

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DESFLURAN İLE YAPILAN BURUN AMELİYATLARINDA
KANAMA KONTROLÜ İÇİN KULLANILAN ADRENALİNİN
QTc ARALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur HANBEYOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

Biricik kızlarım Deniz ve Doğa'ya

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN'a;

Bilimsel çalışma sistematığı ve güncel yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, eğitimimde büyük katkıları bulunan tez danışmanı hocam Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a;

İhtisasım süresince eğitimime büyük katkısı bulunan, ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım; Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL, Prof. Dr. M. Kemal BAYAR ve Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane, Algoloji ve Anestezi Yoğun Bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Bu çalışmada desfluran anestezisi altında burun cerrahisi yapılacak hastalara, kanama kontrolü sağlamak için farklı konsantrasyonlarda uygulanan adrenalinin, QTc aralığı üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

Fakülte Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, ASA I risk grubunda olan, yaşları 18-40 arasında değişen 65 hasta, aydınlatılmış onamları alınarak çalışmaya dahil edildiler. Hastalar buruna yerleştirilen tamponlardaki adrenalin konsantrasyonuna ya da serum fizyolojiğe göre üç gruba ayrıldı. Operasyon öncesi 1. saatte EKG'leri çekilerek kontrol QTc değerleri belirlendi. 0.05 mg/kg midazolam ile premedikasyon yapılan hastalara induksiyonda 0.2-0.5 mg/kg etomidat, 1µg/kg fentanil ve 0.1 mg/kg veküronyum bromid i.v. yolla verilerek anestezisi induksiyonu sağlandı. Endotrakeal entübasyondan sonra, hastaların solunumu mekanik olarak % 50 O₂+% 50 hava içinde % 4-6 konsantrasyonunda desfluran verilerek sürdürüldü. Anestezisi induksiyonundan hemen sonra, entübasyon sonrası 1.dk'da, buruna adrenalin veya SF'li tamponlar yerleştirildikten sonra, tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra, desfluran verildikten 5 dk sonra, desfluran anestezisi altındaki 30.dk'da, desfluran kesilip hasta uyandığında ve postoperatif 1. saatlerdeki EKG kayıtları alındı. QTc aralıkları Bazett formülü ile hesaplandı. Nazal tamponlar, tamponun içeriğini bilmeyen cerrah tarafından, endotrakeal entübasyondan sonra yerleştirildi. Operasyon bitiminde operasyon alanının kalitesi operasyonu gerçekleştiren cerrah tarafından 6 puan skalası kullanılarak değerlendirildi.

Grup A1'in kanama miktarındaki azalma diğer gruplara göre ileri derecede anlamlıydı (p<0.001). Tüm gruplarda desfluran uygulamasının 5. ve 30. dk'daki QTc değerlerindeki uzama anlamlıydı (p<0.05). Sonuçta farklı konsantrasyonlarda kullanılan adrenalin, kanama miktarını azalttı, net görüşlü operasyon alanı sağladı. Kanama kontrolünde, Grup A1 diğer gruplardan üstün bulunmuştur. Desfluranın QTc aralığını uygulama süresine bağlı olarak uzattığını, adrenalin kullanımının ise desfluranın QTc aralığı üzerindeki etkisini değiştirmediğini tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Kanama kontrolü, Adrenalin, Desfluran, QTc

ABSTRACT

THE EFFECT OF ADRENALIN USED IN HEMOSTASIS OF RHINOPLASTY, SEPTOPLASTY AND RHINOSEPTOPLASTY WITH DESFLURANE ON QTc INTERVAL

In this study, we aimed to investigate that effects of adrenaline on QTc interval at different adrenaline concentrations applied to patients undergoing nasal surgery under desflurane anesthesia for bleeding control. After obtaining the approval of the Faculty Ethics Committee and taking informed consent from patients, 65 patients with ASA I risk group between 18-40 years old were included in the study. The patients, immediately after placement of nasal tampons with adrenaline concentrations or isotonic saline, divided into three groups. QTc values at preoperative 1st hour were determined by ECG. After the application of 0.05 mg/kg midazolam for premedication, the induction was achieved by giving 0.2-0.5 mg/kg etomidate, 1 μ g/kg fentanyl and 0.1 mg/kg vecuronium bromide intravenously to patients. After endotracheal intubation, patients breathing was mechanically maintained by giving desflurane at 4-6 % concentrations within 50% O₂ + 50% air. ECG recordings were taken at these periods which were immediately after the anesthesia induction, 1st minute after intubation, after placement of nasal tampons with adrenaline or isotonic saline, immediately after the removal of tampons, 5th minutes after desflurane administration, 30th minute under the anesthesia with desflurane, when patient awake after desflurane cut and postoperative 1st hour. QTc intervals were calculated with Bazett formula. After endotracheal intubation, tampons were placed by the surgeon who did not know tampons content. At the end of the operation, the quality of operation areas was assessed by the surgeons who performed the operations with using the scale of 6 points. The reduction of bleeding amount in Group A1 was highly significant when compared to other groups (p<0.001). In all groups, the prolongation of QTc values in the application of desflurane at 5th and 30th minutes was significant (p<0.05). As a result, adrenaline used at different concentrations decreased the amount of bleeding and provided a clear operation area. Desflurane caused to prolongation of QTc interval in all groups, it's concluded that QTc interval had prolonged by desflurane application used of adrenaline had no effect on QTc.

Keywords: Bleeding control, Adrenaline, Desflurane, QTc

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	I
ONAY SAYFASI	II
İTHAF	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
KISALTMALAR LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi	2
1.1.1.1. Kardiyak aksiyon potansiyeli	3
1.1.1.2. Elektrokardiyografi	5
1.1.2.1. Doğumsal Uzun QT Sendromu	7
1.1.2.2. Edinsel Uzun QT Sendromu	8
1.1.2.3. Uzun QT Sendromları Patogenezi	8
1.1.2.4. Uzun QT Sendromu'nun Prognoz ve Tedavisi	9
1.1.2.5. Anestezi ve Uzun QT Sendromu	10
1.1.2.6. Anestezik İlaçlar ve Ventriküler Repolarizasyon	10
1.1.2.6.1. Volatil Anestezik Ajanlar	10
1.1.2.6.2. İntravenöz İndüksiyon Ajanları	12
1.1.2.6.3. Nöromuskuler Blokerler	13
1.1.3. Çalışmada Kullanılan Ajanlar	13
1.1.3.1. Desfluran	13
1.1.3.1.1. Desfluranın Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri	14
1.1.3.1.2. Desfluranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri	14
1.1.3.1.3. Desfluranın Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri	15
1.1.3.1.4. Desflurandan Derlenme	16
1.1.3.1.5. Desfluranın diğer etkileri	16

1.1.3.1.6. Desfluranın metabolizması ve toksisitesi	16
1.1.4. Adrenalin	16
1.1.4.1. Klinik Kullanım ve Dozları	17
1.1.4.2. Yan Etki, Toksikite, Kontrendikasyon ve İlaç Etkileşimleri	18
1.1.5. Fentanil	19
1.1.5.1. Farmakokinetik	19
1.1.5.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	19
1.1.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	20
1.1.5.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	20
1.1.5.5. Dozaj	21
1.1.6. Vekuronyum Bromid	21
1.1.6.1. Metabolizması ve Atılımı	21
1.1.7. Etomidat	21
1.1.7.1. Etomidatın Fizikokimyasal Özellikleri	22
1.1.7.2. Metabolizma	22
1.1.7.3. Etomidatın Farmakokinetiği	22
1.1.7.4. Etomidatın Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri	22
1.1.7.5. Etomidatın Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri	23
1.1.7.6. Etomidatın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri	23
1.1.7.7. Etomidatın Endokrin Sistem Üzerine Olan Etkileri	23
1.1.7.8. Etomidatın Diğer Etkileri	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Çalışma Protokolü	25
2.2. İstatistiksel İncelemeler	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA	34
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kardiyak aksiyon potansiyel fazları	4
Tablo 2. Edinsel UQTS'ye yol açan faktörler ve ilaçlar.	9
Tablo 3. Grupların cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, anestezi süresi ve yapılan operasyon verileri	28
Tablo 4. Grupların operasyon alanındaki kanama miktarları ve kanama değerlendirme skalasına göre aldıkları kanama skorları	29
Tablo 5. Grupların anestezi indüksiyonu öncesi sistolik, diyastolik arteriyel kan basınçları ve kalp atım hızı değerleri	31

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli	3
Şekil 2. EKG'deki dalga ve segmentler	6
Şekil 3. Grupların QTc aralığı değerleri	30
Şekil 4. Grupların sistolik arteriyel kan basıncı değerleri	32
Şekil 5. Grupların diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri	32
Şekil 6. Grupların kalp atım hızı değerleri	33

KISALTMALAR LİSTESİ

AP	: Aksiyon potansiyeli
ASA	: American Society of Anesthesiologists
AV	: Atriyoventriküler
Cl⁻	: Klor
DAB	: Diyastolik Arteriyel Kan Basıncı
dk	: Dakika
EAD	: Erken Ard Depolarizasyon
EKG	: Elektrokardiyogram
g	: Gram
IK	: Gecikmiş düzeltici potasyum kanal proteini
IKir	: İçte düzeltici potasyum kanal proteini
IKr	: Gecikmiş düzeltici hızlı potasyum kanal proteini
IKs	: Gecikmiş düzeltici yavaş potasyum kanal proteini
IKto	: Geçici dış potasyum kanal proteini
IKur	: Gecikmiş düzeltici ultra hızlı potasyum kanal proteini
İV	: İntravenöz
K.B.B	: Kulak Burun Boğaz
K⁺	: Potasyum
KAH	: Kalp Atım Hızı
Kg	: Kilogram
LA	: Lokal anestezi
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
µg	: Mikrogram
Na⁺	: Sodyum
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
OAB	: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
QTc	: Corrected QT
QTd	: QT Dispersiyonu
SAB	: Sistolik Arteriyel Kan Basıncı
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
TdP	: Torsades de Pointes (TdP)
UQTS	: Uzun QT Sendromu

1. GİRİŞ

Girişim alanındaki kanamanın azaltılması özellikle orta kulak cerrahisi, endoskopik sinüs mikrocerrahisi, plastik ve rekonstruktif mikrocerrahi, oftalmolojik cerrahi ve beyin cerrahisi girişimlerinde gerekebilmektedir (1). Kulak burun boğaz (KBB) ile ilgili cerrahi girişimlerinde iyi kanama kontrolü sağlanması cerrahi konforu arttırıp işlemin süresini kısaltmaktadır. Ameliyat sahasındaki kanamayı azaltmak amacıyla mukozal yüzeylerde lokal olarak adrenalin kullanımını oldukça yaygındır bir uygulamadır. Adrenalin, α_1 reseptör üzerinden vazokonstriksiyon yaparak uygulanan alandaki kanamayı azaltır. Vazokonstriksiyona ek olarak, hafif baş yukarı pozisyon veya orta derecede kontrollü hipotansiyon ile kanama azaltılabilir (2, 3).

Cerrahi sahadaki görüş alanını netleştirmek için lokal olarak kullanılan adrenalin, refrakter periyodu kısaltarak kalbi aritmilere daha yatkın hale getirir. Halojenli hidrokarbon yapısındaki inhalasyon anestezikleri özellikle halotan ile birlikte kullanıldığında aritmilere neden olabilmektedir (4).

Adrenalin bilinen en güçlü vazopresör ilaçlardan biridir. Adrenalin; α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ve β_3 olmak üzere bütün adrenerjik reseptörleri aktive ederler. Adrenalinin pozitif inotropik, kronotropik ve kalp içindeki iletiyi güçlendirme (β_1), damarsal ve bronşiyal yatakta düz kaslarda gevşeme (β_2) ve vazokonstriksiyon (α_1) gibi özellikleri vardır. Adrenalin güçlü bir kardiyak stimülandır. Direkt olarak miyokardın pacemaker ve ileti sistemlerinin predominant β_1 reseptörleri üzerine etkilidir. Kalp hızını artırır ve genellikle ritim değişikliğine neden olur. Kardiyak sistol kısalır ve güçlenir. Kalbin uyarılabilirliği artar. QTc aralık değeri kısalır (4).

Elektrokardiyogram (EKG)'da ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon periyodunu ifade eden QT aralığı, QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar olan alanı kapsar ve aynı zamanda ventrikül kasının refrakter olduğu dönemi gösterir. Kalp atım hızı (KAH), QT aralığını değiştirir (5). Kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT “corrected QT (QTc)” olarak adlandırılır. Peroperatif QT ve QTc aralığındaki uzama ciddi aritmiler, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilir (5). QT aralığını uzatan pek çok sebepten en önemlisi hastanın kullandığı ilaçlardır (bazı antiaritmikler, antibiyotikler, antineoplastikler, antimigren ilaçlar, nikardipin gibi antihipertansifler

v.b.) (5, 6). Ayrıca hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, miyokard iskemisi, kafa içi kanama, arsenik ve organik fosfor zehirlenmesi, hipotermi, karbonmonoksit zehirlenmesi, konjestif kalp yetmezliği, miyokarditler, diffüz miyokardiyal hastalıklar, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), romatoid artrit, diyabetes mellitus (DM) gibi durumlar da QT intervalinde uzamaya neden olabilirler (5).

QT aralığında uzamaya neden olan durumların varlığı ve preoperatif EKG'de QTc uzaması tespit edilmesi durumunda anestezi yönetimi ve kullanılan ilaçlar önem kazanmaktadır. Günümüzde kullanılan volatil anesteziklerden halotan, sevofluran, izofluran ve desfluranın QTc'yi uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (7).

Adrenalinin aritmojenik etkilerine karşı, halotanın ve daha az derecede de diğer volatil anesteziklerin miyokardı hassas duruma getirdiği gösterilmiştir. Hassaslaştırma volatil anestezikler ile atriyal ve ventriküler aritmiler eşliğinde azalmalara yol açan katekolaminler arasındaki etkileşimdir (8).

Çalışmamızda, desfluran anestezisi altında yapılan burun ameliyatlarında (septoplasti, rinoplasti ve septorinoplasti), kanama kontrolünü sağlamak için burun mukozasına uygulanan 1/200.000'lik adrenalinin veya 1/10.000'lik adrenalinin QTc aralığı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

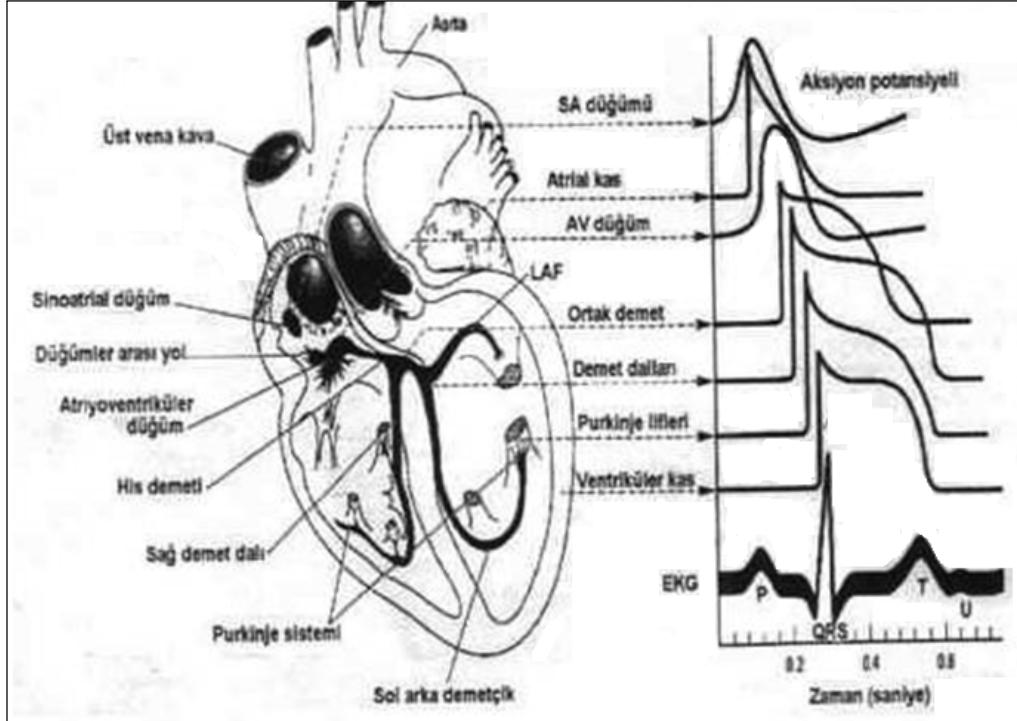
1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kalp, kalp kasının düzenli aralıklarla kasılmasını sağlamak için ritmik uyarılar doğuran ve bu uyarıları hızla bütün kalbe ileten, özelleşmiş bir sistemle donatılmıştır. Bu sistem düzgün olarak çalıştığı zaman atriyumlar, ventriküllerden yaklaşık 1/6 saniye önce kasılırlar. Bu da ventriküllerin kanı akciğerlere ve çevre dolaşıma pompalamadan önce daha fazla dolmasını sağlar. Sistemin bir başka önemli özelliği, ventriküllerin tüm bölgelerinin aynı anda kasılmasını sağlamasıdır ki bu da ventrikül boşluklarında yeterli basıncın oluşması için gereklidir (9, 10).

