. 6th edition. Intravenous Nonopioid Anesthetics. Elsevier Curchill Livingstone 2005: 317-378.*
221. Sampson, I.H., et al., *Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anaesthesia for outpatient surgery*. Br J Anaesth, 1988. **61** (6): p. 707-11.
222. Chen, Y.Z., et al., *Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass?* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006. **5** (4): p. 511-4.
223. Servin, F., et al., *Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis*. Anesthesiology, 1988. **69** (6): p. 887-91.

224. Patrick, M.R., et al., *A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease*. Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 3**: p. 23-7.
225. Skues, M.A., et al., *Preinduction atropine or glycopyrrolate and hemodynamic changes associated with induction and maintenance of anesthesia with propofol and alfentanil*. Anesth Analg, 1989. **69** (3): p. 386-90.
226. Taylor, M.B., et al., *Ventilatory effects of propofol during induction of anaesthesia. Comparison with thiopentone*. Anaesthesia, 1986. **41** (8): p. 816-20.
227. Brown, R.H., R.S. Greenberg, and E.M. Wagner, *Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: effects of preservative*. Anesthesiology, 2001. **94** (5): p. 851-5; discussion 6A.
228. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (editors). *Clinical Anesthesia*. USA, Lippincott Williams & Wilkins 1997; 333-339.
229. Kam, P.C. and D. Cardone, *Propofol infusion syndrome*. Anaesthesia, 2007. **62** (7): p. 690-701.
230. Stoelting RK (editor). *Opioid Agonist And Antagonist. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 3. Baskı, Philadelphia, Lippincot-Raven 1999; 77-111*.
231. Sear, J.W., *Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the peroperative period*. Br J Anaesth, 1998. **81** (1): p. 38-50.
232. F.K., *Intravenous Opioid Anesthetics. Miller's Anesthesia, 2005. Vol 1 (Ed. R.D. Miller) "de (Elsevier, Churchill Livingstone, USA): p.379-439*.
233. Stoelting RK (editor). *Opioid Agonist And Antagonist. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice, 3. Baskı, Philadelphia, Lippincot-Raven 1999; 77-111*.
234. Kayaalp SO. *Narkotik (Opioid) Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara 1995; 2: 1919-1952*.
235. Erdine S (editör). *Opioid Analjezikler. Ağrı, Güneş Kitabevi, Ankara 2000; 494-509*.
236. F.K., *Intravenous Opioid Anesthetics. Miller's Anesthesia, 2005. Vol 1 (Ed. R.D. Miller) "de (Elsevier, Churchill Livingstone, USA): p. 379-439*.

237. Morgan G.E., M.M., Murray M.J., et al, *Nonvolatile Anesthetic Agents*. Appleton and Lange 1996. 3. edition (*Clinical Anesthesiology "de"*): p. 151-178..
238. Stein C., R.C. and. *Analgesics. Anesthetic Pharmacology-Physiologic principles and Clinical practice*, 2004. Churchill Livingstone: p. 457-471..
239. O, K., *Fentanil. Tibbi Farmakoloji*, 2000. 54 (Ankara): p. 783-784.
240. Morgan G.E., M.M., editör, *Opioidler. Klinik Anesteziyoloji*, 2004. 8 (Ankara): p. 164-175..
241. D. Yörükoğlu, F. Alkaya. *Kas Gevşeticiler. Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı*, Eds: F. Tüzüner, Ankara, Nobel Yayıncılık 2009; 253- 254.
242. Parr SM. *Induction of anaesthesia*. In: Pinnock C, Lin T, Smith T, editors. *Fundamentals of Anaesthesia 2nd ed*. London: Greenwich Medical Media Ltd; 2003. p. 30.
243. Martineau, R.J., et al., *Alfentanil controls the haemodynamic response during rapid-sequence induction of anaesthesia*. Can J Anaesth, 1990. **37** (7): p. 755-61.
244. Kayhan Z. *Endotrakeal Entübasyon. Klinik Anestezi, 3üncü Baskı*. Logos Yayıncılık, İstanbul 2004: 243-73..
245. Gal TJ. *Airway management*. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia 6th ed*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005; 1617-1652
246. Scamman, F.L., M.M. Ghoneim, and K. Korttila, *Ventilatory and mental effects of alfentanil and fentanyl*. Acta Anaesthesiol Scand, 1984. **28** (1): p. 63-7.
247. Patrick, M., et al., *Alfentanil-supplemented anaesthesia for short procedures. A double-blind comparison with fentanyl*. Br J Anaesth, 1984. **56** (8): p. 861-6.
248. Pathak, D., et al., *Effects of alfentanil and lidocaine on the hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation*. J Clin Anesth, 1990. **2** (2): p. 81-5.
249. Glass, P.S., T.J. Gan, and S. Howell, *A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil*. Anesth Analg, 1999. **89** (4 Suppl): p. S7-14.
250. Reves, J.G., *Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil*. Anesth Analg, 1999. **89** (4 Suppl): p. S4-6.

