



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALT EKSTREMİTE CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
GENEL VE SPİNAL ANESTEZİNİN FRONTAL DÜZLEM
QRS-T AÇISI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan
Dr. Kübra AÇIKEL**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi. Mehtap GÜRLER BALTA**

TOKAT – 2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini gördüğüm başta tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehtap Gürler Balta'ya olmak üzere, Prof. Dr. Serkan Karaman'a, Doç. Dr. Hakan Tapar'a, Dr. Öğr. Üyesi Vildan Kölükçü'ye, Dr. Öğr. Üyesi A. Tuğrul Şahin'e, Dr. Öğr. Üyesi Ali Genç'e ve tez yazma sürecinde bilgi ve tecrübesinden faydalanma şansı bulduğum Prof. Dr. Tuğba Karaman'a,

Kısa süreli de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hem insani yönüyle hem de engin bilgileriyle meslek hayatıma farklı bakış açıları sunan Prof. Dr. Mustafa Süren'e,

İyi ve kötü her anımda yanımda olan maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen bugünkü ben olmamda büyük katkısı olan canım annem, babam ve kardeşlerime,

Beni asla yalnız bırakmayan, yüzümdeki gülümsemenin sebebi olan biricik eşime ve sevgili oğluma sonsuz teşekkür ederim. İyi ki vardınız, iyi ki varsınız...

ÖZET

ALT EKSTREMİTE CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA GENEL VE SPİNAL ANESTEZİNİN FRONTAL DÜZLEM QRS-T AÇISI ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Elektrokardiyografi (EKG) kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde oldukça önemli bir yere sahip, invaziv olmayan, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyete sahip bir testtir. Frontal düzlem QRS-T açısı, depolarizasyon (QRS aksı) ve repolarizasyon (T aksı) vektörleri arasındaki açısal farkı tanımlar, ventriküler repolarizasyon heterojenliğinin bir EKG işaretidir. Yapılan çalışmalar artmış frontal düzlem QRS-T açısının aritmik olaylar ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın amacı, alt ekstremitte cerrahisi uygulanan hastalarda genel ve spinal anestezinin frontal düzlem QRS-T açısı üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışma Planı: Çalışmamıza Ekim 2023 - Haziran 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında alt ekstremitte cerrahisi uygulanan çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan tüm hastalar alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon öncesi ve sonrasında çekilen EKG kayıtları analiz edilip frontal düzlem QRS-T açısı hesaplanmış, değişimi kaydedilmiştir. Operasyon öncesi ve sonrası frontal düzlem QRS-T açısındaki değişim araştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Genel anestezi (GA) ve spinal anestezi (SA) gruplarında zamanla sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama arteriyal basınç (OAB) değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,511$, $p=0,896$, $p=0,682$). Aynı zamanda GA ve SA gruplarının zamansal QT, QTc değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,124$, $p=0,052$). GA ve SA gruplarının zamansal frontal düzlem QRS-T açısı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,024$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında GA grubunda postoperatif 0.dk frontal düzlem QRS-T açısı değeriyle postoperatif 30.dk ve

60.dk değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,038, p=0,006$).

Sonuç: Bu çalışmada GA ve SA uygulamalarının ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin göstergesi olan frontal düzlem QRS-T açısı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Ancak çalışmamız aritmiye yatkın olmayan bir popülasyonda yapıldığı için anlamlı bir fark bulamamış olabiliriz. Aritmiye yatkın hastaların daha geniş popülasyonu ile bir çalışma yapılırsa daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu yüzden daha geniş ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekir.

Anahtar sözcükler: Elektrokardiyografi, Frontal düzlem QRS-T açısı, Genel anestezi, Spinal anestezi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF GENERAL AND SPINAL ANESTHESIA ON FRONTAL PLANE QRS-T ANGLE IN PATIENTS UNDERGOING LOWER EXTREMITY SURGERY

Objectives: Electrocardiography (ECG) is a non-invasive, easily accessible and low-cost test that has a very important place in the diagnosis and follow-up of cardiovascular diseases. The frontal plane QRS-T angle defines the angular difference between depolarization (QRS axis) and repolarization (T axis) vectors and is an ECG sign of ventricular repolarization heterogeneity. Studies have shown that increased frontal plane QRS-T angle is associated with arrhythmic events and mortality. The aim of our study was to investigate the effect of general and spinal anesthesia on frontal plane QRS-T angle in patients undergoing lower extremity surgery.

Methods: All patients who underwent lower extremity surgery in the Department of Anesthesiology and Reanimation, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Health Research and Application Center between October 2023 and June 2024 were included in our study to meet the inclusion and exclusion criteria. ECG records of the patients included in the study were analyzed before and after surgery. The frontal plane QRS-T angle was calculated from the preoperative and postoperative ECGs of the patients and its change was recorded. The change in frontal plane QRS-T angle before and after the operation was analyzed. Statistical significance value was accepted as <0.05 .

Results: No statistically significant difference was found between the changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) over time in general anesthesia and spinal anesthesia groups ($p=0.511$, $p=0.896$, $p=0.682$, respectively). After the analysis, no statistically significant difference was found between QT, QTc changes over time in general anesthesia and spinal anesthesia groups ($p=0.124$, $p=0.052$). A statistically significant difference was found between the frontal plane QRS-T angle changes over time in the general anesthesia and spinal anesthesia groups ($p=0.024$). After post-hoc analysis, a statistically significant difference was found between the

postoperative 0.min frontal plane QRS-T angle value and the postoperative 30.min and 60.min values in the GA group ($p=0.038$, $p=0.006$).

Conclusion: In this study, general anesthesia and spinal anesthesia did not have a clinically significant effect on the frontal plane QRS-T angle, which is an indicator of ventricular repolarization heterogeneity. However, since our study was performed in a population not prone to arrhythmia, we may not have found a significant difference. If a study is performed with a larger population of arrhythmia-prone patients, different results may be obtained. Therefore, our findings should be supported by larger-scale and longer-term studies.

Keywords: Electrocardiography, Frontal plane QRS-T angle, General anesthesia, Spinal anesthesia.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	2
ÖZET	3
ABSTRACT	5
İÇİNDEKİLER.....	7
KISALTMALAR.....	9
ŞEKİLLER	11
TABLolar.....	12
1.GİRİŞ ve AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 GENEL ANESTEZİ.....	14
2.1.1. Volatil Anestezikler	15
2.1.1.1. Halotan	16
2.1.1.2. Nitröz Oksit.....	16
2.1.1.3. Sevofluran	17
2.1.1.4. Desfluran.....	19
2.1.1.5. Volatil Anesteziklerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	20
2.1.2. İntravenöz Anestezikler	24
2.1.2.1.Propofol.....	25
2.1.2.2. Benzodiazepinler.....	28
2.1.2.3. Opioidler	29
2.1.2.3.1. Fentanil	29
2.1.3. Kas Gevşeticiler	30
2.1.3.1.Roküronyum	32
2.2. SPİNAL ANESTEZİ.....	33
2.2.1. Spinal Anestezi Fizyolojisi	34
2.2.2. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	36
2.2.3. Spinal Blokajın Değerlendirilmesi.....	38
2.2.4. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları	40
2.2.5. Spinal Anestezinin Komplikasyonları	41
2.2.6. Spinal Anestezinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	42

2.3. LOKAL ANESTEZİKLER	44
2.3.1. Lokal Anesteziklerin Etkisini Belirleyen Faktörler :	46
2.3.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	46
2.3.3. Lokal Anesteziklerin Sistemik Yan Etkileri	47
2.3.4. Bupivakain	50
2.4. Elektrokardiyogram.....	52
2.4.1. Miyokardiyal repolarizasyon	53
2.4.2. Frontal Düzlem QRS-T Açısının Aritmi ve Ani Kardiyak Ölüm İlişkisi.....	56
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama	58
3.2. Elektrokardiyografik İnceleme	60
3.3. İstatiksel Analiz	62
4. BULGULAR	63
5.TARTIŞMA.....	79
6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI.....	87
7. SONUÇ.....	87
KAYNAKÇA	88

KISALTMALAR

AF: Atrial fibrilasyon
ASA: American Society of Anesthesiology
AST: Aspartat aminotransferaz
AV: Atriyoventriküler
BOS: Beyin omurilik sıvısı
Ca⁺²: Kalsiyum iyonu
CO₂: Karbondioksit
CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
Dk: Dakika
DKB: Diastolik kan basıncı
DM: Diabetes mellitus
DNA: De-oksiribo nükleik asit
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
GA: Genel anestezi
GABA: Gama aminobütirik asit
HbA1C: Glikolize hemoglobin
HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati
HR: Kalp hızı
HT: Hipertansiyon
ICD: İntrakardiyak defibrilatör
IQR: Çeyrekler arası aralık
IV: İntravenöz
KAH: Koroner arter hastalığı
KH: Kalp hızı
KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LA: Lokal anestezi
LBBB: Sol dal bloğu
MAK :Minimum alveolar konsantrasyon
Mg: Miligram
MH : Malign hipertermi
Ml: Mililitre
MmHg: milimetre civa
Ms: milisaniye
NMBİ: Nöromüsküler bloke edici ilaçlar
NO: Nitroz oksit
OAB: Ortalama arter basıncı
PABA: Para aminobenzoik asit
Per-op: Perioperatif

Post-op: Postoperatif
Pre-op: Preoperatif
RBBB: Sağ dal bloğu
SA: Spinal anestezi
SKB: Sistolik kan basıncı
SpO₂: Periferik oksijen satürasyonu
SR : Sarkoplazmik retikulum
SSS: Santral sinir sistemi
TdP: Torsade de pointes
Tp-e: T tepeden uca
VKİ: Vücut kitle indeksi
WBC: Beyaz kan hücresi



ŞEKİLLER

Şekil 1: Sevofluran Kimyasal Yapısı

Şekil 2: Propofol Molekül Yapısı

Şekil 3 : Dermatomların Görünümü

Şekil 4: TdP Gelişiminin Mekanizmasını

Şekil 5: 12 Derivasyonlu EKG Cihazının Otomatik Rapor Kısmından Elde Edilen QRS Aksı ve T Aksı

Şekil 6: Gruplar Arasında Zamansal SpO2 Değişimi

Şekil 7: Gruplar Arasında Zamansal SKB Değişimi

Şekil 8: Gruplar Arasında Zamansal DKB Değişimi

Şekil 9: Gruplar Arasında Zamansal OAB Değişimi

Şekil 10: Gruplar Arasında Zamansal Kalp Hızı Değişimi

Şekil 11: Gruplar Arasında Zamansal PR Mesafesi Değişimi

Şekil 12: Gruplar Arasında Zamansal QRS Değişimi

Şekil 13: Gruplar Arasında Zamansal QT Değişimi

Şekil 14: Gruplar Arasında Zamansal QTc Değişimi

Şekil 15: Gruplar Arasında Zamansal QRS Aksı Değişimi

Şekil 16: Gruplar Arasında Zamansal T Aksı Değişimi

Şekil 17: Gruplar Arasında Zamansal Frontal Düzlem QRS-T Açısı Değişimi

TABLÖLAR

Tablo 1: Yaygın Olan Cerrahi Prosedürlerde İstenilen Sensorial Anestezi Seviyeleri

Tablo-2: Spinal Anestezinin Kesin ve Rölatif Kontrendikasyonları

Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Tablo 4: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5: Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Tablo 6: Hastaların Anestezi Tipine Göre Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 7: Genel Anestezi ve Spinal Anestezi Grupları Arasında Zamansal Hemodinamik ve EKG Parametreleri Değişimleri

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Elektrokardiyografi (EKG) kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde oldukça önemli bir yere sahip, non invaziv, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyete sahip bir testtir. Özellikle seri EKG takiplerinde aktif değişiklik izlenmesi tanısal ve prognostik öneme sahip bir bulgudur. Frontal düzlem QRS-T açısı 12 derivasyonlu EKG'den hesaplanan QRS aksı ve T aksı arasındaki açıyı tarifler ve bir ventriküler repolarizasyon parametresi olarak kabul edilmektedir (1). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, artmış frontal düzlem QRS-T açısı kardiyovasküler ve aritmik olay riskinde artışa yol açmakta ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir (1, 2). Anesteziye kullanılan ilaçların aritmi, bradikardi, hipotansiyon gibi yan etkilerinin olduğu bilinmekle birlikte genel ve spinal anestezinin bu gibi kardiyak etkiler açısından birbirine üstünlükleri bilinmemektedir. Genel anesteziğin aritmi riskiyle ilişkili olduğu bilinmekle beraber anestezi sırasında birçok ilaç eş zamanlı olarak kullanıldığı için, ilaç etkileşimleri nedeniyle aritmi riski artabilir. Bu tez çalışmasında spinal anestezi uygulanan hastalarda genel anestezi uygulanan hastalara göre aritmi riskinin daha düşük olabileceğini düşündük. Bu nedenle de alt ekstremitte cerrahisi uygulanan hastalarda genel ve spinal anestezinin EKG'de frontal düzlem QRS-T açısı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 GENEL ANESTEZİ

Anestezi sözcüğünü bugünkü anlamında tarihte ilk olarak Yunanlı bir filozof olan Dioscorides kullanmıştır. Anestezi, estezi (duyu, his) sözcüğünün “an” (olumsuzluk) eki almasıyla oluşur ve duyarsızlık, hissizlik anlamına gelir. Genel anestezinin temel amacı ameliyat olacak hastada anestezik ajanlar sayesinde hayati fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geri döndürülebilir amnezi, analjezi, otonom sistem reflekslerinin kaybı, bilinç kaybı ve hareketsizlik oluşturulmasıdır (3). Genel anestezik maddeler hastalara genellikle gaz veya buhar halinde inhale ettirilerek ya da intravenöz (IV) enjeksiyon yapılarak uygulanır. Daha az olmak üzere intramüsküler, oral veya rektal yol kullanılır (4). Genel anestezi sırasında hastanın spontan ventilasyonu sıklıkla yetersizdir hava yolu açıklığını korumak için pozitif basınçlı ventilasyonla kısmi veya tam mekanik destek gerektirir. Genel anesteziye kullanılacak ilaçlardaki son gelişmeler ve anestezi tekniğinin sonuç üzerindeki rolüne ilişkin daha ayrıntılı çalışmalar, genel anestezinin bir bütün olarak anesteziye rolünü yeniden gözden geçirmeye ve mevcut durumda bazı pratik öneriler sunmaya olanak sağlamıştır. Genel anesteziye indüksiyon, idame ve uyanma olmak üzere 3 aşama bulunmaktadır.

Anestezi indüksiyonu: Anestezinin başlangıç safhasıdır. Farklı yöntemler kullanılabilir:

-İntravenöz indüksiyon: En yaygın uygulama olup, öncelikle bir IV ajanla hızlı ve kontrollü bir şekilde indüksiyon sağlanarak devamında inhalasyon ajanıyla veya IV anesteziye yola devam edilebilir. Ancak yaşlı ve genel durumu düşük hastalarda solunum ve dolaşım sorunları gibi riskler bulunabilir.

-İnhalasyon indüksiyonu: Küçük çocuklar veya damar bulmanın zor olduğu durumlarda tercih edilir.

-İntramüsküler veya Rektal İndüksiyon: Özel durumlar için alternatiflerdir, ancak daha sınırlı kullanılırlar.

Anestezinin devamı (idame): İndüksiyon sonrasında anestezinin sürdürüldüğü safhadır. Genellikle inhalasyon anestezikleri veya IV ajanlar kullanılır. Hava yolu

açıklığı genellikle endotrakeal entübasyon ile sağlanır. Kısa işlemlerde maske veya supraglottik hava yolu araçlarıyla idame bir seçenektir.

Anestezinin Sonlandırılması (Uyanma): Cerrahi işlem sona erdiğinde anestezi ilaçların etkisi sonlandırılır ve hastanın uyanması başlar. Uyanma hızı kullanılan anestezi ajanlara göre değişir. Hasta solunumu ve kardiyovasküler durumu stabilize olduktan sonra orofarengeal ve gerekiyorsa trakeobronşiyal aspirasyon yapılarak ekstübe edilir. Hasta ameliyathaneden derlenme odasına alındıktan sonra solunum, oksijenasyon ve kardiyovasküler stabilize sürekli izlenir. Havayolu sorunları gibi acil durumlar için hazırlıklı olunmalıdır.

Anestezi ajanların beş ana sınıfı vardır: inhalasyon anestezikleri, IV anestezikler, sedatifler, sentetik opioidler ve nöromusküler bloke edici ilaçlar. Her sınıfın genel anestezinin temel amacına ulaşma konusunda belirli güçlü ve zayıf yönlerine ek olarak yan etkilerin bilinmesi önemlidir.

2.1.1. Volatil Anestezikler

İlk inhalasyon anesteziği olarak bilinen dietil eter, 1772 yılında sentez edilmiştir. 1840'lı yıllarda anestezi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. 1950'li yıllardan önce kullanılan birçok anestezi madde patlayıcı özelliklere sahipti. Bu durum, güvenlik endişelerine yol açmıştır. İkinci Dünya Savaşı sırasında, maddelerin patlayıcı özelliklerini azaltmak için halojenleştirme teknikleri geliştirilmiştir ve halotan keşfedilerek kullanıma girmiştir (5). Halotan, ilk güvenli inhalasyon anesteziklerinden biri olarak kabul edilir. İnhalasyon anestezikleri ortam sıcaklığı ve basıncında sıvılardır. Bu sıvılar, pulmoner dolaşım tarafından hızla emilip elimine edilmek üzere buharlaştırılarak gaza dönüştürülür. Solunum yolu ile alınan anestezi gaz ve buharlar alveollere oradan da kana diffüze olup beyindeki anestezi konsantrasyonu alveoler konsantrasyonla doğrudan ilişkilidir. Beyine ulaşan anestezi miktarı belirli seviyeye ulaştığında genel anestezi meydana gelir. Anestezinin idamesinde inhalasyon ajanları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların önemli bir ölçüsü, cerrahi kesi gibi ağrılı bir uyarana yanıt olarak hastaların %50'sinde hareketi önleyecek konsantrasyon olan minimum alveolar konsantrasyondur(MAK). Günümüzde kullanılan inhalasyon anestezikleri

arasında sevofluran, desfluran, isofluran gibi modern ve güvenli seçenekler bulunmaktadır. Bu anesteziikler, hızlı etki başlangıcı, kontrol edilebilir derinlik ve hızlı uyanma özellikleri ile tercih edilirler. Anestezi bilimi ve teknolojisi, zaman içinde büyük ilerlemeler kaydetmiş ve bu gelişmeler, hastalar için daha güvenli ve etkili anestezi yöntemlerinin kullanımını mümkün kılmıştır.

2.1.1.1. Halotan

Tarihsel olarak yaygın olarak kullanılan bir ajandı ancak yerini, halotandan daha yumuşak maske indüksiyonu, daha hızlı ortaya çıkma ve daha az miyokard depresyonu ve aritmojenik potansiyel sunan diğer halojenli ajanlar aldı. İnhalasyon ajanlarının küçük konsantrasyonları, akut hipoksiye karşı solunum yanıtını ciddi şekilde baskılayabilir, bu nedenle hastalar anestezi sonrası bakım ünitesine nakil sırasında yakından izlenmelidir. Halojenli volatil anesteziikler, malign hiperterminin (MH) güçlü tetikleyicileridir ve MH ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle kişisel veya ailede MH öyküsü olan hastalarda kaçınılmalıdır. Malign hipertermi, kas dokusundaki anormal bir ryanodin reseptöründen kaynaklanan kalıtsal bir genetik durumdur. Malign hipertermi, uçucu anesteziikler ve süksinilkolin tarafından tetiklenir ve kas sertliği, rabdomiyoliz, yüksek ateş, asidoz, organ yetmezliği ve muhtemelen ölümle sonuçlanır. Malign hipertermi dantrolen ile tedavi edilir.

2.1.1.2. Nitröz Oksit

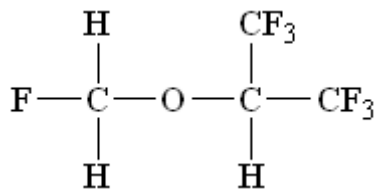
Anestezi uygulamalarında uzun bir geçmişe sahip olan bu ajan 1844'ten beri kullanılmaktadır. Basınçlı silindirlerde sıvı halde bulunur. İyi bir analjezik, zayıf bir anesteziiktir. Nitröz oksit MAK'ı çok yüksektir (%104). Genellikle %50-70 konsantrasyonda diğer anesteziiklerle birlikte kullanılır. Tek başına genel anestezi sağlamak için yeterli değildir, ancak iyi bir analjezik etkiye sahiptir. Genellikle diğer anesteziiklerle birlikte kullanılarak analjezi sağlamak için tercih edilir. Nitröz oksit, kan içinde nitrojenden çok daha fazla erir. Bu özelliği nedeniyle hava içeren kavitelere difüzyon eğilimindedir. Anestezi sonlandırılırken bu özellik, difüzyon hipoksisine yol açabilir. Rijit duvarlara sahip kavitelere ise volüm

yerine basınç artar, bu da potansiyel olarak ciddi komplikasyonlara (hava embolisi, akut intestinal tıkanıklık, pnömotoraks, pnömosefalus gibi) neden olabilir. Teratojenik olması nedeniyle hamilelerde kullanılması önerilmez (6). Nitröz oksit, ekshalasyonla hızla elimine edilir. Küçük bir miktarı deri yoluyla dışarıya diffüze olabilir. Nitröz oksit, sempatik sinir sistemini stimüle edebilir. Bu stimülasyon arteriyel kan basıncını genellikle değiştirmez, ancak katekolaminlerin salınımını artırabilir. Bu durum, miyokardiyal kontraktileti etkileyebilir ve koroner arter hastalığı veya ciddi hipovolemi gibi durumlarda önemli olabilir. Pulmoner vasküler rezistansı artırarak sağ atriyum basıncını yükseltebilir. Nitröz oksit, periferik vasküler rezistansı önemli ölçüde artırmaz, ancak epinefrin kökenli disritmilerin insidansını artırabilir.

2.1.1.3. Sevofluran

Sevofluran, modern anestezi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan bir volatil anesteziktir. Sevofluran, kimyasal adı, fluoro 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil eterdir. Koruyucu içermez ve kimyasal olarak stabil bir yapıya sahiptir. Renksizdir, patlayıcı veya yanıcı değildir ve metallerle reaksiyona girmez. Sevofluran, ilk olarak 1968 yılında Regan ve arkadaşları tarafından sentez edilmiştir. 1981 yılında Holaday ve Smith tarafından gönüllüler üzerinde yapılan ilk çalışma yayınlanmıştır (7). Klinik kullanımı ise ilk olarak 1990 yılında Japonya'da gerçekleşmiştir.

Şekil 1: Sevofluran kimyasal yapısı



Sevofluran, hoş bir kokuya sahiptir ve solunum yolu üzerinde minimal tahriş yapar. Bu özellik özellikle maske indüksiyonu sırasında hastalar için daha konforlu bir deneyim sağlar. Diğer anestezi ajanlarına göre sevofluran, anestezi derinliğinin daha iyi kontrol edilebilmesini sağlar. Bu özellik, cerrahi operasyon sırasında istenilen anestezi derinliğinin sağlanmasında önemli bir avantajdır.

Desfluran dışındaki diğer volatil anesteziklerden daha hızlı bir indüksiyon ve derlenme sağlar. Fizyolojik etkileri, artan konsantrasyonla daha yüksek derecede kardiyovasküler stabilite sağlaması dışında desfluraninkine benzer. Desfluran konsantrasyonundaki ani değişikliklerle görülen katekolamin salınımı ile ilişkili değildir ve teorik olarak ciddi iskemik kalp hastalığı olan yüksek riskli kalp dışı cerrahi hastalarda tercih edilebilir.

Sevofluranın kan ve dokulardaki çözünürlüğü düşüktür. Sevofluran %2'lik bir MAK değeri ile desflurandan çok daha etkilidir. Sevofluran düşük bir kan/gaz partiyon katsayısına sahiptir. Sevofluranın düşük kan/gaz ve doku/kan partiyon katsayıları alveoler anestezik konsantrasyonunun hassas kontrolüne ve indüksiyon sırasında hızla etkili olmasına katkıda bulunur. Ayrıca anesteziden hızlı derlenme sağlamasına da yardımcı olur. İnsanlarda büyük ölçüde metabolize olmayan bir anestezik olan sevofluranın %5'inden azı metabolize olur. Metabolizma sonucunda oluşan ürünlerden biri inorganik florürdür diğeri hexafluoroisopropanol olarak adlandırılan bir bileşiktir. Sevofluran, öncelikle akciğerler aracılığıyla ekshalasyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Metabolik ürünü olan florür, böbrekler yoluyla idrarla atılır. Hexafluoroisopropanol glukuronik asitle konjuge edildikten sonra idrarla vücuttan uzaklaştırılır (8). Klinikte CO₂ absorbanları ile teması sonucunda, Compound A ve eser miktarda Compound B oluşmaktadır. Compound A'nın üretimi, CO₂ absorbanının sıcaklığındaki bir artış nedeniyle düşük akış sırasında (<1 L/dak taze gaz akışı) ve çok uzun süreli uygulama sırasında (6 ila 10 saat) artabilir. Compound A bir olefindir ve bu bileşikler sıçanlarda nefrotoksisiteye neden olduğu gösterilse de klinikte, sevofluran anestezisi sonrasında oluşan Compound A'nın böbrek veya karaciğer toksisitesiyle ilişkili olduğu gösterilememiştir.

Sevofluranın klinik kullanımı, büyük ölçüde yüksek potens, düşük kan/gaz çözünürlüğü ve hava yolu irritabilitesinin olmaması kombinasyonunun bir sonucu olarak mükemmel indüksiyon özelliklerine dayalı hale gelmiştir. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde gaz indüksiyonu için yaygın olarak kullanılır. Metabolizmanın çok daha sınırlı olması ve hepatotoksik reaksiyona ilişkin kanıtların mevcut olmaması, birçok anestezistin bu yöntemi tercih etmesine yol açmıştır. Günlük bakım cerrahisinde desfluran ile aynı faydalara sahiptir ve bu

popülasyonda kabul edilebilir bir anestezi ajan olarak kullanılabilir. Artan anestezi süresiyle birlikte sevofluran ve desfluranın iyileşme profilleri arasındaki ilerleyici fark, kısa prosedürler için (30 ila 60 dakika arasında) klinik avantajların sevofluranın olduğunu düşündürmektedir.