Normalde kalpteki elektriksel uyarılar sinüs düğümünden doğar ve atriyumlara yayılarak atriyoventriküler (AV) düğüme ulaşır. Belirli bir gecikme ile AV düğümünden geçen uyarılar His-purkinje sistemi ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive eder. Kalp kası hücrelerindeki aksiyon potansiyeli (AP), hücre zarının

çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile oluşur. Aksiyon potansiyeli karakteristik bir eğri çizer (Şekil 1) (9-11).



Şekil 1. Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli

1.1.1.1.Kardiyak aksiyon potansiyeli

Kardiyak transmembran potansiyel 5 fazdan oluşur: Faz 0 = hızlı depolarizasyon, faz 1 = erken-hızlı repolarizasyon, faz 2 = plato, faz 3 = son-hızlı repolarizasyon, faz 4= diyastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyelidir (Tablo 1) (9, 10). Tek bir kalp hücresinin istirahat membran potansiyeli (dinlenim zar potansiyeli) yaklaşık -90 mV. Stimülasyon ile meydana gelen AP'nin yayılması sonucunda kasılma olayı başlar. Depolarizasyon aniden başlar ve ani yükselme ile kendini gösterir. Depolarizasyondaki bu ani yükselişi membran potansiyeli başlangıç değerlerine dönmeden önce bir plato dönemi izler. Memeli kalbinde depolarizasyon 2 ms kadar sürerken, plato fazı ve repolarizasyon 200 ms veya daha fazla sürmektedir. Bu nedenle repolarizasyon kasılma olayının yarısı bitmeden tamamlanamamaktadır (9-11).

Tablo 1. Kardiyak aksiyon potansiyel fazları

Faz	İsim	Olay	Hücreyel İyon Hareketi
0	Hızlı depolarizasyon	Na ⁺ kanallarının açılması ve Na ⁺ geçirgenliğindeki ani artış ile oluşan depolarizasyon	Na ⁺ içeri
1	Erken-hızlı repolarizasyon	Na ⁺ kanallarının kapanması ve Cl ⁻ iyonlarının hücre içine girmesi ile	Cl ⁻ içeri
2	Plato	Yavaş ve uzun süreli açık kalan voltaj bağımlı Ca ⁺⁺ kanallarının aktivasyonu	Ca ⁺ içeri
3	Son-hızlı repolarizasyon	Ca ⁺⁺ kanallarının kapanıp, K ⁺ iki değişik kanaldan hücre dışına çıkması	K ⁺ dışarı
4	Diyastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyeli	Spontan olarak depolarize olan hücrelerin içine yavaş Na ⁺ ve Ca ⁺⁺ sızması	K ⁺ dışarı Na ⁺ içeri Ca ⁺⁺ içeri

Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dönemi, kinetiklerine ve hücre membranında bulunma yoğunluklarına göre değişen birçok tip K⁺ kanalı tarafından kontrol edilir. İnsan miyokardiyumunda en az 20 farklı K⁺ kanal proteini vardır. Fonksiyonlarına bağlı olarak geçici dış (IKto), gecikmiş düzeltici (IK), içte düzeltici (rektifiye edici) (IKir) ve sızıntı kanalları olarak dörde ayrılır. Gecikmiş düzeltici kanal ise ultra hızlı (IKur), hızlı (IKr) ve yavaş (IKs) olmak üzere 3 farklı alt kanalın birleşimidir. Repolarizasyonun başlangıcında en büyük katkısı IKs sağlamasına karşın, repolarizasyonun çoğuna katkıda bulunan K⁺ kanalları IKir kanallarıdır (9, 12, 13).

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

hücrelerindeki AP süresi, epikard ve endokard hücrelere göre daha uzundur. Miyokardiyal hücrenin AP süresi QT aralığını belirler. İyon kanallarında olan doğumsal mutasyonlar veya edinsel olarak mutasyona yol açan ajanlar IKr ve IKs'yi azaltarak veya geç Ca^{++} ve Na^+ kanallarını artırarak intrinsik heterojeniteyi artırır (12-14). Bunun sonucunda M hücrelerinin AP'sinde uzama meydana gelir, QT aralığı uzar ve repolarizasyonun transmural dağılımında dramatik bir artış olur. Reentry oluşumuna hassas pencere (vulnerabl peryod) meydana gelir. Repolarizasyon akımındaki azalma ayrıca miyokard ve purkinje hücrelerinde tetiklenmiş aktiviteye bağlı erken ard depolarizasyon (EAD) oluşumuna neden olur. Bazen aşırı bir şekilde, bazen de erken depolarizasyonu tetikleyen EAD'ler genellikle AP'nin 3. fazındaki gecikmelerdir. EAD'ler ya tetik mekanizmaları ile ya da ventrikül içinde ektopik depolarizasyon oluşturma yetenekleri ile Torsades de Pointes (TdP) aritmilerine neden olmaktadır (15).

Ventriküler repolarizasyonun dağılması (dispersiyon), uyarılabilirliğin homojen olmayan bir şekilde geri kazanımı veya ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini ifade etmek için kullanılan bir tanımlamadır. Genellikle kalpten elde edilen birçok repolarizasyon ölçümü arasındaki fark olarak ifade edilir. Bu elektrofizyolojik ölçümün klinik önemi, deneysel çalışmalarda ventriküler reentry aritmilerinin miyokard repolarizasyonu dağılımının artması ile kolaylaştığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Miyokardın transmural aksındaki repolarizasyon dağılımının özellikle kazanılmış veya doğumsal Uzun QT sendromu (UQTS) ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (15, 16).

1.1.1.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG'de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremita ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordiyal) derivasyonu mevcuttur. Ekstremita derivasyonları iki ekstremita arası potansiyellerinin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I, II, III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur (17).

EKG'deki başlıca dalga ve segmentler şunlardır (Şekil 2):

P Dalgası: Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atriyum depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atriyum depolarizasyonunu gösterir. Yüksekliği 2.5 mm'yi genişliği 0.11 saniyeyi geçmez (7, 9, 10).

PR Aralığı: P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan aralıktır. Sinoatriyal düğümden çıkan uyarının ventriküler purkinje liflerine iletilmesine kadar geçen süreyi gösterir. Normal erişkinde 0.12-0.20 saniyedir (7, 9, 10).

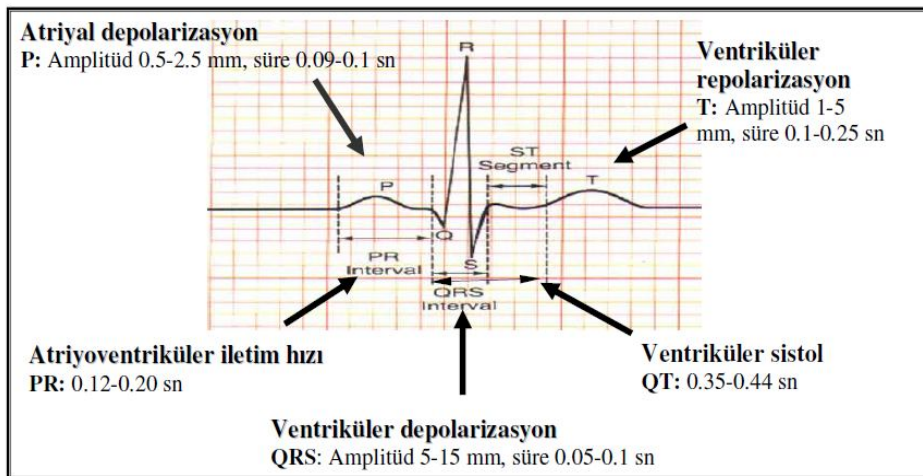
QRS Kompleksi: Ventriküler depolarizasyonu gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S ve 2. pozitif dalga R' olarak adlandırılır. Normal erişkinde < 0.12 saniyedir (7, 9, 10).

T Dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. Normal bir EKG'de T dalgasının genişliği 0.15 saniye, voltajı ise 0.2-0.3 mV arasındadır (7, 9, 10).

ST Segmenti: QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. Aksiyon potansiyelinin plato fazına uyar. Normalde ekstremitte derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0.5-1 mm'den fazla sapma göstermez (7, 9, 10).

QT Aralığı: QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonunu kadar olan aralıktır. Ventriküllerin elektriksel sistolünü gösterir. Normal süresi 0.35-0.44 saniyedir. Yaş, cins ve kalp hızına göre değişiklikler gösterir (7, 9, 10).

U Dalgası: T dalgasından sonra görülür. Amplitüdü nadiren 1 mm'yi geçer. V3 derivasyonunda en belirgindir. Ventrikül kasındaki ardpotansiyeller ya da purkinje liflerinin repolarizasyonunu gösterir (7, 9, 10).



Şekil 2. Elektrokardiyogram (EKG)'daki dalga ve segmentler

1.1.1.3 QT aralığı, QT dispersiyonu ve QTc

QT aralığı, ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır. Her derivasyonda lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığında kısalmaya neden olurken, hızın azalması QT aralığının uzamasına yol açar. Bu nedenle, QT süresinin değerlendirilmesinde kalp atım hızı göz önüne alınmalıdır. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilebilir. Düzeltilmiş QT (corrected QT = QTc) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60/dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. Düzeltme için pek çok formül kullanılmaktaysa da, 1918 yılında tanımlanan “Bazette” formülü halen en sık kullanılan hesaplama yöntemidir. Ayrıca bazı EKG aygıtlarında otomatik olarak QTc aralığı ölçümü yapılabilmektedir (7, 18).

Bazette Formülü: $QTc = QT \times \sqrt{RR}$.

İlaç tedavisi almamış, genetik olarak saptanmış UQTS’lu hastaların büyük çoğunluğunda QTc 440 ms’nin üstündedir. Bu değerler temel olarak alınarak herhangi bir ilaç tedavisi almayan olgularda 420 ms’nin altındaki QTc değerleri normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir (9, 18, 19).

Doğumsal ve edinsel olmak üzere iki ayrı tipte görülebilen UQTS, EKG’de anormal uzun QT aralığı ile tanımlanan, ani kardiyak ölüm ya da senkopla birlikte gözlenen, özellikle polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde, yüksek ölüm oranına sahip olan TdP türü aritmilerle sonuçlanabilen, idiyopatik, iyatrojenik (ilaçlar ve metabolik bozukluklar) ya da doğumsal nedenlerle ortaya çıkan kardiyak repolarizasyon bozukluğudur (19, 20).

QT uzaması yaştan bağımsız bir ani ölüm risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu ilişki iskemik kalp hastalıklarında yoğun olarak çalışılmıştır ve mortalitede 2-5 kat artış saptanmıştır. Uzun QT Sendromu yüksek ventriküler fibrilasyon riski ile birlikte ve kinidin gibi QT süresini uzatan ilaçların kullanılması ani ölüme (aritmiye bağlı) neden olabilmektedir (20, 21).

1.1.2.1. Doğumsal Uzun QT Sendromu

Doğumsal UQTS 4 formda görülürler:

1) Kardio-oditori Sendrom: İlk olarak 1953’de Jervell ve Lange Nielsen tarafından tanımlanmıştır. Surdokardiyak Sendrom olarak da bilinmektedir. Otozomal

resesif geçişli olup uzun QTc, doğumsal nöral sağırılık, senkop atakları ve ani kardiyak ölümlerle karakterizedir (6, 19).

2) Romano-Ward Sendromu: Romano ve arkadaşları ile Ward tarafından tanımlanan bu form da sağırılık gibi fenotipik bir bozukluğun eşlik etmediği, otozomal dominant geçişli benzer bir sendromdur (6, 19).

3) Ailesel ventriküler taşikardi: Von Bernuth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidir. İstirahat halinde normal olan QT aralığı egzersiz ile uzamaktadır. QT aralığının uzaması hastadan hastaya hatta aynı hastada değişik derecelerde olmaktadır (6, 19).

4) Sporadik form: Birçok olguda aile öyküsünün olmadığı, spontan mutasyonların QT aralığında uzamaya yol açtığı sporadik varyasyonlar bildirilmiştir. Yukardaki 3 tip ile benzer özellikler göstermektedir (6, 19).

1.1.2.2. Edinsel Uzun QT Sendromu

Bu sendromun en sık görülen sebebi çeşitli ilaçların kullanılması olup, genel inaniş ilaçların gecikmiş IKr kanallarının yavaş komponentini bloke etmesidir. Elektrolit bozuklukları ise edinsel UQTS nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (6, 19, 20). Edinsel UQTS'ye yol açan faktörler ve ilaçlar Tablo 2'de verilmiştir (6, 19, 20).

1.1.2.3. Uzun QT Sendromlarının Patogenezi

Uzun QT Sendromunda temel bozukluk tam olarak bilinmemektedir. Pek çok doğumsal ve edinsel faktörün QT aralığı uzamasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Doğumsal ve edinsel formların her ikisinde de kardiyomyozid membranındaki iyon kanallarının disfonksiyonu gösterilmiştir. İyon kanallarındaki disfonksiyon, doğumsal UQTS'de kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı gelişirken, edinsel formda ilaçların bu kanalları bloke etmesine bağlı olarak gelişmektedir (6, 19). Bir diğer görüş, otonom sinir sistemindeki dengesizliğe bağlı olarak kalpteki asimetrik adrenerjik stimulusun QT aralığında uzamaya yol açmasıdır. Sempatik tonustaki dengesizlik sonucunda ventriküllerin repolarizasyonu uzamakta, bu da QT aralığının uzamasına neden olarak kalbi disritmilere duyarlı kılmaktadır. (19, 21).

Tablo 2. Edinsel UQTS'ye yol açan faktörler ve ilaçlar.

Kardiyak bozukluklar	Miyokard iskemisi, akut kardit, akut kor pulmonale, kardiyomyopatiler, mitral valv prolapsusu, sinüs bradikardisi, AV blok
Isı ve elektrolit bozuklukları	Hipotermi, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi
Nörolojik bozukluklar	Kafa travması, SVO, nöroşirürjik işlemler, sempatik sinir sistemi uyarılması, radikal boyun diseksiyonu
Endokrin-metabolik bozukluklar	DM, feokromasitoma, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları
Anestezi ilaçları	Halotan, enfluran, sevofluran, süksinilkolin
Antiarritmik ilaçlar	Sınıf Ia Kinidin, prokainamid, disopramid Sınıf Ib Lidokain Sınıf II Beta blokerler Sınıf III Bretilyum, amiodaron Sınıf IV Prenylamin
Antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetopim, kinin, klorakin, flukanazol, sulfometaksazol, levofloksasin, amantadin, ketakanazol,
Antiviral ilaçlar	Foskarnet
Antineoplastikler	Tamoksifen, arsenik trioksit
Antimigren ilaçlar	Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan
Antihipertansifler	İsradipin, mikardipin
Antihistaminikler	Terfenadin, astemizol
Antidepresanlar	Desipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, sertralin
Nöroleptikler	Klorpromazin, haloperidol, droperidol, timozid, risperidon,
Kolinergikler	Sisaprid
Diğer ilaçlar	Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreetid, amrinon, milrinon

1.1.2.4. Uzun QT Sendromu'nun Prognoz ve Tedavisi

Erken yaşlardaki ölümlerin en önemli sebeplerinden biri UQTS'dur. Tanı konar konmaz tedaviye başlanmasının önemi büyüktür. Tedavi görmeyen hastalarda prognoz kötü olup, mortalite oranı % 71'e kadar çıkmakta, tedavi gören hastalarda ise bu oran % 6'lara düşmektedir (6). Perioperatif dönemde oluşabilecek aritmilere bağlı mortalite göz önüne alınarak, UQTS'li olgulara preoperatif dönemde uygun tedavi planlanmalıdır. Tedavide temel prensip altta yatan primer sebebin ortadan kaldırılmasıdır. Öncelikle aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir, hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Olası bradikardi tedavi edilmelidir. Beta blokerler UQTS'da sıkça kullanılan ilaçlardır. Propranolol ve nadolol en sık tercih edilen beta blokerlerdir, metoprolol ve atenolol da UQTS'da kullanılmaktadır. Preoperatif dönemde kardiyak hastalığı olanlar, diyabetes mellituslu hastalar, antiarritmik veya psikotropik ilaçlar gibi QT'yi uzatma

potansiyeline sahip ilaç alan hastalar ve elektrolit bozukluğu bilinen hastalar edinsel UQTS adayı olarak kabul edilmeli ve EKG'de QTc değerlendirilmelidir (6, 19, 21).

