

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER HASTALARINDA PROPOFOL İLE
PROPOFOL/KETAMİN İNDÜKSİYONUNUN HEMODİNAMİ VE
EKG DEĞİŞİKLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Erdinç KOCA
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feray ERDİL**

MALATYA 2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER HASTALARINDA PROPOFOL İLE
PROPOFOL/KETAMİN İNDÜKSİYONUNUN HEMODİNAMİ VE
EKG DEĞİŞİKLİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Erdiñ KOCA
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİMDALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Feray ERDİL**

MALATYA 2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I-II
Tablolar Dizini	III
Grafikler Dizini	III
Şekiller Dizini	III
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	IV
Giriş	1
1. Genel Bilgiler	3
1.1. Kalbin Uyarı Sistemi	3
1.2. Elektrokardiyografi	6
1.3. QT İntervali	7
1.4. Uzun QT Sendromları	10
1.4.1. Doğumsal UQTS	10
1.4.2. Edinsel UQTS	10
1.5. UQTS'nun Tedavisi	12
1.6. Anestezik İlaçların QT İntervaline Etkisi	12
1.7. UQTS'lu Hastada Anestezik Yönetim	15
1.8. Koroner Arter Hastalığı ve Anestezi	16
1.9. Ketamin	17
1.9.1. Etki Mekanizması	17
1.9.2. Metabolizma	18
1.9.3. Solunum Sistemine Etkileri	19
1.9.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	19
1.10. Propofol	19
1.10.1. Metabolizma	19
1.10.2. Solunum Sistemine Etkileri	20
1.10.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	20
1.11. Ketamin Propofol Kombinasyonu	21

2. Materyal Metot	23
2.1. Olguların Oluşturulması ve Gruplama	23
2.2. Hasta takip formu	25
3. Bulgular	26
4. Tartışma	30
5. Sonuç ve öneriler	34
6. zet	35
7. Summary	37
8. Kaynaklar	39

Tablolar Dizini

Tablo 1: Edinsel UQTS'nun Nedenleri	12
Tablo 2: UQTS'lu Hastada Anestezi Yönetim	15
Tablo 3: Hasta Takip Formu	25
Tablo 4: Tp İntervali Veri Değerleri	28
Tablo 5: Demografik Veriler	29

Grafikler Dizini

Grafik 1: Olguların KH Değerleri	27
Grafik 2: Olguların QTc İnterval Değerleri	28
Grafik 3: Olguların OAB Değerleri	29

Şekiller Dizini

Şekil 1: Kalbin İnnervasyonu	4
Şekil 2: SA Nodun Elektriksel Aktivitesi	5
Şekil 3: Kalp Kasının Uyarılması	5
Şekil 4: QT İntervalinin Ölçülmesi	7
Şekil 5: Uzun QT'nin Aritmiye Dönüşü	8
Şekil 6: Normal Elektrokardiyografi	9

Simgeler ve Kısaltmalar

QTc: Düzeltilmiş QT Aralığı.
GABA : Gamma Aminobütirik Asid.
SA: Sinoatriyal Düğüm.
AV: Atriyuventriküler Düğüm.
UQTS: Uzun QT Sendromu.
EKG: Elektrokardiyografi.
ICD: İntrakardiyak Defibrilatör.
KH: Kalp Hızı.
TdP: Torsades de Pointes.
KAH: Koroner Arter Hastalığı.
 β bloker: Beta bloker.
CVP: Santral Venöz Basınç.
TİVA: Total İntravenöz Anestezi.
SSS: Santral Sinir Sistemi.
NMDA: N-metil D-aspartat.
KABG : Koroner Arter Bypass Greft.
QTc: Düzeltilmiş QT Aralığı.
SAB: Sistolik Arteriyel Basınç.
DAB: Diyastolik Arteriyel Basınç.
OAB: Ortalama Arteriyel Basınç.
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu.
 Na^+ : Sodyum.
 K^+ : Potasyum.
 Ca^{+2} : Kalsiyum.
 Mg^{+2} : Magnezyum.
sn: Saniye.

GİRİŞ

Q-T aralığı ventrikül kasılmasından (Q dalgası), ventrikül gevşemesinin (T dalgası) sonuna kadar olan periyottur. Yaklaşık olarak 420 milisaniye sürer. Aynı zamanda bu periyot ventrikül kasının refrakter olduğu dönemdir (1,2).

Uzamış Q-T aralığı ventriküllerin geçikmiş repolarizasyonunu temsil eder ve yeniden girişli aritmilere yatkınlığa neden olur. QT aralığı kalp hızı (KH) ile değişir ve düzeltilmiş QT aralığını (QTc) hesaplamak için birçok formül kullanılmaktadır (3). Son yıllarda torsades de pointes (TdP) gelişme riskinde transmural depolarizasyonun da önemli bir belirteç olduğu ifade edilmektedir (4).

Koroner arter hastalığı (KAH) olan olguların perioperatif dönemde aritmiye eğilimleri vardır. Bu olgularda QRS'in uzaması ve repolarizasyonun artması aritmiye bağlı kardiyak ölümden bağımsız bir risk faktörüdür. Uzun QT sendromu (UQTS) konjenital olarak görülebilir ve % 70 semptom göstermez (5-9).

Anestezik ilaçlar QT intervalini etkilerler. Propofolün anestezi indüksiyonunda kullanımının bazı yayınlarda QTc intervalini önemli oranda kısalttığı belirtilirken diğerlerinde bu etki gösterilememiş ya da uzatmış olduğu belirtilmiştir. Koroner arter hastalarında ise propofolün anestezi indüksiyonunun herhangi bir ölçüm noktasında etkisinin olmadığı belirtilmiştir. UQTS'nda yapılan çalışmalar propofolün özellikle anestezinin sürdürülmesinde uygun olduğunu göstermiştir (10-14).

Fensiklidinlerden ketamin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile klinik etkileri bakımından, diğer intravenöz (iv) anesteziklerden oldukça farklıdır. Ketaminin

sempatomimetik etkisinden dolayı hipovolemik veya kardiyovasküler instabilitesi olan olgularda kullanımı uygundur. Deneysel çalışmalarda ketaminin iskemik miyokardda ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon geliştirdiği ve QTc intervalini uzattığı rapor edilmiş olmakla birlikte insanlarda son zamanlarda birkaç olgu bildirilmiştir. Ketaminin propofolle kombinasyonu ile kardiyovasküler stabilite daha iyi sağlanabilir (15-17). Hipnoz ve anestezi olarak belirlenen hedefler için ketamin ve propofolün sedatif etkilerini iv bolus olarak indüksiyonda aditif olarak bulunmuştur (16). Koroner arter hastalarında ketamin ve propofolün arteriyel basıncı ve KH zerindeki zıt etkileri yerleşmiş bir kardiyak stabilite sağladığından ayrı ayrı kullanımından ziyade bir arada kullanımları üstün olabilir.

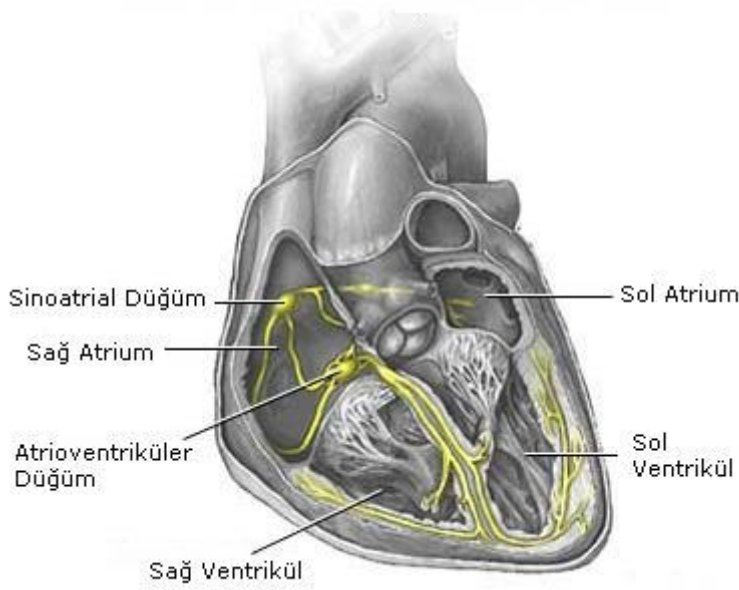
Çalışmamızın amacı KAH'ı olan olgularda indüksiyonda kullanılan propofol ile propofol+ketaminin hemodinamik yanıtı ve EKG değişikliklerine etkisini araştırmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Kalbin Uyarı Sistemi

Kalp; kalp kasının ritmik kasılmasını sağlamak amacıyla ritmik uyarılar doğuran ve bu uyarıları tüm kalbe hızlıca yayan, özelleşmiş bir elektrojenik sistemle donatılmıştır. Kalbin her kontraksiyonu, sinoatriyal düğümünden (SA) kaynaklanan elektriksel aktivitenin eksitasyon dalgaları tarafından oluşturulur. Elektriksel aktivite atriyum boyunca yayılarak atriyoventriküler (AV) düğüme ulaşır. AV düğüm, his demeti ve dalları ile purkinje lifleri kalbe iletimi yayan sistemin parçalarıdır. Bu sistem sayesinde ventriküllerin kasılması atriyum kasılmasından 1/6 saniye sonra gerçekleşir. Bu durum ventriküllerin yeterli dolumunu sağlar. Ayrıca bu elektriksel dağılım sayesinde ventriküllerin tüm bölgeleri hemen hemen aynı zamanda kasılarak ventriküllerde yeterli basınç oluşumunu sağlar (3).

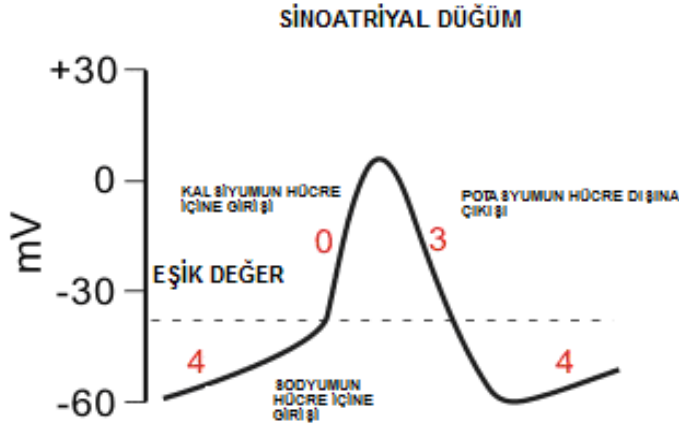
Sinüs düğümü yani SA nod elips şeklinde, özelleşmiş bir kas kitlesidir. Sağ atriyum sağ superior posterolateralinde, superior vena kavanın hemen alt tarafında ve önde yerleşimlidir.



  kil 1: Kalbin innervasyonu

SA nodda dinlenim potansiyeli -55 milivolttur. SA nodda bulunan sodyum (Na^+) kanallarından içeri giren Na^+ iyonları potansiyeli -40 volta kadar yükselterek kalsiyum-sodyum kanallarının aktivitesini sa lar. Hem kalsiyum (Ca^{+2}) hem de Na^+ 'un hızlı içeri girişi ile aksiyon potansiyeli oluşur. SA noddaki liflerin Na^+ 'u içeri sızdırmaları bu yapının kendi kendine uyarılma yeteneğini sa lar. Bu uyarılmayı takiben 100-150 milisaniye sonra Na^+ ve Ca^{+2} iyon kapıları kapanır. Potasyum (K^+) kanal kapıları açılarak hücre içindeki yüksek pozitif yükün dışarı  ıkı ı gerçekleşir. Bu olay lifte geçici bir süre a ır ı negatifli e neden olarak hiperpolarizasyona sebep olur. Bu olayı takiben K^+ kanalları kapanarak hücre içine Na^+ sızması ba layarak olay döngüsel olarak devam eder (18).