2.1.1.4. Desfluran

Desfluran (diflorometil 1-floro-2,2,2-trifloroetil eter) hem yanıcı değildir hem de metallerle karşı aşındırıcı değildir. Desfluranın 20°C'de 664 mm Hg buhar basıncı vardır ve atmosferik basınçta saf desfluran üretmek için özel bir ısıtmalı vaporizatör kullanılır. Desfluran üretmek için izofluranda flor yerine klorun kullanılması, kan/gaz partiyon katsayısını 0,45'e düşürür; bu neredeyse nitroz oksit kadar düşüktür, ancak aynı zamanda desfluranın gücünü de büyük ölçüde azaltır. Potansiyele ilişkin bir kılavuz olan MAK %6,0'dır. Uyanma süresi diğer volatil anestezişiklerden daha hızlıdır. Uzun süreli uygulamadan sonra bile kan ve dokuda düşük erirliğe sahip olduğundan çok hızlı atılır (9). Bu nedenle alveolar konsantrasyonu inspire edilen konsantrasyona daha çabuk ulaşır. Desfluranın fizyolojik etkileri izofluran ile benzerdir ve kalp debisi değişmezken kan basıncı doza bağlı olarak düşer. Bu değişikliklere aşırı konsantrasyonlar uygulanmadığı sürece sistemik vasküler dirençteki düşüş neden olur. Kalp hızı, santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncında düşük dozlarda hafif yükselme olur. Anestezişik konsantrasyonunda hızlı bir yükselme, geçici olarak kalp hızında ve kan basıncında bir artışa sebep olabilir (10). Desfluran konsantrasyonlarında hızlı değişikliklerle birlikte katekolamin seviyelerinde geçici artışlar vardır, klinik olarak anlamlı sorunlara neden olmuyor gibi görünmekle beraber anlamlı koroner iskemi varlığına ilişkin çelişkili kanıtlar bulunmaktadır (11, 12).

Desfluranın metabolizması çok azdır; inhale dozun yalnızca %0,002'si metabolik yıkım ürünleri olarak geri kazanılır. CO₂ absorbanının kurduğu halka sistemlerinde desfluranın kullanılmaması gerektiğine dair kanıtlar vardır (13). Bu durumda karboksihemoglobin oluşumunun meydana geldiği durumlar olmuştur. Nefrotoksik ve hepatotoksik değildir. Yağ dokusundaki çok düşük çözünürlük ve minimum metabolizma, bunu uzun süreli cerrahi için ideal bir ajan haline getirir.

Az kısmı idrar yoluyla atılır. Ciddi hipovolemisi, malign hipertermisi ve intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.1.1.5. Volatil Anesteziklerin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Sevofluran ve desfluran içerecek şekilde tüm modern volatil anestezikler genel olarak kardiyovasküler sistem üzerinde negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyon gibi doza bağımlı etkileri bulunmaktadır (14). Volatil ajanlar L-tipi ve T-tipi Ca^{2+} kanallarını etkileyerek transsarkolemmal Ca^{2+} geçişini doza bağımlı inhibe ederler (15, 16). Kalsiyumun hücre zarından yavaş akışının engellenmesi ve sarkoplazmik retikulumun fonksiyonel bozukluğu, kasılma için mevcut kalsiyumun azalmasına neden olur. Volatil anestezikler, normal kardiyak myozitin birkaç subselüler hedefinde intrasellüler Ca^{2+} homeostazını değiştirerek miyokardiyal kontraktileti baskırlar (15, 17). Volatil anestezikler ek olarak sarkoplazmik retikulumdan (SR) nonspesifik olarak Ca^{2+} sızıntısı yoluyla kas kontraksiyon mekanizmasını etkileyebilir (18). Halotan ve enfluran, SR'dan Ca^{2+} salınımını artırarak kafeine benzer bir etki oluşturur ve kontraktilete geçici, orta düzeyde artışlara neden olur. Ancak uzun süreli veya yüksek dozda kullanıldığında miyokard kasılma gücünü azaltıcı etkileri bulunur (19, 20). Enfluran ve izofluran, miyokardiyal kontraktileti belirgin şekilde azaltabilen volatil anesteziklerdir (21). Enfluran ve halotanın benzer konsantrasyonları, in vivo olarak miyokardiyal kontraktilete benzer derecede düşüşe sebep olmuşlardır (22). Deneysel hayvan çalışmaları halotan ve enfluranla karşılaştırıldığında izofluranın, daha az miyokardiyal depresyona sebep olduğunu ortaya koymuştur. İzofluranın ve halotanın negatif inotropik etkileri, hipokalsemi (23), kalsiyum iyon kanal blokerleri (24, 25) ve β_1 -adrenoseptör antagonistleri (24) tarafından şiddetlenir. Desfluran, izofluran ile benzer sistemik ve koroner hemodinamik etkilere sahiptir (26). Miyokardın kontraktıl fonksiyonunu volatil anestezikler şu sıralamayla deprese ederler: halotan = enfluran > izofluran = desfluran = sevofluran. Kalp yetmezliği olan hastalarda özellikle dikkatli olunmalı ve mümkünse enfluran gibi negatif inotropik etkileri daha belirgin olan anesteziklerden kaçınılmalıdır.

Tüm modern volatil anestezikler, konsantrasyona bağı olarak arteriyel kan basıncında azalmalara sebep olur (7, 21, 27). Halojenli inhalasyon anestezikleri, negatif inotropik ve periferik damar genişletici özellikleri nedeniyle doza bağı bir şekilde ortalama arteriyel kan basıncını düşürür (14). İzofluran, desfluran ve sevofluran ile miyokardiyal kontraktilite nispeten korunup ortalama arteriyel basınçtaki azalmanın başlıca sorumlusu periferik dirençteki azalma olarak gösterilmiştir (14). Enfluranda her iki mekanizma da rol oynar. İzofluran, desfluran ve sevofluran miyokardiyal kontraktiliteyi halotan ve enfluran gibi diğer volatil anesteziklere göre daha az düşürür ve kalp kası üzerindeki negatif inotropik etkileri daha az gösterirler, bu da kardiyak fonksiyonları korumada önemli bir faktördür (8, 26, 28). Sevofluran, genellikle klinik olarak uygun konsantrasyonlarda kardiyak outputu koruma eğilimindedir. Ancak, aşırı doz veya yüksek konsantrasyonlarda sevofluran kullanımı, özellikle kan basıncında ve pulmoner arter basıncında belirgin düşüşlere neden olabilir. Bu düşüşler, sevofluranın vasküler direnç üzerindeki doğrudan etkisinden kaynaklanır. Sempatik sinir aktivitesinde veya norepinefrin konsantrasyonunda belirgin bir değişiklik olmaksızın, vasküler düz kaslar üzerindeki bu etki görülebilir.

İnsanlarda volatil anesteziklerin etkilerinin koroner kan dolaşımına etkisinin değerlendirilmesi koroner kan akımını belirlemede kullanılan metodların kısıtlı olması nedeniyle zordur. Anestezi esnasında hemodinamik değişimler, cerrahinin etkisi ve adjuvan anestezi veya vazodilatör ilaçların kullanımıyla klinik bulguların yorumu daha zor bir hal alır. İnhalasyon anestezikleri koroner perfüzyonun hem otoregülasyonunu hem de lokal metabolik ihtiyaca uyumunu bozar. Koroner akım rezervi, mikro dolaşımın, koroner arter darlığı gibi akımı sınırlayıcı bir strese yanıt olarak kalbin perfüzyonunu sürdürme yeteneğini tanımlar. Koroner akım rezervi vasküler yatağın otoregülatör fonksiyonunun yanı sıra epikardiyal koroner direnç, perfüzyon basıncı, inotropik durum, kalp hızı, perfüzyon viskozitesi, intramiyokardiyal koroner kompresyon ve kalp hipertrofisindeki değişikliklerden etkilenir. Dolaylı vasküler etkilerin izole edilememesi, sıklıkla volatil ajanların koroner vasküler rezistans üzerindeki doğrudan etkisini önemli ölçüde maskeleymektedir. Örneğin halotanın sistemik hemodinami ve patofizyolojiye bağı olarak hayvan çalışmalarında koroner vasküler direnci azalttığı (29),

arttırdığı (30) veya değiştirmedığı (31) gibi çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kontrollü koşullar altında izole perfüze çalışan kalplerin kullanıldığı bir çalışmada, volatil anesteziklerin dolaylı vasküler etkilerinin vasküler tonusu derinden değiştirdiği ortaya çıkmıştır (32). Halotan ve izofluranın, izole olarak perfüze edilmiş sıçan kalbinde koroner vasküler rezistansı azaltma üzerine eşit güce sahip olduğunu göstermektedir (33). Sahlman ve ark. (32), halotanın çalışan sıçan kalbinde koroner akışı azalttığını, izofluranın ise aynı ortamda koroner akışı arttırdığını göstermiştir. Anestezisinde izofluran kullanılan hastalarda koroner arter bypass greftleme ameliyatı sırasında koroner kan akımı değişmeden kalır, fakat koroner sinüs oksijen içeriği ılımlı koroner vazodilatasyonuyla tutarlı olacak şekilde artar (34, 35). Halojenlenmiş metil-izopropil-eter anestezisi olan sevofluran, koroner akış rezervini halotan veya izoflurandan önemli ölçüde daha fazla koruduğu görülmüştür (36). Hayvanlarda, sevofluran izoflurana göre daha az koroner vazodilatasyon yapmaktadır. İzofluran ve desfluran en belirgin koroner vazodilatasyon sağlayan volatil ajanlardır. İzofluran ve desfluran aynı zamanda dolaşımın otonomik sinir sistemi regülasyonunu, diğer volatil anesteziğe göre daha iyi koruyabilir (37, 38).

İnhalasyon anesteziklerinin kalp hızı üzerindeki etkileri, günlük klinik uygulamalarda diğer etkileyici faktörler tarafından gölgede bırakılmaktadır. Volatil anesteziğe, in vitro olarak sinoatriyal düğümün deşarj hızını baskılayarak negatif kronotropik etki gösterirler (39, 40). Halotan baroreseptör refleks yanıtı zayıf olması nedeniyle kalp hızında önemli bir değişiklik oluşturmaz (41). Enfluran ve izofluran, normal purkinje liflerinde, aksiyon potansiyelini kısaltarak ve efektif refraktör periyodunu azaltarak kalp hücrelerinin elektriksel aktivitesini hızlandırabilir. Ancak, his-purkinje sistemi ve ventriküler iletim süreleri üzerindeki etkileri farklıdır. Bu anesteziğe, his-purkinje lifleri ve ventriküler dokuda iletim sürelerini uzatabilir (40, 42). İzofluranın barorefleksi enflurandan daha az etkilemesi nedeniyle hipovolemi izofluranla daha kolay tolere edilir. Desfluran doza bağlı olarak kalp hızında artışlara neden olur (43). Desfluran ve izofluran ile tetiklenen taşikardi, çocuk hastalarda vagolitik ajanların kullanımıyla daha belirginleşmekle beraber yenidoğanlarda ve geriyatrik hastalarda opioidlerin kullanımıyla önlenir (27, 44). İzofluran ve desfluran aksine, sevofluran

anestezik konsantrasyonlarındaki hızlı yükselmeler kalp hızında önemli bir değişikliğe sebep olmaz (7, 8, 38, 45). Halotan, enfluran ve izofluran atriyoventriküler (AV) iletim süresini uzatarak ve refrakterliği artırarak kalp iletim sistemi üzerinde belirgin etkiler yapabilirler (42, 46).

Volatil anesteziklerin, miyokardiyal iskemi veya enfarktüs sonucu oluşabilecek anormal kardiyak elektrofizyolojik mekanizmalara karşı proaritmogenik veya antiaritmogenik etkileri olabilir. Halotan, enfluran ve izofluranın, ST eleve miyokard enfarktüsülü hastalarda reperfüzyon sonrası oluşabilecek ventriküler fibrilasyonu önleyici etkileri olduğu gösterilmiştir (47, 48). Halotan ve izofluran gibi volatil anestezikler, özellikle deneysel miyokardiyal enfarkt modellerinde reentrant aktiviteyi kolaylaştırabilir veya refraktör periyodun geçici dispersiyonunu artırarak aritmi oluşturma potansiyeline sahiptirler (49, 50). Ayrıca, halotan, enfluran ve izofluranın insanlarda QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir (51). QTc aralığının uzaması, kalp ventriküllerinin depolarizasyon ve repolarizasyon süreçlerindeki uzamaya işaret eder. İdiyopatik veya kazanılmış uzun QT sendromu olan hastaların, bu anesteziklerle tedavi edilirken torsade de pointes (TdP) gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi riskinde artış olabileceğini düşündürür (52). Desfluran ve sevofluran anestezisi epinefrin dozlarına bağlı olarak ventriküler aritmi oluşturma açısından benzerdir. Ancak, izofluran ve halotanın bu açıdan daha duyarlı olduğu ve daha düşük epinefrin dozlarıyla bile aritmi oluşturma potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (53, 54). İnhalasyon anestezikleri epinefrinin sebep olduğu aritmilere karşı miyokardı duyarlı hale getirme bakımından halotan > enfluran > sevofluran > isofluran = desfluran şeklinde sıralanabilirler (54).

Sevofluranın aritmogenik potansiyelinin değerlendirildiği bir çalışmada QTc'de %13'lük bir artışa yol açtığı ve ortalama maksimal uzamanın 46 milisaniye olduğu bildirilmiştir (55). Çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, sevofluranın indüksiyon ve idame sırasında kullanılmasının QTc'yi 440 milisaniye üzerinde kalıcı olarak uzatabildiği bulunmuştur (56). Midazolam ile premedikasyon yapılmış çocuklarda ise, propofol/fentanil/vecuronium ile indüksiyon sonrası %2'lik sevofluran kullanımının QTc'yi anlamlı bir şekilde uzatmadığı gözlenmiştir (57). Başka bir çalışmada, premedikasyon yapılmamış çocuklarda

sevofluran kullanımının doza bağımlı olarak QTc'de 28-55 milisaniye uzama gösterdiği ancak repolarizasyonun transmural dispersiyonunu etkilemediği rapor edilmiştir (58). Sevofluranın, T tepeden uca (Tp-e) intervalini etkilemediğine dair bazı çalışmalar da bulunmaktadır. Genel olarak, sevofluranın indüksiyon ve idame sırasında kullanılan çalışmalar, QT ve QTc intervalinde anlamlı uzamaları olduğunu göstermektedir (59, 60). Ancak, bazı çalışmalar QTd (QT dispersiyonu) üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini, hatta QTd ve QTcd'de (QTc dispersiyon) azalma eğilimi oluşturduğunu rapor etmektedir (61). İntravenöz ajanlarla yapılan indüksiyon sonrası %2'lik sevofluran idamesinin QTc, QTd ve QTcd'de uzamaya sebep olduğu öne sürülmüştür (14, 62). Güvenliğine rağmen, duyarlı bireylerde yüksek konsantrasyonlarda sevofluran hala atriyoventriküler disosiasyon (63), bradikardi (64) veya TdP gibi çeşitli kardiyak aritmilere neden olabilmektedir (65).

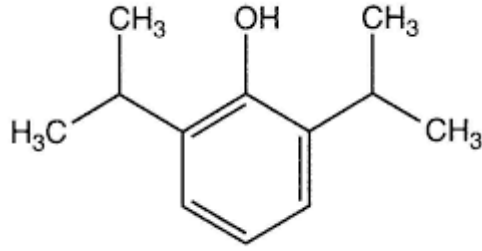
2.1.2. İntravenöz Anestezikler

Genel anestezi, en yaygın olarak sedatifler ve IV analjeziklerin indüksiyonu ve ardından volatil anesteziklerin idamesi yoluyla sağlanır. Hastalar IV indüksiyonu daha iyi tolere eder, ancak çocuklarda veya IV erişiminin sorunlu olduğu durumlarda inhalasyon indüksiyonu sıklıkla kullanılır. Bilinçli sedasyon amacıyla da IV anestezikler kullanılmaktadır. İntravenöz anesteziklerin temel etkisi, doza ve uygulama hızına bağlı olarak santral sinir sistemi üzerinde sedasyon ve hipnoz oluşturmaktır. Etkileri, çoğu IV anesteziklerin yağda çözünürlüğünün yüksek olması ve beyin perfüzyonuna hızlı erişim sağlamasıyla hızlı bir şekilde başlar. Etkilerinin sonlanması ise, bu ilaçların beyin gibi yüksek perfüzyonlu bölgelerden daha yavaş perfüze olan kas ve yağ dokularına yeniden dağılması ile gerçekleşir. İntravenöz bolus verilimi takiben uzun süreli bir etki gerekiyorsa, intravenöz anestezikler tekrarlayan bolus dozlar veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Bu şekilde ilaç konsantrasyonu stabil bir şekilde korunabilir ve istenen sedatif etki sürekli olarak sağlanabilir. Çoğu intravenöz anestezik ilaç karaciğer tarafından metabolize edilir ve böylece eliminasyonları sağlanır. Ancak suda daha fazla çözünebilir bazı ilaçlar böbrekler aracılığıyla direkt olarak atılır. Bazı metabolitler ise aktif farmakolojik özelliklere sahip olabilir.

2.1.2.1.Propofol

Günümüzde en sık kullanılan IV anestezi ajanı olan propofol 1970'lerde geliştirilmiştir. Propofol, gama amino butirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden etkisini göstererek hızlı ve güvenilir hipnoz oluşturur. Günümüzde kullanılan formu 1989 yılında Birleşik Krallık'ta klinik olarak kullanıma sunulmuştur.

Şekil 2 : Propofol molekül yapısı



Propofol, kimyasal adıyla 2,6-diisopropilfenol, bir fenol halkasına sahip bir bileşiktir. Propofol anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesinde kullanılan hızlı indüksiyon sağlayan ve kısa yarılanma ömrüne sahip bir fenol ajandır. Alkilfenoller, genellikle oda sıcaklığında yağ şeklinde olan ve suda çözünmeyen kimyasallardır. Bu özellikleri, kullanımları sırasında özel formülasyonlar gerektirir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan propofol formülasyonu %1'lik bir çözeltidir. Bu çözelti %10 soya yağı, %2.25 gliserol, %1.2 saf yumurta fosfatidin (veya benzer bir emülgatör) içerir. Emülsiyonu izotonik olup hafif visküz süt kıvamlı, beyaz renktedir ve pH'sı 7'dir. Propofolün içerdiği yağ emülsiyonu, antimikrobiyal koruyucu içermeyen bir yapıdadır ve bu nedenle mikroorganizmaların çoğalmasına uygun bir ortam sağlayabilir. Bu durumu önlemek için bazı formülasyonlara %0.005 disodyum edetat veya %0.025 metabisülfid gibi antimikrobiyal maddeler eklenmiştir. Bu maddeler mikrobiyal büyümeyi geciktirir ve propofol'ün stabilitesini artırır. Tüm bu formülasyonlar oda sıcaklığında stabildir ve ışıktan etkilenmezler. Propofol, deriyi, mukoz membranları ve venöz intima'yı irite edebilir. Ancak intravenöz enjeksiyondan sonra tromboz veya flebit gelişme riski düşüktür. Analjezik özelliği olmayan propofol, subanestezi dozlarında sedasyon, amnezi ve antiemetik etki sağlar.

Histamin salınımına yol açmaz, bu da genellikle alerjik reaksiyon riskini azaltır. Hava yolu tahrişinin olmamasıyla hasta için hoş, kademeli bir indüksiyon sağlar. Propofolün solunumsal etkileri arasında tidal ve dakika hacimlerinde önemli bir düşüş yer alır ve yüksek doz (>2,5 mg/kg) uygulandığında apneye yol açar.

Propofol, kas tonusunu azaltarak ve kardiyovasküler ile solunum sistemi üzerinde depresif etkiler göstererek hızlı ve yumuşak bir anestezi indüksiyonu sağlar. Ancak uzun süreli infüzyon sonrası derlenme süreci nispeten yavaş olabilir. Bu yavaşlık, propofol'ün lipofilik yapısının etkisiyle başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokulardan yavaşça perfüze olmasından kaynaklanır. Propofol, uzun süreli infüzyonla bile minimum düzeyde kalan sedasyonla zahmetsiz uyanma avantajını sunar. GABA reseptörlerini etkileyerek area postrema'da serotonin reseptörlerinin inhibisyonunu artırabilir (66). Bu mekanizma, antiemetik özelliklerini destekleyebilir. Antiemetik özelliklere sahip olması onu ayakta tedavi prosedürlerinde popüler kılmaktadır. Propofolün kas gevşeticilerle doğrudan bir etkileşimi bulunmamaktadır. Ancak, propofolün opioid analjeziklerle, örneğin fentanil veya alfentanil gibi, plazma konsantrasyonlarını artırdığı gözlemlenmiştir. Uygulamasını takiben nadiren yaşamı tehdit eden anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (67). Soya fasulyesi emulsiyonunda formüle edildiğinden beri anaflaktik reaksiyon gelişen 1 vaka tanımlanmıştır (68). Bu nedenle propofol uygulaması yapılacak hastalarda alerji öyküsü dikkate alınmalı ve uygun önlemler alınmalıdır.

Propofol, intravenöz uygulandıktan sonra vücutta hızla dağılır ve etkisini gösterir. Propofol, intravenöz uygulandıktan yaklaşık 40 saniye sonra bilinç kaybı sağlar. Bu süre uygulama hızına, doza ve hastanın önceden aldığı ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Propofolün yüksek lipofilik özelliği ve suda erimeyen yapısı nedeniyle hızla dağılır.

Kan-beyin bariyerini hızla geçerek merkezi sinir sistemi etkilerini hızla gösterir. Propofol, %98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu durum, ilacın dolaşımdaki serbest fraksiyonunun düşük olmasına ve etki mekanizmasına katkıda bulunur. Uygulamanın ilk 24 saatinde uygulanan dozun yaklaşık %70'i idrarla atılırken, bu oran 5 gün sonra %90'a ulaşır (69). Propofol, karaciğerde hızla glukuronid konjugasyonuna uğrayarak inaktif metabolitlere dönüşür. Bu

metabolizma süreci hızlıdır ve propofol uygulamasından 2 dakika sonra %6'sı, 30 dakika sonra ise %81'i metabolize olur. Ana metabolitlerinden biri olan 2,6-diisopropil-1,4-quinol, hidroksilasyon sonucu oluşur ve daha sonra glukuronid ve sülfatla konjüge edilerek suda çözünebilir hale getirilir. Propofolün sadece küçük bir kısmı değişmeden idrarla atılırken, %2'si feçesle atılır. (70). Plazma klirensi hızlı olan propofolün bu metabolik klirensinin hepatic kan akımının üzerinde olması nedeniyle ekstrahepatik metabolizmasının olduğu düşünülmektedir. Propofolün ekstrahepatik organlarda (özellikle akciğerlerde) metabolize olabileceği düşünülmektedir (71). Bu nedenle, karaciğerin olmadığı anhepatik dönemlerde bile propofolün plazma konsantrasyonunda anlamlı bir artış gözlenmemiştir. (71). Propofol, hızlı metabolize olması ve yüksek klirensine sahip olması nedeniyle uyanmayı hızlandırır. Genellikle hasta sakin bir şekilde uyanır ve 4-8 dakika içinde oryante olur. Renal hastalıklarda propofolün kinetiği değişmez.

Propofolün kardiyovasküler sistemdeki en önemli etkisi sistemik vasküler dirençte düşüş sonucu gelişen arteriyel hipotansiyondur. Propofol, genellikle barorefleks aktivitesini inhibe eder. Bu durum, arteriyel kan basıncında düşüşe rağmen tipik olarak refleks taşikardi yerine bradikardiye yol açabilir (70, 72). Kardiyovasküler etkiler belirgin bradikardi içerir ve hatta asistol bile kaydedilmiştir. Propofol infüzyonunun yavaş hızları bu kadar belirgin değişikliklere neden olmaz, ancak yine de arteriyel kan basıncında ve sistemik vasküler dirençte önemli düşüşler vardır (73). Propofolün uygulanması genellikle sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncında belirgin düşüşlere neden olabilir. Bu düşüşler, propofolün vazodilatasyon etkisiyle ilişkilidir. Propofol altında yapılan endotrakeal entübasyon veya cerrahi uyarılar genellikle arter basıncının ve kalp atım hızının artmasına neden olur. Bu tepki, genellikle propofolün santral sempatolitik ve vagotonik etkilerinden dolayı diğer anestezik ajanlara göre daha az belirgindir (74). Propofol, hem hipnotik etkisi hem de doğrudan etkisiyle katekolamin salınımını azaltır. Bu da sempatik tonusu düşürerek miyokardın kasılma gücünde azalmaya yol açabilir. Propofol direkt vazodilatatör ve negatif inotrop etkileri nedeniyle sistemik vasküler direnci azaltır, miyokardiyal kan akımını ve oksijen tüketimini azaltıcı etki sağlar (70). Propofol uygulaması

sonrasında kalp debisi ve atım volümünde azalma görülebilir. Ayrıca sistemik vasküler rezistans da düşer. Propofolün bu sebeplerle hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda kullanımı tavsiye edilmektedir.

Propofolün sinoatrial nod fonksiyonu ve atriyoventriküler iletim sistemine direkt etkisi çok belirgin değildir. Ancak parasempatomimetik ilaçlar veya vagal uyarılar altında, özellikle bradikardi ve atriyoventriküler tam blok gibi yanıtlar gösterebilir. Doza bağımlı olarak atropinin KH (kalp hızı) cevabını baskılar. Birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık olsun olmasın propofolün QTc'yi etkilemediği bildirilmiştir (75). Ancak QTc'nin uzadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (76, 77). Sevofluran gibi diğer anesteziklerin de QTc'yi uzatabileceği ve bu uzamayı propofolün engelleyebileceği belirtilmiştir (61, 78, 79). Propofol anestezisi sırasında genellikle ciddi kardiyak ritm bozuklukları nadir görülse de bazı durumlarda geçici ritm bozuklukları ortaya çıkabilir. Özellikle entübasyon veya anestezi indüksiyonu esnasında, sinir uyarılması ve anestezinin etkisiyle geçici supraventriküler taşikardi, ventriküler ektopik atımlar veya nodal atımlar gözlenebilir. Bu durumlar genellikle kısa süreli olup kendiliğinden düzelir.

2.1.2.2. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler sıklıkla bölgesel anestezi uygulanan hastalarda genel anestezi veya anksiyoliz için premedikasyon olarak kullanılır. Midazolam uygulamada sık kullanılan preoperatif sedatiftir. Midazolam anksiyoliz, sedasyon ve amnezi sağlar. Diazepam ağrısız olan midazolamın aksine enjeksiyon sırasında venöz tahrişe neden olur. Midazolam, lorazepamdan daha hızlı başlangıç ve daha kısa etki süresi sunar. Lorazepam, anestezi için yaygın olarak kullanılmayan, uzun etkili bir sedatif hipnotiktir. Tüm benzodiazepinler hiperkarbiye karşı solunum yanıtını baskılar. Bu nedenle KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya solunum yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olmak gerekir.