Adrenalin kalp hızını arttırır ve EKG'de QT aralığını kısaltır ancak Konjenital UQTS'lu hastalarda paradoksal olarak QT aralığını uzattığı görülmüştür (22).

1.1.2.5. Anestezi ve Uzun QT Sendromu

Edinsel UQTS nedenleri arasında ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Günümüzde pek çok ilacın QTc süresini uzattığı bilinmektedir ve giderek QTc süresini uzattığı raporlanan ilaç sayısı artmaktadır (23, 24). QT aralığının anormal uzun olduğu hastalarda genel anestezi altında hayatı tehdit eden aritmiler ve ani ölümlerle karşılaşıldığı bildirilmiştir (23-25). Bu nedenle özellikle son yıllarda anestezi ajanların, QT aralığı ve QTc süresine etkilerini araştıran birçok araştırma yapılmıştır (25-32). Yüksek doz opioid kullanımı QTc süresinde belirgin uzama yapabilmektedir (33). Yüksek dozda kullanılan narkotikler UQTS olan hastalarda aditif etkiye yol açmaları nedeniyle yan etkilere neden olabilirler. Aditif etki, bu ilaçların metabolizmalarında rol oynayan enzimlerin, başka ilaçlar tarafından inhibe edilmesi sonucunda, ilaç plazma düzeyinin artmasıyla oluşur ve aritmi oluşumunda önemli rol oynar (33). Bir klinik araştırmada, şiddetli preekleptik hastalarda spinal anestezi sonrası QTc aralığında uzama saptanmış, ancak spinal anestezi uygulamasından 5 dk sonra QT ve QTc aralığının normal sınırlara döndüğü ve bunun sempatik blokaj ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (34).

Anestezi uygulaması sırasında, pozitif basınçlı ventilasyon esnasında yüksek inspiratuvar basınç ve artmış inspirasyon/ekspirasyon oranı; hipotermi ve masif kan transfüzyonu da QTc aralığını uzatabilirler (35).

1.1.2.6. Anestezi İlaçları ve Ventriküler Repolarizasyon

1.1.2.6.1. Volatil Anestezi Ajanları

Volatil anestezi ajanlarının QT aralığı üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Çalışmaların çoğunda, repolarizasyonun transmural dispersiyonunu artıran halotanın QT ve QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir (26, 36, 37). Bazı çalışmalarda, çocuklarda halotanın QT aralığını kısalttığı ileri sürülmüştür (38). Sevofluran, izofluran, enfluran ve desfluranın QT aralığını uzattığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (31, 38, 39).

Diğer taraftan, Güler ve ark. (40) halotan ve sevofluranı karşılaştırdıkları çalışmalarında ise her iki ajanın da QT aralığını etkilemediğini ancak, QT dispersiyonunu uzattıklarını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Karagöz ve ark. (31) ise, halotan, izofluran ve sevofluranın QTc aralığını uzatmadığını ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, günümüzde kullanılan halotan, sevofluran, izofluran ve desfluranın QTc aralığını uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (19).

Desfluran ve sevofluran gibi tüm modern volatil anestezipler normal miyokardın kontraktıl fonksiyonunu *in vivo* ve *in vitro* koşullarda deprese ederler. Volatil anestezipler, normal kardiyak miyozitin birkaç subsellüler hedefinde intrasellüler Ca^{+2} homeostazını değiştirerek miyokardiyal kontraktiliteyi baskırlar (8).

Volatil anestezipler sinoatriyal düğümün deşarj hızını, sinoatriyal düğüm otomatisitesine direk ve indirek etkilerle yavaşlatırlar. Bu etkiler, *in vivo* olarak vazoaaktif ilaçlarla veya otonom sinir sistemi aktivitesi ile değiştirilebilir. Halotan, enfluran ve bir dereceye kadar izofluran normal purkinje liflerinde kardiyak aksiyon potansiyelini ve efektif refrakterliği uzatır. Volatil anestezipler sinoatriyal düğüm deşarjına direk etkileri ile bradikardi ve atriyoventriküler iletim bozuklukları oluşturma potansiyeli taşımaktadırlar (8). Volatil ajanlar, miyokardiyal iskemi veya enfarktüs sonucu oluşan anormal kardiyak elektrofizyolojik mekanizmalara karşı proaritmojenik veya antiaritmojenik etkili olabilirler. Halotan, enfluran ve izofluranın koroner arter oklüzyonu ve reperfüzyon sonucu oluşan ventriküler fibrilasyona karşı kardiyoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (8). Qubain ile indüklenen aritmilere karşı koruyucu etki, aynı zamanda halotan anestezisi sırasında gösterilmiştir. Volatil anestezipler, enfarktlı miyokartta yardımcı pacemaker aktivitesine engel olarak antiaritmik etkiler oluşturabilir. Bunun yanında, halotan ve daha az derecede izofluran reentry aktiviteyi kolaylaştırarak veya refrakter periyod derlenmenin geçici dispersiyonunu arttırarak deneysel miyokardiyal enfarktta purkinje liflerinde aritmojenik olabilirler. Bu etkiler, hatalı tendon liflerinde yavaş Na^{+} akımının inhibisyonu ve iskemik alanın sınır bölgesindeki daha refrakter purkinje lifleri içine prematür impulsların tekrardan geçişlerinin indüksiyonu ile ilgili olabilir. Halotan, enfluran ve izofluran insanlarda QTc aralığını uzatır (8).

Sevofluran, izofluran, enfluran ve desfluranın QT aralığını uzattığını bildiren yayımlar bulunmaktadır (19, 30, 39).

1.1.2.6.2. İntravenöz İndüksiyon Ajanları

İntravenöz anestezi ajanlarından etomidatın QT aralığı üzerine belirgin etkisi bulunmamıştır (35). Sempatomimetik etkili ketaminin insanlarda QT aralığı üzerine bir etkisinin varlığı saptanmamasına karşın, fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada QT aralığını uzattığı gösterilmiştir (35). Yine midazolamın sağlıklı yetişkinlerde QTc aralığı üzerinde tek başına belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (19). Midazolamın tek başına sağlıklı erişkinlerde QTc aralığı üzerine hiç etkisi yoktur ve UQTS'li hastalarda güvenli bir ajan olarak görünmektedir (41). Diğer benzodiyazepinlerin etkisi bilinmiyor. Sodyum pentobarbital genelde QT aralığını uzatması nedeniyle aksiyon potansiyel süresini uzatmaktadır ancak miyokard hücrelerine göre endokardiyak ve epikardiyal hücrelerde aksiyon potansiyel sürelerinde rölatif olarak daha büyük bir uzama olduğundan repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltır (42). Tiyopental ile anestezi indüksiyonunun QT aralığını uzattığını belirten yayınların yanı sıra uzatmadığını savunanlar da mevcuttur (43, 44). Kies ve ark. (45) yaptıkları bir çalışmada tiyopentalin normal kişilerde QT aralığını uzattığını, ancak repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltarak TdP'nin spontan gelişimini önlediğini ileri sürmüşlerdir. Methohexital sağlıklı erişkinlerde QTc aralığını uzatır (46). Fakat çocuklarda atropin premedikasyonuna karşın uzatmadığı gözlenmiştir (47). McConachie ve ark. (48) indüksiyonda tiyopental ve propofölü kıyasladıkları çalışmalarında her iki ajanın da QT aralığını uzattığını, ancak uzamanın tiyopental kullanılanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Propofölün, premedike edilmiş erişkinlerde ve çocuklarda QT aralığını uzatabildiğini ancak QTc aralığı üzerinde hiç etkisinin bulunmadığını ileri sürmüşlerdir. Kleinsasser ve ark. (32) sevofluranın yol açtığı QTc aralığı uzamasının propofole geçilmesinden 15 dakika sonra bazal QTc değerine geri döndüğünü belirtmişlerdir. Bir diğer yayında sevofluran QT ve QTc aralığını anlamlı olarak uzatırken, propoföl QT aralığını kısaltmış ve QTc aralığını etkilememiştir. Opioidlerin QT aralığı üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Ancak etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (19). Kısa etkili opioid olan

remifentanilin ise intraoperatif QT aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya yol açmadığı, ancak postoperatif QT aralığında uzama yaptığını belirtilmiştir (49).

1.1.2.6.3. Nöromuskuler Blokerler

Yaygın kullanılan kas gevşetici ajanlar arasında sadece süksinilkolinin QTc aralığını uzattığı tespit edilmiştir (50). Süksinilkolinin parasempatik ve sempatik gangliyonları stimüle etmesine bağlı kardiyak innervasyon bozukluğu sonucu QT aralığını uzattığı ileri sürülmektedir (43, 44). Pankuronyum ile UQTS'li hastalarda yapılan çalışmada ventriküler fibrilasyona (VF) neden olabileceği bildirilmiştir (35). Nöromusküler bloker ajanlardan süksinilkolin ve panküronyum ile yapılan çalışmalarda UQTS olan hastalarda bu iki ajanın VF'na varan olumsuz etkilerinin olduğu bildirilmiştir (35, 44). Veküronyum sempatik stimülasyona yol açmaması nedeniyle QTc aralığında uzamaya yol açmamaktadır. Otonom sinir sistemini (OSS) daha az etkilemesi nedeniyle UQTS olan hastalarda veküronyum kullanımı daha güvenli bulunmuştur (35). Atrakuryum ve sisatraküryum ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın teorik olarak iyi hemodinamik stabilite sağlamaları nedeniyle UQTS'si olanlarda tercih edilebilmektedirler (19, 35).

1.1.2.6.4. Antikolinesterazlar ve Antikolinergik Ajanlar

Sağlıklı bireylerde, nöromusküler bloke edici ajanların antagonistlerinden neostigmin ve edrofoniyum; antikolinergik ajanlardan atropin ve glikopirolat QT aralığını uzatabilirler (49). UQTS'li bir hastada anestezi uygulaması sırasında atropin verilmesi ile torsade de pointesin presipite edildiği bildirilmiştir (19). Bu nedenle atropin verilmesinin aritmi insidansı artırdığı kabul edilmektedir (19, 35).

1.1.3. Çalışmada Kullanılan Ajanlar

1.1.3.1. Desfluran

Desfluran, CHF₂-O-CHF₂CF₃, Terrell tarafından 1960'larda sentezlenen florlanmış etil metil eterdir. Kimyasal yapısı izoflurana benzeyen (sadece alfa etil karbona klor yerine flor bağlanmıştır.) berrak, özel kokulu ve düşük kaynama noktasına sahip bir ajandır. İzoflurana göre daha düşük kaynama noktası (23.5°C), daha düşük kan-gaz (0.42), beyin-kan (1.3) ve yağ-kan (27) çözünürlük katsayılarına sahiptir. Buhar basıncı yüksek ve kaynama noktası düşük olduğundan buharlaştırma için özel vaporizatör gerektirmektedir (50, 51).

Desfluran düşük çözünürlüğü ve geniş bir doz aralığında ayarlanabilen vaporizatörü nedeniyle düşük akımlı anestezi tekniklerinde kullanım için çok uygundur. Uygulandıktan 10 dakika sonra taze gaz konsantrasyonunun %85'ine ulaşılabilir. Anestezik potensinin düşük olmasından dolayı yüksek bir alveoler konsantrasyon gerektirir ve minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değeri yaşa bağımlı olarak % 4-8 arasında değişir (50, 51).

1.1.3.1.1 Desfluranın Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Kan ve doku çözünürlüğü düşük olduğu için induksiyon ve derlenme hızlıdır. Desfluranın MAK değerleri, yenidoğanda % 9.16, bebekte % 9.42, çocuklarda % 9 iken, erişkin için % 6'dır. Azotprotoksit (% 60) kullanılmasıyla MAK değeri düşmektedir. Bu şekildeki bir uygulamada bebeklerde % 22, çocuklarda ise % 26 oranında MAK düşebilmektedir (50, 51).

Desfluran doza bağlı olarak, doğrudan serebral vazodilatatör etkiyle serebral kan akımını (SKA) artırır. Desfluran ile 1.5 MAK'a kadar CO₂ reaktivitesi korunur. Normoventilasyon sırasında intrakraniyal basınç artışı desfluran ile daha belirgindir. Desfluran serebral metabolizmayı baskılar ve orta serebral arterin uzamış oklüzyonu sırasında asidotik değişiklikleri hafifletir (51). Orta serebral arter oklüzyon modelinde ön koşullandırma olmadan infarkt alanını azaltır. EEG'de izoflurana benzer etki yapan desfluran halen kullanılmakta olan diğer halojenli ajanlarla karşılaştırıldığında, beyine penetrasyonu ve eliminasyonu çok daha hızlı bir farmakokinetiğe sahiptir. Bu nedenle, postanestezik uyanma son derecede hızlıdır (51).

1.1.3.1.2. Desfluranın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

Desfluran miyokardiyal kontraktiletiyi azaltır ve koroner çalma fenomeni oluşturmaz. Doza bağlı vasküler direnci ve kan basıncını düşürür. İlimli miyokardiyal depresyon yapıcı etkisi olmasına karşın, desfluran ile ilgili bilinen en önemli farklılık yüksek konsantrasyonlarda kalp atım hızını artırmasıdır. İnhalasyon ajanları genelde strese bağlı oluşan cevapların çoğunu baskılamada yeterli değildirler. Diğer volatil ajanlarla karşılaştırıldığında taşikardi, hipertansiyon ve miyokardiyal iskemi desfluran anestezisinde daha sık görülmektedir (50, 51). Aynı zamanda intramiyokardiyal katekolamin salınımı ile inotropik etkinin korunması

yanında miyokardiyal fonksiyonun idame ettirilmesi de desfluranla söz konusudur (50).

Desfluranın QTc aralığı üzerine etkisinin incelendiği, preoperatif QTc değeri 440 ms altında olan ASA I-II grubu 40 hastanın dahil edildiği çalışmada; induksiyon öncesi, induksiyondan 1 dk sonra, 3dk sonra, 5 dk sonra ve entübasyon sonrası EKG çekilerek QTc değeri hesaplanmıştır. Anestezi uygulandıktan 1 dakika sonra QTc aralığının uzadığı 5. dakikada anlamlı bir uzama olduğu tespit edilmiştir. Entübasyon sonrasında QTc aralığının belirgin şekilde uzadığı görülmüştür. Benzer etkilerin sevofluran veya izofluran ile yapılan anestezi uygulamalarında da görüldüğünü ifade eden birçok çalışma bulunmaktadır (30).

Desfluran ile yapılan çalışmalarda vurgulanan önemli bir nokta, QTc aralığını etkileyen en önemli etkenlerden bir tanesinin sempatik aktivasyon olduğu ve desfluranın solunum yolları mukozasına irritan etkisinin adrenerjik stimülasyona neden olduğu bunun da QTc aralığında uzamayı tetikleyebilmesidir (52, 53). Desfluran verilerek yapılan çalışmalarda sempatik aktivite ile kalp hızı ve ortalama arter basıncı değerlerindeki değişiklikler saptanmış, fakat QTc aralığındaki uzama ile bunlar arasında paralellik bulunamamıştır. Bu durum premedikasyonda kullanılan midazolam ile açıklanılmaya çalışılmıştır. Çünkü midazolam QT aralığını etkilememektedir (54), ancak volatil anesteziyelere bağlı sempatik stimülasyonu baskılayabilmektedir (55).

1.1.3.1.3. Desfluranın Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Solunum sayısında artma ve tidal volümde azalma görülebilir, havayoluna irritan etkisi nedeniyle laringospazm (%73), öksürük (%50), soluk tutma (%46) meydana gelebilmektedir. Keskin kokulu ve irritan olması ve artmış salivasyon etkisi nedeniyle inhalasyon yoluyla anestezi induksiyon için desfluran uygun bir seçim değildir. Minimal sistemik etkileri olarak ılımlı solunumsal depresyon etkisi mevcuttur. Desfluran havayolu direncini değiştirmez. Bronşları dilate etmez, ancak sigara içenlerde bronkokonstriksiyon yapabilir (50, 51).