251. Samra, S.K., et al., *Fentanyl anesthesia and human brain-stem auditory evoked potentials*. *Anesthesiology*, 1984. **61** (3): p. 261-5.
252. Egan, T.D., et al., *The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers*. *Anesthesiology*, 1993. **79** (5): p. 881-92.
253. Buerkle, H. and T.L. Yaksh, *Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat*. *Anesthesiology*, 1996. **84** (4): p. 926-35.
254. Glass, P.S., et al., *Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B)*. *Anesth Analg*, 1993. **77** (5): p. 1031-40.
255. James, M.K., et al., *Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1991. **259** (2): p. 712-8.
256. Egan, T.D., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil: an update in the year 2000*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2000. **13** (4): p. 449-55.
257. Dershwitz, M., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease*. *Anesthesiology*, 1996. **84** (4): p. 812-20.
258. Hoke, J.F., et al., *Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997. **281** (1): p. 226-32.
259. Beers, R. and E. Camporesi, *Remifentanil update: clinical science and utility*. *CNS Drugs*, 2004. **18** (15): p. 1085-104.
260. Kapila, A., et al., *Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil*. *Anesthesiology*, 1995. **83** (5): p. 968-75.
261. Minto, C.F., et al., *Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development*. *Anesthesiology*, 1997. **86** (1): p. 10-23.

262. Kayaalp O. *Tibbi Farmakoloji 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara: 2002; 547-562.*
263. Jhaveri, R., et al., *Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness.* Anesthesiology, 1997. **87** (2): p. 253-9.
264. Song, D., C.W. Whitten, and P.F. White, *Remifentanyl infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy.* Anesth Analg, 2000. **90** (5): p. 1111-3.
265. Kıskın Özkayra A, *Laparoskopik ameliyatlarda propofol-remifentanyl anestezisinin sevoflurane-remifentanyl anestezisi ile karşılaştırılması (Uzmanlık tezi). İstanbul:T.C Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004..*
266. Burkle, H., S. Dunbar, and H. Van Aken, *Remifentanyl: a novel, short-acting, mu-opioid.* Anesth Analg, 1996. **83** (3): p. 646-51.
267. Sebel, P.S., et al., *Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl.* Anesth Analg, 1995. **80** (5): p. 990-3.
268. Cohen, J. and D. Royston, *Remifentanyl.* Curr Opin Crit Care, 2001. **7** (4): p. 227-31.
269. McEwan, A.I., et al., *Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl.* Anesthesiology, 1993. **78** (5): p. 864-9.
270. Amin, H.M., et al., *Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanyl or alfentanil.* J Pharmacol Exp Ther, 1995. **274** (1): p. 34-9.
271. Akcaboy, Z.N., et al., *Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care?* Acta Anaesthesiol Scand, 2006. **50** (6): p. 736-41.
272. Harper, N., C. Dunkley, and D. Hume, *Sedation using remifentanyl.* Anaesthesia, 2003. **58** (2): p. 197-8.
273. Servin, F., J.M. Desmots, and W.D. Watkins, *Remifentanyl as an analgesic adjunct in local/regional anesthesia and in monitored anesthesia care.* Anesth Analg, 1999. **89** (4 Suppl): p. S28-32.