2.1.2.3. Opioidler

Sentetik opioidler özellikle güçlü opioidlerdir. Diğer opioidler gibi solunum depresyonuna, bradikardiye, kabızlığa ve idrar retansiyonuna neden olabilir. Rutin kullanımları ventilasyon desteğinin kolayca mevcut olduğu ameliyathaneyle sınırlanmaktadır. Sentetik opioidler arasında alfentanil, sufentanil, remifentanil ve fentanil bulunur. Yarı sentetik opioidler arasında hidromorfon, hidrokodeon ve oksikodon bulunur. İntravenöz formdaki sentetik opioidler hızlı ve yoğun analjezi sağlar. Remifentanil pahalı, çok kısa etkili bir opioiddir ve minimum düzeyde ilaç kalıntısı sağlar ve artık analjezi yaratmaz. Bu nitelikler, anestezinin hızlı bir şekilde ortaya çıkmasını gerektiren prosedürlerde yararlı olabilir; ancak hızlı tolerans ortaya çıkabilir ve bu da ameliyat sonrası opioid gereksinimlerinin artmasına neden olur.

2.1.2.3.1. Fentanil

Fentanil, son derece güçlü bir opioid analjezik olarak bilinir ve morfinden çok daha potent bir etkiye sahiptir (80). Fenilpiperidinin sentetik bir türevidir ve merkezi sinir sisteminde özellikle talamik bölgede etki gösterir. Hipotalamus, retikuler sistem ve gama nöronları üzerine etki gösterir. Opioidler zayıf bazlardır ve miyozis ve öfori yapar. Tüm opioidler belli bir derecede plazma proteinlerine bağlanırlar. Etki başlama hızı, hem yağda çözünürlüğe, hem de proteine bağlanma oranına bağlı olarak değişiklik gösterir. Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Farmakolojik etkisini interstisyel sıvıdaki iyonize fentanil konsantrasyonu belirler. Morfinden 100-300 kat daha güçlü olup, etki süresi kısa ama hızlı başlar. Etki başlama süresi genellikle 30-60 saniye içinde olur ve maksimum analjezik etkisine 3-6 dakika içinde ulaşır. Toplam etki süresi ise yaklaşık 30 dakikadır. Fentanil, solunum depresyonuna neden olabilir, bu etki en fazla uygulamadan sonraki 5-15 dakika içinde görülür. Tekrarlayan uygulamalarda eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir. İntraoperatif dönemde genellikle 2-3 µg/kg dozlarında kullanılır. Fentanil, yüksek yağda çözünürlüğe sahiptir, bu nedenle kan-beyin

bariyerini ve plasenta bariyerini hızla geçer. Bu özelliği sayesinde etki başlama süresi kısadır. Ancak, adipoz dokuda ve kaslarda birikim yaparak yavaş salınım etkisi gösterebilir. Eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasındadır. Karaciğerde N-dealkilasyon ve hidroksilasyon yoluyla metabolize olur. Primer metaboliti norfentanildir. Propofolün vücut klirensini azaltarak etkisini artırabilir. Propofolün distrubisyonu ve klirensinde değişikliğe neden olmaz. Fentanil eşit dozdaki meperidin ve morfine göre daha çabuk ve daha kısa süreli solunum depresyonuna sebep olur. Yaşlı hastalarda opioidlere karşı solunum depresyonu daha hassas olabilir. Histamin salınımı, bulantı ve kusma yapma potansiyeli, bronkokonstriksiyon gibi yan etkileri morfine göre daha azdır.

Fentanil miyokard kontraktilitesinde ise belirgin değişiklik oluşturmaz veya çok az etki gösterir ve nadiren hipotansiyona yol açar. Bu durum genellikle vagal stimulusya bağlı bradikardi ile ilişkilidir. Fentanil, genellikle anestezi indüksiyonunda hemodinamik parametrelerde belirgin bir değişiklik yapmaz. Kan basıncı, kalp hızı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler rezistans gibi parametrelerde stabil kalma eğilimindedir. Fentanil, atrioventriküler düğüm iletimini yavaşlatabilir. P-R aralığını, AV düğüm refrakter periyodunu ve Purkinje lifi aksiyon potansiyelini uzatabilir (81). Klinik dozlarda fentanilin repolarizasyonu (QTc) etkilemediği bilinmekle beraber yüksek konsantrasyonlarda yapılan hayvan deneylerinde aksiyon potansiyelini uzattığı rapor edilmiştir (82, 83). Normal sağlıklı bireylerde 2 µg/kg dozlarda QTc uzamasına neden olmadığı gösterilmiş ancak kardiyak hastalığı olan bireylerde 5 µg/kg dozda QTc uzamasına sebep olabileceği belirtilmiştir (83). Fentanil, laringoskopi ve trakeal entübasyon gibi uyaranlara bağlı QTc uzamasını önleyebilir.

2.1.3. Kas Gevşeticiler

Nöromusküler bloke edici ilaçlar (NMBİ), nikotinik kolinerjik reseptörlerin postsinaptik membranı üzerinde etki gösterir. Depolarize ve nondepolarize olarak iki sınıfa ayrılırlar.

Depolarizan nöromusküler blokör: Asetilkolin ile rekabet ederek postsinaptik kolinerjik reseptörlere bağlanır ve iyon kanalının açık kalmasını sağlar. Bu durum,

kısa süreli bir depolarizasyona yol açar. Normalde asetilkolin ile bağlandığında bu iyon kanalı kısa süreli olarak açılır ve hızla kapanır. Ancak depolarizan blokerler ile bu kanal sürekli açık kalarak kas liflerinin tekrar tekrar depolarize olmasını önler. Sonuç olarak, kas lifleri bir sonraki sinirsel uyarıya yanıt veremez hale gelir ve kasılma engellenir. Blok başlamadan önce sinir kas sisteminin hiperaktif bir tepki vermesi sonucu fasikülasyonlar gözlemlenebilir. Anti-kolinesteraz ilaçlar, depolarizan nöromusküler blokerlerin etkilerini antagonize edemez. Süksinilkolin, reseptör bölgesine güçlü bir şekilde bağlanan ve asetilkolinin etkilerini taklit ederek fasikülasyonlara yol açan, depolarizan bir NMBİ'dir. Aralıklı bolus veya infüzyon olarak kullanıldığında uzun süreli felce veya bradikardiye neden olabilir. Duyarlı hastalarda malign hipertermi riski taşır. Tanı konmamış miyopatili hastalarda rabdomyolize, hiperkalemiye ve kalp durmasına neden olabileceğinden pediatriye yalnızca net endikasyonla kullanılmalıdır. Süksinilkolin bir dakikadan kısa sürede maksimum bloğa ulaşır ve kısa bir etki süresine sahiptir (10 dakikadan az). Bu, süksinilkolini hızlı seri entübasyonda yaygın olarak kullanılan bir ajan haline getirir.

Non depolarizan nöromusküler blokör: Non-depolarizan nöromusküler blokerler, asetilkolin ile postsinaptik kolinerjik reseptörlere yarışarak bağlanırlar, ancak asetilkolinin reseptöre bağlanarak iyon kanalını açmasını ve depolarizasyonu tetiklemesini engellerler. İyon kanalı açılmaz ve kas lifleri depolarize olamazlar. Maksimum blok 1 ila 3 dakikada gelişir ve kullanılan doza, ilaca bağlı olarak bu ilaçların her birinde etki süresi 40 dakikadan fazladır. Nöromusküler blokajı sonlandırmak için anti-kolinesteraz ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek sinir kas bileşkesindeki asetilkolinin parçalanmasını önlerler. Asetilkolinin artışı postsinaptik reseptörlere daha uzun süre bağlanmasını ve iyon kanallarının tekrar kapanmasını engeller. Sonuç olarak, sinirsel uyarının iletimi tekrar başlar ve nöromusküler blokajın etkileri azalır veya tamamen ortadan kalkar.

2.1.3.1.Roküronyum

Monoquarternal aminosteroidal yapıdadır. Kürar benzeri ilaçların karakteristik farmakolojik etkilerini taşıyan orta etki süreli non-depolarizan nöromusküler blokerdir. Hızlı etki başlangıcına sahiptir ve etkileri genellikle 25-40 dakika sürer. Kullanımı 1990'larda başlamıştır ve günümüzde yaygın olarak tercih edilen bir ajan haline gelmiştir. Steroid yapılı diğer kas gevşeticilerin aksine roküronyum daha az etkindir. Motor son plakta bulunan nikotinik reseptörlere etki eder. Hızlı seri entübasyon gereken durumlarda ve süksinilkolinin kontrendike olduğu durumlarda tercih edilen bir non-depolarizan NMBİ olarak kullanılır. Neostigmin, edrofonyum, piridostigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri ile etkileri tersine çevrilebilir. Günümüzde sugammadeks, kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan geleneksel deküarizasyon işlemine modern bir alternatif olarak sunulmaktadır. Modifiye bir gama siklodekstrin olan sugammadeks, relaksan bağlayıcı bir ajandır. Tek bolus halinde IV olarak uygulanır. Hızlı etki başlangıcına sahiptir ve minimal kardiyovasküler yan etkilere neden olur. Histamin salınımını ihmal edilebilir düzeyde yapar.

Roküronyum, primer olarak karaciğerde metabolize olur. Metabolizmanın büyük kısmı safra ile gerçekleşir. Atılımının yaklaşık %10'u ise değişmeden idrar yoluyla gerçekleşir. Roküronyumun eliminasyonu büyük ölçüde proteinlere bağlanmaya ve karaciğerdeki enzim aktivitesine dayanır. Hepatik disfonksiyon, roküronyumun etki başlama süresini değiştirmez ancak etki süresini uzatabilir. Kronik böbrek hastalarında roküronyumun atılımı önemli ölçüde etkilenebilir. Roküronyumun %31'i feçesle, %27'si idrarla 4-8 günde atılır. Roküronyum, stabil solüsyon halinde genellikle 50 mg ve 100 mg'lık ampullerde bulunur. Klinik uygulamada çocuklarda 0.6 mg/kg dozajında, erişkinlerde ise 0.6-1 mg/kg dozajında kullanıyla 60-90 saniye içinde hemen hemen tüm hastalarda klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşullarını sağlar. Tek bolus halinde veya infüzyon şeklinde (5-12 mcg/kg/dakika) uygulanabilir. Roküronyumun tavsiye edilen idame dozlarının tekrarlarında kümülatif etki gözlenmemiştir.

Roküronyum, cerrahi girişimler için istenen kas paralizisini genellikle 2 dakika içinde sağlar ve etki süresi yaklaşık 50 dakikadır. Kardiyovasküler cerrahi

hastalarında uygulanan dozlarında, roküronyumun etkisi sırasında kalp atım hızında %9'luk bir artış ve ortalama kan basıncında %16'luk bir artış gözlenebilir. Roküronyum yaklaşık olarak %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır (84). Kas gevşeticilerin farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak değişiklikler görülür. Hastalarda 40 yaş altı ve 60 yaş üzeri roküronyumun klinik etki süresi ve ortadan kalkma süresi genellikle uzamıştır. İnfantlarda ve çocuklarda roküronyumun klinik etki süresi, yetişkinlere kıyasla daha uzun olabilir (85). İnhalasyon anesteziklerinin roküronyumun etkisini potansiyelize ettiği ve bu etkinin özellikle sevofluran ile daha belirgin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (86). Roküronyum 0.6 mg/kg dozunda uygulandığında, yaşlı hastalarda etki başlangıç süresini değiştirmez, ancak etki süresini belirgin bir şekilde artırır. Bu durum, yaşlı hastalarda total vücut sıvısının azalması ve karaciğer kitlesindeki azalmaya bağlı olarak plazma klerensi ve dağılım hacmindeki düşüşten kaynaklanan farmakokinetik etkilerle ilişkilendirilir (87).

Depolarizan nöromusküler blokerler, sempatoadrenal aktivasyona bağlı olarak QTc intervalinde uzamaya neden olabilirler. Ancak çoğu non-depolarizan nöromusküler bloker, minör otonomik etkilere sahiptir ve genellikle QT veya QTc intervali üzerine bir etkileri bildirilmemiştir (88). Roküronyumun, konjenital uzun QT sendromlu hastalarda güvenle kullanıldığı bildirilmiştir (89). Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda, roküronyumun sugammadeks ile antagonizasyonu sırasında QTc intervalinde uzama görülmemiştir (90).

2.2. SPİNAL ANESTEZİ

Spinal anestezi, lokal anestezik ilaçların subaraknoid aralığa enjekte edilmesiyle spinal sinirlerin ve dorsal ganglionların geçici olarak bloke edilmesini sağlayan bir rejyonal anestezi yöntemidir. Amaç, sensoriyel ve motor blok oluşturmaktır. Bu teknik, lokal anesteziklerin kan dolaşımına çok az geçiş yapması ve bu nedenle sistemik etkilerinin sınırlı olması ile karakterizedir. Spinal anestezi uygulamasının kökenleri, kokainin keşfinden sonra başlamıştır. İlk kez köpekler üzerinde deneyen Corning, daha sonra bu tekniği hastalarına uygulamıştır. Spinal anestezinin modern uygulamasında önemli bir adım, 1891 yılında Quincke tarafından lumbal bölgede ilk ponksiyonun gerçekleştirilmesiyle atılmıştır. Ancak

ilk intratekal ilaç uygulaması fikri, 1899 yılında August Bier tarafından ortaya atılmış ve cerrahi anestezi amaçlı 6 hastaya intratekal kokain uygulanmıştır (91). Kokainin intratekal kullanımı, tremor, hiperrefleksi, ciddi baş ağrısı, kas spazmları gibi yan etkilerle sınırlı kalmış ve bu durum yeni anestezi ajanları arayışlarını hızlandırmıştır.

Spinal anestezinin yaygın olarak kullanıldığı dönem, ikinci dünya savaşına kadar devam etmiştir. Ancak nörolojik komplikasyon riskleri nedeniyle bu yöntemin popüleritesi azalmıştır. 1950'li yıllarda yapılan kapsamlı çalışmalar, spinal blokların deneyimli kişilerce ve güvenilir lokal anesteziklerle uygulandığında komplikasyon riskinin düşük olduğunu göstermiştir. Yeni lokal anesteziklerin ve iğnelerin kullanımının ve komplikasyonların önlenmesine yönelik araştırmaların artmasıyla spinal anestezi, kabul gören güvenilir bir anestezi tekniği haline gelmiştir. 1960'lı yıllarda Dripps'in epidemiyolojik çalışmaları, spinal anestezinin nörolojik açıdan güvenilir olduğunu ve yaygın olarak uygulanabileceğini göstermiştir (92).

2.2.1. Spinal Anestezi Fizyolojisi

Spinal anestezide subaraknoid alana lokal anestezik ilacın enjekte edilmesi ve spinal kordun belirli bölgelerinde sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıyla istenilen etki sağlanır. İlaç, subaraknoid mesafede spinal kordun anterior (ön) ve posterior (arka) sinir kökleri, dorsal kök ganglionu ve ön ve arka boynuzdaki sinapslarla spinal kord parankimasındaki inen ve çıkan yollar üzerinde etkili olur (93). Lokal anestezik ilacın sinir blokajı etkisi, ilacın hücre lipid membranından difüzyonu ve sodyum kanallarını aksoplazmada bloke etmesiyle gerçekleşir. İstenilen etkinin ortaya çıkabilmesi için ilacın belli bir konsantrasyonda reseptöre ulaşması gerekir. Bu süreçte, ventral kökteki preganglionik sempatik liflerin denervasyonu ile birlikte sensoriyel ve motor liflerin blokajı sonucunda fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar.

Lokal anesteziklerin sinir liflerine etki mekanizması ve blokaj sırası genellikle liflerin çaplarına ve myelinizasyon durumlarına göre değişiklik gösterir. Düşük konsantrasyonlarda lokal anestezikler öncelikle daha büyük çaplı ve myelinize B

lifleri üzerinde etkili olur. Daha yüksek konsantrasyonlarda lokal anesteziğin etkisi C lifleri gibi daha küçük çaplı ve miyelinize olmayan somatik liflere de ulaşabilir. İlacın yoğunluğunun enjeksiyon bölgesinden uzaklaştıkça azalması ve bölgede değişik tip sinir liflerinin bulunması nedeniyle “differansiyel blok” gelişen alanlar görülebilir. Differansiyel blok, lokal anesteziğin farklı sinir liflerini farklı konsantrasyonlarda ve farklı hızlarda etkileyebilme yeteneğini ifade eder. Bu fenomenin temelinde sinir liflerinin çapı, miyelinizasyonu ve fonksiyonel özellikleri yatar. İnce ve miyeline sahip lifler (örneğin C lifleri gibi) daha önce ve daha kolay bir şekilde bloke olurken kalın ve miyelinsiz lifler (örneğin motor lifler gibi) ise daha geç ve daha zor bloke olabilirler. Motor lifler anestezi ilaçlarından daha zor ve geç etkilendikleri için, motor blok ile sensoryal blok arasında, sensoryal blok daha yüksek olmak üzere iki segmentlik fark oluşur. Sempatik preganglionik lifler, spinal kordun lateral boynuzunda T1-L2 seviyeleri arasında yer alır. Bu liflerin anatomik dağılımı önemlidir, çünkü lifler spinal kordu terk ettikten sonra alt ve üst segmentlere doğru yönelerek önce sempatik ganglionlara giderler, bu yüzden T4 seviyesindeki bir blokta T2 dermatomu da bloke kabul edilir. Bu durumda sempatik, sensoryal ve motor blokajlar arasında ikişer segmentlik fark oluşmaktadır. Ancak son yıllardaki araştırmalarda beta (β) sempatik liflerin lokal anesteziğe karşı dirençli olmaları sebebiyle sempatik bloğun, sensoryal bloktan daha aşağı seviyede ve daha uzun süreli olabileceği saptanmıştır (93).

Lokal anestezi madde subaraknoid aralığa enjekte edildikten sonra etki genellikle 3-5 dakika içinde başlar ve maksimum etki 15-20 dakikada oluşur. Spinal anestezinin etki süresi lokal anestezi ajanının subaraknoid aralıktan emilim hızına bağlıdır. Lokal anestezi maddenin subaraknoid aralıktan eliminasyonu ise genellikle vasküler absorpsiyon yoluyla gerçekleşir. Bu süreçte, anestezi madde bir kısmı beyin omurilik sıvısına (BOS) yayılarak venöz dolaşıma drenajla geri gider. Daha az miktarda olan kısmı ise yoğunluk farklılıklarından dolayı duradan geçerek epidural aralığa diffüz olarak yayılır ve buradan uzaklaştırılır. Etki süresi lidokain ve prilokain ile 1-1.5 saat kadar sürerken , bupivakain ile 3-3.5 saat kadar uzayabilir. Bupivakainin etki süresinin uzun olmasını spinal kord damarları üzerinde vazokonstriksiyon oluşturması sağlar.

2.2.2. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

Uygulamaya ilişkin faktörler:

1-Enjekte edilen ilaç dozu ve tipi: En önemli faktör olarak görülür. Yüksek doz ve konsantrasyonda verilen ilaçlar daha yüksek anestezi düzeyi ve uzun etki süresine neden olabilir. Farklı lokal anestezik ilaçlar farklı etki süreleri ve toksisite profillerine sahiptir.

2-İlaç volümü: Verilen ilaç dozu sabitse, enjekte edilen solüsyonun volümü arttıkça anestezi düzeyi yükselir. Düşük volümlerde etki daha az görülebilirken, büyük volümler ve barbotaj işlemi anestezi düzeyini anlamlı şekilde yükseltebilir.

3-Enjeksiyon yeri: En uygun lomber intervertebral aralık genellikle L3-L4'tür. İğnenin yerleştirilmesi, spinöz çıkıntılara paralel olarak orta hatta yakın bir şekilde olmalıdır. Paramedian yaklaşımlarda solüsyonun yayılması ve dermatomal seviyenin yükselmesi artabilir.

4-Enjeksiyon hızı: İdeal olarak, enjeksiyonun 1 ml/sn hızında yapılması tavsiye edilir. Yavaş enjeksiyonlar geniş bir difüzyona yol açmadığından anestezi düzeyi düşük kalabilir. Hızlı enjeksiyonlar ise torasik seviyelere kadar anestezi düzeyinin yükselmesine neden olabilir.

5-Enjekte edilen solüsyonun yoğunluğu ve özgül ağırlığı: Solüsyonun barisitesi, BOS'un özgül ağırlığına göre belirlenir. Spinal anestezik solüsyonun yoğunluğunun BOS'un yoğunluğuna oranı, spinal anestezik solüsyonun barisitesini verir. Barisite hesaplamasında BOS'un özgül ağırlığı 37 °C'de hesaplanmış ve 1.003-1.008 arasında olduğu belirlenmiştir. İlacın yoğunluğu 1.003'ten düşük ise **hipobarik solüsyon**, yoğunluğu 1.008'dan daha fazla ise **hiperbarik solüsyon**, yoğunluğu 1.003–1.008 arasındaysa **izobarik solüsyon** olarak isimlendirilir. Oturur pozisyonda hipobarik solüsyon yukarıya, hiperbarik solüsyon aşağıya; lateral pozisyonda ise hiperbarik solüsyon aşağıda kalan bölgeye, hipobarik solüsyon yukarıda kalan bölgeye yönelir. Hiperbarik solüsyonlar lokal anestezik içine 1ml %5-10'luk glukoz koyularak da sağlanabilir. Hipobarik solüsyonlar elde etmek içinse steril su veya serum fizyolojik kullanılabilir.

6-Barbotaj: Serebrospinal sıvının türbülansını artırarak enjekte edilen solüsyona aspire edilip dağılımının arttırıldığı bir işlemdir. Bu yöntem, solüsyonun daha yüksek seviyelere taşınmasına yardımcı olabilir.

7-Eksojen vazokonstriktörler: Lokal anestezik solüsyona eklenen vazokonstriktörler, bloğun şiddetini ve süresini uzatabilir. Diğer ilaçlar (opioidler, klonidin gibi) ise farklı etkiler gösterebilir ve anestezi düzeyini etkileyebilir.

8- İğnenin doğru yönelimi ve beyin omurilik sıvısının özellikleri, solüsyonun dağılımını ve anestezi düzeyini etkileyebilir.

Hastaya ilişkin faktörler:

1-Yaş: Yaş ilerledikçe spinal ve epidural alanlarda daralma meydana gelebilir. Bu durum, ilacın dağılımını etkileyerek blok düzeyinin yüksek olmasına neden olabilir. İleri yaşlarda, analjezi seviyesi gençlere kıyasla daha yüksek olabilir. Ayrıca, yaşlanma sürecinde spinal anatomide ve sinir fizyolojisinde değişiklikler olabilir, bu da lokal anesteziye artmış duyarlılığa yol açabilir.

2-Kilo: Şişman hastalarda, epidural yağ dokusunun fazlalığı BOS miktarında azalmaya neden olabilir. Bu da ilacın yükselmesine ve anestezi düzeyinin yüksek olmasına katkıda bulunabilir.

3-Boy: Hastanın boyu, özellikle servikal yedinci vertebra ile sakral hiatus arasındaki uzunluk, aynı volümde verilen ilacın anestezi düzeyini etkileyebilir. Uzun boy, daha düşük anestezi düzeyine neden olabilir.

4-Karın içi basınç artışı: İntraabdominal basınç artışı, epidural venöz pleksusun genişlemesine neden olabilir. Bu durum epidural ve subaraknoidal aralığın daralmasına yol açarak aynı volüm ilaçla daha yüksek anestezi seviyesi sağlayabilir.

5-Anatomik deformasyonlar: Kifoza veya lordoz gibi anatomik deformiteler, anestezi düzeyinde değişikliklere neden olabilir.

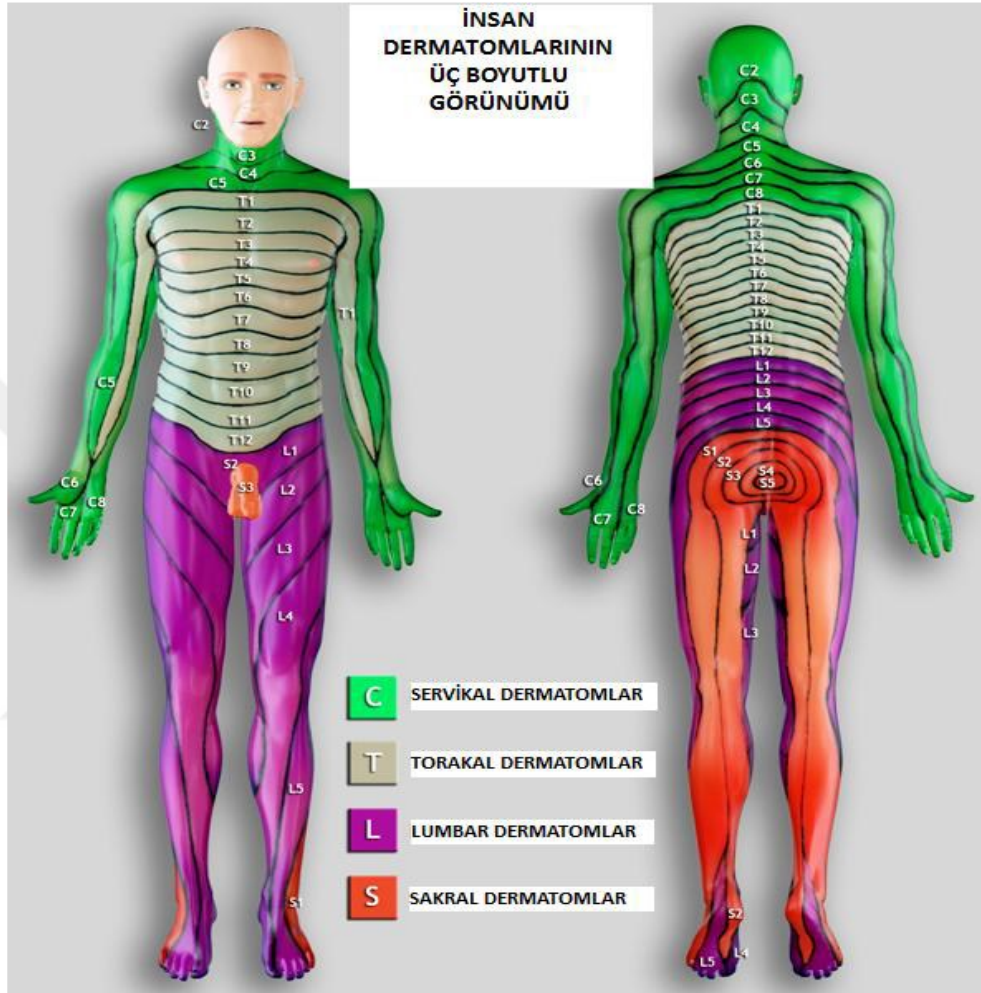
2.2.3. Spinal Blokajın Değerlendirilmesi

Spinal blokajın değerlendirilmesi, hem duyuşal hem de motor blokajın doğru düzeyde olup olmadığını belirlemek için önemlidir. Duyusal blokajın düzeyi, hastanın deri üzerindeki duyu kaybı ile belirlenir. Tipik olarak pin-prick testi kullanılarak yapılır. Bu testte, cilde hafifçe bir iğne batırılarak hasta üzerindeki hangi dermatomların duyu kaybettiğı belirlenir. Spinal anestezi uygulamasının yaygın olarak etkilediğı dermatomlar T4 ve altıdır, bu nedenle bu seviyelerde duyu kaybı özellikle kontrol edilmelidir. Motor blokajın derecesi, Bromage Skalası adı verilen bir ölçek kullanılarak değerlendirilir. Bromage Skalası şu şekildedir:

- 0:** Hiç paralizi yok, hasta ayak ve dizini tam fleksiyona getirebilir, yani motor blok yok.
- 1:** Kalça hareketi yok, ancak hasta dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir.
- 2:** Diz fleksiyonu mümkün değıl, sadece ayak hareket ettirilebilir.
- 3:** Alt ekstremité tamamen hareketsiz, yani tam motor blok var.