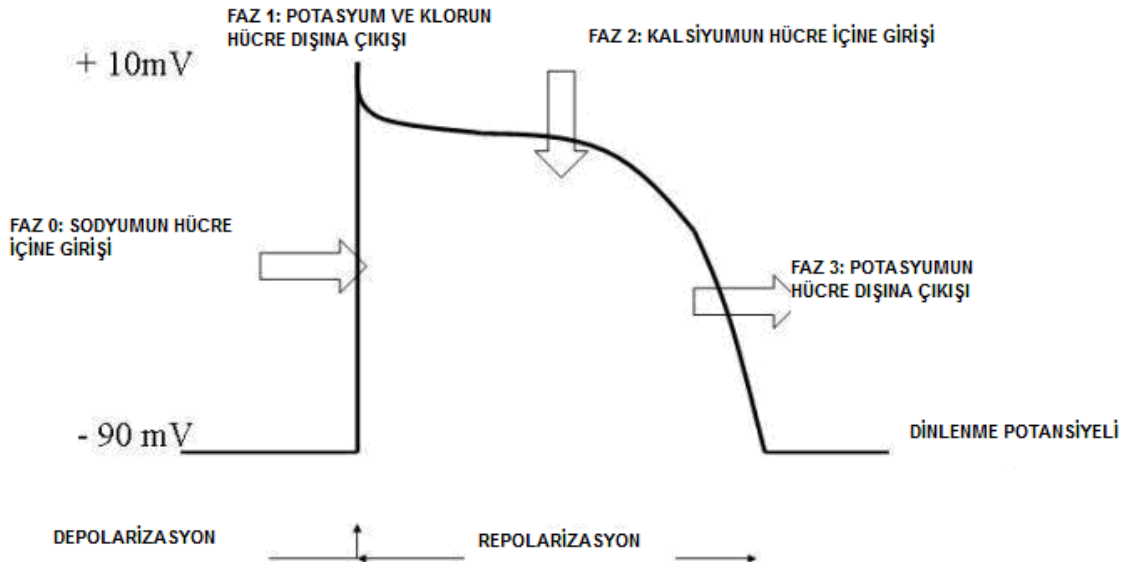
Kalp kasının ve d    m dokularının elektriksel yanıtları ve bu yanıtların temelinde iyon akışı vardır. Tek bir kalp kası hücresinin transmembran aksiyon potansiyeli; hızlı depolarizasyon, bir plato ve bir yavaş repolarizasyon ile karakterizedir. İlk depolarizasyon hızla açılan Na^+ kanallarından hücre içine Na^+ girişi nedeniyle. Daha yavaş açılan Ca^{+2} kanallarından hücre içine Ca^{+2} girişi plato evresini oluşturur. Repolarizasyon ise içeri doğru düzeltici akım ve gecikmiş düzeltici akım oluşturan iki ayrı tipte K^+ kanalları ile gerçekleşen K^+  ıkı ı nedeniyle (19).



Şekil 2: SA nodun elektriksel aktivitesi

Miyokardiyal lifler -90 milivolt dinlenme zar potansiyeline sahiptir. Miyokardiyal lifler zarlarla sarılı olarak birbirlerinden ayrılmışlardır. Fakat depolarizasyon gap kavşaklar sayesinde kas lifleri bir sinsisyummuş gibi hepsine aynı anda yayılır (19).

KALP KASININ UYARILMASI



Şekil 3: Kalp kasının uyarılması.

Kalbin intrinsek uyarı sistemi parasempatik ve sempatik liflerle kontrol edilir. Parasempatik lifler vagus ucundan asetilkolin salgılanmasını sağlayarak sinüs düğümünün hızını yavaşlatır. Diğer bir etki de AV düğüm ile atriyum kası arasında bulunan A-V kavşak liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak kalp uyarısının ventriküle geçişini yavaşlatır.

Sempatik lifler parasempatik etkinin tersi yönde etki gösterir. Sinüs düğümünün ateşleme hızını artırır. Kalbin bütün bölümlerinde uyarılabilirlik ve ileti hızını artırır. Hem ventrikül hem de atriyum kasının kasılabilirlik özelliğini artırır. Maksimum düzeyde uyarı kalbin atım hızını üç katına, kasılma kuvvetini iki katına çıkartır (18).

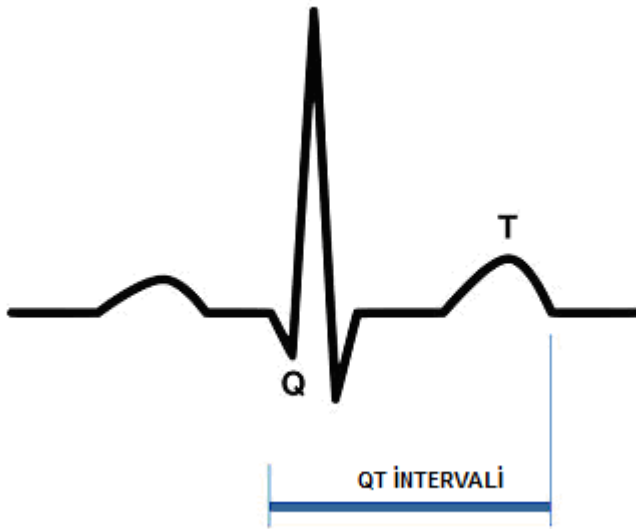
1.2. Elektrokardiyografi

Kalpdeki uyarı kalp boyunca ilerlerken çevre dokulara da yayılır. Bu akım cilde kadar ilerler. Kalbin anatomisine uygun yerleştirilen elektrotlar sayesinde bu akımların doğurduğu potansiyel kaydedilebilir. Bu işleme elektrokardiyografi (EKG) denir. Normal bir EKG P dalgası, onu takip eden QRS kompleksi ve T dalgasından oluşur. P dalgası atriyum depolarizasyonunu, QRS kompleksi ventriküler depolarizasyonu, T dalgası ise ventrikül repolarizasyonunu gösterir. Atriyumlar P dalgasının oluşumundan 0.15-0.20 saniye (sn) sonra repolarize olurlar. Bu durum EKG'de QRS dalgasının oluştuğu döneme denk gelir ve görüntülenemez (18).

Normal olarak, hangi derivasyon söz konusu olursa olsun P dalgasının genişliği 0.11 sn'den, genliği 2.5 mm'den küçüktür. PR aralığı; P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasındaki sürenin ölçülmesiyle elde edilir. Erişkinlerde, PR aralığı için normal değer 0.12-0.20 sn'dir. QRS kompleksi; ventriküllerin depolarizasyonunu yansıtır. Q dalgası P dalgasından sonraki ilk negatif dalgayı, R dalgası ilk pozitif dalgayı, S dalgası ise R'dan sonraki negatif dalgayı ifade eder. Q dalgasının süresi normal olarak 0.04 sn'nin altındadır ve toplam QRS süresinin % 25'ini aşmaz (III ve aVR dışında). Q dalgasının derinliği ise (III ve aVR dışında) 2 mm'nin altındadır. S dalgasının derinliği de derivasyonlara göre değişir (en derin S dalgalarına genellikle V1 ve V2'de rastlanır). Erişkinlerde normal olarak QRS kompleksinin süresi (Q dalgasının başlaması ile S dalgasının sonlanması arasındaki süre) 0.11 sn'yi

aşmaz. T dalgası; ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtır. Erişkinlerde normal T dalgasının süresi 0.10-0.25 sn'dir. Genliği ise göğüs derivasyonlarında 10 mm'nin, ekstremiteler derivasyonlarında 6 mm'nin altındadır.

QT aralığı; ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan sürenin ölçümüyle belirlenir. Normal QT aralığı yaş, cinsiyet ve KH ile değişkenlik gösterir (18).

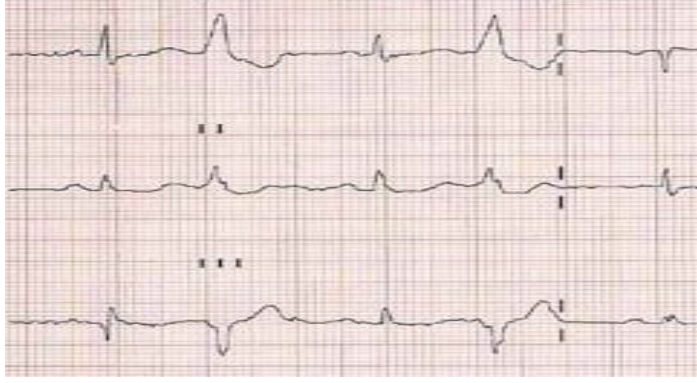


Şekil 4: QT İntervalinin ölçülmesi

1.3. QT İntervali

Q-T aralığı ventrikül kasılmasından (Q dalgası), ventrikül gevşemesinin (T dalgası) sonuna kadar olan periyottur. Yaklaşık olarak 0.35 sn sürer. Aynı zamanda bu periyot ventrikül kasının refrakter olduğu dönemdir (1,19).

QT intervalinin ölçümü oldukça zordur. Serum katekolamin seviyesi günlük aktivite ve gece farklılık gösterebilir (20). KH ve cinsiyete bağlı değişebilir. KH ile ters orantılıdır. Hız arttığında QT mesafesi kısalır, hız azaldığında QT mesafesi artar. Normalde kadınlarda erkeklere göre QT mesafesi daha uzundur. Kadınlarda ilaca bağlı QT uzaması ve aritmi olasılığı daha fazladır. Bu nedenle düzeltilmiş QT mesafesinin hesaplanması gerekmektedir. UQTS konjenital ya da akkiz olabilir, bunlar malign ventriküler aritmilere sebep olabileceğinden önemlidir (21,22).



Şekil 5: Uzun QT'nin aritmiye dönüşü.