274. Peacock, J.E. and B.K. Philip, *Ambulatory anesthesia experience with remifentanyl*. *Anesth Analg*, 1999. **89** (4 Suppl): p. S22-7.
275. Warner, D.S., et al., *Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanyl versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy*. *Anesth Analg*, 1996. **83** (2): p. 348-53.
276. Klimscha, W., et al., *High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers*. *Anesthesiology*, 2003. **99** (4): p. 834-40.
277. Haber, G.W. and R.S. Litman, *Generalized tonic-clonic activity after remifentanyl administration*. *Anesth Analg*, 2001. **93** (6): p. 1532-3, table of contents.
278. Kayhan Z. *Kontrollü hipotansiyon*. Kayhan Z (ed). *Klinik Anestezi (3. Baskı)*. İstanbul:Logos Yayıncılık;2004.496-501.
279. Morgan GE, Mikhail MS: *Klinik Anesteziyoloji (Ed. Lüleci N) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002*.
280. Lawson WL, Johnson JO. *Autonomic Nervous System: Physiology and Pharmacology*. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anesthesia 5 nd edition Lippincott Williams & Wilkins. Philedelphia: 2006.330*.
281. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Lippincott's Illustrade Reviews:Farmakoloji (Ed. Zergeroglu S, Zergeroglu AM) Ankara: Günes Kitabevi 2001*.
282. Shah, R.R. and L.M. Hondeghem, *Refining detection of drug-induced proarrhythmia: QT interval and TRIaD*. *Heart Rhythm*, 2005. **2** (7): p. 758-72.
283. Laguna, P., et al., *New algorithm for QT interval analysis in 24-hour Holter ECG: performance and applications*. *Med Biol Eng Comput*, 1990. **28** (1): p. 67-73.
284. Bazett JC. *An analysis of time relation of electrocardiograms*. *Heart* 1920; 7: 353-67.
285. Fridericia LS. *Dir Systolendaeur in Elektrokardiogrambei normalen Menchen und bei Herzkranken*. *Acta Med Scand* 1920; 53: 469-86.
286. Sagie, A., et al., *An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)*. *Am J Cardiol*, 1992. **70** (7): p. 797-801.

287. Hodges M, Salerno Q, Erlien D. *Bazett's QT correction reviewed. Evidence that a linear QT correction for heart rate is better.* *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**: 694.
288. Indik, J.H., et al., *Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval.* *Heart Rhythm*, 2006. **3** (9): p. 1003-7.
289. Viskin, S., *The QT interval: too long, too short or just right.* *Heart Rhythm*, 2009. **6** (5): p. 711-5.
290. Morganroth, J., *Cardiac repolarization and the safety of new drugs defined by electrocardiography.* *Clin Pharmacol Ther*, 2007. **81** (1): p. 108-13.
291. Bednar, M.M., et al., *The QT interval.* *Prog Cardiovasc Dis*, 2001. **43** (5 Suppl 1): p. 1-45.
292. Higham, P.D. and R.W. Campbell, *QT dispersion.* *Br Heart J*, 1994. **71** (6): p. 508-10.
293. Malik, M. and V.N. Batchvarov, *Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion.* *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36** (6): p. 1749-66.
294. Macfarlane, P.W., S.C. McLaughlin, and J.C. Rodger, *Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion.* *Circulation*, 1998. **98** (20): p. 2160-7.
295. De Bruin, M.L., et al., *Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death.* *Eur Heart J*, 2005. **26** (6): p. 590-7.
296. Kannankeril, P., D.M. Roden, and D. Darbar, *Drug-induced long QT syndrome.* *Pharmacol Rev*, 2010. **62** (4): p. 760-81.
297. Gupta, A., et al., *Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes.* *Am Heart J*, 2007. **153** (6): p. 891-9.
298. Lubinski, A., et al., *New insight into repolarization abnormalities in patients with congenital long QT syndrome: the increased transmural dispersion of repolarization.* *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998. **21** (1 Pt 2): p. 172-5.

299. Antzelevitch, C., *Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem?* J Electrocardiol, 2004. **37 Suppl**: p. 15-24.
300. Antzelevitch, C., *Drug-induced spatial dispersion of repolarization.* Cardiol J, 2008. **15** (2): p. 100-21.
301. Yamaguchi, M., et al., *T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity.* Clin Sci (Lond), 2003. **105** (6): p. 671-6.
302. Topilski, I., et al., *The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias.* J Am Coll Cardiol, 2007. **49** (3): p. 320-8.
303. Antzelevitch, C., *Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. **293** (4): p. H2024-38.
304. Gupta, P., et al., *T (p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis.* J Electrocardiol, 2008. **41** (6): p. 567-74.
305. Katchman, A.N., et al., *Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K (+) currents.* J Pharmacol Exp Ther, 2002. **303** (2): p. 688-94.
306. Han, D.W., et al., *Modeling the effect of sevoflurane on corrected QT prolongation: a pharmacodynamic analysis.* Anesthesiology, 2010. **113** (4): p. 806-11.
307. Loekinger, A., et al., *Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life.* Anesthesiology, 2003. **98** (3): p. 639-42.
308. Aypar, E., et al., *The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children.* Paediatr Anaesth, 2007. **17** (6): p. 563-7.
309. Whyte, S.D., et al., *A comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children.* Anesth Analg, 2007. **104** (2): p. 277-82.