Dermatomlar vertebral kolonu terk eden sinirlerin deride belirli bir yayılım göstermesiyle oluşurlar. Dermatomların görünümü şekil-3'te verilmiştir.

şekil 3 :Dermatomların görünümü



Kaynak: Frank H. Netter, 2020, Netter İnsan Anatomisi Atlası 7. Baskı

Tablo 1: Cerrahi Prosedürlerde İstenilen Sensoriyal Anestezi Seviyeleri

Seviye	Cerrahi Tipi
T4-T5 (meme başı)	Üst abdominal cerrahi
T6-T8 (ksifoid)	Jinekolojik ve pelvik cerrahi, renal cerrahi , intestinal cerrahi
T10 (umblikus)	Transüretal rezeksiyon, obstetrik cerrahi, kalça cerrahisi
L1 (inguinal ligament)	Uyluk cerrahisi ve alt ekstremité amputasyonu, transüretal rezeksiyon
L2-L3 (diz ve aşağısı)	Ayak cerrahisi
S2-S5 (perine)	Anal dilatasyon ,perineal cerrahi, hemoroidektomi

2.2.4. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları

Spinal anestezinin uygulanmasını engelleyen kesin ve göreceli kontrendikasyonlar **Tablo-2**'de verilmiştir.

Tablo-2: Spinal Anestezinin Kesin ve Rölatif Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar	Rölatif Kontrendikasyonlar
-İntrakranial basınç artışı -Hastanın istememesi -Koagülasyon bozukluğu -Terapotik antikoagülasyon -Bölgesel cilt enfeksiyonları, bakteriyemi , sepsis -Şiddetli hipovolemi	-Demans, psikolojik instabilite, psikoz -Heparin, antitrombosit ilaç kullanımı -Demiyelinize SSS hastalıkları - Kalp hastalıklarından bazıları (örn:HKMP) -Koopere olunamayan hastalar -Uzun süreli veya süresi belli olmayan cerrahi -Cerrahi ekibin tercihi -Periferik nöropati -Sırt ağrısı, geçirilmiş bel operasyonu -Vertebral kolonda deformiteler

HKMP: Hipertrofik kardiyomyopati, SSS:Santral sinir sistemi ,

2.2.5. Spinal Anestezinin Komplikasyonları

Spinal anestezinin kullanımı nadiren ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

- Hipotansiyon, bradikardi, kardiyak arrest
- Epidural hematoma
- Bulantı ve kusma
- Solunum depresyonu
- Üriner retansiyon
- Bel ağrısı
- Enfeksiyon (epidural apse, menenjit)

- Baş ağrısı
- Nörolojik komplikasyonlar
- Anterior spinal kord sendromu,
- Yüksek ya da total spinal anestezi

2.2.6. Spinal Anestezinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Bradikardi: Spinal anestezi uygulanan hastalarda kalp hızında %5-25 arasında bir azalma görülür. Bu azalma, spinal anestezinin neden olduğu sempatik sinir sistemi blokajı sonucu ortaya çıkar. Özellikle bloğun T4 seviyesinin üzerinde olması durumunda, vazokonstriktör sempatik liflerin yanı sıra kardiyoakseleratör lifler de bloke olur. Bu durum, kalp hızında bradikardi ve venöz dilatasyon oluşumuna yol açabilir. Bradikardi, özellikle pregangliyonik kardiyoakseleratör (T1-T4) liflerin blokajı ve sağ kalpteki gerilme reseptörlerinin inhibisyonu nedeniyle gelişir. Spinal anestezinin diğeri bir etkisi ise kardiyak ön yükün azalmasıdır. Hastalarda oluşan venöz dönüşteki azalma ve sağ kalpteki basıncın düşmesi bradikardiye katkıda bulunabilir (94).

Koroner kan akımındaki azalma: Spinal anestezinin uygulanması sırasında ortaya çıkan ortalama aort basıncındaki düşüş, koroner kan akımında azalmaya yol açabilir. Ancak, bu durum genellikle periferik direncin azalmasıyla birlikte olduğundan miyokardın oksijen ihtiyacı da azaldığı için miyokardın oksijenizasyonunda yetmezlik oluşmamaktadır (94).

Arteriyel direnç: Spinal anestezi sırasında arteriyel direnç %5-20 kadar düşebilir. Sempatik sinirlerin blokajı, vazodilatasyona neden olarak arteriyel direncin düşmesine yol açar. Bu durum, özellikle uygulanan blokajın seviyesine ve yayılma karakteristiğine bağılı olarak değışiklik gösterebilir. Alt ya da orta torakal bölgede sınırlı bir sempatik blokaj, alt ekstremitelerde vazodilatasyon ve üst ekstremitelerde kompensatuvar olarak vazokonstriksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. Bu sempatik vazokonstriksiyon, azalmış arteriyel kan basıncına karotid ve aortik ark baroreseptörlerinin cevap vermesiyle oluşur. Spinal anestezi bütün torakolumbal bölgeyi kapsayacak şekilde genişlerse, kompensatuvar vazokonstriksiyon mekanizması etkisiz hale gelir ve arteriyel direnç düşebilir.

Kalp debisi: Kalp debisi ön yük, ard yük, kontraktilite ve kalp hızına bağımlı olarak değişir. Spinal anestezi sırasında ön yük, venöz dönüşteki azalmaya bağlı olarak etkilenebilir. Lokal anestezi ilacının spinal aralığa verilmesi, sempatik sinirlerin blokajı ve venöz dilatasyon gibi mekanizmalarla venöz dönüş azalabilir. Spinal anestezi sırasında ard yük genellikle stabil kalır, çünkü sistemik damar direnci etkilenmez. Ancak spinal anestezi sonrası hipotansiyon gelişirse, bu durum ard yük üzerinde değişikliklere neden olabilir. Kontraktilite, kalbin kasılma gücünü ifade eder. Spinal anestezi sırasında kontraktilite genellikle etkilenmez, çünkü lokal anestetik ilaç doğrudan miyokard üzerinde değil, sempatik sinir liflerinde etki gösterir. Sempatik sinirlerin blokajı nedeniyle, parasempatik tonus artar ve kalp hızı yavaşlar. Spinal anestezi süresi boyunca kalp atım hacmindeki azalma; ön yük ve kontraktilitede azalma veya ard yükteki artma nedeniyledir.

Sempatik denervasyon ve hipotansiyon: Sempatik sinirlerin blokajı sonucunda, damarlar genişler ve total periferik direncin düşmesine yol açar. Özellikle arter ve arteriyollerdeki tonus kaybı nedeniyle kan basıncı düşer (95). Venlerdeki tonus kaybı, maksimum düzeyde dilatasyona neden olur. Bu durumda venöz kapasite artar ancak venöz dönüş azalarak kalp debisinin düşmesine ve dolayısıyla kan basıncının azalmasına katkıda bulunur. Pregangliyonik sempatik lifler T1-L2 segmentlerinden çıktığı için, L2 altındaki bir blokajın kardiyovasküler etkisi minimaldir. Ancak blokaj seviyesi L2'nin üzerine çıktığında, sempatik denervasyonun etkisi artar. Özellikle T1-T3 segmentlerine ulaşan bir blokajda, tam sempatik denervasyon gerçekleşir. Bu durumda sağ kalp basıncı düşer ve gerilme reseptörleri aracılığıyla bradikardi gelişebilir.

Kardiyak arrest: Spinal anestezi sırasında kardiyak arrest nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyondur. Genellikle sempatik blokajın artan vagal aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sempatik blokajla birlikte vagus sinir aktivitesinde artış, kalp hızını ve kontraktiliteyi olumsuz etkileyebilir, hatta nadir durumlarda kardiyak arreste yol açabilir. Bu durum, spinal blokaj seviyesinin T5 veya daha üstüne çıktığında daha sık görülebilir.

2.3. LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anestezipler (LA), sinirsel iletiyi geçici olarak bloke ederek duyusal, motor ve otonomik fonksiyonların kaybına neden olan kimyasal maddelerdir (96). Lokal anestezinin tarihi oldukça eskidir ve ilk kullanımları 1568'de Ambroise Paré'nin sinir kökünü sıkıştırarak lokal anestezi elde etmesiyle başlamıştır. Daha sonra 1884'te Carl Koller'in kokainin kornea üzerindeki anestezi etkisini keşfetmesi önemli bir adımdır. Lokal anestezipler, sinir sisteminin her yerinde etki gösterebilirler ve bu nedenle etkileri sadece uygulandıkları bölgedeki duyu kaybıyla sınırlı kalmaz. İlaçlar, lokal olarak uygulandığında uygulama bölgesindeki sinir yayılımında etki gösterirken; sistemik olarak verildiğinde ya da uygulandıkları bölgeden kan dolaşımına absorbe olup sistemik etkilere neden olabilirler. Bu etkiler, genellikle ilacın enjekte edildiği yerden absorbe olma hızına, ilacın kimyasal özelliklerine ve doza bağlıdır.

Lokal anestezipler genellikle bir karboksilik veya heterosiklik aromatik halka ile bir tersiyer amin grubunu birleştiren 2-3 karbonlu bir ara zincirden oluşurlar. İki ana gruba ayrılırlar: amino-esterler ve amino-amidler. Amino-esterler, plazma kolinesteraz enzimi tarafından hızla metabolize edilirler. Amino-esterlerin sistemik toksisite riski düşüktür ancak metabolizmaları sonucu ortaya çıkan para-aminobenzoik asit (PABA) nedeniyle alerjik reaksiyon riski yüksektir. Öte yandan, amino-amidler karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilir ve bu nedenle sistemik toksisite riski daha yüksektir ancak alerjik reaksiyonlar nadirdir.

Lokal anestezipler, hücre zarındaki Na⁺ kanallarını bloke ederek hücre zarının depolarizasyonunu engellerler, aksiyon potansiyelinin genliğini azaltabilir veya tamamen engelleyebilir, eksitasyon eşliğini yükseltirler, refrakter periyodunu uzatır, iletimin güvenlik faktörünü ve iletim hızını azaltabilir veya tamamen iletimi bloke edebilirler.

Lokal anestezipler genellikle klinik özelliklerine göre üç temel kategoriye ayrılır:

1- Düşük Potensli (Kısa Etki Süreli):

-Prokain: Kullanımı daha az yaygın olmakla birlikte, daha düşük potenslidir ve kısa etki süresine sahiptir.

2- Orta Potensli (Orta Etki Süreli):

- Lidokain: Yaygın olarak kullanılan bir lokal anesteziktir. Orta potenslidir ve orta etki süresine sahiptir.
- Mepivakain: Lidokaine benzer şekilde orta potensli ve orta süreli etkisi vardır.
- Prilokain: Diş hekimliğinde sıkça kullanılan bir orta potensli lokal anesteziktir.

3- Yüksek Potensli (Uzun Etki Süreli):

- Bupivakain: Uzun süreli etkisi ve yüksek potensli olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir.
- Tetrakain: Topikal anestezik olarak kullanılan bir yüksek potensli ajan olup, diğer lokal anesteziklerden farklı olarak kullanımı daha sınırlıdır.
- Etidokain: Nadiren kullanılan bir yüksek potensli lokal anesteziktir.
- Levobupivakain: Bupivakaine göre daha az kardiyotoksiktir ve uzun süreli etkisi vardır.
- Ropivakain: Bupivakain benzeri bir uzun etki süreli lokal anesteziktir, ancak kardiyotoksik etkileri daha azdır.

Lokal Anesteziklerin Sınıflandırılması:

A-) Ester Tipi Lokal Anestezikler:

- Prokain
- Ametokain
- Klorprokain
- Kokain

B-) Amid Tipi Lokal Anestezikler:

- Levobupivakain
- Bupivakain
- Mepivakain
- Prilokain
- Lidokain
- Ropivakain
- Etidokain

2.3.1. Lokal Anesteziklerin Etkisini Belirleyen Faktörler :

Belirli bir zamanda ve belirli bir lif kalınlığında iletiyi bloke edebilen minimum lokal anestezik konsantrasyonu “Cm” olarak isimlendirilir. Lokal anesteziklerin etkisini belirleyen faktörler şunlardır:

- 1- **Lif kalınlığı:** Sinir liflerinin kalınlığı, tipi ve miyelinizasyonu lokal anesteziklerin etkisini belirler. Genel olarak, ince ve miyelinsiz lifler daha düşük konsantrasyonlarda ve daha hızlı bir şekilde etkilenir. A grubu miyelinli lifler diğerlerine göre daha dirençlidir ve daha yüksek konsantrasyonlarda bloke edilir.
- 2- **pH:** Lokal anestezik solüsyonunun pH'ı, anestezik etkiyi etkileyen önemli bir faktördür. Solüsyonun pH'ı arttıkça, Cm azalır. Bu nedenle, asidik ortamlar lokal anesteziklerin etkinliğini azaltabilirken, bazik ortamlar ise etkinliğini artırabilir.
- 3- **Elektrolit konsantrasyonu:** Dokudaki kalsiyum ve potasyum konsantrasyonları da lokal anesteziklerin etkisini etkiler. Hipokalemi ve hiperkalsemi lokal anesteziklerin etkinliğini azaltabilir. Çünkü yüksek kalsiyum konsantrasyonu, lokal anesteziklerin membran stabilizasyon etkisini antagonize edebilir.
- 4- **Sinir stimülasyonunun frekansı:** Sinir liflerine uygulanan elektriksel stimülasyonun frekansı, lokal anesteziklerin etkinliğini etkiler. Yüksek frekanslı stimülasyon durumunda, lokal anesteziklerin potensinde bir artış görülebilir.

2.3.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği

Lokal anesteziklerin dozu, enjeksiyonun yeri, Emilimi, ilacın pH'sı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde içermesi fizikokimyasal ve farmakolojik özelliklerini belirler. Vazokonstriktör ajanlar Emilimi azaltarak prokain, lidokain ve mepivakain gibi kısa ve orta etkili lokal anestezik ajanların etki sürelerini artırır (97). Adrenalin, lokal anestezik ajanların etki başlangıcını hızlandırabilir. Bu, vazokonstriktörün enjeksiyon bölgesindeki damar çaplarını daraltarak lokal

anesteziklerin emilimini azaltmasıyla sağlanır. Damarların daralması, lokal anesteziklerin hedef dokulara daha hızlı bir şekilde ulaşmasını sağlar, böylece anestezi etkisinin daha çabuk başlamasını sağlar. Vazokonstriktif ajanlar, lokal anesteziklerin genellikle sahip olduğu vazodilatatör etkiyi azaltırlar (98). Lokal anesteziklerin yağda çözünürlüğü, dokulara geçişini ve emilim hızını etkiler. Daha yüksek yağda çözünürlük, daha hızlı ve daha etkili emilim sağlar. Blok tipine göre emilim hızı sırasıyla IV, trakeal, interkostal, epidural, brakial pleksus, siyatik-femoral olarak sıralanabilir.

Lokal anesteziklerin birçoğu plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Bu protein bağlanması, ilacın serbest fraksiyonunu azaltır ve dolaşımda daha uzun süre kalmasını sağlar. Protein bağlanmasının derecesi, ilacın farmakolojik etkisini ve vücutta kalış süresini etkileyen önemli bir faktördür. Bazı lokal anestezikler eritrositlere girerek ilacın doku seviyelerinde uzun süre kalmasına ve etkinliğinin artmasına katkıda bulunabilir. Ester grubundaki lokal anestezikler, plazma kolinesterazları tarafından hızla metabolize edilirler. Bu nedenle plazma yarı ömürleri kısadır ve etkileri daha kısa sürelidir. Esterlerin metabolitleri genellikle inaktif olan PABA şeklinde oluşur ve bu metabolitler alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Amid grubundaki lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilirler. Bu metabolizma süreci daha yavaştır ve dolayısıyla plazma yarı ömürleri daha uzundur. Amid grubundaki lokal anesteziklerin sistemik toksisite riski, esterlere göre daha fazladır.

2.3.3. Lokal Anesteziklerin Sistemik Yan Etkileri

Lokal anesteziklerin sistemik emilimi genellikle merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerinde istenmeyen sonuçlar doğururlar.

Kardiyovasküler sistem toksisitesi: Lokal anestezikler özellikle yüksek konsantrasyonlarda kalp iletisi ve eksitabilitesini baskılayabilir, bu da kalp atım hacminde ve arteriyel kan basıncında düşmelere neden olabilir. Hastalarda hipotansiyon, atriyoventriküler bloklar, ventriküler aritmiler ve hatta kardiyak arrest görülebilir. Bupivakain, etidokain ve tetrakain gibi ajanlar, düşük konsantrasyonlarda bile kardiyak kontraktilitenin depresyonuna sebep olabilirler.

Lokal anesteziğin düz kaslar üzerindeki etkileri ise doza bağımlı olarak değişebilir. Düşük dozlarda lokal anesteziğin genellikle vazokonstriksiyona yol açabilirken, yüksek dozlarda bazı lokal anesteziğin vazodilatasyon sağlayabilirler. Kokain ise diğer lokal anesteziğlerden farklı olarak vazokonstriksiyon oluşturan tek ajandır. Bu etkiyi norepinefrinin geri alımını inhibe ederek gerçekleştirir.

Santral sinir sistemi toksisitesi: Lokal anesteziğin sistemik dolaşıma geçerek merkezi sinir sisteminde oluşturduğu etkileri ifade eder. Bu durum, lokal anesteziğin lipofilik özelliklerinden dolayı kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmelerinden kaynaklanır. Santral sinir sistemi toksisitesinin erken belirtileri dilde ve ağız çevresinde uyuşma, sersemlik, oryantasyon bozukluğu, kulak çınlaması, nistagmus, bulantı, kusma ve baş dönmesi şeklinde ortaya çıkar. Daha ileri aşamalarda hastada huzursuzluk, sinirlilik, karıncalanma, titreme ve kas seyirmeleri gözlemlenebilir. Ardından konvülsiyonlar gelişebilir ve bu durum ilerledikçe bilinç kaybı, kardiyovasküler kollaps ve koma gibi ciddi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu belirtiler genellikle medüller depresyon olarak adlandırılan merkezi sinir sistemindeki baskılanma sonucu meydana gelir. Lokal anesteziğin ilaçların potensliği ile santral sinir sistemi toksisitesi arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Daha potent ilaçlar (örn;bupivakain) daha düşük dozlarda dahi santral sinir sistemi toksisitesi gösterebilirken, daha az potent ilaçlar (örn;prokain) daha yüksek dozlarda bu etkileri gösterebilirler. Hastanın asit-baz dengesi de santral sinir sistemi toksisitesini etkileyen faktörlerden biridir. Artmış PaCO₂ serebral kan akımını artırarak lokal anesteziğin beyne daha hızlı geçişine sebep olarak toksisite riskini artırabilir.

Lokal Anesteziğin Spesifik Yan Etkileri:

Allerjik reaksiyonlar: Allerjik reaksiyonlar genellikle lokal anesteziğin ester tipi olanlarına karşı daha sık görülür. Ester tipi lokal anesteziğin metabolizması sonucunda ortaya çıkan PABA türevlerine karşı oluşan duyarlılıktır. Amid grubu lokal anesteziğlerde ise allerjik reaksiyonlar daha nadir görülür. Bu grup ilaçlarda

alerjinin olası nedeni, bazı preparatların içerisinde koruyucu madde olarak bulunan ve yapısal olarak PABA'ya benzeyen metil parabendir.

Doku toksisitesi: Nörotoksikite klinikte nadir görülen bir durumdur ancak lokal anesteziğin bazıları nörotoksik etkilere yol açabilir. Klorprokain epidural veya kaudal anestezi sonrası nörotoksikiteye neden olabilir. Lidokainin %5'lik solüsyonu, nadir görülen bir durum olmasına rağmen kauda equina sendromuna yol açabilir. Bu durum, bel bölgesinde spinal anestezi sonrası sinir köklerinde hasar oluşmasıyla karakterizedir. Lokal anesteziğin, genellikle fizyolojik etkin konsantrasyonlarda kullanılır. Ancak bazı durumlarda daha düşük konsantrasyonlarda kullanılmaları gerekebilir. Eğer lokal anesteziğin doğru şekilde dilüe edilmez veya uygun olmayan konsantrasyonlarda kullanılırlarsa, kalıcı nöral defisitlere yol açabilirler.

Methemoglobinemi: Prilokainin nadir görülen ancak ciddi bir yan etkisidir. Methemoglobinemi, normalde oksijen taşıyan hemoglobin molekülünün oksijen bağlama kapasitesini azaltan ve metemoglobin formuna dönüşen bir durumdur. Prilokainin karaciğerde metabolizması sonucu ortaya çıkan o-toluidin, methemoglobine oksidasyonunda rol oynar ve bu da methemoglobinemi gelişimine neden olabilir. Methemoglobinemi genellikle prilokain yüksek dozda ve epidural yoldan uygulandığında ortaya çıkar.

Lokal anesteziğin doğru dozajda ve uygun teknikle uygulanması çok önemlidir. Doz, hastanın yaşına, kilosuna, sağlık durumuna ve kullanılacak anestezi türüne bağlı olarak belirlenmelidir. Enjeksiyonlar aspirasyon sonrasında yavaş bir şekilde yapılmalıdır. Bu, anestezi maddenin yavaşça dokuya dağılmasını ve istenmeyen hızlı absorpsiyonun önlenmesini sağlar. Başlangıçta etkisi hızlı başlayan bir lokal anestezi veya yüksek dozda anestezi uygulaması durumunda, test dozu verilerek hastanın tepkisi izlenmelidir. Merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisite belirtileri için dikkatli olunmalıdır. Uygulama sırasında veya sonrasında hastada merkezi sinir sistemi ile ilgili erken belirtiler görülürse, bunlar derhal klinisyen tarafından değerlendirilmelidir.

2.3.4. Bupivakain

Bupivakain, amid grubuna ait bir lokal anestezi ajan olup 1957 yılında A. F. Ekenstein tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde epidural anestezi için en sık tercih edilen ilaçlardan biridir. Farklı konsantrasyonlarda (%0.125, %0.25, %0.5, %0.75) bulunur ve oda sıcaklığında saklanabilir. Bupivakain, lokal anesteziikler arasında en uzun etki süresine sahip olanlardandır. Sinir bloğunu yavaş başlatır ancak mükemmel bir sensoriyal anestezi sağlar. Lidokain ve mepivakainden 3-4 kat daha potenttir, prokainden ise 8 kat daha potenttir. Özellikle akut respiratuar asidoz durumunda lidokainden daha toksiktir. Ventriküler disritmi ve iletim bozukluklarına bağlı olarak kardiyak arrest ve ölüme yol açabilir. Plazma proteinlerine %70-90 oranında bağlanır ve bu özelliği nedeniyle plasental bariyeri zor geçer, fetal kan dolaşımına geçişi sınırlıdır (99, 100). Bir defada verilen maksimum doz 200 mg'ı (2 mg/kg) geçmemelidir ve günlük doz 600-800 mg'ı aşmamalıdır. Küçük sinir blokajı ve infiltrasyon anestezisi için %0.25, büyük sinir ve kaudal blokajda %0.5, epidural blokta ise %0.5 veya %0.75'lik konsantrasyonlar kullanılabilir. Uygulandıktan sonra etkisi 5-10 dakika içinde başlar, maksimum anestezi 15-25 dakikada elde edilir. Amid türevidir olan bupivakain, başlıca olarak karaciğerde metabolize olur. Anestezi süresi uygulama yapılan blok tipine göre değişiklik gösterir. Spinal uygulamada etki süresi uzar ve genellikle 7 saate kadar devam edebilir. Epidural uygulamada etki süresi de spinal gibi uzundur, çünkü emilim yavaş olur.

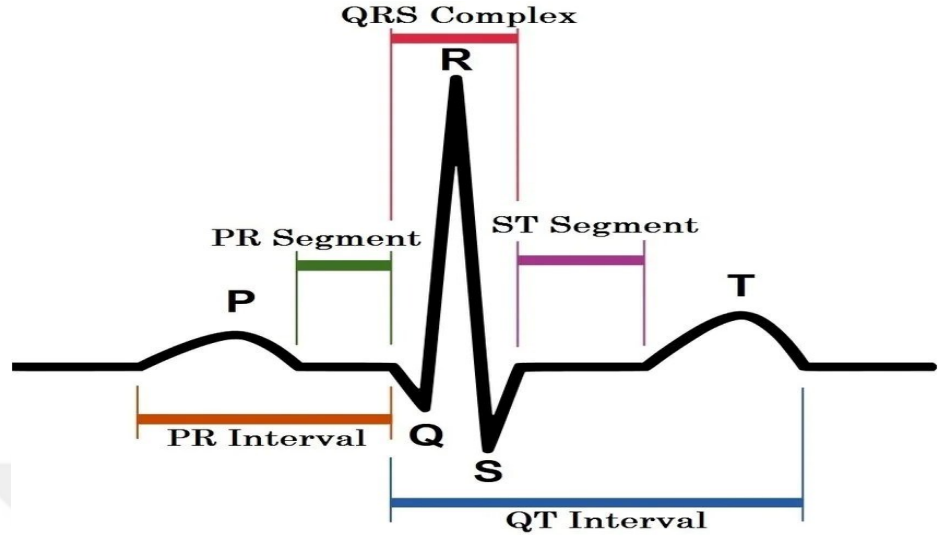
Bupivakain, sinir bloklarının birçok tipinde kullanılabilir. Özellikle uzun etkili olması ve duyuusal sinir liflerine motor liflere göre daha belirgin bir şekilde selektif olması nedeniyle, obstetrik anestezi de epidural anestezi için tercih edilen bir ajan olarak kabul edilir. Epidural ve intratekal uygulamalarda bupivakain, motor sinir iletimini minimal olarak etkilerken duyuusal iletimi etkin bir şekilde bloke eder (100, 101).