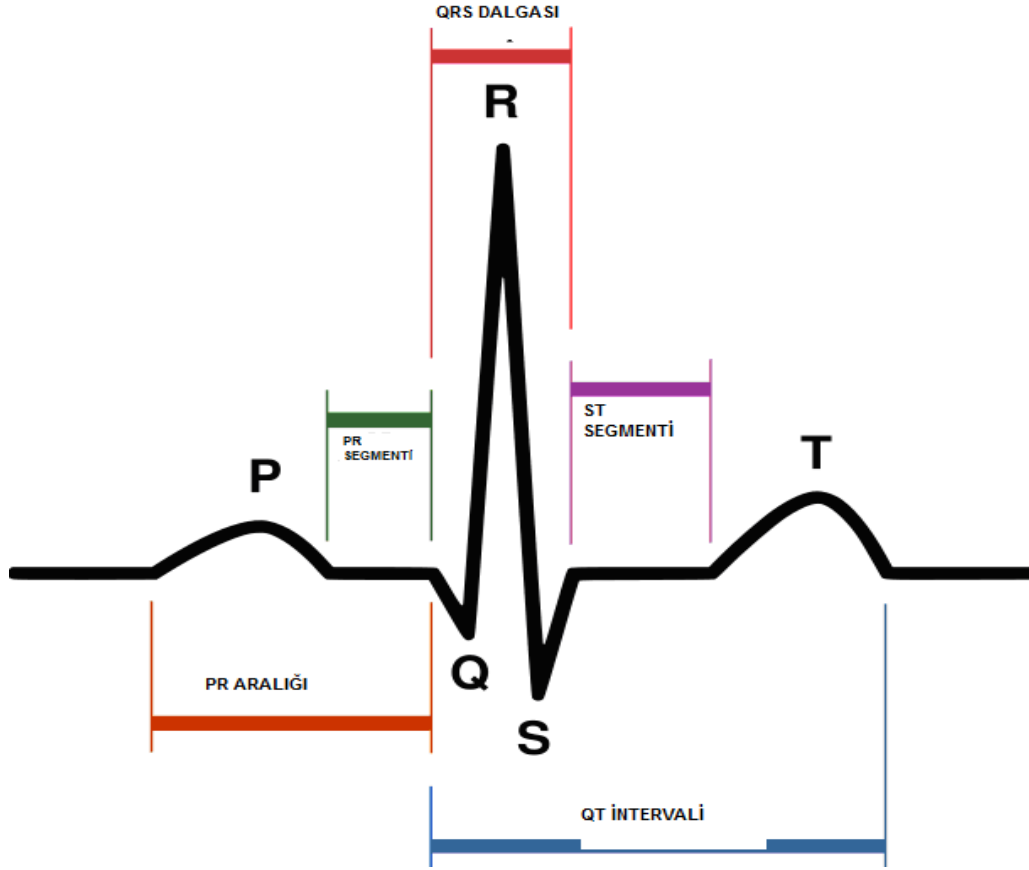
KH'ye göre QTc'yi belirlemeye yönelik birçok formül vardır. En sık olarak Bazett ve Fridericia formülleri kullanılır. Ayrıca bazı EKG cihazları otomatik ölçüm yapmaktadır (1,23,24).

Bazett Formülü

Düzeltilmiş QT (QTc) intervali = $QT/RR^{1/2}$

Fridericia formülü

Düzeltilmiş QT (QTc) intervali = $QT/RR^{1/3}$



Şekil 6: Normal elektrokardiyografi

QTc interval ölçümü bazı faktörlere bağlı zorlaşmaktadır. T dalgasının bitim noktasının belirlenmesi önemli bir sorundur. T dalga morfolojisinin bozuk ve amplitüdünün küçük olması, T dalgasını izleyen bir U dalgasının varlığı ya da T dalgasının U veya P dalgası ile iç içe girmiş gibi görünmesi durumu zorlaştırır. Farklı derivasyonlarda farklı ölçüm değerleri gibi durumlar olabilir. Bu gibi durumlarda QT mesafesi olduğundan daha uzun saptanabilmektedir (1,25).

QT intervali ölçümleri, QT değerinin en uzun bulunduğu derivasyondan yapılmalıdır. Tek komplekste ölçüm yapmak çoğunlukla yeterli olmadığından en az 3 komplekste QT değerinin ölçülmesi ve bunların ortalamasının alınması önerilir (20).

QT intervali 420 milisaniye ise normal, 420-440 milisaniye ise sınırda , 440 milisaniye üzerinde ise uzun QT olarak değerlendirilir. Fakat genetik olarak uzun QT sendromu tanısı almış hastaların %12'sinde QT mesafesi 420-440 milisaniye arasındadır (26,27).

1.4. Uzun QT Sendromları

UQTS 440 milisaniyeden uzun süren QT aralığı olarak tanımlanır. Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen öldürücü olabilir. İskemik kalp hastalığı olanlarda mortalite 2-5 kat artmıştır. Bu hastalarda ventriküler fibrilasyon riski artmıştır. UQTS ilgili 300'den fazla genetik mutasyon belirlenmiştir. UQTS'u idiopatik, iyatrojenik veya doğumsal (akkiz) olabilir (28,29).

1.4.1. Doğumsal UQTS

Kardio-oditori sendromu, 1953 yılında Jerwell ve Lange Nielsen tarafından tanımlanmıştır. 4 ile 15 yaş arası çocuklarda sık görülür. Bu sendrom otozomal resesif geçişlidir. Uzun QTc, sağırılık, senkop ve ani kardiyak ölümle karakterizedir (30).

Romano-Ward sendromu, otozomal dominant geçişli, insidansı 1/5000-10000 olan ek patolojilerin olmadığı sendromdur. Erkek kadın oranı 1/2'dir (30).

Timothy sendromu, el ve ayakta ağ şekilli deformite, hipoglisemi, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı, bilişsel bozukluk ve otizmin eşlik ettiği bir sendromdur (31).

Ailesel ventriküler taşikardi, otozomal dominant geçişli, egzersiz yapılırken QT intervalinin uzadığı hastalıktır. QT aralığındaki uzama hastadan hastaya hatta aynı hastada bile farklı derecelerde olabilir.

Andersen sendromu, QT uzamasının yanında periyodik paralizi, mikrognati, düşük kulak, klinodaktili olan klinik durumdur. Bu sendromda ventriküler aritmiler görülse de ani kardiyak ölüm görülmemiştir.

1.4.2. Edinsel UQTS

Doğumsal tipe göre daha sık görülür. Başlıca neden kardiyak ilaçlar olarak görülse de birçok ilaç sebep olmaktadır. Metabolik ve endokrin hastalıklar, elektrolit anomalileri gibi durumlar da neden olmaktadır. QT intervalini uzatan birçok neden vardır. Bunların arasında ilaçlar önemli yer alır.

Antiaritmik ilaçlar	Sınıf IA: Kinidin, disopiramid, prokainamid Sınıf III: Sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defotilid Sınıf IV: Bepridil
Antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, grepafloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukonazol, ketokonazol, klorokin, kinin, halofantrin
Antiviral	Foskarnet
Antineoplastik	Tamoksifen, arsenik trioksit
Antimigren	Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan
Antihipertansif	İsradipin, nikardipin
Antihistaminikler	Terfenadin, astemizol
Antidepresanlar	Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimoziid, imipramin, sertralin
Nöroleptikler	Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimoziid, tioridazin, sertindol, risperidon, ziprasidon, ketapin
Kolinerjikler	Sisaprid
Diğer ilaçlar	Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon
Proteaz inhibitörleri	Fluvoksamin, mibefradil
Kardiyak bozukluklar	Miyokard iskemisi, akut kardit, akut kor pulmonale, kardiyomiyopatiler, mitral valv prolapsusu, sinüs bradikardisi, AV blok, iskemik kalp hastalığı, romatizmal ateş
Isı ve elektrolit bozuklukları	Hipotermi, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi
Nörolojik bozukluklar	Kafa travması, SVO, nöroşirürjik işlemler, sempatik sinir sistemi uyarılması, radikal boyun diseksiyonu,

	intrakraniyal hemoraji
Endokrin ve metabolik bozukluklar	DM, feokromasitoma, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları, Organofosfat zehirlenmesi
Konjenital hastalıklar	Romano-Ward sendromu, Jervell ve Lange Nielson sendromu

(28,32).

Tablo 1: Edinsel UQTS'nun nedenleri

1.5. UQTS'nun Tedavisi

UQTS genç yaştaki ölümlerin önemli bir sebebidir. Tedavi görmeyen hastalarda mortalite %71'e kadar çıkabilmektedir. Bu sebeple UQTS'lu hastalar da preoperatif tedavi başlanmalıdır (33).

Temel tedavi öncelikle nedene yönelik olmalıdır. Öncelikle aritmi yapma ihtimali olan ilaçlar kesilmelidir, elektrolit imbalansı varsa düzeltilmelidir. UQTS'lu hastalarda 10 yıllık mortalite oranı %50'dir. Tedavide beta bloker (β bloker), kardiyak pacemaker, sol kardiyak sempatik denervasyon ve implante kardiyak defibrilatör (ICD) vardır. Tedavi gören hastaların 5 yıllık ölüm riski %3-5'e düşmektedir (34).

Asemptomatik hastalarda farklı tedavi seçenekleri vardır. Bazı otörlere göre 40 yaş üstü asemptomatik UQTS'lu hastalara profilaktik β bloker verilmelidir. Çünkü bu hastalarda ilk semptom ani kardiyak ölüm olabilir (34).

1.6. Anestezik İlaçların QT İntervaline Etkisi

Tipik olarak UQTS asemptomatiktir ve klinik bulgular 40 yaşından önce çocukluk ve adolesan dönemde görülür. İntraoperatif TdP şeklinde kendini gösterebilir ve bu yüzden preoperatif incelemede EKG dikkatli olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi öncesi bu hastalara elektrofizyolojik testler yapılmalı ve bozukluklar düzeltilmelidir. Geçici pacemaker, ICD, sol servikal gangliotomi tedavi prensipleri arasındadır. Tedavi edilmemiş UQTS'lu hastalar intraoperatif malign ventriküler aritmi riski taşırlar (35).

UQTS olan hastada temel tedavi preoperatif β bloker verilmesidir. Tedavi cerrahi yapılacak günü de kapsamalıdır (36).

Preoperatif serum elektrolitleri incelenmeli ve anormalikler tedavi edilerek cerrahi için normal sınırlar içinde olması sağlanmalıdır. İntraoperatif yönetimde aşırı sempatik uyarıdan kaçınılmalıdır. İndüksiyon esnasında bu hastalara EKG monitörizasyonu dikkatli yapılmalı ve sürekli gözden geçirilmelidir. Laringoskopi, entübasyon, ekstübasyon bu hastalarda; aritmi ve fibrilasyon riskini arttırdığından bu esnada kısa etkili β bloker, kısa etkili opioid ve vokal kordlara lokal anestezi yapılması uygundur. Sempatik aktivitenin baskılanması için bu hastalarda intraoperatif normokarbi, normoksemi, normoglisemi sağlanmalıdır. Hipotermi QT intervalini uzattığından bu hastalarda kor ısı monitorizasyonu yapılmalı ve normotermi sağlanmalıdır (36).

Kardiyak aritmi riski açısından, antiaritmik ilaçlar, transvenöz ya da eksternal pacemaker hazır bulundurulmalıdır. Postoperatif periyotta 24 saat boyunca EKG monitörizasyonu yapılması şarttır. Postoperatif dönemde yeterli analjezi sağlanmalı ve β bloker tedaviye devam edilmelidir.