1.1.3.1.4. Desflurandan Derlenme

Desflurandan derlenme sevofluran ve halotandan daha hızlıdır. Bu hızlı derlenme, kan-gaz çözünürlük katsayısının düşük olması, akciğerlerden eliminasyonunun çok daha hızlı olması ve düşük metabolizma oranına sahip olması ile açıklanmaktadır (50, 51). Yaşlılarda derlenme desfluran ile izoflurana göre hızlı ve ayılma ünitesindeki terapötik ilaç gereksinimi daha az olmaktadır. Derlenme kriterleri açısından propofol ile karşılaştırıldığında desfluran anestezisi sonrası hastalarda daha hızlı bir psikomotor derlenme sağlanmaktadır (56, 57).

1.1.3.1.5. Desfluranın diğer etkileri

İskelet kasında gevşeme ve nondepolarizan kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder (56).

1.1.3.1.6. Desfluranın metabolizması ve toksisitesi

Desfluran insanlarda çok az metabolizmaya uğrar. Desfluran anestezisini takiben serum ve idrar inorganik florür düzeyleri preanestezik değerlere göre esas olarak değişmez. Önemsiz derecede deri yoluyla kayıp vardır. Desfluran, kurutulmuş karbondioksit absorbanları tarafından klinik olarak önemli düzeylerde (dğer volatil ajanlardan daha fazla) karbonmonoksite (CO) parçalanır. Karbonmonoksit zehirlenmesinin genel anestezisi altında klinik olarak tanınması güçtür, fakat karboksihemoglobinin varlığı arteriyel kan analizleri veya beklenenden daha düşük puls oksimetri değerleri ile saptanabilir. Kuru absorbanın çıkarılması veya kalsiyum hidroksid kullanılması karbonmonoksit zehirlenmesi riskini en aza indirebilir (58).

1.1.4. Adrenalin

Sempatomimetik etkili bir katekolamindir. Kimyasal yapısı 3,4-dihidroksifenil-2-metilaminoetanol'dür. Suda çözünen hidroklorür ve asid tartrat tuzları kullanılır. Bütün adrenerjik reseptörleri uyarır ve bu nedenle farmakolojik etkileri oldukça komplekstir. Örneğin α_1 adrenerjik etkisi ile gelişen vazokonstriksiyon, β_2 adrenerjik etkisi ile gelişen vazodilatasyonla karşılanır. Küçük dozlarda daha belirgin olan β_2 etki ile özellikle diyastolik kan basıncı düşebilirken, doz arttıkça α_1 etki baskın hale gelir ve kan basıncı yükselir. Teröpatik dozlarda, β_2 etkisi ile iskelet kasında vazodilatasyonla kan akımını artırır. Böbrek damarları ise

8 µg/kg'dan başlar; kardiyovasküler kollaps, asistol, ventriküler fibrilasyon, elektromekanik dissosiasyon veya anafilaktik şok için ise 0.02 mg/kg veya yaklaşık 1.0 mg'dır. Akut anafilaksi, ağır astım ve alerjik reaksiyonlarda erişkinlerde başlangıç mutad dozu subkutan veya intramusküler yolla 0.1-0.5 mg'dır. Bir defalık doz 1 mg'ı geçmemelidir. Kalp durmasında erişkinlerde 0.5-1 mg'lık doz dilüe edilerek intravenöz veya intrakardiyak yolla yapılabilir. Çocuklarda 0.005-0.01 mg/kg kullanılır (60). Adrenalinin topikal uygulamasında farklı görüşler vardır. İnfiltrasyon için 1/100.000 veya 1/200.000'lik solüsyonlar kullanılmalı; 10 dk içinde 100 µg (1/100.000'lik solüsyondan 10 ml, 1/200.000'lik solüsyondan 20 ml) ve 1 saat içinde de 300 µg aşılmamalı; bu sırada oksijenizasyon ve ventilasyona özen gösterilmelidir. Çocuklarda bu doz 2 µg/kg olup, 10 dk ara ile iki kez tekrarlanabilir (3).

1/200.000 konsantrasyondaki adrenalin epidural ya da interkostal uygulamada lidokain ile kullanıldığında optimal vazokonstriksiyon sağladığı bildirilmiştir. Adrenalinin anestezi süresini uzatma miktarı kullanılan lokal anesteziğe ve enjeksiyon alanına bağlıdır. Adrenalin hem infiltrasyon anestesininin hem de periferik sinir bloklarının süresini lidokain gibi ilaçlarla kullanıldığında anlamlı derecede arttırır (63).

1.1.4.2. Yan Etki, Toksikite, Kontrendikasyon ve İlaç Etkileşimleri

Adrenalin huzursuzluk, zonklayıcı baş ağrısı, tremor ve çarpıntı yapabilir. Adrenalinin yüksek dozlarının kullanılması (0.1-0.2 mg/kg) ya da kazara hızlı enjeksiyonu kan basıncındaki hızlı yükselme ile serebral kanamaya sebep olabilir. Adrenalin verilmesinin ardından ventriküler aritmiler görülebilir. Koroner arter hastalarında adrenalin anjina pektorisini indükleyebilir. Selektif olmayan beta-bloker ajan kullanan hastalarda vasküler yataktaki α_1 reseptörler üzerinde oluşacak etki, α_2 reseptörlerle dengelenemeyeceğinden ciddi hipertansiyon ve serebral kanamaya yol açabileceğinden bu hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca tirotoksikoz, koroner arter hastalığı, elektrolit dengesizliği olanlar; antihipertansif, MAO inhibitörü, trisiklik antidepresan ve diüretik kullanan hastalarda da kontrendikedir (3, 61). Serebral kanama, koroner iskemi, ventriküler disritmi gibi komplikasyonlar görülebilir. Yüksek dozlarda ve halotan gibi halojenli inhalasyon anesteziklerinin varlığında prematür ventriküler atımlara neden olabilir (63).

1.1.5. Fentanil

Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1 - fentanil-4 piperidil) propionanilid'dir. Tedavi edici indeksi yüksek olup, morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (64).

Fentanil santral sinir sisteminde talamik seviyede etki gösterir. Hipotalamus, retiküler sistem ve gama nöronları etkiler. Kortikal seviyede ağrının algılanmasında azalma gözlenir. Diğer santral sinir sistemi depresanlarını potansiyalize eder. Miyozis ve öfori yapar (65, 66).

1.1.5.1. Farmakokinetik

Fentanil yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanilin eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar. Dağılım hacmi 3-6 L/kg, klirensi 10-20 ml/kg/dk'dır. Aynı özelliği plasenta bariyerinin hızla geçilmesini sağlar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (50).

Fentanil plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Plazma proteinlerine bağlanma miktarı kan pH değerine bağlı olan fentanil hem albümine (%50), hem de alfa ve beta globulinlere bağlanır. Fizyolojik pH'da, pKa'sı yüksek olduğundan çoğunlukla iyonize şekilde bulunur. Alkalozda noniyonize formu artar. Eliminasyon yarı ömrü albumin düzeyinin, hepatik kan akımının ve mikrozomal enzim aktivitesinin azalmasıyla artar. Fentanil esas olarak karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrayarak metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil dir (64, 67).

Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken, 1.5-2 ng/ml konsantrasyonunda ise iyi postoperatif analjezi sağlar (65).

1.1.5.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Fentanil analjezik ve anestezi dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur ve genellikle vagal stimülasyona bağlı bradikardi sonucu oluşur. Miyokard kontraktilitesinde çok az ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Tüm hemodinamik parametreler (kalp hızı, kan basıncı,

kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans, pulmoner wedge basıncı vb.) fentanil ile anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalabilir (66).

Opioidler, kardiyak iletimi sınırlandırır. Fentanil atriyoventriküler nod iletimini yavaşlatır. P-R aralığını, atriyoventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyeli süresini uzatır (68).

Opioidlerin QT aralığı üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma olmamakla birlikte, etkisinin olmadığı hatta sempatik deşarjı önleyerek QT aralığını uzatan ilaçların bu etkisini engelleyebileceği öne sürülmektedir. Özellikle laringoskopi ve entübasyon, kalp hızı, kan basıncı ve plazma katekolamin konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır (69). Çeşitli opioidler trakeal entübasyon sırasındaki hemodinamik cevabın önlenmesinde kullanılmıştır. Alfentanilin QT aralığının uzamasını engellediği kabul edilmekle birlikte fentanil ve sufentanilin QT aralığı üzerine olan etkileri tam olarak araştırılmamıştır. UQTS'lu hastalarda fentanilin QT aralığını kısalttığı gösterilirken, diğer bazı çalışmalarda koroner arter hastalarında fentanil ve sufentanilin QT aralığı üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (50).

1.1.5.3. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Yaşlı hastalar opioidlerin solunum depresan etkilerine daha hassastır. Fentanilden sonra hipokapnik ventilasyon (hiperventilasyon) postoperatif solunum depresyonunu uzatır ve arttırır. Bunun nedeni kardiyak output ve karaciğer kan akımının azalması nedeniyle karaciğerden atılımın azalmasıdır (50). Fentanilin histamin salıcı, bulantı-kusma, bronkokonstriksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır. Bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastalarda en iyi opioid analjezik ve anesteziiktir (65).

1.1.5.4. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Fentanil vagomimetik olup kolinerjik etki gösterir. Bulantı, kusma, miyozis yapar ve oddi sfinkterini kasar. Fentanil, serebral kan akımı ve serebral metabolizmayı düşürür. Bu nedenle intrakraniyal basıncı yüksek olan hastalarda kafa içi basıncını düşürmek için uygun bir ajandır (70).

1.1.5.5. Dozaj

Fentanil analjezik, analjezik-anestezik ve primer anestezik ajan olarak kullanılabilir. İV olarak intraoperatif anestezi sağlamak için 2-150 µg/kg, postoperatif analjezi sağlamak için 0.5-1.5 µg/kg dozlarda kullanılabilir (65).

1.1.6. Vekuronyum Bromid

Demetile olmuş, monokuarterner aminosteroid yapısında bir nondepolarizan nöromüsküler blokördür. Pankuronyum türevi olmakla birlikte, kimyasal yapısında bir metil grubunun eksik oluşu fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özelliklerinde önemli ölçüde değişiklik oluşturmuştur. Kas gevşetici gücü aynı kalarak yan etkileri azalmıştır. Entübasyon dozu 0.08-0.12 mg/kg olup, etkisi 1-2 dk içinde başlar, 3-4 dk içinde maksimum düzeye ulaşır ve 15-20 dk sürer. Cerrahi gevşeme dozu 0.04 mg/kg, idamede ise 0.01 mg/kg (15-20 dk'da bir) veya 1-2 µg/kg/dk devamlı infüzyon olarak verilir. İnhalasyon anestezikleri ile etkisi potansiyelize olur (71).

1.1.6.1. Metabolizması ve Atılımı

İnsanda karaciğer tarafından hızla alınır ve 1/3 kadarı değişmeden safra ile atılır, %25'i de değişmeden idrarla atılır. Geri kalanı deasetilasyonla hidroksi metabolitlere yıkılmaktadır. Ancak insan plazmasında bu metabolitler saptanamadığı gibi, kas gevşetici aktivitelerine ait veri de yoktur. Yoğun bakımda uzun süre kullanıldığında 3-hidroksi metabolitinin birikmesine bağlı etkisi uzar. Kardiyovasküler olarak, 0.28 mg/kg'a kadar olumsuz bir etkisi yoktur (71).

Karaciğer yetmezliğinde verilen doz 0.15 mg/kg'ı geçerse etkisi biraz derinleşir ve uzar. Karaciğer transplantsantasyonunun anhepatik fazında gerekli doz azaltılmalıdır. Böbrek yetmezliğinde ise etkisi değişmez veya çok hafif uzar. Histamin salınımı yapmaz (71). Plasentayı önemli ölçüde geçmez ve sezaryen girişimlerinde kullanımının fetüs üzerinde olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Göz içi basıncını düşürür. Etkisi yaşa bağımlı farklılık göstermez (70, 71).

1.1.7. Etomidat

Etomidat 1964'te sentezlenmiş ve 1972'de klinik kullanıma girmiştir. En önemli özellikleri hemodinamik stabilite, minimal solunum depresyonu, serebral koruma ve tek doz veya sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetiğidir (50, 64, 68).

1.1.7.1. Etomidatın Fizikokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı R-(+)-fentiletıl-1H-imidazol-5 karboksilat sülfat olan etomidat bir imidazol derivativesidir. Etomidatın iki izomeri vardır. Sadece (+) izomer hipnotik olarak aktiftir. Nötral solüsyonlarda etomidat suda çözünmez ve anstabil dir (50).

1.1.7.2. Metabolizma

Etomidat karaciğerde primer olarak ester hidroliziyle ana metaboliti olan karboksilik asid türevine dönüştürülerek ya da N-dealkilasyonla metabolize edilir. Ana metaboliti inaktiftir. İlacın yalnızca % 2'si değişmeden idrarla atılırken, metabolize edilen kısmın % 85'i böbreklerden, %13'ü de safrayla atılır (50, 64).

1.1.7.3. Etomidatın Farmakokinetiği

Etomidatın başlangıç dağılım yarı ömrü 2.7dk, redistribüsyon yarı ömrü 29 dk ve eliminasyon yarı ömrü 2.9-5.3 saattir. Hepatik klirensi yüksek (18-25 ml/kg/dk) olduğundan dolayı, hepatik kan akımını etkileyen ilaçlar etomidatın eliminasyon yarı ömrünü değiştirirler (50, 64).

Etomidatın etkinliğinin ortadan kalkmasındaki ana mekanizma redistribüsyon olduğundan, hepatik disfonksiyon hipnotik etkinin geri dönüşümünü önemli ölçüde etkilemez (64, 68).

Proteine bağlanma oranı %75'tir. Serum proteinlerinin miktarını değiştiren hepatik ve renal hastalıklar gibi patolojik durumlarda proteine bağlanmamış fraksiyonun miktarı artar ve verilen tek etomidat dozu (0.3 mg/kg) farmakodinamik etkilerde artışa neden olabilir (50).

1.1.7.4. Etomidatın Santral Sinir Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Etomidatın 0.3 mg/kg indüksiyon dozundan sonra bir kol beyin dolaşım zamanında SSS'ye primer etkisi hipnoz oluşur. Etomidatın GABA adrenerjik sistem üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Etkisi GABA antagonistleriyle geri döndürülebilir (64). 0.2-0.3 mg/kg etomidat ortalama arter basıncını değiştirmeksizin, serebral kan akımında % 34, serebral oksijen tüketim hızında ise % 45 azalmaya neden olur. Böylece serebral perfüzyon basıncını değiştirmez ya da artırır (50, 68).

Etomidat miyoklonik hareketlerin sıklığını arttırır. Miyoklonusun, nöbet benzeri EEG aktivitesiyle ilgili olmadığı düşünülmektedir. Miyoklonik hareketlerin ya beyin sapı ya da derin serebral yapılardan kaynaklandığına inanılmaktadır (5, 68) .

Etomidat grand mal nöbetlerle ilişkilidir ve epileptojenik fokuslarda artmış EEG aktivitesi oluşturduğu gösterilmiştir (50, 68).

1.1.7.5. Etomidatın Solunum Sistemi Üzerine Olan Etkileri

Etomidatın solunum üzerine etkileri minimaldir. Ancak tiyopental ile karşılaştırıldığında etomidatla daha az solunum depresyonu gözlenir ve kısa sürede düzelir (50). CO₂'e solunum cevabını baskılar. Bazen PaO₂'yi değiştirmeyip PaCO₂'de hafif bir artışla (%15) sonuçlanan bir apne periyodunun takip ettiği bir hiperventilasyon oluşturur. Apne insidansı opioid ve benzodiyazepin ile premedikasyonla değişir (50, 68).

1.1.7.6. Etomidatın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

Kardiyovasküler sisteme olan minimal etkisi, etomidatı diğer hızlı etkili induksiyon ajanlarından ayırır. Non-kardiyak cerrahi uygulanacak kardiyak hastalara etomidatın 0.3 mg/kg induksiyon dozunun uygulanmasıyla kalp hızı, ortalama arteriyel basınç, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı, santral venöz basınç, atım hacimi, kardiyak indeks ve pulmoner ve sistemik vasküler rezistansta hemen hemen hiç değişiklik oluşmaz. Normal induksiyon dozunun %50 fazlası olan 0.45 mg/kg uygulanmasında ise kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşur (50).