Bupivakainin toksik plazma konsantrasyonu genellikle 4-5 mikrogram/mL'nin üzerindedir ve plazma konsantrasyonları nadiren toksik seviyelere yaklaşır. Hayvan ve insanlarda, bupivakain klinik dozlarda bile sinir dokusunda nonspesifik lokal iritan etki gösterebilir. Bu etki genellikle geçicidir ve kalıcı hasar oluşturma potansiyeli düşüktür.

Bupivakainin toksik seviyelerdeki etkileri genellikle kardiyovasküler ve santral sinir sistemini içerir. Toksik dozda veya kazara intravenöz uygulamada yüksek dozların verilmesi sonucunda santral sinir sistemi etkileri, özellikle konvülsiyonlar gözlemlenebilir. Santral sinir sistemi etkileri, kardiyovasküler etkilerden daha düşük konsantrasyonlarda ortaya çıkabilir ve daha erken görülebilir.

Kardiyovasküler sistem üzerinde bupivakainin etkileri, kalp hızında ve ortalama arteriyel kan basıncında artışa neden olurken, kalp debisinde %20'ye yakın düşüş görülebilir. Kalp hızındaki artış, plazma epinefrin konsantrasyonundaki artışa, ortalama arteriyel kan basıncındaki artış ise bupivakainin vazokonstriktif etkisine bağlı olabilir. Kalp debisindeki düşme ise miyokardial depresif etkisinden kaynaklanabilir. Bupivakainin intravenöz olarak uygulanması durumunda, kardiyak sempatik aktiviteyi inhibe ederek hemodinamik dengesizliklere yol açabilir. Albrigt 1979 yılında bupivakainin klinik dozlarının yanlılıkla IV olarak uygulanmasının, diğer lokal anesteziklerle karşılaştırıldığında, öncesinde hipoksi olmadan neredeyse eşzamanlı merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksisitesine yol açabileceğini ayrıca resüsitasyonun zor, uzun süreli olduğunu ve çoğu durumda sonucun kötü olduğunu belirtmiştir (102). İntravenöz lipid emülsiyonu, LA kaynaklı kardiyovasküler kollapsın tedavisi için yararlı gibi görünmektedir, ancak kesin mekanizma belirsizdir (103).

2.4. Elektrokardiyogram



P Dalgası: Atriyal depolarizasyonu temsil eder. Normal süresi < 0.12 saniyedir ve genellikle < 0,25 mV genişliğindedir.

PR İntervali: P dalgasının başlangıcından QRS kompleksi başlangıcına kadar olan süredir. Atriyal depolarizasyon ile AV nod ve His demetinden iletimi kapsar. Normal aralığı 0.12 ile 0.20 saniye arasındır.

QRS Kompleksi: Ventriküler depolarizasyonu gösterir. Normal süresi 0,06 ile 0,10 saniyedir ve genişliği kalp hızından etkilenmez.

ST Segmenti: Ventriküler repolarizasyon öncesindeki fazı gösterir. ST segmentinin başlangıç noktası QRS kompleksinin sonundaki kesim noktası (J noktası) olarak adlandırılır.

T Dalgası: Ventriküler repolarizasyonu temsil eder. Repolarizasyon hızı depolarizasyona göre daha yavaştır. T dalgası geniştir ve asimetrik olabilir. Pik noktasından sonra izoelektrik hattında hızlı bir dönüş gösterir.

QT İntervali: QRS kompleksi başlangıcından T dalgası sonuna kadar ölçülen süredir. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamını temsil eder. Kalp hızına bağlı olarak değişir ve klinik kullanımda düzeltilmesi gerekebilir. En sık Bazett'in Formülü ($QT_c = QT / \sqrt{RR}$) kullanılmaktadır. Erkeklerde normal değer ≤ 0.44 saniyeyken, kadınlarda bu ≤ 0.45 saniye olarak kabul edilir.

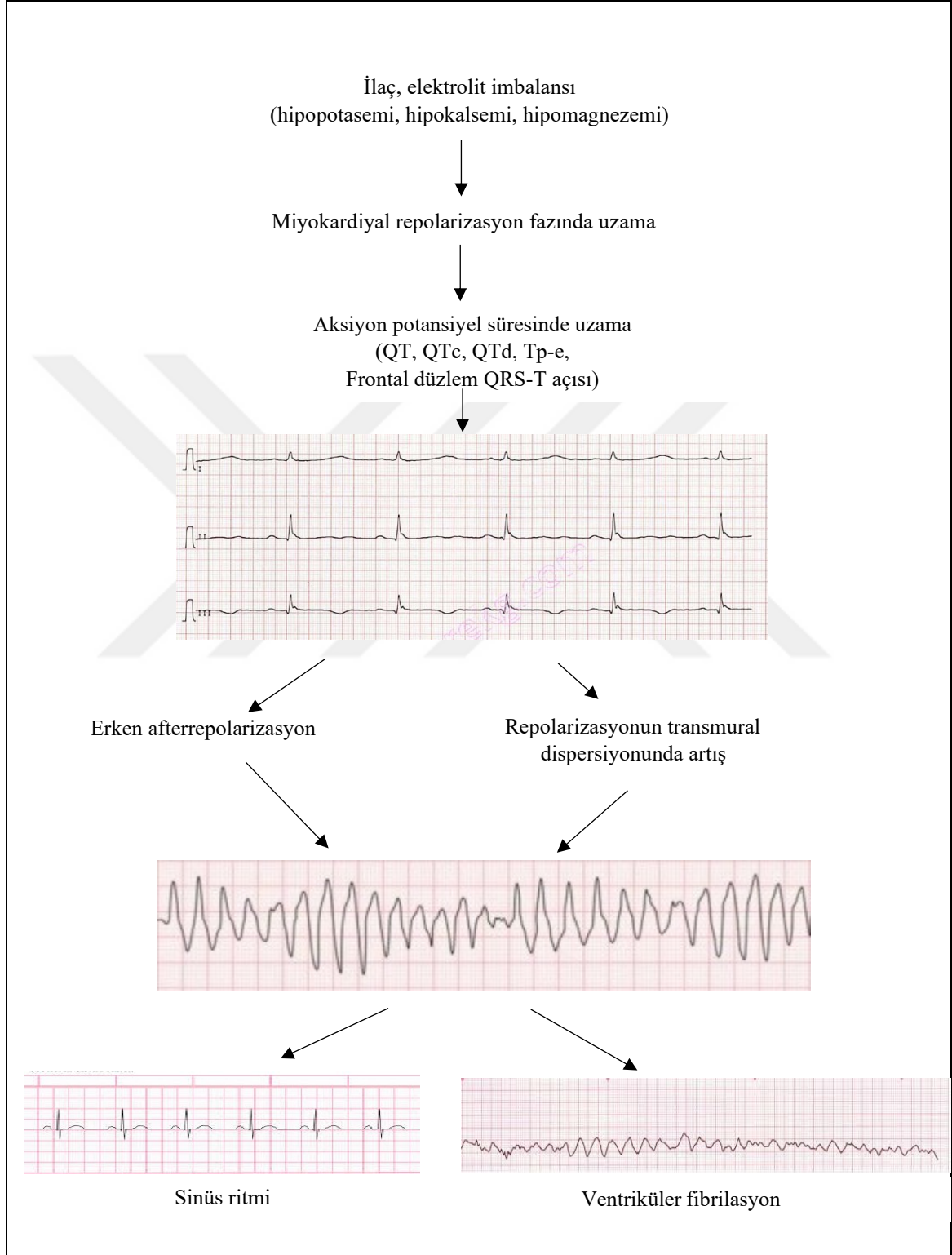
2.4.1. Miyokardiyal repolarizasyon

Anesteziyolojinin temel amacı, cerrahi sırasında hastanın ağrısını engellemek ve güvenliğini sağlamaktır. Bu amaç doğrultusunda kullanılan teknikler ve ilaçlar zamanla gelişmiş ve bu gelişmeler hastaların güvenliğini önemli ölçüde artırmıştır. Ancak, modern anestezi ajanlarının kullanımıyla birlikte ortaya çıkan yan etkiler de göz ardı edilmemektedir. Özellikle genel ve bölgesel anestezi ajanlarının kullanımı sırasında dolaşım sistemini etkileyen yan etkiler gözlenebilir. Bu yan etkiler arasında hipotansiyon, kalp hızında dengesizlik ve kalpte iletim bozuklukları gibi klinik belirtiler yer alabilir. Genel anesteziğin aritmojenik özellikleri anestezinin ortaya çıkışından bu yana bilinmektedir (104).

Kardiyomiyositlerde repolarizasyon aşamasında etkili olan geç düzeltici potasyum akımı, hızlı ve yavaş olmak üzere iki bileşenden oluşur. Bu potasyum akımları, kalp hücrelerinin elektriksel aktivitesini düzenlemede önemli bir rol oynar. İlaçlar genellikle geç düzeltici potasyum akımının yavaş bileşenini bloke ederek repolarizasyon süresini uzatırlar. Bu durum, kalp hücrelerinin aksiyon potansiyelinin süresini artırarak ilaca bağlı uzun QT sendromlarının %95'inden sorumludur (105). QTc aralığının uzaması, özellikle torsades de pointes (TdP) olarak bilinen ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüme neden olabilecek ciddi ventriküler aritmiden sorumlu olabilir (106). İyonik kanalların blokajı veya diğer mekanizmaların etkisiyle repolarizasyon süresinin uzaması ve dispersiyonun artması, L tipi kalsiyum kanallarının açılması yoluyla içe doğru hücrel iyonik akımların aktivasyonunu tetikleyebilir. Bu kalsiyum kanalları ve sodyum-kalsiyum değiştiriciler, ventriküler ekstrasistollere yol açabilen depolarizasyon sonrası erken dönemlerin gelişmesine katkıda bulunabilir. Yavaş iletim bölgelerinde tekrarlayan ventriküler ekstrasistoller gelişebilir ve yeniden giriş fenomenine neden olarak TdP gibi ciddi aritmi türlerinin indüksiyonuna zemin hazırlayabilir (107). Torsades de pointes gelişiminin mekanizmasını gösteren olayların sırası Şekil 4'te gösterilmektedir. TdP'nin en sık görülen klinik belirtileri bayılmalar ve kasılmalar (bazen epileptik nöbetlerle karıştırılabilir). Hastalarda TdP'nin ventriküler fibrilasyona ilerlemesi durumunda ani kalp durması görülür. Polimorfik ventriküler taşikardisi olan hastaların çoğunluğu

kendiliğinden sinüs ritmine döner ancak bazıları ventriküler fibrilasyona dönüşebilir (108). Bunun nedenleri belirsizliğini koruyor. İzole ilaca bağlı repolarizasyon uzaması, TdP'ye yol açan olaylar zincirini başlatmak için yeterli değildir. İlaça bağlı TdP gelişen hastaların çoğunda altta yatan risk faktörleri vardır. Kadın cinsiyeti en yaygın olanıdır. Premedikasyon ve sedasyonda kullanılan ilaçların kalbin repolarizasyon parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Miyokardiyal repolarizasyon geleneksel olarak yüzey elektrokardiyografisinden elde edilen QT, QTc ve Tp-e aralığı ile ölçülür. Ancak QT ve Tp-e aralıklarının ölçümündeki bazı teknik zorluklar bunların sağlamlığını ve tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır. Frontal düzlem QRS-T açısı, miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon heterojenliğinin yeni bir belirteçidir.

Şekil 4: Torsades de Pointes gelişiminin mekanizması



2.4.2. Frontal Düzlem QRS-T Açısının Aritmi ve Ani Kardiyak Ölüm İlişkisi

Elektrokardiyogram (EKG), kolay ulaşılabilen, pahalı olmayan ve invaziv olmayan bir yöntem olduğu için kardiyak morbidite (kalp hastalıkları) ve genel mortalite açısından hastaların risk derecesini sınıflandırmada büyük fayda sağlar. 12 derivasyonlu EKG üzerindeki QT aralığı, sol ventrikül hipertrofisi ve ST segment depresyonu gibi ölçümlerin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için prognostik bilgi sağladığı bilinmektedir (109). Standart EKG üzerinde QRS kompleksi depolarizasyonu, ST segmenti ve T dalgası ise repolarizasyonu yansıtır. QRS aksı ve T aksı arasındaki açı, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon yönündeki sapmayı ifade eder. Son yıllarda, uzaysal (XYZ düzleminde) ve frontal (XY düzleminde) düzlemde QRS-T açılarının prognostik etkileri araştırılmıştır.

Depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarını etkileyen yapısal anormallikler veya iyon kanallarındaki patofizyolojik değişiklikler, ventrikülün bölgesel aksiyon potansiyeli süre profilinde ve repolarizasyon sekansının uzaysal yönde değişikliklere neden olabilir. Bu durum, özellikle repolarizasyonun artan dağılımı (dispersiyonu) ile ilişkilidir ve bazı durumlarda malign aritmilere yol açabilir.

Bazı çalışmalar ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında istirahat halindeki EKG bulgularının, genel popülasyonda koroner arter hastalığı (KAH) ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (110). Genişlemiş QRS-T açısı, genel popülasyon, KAH şüphesi olan hastalar ve kalp yetmezliği olan hastalar dahil olmak üzere tüm popülasyonlarda daha yüksek tüm nedenlere bağlı kardiyak ölüm insidansı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (111). ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) hastalarında yapılan bir çalışmada, QRS-T açısının KAH yaygınlığının bağımsız bir prediktörü olduğu sonucuna varılmıştır (112). Daha geniş bir QRS-T açısı, QT süresi gibi diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ve elektrokardiyografik risk göstergeleri ile kıyaslandığında, kardiyak morbidite ve mortalite için güçlü ve bağımsız bir risk göstergesi olarak kabul edilir. Anormal bir uzaysal QRS-T açısı, çeşitli kohort çalışmalarında tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyak ölüm ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilendirilmiştir (2, 111, 113, 114). Frontal düzlem QRS-T

açısının, sol ventrikül fonksiyonu azalmış hastalarda ve iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarda aritmik olayların öngörücüsü olabileceği gösterilmiştir (115-118).

Aro ve ark.'nın çalışması, orta yaşlı bir genel popülasyonda artmış frontal düzlem QRS-T açısının kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu ve özellikle ani aritmik ölüm riskini artırdığını göstermektedir (2). Frontal düzlem QRS-T açısı $>100^\circ$ olduğunda, aritmik ölümler açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu hem erkeklerde hem de kadınlarda gösterilmiştir. Çalışmada geniş QRS-T açısının, uzamış QTc aralığı ve sol ventrikül hipertrofisi gibi diğer bilinen elektrokardiyografik risk belirteçlerinden daha yüksek bir aritmik ölüm riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yaşlılarda anormal frontal düzlem QRS-T açısının artmış atriyal fibrilasyon (AF) riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, ventriküler repolarizasyon anormalliklerinin AF patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (119).

Uzaysal QRS-T açısı 12-lead EKG'lerde hesaplanamamaktadır ve hesaplanması özelleşmiş yazılım gerektirir. Frontal düzlem QRS-T açısı, standart 12-lead EKG'ler üzerinden kolayca hesaplanabilir ve genellikle EKG cihazları tarafından otomatik olarak rapor edilir. Bu özellik, klinisyenler için günlük pratikte kullanımını kolaylaştırır. Araştırmalar, frontal düzlem QRS-T açısı ile uzaysal QRS-T açısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (2, 120). Hem frontal düzlem hem uzaysal ölçümlerde QRS-T açısı yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Kadınlarda erkeklere göre normal açı değeri daha küçüktür ve yaşla birlikte her iki cinste de artış gösterir. Normal açı değerleri frontal açıda uzaysal açıya göre daha küçüktür (1). Frontal düzlem QRS-T açısı standart 12-lead EKG üzerinde QRS aksı ve T aksı arasındaki fark bulunarak hesaplanır. Eğer bu fark 180° 'i geçerse bulunan bu değer 360° 'dan çıkarılarak QRS-T aksı farkı bulunur (1).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama

Çalışmamıza Ekim 2023 - Haziran 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezinde alt ekstremitte cerrahisi uygulanan, 18-60 yaş aralığındaki American Society of Anesthesiology (ASA) risk sınıflaması I-II olan, operasyonu 60 dk'dan kısa ve 180 dk'dan uzun sürmeyen, dışlanma kriterlerine sahip olmayan hastalar dahil edildi.

Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Komisyonu tarafından 17 Ağustos 2023 tarihinde 23-KAEK-187 sayısı ile onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin gerekliliklerine uygun olarak yapıldı. Tüm çalışma katılımcılarından ayrıntılı bir bilgilendirilmiş onam alındı.

Bu hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan 91 hasta (46 erkek, 45 kadın; yaş ortalaması $41,6 \pm 12,9$ yıl) çalışma popülasyonu olarak kabul edildi. Spinal anestezi uygulandıktan sonra yeterli duyu bloğu oluşmayan 2 hastaya sonrasında genel anestezi uygulandığından çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilme ve Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri	- 18 - 60 yaş arası alt ekstremitte cerrahisi uygulanan hastalar - ASA I-II
Araştırmaya dışlama kriterleri	-60 yaşından büyük hastalar - 18 yaşından küçük hastalar - HT, DM -Kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, atrial flutter, sistolik veya diastolik kalp yetmezliği) öyküsü -Kalıcı pacemaker, ICD veya CRT implante edilmiş hastalar -Dal bloğu olan hastalar (RBBB, LBBB) - Frontal QRS-T açısı $> 100^\circ$ - Uzun QT intervali olan - Elektrolit bozukluğu - Renal yetmezlik öyküsü -Operasyon sırasında hipotansif olan hastalar -Operasyonu 60 dk'dan kısa ve 180 dk'dan uzun olan hastalar

ASA: American Society of Anesthesiology, CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, ICD: İntrakardiyak defibrilatör, LBBB:Sol dal bloğu RBBB:Sağ dal bloğu

Çalışmaya alınan kişilerin yaş, cinsiyet, kilo, boy gibi demografik bilgileriyle beraber koroner arter hastalığı risk faktörleri ve ilaç kullanımı sorgulanıp

kaydedildi. Hastaların laboratuvar verileri hastanenin bilgisayarlı veri tabanı kullanılarak tıbbi kayıtlarından elde edildi.

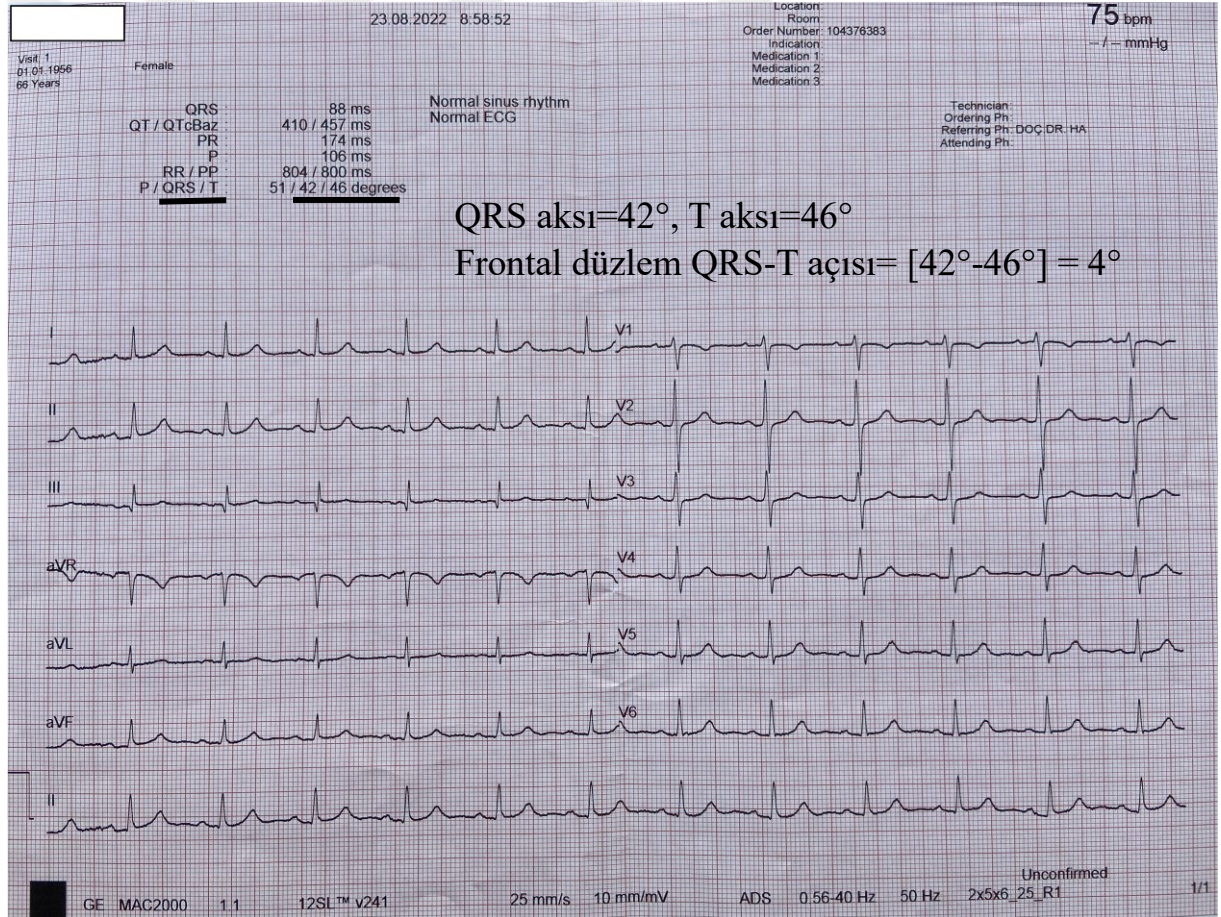
Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı: Grup 1 genel anestezi (GA), Grup II spinal anestezi (SA) grubu. İki gruba da ameliyat masasına geldiği andan itibaren ameliyat bitimi ve servise gidene kadar noninvaziv kan basıncı, nabız ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu yapıldı. Bütün hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrasında 0, 30, 60. dakikalarda EKG'leri çekildi ve analiz edilerek frontal düzlem QRS-T aksı hesaplanıp kaydedildi. GA grubundaki hastalar ameliyathanede preoksijenizasyondan (8 lt/ dk' dan 3 dk süresince) sonra anestezi indüksiyonu 2-2.5 mg/kg propofol, 0.6-1 mg/kg rokuronyum bromür, analjezik olarak 1µg/kg fentanil ile yapıldı. Endotrakeal entübasyondan sonra anestezi idamesi için %50 oksijen %50 hava içerisinde 1-1.5 MAK sevofluran kullanıldı. Kas gevşetici idame dozu 0.15 mg/kg rokuronyum bromür gerektiğinde kullanıldı. Postoperatif analjezi için hastalara 0,07-0,1mg/kg dozunda morfin yapıldı. Hastalar oda havasında saturasyonu düşmeyip, spontan göz açma, dil çıkarma, başı 3 sn. yukarıda tutma gibi emirleri yerine getirebildikten sonra postoperatif derlenme ünitesine gönderildi. SA grubundaki hastalara uygun monitörizasyon sonrası operasyon masasında oturur pozisyonda steril şartlarda L3-4 spinal segmentler arasından, 25 gauge keskin uçlu spinal iğne ile girilerek BOS'un serbest akışı gözlemlendikten sonra 13-16 mg %0,5 hiperbarik bupivakain uygulandı. Uygun duyu bloğu oluşumu pinprick testi ile doğrulanıp, t10 dermatom seviyesinde duyu bloğu oluşumu tespit edildikten sonra operasyona başlandı.

3.2. Elektrokardiyografik İnceleme

Tüm hastalardan operasyon öncesinde en az 10 dakika istirahatte sırt üstü pozisyonda dinlenirken ve operasyon sonrasında 0-30-60. dakikalarda kağıt hızı saniyede 25 mm, yüksekliği 10 mm/mV ve filtre aralığı 0.16-100 Hz olacak şekilde 12 derivasyonlu EKG (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) örneği alındı. EKG değerlendirmesi kör bir anestezi uzmanı ve bir kardiyolog tarafından yapıldı. QRS süresi QRS kompleksinin başlangıcından QRS kompleksinin sonuna kadar

ölçüldü, QT intervali QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar hesaplandı ve düzeltilmiş QT intervali (QTc) Bazetts'e göre hesaplandı (formül: $QTc = QT / \sqrt{RR(121)}$). Frontal düzlem QRS-T açısı, EKG cihazının otomatik rapor kısmından elde edilen QRS eksenini ile T dalga eksenini arasındaki mutlak fark olarak hesaplanıp açı 180°'yi geçerse 360°'den çıkarılarak sonuç elde edildi. 12 derivasyonlu EKG cihazının otomatik rapor kısmından elde edilen QRS aksı ve T aksı ve frontal düzlem QRS-T açısının bu verilerden hesaplanma yöntemi Şekil 5'te gösterilmektedir.