Anesteziye kullanılan ilaçların QT intervaline olan etkileri invivo çalışmalarda değerlendirilmiştir. Anestezi indüksiyonunda birçok ilaç kullanıldığından kesin bir sonuca varılamamıştır. Volatil ajanların QT intervali üzerine olan etkileri çoğunlukla UQTS olan hastalarda araştırılmıştır. UQTS olan hastalarda güvenliği ispatlanmış inhaler anestezik yoktur. UQTS olan hastalarda β bloker kullanımı ile herhangi bir patolojiye rastlanmadan anestezi verilmiştir. Özellikle halotanın QT intervali uzun olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. İzofluran ve sevofluranın QT intervali üzerine olan etkisi konusunda yeterli araştırma yoktur. İnhalasyon anestezisinde kullanılan halotan, izofluran, desfluran ve sevofluranın QT intervalini uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (24).

Tiyopentalin QT intervalini uzattığı tespit edilmiştir (15). Propofolün QTc intervali üzerinde hiç etkisi yoktur. Propofol, subaraknoid kanaması olan olgularda QTc'yi kısaltır. Yapılan klinik çalışmalarda propofolün UQTS'lu hastalarda anestezi indüksiyonu ve idamesinde uygun bir seçim olduğu yönündedir (7,37).

Ketamin ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Sempatomimetik etkilerinden dolayı UQTS hastalarda uygun olmadığı düşünülmektedir. Ketaminin QT intervaline olan etkisi net olarak bilinmemektedir (24).

Midazolamin sağlıklı bireylerde QTc üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bu yüzden UQTS'li hastalarda anestezi indüksiyonu ve sedasyon amaçlı kullanımda güvenli bir tercihtir (7,20).

Methohexitalin QTc'yi uzattığı bildirilmiştir (10). Opioidlerin QT intervali üzerine etkilerini inceleyen çok fazla çalışma olmamasına rağmen etkisinin olmadığına inanılır (24).

Süksinilkolin UQTS olan hastalarda sık kullanılan bir kas gevşetici. İzole kas gevşetici kullanılarak çalışma yapılması olanaksızdır; bu nedenle etkileri net değerlendirilememiştir.

Vekuronyum otonomik etkilerinin olmaması nedeniyle UQTS olan hastalarda kullanılmaktadır. Pankuronyum kullanımını UQTS olan hastalarda ventriküler fibrilasyon açısından risklidir. Atrakuryum ve sisatrakuryum ile ilgili yeterli çalışma yoktur fakat güvenli olduklarına inanılır (9).

Atropin UQTS olan hastalarda TdP'i tetikleyebilir. Neostigmin kas gevşeticinin etkisini geriye çevirmek için izole kullanılmıştır, bu yüzden net etkisi değerlendirilememiştir (38).

1.7. UQTS'lu Hastada Anestezi Yönetim

Preoperatif	Terapotik β bloker kullanımı K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} değerlerinin normal olması QT intervalini uzatan ilaçlardan uzak durulmalı Genetik inceleme yapılmalı Anksiyolitik ilaç verilmeli Eğer semptomatik bulgular varsa pacemaker takılmalı
Perioperatif	Pace veya ICD varsa yeri ve fonksiyonu kontrol edilmeli EKG sıkı takip edilmeli İntraarteriyel monitörizasyon yapılmalı Santral venöz kateter takılarak CVP takibi yapılmalı (Pacemaker takılması ve β bloker ile tedavi yapılması amacıyla) İndüksiyon için propofol kullanılmalı Anestezi devamında TİVA (total iv anestezi) kullanılabilir (propofol) Halotandan uzak durulmalı Vekuronyum kas gevşetici olarak kullanılabilir Mümkünse reverse (neostigmin-atropin) yapılmamalı Sempatik stimulustan uzak durulmalı Laringoskopide lokal anestezi ve esmolol kullanılmalı Rejyonal anestezi öncelikli tercih olmalı Ekstübasyon esnasında esmolol kullanılmalı Kan O_2 , CO_2 , glukozu ve vücut ısısı normal olmalı
Postoperatif	K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} değerleri normal olmalı EKG monitörizasyonu 24 saat yapılmalı Sessiz sakin bir odada derlenme sağlanmalı Terapotik β bloker kullanılmalı Yoğun bakımda takip yapılmalı İyi analjezi sağlanmalı
Torsades de pointes tedavi	Kardiyoversiyon Mg^{+2} 30 mg/kg iv bolus 2-3 dakika içinde yapılmalı Devamında 2-4 mg/kg/saat infüzyon yapılmalı Eğer baskılanmadıysa bolus doz tekrarlanmalı Transvenöz pace takılmalı

(39).

Tablo 2: UQTS'lu hastada anestezi yönetimi

1.8. Koroner Arter Hastalığı ve Anestezi

KAH birçok komplikasyona yol açmasından dolayı önemli bir hastalıktır (40). KAH anestezi pratiğinde sık karşılaşılan hastalıklardan biridir ve mortalite ve morbidite açısından riskli gruptadır (10).

Amerikada ameliyata alınan her 100 hastanın 40'ında KAH olduğu veya KAH riski taşıdığı tahmin edilmektedir. Kardiyak ve pulmoner hastalığı olan ve anamnezlerinde bu yönde bilgi veren hastalar preoperatif vizitte dikkatlice değerlendirilmelidir. Preoperatif değerlendirmede EKG en önemli yeri almaktadır. Miyokardiyal iskemi, geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyak büyüme, anormal kalp ritmi ve ileti bozuklukları, elektrolit bozuklukları çekilen EKG ile anlaşılabilir (41).

Birçok etken KAH olanların riskini arttırmaktadır, bunlar arasında cerrahi uyarı, anestezi ajanları, endotrakeal entübasyon, kan kaybı, ısı değişiklikleri, pozitif basınçlı ventilasyon sayılabilir. Anestezi ajanları kardiyak depresan ve vazodilatasyon etkisiyle koroner beslenmeyi bozarlar. KAH'ı olanlarda ilk hedef preoperatif anksiyete, korku ve ağrının giderilmesidir. Premedikasyon olarak benzodiyazepin tek başına veya bir opioid ile kullanılabilir.

Anestezi indüksiyonu hemodinamiyi minimal etkileyecek, fakat yeterli bilinç kaybı oluşturacak düzeyde verilmelidir. Ayrıca endotrakeal entübasyona yanıtı baskılayacak düzeyde olmalıdır. Ayrıca indüksiyon ajanı yavaş infüzyon şeklinde zamana yayılarak verilmelidir. Anestezi indüksiyonu önce bilinç kaybı sonra kan basıncının düşmesi ile etki gösterir. Devamında kas gevşetici yapılarak kontrollü ventilasyona geçilir. Yeterli anestezi derinliğine ulaşılmamasının ardından entübasyon yapılır. Bu aşamaların hepsinde KH, kan basıncı, EKG sürekli kontrol edilmelidir.

Anestezi indüksiyonunda kullanılacak ajan olarak birçok farklı alternatif vardır. Propofol, barbitürat, etomidat, benzodiyazepin, opioid gibi ilaçlar tek başına ya da ketamin ile kombine edilerek kullanılabilir. Benzodiyazepin ya da propofol ile ketamin kombinasyonu, ketaminin semptomimetik etkilerinden ve hemodinamik stabilite sağlamasından dolayı avantajlıdır. Ventrikül fonksiyonu kötü olan hastalarda midazolam ketamin kombinasyonu yararlıdır. Bu teknik

stabil hemodinami, amnezi ve iyi bir analjezi sağlar. İdamede volatil anestezi ve bir opioid kullanımı ideal seçenektir. İntraoperatif yönetimde iskemi önlemek için kan basıncı, saturasyon, hematokrit, hemoglobin kontrol edilip düzeltilmelidir (10).

1.9. Ketamin

Fensiklidinler içinde en düşük halusinojen etkiye sahip olan ketamin 1962 yılında Stewens ve Mc Carty tarafından bulunmuştur. İlk kez insanlarda 1965'te Corssen ve Domino tarafından kullanılmıştır. 1970'de klinik kullanımı için ruhsat verilmiştir (42).

Fensiklidinlerden ketamin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile, klinik etkileri bakımından, diğer iv anesteziplerden oldukça farklıdır. Solunum ve kardiyovasküler sistemi deprese etmez. Analjezik etkiye sahiptir. Ketaminin semptomimetik etkisinden dolayı hipovolemik veya kardiyovasküler instabilitesi olan olgularda kullanımı uygundur. Ketaminin propofolle kombinasyonu ile kardiyovasküler stabilite daha iyi sağlanabilir. Ketamin S (+) ve R (-) olmak üzere iki stereoizomerden oluşur. S (+) daha potent ve daha az yan etkiye sahip olan formudur. Ketamin 238 kd molekül ağırlığındadır ve kısmen suda çözünen, asitiyanizasyon sabiti 7,5 olan kristal tozu formundadır (15,16).

Ketaminin anestezi pratiğinde önemli bir yeri vardır. Semptomimetik etki ve bronkodilatasyon yapıcı etkisi nedeniyle anestezi indüksiyonunda kullanılır. Premedikasyonda, sedasyonda ve anestezi idamesinde kullanılabilir. Kan kaybı olan, hipotansif, septik şoktaki ve bronşial spazmı olan hastalarda ideal seçimdir (43).

1.9.1 Etki Mekanizması

Ketamin doza bağlı olarak bilinç kaybı ve analjezi sağlar. Oluşan bu anestezi durum disosiyatif amnezi olarak adlandırılır. Ketamin yapılan hastanın gözleri açıktır ve birçok refleksi korunur. Hastada derin bir analjezi görülür. Ketamin amnestik bir ajandır. Pupiller dilatasyon orta derecede görülür. Nistagmus izlenebilir. Oral sekresyonlarda artış sıklıkla izlenir. Kas tonusunda

artış, amaçsız koordine kas hareketleri mevcuttur. Postoperatif analjezi ihtiyacını önemli derecede azaltır (43).

Ketamin santral sinir sisteminde (SSS), spinal korddaki polisinyaptik reflekslerin ve beyinin bazı bölgelerinde eksite edici nörotransmitter etkinin bloke edilmesi gibi çeşitli etkilere sahiptir. Diğer intravenöz anesteziiklerden farklı olarak ketamin, retiküler aktive edici sistemden gelen uyarıları serebral kortekse ileten talamus ile duyu hissinin algılandığı limbik korteksin bağlantısını engeller. Sonuç olarak bazı nöronlar inhibe olurken bazıları eksite duruma geçer. Klinik olarak oluşan bu tabloya “dissosiyatif anestezi” denir. Hasta bilinçli gibi görünmekle beraber duysal uyarılara cevap veremez. Doza bağlı olarak retrograd amnezi ve analjezi hali vardır. Kas tonusunda artış, gözlerde nistagmus, kornea, öksürme ve yutkunma reflekslerinin korunması ketamin anesteziisinin özellikleridir.

Asidik bir aminoasit olan (S)-glutamik asit SSS’nin temel eksitatör maddesi olup, N-metil D-aspartat (NMDA), kuiskulat ve kainat gibi özel reseptörlere bağlanarak etki eder. Ketaminin anesteziik ve analjezik etkileri birincil olarak NMDA reseptörlerini nonkompetitif yolla inhibe etmesine bağlanmaktadır.

Ketamin opioid reseptörlerine de bağlanır, özellikle mü reseptörlerine afiniteleri vardır, ancak bu bağlanma NMDA reseptör afinitesinin onda biri kadardır. Ketaminin analjezik etkisinden norepinefrin ve serotonin reseptör inhibisyonu da sorumlu tutulmuştur (42).