İskemik kalp hastalığı ya da kapak hastalığı olanlarda 0.3 mg/kg induksiyon dozuyla kardiyovasküler parametrelerde minimal değişiklik oluşturur (50, 64, 68). Etomidatla görülen hemodinamik stabilite bir ölçüde sempatik sinir sistemi ve baroreseptör fonksiyonu üzerine etkisinin olmamasına bağlıdır (50). Bununla birlikte analjezik etkinliği olmadığından laringoskopi ve entübasyona sempatik cevabı tamamen ortadan kaldırmaz. İndüksiyon ve entübasyon süresince hemodinamik değişiklikleri en aza indirmek amacıyla genellikle bir opioid ile etomidat kombine edilir (64, 68).

1.1.7.7. Etomidatın Endokrin Sistem Üzerine Olan Etkileri

Etomidatla ortaya çıkan spesifik endokrin etkiler 11-deoksikortizolü, kortizole çeviren 11- β -hidroksilaz enziminde doza bağımlı reversibl inhibisyona ve

17- α -hidroksilaz üzerindeki rölatif olarak daha düşük etkiye bağlıdır. Bu etkiler 11-deoksikortizol ve 17-hidroksiprogesteron gibi kortizol prekürsörlerinde artışla sonuçlanır. 11- β -hidroksilaz ve daha az oranda 17- α -hidroksilazdaki blokajın sitokrom p450'nin serbest imidazol radikaline bağlı olduğu ortaya çıkmıştır (50, 64, 68). Bu blokaj insanda steroid sentezi için gerekli olan askorbik asid sentezinin de inhibisyonuna neden olur. Sitokrom p450'ye bağımlı 11- β -hidroksilaz enziminde blokaj, ayrıca minerolokortikoid üretiminde azalma ve ara ürünlerde (11-deoksikortikosteron) artışla sonuçlanır. Etomidat uygulanmasından sonra vitamin C desteği yapılması kortizol düzeylerini normale çevirebilir (50, 68).

Tek doz uygulanmasından sonra adrenokortikal supresif etkisinin minimum olduğunun gösterilmesiyle etomidatın anestezi indüksiyonundaki kullanımı artmıştır (50, 64, 68).

1.1.7.8. Etomidatın Diğer Etkileri

Etomidat, stabil hemodinami ve minimal respiratuvar depresyon oluşturmaya rağmen, bulantı, kusma, enjeksiyon sırasında ağrı, miyoklonik hareketler ve hıçkırık gibi birçok yan etkiye neden olabilir (50). Etomidatla %30–40 gibi yüksek oranlarda bulantı ve kusma gösterilmiştir. Etomidata fentanil eklenmesi bulantı ve kusma sıklığını daha da artırır (50, 67). Periferik küçük damar yolu ile etomidat tek başına uygulandığında %20 gibi yüksek bir oranda tromboflebit görülebilir (50, 67). Enjeksiyon sırasında ağrı sıklığı % 0-50 arasında değişir. Enjeksiyon sırasında ağrı oluşumu daha büyük bir venin kullanımıyla da önlenir. Narkotiklerle birlikte benzodiyazepin premedikasyonu da daha az başarılı ama etkili bir yöntemdir (50). Etomidatın lipid emülsiyonu enjeksiyon sırasında daha az ağrı, tromboflebit ve histamin deşarjına neden olur (50, 64, 67). Miyoklonus sıklığı da % 0-70 arasında değişir (50, 64). Ancak miyoklonus sıklığı narkotik ya da benzodiyazepin premedikasyonu ile azaltılabilir (50, 64).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzeinde Yapılacak Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu'ndan etik kurulu izini alındıktan sonra, desfluran anestezisi altında yapılan burun ameliyatlarında (septoplasti, rinoplasti ve septorinoplasti) kanama kontrolü sağlamak için kullanılan adrenalinin QTc aralığı üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla, ASA I fiziksel risk grubundan, her iki cinsten 65 yetişkin hasta (18-40 yaş) çalışmaya alındı.

2.1. Çalışma Protokolü

Preoperatif değerlendirmesi yapılan tüm hastalardan, çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, yazılı onamları alındı. Kalp yetersizliği, hipertansiyon, tirotoksikoz, geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyak aritmi, diyabetes mellitus, hepatik, renal ve solunumsal hastalığı, hematolojik bozukluğu ve ilaç allerjisi öyküsü olanlar; preoperatif EKG değerlendirmesine göre QTc aralığı 0.44 s'den uzun olanlar; QTc aralığı üzerine etkili ilaç kullananlar ve plazma elektrolit dengesizliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, burun ameliyatlarında, burun mukozasına iki farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış adrenalinli tampon uygulananlar veya serum fizyolojikli nazal tampon uygulananlar olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı:

1. Kontrol grubu (Grup K, n=23): Buruna 5-6 dk süreyle 5 ml serum fizyolojik solüsyonlu tampon yerleştirilerek kanama kontrolü yapılanlar;

2. Adrenalin 1 grubu (Grup A1, n=22): Buruna 5-6 dk süreyle 5 ml 1/10.000'lik adrenalin içeren tampon yerleştirilerek kanama kontrolü yapılanlar;

3. Adrenalin 2 grubu (Grup A2, n=20): Buruna 5-6 dk süreyle 5 ml 1/200.000'lik adrenalin içeren tampon yerleştirilerek kanama kontrolü yapılanlar.

Yaklaşık 8 saat aç bırakılan hastaların premedikasyonu, operasyondan 30-60 dk önce 0.05 mg/kg midazolam intramuskuler (İM) yapılarak sağlandı. Preoperatif 1. saatte, supin pozisyonda 12 kanallı EKG cihazı ile 25 mm/sn hızda EKG çekilerek kontrol QTc değerleri belirlendi. Operasyon odasına alınan hastaların üst ekstremitte venlerinden birine 20G (Gauge) kanül yerleştirilerek % 0.9 izotonik NaCl solüsyonu infüzyonu başlandı. Tüm hastaların sürekli EKG (DII derivasyonundan), noninvazif sistolik arteriyel basınç (SAB), diyastolik arteriyel basınç (DAB), kalp atım hızı (KAH), puls oksimetriyle periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end-tidal (ET) karbondioksit (CO₂) düzeyleri izlendi. İndüksiyondan hemen önce ve sonra,

entübasyondan sonra; perioperatif ve postoperatif birinci saat süresince 15 dakika arayla SAB, DAB, KAH, SpO₂ kayıt edildi. Anestezi indüksiyon ajanları verildikten hemen sonra, entübasyon sonrası 1.dk'da, buruna adrenalin veya SF'li tamponlar yerleştirildikten sonra, tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra, desfluran verildikten 5 dk sonra, desfluran anestezisi altındaki 30.dk'da, desfluran kesilip hasta uyandığında ve postoperatif 1. saatte 12 kanallı EKG cihazı (ECG Machine EC 12T Monitor Electrocardiograph, Russia) ile tekrar EKG kayıtları alındı. EKG kayıtlarından hastaların QTc aralıkları Bazett formülü (5, 6) ile hesaplandı. EKG çekim süreleri ile eş zamanlı olarak kalp atım hızı ve kan basıncı değerleride kayıt edildi.

Preoksijenasyon amacıyla 3 dk % 100 O₂ uygulanan hastaların tümüne 0.2-0.5 mg/kg etomidat (Etomidate-lipuro 10 ml amp, B Braun Almanya) kirpik refleksi kayboluncaya kadar, 1µg/kg fentanil (Fentanyl citrate amp, Abbott İlaç Belgium) ve 0.1 mg/kg veküronyum bromid (Norcuron 10 mg flk, Schering Plough Netherland) i.v. yolla verilerek anestezi indüksiyonu sağlandı. Endotrakeal entübasyondan sonra, hastaların solunumu ETCO₂ % 35-45 olacak şekilde ayarlanarak mekanik olarak sürdürüldü. %-50 O₂+% 50 hava içinde % 4-6 konsantrasyonunda desfluran (Suprane Volatil Solüsyon, Eczacıbaşı/Baxter Puertorico) verilerek anesteziye devam edildi. Anestezi derinliği hemodinamik ve klinik cevaplara göre ayarlandı. Gerektiğinde 0.02 mg/kg veküronyum bromid ve 1µg/kg fentanil uygulandı.

Kanama kontrolü için hazırlanan tamponlar, tamponun içeriğini bilmeyen cerrah tarafından, endotrakeal entübasyondan sonra yerleştirildi. Tüm hastaların cerrahi işlemi aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Operasyon bitiminde anestezi ajanlar kesilerek hastalara % 100 O₂ solutulmaya başlanıp, kalıntı kas gevşetici etkisini ortadan kaldırmak için 0.03 mg/kg neostigmin ve 0.01-0.015 mg/kg atropin sülfat i.v. yapıldı. Spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edilerek derlenme odasına alınıp 1 saat süreyle izlenmeye devam edildi.

Operasyon bitiminde operasyon alanının kalitesi, uygulanan tamponların içeriği ve hastaların grupları hakkında bilgisi olmayan ve operasyonu yapan cerrah tarafından, aşağıdaki 6 puan skalası (72) kullanılarak skorlandı:

- 0: Kanama yok, ideal cerrahi alan,
- 1: Önemsenmeyecek miktarda az kanama, aspirasyon gerekmiyor,
- 2: Az miktarda kanama, nadiren aspirasyon gerekiyor,

- 3: Düşük miktarda kanama, sık aspirasyon gerekiyor, operasyon alanı aspirasyondan sonra birkaç saniye değerlendirilebiliyor,
- 4: Orta derecede kanama, sürekli aspirasyon gerekiyor, operasyon alanı sadece aspirasyondan hemen sonra değerlendirilebiliyor,
- 5: Aşırı miktarda kanama, cerrahi işlem yapmak mümkün değil.

Aynı zamanda operasyon bölgesindeki hemostazın sağlanması ve cerrahi alanın görüntü kalitesini artırmak için kullanılan spanç ve kompreslerdeki kanama miktarı hesaplandı. Tamamen ıslanmış bir spanç (4x4) 10 ml kan tutarken, ıslanmış bir kompres 100-150 ml kan tutar (73). Spançlardaki ve kompreslerdeki kanama miktarı bu doğrultuda hesaplanarak, aspiratördeki kanama miktarına eklendi.

Ayrıca, ek adrenalin ve/veya kontrollü hipotansiyon gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

2.2. İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Post-Hoc Tukey HDS testi kullanıldı. Hastalara ait sayısal olmayan verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Chi-Square testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Wilcoxon two sample testi, grup içi tekrarlanan ölçümlerin değerlendirilmesinde kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya elektif septoplasti ve septorinoplasti operasyonu yapılan 65 hasta alındı.

Gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy vücut ağırlığı, anestezi ve operasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Hastalara uygulanan ilaç miktarları benzerdi. Hiçbir hastaya ek adrenalın dozları uygulanmadı. Grupların bulantı-kusma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. Grupların cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, anestezi süresi ve yapılan operasyon tipi ve süresi (ort+SD)

	Grup K (n=22)	Grup A1 (n=23)	Grup A2 (n=20)
Cinsiyet (K/E)	13/9	19/4	16/4
Yaş (yıl)	26.77± 4.87	24.69± 5.24	25.55± 3.70
Boy (cm)	172±14	177±16	173±11
Vücut Ağırlığı (kg)	74.72± 11.62	77.65± 6.47	76.64± 9.19
Anestezi süresi (dk)	70.22± 22.49	73.60± 23.13	74.35± 24.54
Operasyon süresi (dk)	53.4± 20.43	57.04± 23.79	56.55± 24.69
Operasyon tipi (S/SRP)	12/10	11/12	9/11

K/E: kadın/ erkek, S: septoplasti, SRP: septorinoplasti

Operasyon alanındaki kanama miktarları ve kanama skorları karşılaştırıldığında; kontrol grubunda (Grup K) adrenalini tampon uygulanan Grup A1 ve Grup A2'ye göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı oranda daha fazla kanama gözlemlendi ($p<0.001$). Adrenalini tampon uygulanan gruplarda ise, 1/10.000 oranında adrenalini uygulanan Grup A1'de 1/200.000 oranında adrenalini uygulanan Grup A2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az kanama olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların operasyon alanındaki kanama miktarları ve kanama değerlendirme skalasına göre kanama skorları (ort±SD)

	Grup K (n=22)	Grup A1 (n=23)	Grup A2 (n=20)
Kanama miktarı (ml)	70.22 ± 8.79 ^{nf}	37.01 ± 6.89 [#]	56.05 ± 8.82
Kanama skoru (ort.)	2.26 ± 1.09 ^{nf}	1.01 ± 0.53 [#]	1.80 ± 0.67

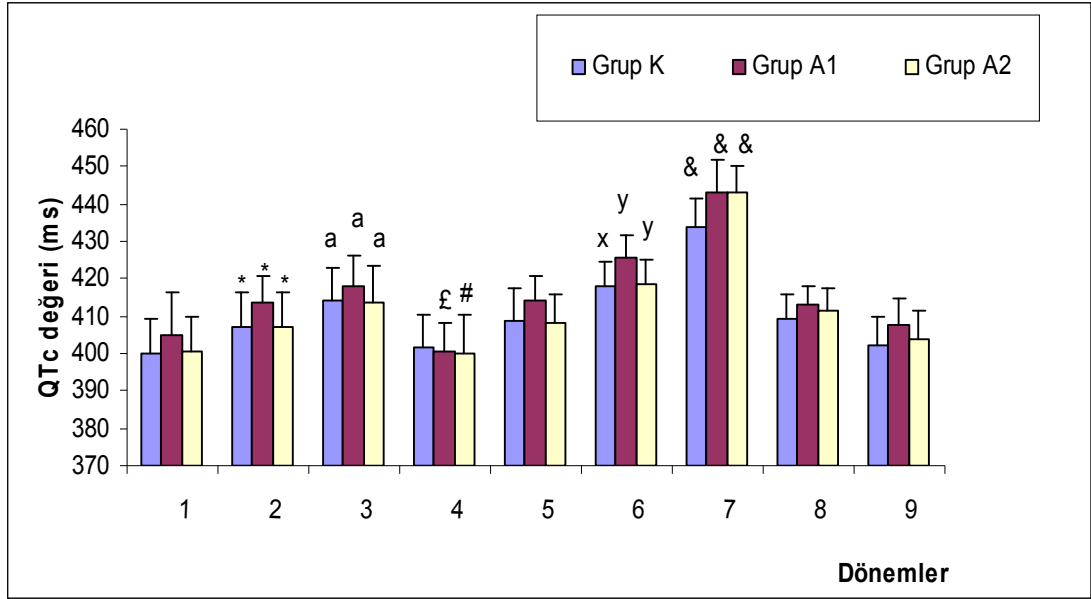
ⁿ p<0.001 Grup A1 ile karşılaştırıldığında

^f p<0.05 Grup A2 ile karşılaştırıldığında

[#] p<0.05 Grup A2 ile karşılaştırıldığında

Grupların QT aralıklarının istatistiksel değerlendirilmesinde, tüm hastaların anestezi indüksiyonundan 1 saat önce hesaplanan QTc değerlerinin benzer ve normal sınırlar içinde olduğu saptandı. Her üç grupta da anestezi indüksiyonu ile QTc değerlerinde, bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı uzamalar oldu (p<0.05). Endotrakeal entübasyondan 1.dk sonraki ölçümlerde bu uzamanın anlamlı derecede artarak devam ettiği gözlemlendi (p<0.05). Bununla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) ve QTc aralığı 440 ms'nin altındaydı. Buruna tamponlar yerleştirildikten sonra bütün grupların QTc aralığında belirgin azalmalar oldu. 1/10.000 oranında adrenalini tampon kullanılan Grup A1'de QTc aralığı anlamlı derecede kısalarak preanestezik bazal değerlerin altına indi (p<0.001). 1/200.000 oranında adrenalini tampon kullanılan Grup A2'de de QTc aralığında istatistiksel olarak anlamlı derecede kısalma görüldü (p<0.05). Grup K'da ise, kısalma olmakla birlikte, bu dönemde QTc aralığı bazal değerlere benzerdi (p>0.05). Tamponlar çıkarıldıktan sonra, QTc değerlerinde bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan uzamalar gözlemlendi (p>0.05). Desfluran verilmesiyle birlikte QTc aralığındaki uzama artarak devam etti. Desfluran uygulamasının 5. dakikasındaki ölçümlerde QTc değerlerindeki artışlar, tamponların yerleştirildiği döneme göre istatistiksel olarak Grup K'da anlamlı (p<0.05); Grup A1 ve Grup A2'de ileri derecede anlamlıydı (p<0.001). Desfluran uygulamasının 30. dakikasında ise her üç grupta da QTc aralığında istatistiksel olarak ileri derece anlamlı (p<0.001) uzama olmanın yanı sıra adrenalini tampon kullanılan gruplarda QTc aralığının 440 ms'yi aştığı saptandı. Ancak gruplar arasında QTc değerleri arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Operasyon bitiminde desfluran uygulanmasının sonlandırılıp hastaların uyandırılmasıyla, QTc aralığının hızla kısalarak postoperatif 1. saatte preanestezi bazal değerlere yaklaştığı gözlemlendi. Postoperatif bu iki dönemde gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Grupların QTc aralığı ortalama değerleri Şekil 3’de sunulmuştur.