Şekil 5: 12 Derivasyonlu EKG Cihazının Otomatik Rapor Kısımından Elde Edilen QRS Aksı ve T Aksı



3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 29.0 versiyonu kullanıldı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma; normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca ve 25.-75. persantil değerleri; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılan sayısal değişkenlerde bağımsız gruplarda t testi; non-parametrik verilerde Mann-Whitney U testi; kategorik verilerde ise ki kare testi uygulandı. Tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası farkı incelemek için two-way mixed model ANOVA kullanıldı, istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçların gruplar arasındaki karşılaştırılması için post-hoc analizlerde p değeri Bonferroni düzeltmesiyle hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 91 kişinin 45'i (%49,5) kadın olup yaş ortalaması $41,6 \pm 12,9$ yıl olup tanımlayıcı özelliklerin tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik		Sayı
Cinsiyet	erkek, sayı (yüzde)	46 (50,5)
	kadın, sayı (yüzde)	45 (49,5)
Anestezi	genel, sayı (yüzde)	46 (50,5)
	spinal, sayı (yüzde)	45 (49,5)
ASA Skoru	1, sayı (yüzde)	45 (49,5)
	2, sayı (yüzde)	46 (50,5)
Yaş(yıl), ortanca [IQR]		44,0 [29,5;54,0]
Boy (cm), ortanca [IQR]		170 [161;176]
Kilo (kg), ortalama (std. sapma)		77,1 (1,5)
VKİ (kg/m ²), ortalama (std. sapma)		27,0 (3,98)
Sigara	yok, sayı (yüzde)	53 (58,9)
	var, sayı (yüzde)	37 (41,1)

ASA: Amerikan anestezi birliği, IQR: Çeyrekler arası aralık, VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmamamıza katılan kişilerin labaratuvar sonuçları tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5: Hastaların Laboratuvar Sonuçları

Özellik	Sayı
Kreatin(mg/dl), ortanca [IQR]	0,78 [0,68;0,88]
Sodyum(mmol/L), ortanca [IQR]	140 [138;142]
Potasyum(mmol/L), ortalama (std.sapma)	4,35 (0,35)
Kalsiyum (mmol/L), ortanca [IQR]	9,00 [8,80;9,40]
AST(U/L), ortalama (std. sapma)	19,7 (5,10)
WBC(10^3 /ml), ortanca [IQR]	7,42 [6,38;9,10]
Hemoglobulin(g/dl), ortanca [IQR]	13,9 [12,2;15,5]
Platelet(10^3 / μ l), ortanca [IQR]	250 [214;300]
Lenfosit(10^3 / μ l), ortanca [IQR]	2,23 [1,84;2,82]
Nötrofil(10^3 / μ l), ortalama (std. sapma)	4,39 (1,43)
Monosit(10^3 / μ l), ortalama (std. sapma)	0,59 (0,17)

AST: Aspartat aminotransferaz, IQR: Çeyrekler arası aralık, WBC: Beyaz kan hücresi

Çalışmaya alınan kişilerin özellikleri genel ve spinal anestezi alan gruplara göre Tablo 6’ da verilmiştir. İki grup arasında sosyodemografik ve laboratuvar verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 6: Hastaların Anestezi Tipine Göre Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

		Genel anestezi	Spinal anestezi	P
Cinsiyet	Erkek, sayı (yüzde)	23 (50,0)	23 (50,0)	1,000 ¹
	Kadın, sayı (yüzde)	23 (51,1)	22 (48,9)	
ASA Skoru	1, sayı (yüzde)	24 (53,3)	21 (46,7)	0,752 ¹
	2, sayı (yüzde)	22 (47,8)	24 (52,2)	
Yaş(yıl), ortanca [IQR]		46,5 [30,0;53,8]	39,0 [29,0;54,0]	0,327 ²
Boy(cm), ortanca [IQR]		170 [163;175]	170 [160;177]	0,608 ²
Kilo(kg), ortalama (std. sapma)		77,0 (11,7)	77,2 (11,6)	0,920 ³
VKİ(kg/m ²), ortalama (std. sapma)		26,8 (3,96)	27,3 (4,02)	0,617 ³
Sigara	Yok, sayı (yüzde)	24 (45,3)	29 (54,7)	0,391 ¹
	Var, sayı (yüzde)	21 (56,8)	16 (43,2)	
Kreatin(mg/dl), ortanca [IQR]		0,80 [0,68;0,84]	0,77 [0,68;0,92]	0,821 ²
Sodyum(mmol/L), ortanca [IQR]		140 [138;142]	140 [138;141]	0,838 ²
Potasyum(mmol/L), ortalama (std.sapma)		4,36 (0,38)	4,35 (0,33)	0,949 ³
Kalsiyum(mmol/L), ortanca [IQR]		9,00 [8,80;9,47]	9,10 [8,80;9,40]	0,974 ²
AST(U/L), ortalama (std. sapma)		20,0 (5,90)	19,5 (4,18)	0,601 ³
WBC(10 ³ /ml), ortanca [IQR]		7,60 [6,35;9,17]	7,37 [6,40;9,00]	0,830 ²
Hemoglobulin(g/dl), ortanca [IQR]		13,7 [11,7;15,3]	14,0 [12,8;15,7]	0,204 ²
Platelet(10 ³ /µl), ortanca [IQR]		242 [204;280]	269 [220;312]	0,156 ²
Lenfosit(10 ³ /µl), ortanca [IQR]		2,16 [1,78;2,70]	2,30 [1,99;2,88]	0,192 ²
Nötrofil(10 ³ /µl), ortalama (std. sapma)		4,55 (1,64)	4,22 (1,17)	0,266 ³
Monosit(10 ³ /µl), ortalama (std. sapma)		0,58 (0,16)	0,60 (0,18)	0,451 ³

AST: Aspartat aminotransferaz VKİ: Vücut-kitle indeksi, , WBC: Beyaz kan hüresi

¹Ki-kare testi sonucudur.

² Mann-Witney U testi sonucudur.

³Bağımsız gruplarda t testi sonucudur

Tablo 7: Genel Anestezi ve Spinal Anestezi Grupları Arasında Zamansal Hemodinamik ve EKG Parametreleri Değişimleri

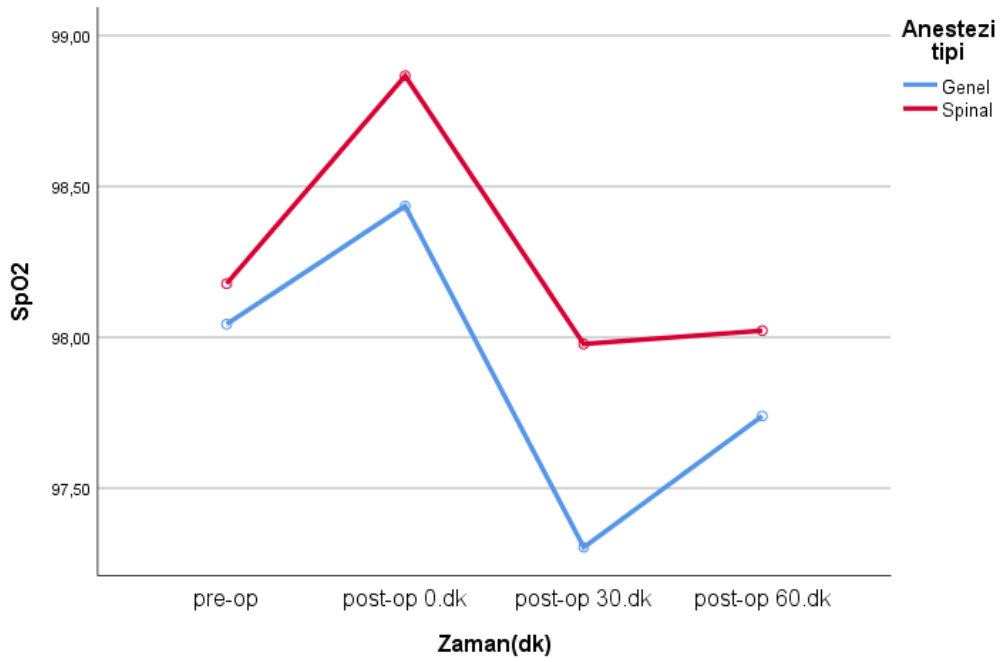
	Anestezi	Pre-op Ortalama (std.sapma)	Post-op 0.dk Ortalama (std.sapma)	Post-op 30.dk Ortalama (std.sapma)	Post-op 60.dk Ortalama (std.sapma)	P*
SpO ₂	Genel	98,0 (1,4)	98,4 (1,3)	97,3 (1,3) ^{a,b}	97,7 (1,2) ^c	0,245
	Spinal	98,2 (1,4)	99,9 (1,0) ^a	98,0 (1,3) ^b	98,0 (1,4) ^b	
SKB (mmHg)	Genel	137 (18,4)	130 (18,6) ^a	133 (16,5)	132 (15,7)	0,511
	Spinal	130 (17,0)	119 (16,0) ^a	123 (16,9) ^a	123 (15,2) ^a	
DKB (mmhg)	Genel	79,8 (10,0)	76,8 (11,8)	75,2 (10,3) ^a	74,7 (9,66) ^a	0,896
	Spinal	75,0 (9,2)	71,0 (10,3)	69,2 (11,2) ^a	69,1 (10,6) ^a	
OAB (mmHg)	Genel	99,0 (11,1)	94,5 (13,0)	94,5 (11,2) ^a	93,7 (10,4) ^a	0,682
	Spinal	93,4 (10,4)	87,1 (11,3) ^a	87,0 (12,5) ^a	87,0 (11,4) ^a	
HR (atım/dk)	Genel	73,9 (12,3)	77,5 (16,9)	72,5 (13,8) ^b	72,7 (13,2) ^b	<0,001
	Spinal	73,6 (12,8)	64 (10,0) ^{a,1}	64,1 (11,6) ^{a,1}	65,9 (11,5) ^{a,1}	
PR (msn)	Genel	147 (13,8)	144 (20,0)	144 (21,3)	144 (21,6)	0,018
	Spinal	148 (19,4)	152 (25,4)	154 (29,3)	156 (22,1) ^{a,1}	
QRS (msn)	Genel	86,2 (10,7)	84,9 (10,8)	86,8 (11,1)	87,2 (10,5)	0,664
	Spinal	86,9 (12,0)	85,3 (11,6)	86,6 (10,3)	85,9 (10,1)	
QT (msn)	Genel	388 (33,5)	402 (46,8)	402 (38,8) ^a	402 (41,9) ^a	0,124
	Spinal	393 (29,5)	420 (37,2) ^a	421 (27,7) ^a	415 (31,1) ^a	
QTC (msn)	Genel	419 (26,3)	443 (34,7) ^a	428 (31,2) ^b	430 (37,2) ^b	0,052
	Spinal	420 (21,1)	429 (29,8)	427 (24,1)	427 (25,3)	
QRS aks (°)	Genel	30,5 (31,9)	30,0 (31,8)	28,3 (31,2)	27,2 (30,4)	0,302
	Spinal	36,4 (36,2)	31,2 (40,0)	31,4 (39,2)	31,8 (39,5)	
T aks (°)	Genel	37,7 (25,6)	25,4 (29,5) ^a	34,9 (32,1)	30,0 (26,2)	0,033
	Spinal	35,9 (16,5)	35,3 (28,9)	37,2 (28,4)	40,7 (29,2)	
Frontal düzlem QRS-T Açısı (°)	Genel	28,0 (20,5)	33,3 (27,6)	26,3 (20,3) ^b	23,6 (21,1) ^b	0,024
	Spinal	30,1 (23,2)	26,6 (25,0)	25,5 (28,1)	28,7 (28,6)	

DKB: Diastolik kan basıncı, HR: kalp hızı, OAB: Ortalama arter basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, SpO₂: Kan oksijen satürasyonu

^aYapılan post-hoc analiz sonrasında aynı anestezi grubunun pre-op ölçümüyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ^bYapılan post-hoc analiz sonrasında aynı anestezi grubunun post-op 0.dk ölçümüyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ^cYapılan post-hoc analiz sonrasında aynı anestezi grubunun post-op 30.dk ölçümüyle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ¹Yapılan post-hoc analiz sonrasında aynı ölçüm noktasındaki genel anestezi grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. *two-way mixed ANOVA testi sonucu zamansal değişimlerin anestezi grupları arasındaki farkını gösterir p değeridir.

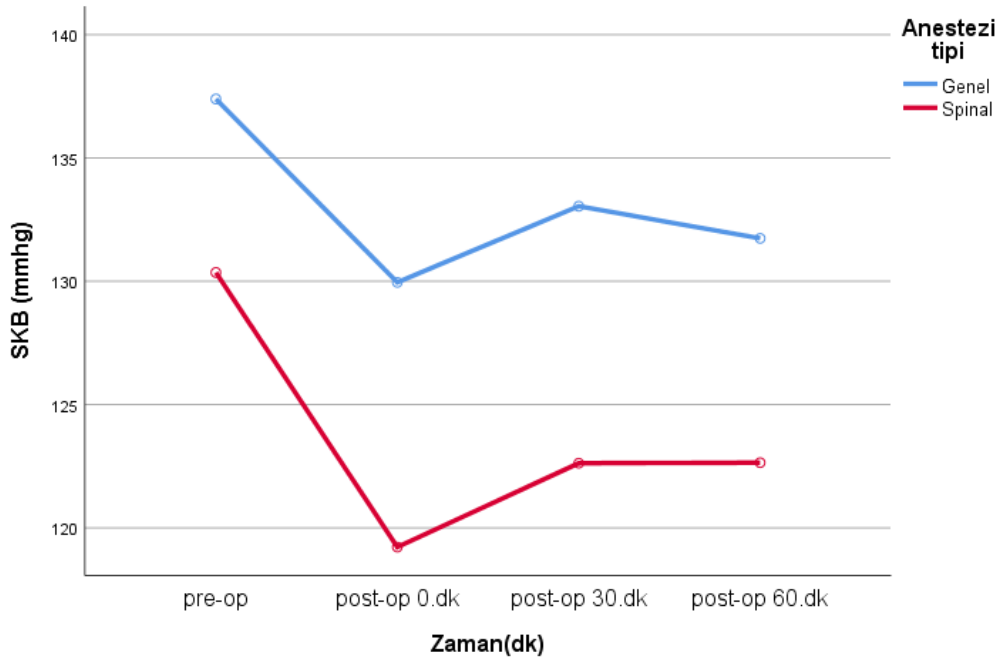
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal SpO₂ değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,245$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 30.dk SpO₂ değeriyle pre-op değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,002$), aynı zamanda post-op 0.dk değeriyle post op 30.dk ve 60 dk değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0,001$; $0,006$). Spinal anestezi grubunda ise post-op 0.dk ile pre-op değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,023$), post-op 0.dk değerleriyle post-op 30.dk ve 60.dk değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$; $0,001$).

Şekil 6: Gruplar Arasında Zamansal SpO₂ Değişimi



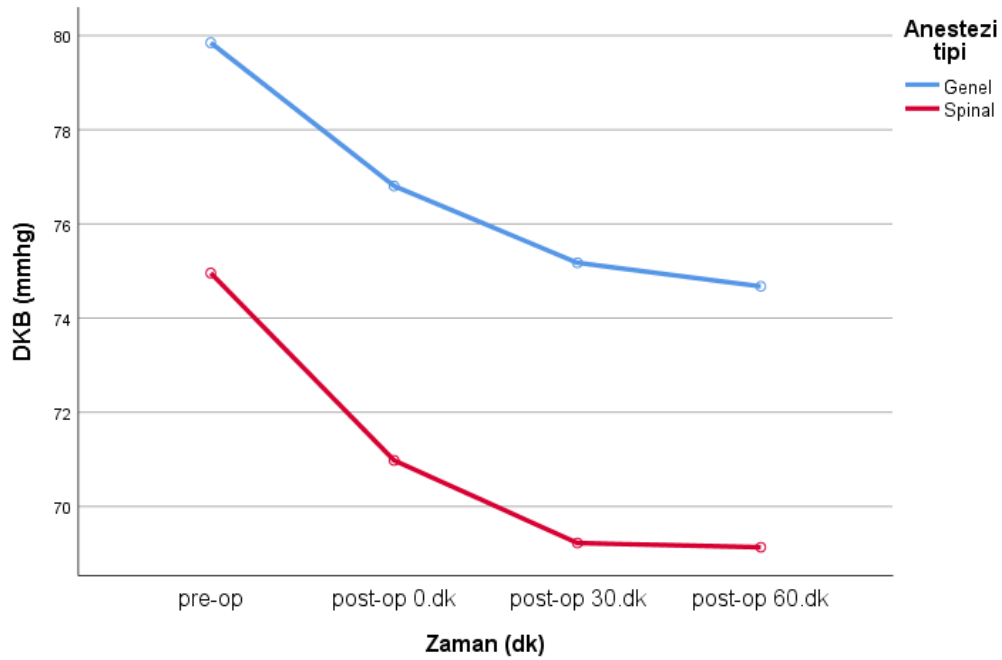
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal SKB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,511$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 0.dk SKB değeriyle pre-op değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,035$). Spinal anestezi grubunda ise pre-op değeriyle post-op 0.dk, 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,001$; $0,011$; $0,013$).

Şekil 7: Gruplar Arasında Zamansal SKB Değişimi



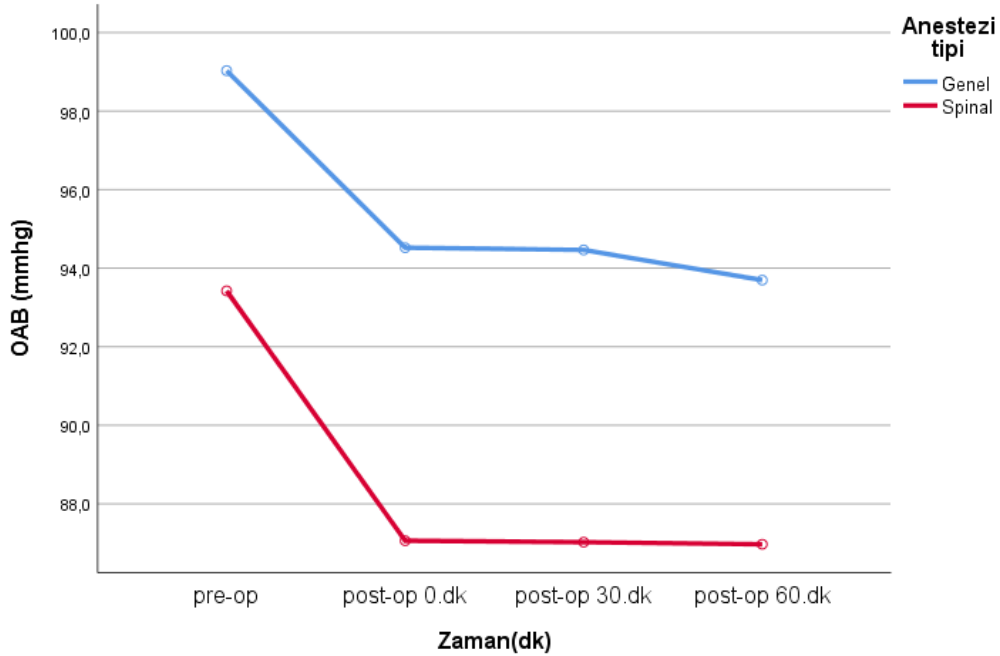
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal DKB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,896$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 30.dk ve 60.dk DKB değeriyle pre-op değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,024$; $0,027$). Spinal anestezi grubunda ise pre-op değeriyle post-op 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$; $0,002$).

Şekil 8: Gruplar Arasında Zamansal DKB Değişimi



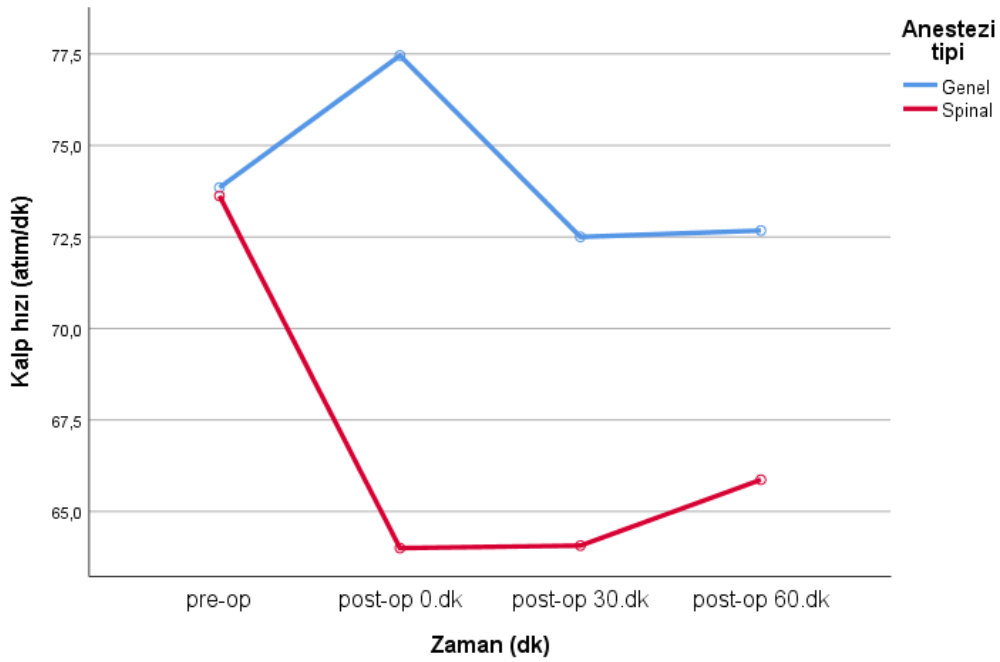
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal OAB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,682$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 30.dk ve 60.dk OAB değeriyle pre-op değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,033$; $0,007$). Spinal anestezi grubunda ise pre-op değeriyle post-op 0.dk, 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$; $0,001$; $0,001$).

Şekil 9: Gruplar Arasında Zamansal OAB Değişimi



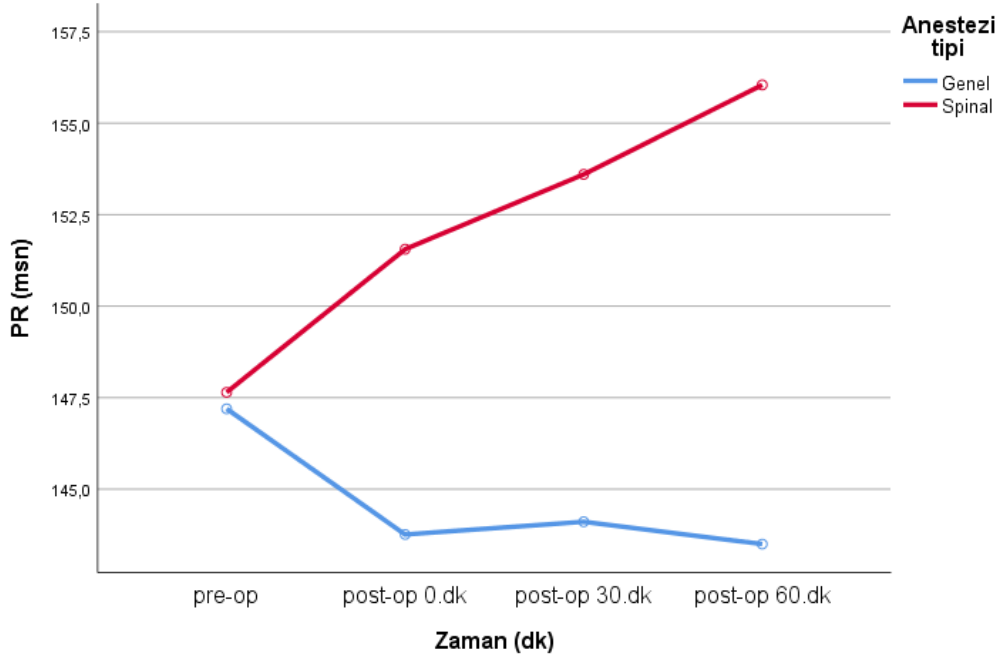
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal kalp hızı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 30.dk ve 60.dk kalp hızı değeriyle post-op 0.dk değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$; $0,021$). Spinal anestezi grubunda ise pre-op değeriyle post-op 0.dk, 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$; $<0,001$; $0,001$). Yine yapılan post- hoc analizler sonucunda post-op 0.dk, post-op 30.dk ve post-op 60.dk'daki genel ve spinal anestezi kalp hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$; $0,002$; $0,010$).

Şekil 10: Gruplar arasında Zamansal Kalp Hızı Değişimi



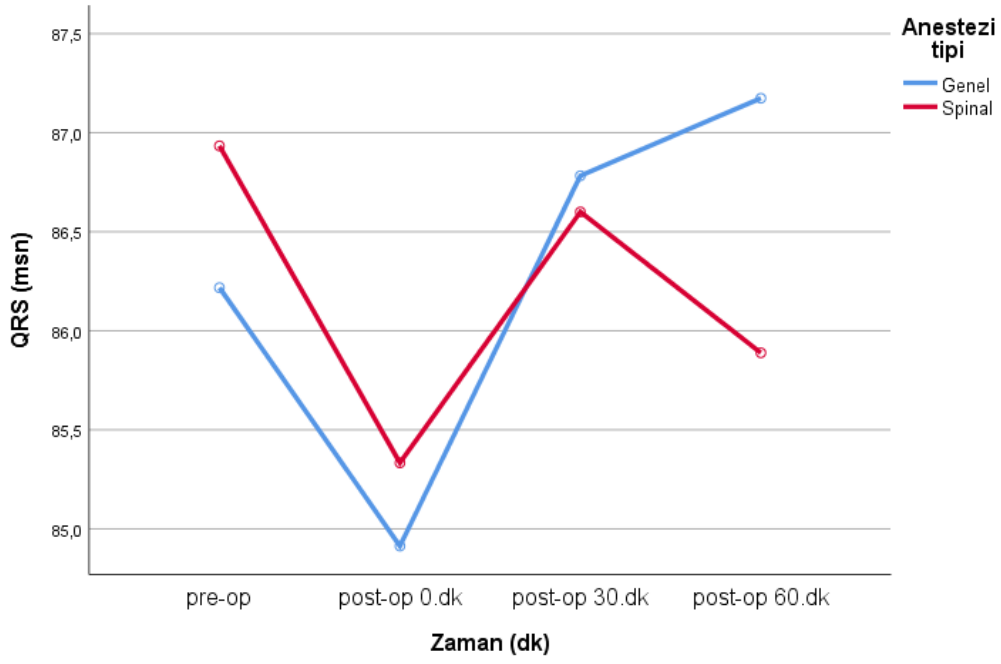
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal PR değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,018$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında spinal anestezi grubunda ise pre-op değeriyle post-op 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,023$). Yine yapılan post-hoc analizler sonucunda post-op 60.dk'daki genel ve spinal anestezi PR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,007$).

Şekil 11: Gruplar Arasında Zamansal PR Mesafesi Değişimi



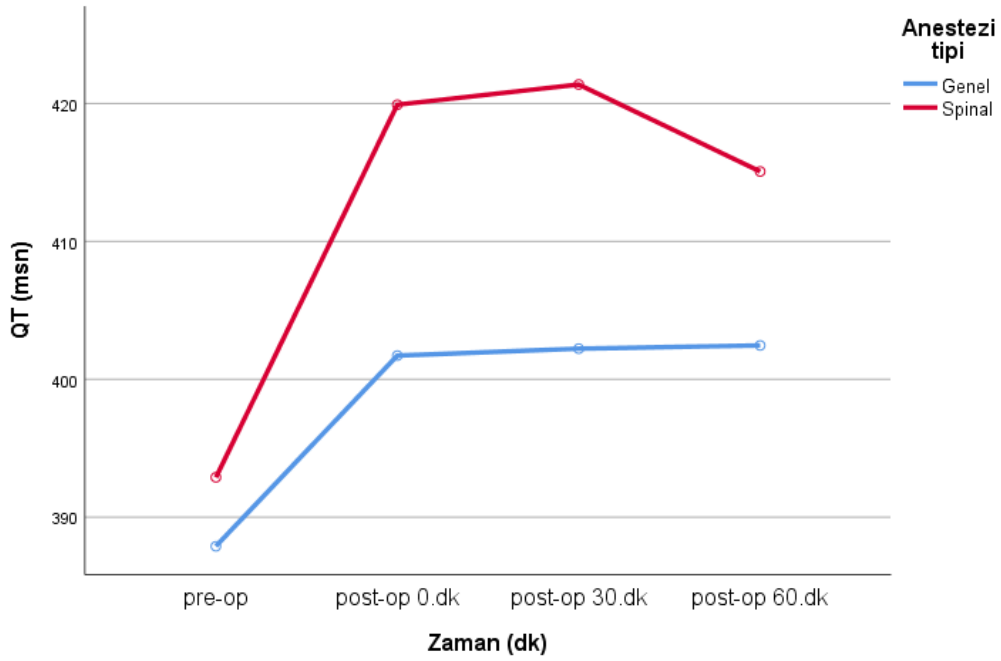
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal QRS süresi değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,664$).