1.9.2. Metabolizma

Birçok ilaçta olduğu gibi ketamin de karaciğerde mikrozomal enzimler yoluyla N-dimetilasyona uğrar. Ketamin norketamine, norketamin ise hidroksinorketamine dönüşerek renal yolla atılır. Bu metabolitler suda çözünür (42).

1.9.3. Solunum Sistemine Etkileri

Santral respiratuar dürtü üzerine minimal etki gösterir. Ketamin indüksiyonunu takiben solunum sayısında bir azalma olur. Fakat yüksek dozlar apneye sebep olabilir. Ketamin bronkodilatatör etkiye sahiptir. Bronkospazmda pulmoner kompliyansı artırıcı etkiye sahiptir. Bu etki bronş düz kasında karbakol ve histamini antagonize etmesi ile olur. Solunum sistemiyle ilgili potansiyel problem sekresyon artışıdır. Sekresyonlardaki artış laringospazm gelişmesinde risk faktörüdür (43).

1.9.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Kardiyovasküler etkileri stimülan yöndedir. KH'yi artırır ve kan basıncını yükseltir. Bu etkiyi nükleus solitariusta NMDA reseptörlerine etki ile baroreflaks inhibisyonu yaparak ve sempatorenal norepinefrin salınımını artırarak sağlar. Hemodinamik değişiklikler doz bağımlı değildir. Kardiyak etkiler sağlıklı bir kişidekiyle kazanılmış veya konjenital kalp hastalığı olanda aynıdır. Ketaminin kardiyak yan etkilerini önlemede midazolam kullanılabilir. Ketamin kardiyak tamponad, konstrüktif perikardit, sağdan sola şanti olan hastalarda güvenli indüksiyona olanak sağlar (43).

1.10. Propofol

İlk olarak 1970'de fenol deriveleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Kay ve Rolly tarafından 1977'de klinik olarak çalışılmıştır (43).

Propofol sık kullanılan iv anestezik ajandır. Farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinden dolayı günlük anestezide faydalı bir ilaçtır. Bu ajan antiemetik, antikonvülzan ve antipuritik bir ajandır. Birçok cerrahide anestezi uygulaması ve indüksiyonda kullanılır (44,45).

1.10.1. Metabolizma

Karaciğerde glukuronid ve sülfata dönüştürülerek renal yolla atılır. Değişmeden %1'i idrarla %2'si feçesle itrah edilir. Metabolik ürünleri aktif

değildir. Karaciğer nakillerinin anhepatik döneminde akciğerler tarafından metabolize edildiği tespit edilmiştir (43).

Propofolün 2-8 dakikalık yarı ömrü vardır. Propofolün etkisi birçok etkene bağlı değişebilir. Bunlar yaş, cinsiyet, kilo, kullanılan ek ilaçlar, ek hastalıklar gibidir. KABG cerrahisi sırasında, diğer hasta popülasyonuna göre etkileri farklıdır. Cerrahi sırasında kalp akciğer makinasına geçildiğinde santral kompartmandaki hacim artışına bağlı yeterli plazma konsantrasyonu için infüzyon arttırılmalıdır. Üç yaş altı çocuklarda santral volümün geniş olması ve klirensin hızlı olmasından dolayı propofol ihtiyacı daha fazladır. Propofol hipnotik etkisini GABA A reseptörüne bağlanarak gösterir. Hipokampus ve prefrontal korteksten asetilkolin salınımını engelleyerek sedatif etki gösterir. Ayrıca NMDA reseptörlerini inhibe ederek santral etkilerini arttırır. Ek olarak spinal kord üzerinde glisin ve GABA A reseptörlerine de etkilidir (43).

1.10.2. Solunum Sistemine Etkileri

Propofol indüksiyon dozunu takiben apne gelişir. Apne süresi ve sıklığı doza, uygulama hızına, hastaya yapılan ek ilaçlara bağlı değişir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda bronkodilatör etkisi vardır (43).

1.10.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

En belirgin etkisi arteriyel kan basıncında azalmadır. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak kan basıncını % 25-40 azaltır. Hipotansiyon yeterli sıvı replasmanı ve yavaş uygulama ile önlenabilir. Propofol kalp kapak hastalığı olanlarda hem ön yük hem de ard yükte basınç azalması yapar. Propofol negatif inotropik etki gösterir. Ayrıca sempatik uyarıyı etkileyerek kalp debisinde azalmaya ve vazodilatasyona sebep olur. Koroner baypas sonrası sedasyonda propofol midazolam ile karşılaştırıldığında, iskemik olayların sıklık ve şiddeti açısından fark bulunmamıştır. Propofolle yapılan anestezi idamesinde KH değişkendir. Propofol infüzyonunda miyokard oksijen tüketimi azalır ve miyokard kanlanması azalır. Propofolün kardiyak cerrahide kullanımı yaygındır. Kardiyak cerrahide amnezi, analjezi ve hemodinamik stabilite sağlar (45).

Kardiyak cerrahide anestezi indüksiyonunu takiben propofol infüzyonu ile inhalasyon ajanı veya opioid ya da her ikisinin kullanımı faydalıdır. Diğer taraftan propofolün major kullanımı ağırlı işlemler (kardiyoversiyon, sternal yara debridmanı, santral venöz kateter takılması, transözofageal ekokardiyografi) sırasında sedasyondur (45).

Propofolün kardiyak cerrahide opioid bir ajanla iv replasman eşliğinde kullanımının faydalı olduğunu gösteren çok sayıda yayın vardır (46). Propofolün kardiyak etkilerinin doz bağımlı olduğu tespit edilmiştir (47).

Propofolün hastada elektrofizyolojik değişikliklere neden olduğu görülmüştür. İndüksiyon ve total intravenöz anestezi sırasında propofolün QT mesafesini kısalttığı görülmüştür (48).

KABG cerrahisinde propofol infüzyonunun oksijen tüketimini ve serebral metabolik hızı azaltması önemlidir. Kardiyak cerrahi sırasında vasküler greft vazoregülasyonunda etkisi önemlidir. Postoperatif erken greft yetmezliğinde, vazospazm ve spontan kontraksiyon oluşmasının önlenmesinde önemli bir ajandır.

Propofolün hipotansif etkisi birçok mekanizmayla ilişkilendirilmiştir. Arteriyel dilatasyon, venöz dilatasyon, miyokardiyal kontraktilitede azalma, sempatik sistemin inhibisyonu gibi durumları içerir (49).

1.11. Ketamin-Propofol Kombinasyonu

Ketamin ve propofolün aynı enjektörde birleştirilmesiyle oluşan karışım ketamin propofol kombinasyonu olarak adlandırılır. Acil serviste, operasyon odalarında, etkili olarak kullanılır (50).

Ketamin propofol kombinasyonu; 20 mL enjektör içinde 1/1 oranında 10 mg/mL ketamin 10 mg/mL propofol olacak şekilde hazırlanır. Polypropylene enjektörde kimyasal ve fiziksel yapı olarak geçimlidir ve oda ısısında, ışıklı ortamda saklanabilir. Ketamin ve propofolün 23°C'de bir saat boyunca aynı enjektörde partikül oluşturmadıkları ve fiziksel olarak birlikte kullanılmaya uygun oldukları bulunmuştur.

Anestezik ilaçlar yan etkilerinin azaltılması ve etkilerinin artırılması amacıyla kombine edilirler. Bu kombinasyon ile her iki ilacın hipnotik ve anestezik etki için gereken dozlarını ve yan etki görülme olasılığını azaltır.

Ketaminin kusma ve fiziksel etkileri, propofolün antiemetik ve sedatif etkileri ile engellenir. Bununla birlikte ketamin propofol kombinasyonu hemodinamik stabilite sağlar ve havayolu ve solunum sistemini koruyucudur (50). Ketamin propofol kombinasyonu kullanımı ile hem propofolün anestezi için olan ilaç miktarı azalmakta hem de yan etkilerini azaltmaktadır. Böylece her iki ilacın gereken dozları azaltılarak yan etki görülme ihtimali azalmış olmaktadır (51).

Bu kombinasyon uzun yıllardır anesteziye başarılı bir şekilde kullanılmaktadır, fakat bu yöntem son zamanlarda diğer birimlerde de uygulanmaya başlanmıştır. Heceforth (48), pediatrik hastalarda ketamin propofol kombinasyonu kullanımını incelemiş ve çalışmalarında kardiyak kateterizasyonda, işitme testinde, manyetik rezonans görüntüleme, gastrointestinal endoskopide kullanımın yaygınlaştığını görmüşler. Ayrıca KABG cerrahisinde, yanık hastalarında, girişimsel radyolojide, onkoloji hastalarında kullanımı yaygınlaşmıştır (50).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Olguların Oluşturulması ve Gruplama

Bu alışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulunun ve olguların yazılı onayı alındıktan sonra elektif KABG girişimi planlanan ASA III, 78 olguda gerçekleştirildi.

Anormal serum elektrolit değeri bulunan, QTc süresi >440 milisaniyeden büyük olan, QTc interval süresini etkilediği bilinen ilaç (trisiklik antidepresan) alan, kalp kapak hastalığı bulunan, ciddi atriyoventriküler bloğu bulunan, sinüs ritminden başka ritim bozukluğu olan, obez, anstabil anjina pectoris, kalıcı pil takılı olan olgular, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların preoperatif vizitte yaşı, boyu, kilosu, kullandığı ilaçları, kardiyak fonksiyonları ile ilgili testler değerlendirilerek kaydedildi.

Yazılı onam alınan hastalar operasyon odasına alındığında 5 derivasyonlu EKG, tansiyon, pulsoksimetre ile monitorizasyon yapıldı. 16 gauge intraket ile venöz damar yolu açılarak hastalara iv fentanil 50-100 mcg, iv midazolam 1-2 mg yapılarak premedikasyon uygulandı. Yüz maskesi ile 10 lt/dk. oksijen verildi. 20 gauge intraket ile lokal anestezi altında radyal arter kanölasyonu yapıldı. Bazal KH, arteriyel kan basıncı ve 12 derivasyonlu EKG kaydedildi.

Hastalar propofol (Grup P, n=32) ve ketamin-propofol (Grup KP n=31) olarak iki gruba ayrıldı. Grup P'de propofol 20 mL'lik enjektörde 10 mg/mL Grup KP'de ise ketamin ve propofol kombinasyonu (konsantrasyonları 10 mg/mL

ketamin, 10 mg/mL propofol) hazırlandı. Her iki gruba da ilaçlar iv 2 mg/kg yapıldı. Ardından 3-5 mcg/kg iv fentanil ve 0,1 mg/kg iv vekuronyum bromür yapıldı. Hastanın akciğerleri, hastanın tam kas gevşemesi sağlanana kadar %100 O₂’le maskelenerek manuel olarak havalandırıldı.

EKG kayıtları anestezi indüksiyonundan önce (Bazal,T0), propofol veya ketamin-propofol injeksiyon başlangıcından 2 dk sonra (T1), entübasyondan önce (T2), entübasyondan 30 sn (T3), 1 dk (T4) ve 5 dk sonra (T5) olarak kaydedildi.

Bu süre içinde yapılan ek ilaçlar ve oluşabilecek komplikasyonlar kayıt altına alındı.