Şekil 3. Grupların QTc ölçüm değerleri (ort. \pm SD).

1: Preanestezi dönem; 2: Anestezi indüksiyonundan hemen sonra; 3: Endotrakeal entübasyondan sonra 1.dk; 4: Buruna tamponlar yerleştirildikten sonra; 5: Tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra; 6: Desfluran vermeye başlandıktan 5 dk sonra; 7: Desfluran vermeye başlandıktan 30 dk sonra; 8: Anestezi uygulamasının sonlandırılıp hastalar uyandırdıktan hemen sonra; 9: Postoperatif 1. saatte.

* $p<0.05$ Grup A1, Grup A2 ve Grup K’da, bazal değerlere göre ve dönem 7’ye göre,

^a $p<0.05$ Grup A1, Grup A2 ve Grup K’da bazal değerlere göre,

[£] $p<0.001$ Grup A1’de, Grup A2 ve Grup K’ya göre,

[#] $p<0.05$ Grup A2’de, Grup K’ya göre,

^x $p<0.05$ Grup K’da, bazal değerlere göre,

^y $p<0.001$ Grup A1 ve Grup A2’de dördüncü döneme göre,

[&] $p<0.001$ Grup A1, Grup A2 ve Grup K’da, bazal değerler ve ölçüm yapılan diğer dönemlere göre.

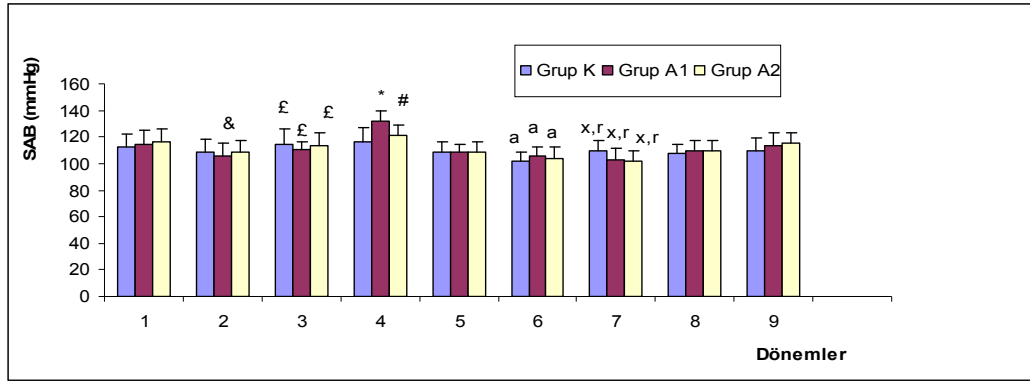
Hemodinamik değişkenler açısından, grupların anestezi indüksiyonu öncesi SAB, DAB ve KAH'nın bazal değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların anestezi indüksiyonu öncesi sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları ve kalp atım hızı değerleri (ort+SD)

	Grup K (n=22)	Grup A1 (n=23)	Grup A2 (n=20)
Sistolik arteriyel basınç (mmHg)	114.31±10.34	112.17±9.67	116.70±8.92
Diyastolik arteriyel basınç (mmHg)	60.13±9.93	61.5±12.04	65.65±15.01
Kalp atım hızı (atım/dk)	73.45±7.71	74.91±8.84	77.05±8.49

Çalışma süreci boyunca, her üç grubun hem SAB ve DAB hem de KAH'da benzer bir seyir olduğu gözlemlendi. Genel anestezi indüksiyonu ile arteriyel kan basıncında preanestezik bazal değerlere göre, özellikle DAB'da daha belirgin olmak üzere ($p<0.05$) düşüşler oldu. Ancak endotrakeal entübasyondan bir dakika sonra yapılan ölçümlerde, preanestezik değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yükselmeler saptandı ($p<0.05$). Cerrahi kanama kontrolü amacıyla buruna tamponlar yerleştirildikten sonra, SF'li tampon kullanılan kontrol grubunda önemli kan basıncı değişiklikleri oluşmazken, adrenalinli tampon kullanılan Grup A1 ve Grup A2'de hem SAB hem de DAB'ında kontrol grubuna göre anlamlı derece yükselmeler oldu (Grup A1'de $p<0.001$, Grup A2'de $p<0.05$). Tamponlar çıkarıldıktan sonra her üç grupta da kan basınçlarının bazal değerlere benzer düzeylere indiği gözlemlendi ($p>0.05$). Desfluran verilmeye başlandıktan sonraki dönemlerde, gruplar arasında istatistiksel farklılık olmamasına karşın, hem SAB hem de DAB'da anlamlı düşüşler meydana gelerek preanestezik değerlerin altına indiler ($p<0.05$). Desfluran uygulamasının sonlandırılıp hastaların uyandırılmasıyla arteriyel kan basınçlarında yükselmeler oldu. Hastaların uyandırılmalarından sonra elde edilen SAB ve DAB değerleri preanestezik bazal değerlere benzerdi ($p>0.05$). Gruplarda OAB değerlerinde, 60 mmHg altına düşüş gözlenmedi ve ek müdahale gerekmedi.

Grupların SAB ve DAB ortalama değerleri Şekil 4 ve Şekil 5'te sunulmuştur.



Şekil 4. Grupların sistolik arteriyel kan basıncı değerleri (ort. ± SD).

1: Preanesteziik dönem; 2: Anestezi indüksiyonundan hemen sonra; 3: Endotrakeal entübasyondan sonra 1.dk; 4: Buruna tamponlar yerleştirildikten sonra; 5: Tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra; 6: Desfluran verilmeye başlandıktan 5 dk sonra; 7: Desfluran verilmeye başlandıktan 30 dk sonra; 8: Anestezi uygulamasının sonlandırılıp hastalar uyandırıldıktan hemen sonra; 9: Postoperatif 1.saatte.

& p<0.05 Grup A1’de Grup K ve Grup A2’ye göre,

£ p<0.05 Grup A1, Grup A2 ve Grup K’da bazal değerlere göre,

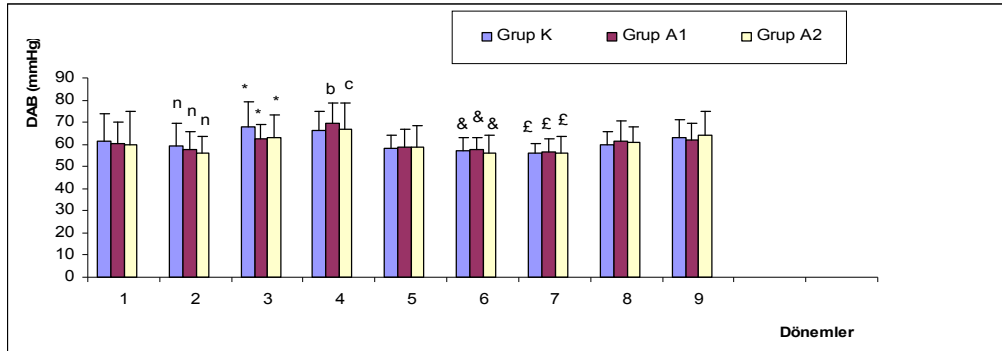
* p<0.001 Grup A1 ‘de Grup K ve Grup A2’ye göre,

p<0.05 Grup A2’de Grup K’ya göre,

^a p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2’de bazal değerlere göre,

^x p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2 bazal değerlere göre,

^r p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2’de dördüncü döneme göre.



Şekil 5. Grupların diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri (ort. ± SD).

1: Preanesteziik dönem; 2: Anestezi indüksiyonundan hemen sonra; 3: Endotrakeal entübasyondan sonra 1.dk; 4: Buruna tamponlar yerleştirildikten sonra; 5: Tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra; 6: Desfluran verilmeye başlandıktan 5 dk sonra; 7: Desfluran verilmeye başlandıktan 30 dk sonra; 8: Anestezi uygulamasının sonlandırılıp hastalar uyandırıldıktan hemen sonra; 9: Postoperatif 1.saatte.

ⁿ p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2’de bazal değerlere göre,

* p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2’de, bazal değerlere göre,

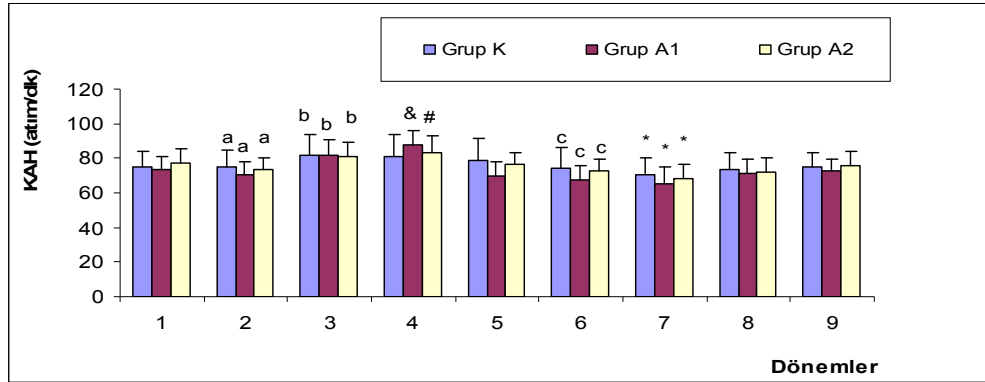
^b p<0.05 Grup A1’in, Grup K ve Grup A2’ye göre,

^c p<0.05 Grup A2’de, Grup K’ya göre,

& p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2’nin bazal değerlere göre,

£ p<0.05 Grup K, Grup A1 ve Grup A2’nin bazal değerlere göre.

Grupların KAH'larının karşılaştırılmasında preanesteziik bazal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Buruna tamponların yerleştirildiği dönem dışında, tüm dönemlerde her üç grubun KAH'ları benzer şekilde seyretti (şekil 6). Anestezi indüksiyonu ile KAH'da, bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olmasına rağmen ($p<0.05$), endotrakeal entübasyondan sonra her üç grupta benzer şekilde, KAH'da, preanesteziik değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar görüldü ($p<0.05$). Buruna tamponlar yerleştirildikten sonra Grup K KAH'da önemli değişimler oluşmamasına karşın, adrenalini kullanılan Grup A1'de KAH'da, Grup A2 ve Grup K'ya göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı artış olurken ($p<0.001$), Grup A2'de Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$). Tamponlar çıkarıldıktan sonra grupların KAH'ları bazal değerlere indi ($p>0.05$). Desfluran verildiği dönemlerde de KAH'larında tampon yerleştirilen dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüşler saptandı ($p<0.05$). Cerrahi girişim sonunda anestezi uygulamasının sonlandırılmasıyla KAH'larında, tampon yerleştirilen dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışların olduğu ve bunun postoperatif 1. saatte de devam ettiği gözlemlendi ($p>0.05$).



Şekil 6. Grupların kalp atım hızı (ort. \pm SD).

1: Preanesteziik dönem; 2: Anestezi indüksiyonundan hemen sonra; 3: Endotrakeal entübasyondan sonra 1.dk; 4: Buruna tamponlar yerleştirildikten sonra; 5: Tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra; 6: Desfluran vermeye başlandıktan 5 dk sonra; 7: Desfluran vermeye başlandıktan 30 dk sonra; 8: Anestezi uygulamasının sonlandırılıp hastalar uyandırıldıktan hemen sonra; 9: Postoperatif 1.saatte.

^a $p<0.05$ Grup K'da, Grup A1 ve Grup A2 bazal değerlere göre,

^b $p<0.05$ Grup K'da, Grup A1 ve Grup A2 bazal değerlere göre,

[&] $p<0.001$ Grup A1'de bazal değerler, Grup A2 ve Grup K'ya göre,

[#] $p<0.05$ Grup A2'in bazal değerler ve Grup K'ya göre,

^c $p<0.05$ Grup K'da, Grup A1 ve Grup A2 tampon yerleştirilen döneme göre,

^{*} $p<0.05$ Grup A1, bazal değerler ve Grup K ile karşılaştırıldığında

4. TARTIŞMA

QT aralığı ve kalp hızına göre düzeltilerek hesaplanmış QTc değeri, ventrikül aktivasyonunun başlangıcı ile ventriküler repolarizasyonun sonlanması arasındaki zamanın ölçümünü sağlayan bir aralıktır. EKG trasesinde QT aralığı; ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonu gösterir. Bu aralık adrenerjik stimulus, kalp atım hızı ve bazı ilaçlardan etkilenir. Önemli bir klinik bulgu olan uzamış QT aralığı, polimorfik ventriküler taşikardi başta olmak üzere, ciddi aritmilerle sonuçlanabileceğinden dolayı herhangi bir anestezi ilacının QT aralığını etkileyebilme olasılığı önem kazanmaktadır (18). QTc aralığının ölçülmesi güç bir hesaplamadır. Manuel ve otomatik ölçüm yöntemlerinin hiçbirisi tam olarak doğru sonuç veren yöntemler değildir. Charbit ve ark. (18), QTc ölçüm tekniklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, manuel ölçüm yöntemi ile karşılaştırıldığında otomatik ölçüm sırasında hastaların %50'sinde yanlış sonuç bulunduğunu bildirmişlerdir.

Kweon ve ark. (74), sevofluran ile anestezi induksiyonu sırasında trakeal entübasyon ile birlikte oluşan QT aralığındaki uzamanın remifentanil ile önlenemediğini bildirmişlerdir.

Viskin ve ark. (75), QTc aralığının değerlendirilmesi için otomatik ölçümlerin seçilmiş hastalarda kullanılabileceğini fakat standart hastalarda manuel ölçümlerin daha güvenli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Luo ve ark. (76) ise, formül kullanarak hesaplanan QTc aralığı ve R-R değerleri arasında belirgin korelasyon olduğu ve manuel ölçümün güvenli olduğu sonucuna varmışlardır. Charbit ve ark. (18), otomatik ölçüm veya Bazett formülünün çok az hata payı ile QT ve QTc aralığının hesaplanmasında kullanılabileceğini ve manuel ölçüm yönteminin daha güvenilir olduğunu gösterdikleri çalışma rehber alınarak yapılan bu çalışmada, pek çok çalışmada kullanılmış ve güvenilirliği gösterilmiş olan "Bazett formülü" ile QTc süresi hesaplandı.

Elektrolit anormallikleri (özellikle hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi), yaş hastanın pozisyonu gibi QTc aralığını etkilediği (76, 77) bilinen faktörlerin sonuçları etkilemelerinden kaçınmak için, çalışmamızda seçilen hastaların ASA I fiziksel risk grubundan olmasına, elektrolit bozukluğu olmamasına ve QTc aralığı uzama öyküsü (QT aralığı uzamasına neden olan ilaç kullanımı, UQTS öyküsü vs) olmamasına dikkat edildi. QTc aralığında uzama olabileceği düşünülen hastalar

çalışma dışı bırakıldı. Benzer operasyonlar içinden aynı pozisyonlarda vakaların seçilmesine ve cinsiyetlerin de ortak dağılımına dikkat edilerek bu faktörler standardize edildi.

Önceki çalışmalarda herhangi bir tetikleyici neden olmaksızın (kalp hastalığı, QTc süresinde uzamaya neden olabilecek ilaç kullanımı, elektrolit bozukluğu gibi) genel anestezi alan ASA I ve II fiziksel risk grubundan hastalarda oldukça yüksek aritmi insidansı gözlenmiştir (77). Bu çalışmalar, kullanılan anesteziğe bağlı aritmi gelişebileceği üzerinde yoğunlaşılmasına neden olmuştur. Ayrıca aritmi insidansı farklı ilaçlarda farklı bulunmuştur (30), ve bu durum yapısal kalp hastalığı ve/veya geçici elektrolit dengesizliği ile açıklanılmaya çalışılmıştır (78). Fakat hiçbir problemi olmayan hastalarda perioperatif aritmi gelişiminin nedeni tam açıklanamamış, özellikle genel anesteziklere bağlanmıştır ve QT, QTc aralığı üzerine anestezinin etkisi konusu araştırılmaya başlanmıştır (79). Bu nedenle çalışma planlanırken çalışma protokolü genel anestezide kullanılan inhalasyon ajanlarından desfluran uygulamayı tercih ettik. Ayrıca kardiyak depresan etkileri diğer intravenöz anesteziklere göre minimal olan etomidat kullandık. Burun operasyonlarında cerrahi görüş alanını netleştirmek için kullanılan adrenalinin; farklı konsantrasyonlarda nazal tampona absorbe ettirilerek hazırlanan ve burunlarına yerleştirilen iki ayrı grup ile nazal tampona SF absorbe ettirilerek hazırlanmış nazal tampon uygulanan kontrol grubunun, QTc aralığı üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı hedefledik.