Şekil 12: Gruplar Arasında Zamansal QRS Değişimi



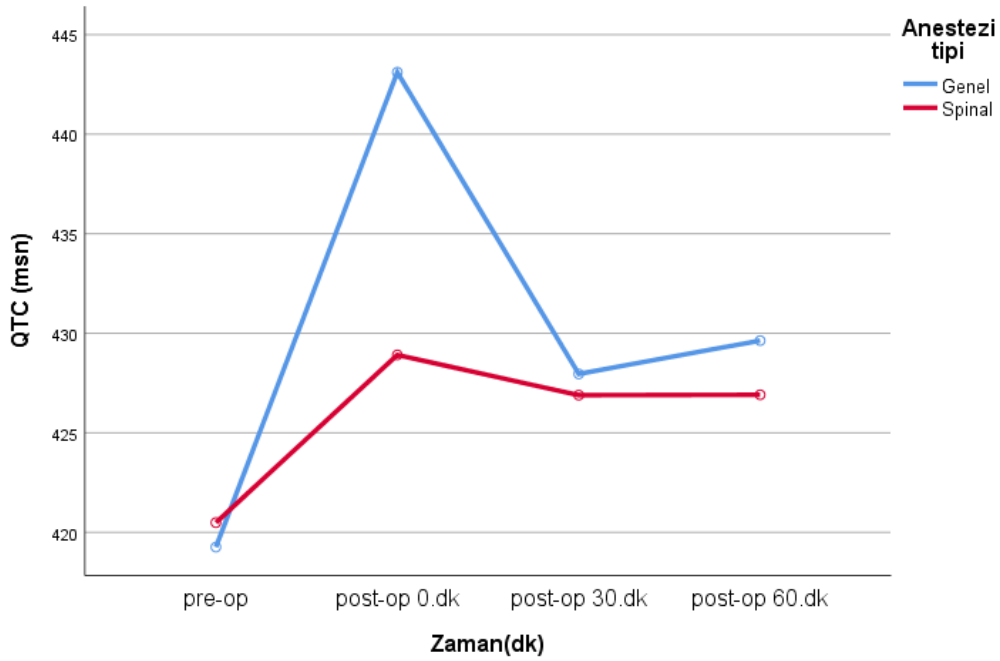
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal QT değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,124$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 30.dk ve 60.dk QT değeriyle pre-op değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,015$; $0,037$). Spinal anestezi grubunda ise pre-op değeriyle post-op 0.dk, 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p 'ler $<0,001$).

Şekil 13: Gruplar Arasında Zamansal QT Değişimi



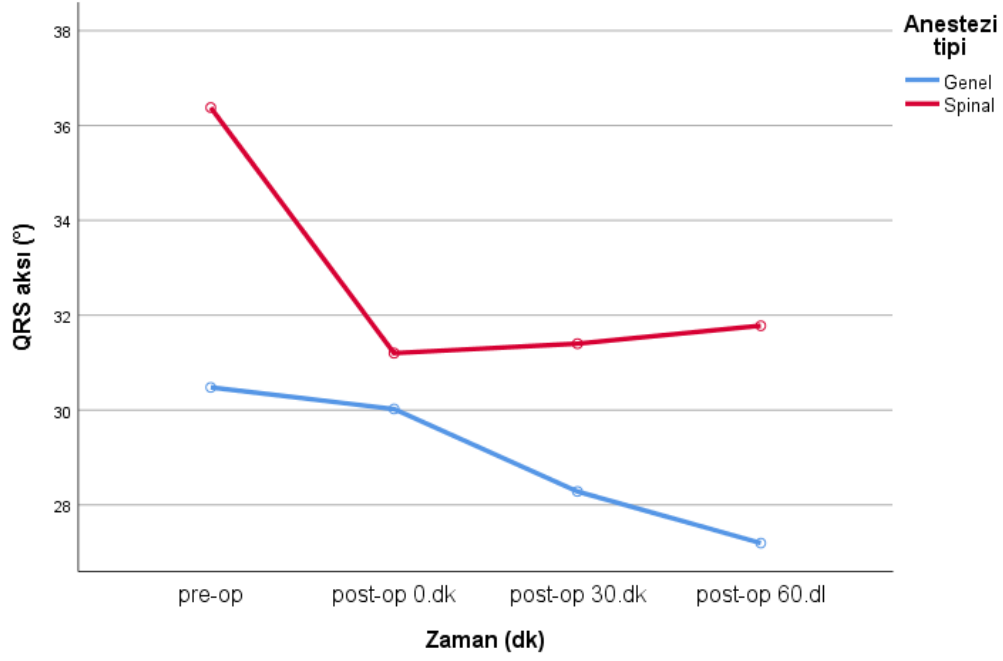
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal QTc değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,052$). Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda post-op 0.dk QTc değeriyle pre-op değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). Aynı zamanda genel anestezi grubunda post-op 0.dk değeriyle post op 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$; $0,016$).

Şekil 14: Gruplar Arasında Zamansal QTc Değişimi



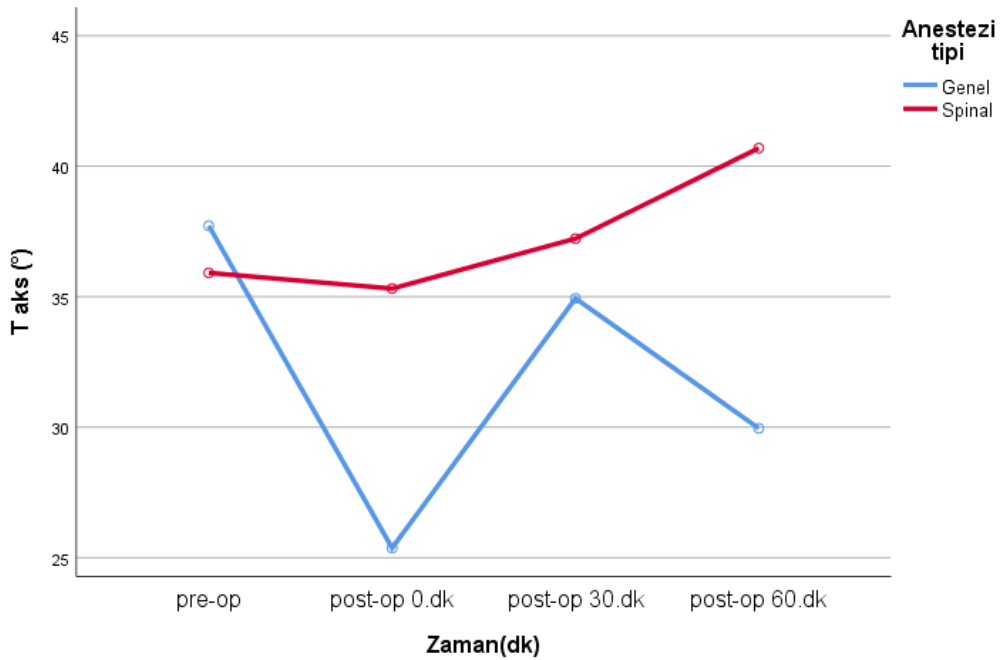
Yapılan analiz sonrasında genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal QRS aks değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,302$).

Şekil 15: Gruplar Arasında Zamansal QRS Aksı Değişimi



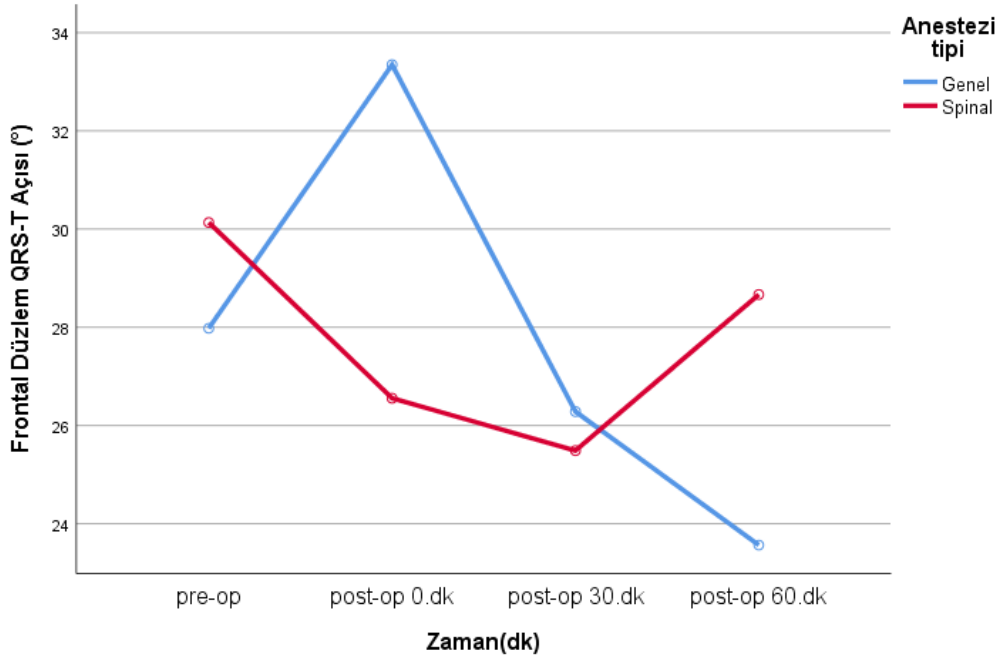
Tekrarlayan ölçümler için yapılan two way anova test sonucuna göre temel zaman etkisi anlamlı çıkmış olup $F(3,267)=2,74$, $p=0,043$, $\eta^2=0,03$ 'tür ; grup için anlamlı fark çıkmamıştır $F(1,89)=1,181$, $p=0,28$, $\eta^2=0,013$ 'tür. Zaman-grup değişimi ise istatistiksel olarak anlamlı olup $F(3,267)$, $p=0,033$, $\eta^2=0,032$ 'dir. Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel ve spinal anestezi grupları arasında t aks değişimi üzerine anlamlı fark çıkmamıştır ancak genel anestezi grubunda postoperatif 0.dk T aks değeriyle preoperatif değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,010$).

Şekil 16: Gruplar Arasında Zamansal T Aksı Değişimi



Tekrarlayan ölçümler için yapılan two way anova test sonucuna göre temel zaman etkisi $F(3,267)=2,219$, $p=0,095$, $np^2=0,024$ 'tür; grup etkisi için $F(1,89)=0$, $p=0,986$, $np^2=0$ çıkmış olup istatistiksel olarak anlamsızdır. Zaman-grup etkisi için istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmış olup $F(3,267)=3,382$, $p=0,024$, $np^2=0,037$ 'dir. Yapılan post-hoc analizler sonrasında genel anestezi grubunda postoperatif 0.dk frontal düzlem QRS-T açısı değeriyle postoperatif 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,038$; $0,006$).

Şekil 17: Gruplar Arasında Zamansal Frontal Düzlem QRS-T Açısı Değişimi



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda alt ekstremitte cerrahisi yapılan hastalarda genel anestezi ve spinal anestezinin frontal düzlem QRS-T açısı üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Sonuçlara göre genel anestezi ve spinal anestezi uygulamalarının frontal düzlem QRS-T açısı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Alt ekstremitte cerrahisinde uygulanabilecek genel ve spinal anestezi yöntemi hastanın durumuna ve hasta isteğine, cerrahi yönteme, cerrahi süresine, anesteziistin tecrübesine göre uygulanır. Alt ekstremitte cerrahi prosedürleri için literatürde, azalmış pulmoner komplikasyonlar, perioperatif kardiyak iskemik olaylar, hipoksik ataklar, arteriyel ve venöz tromboz (122) dahil olmak üzere rejyonel anestezinin (RA) genel anesteziye (GA) göre çeşitli avantajlarına dikkat çekilmektedir. Genel anestezi indüksiyonu sırasında hipotansiyon gelişmesi bilinen bir komplikasyondur (123). Sevofluran ve desfluran içerecek şekilde tüm modern volatil anestezikler negatif inotropik etki ve periferik vazodilatasyon ile doza bağımlı olarak kardiyovasküler sistemi deprese ederler (14). Propofolün kardiyovasküler sistem üzerindeki en belirgin etkisi sistemik vasküler dirençte düşüş sonucu gelişen arteriyel hipotansiyondur. Sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında %25-40'a varan düşüşler olabilir (73). Düşük OAB organ perfüzyonu ve akışın otoregülasyonu üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle, OAB'nin 55-60 mmHg'nın altına düşmesi sıklıkla vazopressörlerle hızlı farmakolojik müdahale ile telafi edilir (123). Spinal anestezi ile peroperatif daha iyi hemodinamik stabilite sağlandığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (124). Sempatik denervasyon bölgesindeki arter ve arteriyoller dilate olur ve total periferik direnç, dolayısıyla arteriyel basınç düşmektedir (95). Ven ve venüllerde de arter ve arteriollerdeki kadar tonus kaybı söz konusudur. Venöz dönüşteki azalma sağ kalpteki basıncın düşmesine, bu durum da bradikardiye yol açmaktadır (94). Critchley ve ark (125) yaşlı hastalarda spinal anestezi uygulaması sonucu yaptıkları çalışmada %70 oranında hipotansiyon olduğunu bulmuşlardır. Carpenter ve ark (126); ön yükleme yapmadan 952 hastaya spinal anestezi uygulamışlar ve bu hastalarda %33 oranında hipotansiyon geliştiğini

saptamışlardır. Lomber omurga cerrahisinde rejyonel anesteziye karşı genel anestezi sonuçlarını inceleyen 7 çalışmada (4 randomize kontrollü çalışma) RA grubunda GA grubuna göre daha düşük ortalama kalp hızı, daha düşük OAB'la beraber ameliyat ve hemen sonrası bu parametrelerde daha küçük değişiklik şeklinde olumlu hemodinamik sonuçlar görülmektedir (127). Çalışmamızda genel ve spinal anestezi gruplarında zamansal SKB , DKB ve OAB değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Genel anestezi grubunda postoperatif 0.dk SKB, postoperatif 30.dk ve 60.dk DKB, postoperatif 30.dk ve 60.dk OAB değerleriyle aynı parametrelerin preoperatif değerleri arasında; SA grubundaysa postoperatif 0.dk, 30.dk, 60.dk SKB, postoperatif 30.dk, 60.dk DKB, postoperatif 0.dk, 30.dk, 60.dk OAB değerleri aynı parametrelerin preoperatif değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda SA öncesi ön yükleme yapılmamış olması hipotansif etkiyi belirginleştirmiş olabileceği gibi; çalışmanın kısmen genç popülasyondan oluşması ve hastaların iyi bir kardiyak rezerve sahip olmaları genel anestezi ilaçlara hemodinamik olarak daha az yanıt vermiş olmalarını açıklayabilir.

Volatil anestezipler, in vitro olarak sinoatriyal düğümün deşarj hızını deprese ederek direk negatif kronotropik etki gösterirler (39, 40). Güvenli bir ajan olmasına rağmen sevofluran duyarlı bireylerde yüksek konsantrasyonlarda atriyoventriküler disosiasyon (63) ve bradikardiye (64) neden olabilmektedir. Fentanil atriyoventriküler düğüm iletimini yavaşlatır, P-R aralığını, atriyoventriküler düğüm refrakter periyodunu ve purkinje lifi aksiyon potansiyelini uzatır (81). Jellish ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize çalışmada SA uygulanan grupta GA uygulanan gruba göre kan basıncı ve kalp hızı daha düşük saptanmıştır (128). Tetzlaff ve arkadaşları yaptıkları 803 hastalık retrospektif çalışmada, SA'nın GA'ya göre kan basıncı ve kalp hızında daha fazla düşüşe sebep olduğunu saptamışlardır (129). Çalışmamızda SA ve GA uygulanan hastaların zamansal kalp hızı değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. SA grubundaki hastaların postoperatif 0, 30 ve 60. dakikalardaki kalp hızı değerleri, GA grubundaki hastaların kalp hızı değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yapılan post-hoc analizler sonrasında GA grubunda

postoperatif 0.dk kalp hızı değerleriyle postoperatif 30.dk, 60.dk kalp hızı değerleri arasında; SA grubunda ise preoperatif kalp hızı değerleriyle postoperatif 0.dk, 30.dk ve 60.dk değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Mevcut çalışmalarla da korele olan bu farklılık iki grup için de patolojik sınırlara ulaşmamış olup müdahale gerektirmemiştir. SA grubunda, GA grubuna göre daha düşük kalp hızı değerlerinin görülmesi sempatik sistem blokajına ve venöz dönüşteki azalmaya bağlı gelişmiş olabileceğini düşündük.

Uras ve ark'nın 60 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada genel anestezi ve spinal anestezi uygulanan hastalarda periferik oksijen saturasyonu, ortalama kan basıncı ve ortalama kalp hızı değişimleri açısından bir farklılık saptanmamıştır (130). Bizim çalışmamızda da genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal SpO₂ değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lokal anestezikler, sodyum kanalı proteinleri ile birleşerek hücre zarının depolarizasyon sürecini bloke ederek tüm uyarılabilir dokularda elektriksel uyarıların oluşumunu, yayılmasını ve salınımını geri dönüşümlü olarak engeller. İlacın istenen etki bölgesinde birikmesi, yüksek konsantrasyonda lokal anestezik etkisi olarak sinir liflerinin bloke edilmesiyle sonuçlanır. İlaç belirli bir konsantrasyonda sistemik dolaşıma girdiğinde istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Klinik açıdan bakıldığında toksisitenin temel etkisi kalp ve beyin üzerinedir. Kardiyomiyositlerdeki toksik aktivite elektriksel uyarılabilirliği, iletim hızını ve kasılma kuvvetini azaltırken, etkinin şiddeti lokal anestezik ilacın gücüne paraleldir. Lokal anestezi ilaçları kardiyovasküler toksisite potansiyeline sahiptir çünkü bunlar sadece sinir hücresi zarlarındaki iyon kanallarını değil aynı zamanda kalp gibi uyarılabilir dokulardaki iyon kanallarını da bloke eder (131). Bir çalışma, sol atriyal apendiksin lokal anestezik toksisitesindeki olumsuz etkilerinin, hücre içi kalsiyum (Ca⁺²) kullanımındaki değişikliklerle beraber kalsiyum kanalları ve sarkoplazmik retikulum (SR) fonksiyonlarının bozulmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (132). Ayrıca uzun etki süreli lokal anesteziklerde toksisite riski daha da fazladır (133). Torasik lifler (T1-4) aracılığıyla adrenerjik aktivitenin uyarılması, repolarizasyonu uzatır ve dağılımını artırır (134). T1-4 liflerini içermeyen spinal veya epidural kaynaklı adrenerjik

blokaj, blok seviyesinin üzerinde şiddetli adrenerjik aktiviteye neden olur ve sonuç olarak repolarizasyonu uzatır (135). Hayvan çalışmalarında bupivakain, mepivakain ve etidokainin intravenöz uygulanmasından sonra QT uzaması, QT dispersiyonu ve T dalga morfolojisinde değişiklikler gözlenmiştir (136). Bupivakain, öncelikle miyositlerin başlangıçtaki hızlı depolarizasyonunu (faz 0) yöneten voltaj kapılı sodyum kanalları üzerindeki etkisi yoluyla kalpteki elektriksel iletim üzerinde güçlü bir depresan etkiye sahiptir. Owczuk ve ark. (135), alt ekstremitte cerrahisi geçirecek kardiyovasküler problemi olmayan olgularda spinal anestezinin QTc intervalini uzattığını gözlemişler, olguların hiçbirinde aritmi ve benzeri komplikasyona rastlamamışlardır. Özkan ve ark (137), %5 bupivakain ile yapmış oldukları çalışmada spinal anestezi ile epidural anestezinin QT üzerine etkilerini araştırmışlar ve her iki yöntemde de QT mesafesinin arttığını bulmuşlar ancak birbirine üstün olmadığını saptamışlardır. Genel anesteziklerin aritmojenik özellikleri anestezinin ortaya çıkışından bu yana bilinmektedir (104). Endotrakeal entübasyon, anestezi ajanlar ve anestezi tipi miyokard repolarizasyonunu etkileyebilir. Volatil anestezi ajanların miyokard depolarizasyonunu ve repolarizasyonunu doğrudan etkiyle uzattığı rapor edilmiştir (14, 51, 59). Genel anestezi indüksiyonunu takiben QTc aralığı uzamasının spinal anestezi uygulamasına göre daha fazla olması nedeniyle birçok anestezi uzmanı uzun QT sendromu olan hastalarda rejyonel anestezi kullanmayı tercih etmektedir. Önceki çalışmalar sevofluran anestezisinin miyokard repolarizasyonunu uzattığını göstermiştir (14). Genel olarak sevofluranın indüksiyonda ve idamede kullanılan çalışmalar değerlendirildiğinde QT ve QTc'de anlamlı uzama yapabildiği ama QTd'yi etkilemediği gösterilmiştir (59, 60). Sevofluranın QTd ve QTcd'de azalma eğilimi oluşturduğuna dair veriler mevcuttur (61). İntravenöz ajanlarla yapılan indüksiyon sonrası %2'lik sevofluran ile idamenin QTc, QTd ve QTcd'de uzamaya sebep olduğu öne sürülmüştür (14, 62). Güvenliğine rağmen, duyarlı kişilerde yüksek konsantrasyonlarda sevofluran hala atriyoventriküler disosiasyon (63), bradikardi (64) veya TdP (65) gibi çeşitli kardiyak aritmilere neden olabilmektedir. Birçok çalışmada kardiyovasküler

hastalık olsa bile propofolün QTc'yi etkilemediği bildirilmiştir (75). Ancak QTc'nin uzadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (76, 77). Bazı araştırmalar, propofolün sevofluran ile indüklenen QT ve QTc uzamasını engelleyebileceğini ve hatta QT ve QTc sürelerinde kısalma sağlayabileceğini öne sürüp ayrıca, propofolün QTcd üzerinde değişiklik yapmadığını veya azalttığını belirtmişlerdir (61, 78, 79). Çalışmalar fentanilin miyokardiyal repolarizasyon üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını, propofolün ise elektrofizyolojik değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir (83). Fentanil ile premedikasyon, propofol indüksiyonu sırasında laringoskopi ve trakeal entübasyonla ilişkili QTc uzamasını önemli ölçüde azaltmıştır (83). Depolarizan ajanların sempatoadrenal aktivasyona bağlı QTc'de uzamaya yol açmalarına karşın çoğu non-depolarizan nöromusküler blokerler minör otonomik etkiler gösterirler ve QT, QTc üzerine etkileri bildirilmemiştir (88). Roküronyumun konjenital uzun QT hastalarında güvenle kullanılmıştır (89). Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmanın sonuçlarına bakıldığında roküronyum bloğunun sugammadex ile antagonize edilmesi ile QTc'de uzama olmamıştır (90). Nagele ve ark'nın nonkardiyak cerrahi geçiren 469 hastada yapmış olduğu çalışmada GA uygulaması sonrası postoperatif QTc sürelerinin preoperatif değerlerine göre uzadığı görülmüştür(138). Pehlivan ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 40 hastanın dahil edildiği çalışmada SA uygulanan grupta genel anestezi uygulanan gruba kıyasla QT, QTc değerlerinde daha fazla uzama saptanmıştır(139). Akçay ve arkadaşlarının çalışmasında, GA grubunda başlangıç değerlerine ve SA grubuna kıyasla entübasyon ve ekstübasyon aşamalarında QTc süresinde meydana gelen artışlar dışında patolojik bir bulgu saptanmamıştır(140). Duma ve arkadaşlarının 300 hastalık çalışmasında GA grubunda QTc aralığındaki uzama 33 ms olup, QTc uzamasının postoperatif dönemde daha az belirgin olsa da hala devam ettiği; SA grubunda ise uzama 22 ms olup QTc uzamasının postoperatif dönemde azalma olmaksızın devam ettiği görülmüştür (141). Nonkardiyak cerrahi uygulanan 40 hasta üzerinde Örnek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GA grubunda intraoperatif dönemde, SA grubuna göre QTc sürelerinde anlamlı uzama saptanmıştır (142). Çalışmamızda

genel ve spinal anestezi gruplarının zamansal QT, QTc değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak GA grubunda preoperatif QT değerleriyle postoperatif 30.dk ve 60.dk QT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Aynı zamanda GA grubunda preoperatif QTc değeriyle postoperatif 0.dk QTc değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup süre uzamıştır. Genel anestezi grubunda postoperatif QT sürelerinde istatistiksel olarak değişiklik olmamasına rağmen, kalp hızına göre düzeltilmiş QTc intervalinde postop 0.dk değerine göre postop 30 ve 60.dk değerlerinde anlamlı azalma olmuştur. GA grubunda önceki çalışmalarla uyumlu olarak preoperatif değerlerine göre postoperatif değerlerde hem QT hem de QTc intervalinde uzama görölmüştür. SA grubunda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak preoperatif QT değeriyle postoperatif 0.dk, 30.dk ve 60.dk QT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı zamanda SA grubunda preoperatif ve postoperatif QTc değerlerinde anlamlı değişme olmamıştır. Postoperatif 0.dk QT ve QTc değerlerinin genel anesteziye preoperatif değerlerine göre artmış olması anestezi sırasında kullanılan volatil anestezik olan sevofluranın QT, QTc uzamasına neden olmasından kaynaklı olabileceği gibi intraoperatif kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimlerinin QT, QTc sürelerini uzatmış olabileceğini düşündük. Genel anesteziye kullanılan ilaçların etkilerinin azalmasıyla birlikte de postoperatif 30. ve 60.dk’larda postoperatif 0.dk değerlerine göre azalma olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Predispozan faktörleri olan hastalarda aritmilere ilişkin mekanizma iyi tanımlanmıştır. Ancak predispozan faktörler bulunmayan hastalarda perioperatif dönemde görölen aritmilerin nedenleri konusunda halen yeterli bilgi bulunmamaktadır. Uzamış miyokardiyal repolarizasyon süresi, yaşamı tehdit eden aritmi riskinin artmasıyla ilişkilidir. Miyokardiyal repolarizasyon geleneksel olarak yüzey elektrokardiyografisinden elde edilen QT, QTc ve T tepeden uca (Tp-e) aralığı ile ölçölür. Ancak QT ve Tp-e aralıklarının ölçümündeki bazı teknik zorluklar bunların sağlamlığını ve tekrarlanabilirliğini azaltmaktadır. Frontal düzlem QRS-T açısı, miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon

heterojenliğinin yeni bir belirticidir. Aro ve arkadaşlarının (2) makalesinde bildirildiği gibi, 30 yılı aşkın süredir takip edilen orta yaşlı bir genel popülasyonda artmış frontal düzlem QRS-T açısının ani aritmik ölüm riskini iki kat ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini ise önemli ölçüde artırdığı, ancak aritmik olmayan kardiyak ölüm riskini öngöremediği gösterilmiştir. Frontal düzlem QRS-T açısının $>100^\circ$ olduğunda, aritmik ölümler açısından hem erkeklerde hem de kadınlarda bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, geniş QRS-T açısıyla ilişkili bu aritmik ölüm riski, aynı popülasyonda uzamış QTc aralığı ve sol ventrikül hipertrofisi gibi diğer iyi bilinen bazı elektrokardiyografik risk belirteçlerinden önemli ölçüde daha yüksekti. Kolonoskopi yapılan hastalarda propofol uygulamasının frontal QRS-T açısıyla birlikte QT, QTc ve Tp-e aralıklarını anlamlı şekilde artırdığı bulunmuştur (143). Çalışmamızda yapılan analiz sonrasında GA ve SA gruplarının zamansal frontal düzlem QRS-T açısı değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Hastalarda preoperatif açı değerlerine göre postoperatif 0.dk açı değerleri GA grubunda artmış olup bu artış patolojik sınırlara ulaşmamıştır; SA grubunda ise açı değeri azalmıştır ancak her iki değişim de gruplar arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlılık oluşturacak düzeye ulaşmamıştır. Spinal anestezi grubunda frontal düzlem QRS-T açısı preoperatif değerine göre postoperatif değerlerinde azalma olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Genel anestezi grubunda postoperatif 0.dk frontal düzlem QRS-T açı değerleriyle karşılaştırıldığında postoperatif 30.dk ve 60.dk frontal düzlem QRS-T açı değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalmıştır. GA grubunda kullanılan ilaçların miyokard repolarizasyonu üzerine olan etkilerinin postoperatif dönemde zaman geçtikçe azaldığını, ancak bu durumun klinik olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığını düşünmekteyiz. Postoperatif erken dönemde GA grubundaki açı artışına bakıldığında eğer intraoperatif EKG çekimi yapılmış olsaydı, anestezi ilaçlarının etkisiyle miyokard repolarizasyonunda oluşan açı değişimleri daha erken tespit edilip daha net değerlendirilebilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda genel anestezi ve spinal anestezi uygulamalarının frontal düzlem QRS-T açısı üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Ancak çalışmamız aritmiye yatkın olmayan bir popülasyonda yapıldığı için anlamlı bir fark bulamamış olabiliriz. Aritmiye yatkın hastaların daha geniş popülasyonuyla bir çalışma yapılırsa daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu yüzden daha geniş ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekir.