Araştırmaya alınan hastalarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için, zor entübasyon gereçleri, atropin, adrenalin, efedrin, nitrogliserin, defibrilatör, eksternal pacemaker, internal pacemaker, ventilatör hazır bulunduruldu.

Zor entübasyon, allerjik reaksiyonlar, zor havalandırma, göğüs duvarı rijiditesi, aritmi, EKG’si değerlendirilemeyen veya EKG çekimi sırasında cihazda arıza meydana gelen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bradikardi beraberinde hipotansiyon olmadığı sürece tedavi edilmedi.

QT intervali QRS dalgasının başlangıcından T dalgasının sonlandığı yere kadar ölçüldü. Tp intervali de T dalgasının pik yaptığı yerden sonlandığı mesafe olarak değerlendirildi. T dalgasının sonu T dalgasının maksimum indiği yerin bazal çizgiyle kesiştiği nokta olarak alındı. Eğer U dalgası mevcutsa T ve U dalgaları arasındaki eğimin ucu T dalgasının sonu olarak kaydedildi.

QT ve Tp intervalleri her derivasyonda dört P-QRS-T döngüsünde ölçüldü ve ortalamaları alındı. QTc intervali Fridericia formülüyle hesaplandı. Fridericia $QTc = QT/RR^{1/3}$

İstatiksel analizler SPSS for Windows version 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ Standard sapma (ort $\pm$ SS) veya olgu sayısı (n) olarak değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, ikili grup ortalamaları karşılaştırılmasında independent Samples t testi uygulandı. KH, kan basıncı, ve QT interval ölçümleri Bonferroni düzeltmesi ile varyans tekrarlayan ölçümler analizi kullanılarak analiz edildi. P<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

2.2. Hasta takip formu

GRUBU:		TARİH: / /		
ADI:				
SOYADI:				
YAŞI:				
BOY/KİLO				
E.F:				
KULLANDIĞI İLAÇLAR				
BAYPAS YAPILACAK DAMAR SAYISI				
	TA	NB	SAT.	QT MESAFESİ
GİRİŞ				
İNDÜKSİYON 2.DAK.				
ENTÜBASYON ÖNCESİ				
ENTÜBASYON SONRASI 30. SN				
ENTÜBASYON SONRASI 1. DAK.				
ENTÜBASYON SONRASI 5. DAK.				
OLUŞAN KOMPLİKASYONLAR				
YAPILAN EK İLAÇLAR				

Tablo 3: Hasta takip formu

3. BULGULAR

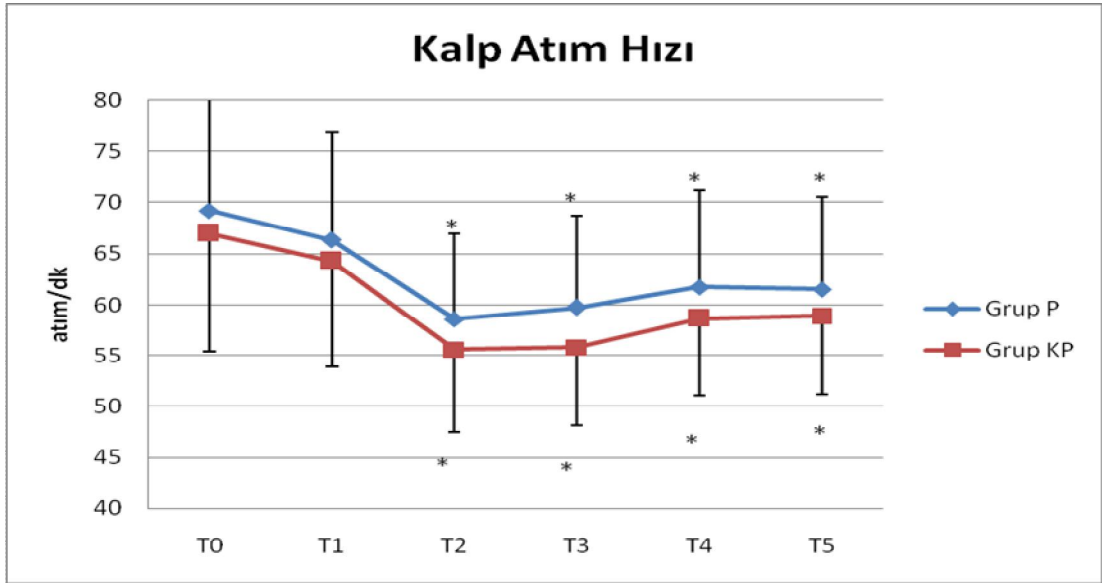
Çalışmaya 78 hasta alındı. Olguların 6'sı çalışma sırasında EKG kağıdı bittiği için, 5'i makineye bağlı nedenler yüzünden, 4'ü de entübasyon süresi uzadığı için çalışmadan çıkarıldı. 63 hasta değerlendirmeye alındı.

Olgular yaş, kilo, boy, cinsiyet yönünden benzerdi. Gruplar arası değerlendirmede KH, SAB, DAB, OAB, QTc intervali ve Tp intervali değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmede her iki grubun, SAB, DAB, OAB değerleri giriş değerine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). KH ise; T2 döneminden itibaren anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede Grup P'de QTc intervali indüksiyon sonrası anlamlı olarak azalmışken ($p<0.05$), Grup KP'de değişmemişti ($p>0.05$). Her iki grupta entübasyon sonrası tüm dönemlerde QTc intervali anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). Tp intervali yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p>0.05$).

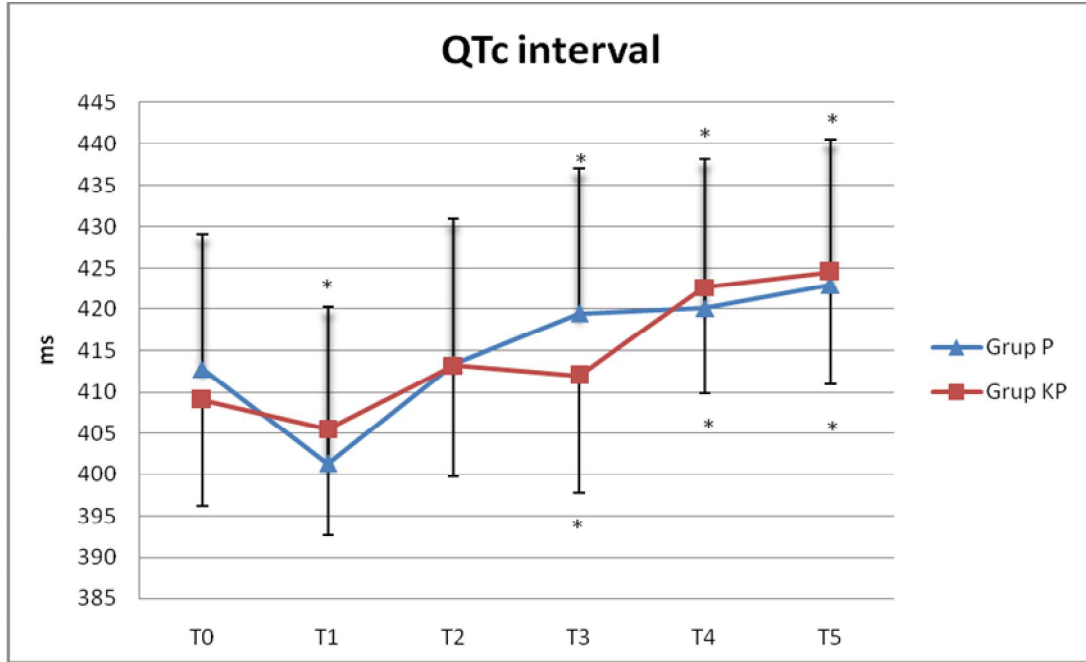
Grafik 1: Olguların KH Değerleri



*P<0.05 giriş değerine göre

T0: Bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T1: propofol veya ketamin-propofol injeksiyon başlangıcından 2 dk sonra, T2: entübasyondan önce, T3: entübasyondan 30 sn sonra, T4: entübasyondan 1 dk sonra, T5: entübasyondan 5 dk sonra.

Grafik 2: Olguların QTc İnterval Değerleri



*P<0.05 giriş değerine göre

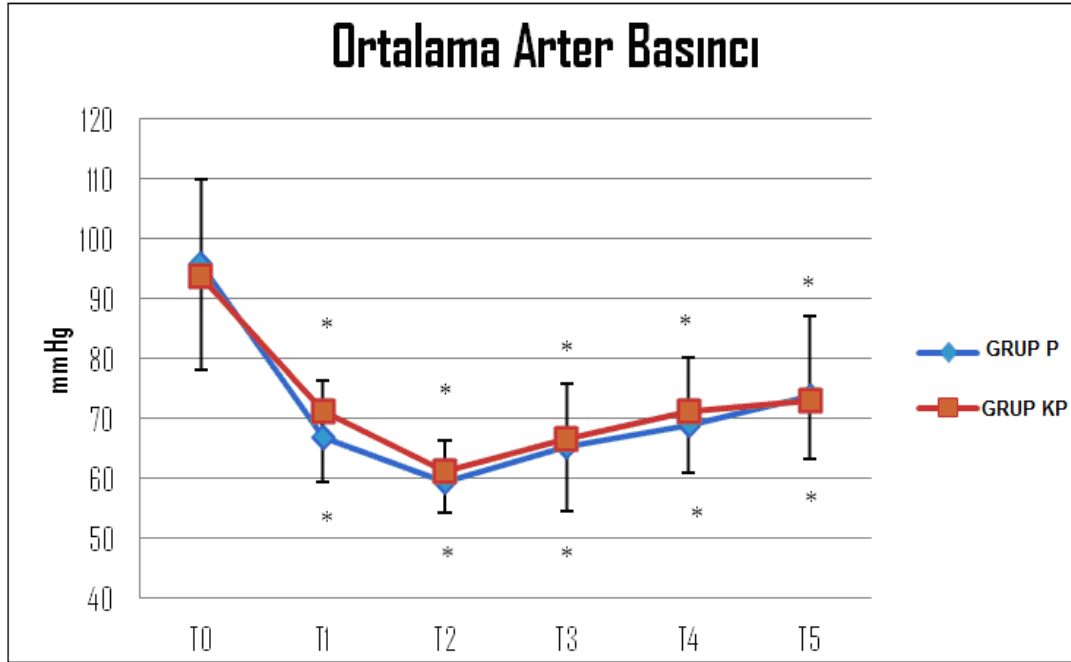
T0: Bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T1: propofol veya ketamin-propofol injeksiyon başlangıcından 2 dk sonra, T2: entübasyondan önce, T3: entübasyondan 30 sn sonra, T4: entübasyondan 1 dk sonra, T5: entübasyondan 5 dk sonra.

Tablo 4: Tp İntervali Veri Değerleri

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
GrupP	87,97±15,34	86,88±15,33	88,13±15,9	89,13±14,89	88,13±14,91	88,44±14,94
GrupKP	85,32±14,37	84,52±14,22	85,81±14,32	86,29±14,32	86,94±14,81	87,09±14,71

T0: Bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T1: propofol veya ketamin-propofol injeksiyon başlangıcından 2 dk sonra, T2: entübasyondan önce, T3: entübasyondan 30 sn sonra, T4: entübasyondan 1 dk sonra, T5: entübasyondan 5 dk sonra.