QTc aralığı ölçümü ventriküler depolarizasyonu da içermesi nedeni ile ventriküler repolarizasyon için bir ölçüm metodu olarak sınırlı değere sahiptir. Ölçüm sırasında U dalgasından T dalgasının son kısmının ayırt edilmesi zor olabilir. Bu nedenle değerlendirilen EKG derivasyonu sayısı arttıkça QTc değerlendirilmesinin güvenilirliği artmaktadır (6). Çalışmaların çoğunda 12 derivasyonlu EKG ölçümü yapılmasına rağmen daha az sayıda derivasyon ile çalışılan olgular da mevcuttur (18). Yapılan diğer bir çalışmada 3 derivasyon değerlendirildiğinde de yeterli sonuç elde edilebileceği bildirilmiştir (80).

Adrenalin sıklıkla operasyon bölgesinde kanamayı azaltmak için mukozal yüzeye lokal olarak uygulanır. İntratekal veya doku içine infiltrasyon için lokal anesteziklerle karıştırılır. α etkili vazokonstriksiyon ile bölgedeki kanama azalır ve lokal anesteziklerin vasküler emilimi yavaşlar, pik serum seviyeleri azalır ve etki

süreleri uzar. Adrenalin tüm adrenerjik reseptörleri aktive eder. Kalpte β_1 ileti artışı, pozitif inotropi ve kronotropi; damar yapıları ve bronşiyal yapılardaki düz kaslarda β_2 aktivite ile relaksasyon ve α_1 etki ile vazokonstriksiyon oluşturur. Vazokonstriksiyonla aortik diyastolik basıncı artırır ve sağ kalımın en önemli belirleyicisi olan kardiyak arrest sırasında koroner kan akımının devamını sağlar. Bazı inhalasyon ajanlarının (halotan) uygulanması, kalbi katekolaminlere karşı duyarlı hale getirebilir. Yüzeysel inhalasyon anestezisi altında sıkıntı verici aritmiler olabilir. Adrenalin refrakter periyodu kısaltır ve kalbi aritmilere daha duyarlı hale getirir (50). Bu nedenle çalışmamızda preoperatif çekilen EKG'lerinde QTc değerleri 440 msn üzerinde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Adrenalin kalp hızını artırır ve EKG'de QT aralığını kısaltır ancak Konjenital UQTS'u hastalarda paradoksal olarak QT aralığını uzattığı görülmüştür. Konjenital UQTS'u olduğu düşünülen hastalara bu nedenle diyagnostik amaçlı epinefrin QT stres testi yapılmaktadır (22).

Anestezik ilaçlar QTc aralığını çok farklı ve değişik biçimde etkilerler. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, anesteziklerin QTc aralığı üzerine etkileri; lokal anestezikler, genel anestezikler ve kas gevşeticiler de ayrı ayrı incelenerek, pek çok anestezik ilacın QTc üzerine etkileri araştırılmıştır (30-32, 38).

İnhalasyon anestezikleri anestezi pratiğinde en çok kullanılan ajanlardandır. Bu nedenle yapılan araştırmalarda daha mükemmel anestezik ajanın bulunması amaçlanmaktadır. Bundan önceki çalışmalarda özellikle halotan, sevofluran ve izofluranın QT aralığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Kuenzberg ve ark. (81), sevofluran ile yaptıkları çalışmada QTc aralığının progresif olarak, verilme süresi ile orantılı uzadığını göstermişlerdir. Karagöz ve ark. da (31), sevofluranın yüksek konsantrasyonlarında QT üzerinde uzama yapıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir.

İnhalasyon anestezisinin QT ve QTc aralığı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları (özellikle halotanın etkisi ile ilgili) oldukça tartışmalıdır (30). QT aralığına etkisi yönünden en çok araştırılan inhalasyon ajanı sevoflurandır (32, 39, 40, 52). Fakat çok çalışılmasına rağmen sevofluran konusunda sonuçlar oldukça çelişkilidir. Sevofluranın QT aralığını uzattığı yönünde görüşler (52), olmakla birlikte değiştirmedığı de gösterilmiştir (40).

Desfluran ile yapılan çalışmalarda, QT aralığını etkileyen en önemli etkenlerden bir tanesinin sempatik aktivasyon olduğu ve desfluranın solunum yolları mukozasına iritan etkisinin adrenerjik stimülasyona neden olduğu, bunun da QTc aralığında uzamayı tetikleyebileceği bildirilmiştir (82, 83). Desfluran verilerek yapılan çalışmalarda sempatik aktivite ile kalp hızı ve ortalama arter basıncı değerlerindeki değişiklikler saptanmış, fakat QTc aralığındaki uzama ile bunlar arasında paralellik bulunamamıştır. Bu durum premedikasyonda kullanılan midazolam ile açıklanılmaya çalışılmıştır (30). Çünkü midazolam QTc aralığını etkilemediği (84), fakat volatil anesteziyelere bağlı sempatik stimülasyonu baskıladığı ileri sürülmektedir (85, 86). Bununla birlikte bir hayvan çalışmasında, sempatik stimülasyon ve vagal blokajdan bağımsız olarak desfluranın kardiyak fonksiyonlarını etkilediği ve QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir (87). Bu sonuç desfluranın doğrudan kardiyak etkisine bağlanmıştır (87).

Anestezi pratiğinde kullanılan pek çok ilacın yanı sıra bazı girişimler de QTc aralığını etkileyebilmektedir (23, 31, 36). Sempatik aktivasyon QTc aralığını belirleyen önemli nedenlerden biridir. Anestezi uygulaması sırasında indüksiyon dönemi, laringoskopi uygulaması, trakeal entübasyon ve yetersiz anestezi sempatoadrenal aktivitenin artışına ve bunun sonucunda kardiyak problemi olmayan hastalarda bile QT aralığı ve QTc aralığında uzamaya neden olabilmektedir (69). Laringoskopi ve entübasyon ile birlikte görülen QTc aralığındaki uzaması opioidler, B adrenerjik blokaj yapan ilaçlar ve topikal anestezi uygulaması ile engellenmeye çalışılmaktadır (74). Bu nedenle yapılan çalışmamızda ölçümlerin; preoperatif 1. saatte, indüksiyon öncesi, endotrakeal entübasyon sonrası, adrenalini ya da SF'li tampon yerleştirildikten sonra, tamponlar çıkarıldıktan hemen sonra, desfluran uygulamasının 5. dk ve 30.dk'sında, ekstübasyon sonrasında ve postoperatif 1. saatte yapılması uygun bulundu. Genel olarak nondepolarizan kas gevşeticilerin QTc üzerine etkilerinin olmadığı kabul edilmektedir (24). Veküronyum sempatik stimülasyona yol açmaması nedeniyle QTc aralığında uzamaya yol açmamaktadır. Otonom sinir sistemini (OSS) daha az etkilemesi nedeniyle UQTS olan hastalarda veküronyum kullanımı daha güvenli bulunmuştur (43). Atrakuryum ve sisatraküryum ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın teorik olarak iyi hemodinamik stabilite sağlamaları nedeniyle UQTS'si olanlarda tercih edilebilmektedirler (19, 35).

Pankuronyumun kalp hızında artmayla birlikte UQTS'lu hastalarda ventriküler fibrilasyona neden olabileceği düşünülmüştür (62). Süksinilkolinin ise QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir (56). Çalışmada her 3 grupta kas gevşetici olarak vekuronyum tercih edildi.

Propofol ile yapılan çalışmalarda sonuçlar oldukça farklı bulunmuştur. Bazı çalışmalarda (32, 41), 3 µg/ml plazma seviyesi sağlayacak şekilde propofol infüzyonu yapıldığında QTc aralığı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmişken diğer bir çalışmada (46), UQTS'u olmayan sağlıklı bireylerde QTc değerlerini bildirmişlerdir. Propofol ile yapılan çalışmalarda T dalgasının sonu ile T dalgasının en yüksek seviyesi arasındaki sürenin uzadığı bulunmuş, fakat ilginç olarak propofol aritmojenik etki göstermemiştir (88, 89). Whyte ve ark. (89), propofol ile yaptıkları bir çalışmada bu ilacın UQTS'lu çocuklarda bile güvenle kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

İnhalasyon anestezikleri ve propofol ile yapılan çalışmalarda özellikle propofolün 0.2- 5 mg/kg tek doz şeklinde indüksiyonda kullanımı ile QT süresi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu doz aralığının QT aralığını uzatmadığı gösterilmiştir ve propofolün QT uzaması olan hastalarda çok güvenli olduğu vurgulanmıştır (46, 89). Yine elektrofizyolojik çalışmalarda 10^{-6} ve 10^{-4} molar arasında propofol çalışılmış ve yüksek proteine bağlanma oranı nedeni ile ekstrasellüler çalışmalardan daha az oranda propofolün serbest olarak anestezi sırasında vücut sıvılarında bulunduğu tespit edilmiştir. Deneysel elektrofizyolojik çalışmalarda serbest propofol miktarı daha fazladır. Bu çalışmalarda bile QT aralığında değişiklik olmadığı için propofolün güvenli bir ajan olduğu deneysel olarak desteklenmiştir (46).

Hancı ve ark. (52), yaptığı çalışmada; çocuklarda sevofluran ve propofol kullanılarak uygulanan anestezi indüksiyonunun QT ve QTc aralığı üzerine etkileri karşılaştırılmıştır ve sevofluranla anestezi indüksiyonu uygulanan çocuklarda QTc aralığının, propofol ile indüksiyon uygulananlara göre; anlamlı olarak uzama olduğunu saptamışlardır.

İntravenöz anestezik ajanlarla ilgili yapılan çalışmalarda, etomidatın QT aralığı üzerine belirgin etkisi bulunmazken, semptomimetik etkisi nedeniyle

ketaminden kaçınılması gerektiği vurgulanmış ve fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ketaminin QT aralığını uzattığı gösterilmiştir (35).

QTc aralığının uzaması, polimorfik ventrikül taşikardisi ve ventrikül fibrilasyonu için önemli bir risk faktörüdür. Volatil anestezipler ve entübasyon, QTc aralığının uzamasına neden olabilmektedir (69). Lidokainin, entübasyona bağlı olarak gelişen kardiyovasküler yanıtların önlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (55). Öztürk ve ark. (55) çalışmalarında; endotrakeal entübasyon öncesi i.v lidokain uygulamasının, desfluran anestezisi altındaki hastalarda trakeal entübasyon (T1) uygulamaları sonrası gelişen QTc aralığındaki uzamayı önleyip önleyemeyeceğini araştırmışlardır. Anestezi indüksiyonundan önce, desfluranın end-tidal sabit durum konsantrasyonuna ulaştıktan sonra, entübasyondan hemen sonra ve entübasyondan 10 dk sonra olmak üzere, dört ayrı dönemde QTc aralıkları, QTd ve QTcd hesaplanmıştır. QTc aralığının anestezi indüksiyonu sonrası uzadığı gözlenmiştir. Entübasyon sonrası, QTc aralığı belirgin olarak uzamakta olduğu ve 10 dk bu şekilde uzamış kaldığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, lidokainin, desfluran anestezisi altındaki hastalarda T1 sonrası gelişen QTc aralığındaki uzamayı önleyemediği gösterilmiştir.

Kleinsasser ve ark. (32), sevofluran ve propofol ile yaptıkları bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve her iki gruptaki hastalara da sevofluran ile anestezi indüksiyonu yapılmıştır. Bir gruptaki hastalara sevofluran anestezisine devam edilirken, diğer gruptaki hastalarda indüksiyonu takiben 15 dk sevofluran uygulanmasına devam edildikten sonra propofol infüzyonuna geçilmiştir (ortalama 6 mg/kg/saat). Sevofluran verilen gruptaki hastalarda QT aralığında uzama bulunurken, sevofluran kesilip propofol ile devam edilen grupta bu uzamanın geri döndüğü gösterilmiştir. Propofol ile yapılan çalışmalar genellikle indüksiyon dozu kullanılmıştır (56). Çalışmamızda, burun operasyonlarında kanama kontrolü için QTc aralığını kısalttığı ileri sürülen adrenalinli tampon kullanılan hastalarda, QTc aralığını uzattığı bilinen ve en son kullanıma giren inhalasyon anestezisi olan desfluran uygulamasının QTc aralığı üzerine etkisini araştırmayı hedefledik. Adrenalinli tamponların uygulandığı dönemde QTc aralığında belirgin kısalma gözlemlememize karşın, desfluran vermeye başlandıktan sonra 5. dk'dan itibaren, kan basıncı ve kalp atım hızlarında belirgin değişiklik olmadan QTc aralığında

uzama saptadık. Bu uzama, desfluran verilmesinin 30. dk'sında da, tüm gruplarda artarak devam ettiğini ve 440 ms'yi geçebildiğini gözlemledik. Daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi midazolamın inhalasyon anesteziyelerinin sempatik aktivasyon etkisini inhibe etme özelliklerine rağmen QTc aralığındaki bu uzamayı desfluranın direkt kardiyak etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmada analjezi sağlamak amacı ile fentanil kullanıldı. Opioidlerin QTc aralığı üzerine etkileri ile ilgili fazla çalışma olmamakla birlikte etkisinin olmadığı hatta sempatik deşarjı önleyerek QTc aralığını uzatan ilaçların bu etkisini engelleyebileceği öne sürülmektedir. Özellikle laringoskopi ve entübasyon, kalp hızı, kan basıncı ve plazma katekolamin konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır. Plazma katekolamin konsantrasyonundaki artış QTc aralığındaki uzama ve kardiyak aritmi ile birlikte (81).

Normal bireylerde katekolamin infüzyonunun QTc aralığında uzama ile sonuçlandığı bildirilmiştir (90). Çeşitli opioidler trakeal entübasyon sırasındaki hemodinamik cevabın önlenmesinde kullanılmıştır. Alfentanilin QTc aralığının uzamasını engellediği kabul edilmekle birlikte fentanil ve sufentanilin QTc aralığı üzerine olan etkileri tam olarak araştırılmamıştır. Çeşitli opioidlerin QT aralığı ve QTc aralığı üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır. Uzun QT sendromlu hastalarda fentanilin QT aralığını kısalttığı gösterilirken diğer bazı çalışmalarda koroner arter hastalarında fentanil ve sufentanilin QT aralığı üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (52, 53, 91). Kweon ve ark. (74), sevofluran ile anestezi indüksiyonu sırasında trakeal entübasyon ile birlikte oluşan QTc aralığı uzamasının 0.5-1 µg/kg remifentanil ile önlenemediğini ileri sürmüşlerdir.

Owczuk ve ark. (30), desfluranın QT aralığı üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada indüksiyondan sonraki 1, 3, 5. dakikalarda ve entübasyon sonrası QT ve QTc değerlerinde bazal değere göre uzama saptamışlardır. Fakat kalp hızında sadece entübasyon sonrasında anlamlı artış olduğunu göstermişlerdir. Benzer etkilerin sevofluran veya izofluran ile yapılan anestezi uygulamalarında da görüldüğünü ifade eden birçok çalışma bulunmaktadır (43, 74, 82).

Yıldırım ve ark. (46), desfluran ile hemen indüksiyon sonrasında, indüksiyondan sonraki 3. ve 10. dakikalarda, kalp atım hızında belirgin bir artış olmamasına karşın QT, QTc, QTd, QTcd sürelerinde uzama saptamıştır. Yapılan bu

çalışmada ölçüm dönemlerinde, kalp hızında anlamlı bir değişiklik saptamadık, desfluran uyguladıktan sonra QTc aralığında uzama gözlemledik. Bu da bize desfluranın yaptığı QT aralığı uzamasının sempatik aktivasyondan ziyade desfluranın direkt kardiyak etkisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

White ve ark. (53), desfluran ile genel anestezi uygulanan 60 hastaya, anestezi indüksiyonundan sonra ve cerrahi insizyon öncesi; antiemetik olarak farklı konsantrasyonda (0.625 mg veya 1.25 mg) droperidol veya salin verilerek, enjeksiyon öncesi, enjeksiyon yapılan 10 dk'lık periyotta QTc değerleri kaydedilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda uygulanan droperidol, genel anestezi esnasında uygulandıktan 3-6 dk sonra QTc süresinde uzamaya neden olurken bu süre salin uygulanan gruba karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Kaymak ve ark. (54), laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde sevofluran ve desfluran anestezisinin QTc aralığı, QT dispersiyonu, aritmi oluşumu ve kalp hızı değişkenliği üzerine etkisi araştırmışlar. Desfluran grubunda daha fazla sempatik aktivasyon görülmüştür ve aritmi izlenmemiştir. Her iki inhalasyon ajanında QTc aralığında uzama oluşturmalarına rağmen desfluran anestezisi altında sevofluran anestezisine göre QTc ve QTd'de anlamlı artış saptamışlardır.