310. Whyte, S.D., P.D. Booker, and D.G. Buckley, *The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children*. *Anesth Analg*, 2005. **100** (1): p. 71-7.
311. Hanci, V., et al., *Anesthesia induction with sevoflurane and propofol: evaluation of P-wave dispersion, QT and corrected QT intervals*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2010. **26** (9): p. 470-7.
312. Kleinsasser, A., et al., *Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval*. *Anesth Analg*, 2000. **90** (1): p. 25-7.
313. Kweon, T.D., et al., *The effect of bolus administration of remifentanyl on QTc interval during induction of sevoflurane anaesthesia*. *Anaesthesia*, 2008. **63** (4): p. 347-51.
314. Silay, E., et al., *Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on the QTc interval and QT dispersion*. *Acta Cardiol*, 2005. **60** (5): p. 459-64.
315. Kazanci, D., et al., *A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG*. *Ann Card Anaesth*, 2009. **12** (2): p. 107-12.
316. Gozdemir M, Yeter E, Akcay M, et al. *Comparison of the effect of sevoflurane and desflurane on postoperative arrhythmia and QT dispersion*. *Cent Eur J Med* 2010; 5: 209–14.
317. Hashimoto, H., et al., *Electrophysiologic effects of nitrous oxide, a volatile anesthetic, in dogs following myocardial infarction in comparison with other anesthetics*. *Biol Pharm Bull*, 1997. **20** (1): p. 82-5.
318. Lischke, V., et al., *Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994. **38** (2): p. 144-8.
319. Kuenszberg, E., et al., *Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults*. *Eur J Anaesthesiol*, 2000. **17** (11): p. 662-4.

320. Lindgren, L., et al., *Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone*. *Br J Anaesth*, 1993. **70** (3): p. 306-10.
321. Kleinsasser, A., et al., *Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol*. *Anaesthesia*, 2001. **56** (3): p. 248-50.
322. Higashijima, U., et al., *A comparison of the effect on QT interval between thiamylal and propofol during anaesthetic induction**. *Anaesthesia*, 2010. **65** (7): p. 679-83.
323. McConachie I, Keaveny JP, Healy TEJ, Vohra S, Million L. *Effect of anaesthesia on the QT interval*. *Br J Anaesth* 1989; 63: 558–60.
324. Kim, D.H., et al., *Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval*. *Anaesthesia*, 2008. **63** (10): p. 1061-4.
325. 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: 276–81.
326. Saarnivaara L, Hiller A, Oikkonen M. *QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children*. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 419–23.
327. Cafiero, T., R.M. Di Minno, and C. Di Iorio, *QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanil and fentanyl*. *Minerva Anesthesiol*, 2011. **77** (2): p. 160-5.
328. Chang, D.J., et al., *Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction*. *Anaesthesia*, 2008. **63** (10): p. 1056-60.
329. Blair, J.R., et al., *Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers*. *Anesthesiology*, 1989. **71** (4): p. 565-70.
330. Zaballos, M., et al., *Cardiac electrophysiological effects of remifentanil: study in a closed-chest porcine model*. *Br J Anaesth*, 2009. **103** (2): p. 191-8.

331. Staikou, C., K. Chondrogiannis, and A. Mani, *Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes*. Br J Anaesth, 2012. **108** (5): p. 730-44.
332. Johnston, A.J., J.M. Hall, and D.M. Levy, *Anaesthesia with remifentanyl and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator*. Int J Obstet Anesth, 2000. **9** (2): p. 133-6.
333. de Kam, P.J., et al., *Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study*. Clin Drug Investig, 2010. **30** (9): p. 599-611.
334. Knudsen, K., et al., *Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers*. Br J Anaesth, 1997. **78** (5): p. 507-14.
335. Owczuk, R., et al., *The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation*. Anaesthesia, 2008. **63** (9): p. 924-31.
336. Leigh, J.M., *The history of controlled hypotension*. Br J Anaesth, 1975. **47** (7): p. 745-9.
337. Eckenhoff, J.E. and J.C. Rich, *Clinical experiences with deliberate hypotension*. Anesth Analg, 1966. **45** (1): p. 21-8.
338. Kayhan Z. *Klinik Anestezi Genişletilmiş 3. Baskı*. Ankara: Logos Yayıncılık; 2004, 496-501.
339. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Hypotensive Agents*. In *Clinical Anesthesiology*. 3rd edition. California: McGraw-Hill; 2002, 231-232.
340. Craig JLH. *Anesthesia (1997)*. Scott-Brown's Otolaryngology. (Ed. Gleeson M.). Vol 1. Chap. 27, pp: 1-23. Oxford; Butterworth-Heinemann.
341. Monk CR and Milard RK. *Controlled Hypotension (1996)*. International practice of anesthesia. (Eds. Cedric Prys-Roberts and Burnell R. Brown Jr.) Vol 1, Chapt. 2, 113-pp. 1-11. Oxford; Butterworth-Heinemann (Elsevier).
342. *Hipotansif ilaçlar (2001)*. Klinik Anesteziyoloji (Ed. Morgan E. D. Jr, Mikhael S. J.) (Çev. Ed. Lüleci N.) Bölüm 13. sayfa: 182-6. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri.