6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları küçük örneklem büyüklüğü ve anestezinin etkin olduğu ameliyat esnasında EKG çekilmemiş olmasıdır. Ayrıca malign aritmi riski ile en güçlü ilişkisi olan ejeksiyon fraksiyonunun bizim çalışmamızda yüksek olan hastaları içermesi ve aritmisi olup anti aritmik kullanan, AF'si ve kalp pili olan, uzun QT'li, geniş frontal düzlem QRS-T açısı olan hastaların çalışmaya dâhil edilmemesi önemli bir kısıtlılığımızdır. Bu bulguların torsadojenik açıdan riskli grupların da dâhil edildiği ve primer son noktasının aritmi olduğu daha büyük bir popülasyonda test edilmesi ile anestezik yöntemlerin EKG parametreleri üzerine olan etkileriyle ilgili daha güvenilir ve doğru yorumlar yapılabilir.

7. SONUÇ

Çalışmamız, literatürde bildiğimiz kadarıyla alt ekstremitte cerrahisi sırasında uygulanan genel anestezi ve spinal anestezinin hastalarda ventriküler repolarizasyon heterojenitesinin göstergesi olan frontal düzlem QRS-T açısı üzerine etkilerini değerlendiren ilk çalışmadır. Bulgularımız ile genel anestezi ve spinal anestezi uygulamalarının frontal düzlem QRS-T açısı üzerine etkilerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak çalışmamız aritmiye yatkın olmayan bir popülasyonda yapıldığı için anlamlı bir fark bulamamış olabiliriz. Aritmiye yatkın hastaların daha geniş popülasyonuyla bir çalışma yapılırsa daha farklı sonuçlar elde edilebilir ve klinik uygulamalarda hangi anestezi yönteminin aritmiye yatkın hastalar için daha güvenli olduğunu veya hangi önlemlerin alınması gerektiğini anlamamıza yardımcı olabilir. Bu yüzden daha geniş ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalarla bulgularımızın desteklenmesi gerekir.

KAYNAKÇA

1. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, Tereshchenko LG. QRS-T angle: a review. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2014;19(6):534-42.
2. Aro AL, Huikuri HV, Tikkanen JT, Junttila MJ, Rissanen HA, Reunanen A, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2012;14(6):872-6.
3. R. S. Atkinson JALvGBR. A synopsis of anaesthesia. 1987:101-386.
4. Forman SA CD. Administration of general anesthesia, In; *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital.* 1998:223-31.
5. Prasser C, Hobbhahn J. [Inhalation anesthesia]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS.* 2001;36(8):477-513.
6. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesthesia and analgesia.* 1995;81(6 Suppl):S51-66.
7. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology.* 1981;54(2):100-6.
8. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesthesia and analgesia.* 1995;81(6 Suppl):S11-22.
9. Tsai SK, Lee C, Kwan WF, Chen BJ. Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *British journal of anaesthesia.* 1992;69(3):255-8.
10. Warltier DC, Pagel PS. Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesthesia and analgesia.* 1992;75(4 Suppl):S17-29; discussion S-31.
11. Coriat P. Circulatory effects of desflurane. *Anaesthesia.* 1995;50 Suppl:18-21.
12. Weiskopf RB, Eger EI, 2nd, Daniel M, Noorani M. Cardiovascular stimulation induced by rapid increases in desflurane concentration in humans results from activation of tracheopulmonary and systemic receptors. *Anesthesiology.* 1995;83(6):1173-8.
13. Frink EJ, Jr., Nogami WM, Morgan SE, Salmon RC. High carboxyhemoglobin concentrations occur in swine during desflurane anesthesia in the presence of partially dried carbon dioxide absorbents. *Anesthesiology.* 1997;87(2):308-16.
14. Yildirim H, Adanir T, Atay A, Katircioğlu K, Savacı S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *European journal of anaesthesiology.* 2004;21(7):566-70.

15. Bosnjak ZJ, Aggarwal A, Turner LA, Kampine JM, Kampine JP. Differential effects of halothane, enflurane, and isoflurane on Ca²⁺ transients and papillary muscle tension in guinea pigs. *Anesthesiology*. 1992;76(1):123-31.
16. Hatakeyama N, Momose Y, Ito Y. Effects of sevoflurane on contractile responses and electrophysiologic properties in canine single cardiac myocytes. *Anesthesiology*. 1995;82(2):559-65.
17. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction. *British heart journal*. 1995;74(6):676-9.
18. Frazer MJ, Lynch C, 3rd. Halothane and isoflurane effects on Ca²⁺ fluxes of isolated myocardial sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology*. 1992;77(2):316-23.
19. Katsuoka M, Ohnishi ST. Inhalation anaesthetics decrease calcium content of cardiac sarcoplasmic reticulum. *British journal of anaesthesia*. 1989;62(6):669-73.
20. Lynch C, 3rd, Vogel S, Sperelakis N. Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology*. 1981;55(4):360-8.
21. Calverley RK, Smith NT, Prys-Roberts C, Eger EI, 2nd, Jones CW. Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesthesia and analgesia*. 1978;57(6):619-28.
22. Van Trigt P, Christian CC, Fagraeus L, Peyton RB, Jones RN, Spray TL, et al. The mechanism of halothane-induced myocardial depression. Altered diastolic mechanics versus impaired contractility. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983;85(6):832-8.
23. Hysing ES, Chelly JE, Jacobson L, Doursout MF, Merin RG. Cardiovascular effects of acute changes in extracellular ionized calcium concentration induced by citrate and CaCl₂ infusions in chronically instrumented dogs, conscious and during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1990;72(1):100-4.
24. Makela VH, Kapur PA. Amrinone and verapamil-propranolol induced cardiac depression during isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*. 1987;66(6):792-7.
25. Lynch C, 3rd. Combined depressant effects of diltiazem and volatile anesthetics on contractility in isolated ventricular myocardium. *Anesthesia and analgesia*. 1988;67(11):1036-46.
26. Eger EI, 2nd. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994;80(4):906-22.
27. Cahalan MK, Lurz FW, Eger EI, 2nd, Schwartz LA, Beaupre PN, Smith JS. Narcotics decrease heart rate during inhalational anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1987;66(2):166-70.
28. Eger EI, 2nd. The pharmacology of isoflurane. *British journal of anaesthesia*. 1984;56 Suppl 1:71s-99s.
29. Buffington CW, Romson JL, Levine A, Duttlinger NC, Huang AH. Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology*. 1987;66(3):280-92.

30. Merin RG, Verdouw PD, de Jong JW. Dose-dependent depression of cardiac function and metabolism by halothane in swine (*Sus scrofa*). *Anesthesiology*. 1977;46(6):417-23.
31. Cason BA, Verrier ED, London MJ, Mangano DT, Hickey RF. Effects of isoflurane and halothane on coronary vascular resistance and collateral myocardial blood flow: their capacity to induce coronary steal. *Anesthesiology*. 1987;67(5):665-75.
32. Sahlman L, Henriksson BA, Martner J, Ricksten SE. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary vascular tone, myocardial performance, and oxygen consumption during controlled changes in aortic and left atrial pressure. Studies on isolated working rat hearts in vitro. *Anesthesiology*. 1988;69(1):1-10.
33. Larach DR. Direct actions of volatile anesthetics on the coronary vasculature. *Advances in experimental medicine and biology*. 1991;301:289-94.
34. Sahlman L, Milocco I, Appelgren L, William-Olsson G, Ricksten SE. Control of intraoperative hypertension with isoflurane in patients with coronary artery disease: effects on regional myocardial blood flow and metabolism. *Anesthesia and analgesia*. 1989;68(2):105-11.
35. Moffitt EA, Barker RA, Glenn JJ, Imrie DD, DelCampo C, Landymore RW, et al. Myocardial metabolism and hemodynamic responses with isoflurane anesthesia for coronary arterial surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1986;65(1):53-61.
36. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesthesia and analgesia*. 1975;54(6):758-66.
37. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*. 1993;79(3):444-53.
38. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology*. 1995;83(1):88-95.
39. Bosnjak ZJ, Kampine JP. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology*. 1983;58(4):314-21.
40. Atlee JL, 3rd, Brownlee SW, Burstrom RE. Conscious-state comparisons of the effects of inhalation anesthetics on specialized atrioventricular conduction times in dogs. *Anesthesiology*. 1986;64(6):703-10.
41. Ebert TJ, Kotrly KJ, Vucins EJ, Pattison CZ, Kampine JP. Halothane anesthesia attenuates cardiopulmonary baroreflex control of peripheral resistance in humans. *Anesthesiology*. 1985;63(6):668-74.
42. Atlee JL, 3rd, Rusy BF. Atrioventricular conduction times and atrioventricular nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*. 1977;47(6):498-503.
43. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, 2nd, Yasuda N, Rampil IJ, Ionescu P, et al. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesthesia and analgesia*. 1991;73(2):143-56.

44. Murat I, Lapeyre G, Saint-Maurice C. Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology*. 1989;70(3):395-400.
45. Frink EJ, Jr., Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR, Jr. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesthesia and analgesia*. 1992;74(2):241-5.
46. Atlee JL, 3rd, Yeager TS. Electrophysiologic assessment of the effects of enflurane, halothane, and isoflurane on properties affecting supraventricular re-entry in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1989;71(6):941-52.
47. Jang TL, MacLeod BA, Walker MJ. Effects of halogenated hydrocarbon anesthetics on responses to ligation of a coronary artery in chronically prepared rats. *Anesthesiology*. 1983;59(4):309-15.
48. Kroll DA, Knight PR. Antifibrillatory effects of volatile anesthetics in acute occlusion/reperfusion arrhythmias. *Anesthesiology*. 1984;61(6):657-61.
49. Turner LA, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Actions of halothane on the electrical activity of Purkinje fibers derived from normal and infarcted canine hearts. *Anesthesiology*. 1987;67(5):619-29.
50. Turner LA, Polic S, Hoffmann RG, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Actions of halothane and isoflurane on Purkinje fibers in the infarcted canine heart: conduction, regional refractoriness, and reentry. *Anesthesia and analgesia*. 1993;76(4):718-25.
51. Schmeling WT, Warltier DC, McDonald DJ, Madsen KE, Atlee JL, Kampine JP. Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesia and analgesia*. 1991;72(2):137-44.
52. Hanich RF, Levine JH, Spear JF, Moore EN. Autonomic modulation of ventricular arrhythmia in cesium chloride-induced long QT syndrome. *Circulation*. 1988;77(5):1149-61.
53. Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, Yamatodani A, Yoshiya I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*. 1988;69(1):145-7.
54. Weiskopf RB, Eger EI, 2nd, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson B, Brown JG, et al. Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology*. 1989;70(2):293-8.
55. Han DW, Park K, Jang SB, Kern SE. Modeling the effect of sevoflurane on corrected QT prolongation: a pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology*. 2010;113(4):806-11.
56. Loeckinger A, Kleinsasser A, Maier S, Furtner B, Keller C, Kuehbacher G, et al. Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life. *Anesthesiology*. 2003;98(3):639-42.
57. Aypar E, Karagoz AH, Ozer S, Celiker A, Ocal T. The effects of sevoflurane and desflurane anesthesia on QTc interval and cardiac rhythm in children. *Paediatric anaesthesia*. 2007;17(6):563-7.

58. Whyte SD, Sanatani S, Lim J, Booker PD. A comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children. *Anesthesia and analgesia*. 2007;104(2):277-82.
59. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(1):71-7.
60. Silay E, Kati I, Tekin M, Guler N, Huseyinoglu UA, Coskuner I, et al. Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on the QTc interval and QT dispersion. *Acta cardiologica*. 2005;60(5):459-64.
61. Kazanci D, Unver S, Karadeniz U, Iyican D, Koruk S, Yilmaz MB, et al. A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2009;12(2):107-12.
62. Karagöz AH, Basgul E, Celiker V, Aypar U. The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *European journal of anaesthesiology*. 2005;22(3):171-4.
63. Kundra P, Vinodhadevi V, Arimanickam G. Sevoflurane-induced arrhythmia in an adult and a child. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2011;27(2):269-71.
64. Green DH, Townsend P, Bagshaw O, Stokes MA. Nodal rhythm and bradycardia during inhalation induction with sevoflurane in infants: a comparison of incremental and high-concentration techniques. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(3):368-70.
65. Abe K, Takada K, Yoshiya I. Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 1998;86(4):701-2.
66. Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesthesia and analgesia*. 2001;92(4):934-42.
67. Nishiyama T, Hanaoka K. Propofol-induced bronchoconstriction: two case reports. *Anesthesia and analgesia*. 2001;93(3):645-6.
68. Richard C, Beaudouin E, Moneret-Vautrin DA, Kohler C, Nguyen-Grosjean VM, Jacquenet S. Severe anaphylaxis to Propofol: first case of evidence of sensitization to soy oil. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2016;48(3):103-6.
69. Morcos WE, Payne JP. The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients. *Postgraduate medical journal*. 1985;61 Suppl 3:62-3.
70. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*. 1989;71(2):260-77.
71. Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2006;5(4):511-4.
72. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgraduate medical journal*. 1985;61 Suppl 3:23-7.

73. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *British journal of anaesthesia*. 1988;60(1):3-9.
74. Larijani GE, Gratz I, Afshar M, Jacobi AG. Clinical pharmacology of propofol: an intravenous anesthetic agent. *DICP : the annals of pharmacotherapy*. 1989;23(10):743-9.
75. Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, Kirvelä M, Scheinin M, Neuvonen PJ. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *British journal of anaesthesia*. 1993;70(3):306-10.
76. McConachie I, Keaveny JP, Healy TE, Vohra S, Million L. Effect of anaesthesia on the QT interval. *British journal of anaesthesia*. 1989;63(5):558-60.
77. Kim DH, Kweon TD, Nam SB, Han DW, Cho WY, Lee JS. Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval. *Anaesthesia*. 2008;63(10):1061-4.
78. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F. Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia*. 2001;56(3):248-50.
79. Higashijima U, Terao Y, Ichinomiya T, Miura K, Fukusaki M, Sumikawa K. A comparison of the effect on QT interval between thiamylal and propofol during anaesthetic induction*. *Anaesthesia*. 2010;65(7):679-83.
80. Sear JW. Recent advances and developments in the clinical use of i.v. opioids during the perioperative period. *British journal of anaesthesia*. 1998;81(1):38-50.
81. Royster RL, Keeler DK, Haisty WK, Johnston WE, Prough DS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and combinations of fentanyl and neuromuscular relaxants in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesthesia and analgesia*. 1988;67(1):15-20.
82. Cafiero T, Di Minno RM, Di Iorio C. QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl. *Minerva anesthesiologica*. 2011;77(2):160-5.
83. Chang DJ, Kweon TD, Nam SB, Lee JS, Shin CS, Park CH, et al. Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. *Anaesthesia*. 2008;63(10):1056-60.
84. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. *Journal of clinical anaesthesia*. 2003;15(5):328-33.
85. Ali HH. Criteria of adequate clinical recovery from neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2003;98(5):1278-80.
86. Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2001;48(4):351-5.
87. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs & aging*. 2003;20(2):125-40.

88. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(5):730-44.
89. Johnston AJ, Hall JM, Levy DM. Anaesthesia with remifentanyl and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2000;9(2):133-6.
90. de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. *Clinical drug investigation*. 2010;30(9):599-611.
91. Bridenbaugh PO GN, Brull SJ. spinal (subarachnoid) neural blockade: Neural Blockade. Üçüncü baskı Cousins MJ, Bridenbaugh PO (editors) Lippincott-Raven publishers Philadelphia. 1998:203-42.
92. DL B. Spinal, epidural and caudal anesthesia.Chapter 42 In: *Anesthesia Miller Volume II*. (Churchill Livingstone):p: 1492-6.
93. Vanna O, Chumsang L, Thongmee S. Levobupivacaine and bupivacaine in spinal anesthesia for transurethral endoscopic surgery. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2006;89(8):1133-9.
94. Ostheimer GW, Palahniuk RJ, Shnider SM. Letter: Epidural blood patch for post-lumbar-puncture headache. *Anesthesiology*. 1974;41(3):307-8.
95. Rooke GA, Freund PR, Jacobson AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. *Anesthesia and analgesia*. 1997;85(1):99-105.
96. Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*. 2001;1(3):175-82.
97. Lee BB, Ngan Kee WD, Plummer JL, Karmakar MK, Wong AS. The effect of the addition of epinephrine on early systemic absorption of epidural ropivacaine in humans. *Anesthesia and analgesia*. 2002;95(5):1402-7, table of contents.
98. Cederholm I, Evers H, Löfström JB. Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser Doppler flowmetry. *Regional anesthesia*. 1992;17(6):322-8.
99. Villa EA, Marx GF. Chloroprocaine-bupivacaine sequence for obstetric extradural analgesia. *Canadian Anaesthetists' Society journal*. 1975;22(1):76-8.
100. Crosby E, Sandler A, Finucane B, Writer D, Reid D, McKenna J, et al. Comparison of epidural anaesthesia with ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for caesarean section. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1998;45(11):1066-71.

101. Reiz S, Häggmark S, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine--a new amide local anaesthetic agent. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1989;33(2):93-8.
102. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51(4):285-7.
103. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2010;57(4):368-80.
104. D. J. Anaesthesia and the Practice of Medicine: Historical Perspectives. . *Ulster Med J*. 2008 May;77(2):142.
105. De Bruin ML, Pettersson M, Meyboom RH, Hoes AW, Leufkens HG. Anti-HERG activity and the risk of drug-induced arrhythmias and sudden death. *European heart journal*. 2005;26(6):590-7.
106. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2003;90(3):349-66.
107. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *American heart journal*. 2007;153(6):891-9.
108. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(9):934-47.
109. Rautaharju PM, Ge S, Nelson JC, Marino Larsen EK, Psaty BM, Furberg CD, et al. Comparison of mortality risk for electrocardiographic abnormalities in men and women with and without coronary heart disease (from the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology*. 2006;97(3):309-15.
110. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, Butler J, Min LJ, Cornuz J, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *Jama*. 2012;307(14):1497-505.
111. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, Jiang H, Xie J, Huang W, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(8):e0136174.
112. Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2020;58:155-9.
113. Laukkanen JA, Di Angelantonio E, Khan H, Kurl S, Ronkainen K, Rautaharju P. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *The American journal of cardiology*. 2014;113(7):1178-83.
114. Kardys I, Kors JA, van der Meer IM, Hofman A, van der Kuip DA, Witteman JC. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *European heart journal*. 2003;24(14):1357-64.
115. Borleffs CJ, Scherptong RW, Man SC, van Welsenes GH, Bax JJ, van Erven L, et al. Predicting ventricular arrhythmias in patients with

- ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(5):548-54.
116. Gotsman I, Keren A, Hellman Y, Banker J, Lotan C, Zwas DR. Usefulness of electrocardiographic frontal QRS-T angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2013;111(10):1452-9.
 117. Zampa HB, Moreira DA, Ferreira Filho CA, Souza CR, Menezes CC, Hirata HS, et al. Value of the Qrs-T angle in predicting the induction of ventricular tachyarrhythmias in patients with Chagas disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2014;103(6):460-7.
 118. Pavri BB, Hillis MB, Subacius H, Brumberg GE, Schaechter A, Levine JH, et al. Prognostic value and temporal behavior of the planar QRS-T angle in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;117(25):3181-6.
 119. Jogu HR, O'Neal WT, Broughton ST, Shah AJ, Zhang ZM, Soliman EZ. Frontal QRS-T Angle and the Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2017;22(2).
 120. Zhang ZM, Prineas RJ, Case D, Soliman EZ, Rautaharju PM. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *The American journal of cardiology*. 2007;100(5):844-9.
 121. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2006;17(3):333-6.
 122. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7275):1493.
 123. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013;119(3):507-15.
 124. Tetzlaff JE, O'Hara JF, Jr., Yoon HJ, Schubert A. Heart rate variability and the prone position under general versus spinal anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*. 1998;10(8):656-9.
 125. Critchley LA, Stuart JC, Short TG, Gin T. Haemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *British journal of anaesthesia*. 1994;73(4):464-70.
 126. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1992;76(6):906-16.
 127. De Rojas JO, Syre P, Welch WC. Regional anesthesia versus general anesthesia for surgery on the lumbar spine: a review of the modern literature. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2014;119:39-43.

128. Jellish WS, Thalji Z, Stevenson K, Shea J. A prospective randomized study comparing short- and intermediate-term perioperative outcome variables after spinal or general anesthesia for lumbar disk and laminectomy surgery. *Anesthesia and analgesia*. 1996;83(3):559-64.
129. Tetzlaff JE, Dilger JA, Kody M, al-Bataineh J, Yoon HJ, Bell GR. Spinal anesthesia for elective lumbar spine surgery. *Journal of clinical anesthesia*. 1998;10(8):666-9.
130. Ural SG, Gokalp F, KarazİNdİYanĖLu S, Tör İ. Comparison of the effects of general and regional anesthesia applications on postoperative life quality in elderly patients with transurethral prostate resectionTransüretral prostat rezeksiyonu olan yaşlı hastalarda genel ve rejyonel anestezi uygulamalarının ameliyat sonrası yaşam kalitesine etkilerinin karşılaştırılması. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2022;13.
131. Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert opinion on investigational drugs*. 1999;8(6):861-76.
132. David JS, Ferreti C, Amour J, Vivien B, Eve O, Petit P, et al. Effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on myocardial relaxation. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2007;54(3):208-17.
133. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesthesia and analgesia*. 1998;86(4):797-804.
134. Owczuk R, Steffek M, Wujtewicz MA, Szymanowicz W, Twardowski P, Marjanski T, et al. Effects of thoracic epidural anaesthesia on cardiac repolarization. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2009;36(9):880-3.
135. Owczuk R, Sawicka W, Wujtewicz MA, Kawecka A, Lasek J, Wujtewicz M. Influence of spinal anesthesia on corrected QT interval. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2005;30(6):548-52.
136. Kasten GW. Amide local anesthetic alterations of effective refractory period temporal dispersion: relationship to ventricular arrhythmias. *Anesthesiology*. 1986;65(1):61-6.
137. Özkan F ÇM, Önalın O, Kaya Z, Erkorkmaz Ü (01 Aralık 2010) Spinal ve Epidural Anestezinin QT Dispersiyonuna Etkisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 26 4 157–162.
138. Nagele P, Pal S, Brown F, Blood J, Miller JP, Johnston J. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;117(2):321-8.
139. Pehlivan B, Akçay M, Atlas A, Erol MK, Duran E, Karahan MA, et al. Comparison of General Anesthesia (Sevoflurane) and Spinal Anesthesia (Levobupivacaine) Methods on QT Dispersion in Inguinal Hernia Operations. *Cureus*. 2020;12(7):e9079.
140. Murat AKÇAY DA, Feryal K. AKÇAY, Mustafa BAYDAR, Veli PEHLİVAN, Nermin GÖĞÜŞ. Comparison Of The Effects Of Vima With Sevoflurane And Spinal Anaesthesia With Bupivacaine On Qt Dispersion. *Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation*. 2004;2.

141. Duma A, Pal S, Helsten D, Stein PK, Miller JP, Nagele P. High-Fidelity Analysis of Perioperative QTc Prolongation. *Anesthesia and analgesia*. 2016;122(2):439-48.
142. Ornek E, Ornek D, Alkent ZP, Ekin A, Basaran M, Dikmen B. The effects of volatile induction and maintenance of anesthesia and selective spinal anesthesia on QT interval, QT dispersion, and arrhythmia incidence. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2010;65(8):763-7.
143. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Bicer Yesilay A, Altiparmak HI, et al. The effect of propofol on frontal QRS-T angle in patients undergoing elective colonoscopy procedure. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2020;45(1):185-90.