Grafik 3: Olguların OAB Değerleri



*P<0.05 giriş değerine göre

T0: Bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T1: propofol veya ketamin-propofol injeksiyon başlangıcından 2 dk sonra, T2: entübasyondan önce, T3: entübasyondan 30 sn sonra, T4: entübasyondan 1 dk sonra, T5: entübasyondan 5 dk sonra.

Tablo 5: Demografik Veriler

	Grup P (n=32)	Grup KP (n=31)
Yaş	60,34±9,59	60,9±10,38
Cinsiyet; Erkek:Kadın	26:6	26:5
Kilo	75,47±9,79	72,48±13,14
Boy	162,16±7,28	161,55±8,82

4. TARTIşMA

Çalışmamızda KAH'a sahip KABG operasyonu yapılacak hastaların anestezi indüksiyonunda ketaminin propofolle kombinasyonunun QTc, Tp intervali ve hemodinamik özellikleri yönünden propofolle benzer bulunmuştur.

Propofol, indüksiyon sonrasında QTc intervalini kısaltmıştır. Bu belki olguların EKG ölçümünde kullanılan derivasyonlara ve farklı formüllere, uzun QTc intervalli hasta varlığına ve propofolün verilme şekline bağlanabilir. Tp intervali ise diğerk çalışmalara benzer olarak değışmemiştir (53,54).

Deneysel çalışmalarda ketaminin iskemik miyokardda ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyonu geliştirdiğı ve QTc intervalini uzattığı rapor edilmiş olmakla birlikte, insanlarda son zamanlarda birkaç olgu bildirilmiştir (55-57). Bunlardan birincisi KAH'ı olmayan genç bir olguda invaziv elektrofizyolojik test sırasında ketaminin izoproterenole dirençli aritmi indüksiyonunu potansiyel olarak arttırmada olası bir rolü ifade edilmektedir (58). İkincisi de ketamin sedasyonu sırasında bir çocukta geniş kompleks ritim bozukluğu görölmüştür (59). Ketamin; fensiklidin derivasyonu bir ajan olup norepinefrin salınımı yoluyla sempatomimetik etkinliğini gösterir. Plazma katekolamin konsantrasyonunun artması ise QTc ve Tp intervalinde uzamaya neden olabilir.

Ketaminin hipovolemik veya kardiyovasküler stabilitesi bozulmuş olgularda sempatomimetik özelliğı nedeniyle kullanımı önerilirken, bu etki KAH'da zararlı olabilir (60). İskemik kalp hastalığı olan olgularda tek ajan olarak 0.5 mg/kg ketaminin bile kalbin ekokardiyografi ile birlikte doku doppler ile

incelenmesinde hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunu bozduğu gösterilmiştir (61). Koroner arterlerinde sınırlı kan akımına sahip bu olgularda oksijen tüketiminin daha da artması miyokardiyal zedelenmeye neden olabilir. Bu nedenle teorik olarak hem UQTS'li hem de KAH'ı bulunan olgularda ketaminin tek ajan olarak kullanımı tavsiye edilmemektedir (39). Çalışmamızda bu nedenle ketamini tek anestezi olarak kullanmadık.

İskemik kalp hastalığı olan veya kalp fonksiyonları çok şiddetli bozulmuş olgularda ketaminin tek ajan olarak kullanımına bağlı semptomimetik etkilerini önlemek için bir sedatif ya da analjezikle kombinasyonu önerilebilir. KAH'ı bulunan olgularda 4 mg/kg rasemik ketamin ve 2 mg/kg S-ketaminin midazolamla kombinasyonunun entübasyon sırasında yüksek insidanda sinüs ve ventriküler taşikardi gibi EKG değişiklikleri yapması üzerine çalışma sonlandırılmıştır (62). Hipnoz ve anestezi olarak belirlenen hedefler için ketamin ve propofol kombinasyonunun sedatif etkileri iv bolus olarak indüksiyonda aditif olarak bulunmuştur (16). KAH'da ketamin ve propofolün arteriyel basınç ve KH üzerindeki zıt etkileri yerleşmiş bir kardiyak stabilite sağladığından ayrı ayrı kullanımından ziyade bir arada kullanımları üstün olabilir. Ayrıca bu kombinasyonun uygulandığı KABG cerrahisi yapılan olguların postoperatif holter ile EKG monitörizasyonunda ventriküler taşikardinin anlamlı olarak daha az olduğu belirtilmiştir (63). Propofolün ketaminle uyumluluğu kimyasal olarak test edilmiştir (64). Biz de ketamin-propofol kombinasyonunu propofolle karşılaştırdık.

Biz 2 mg/kg propofol 2 mg/kg ketaminin kombinasyonu kullandık. Spinal cerrahi uygulanacak olgularda bu dozda trakeal entübasyon yapılmıştır (65). KABG cerrahisinde de anestezi indüksiyonundan entübasyon sonrası döneme kadar bu dozlardaki kombinasyonunun iyi bir hemodinami sağladığı belirtilmiştir (66).

Çalışmamızda ketamin-propofol kombinasyonunun indüksiyon sonrası QTc intervalini değiştirmemiş olması ketaminin semptomimetik etkisinin propofolün sempatolitik etkisiyle kompanse edilmesine bağlı olabilir. Trakeal entübasyondan sonra ise QTc intervali, her iki grupta giriş değerine göre uzamıştır. Ay ve ark. (67) tiyamilal ile indüksiyon yapılan KAH'a sahip olguların olmayanlara göre entübasyon sırasında QTc dispersiyonu arttığını belirtmiştir (67). Aynı hasta grubunda farklı bir indüksiyon ajanıyla yapılan diğer bir

çalışmada da entübasyon QTc intervalini uzatmıştır (68). Entübasyona bağlı QTc uzamasında semptomimetik etkinin yanı sıra anestezi indüksiyonunda çoklu ilaç kullanımının da katkısı olabilir. Bu belki çalışmamızı sınırlandırabilir. Ancak ön çalışmamızda, ketamin-propofol kombinasyonunu bir analjezik eklemeden kullandığımızda KH ve OAB’de ciddi artışlar gördük. Hipertansiyonun yanı sıra özellikle taşikardi, KAH için olmasını istemediğimiz yan etkilerdir (69). Daha iyi bir hemodinamik stabilite sağlamak için fentanil ekledik. Çalışmamızda fentanil injeksiyonundan sonra QTc intervalini değerlendirmedik ama her iki grupta entübasyondan sonra giriş değerine göre semptomimetik yanıt baskılanmış olmasına rağmen QTc intervalinin uzamasının nedeni belki propofol veya ketamin-propofol kombinasyonuna ek olarak fentanilin repolarizasyon sürecinde K^+ kanallarıyla etkileşmiş olmasından kaynaklanabilir. Vekuronyumun UQT’li olgularda kullanımıyla ilgili en azından olumsuz bir durum rapor edilmemiştir. Ancak Tp intervalinin değişmemiş olması anestezi indüksiyonunda kullanılan bu ajanlar ile TdP gelişmesi riskinin çok düşük olduğunu gösterebilir.

Botero ve ark. (66) KABG cerrahisi uygulanacak olguların anestezi indüksiyonunda ketaminin propofolle kombinasyonunun kardiyovasküler etkilerini araştırmıştır; KH entübasyondan sonra 5.dk’da bazal değere göre % 6 artmıştır (66). Prekardiyopulmoner baypas döneminde 2 olguda taşikardi gelişmiş olup tedavide esmolol veya labetolol kullanılmıştır. Bu belki anestezi indüksiyonunda kullanılan bu ilaçların iv bolusa ek olarak infüzyon şeklinde kullanılması gibi farklı uygulama şekliinden, stabil olmayan hasta varlığından veya ketaminin tek başına analjezik olarak yetersiz olmasından kaynaklanabilir. Biz olgularımızın hiçbirinde taşikardi görmedik.

S-ketamin ve rasemik ketaminin sempatoadrenerjik ve hemodinamik etkileri genellikle aynıdır (70). Nagels ve ark. (71) S-ketamin-propofolün kardiyovasküler stabilitesini baypas öncesi ard arda 14 olguda değerlendirmiştir. Buna göre SAB, DAB, OAB ve hatta KH entübasyondan sonra istatistiksel olarak anlamlı bir oranda arttırmıştır. Onlar bu kombinasyonun kalp kapağı cerrahisi için uygun olabileceğini ama KAH’da tehlikeli sonuç yaratabileceği sonucuna varmıştır. Propofolün ciddi iskemisi ve kardiyovasküler instabilitesi olan veya acil cerrahi yapılacak olan olgularda uygun bir seçim olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda da ketamin-propofol kombinasyonunun

hemodinamik etkileri propofole benzer olarak bulunmuştur. Ek olarak her iki grupta entübasyona semptomatik yanıt önlenmiştir.

Bazette formüllü klinik pratiğimizde kalp atımındaki değişikliklere göre QT intervalini düzeltmek için en sık uyguladığımız metottur. Bununla birlikte bu yöntemle elde edilen değer hızlı kalp atımı için gerçek değer üzerinde, yavaş kalp atımı için ise gerçek değer altında olabilir. Özellikle KH'nin son derece değiştiği genel anestezi sırasında bu durum QTc intervalinin yanlış yorumlanmasına yol açabilir. QTc intervalinin KH'ye göre düzeltilmiş standart bir metot olmamasına rağmen Fridericia formülü'nün en iyi yaklaşım olduğu düşünülür (72,73). Biz de çalışmamızda bu formülü kullandık.

Sonuç olarak ketaminin-propofolle kombinasyonu QTc intervalini indüksiyondan sonra değiştirmezken, entübasyondan sonra propofole benzer olarak uzatmıştır. Ancak tüm dönemlerde Tp intervalinde değişiklik olmaması ve entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanması nedeniyle anestezi indüksiyonunda bu kombinasyonun güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın amacı KAH'ı olan olgularda indüksiyonda kullanılan propofol ile propofol-ketamin kombinasyonunun hemodinamik yanıtı ve EKG değişikliklerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda ketaminin-propofolle kombinasyonu QTc intervalini indüksiyondan sonra değiştirmezken, entübasyondan sonra propofole benzer olarak uzatmıştır. Ancak tüm dönemlerde Tp intervalinde değişiklik olmaması ve entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanması nedeniyle anestezi indüksiyonunda bu kombinasyonun güvenle kullanılacağını düşünüyoruz.

6. ÖZET

Giriş ve Amaç: KABG cerrahisi uygulanacak olguların anestezi indüksiyonunda kardiyovasküler stabilitenin sağlanması için anestezi ajanının seçimi önemlidir. KAH'ı olan olguların perioperatif dönemde aritmiye eğilimleri vardır. KAH'da ketamin ve propofolün arteriyel basınç ve KH üzerindeki zıt etkileri yerleşmiş bir kardiyak stabilite sağladığından ayrı ayrı kullanımından ziyade bir arada kullanımları üstün olabilir. Çalışmamızın amacı KAH'ı olan olgularda ketamin-propofol kombinasyonunun hemodinamik yanıt ve EKG değişikliklerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Hastalar propofol (Grup P, n=32) ve ketamin-propofol (Grup KP n=31) olarak iki gruba ayrıldı. Grup P'de propofol 20 mL'lik enjektörde 10 mg/mL, Grup KP'de ise ketamin ve propofol kombinasyonu (konsantrasyonları 10 mg/mL ketamin, propofol 10 mg/mL) hazırlandı. Her iki gruba da ilaçlar iv 2 mg/kg yapıldı. Ardından 3-5 mcg/kg iv fentanil ve 0,1 mg/kg iv vekuronyum bromür yapıldı. Hastanın akciğerleri hastanın tam kas gevşemesi sağlanana kadar %100 O₂'le maskelenerek manuel olarak havalandırıldı.