Loeckinger ve ark. (91), 36 infant grubu hastayı iki gruba ayırarak bir gruba sevofluran diğer gruba halotanı anestezi indüksiyon ve idamesinde uygulanmışlardır. Hastaların preoperatif, perioperatif ve postoperatif EKG'leri çekilmiştir. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde sevofluran uygulanan grupta; QTc süresinin belirgin olarak uzadığı tespit edilmiştir.

Çoğu otorinolojik cerrahilerde daha konforlu cerrahi işlem yapma olanağı sağladığı için adrenalini dilüe edilerek oldukça sık kullanılır (92).

Biz bu çalışmada, benzer çalışmalarda saptandığı gibi, anestezi indüksiyonu ve desfluran anestezisi uygulamaya başlandığı 5.dk'dan itibaren QTc süresinde anlamlı uzama oluştuğunu gözlemledik. Farklı konsantrasyonlarda adrenalini ya da SF' le hazırlanan tamponların buruna yerleştirildiği dördüncü dönemde kontrol grubunda QTc süresi değişmezken 1/10.000'lik adrenalini uygulanan grupta daha belirgin olmak üzere, her iki adrenalini uygulanan grupta da QTc süresi kısalmıştır. Adrenalini nazal tamponlar çıkarılıp desfluran uygulamaya başladığımızda, QTc

süresinin uzamaya başladığını ve uygulama süresince uzamanın artarak devam ettiğini tespit ettik. Adrenalinli nazal tamponların buruna yerleştirilmesiyle kalp atım hızı ve kan basıncındaki artış, Grup A1’de daha belirgin olmakla beraber Grup A2’de de görüldü. Bu artış herhangi bir aritmiye neden olmadı. Muhtemelen adrenalinin yarılanma ömrünün çok kısa olması nedeniyle, desfluranın QTc aralığı üzerindeki etkisinde bir değişiklik oluşmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, desfluranın uygulama süresiyle ilişkili QTc aralığını uzattığını gözlemledik. Farklı konsantrasyonlarda adrenalinle hazırlanan nazal tamponlardan, özellikle 1/10.000’lik adrenalin içeren nazal tampon uygulanan grupta, anlamlı miktarda daha az kanama gözlemledik. Ayrıca, bu grupta ve 1/200.000 adrenalinle ya da SF’le hazırlanan nazal tampon uygulanan gruplarda; herhangi bir kardiyak problem, ventriküler aritmi ya da kardiyak arrest gibi mortal komplikasyonlara rastlamadık. Cerrahi alandaki kanama miktarı, adrenalinli nazal tamponların, özellikle 1/10.000 konsantrasyonunda adrenalin kullanılmasıyla, azaltılarak daha konforlu cerrahi koşul sağlanmıştır. Cerrahi alandaki kanamanın azalmasının yanı sıra, adrenalinli tamponların uygulandığı dönemde QTc aralığında belirgin kısalma da gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, herhangi bir komplikasyon oluşmamasına rağmen, desfluran uygulanmasıyla birlikte, uygulama süresiyle ilişkili olarak QTc aralığında 440 ms’yi aşan uzamalar saptanmıştır.

Sonuç olarak, desfluranın QTc aralığını uygulama süresine bağlı olarak uzattığını, öncesinde QTc aralığını kısaltıcı etkisi olan adrenalin kullanımının desfluranın QTc aralığı üzerindeki etkisini değiştirmediğini, bu nedenle UQTS riski altında olan hastalara desfluran anestezisinin dikkatli EKG monitorizasyonu ile uygulanması gerektiği kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

1. Tüzüner F. Kulak Burun Boğaz Cerrahisinde Anestezi. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, Ankara: MN Medikal&Nobel, 2010; 677-702.
2. Tüzüner F. Hipotansif Ajanlar. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, Ankara: MN Medikal&Nobel, 2010; 303-316.
3. Kayhan Z. Bazı Özel Cerrahi Girişimlerde Anestezi-2. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 794-796.
4. Tüzüner F. Vazoaktif ve İnotropik Ajanlar. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, Ankara: MN Medikal&Nobel, 2010; 317-347.
5. Bozbaş H, Özin B. QT ölçümünü nasıl yapalım? Türk Aritmi, Pacemacer ve Elektrofizyoloji Dergisi 2005; 3: 63-68.
6. Beyazıt Y, Güven GS, Iskit AB. Uzun QT Sendromu, Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 43-48.
7. Tulunay M, Cuhruk H. Kardiyovasküler Fizyoloji ve Anestezi. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editörler). Klinik Anesteziyoloji. 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2008; 413-441.
8. Miller Ronald D. Cardiovascular Pharmacology. Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone, Seventh Edition 2010: 595-633.
9. Oto Ali. Myocardial Repolarization. QT Dynamicity as a Predictor for Arrhythmia Development 2001: 173-211.
10. Guyton AC, Hall JE. Kalbin Ritmik Uyarılması. Çavuşoğlu H (editör). Tıbbi Fizyoloji. Nobel 9. Baskı, 1996; 121-129.
11. Özesmi Ç, Kalp Atımının Kökeni ve Kalbin Elektriksel Aktivitesi. Dogan A (editör). Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul Barış Kitabevi, 1995; 589-607.

12. Tamargo J, Caballero R, Gomez R, Valenzuela C, Delpon E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004; 62; 9-33
13. Miller Ronald D. Cardiac Phsiology. Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone, 2010: 393-411.
14. Cheng JH, Kodama I. Two components of delayed rectifier K⁺ current in heart: molecular basis, functional diversity and contribution to repolarization. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 137-145.
15. Antzelevitch C. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: The role of M cells. *Eur Heart J* 2001; 2-16.
16. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002; 43-51.
17. Guyton AC, Hall JE. Normal Elektrokardiyogram. Çavuşoğlu H (editör). Tıbbi Fizyoloji. Nobel 9. Baskı, 1996; 129-135.
18. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT interval measurement; evaluation of automatic QTc measurement and new simple method to calculate and interpret QT interval. *Anesthesiology* 2006: 255-260.
19. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003: 349-366.
20. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: Is QTprolongation really the problem? *J Electrocardiol* 2004; 37: 15-24.
21. Roden DM, Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004; 1013-1022.
22. Vyas H, Ackerman M. Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome. *J Electrocardiol* 2006: 107-113.

23. Katz RI, Quijano I, Barcelon N, Biancaniello T. Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Can J Anesth* 2003; 398-403.
24. Glassman AH, Roose SP, Rivelli SK, Preud'Homme XA. Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nord J Psychiatry* 1993; 41-47.
25. Kang J, Reynolds WP, Chen XL, Ji J, Wong H, Rampe DE. Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *Anesthesiology* 2006; 1015-1022.
26. Schmeling WT, Wartier DC, McDonald DJ, Madsen KE, Atlee JL, Kampine JP. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesth Analg* 1991; 137-144.
27. Elming H, Sonne J, Lublin HKF. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 96-101.
28. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, Gigourthsi C, Parthenakis F. Anaesthesia and the QT interval: Effects of isoflurane and halotane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 1998; 435-439.
29. Pleym H, Bathen J, Spigset O, Gisvold SE. Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anaesthesiology Scand* 1999; 352-355.
30. Radoslaw Owczuk, Magdalena A. Wujtewicz. The Influence of Desflurane on QTc Interval. *Anesth Analg* 2005; 101: 419-422.
31. Karagoz AH, Basgul E, Celiker V, Ayper U. The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 171-174.
32. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F. Reversing sevoflurane associated QTc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia* 2001; 56: 248-271.

33. Blair JR, Pruett JK, Crumrine RS, Balser JS. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology* 1997; 67: 442-443.
34. Sen S, Ozmert G, Turan H, Caliskan E, Onbasili A, Kaya D. The effects of spinal anaesthesia on QT interval in preeclamptic patients. *Anesth Analg* 2006; 103: 1250-1255.
35. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 853-859.
36. Kentala E, Saarnivaara L. Role of halothane in QT time prolongation and dysrhythmias during microlaryngoscopy. *Ann Clin Res* 1980; 12: 136-138.
37. Riley DC, Schmeling WT, Al-Wathiqui MH, Kampine JP, Warltier DC. Prolongation of the QT interval by volatile anesthetics in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 741-749.
38. Gurkan Y, Canatay H, Agacdiken A, Ural E, Toker K. Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Paediatr Anaesth* 13; 2003: 223-227.
39. Yildirim H, Adar T, Atay A, Katircioglu K, Savaci S. The effect of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesth* 2004; 21: 566-570.
40. Guler N, Bilge M, Eryonucu B, Kati I, Demirel CB. The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiol* 1999; 54: 311-315.
41. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Petrou AM. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 364-368.
42. Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 517-27.

43. Wilton NCT, Hantler CB. Congenital long QT syndrome changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesth Analg* 1997; 66: 357-360.
44. Saarnivaara L, Lindgren L. Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 126-130.
45. Kies SJ, Pabelick CM, Hurley HA, White RD, Ackerman MJ. Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *Anesthesiology* 2005; 102: 204-210.
46. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L. 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.
47. 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.
48. McConachie I, Keaveni JP, Healy EJ, Vohra S, Million L. Effect of anaesthesia on the QT interval. *Br J Anaesth* 1989; 63: 558-560.
49. Demirtas M, Dal D, Aytemir K, Ozgen S. Comparison of the effects of remifentanil and propofol on perioperative myocardial ischemia and myocardial repolarisation during cataract surgery. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2004; 2: 31-41.
50. Miller Ronald D. *Anesthetic Pharmacology Miller's Anesthesia*. Churchill Livingstone 2010; 479-957.
51. Tüzüner F. *İnhalasyon Anestezikleri ve Uygulanmaları*. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, Ankara: MN Medikal&Nobel, 2010; 157-181.
52. Hancı V, Numanoğlu V, Pişkin E, Yurtlu S, Ayoğlu H, Erdoğan G. Anaesthesia Induction with Sevoflurane and Propofol in Children: Evaluation of QT and QTc Durations. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2010; 38: 285-292.

53. White P, Song D, Abrao J, Klein K, Navarette B. Effect of Low-dose Droperidol on the QT Interval during and after General Anesthesia. *Anesthesiology* 2005; 6: 102.
54. Kaymak Ç, Doğru T, Başar H. Laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde Sevofluran ve Desfluran Anestezisinin QTc İntervali, QT Dispersiyonu, Aritmi Oluşumu ve Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2007; 35: 57-63.
55. Kavrut Öztürk N, Katırcıoğlu K, Özkalkanlı M, Aygün N, Savacı S. QTc Interval During Desflurane Anesthesia: The Effects of Intravenous Lidocaine Prior to Intubation. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30: 1299-1304.
56. Karılı B. İlaç etkileşimleri. TARK (Özet Kitabı, Konferans) 2001: 64-69.
57. Harput A, Özcengiz D, Özbek H, Ünlügenç H, Işık G. Çocuklarda Halotan ile Sevofluranın anestezi induksiyonu ve uyanma üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1999; 28: 361-367.
58. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editors). İnhalasyon Anestezikleri. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (Çeviri Editörleri) 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2008;155-179.
59. Kayhan Z. Otonom Sinir Sistemine İlaçların ve Anestezinin Etkisi. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 184-190.
60. Miller Ronald D. The Autonomic Nervous System. Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone, Seventh Edition 2010; 261-305.
61. Kayaalp SO. Sempatomimetik İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji. 7. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1997; 2: 2222-2270.
62. Himeshkumar Vyas, Joseph Hejlik, Michael J. Ackerman. Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome. *J Electrocardiol* 2006: 107-113.

63. Tüzüner F. Vazoaktif ve İnotropik Ajanlar. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, Ankara: MN Medikal&Nobel, 2010: 317-344.
64. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editors). Nonvolatil anestezi ajanlar. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (editörler) 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2008; 151-162.
65. Kayaalp SO. Narkotik (Opioid) Analjezikler. Tıbbi Farmakoloji. 7. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1997; 2: 1919-1952.
66. Erdine S (editör). Opioid Analjezikler. Ağrı. Güneş Kitabevi, Ankara 2000: 494-509.
67. Kayhan Z. Genel Anestezi. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 65-125.
68. Tüzüner F. İntravenöz Anestezi ve Verilim Sistemleri. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1. Baskı, Ankara: MN Medikal&Nobel, 2010; 181-225.
69. Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, Kirvela M, Scheinin M, Neuvonen PJ. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. Br J Anaesth 1993; 70: 306-310.
70. Kayaalp SO. Genel Anestezi Farmakolojik Yönü ve Genel Anestezi. Tıbbi Farmakoloji. 7. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1997; 2: 1681-1711.
71. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editors). Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (editörler). 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi: 2008; 205-227.
72. Fromme GA, Mackenzie RA, Gould AB, Lund BA, Offard KP. Controlled hypotension for orthognathic surgery. Anest Analg 1986; 65: 683-686.

73. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editors). Sıvı Dengesi ve Transfüzyon. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (editörler). 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2008; 690-708.
74. Kweon TD, Nam SB, Chang CH, Kim MS, Lee SJ, Shin C, et al. The effect of bolus administration of remifentanyl on QTc interval during induction of sevoflurane. *Anaesthesia* 2008; 63: 347-351.
75. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2: 569-567
76. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; 37: 81-90.
77. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsade de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-2597.
78. Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK and Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia: III. Predictors of severe perioperative adverse outcome. *Anesthesiology* 1992;76: 3-15.
79. Cohen MM, Duncan PG, Pope WD, Biehl D, Tweed WA. The Canadian four center study of anaesthetic outcomes: II. Can outcomes be used to assess the quality of anaesthesia care? *Can J Anaesth* 1992; 39: 430-439.
80. Paris ST, Cafferkey M, Tarling M. Comparison of sevoflurane and halothane for outpatient dental anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 1997;79: 280-284.
81. Kuenszberg E, Loekinger A, Kleinsasser A. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 662-664.

82. Weiskopf RB, Moore MA. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994; 80: 1035-45.
83. Kong CF, Chew ST, Ip-Yam PC. Intravenous opioids reduce airway irritation during induction of anaesthesia with desflurane in adults. *Br J Anaesth* 2000; 84: 364-367.
84. Michaloudis DG, Kanakoudis FS, Xatzikraniotis A, Bischiniotis TS. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12: 577-583.
85. Marty J, Gauzit R, Lefevre P. Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth Analg* 1986; 65: 113-119.
86. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A. Anaesthesia and the QT interval: effects of isoflurane and halothane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 1998; 53: 435-439.
87. Picker O, Schwarte LA, Schindler AW, Scheeren TW. Desflurane increases heart rate independent of sympathetic activity in dogs. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 945-951.
88. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A. Sevoflurane but not propofol, significantly prolongs the QT interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 25-27.
89. Whyte D, Booker PD and Buckley DG. The Effects of Propofol and Sevoflurane on the QT Interval and Transmural Dispersion of Repolarization in Children. *Anesth Analg* 2005; 100: 71-77.
90. Magnano AR, Talathoti N, Hallur R, Bloomfield DM, Garan H. Sympathomimetic infusion and cardiac repolarization. The normotive effects

of epinephrine and isoproterenol in healthy subjects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 983-989.

91. Loeckinger A, Kleinsasser A, Maier S, Furtner B, Keller C, Kuehbacher G, Lindner KH. Sustained Prolongation of the QTc Interval after Anesthesia with Sevoflurane in Infants during the First 6 Months of Life. *Anesthesiology* 2003; 98: 639-642.
92. Thevasagayam M, Jindal M, Allsop P, Oates J. Does epinephrine infiltration in septoplasty make any difference? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 1175-1178

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Elazığ'da doğdum. İlk öğrenimimi Elazığ Yücel İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Elazığ Atatürk Ortaokulu'nda ve lise öğrenimimi Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. Tıp fakültesinden 2002 yılında mezun oldum. Elazığ Maden Devlet Hastanesi'nde 1.5 yıl, Elazığ Vali Muharrem Göktaoğlu Sağlık Ocağı'nda 2 yıl ve Elazığ Doğukent ASM'de 1 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ihtisasa 2007 yılında başladım. Evliyim ve iki çocuk annesiyim.