343. Monk CR and Milard RK. *Controlled Hypotension (1996). International practice of anesthesia. (Eds. Cedric Prys-Roberts and Burnell R. Brown Jr.) Vol 1, Chapt. 2, 113-pp. 1-11. Oxford; Butterworth-Heinemann (Elsevier).*
344. Endrich, B., et al., *Induced hypotension: action of sodium nitroprusside and nitroglycerin on the microcirculation. A micropuncture investigation. Anesthesiology, 1987. 66 (5): p. 605-13.*
345. Pilli, G., M.E. Guzeldemir, and N. Bayhan, *Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery. Acta Anaesthesiol Belg, 1996. 47 (2): p. 85-91.*
346. Boezaart, A.P., J. van der Merwe, and A. Coetzee, *Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. Can J Anaesth, 1995. 42 (5 Pt 1): p. 373-6.*
347. Eberhart, L.H., et al., *Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. Laryngoscope, 2003. 113 (8): p. 1369-73.*
348. Hackmann, T., et al., *Clonidine facilitates controlled hypotension in adolescent children. Anesth Analg, 2003. 96 (4): p. 976-81, table of contents.*
349. Tobias, J.D., *Controlled hypotension in children: a critical review of available agents. Paediatr Drugs, 2002. 4 (7): p. 439-53.*
350. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Hypotensive Agents. In Clinical Anesthesiology. 3rd edition. California: McGraw-Hill; 2002, 231-232.*
351. Dodds C. *Hypotensive anaesthesia. In: Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G, (editors.) Textbook of Anaesthesia. Fourth ed. London: Churchill Livingstone publishers; 2001, 682-688.*
352. Staikou, C., M. Stamelos, and E. Stavroulakis, *Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. Br J Anaesth, 2014. 112 (2): p. 217-30.*
353. Tacke, M.C., F.A. Bracke, and A.A. Van Zundert, *Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia and fluconazole infusion in a patient with long QT syndrome. A case report. Acta Anaesthesiol Belg, 2011. 62 (2): p. 105-8.*

354. Tajiri, O., et al., [*Torsade de pointes (TdP) observed during general anesthesia for cerebral aneurysm clipping in a patient with QT prolongation*]. Masui, 2011. **60** (9): p. 1090-3.
355. Chung, E.J., et al., *Torsade de pointes in liver transplantation recipient after induction of general anesthesia: a case report*. Korean J Anesthesiol, 2014. **66** (1): p. 80-4.
356. Nakao, S., et al., *Sevoflurane causes greater QTc interval prolongation in elderly patients than in younger patients*. Anesth Analg, 2010. **110** (3): p. 775-9.
357. Ma, D., et al., *Synergistic antinociceptive interaction between sevoflurane and intrathecal fentanyl in dogs*. Br J Anaesth, 1998. **80** (6): p. 800-6.
358. Kent, K.M., et al., *Beneficial electrophysiologic effects of nitroglycerin during acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1974. **33** (4): p. 513-6.
359. Levites, R., M.M. Bodenheimer, and R.H. Helfant, *Electrophysiologic effects of nitroglycerin during experimental coronary occlusion*. Circulation, 1975. **52** (6): p. 1050-5.
360. Hoelzer, M., S.F. Schaal, and C.V. Leier, *Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of nitroglycerin in man*. J Cardiovasc Pharmacol, 1981. **3** (5): p. 917-23.
361. Molnar, J., et al., *Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings*. Am J Cardiol, 1996. **78** (8): p. 920-6.