EKG kayıtları anestezi indüksiyonundan önce (Bazal,T0), propofol veya ketamin-propofol injeksiyon başlangıcından 2 dk sonra (T1), entübasyondan önce (T2), entübasyondan 30 sn (T3), 1 dk (T4) ve 5 dk(T5) sonra kaydedildi.

Bulgular: Olgular yaş, kilo, boy, cinsiyet yönünden benzerdi. Gruplar arası değerlendirmede KH, SAB, DAB, OAB QTc intervali ve Tp intervali değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Grup içi değerlendirmede her iki grubun SAB, DAB, OAB değerleri giriş değerine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$). KH ise; T2 döneminden itibaren anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede Grup P'de QTc intervali indüksiyon sonrası anlamlı olarak azalmışken, Grup KP'de fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta entübasyon sonrası tüm dönemlerde QTc intervali anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). Tp intervali yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Ketaminin-propofolle kombinasyonu QTc intervalini indüksiyondan sonra değiştirmezken, entübasyondan sonra propofole benzer olarak uzatmıştır. Ancak tüm dönemlerde Tp intervalinde değişiklik olmaması ve entübasyona hemodinamik yanıtın baskılanması nedeniyle anestezi indüksiyonunda bu kombinasyonun güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Koroner Arter Baypas Cerrahisi, Ketamin, Propofol, QT İntervali

7. SUMMARY

Introduction and Aim: The selection of the anaesthetic agent for anaesthesia induction to maintain cardiovascular stability in patients undergoing a coronary artery surgery is important. The patients with coronary artery diseases have a tendency to arrhythmia in perioperative period. As the adverse effects of ketamine and propofol on heart rate and arterial pressure maintain a fixed cardiac stability, their combinational use may be more effective than their separate use, in the patients with coronary artery. The aim of our study is to search the effects of combination of propofol and ketamine on the hemodynamic response and ECG alterations in patients with coronary artery diseases.

Material-Method: The patients were separated into two groups as propofol (Group P n=31) group and ketamine-propofol (Group KP n=32) group. In the propofol group, 10 mg/mL was prepared in 20 mL syringe and in the ketamine-propofol group ketamine and propofol combination was prepared (concentrations: 10 mg/ml ketamine and 10 mg/mL propofol). The agents were used in 2 mg/kg for both groups. Then, 3-5 mcg/kg iv fentanyl and 0,1 mg/kg iv vecuronium bromine was performed. The patient's lungs were manually oxygenised by facial mask with O₂ 100 % until full muscle relaxation. ECG records were recorded before anaesthesia induction (T0), 2 minute after ketamine propofol injection (T1), before intubation (T2), 30 seconds after intubation (T3), 1 minute after intubation (T4), and 5 minutes after intubation (T5).

Results: Patients were similar in age, weight, height, and gender. There was no statistically difference in terms of heart rate, SAP, DAP, MAP, QT interval and Tp interval values between groups ($p>0.05$).

Within the group evaluation, the SAP, DAP, MAP values significantly decreased compared with their first values ($p<0.05$).

Within the group evaluation, while the QTc interval significantly decreased after the induction in Group P, there was no difference in KP group ($p>0.05$). The QTc interval significantly increased in all periods after intubation for both groups ($p<0.05$). There was no statistically difference in terms of Tp interval ($p>0.05$).

Conclusion: While the ketamine-propofol combination has no effect on QTc interval after induction, it has prolonged the QTc interval like propofol. However, as there was no alteration in the Tp interval in all periods and the hemodynamic response to intubation was repressed, we are of the opinion that this combination can be used in the anasesthesia induction safely.

Key words: Coronary Artery Bypass Surgery, Ketamine, Propofol, QT interval

8. KAYNAKLAR

1. Bozbas H, Özin B. QT ölçümünü nasıl yapalım? Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2005; 3: 63-8.
2. Ben-David J, Zipes DP. Torsades de pointes proarrhythmia. Lancet 1993; 341: 1578-82.
3. Khan M. G. Hızlı EKG Yorumu İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 1.Baskı 2003; 239-43.
4. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Nakamura K, Ohe T, Towbin JA, Priori SG, Shimizu WJ Am Coll Cardiol. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. Journal of the American College of Cardiology. 2001; 37: 911-9.
5. Abe K, Takada K, Yoshiya I: Intraoperative torsades de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 1998; 86: 701-2.
6. Katz RI, Quijano I, Barcelon N, et al: Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. Can J Anesth 2003; 50: 398-403.

7. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A, et al: Anaesthesia and the QT interval: Effects of isoflurane and halotane in unpremedicated children. *Anaesthesia* 1998; 53: 435-9.
8. Pleym H, Bathen J, Spigset O, et al: Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 352-5.
9. Wisely NA, Shipton EA: Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19: 853-9.
10. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ed(s). *Clinical Anaesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008; 164-5.
11. 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: 679-83.
12. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg*. 2000; 90: 25-7.
13. 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: 1061.
14. Lischke V, Wilke HJ, Probst S, Behne M, Kessler P. Prolongation of the QT-interval during induction of anesthesia in patients with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994; 38: 144-8.
15. Frizelle HP, Duranteau J, Samii K: A comparison of propofol with a propofol-ketamine combination for sedation during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 1318-22.
16. Hui TW, Short TG, Hong W, et al: Additive interaction between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 1995; 82: 641-8.
17. Esener Z. *Klinik anestezi*. 3. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.
18. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Tıbbi Fizyoloji* 10. Baskı. Yüce yayımları a.ş. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Sti. 2001; 97-119.

19. Ganong W. F. Tıbbi Fizyoloji 19. Baskı. Barış Kitabevi 1999; 577-91.
20. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The rest electrocardiogram in "Hurst's the heart" Ed. Alexandrescu and RC Schlant. 8 th Ed, McGraw-Hill, New York, 1998; 321-56.
21. Sonel A. Kardiyoloji. 4. Baskı. Ankara: Semih Ofset Ltd. Sti. 2003; 131-83.
22. Moss AJ: Prolonged QT interval syndromes. JAMA 1986; 256: 2985-7.
23. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol 1993; 72: 17B-22B.
24. Garson A jr, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. Circulation 1993; 87: 1866-72.
25. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, et al. Importance of lead selection in QT interval measurement. Am J Cardiol 1988; 61: 83-7.
26. Cheng DCH, Karski J, et al: Early tracheal extubation after coronary artery bypass surgery reduces costs and improves resource use. Anesthesiology 1996; 85: 1300-10.
27. Antzelevitch C, Shimizu W: Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. Curr Opin Cardiol, 2002; 17: 43-51.
28. Beyazıt Y, Güven GS, İskit AB. Uzun QT Sendromu, Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 43-8.
29. Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, et al: Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third national health and nutrition examination survey. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 363-8.
30. Chiang CE: Congenital and acquired long QT syndrome; current concepts and management. Cardiol Rev 2004; 12: 222-34.
31. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT. Ca(V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. Cell 2004; 119: 19-31.

32. Kang J, Reynolds WP, Chen XL, et al. Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *Anesthesiology* 2006; 104: 1015-22.
33. Özesmi Ç, Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. in: Dogan A, ed. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Baris Kitabevi. 1995; 589-607.
34. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 1997; 22: 297– 351
35. Adu-Gyamfi Y, Said A, Chowdhary UM, et al. Anaesthetic-induced ventricular tachyarrhythmia in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Can J Anaesth* 1991; 38: 345–6.
36. Mitsutake A, Takeshita A, Kuroiwa A, Nakamura M. Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. *Circulation* 1981; 63: 1029–35
37. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, et al. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 276–81.
38. Beccaria E, Brun S, Gaita F, et al. Torsade de pointes during an atropine sulfate test in a patient with congenital long QT syndrome. *Cardiologia* 1989; 34: 1039–43
39. Booker P. D. Whyte S. D. and Ladusans E. J. Long QT syndrome and anaesthesia. *Br. J. of Anaesth*. 2003; 349-56.
40. American Heart Association Statistical Fact Sheets Populations, International Cardiovascular Disease Statistics, www.americanheart.org.
41. Robert S. K. Ronald D. M.. *Temel Anestezi*. 5. Baskı. Ayrıntı Basımevi. 2004; 365-7.
42. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Nonbarbiturate intravenous anesthetics. In: Miller RD (ed) *Anesthesia*, Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000; 228-73.
43. Ronald D. Miller, *Miller Anestezi* 6. Baskı. İzmir Güven Kitabevi 2010; 317-50.

44. Vanlersberghe C, Camu F: Propofol. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 227-52.
45. Yao FSF, Malhorta V, Fontes ML (eds): *Anesthesiology. Problem-Oriented Patient Management* (ed 6). New York, NY, Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 167-9.
46. Searle NR, Sahab P: Propofol in patients with cardiac disease. *Can J Anaesth* 1993; 40: 730-47.
47. De Hert SG: Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). *Acta Anaesthesiol Belg* 1999; 42: 3-39.
48. Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R: Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 637-40.
49. Tai YT, Wu CC, Wu GJ, et al: Study of propofol in bovine aortic endothelium: I. Inhibitory effect on bradykinin-induced intracellular calcium immobilization. *Acta Anesthesiol Sinica* 2000; 38: 181-186.
50. Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol" (ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2007; 49: 23-30.
51. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002; 16: 475-88.
52. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 1994; 74: 550-3.
53. Hume-Smith HV, Sanatani S, Lim J, Chau A, Whyte SD. The effect of propofol concentration on dispersion of myocardial repolarization in children. *Anesth Analg.* 2008; 107: 806-10.
54. Whyte SD, Booker PD, Buckley DG. The effects of propofol and sevoflurane on the QT interval and transmural dispersion of repolarization in children. *Anesth Analg.* 2005; 100: 71-7.
55. Jeron A, Mitchell GF, Zhou J, Murata M, London B, Buckett P, Wiviott SD, Koren GA. Inducible polymorphic ventricular tachyarrhythmias

- in a transgenic mouse model with a long Q-T phenotype. *J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278: H1891-8.
56. Mitchell GF, Jeron A, Koren GA. Measurement of heart rate and Q-T interval in the conscious mouse. *J Physiol*. 1998; 274: H747-51.
 57. London B, Jeron A, Zhou J, Buckett P, Han X, Mitchell GF, Koren G. Long QT and ventricular arrhythmias in transgenic mice expressing the N terminus and first transmembrane segment of a voltage-gated potassium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 17;95: 2926-31.
 58. Atiyeh RH, Arthur ME, Berman AE, Castresana MR. Epub 2008 Jun 20. The utility of ketamine in facilitating the induction of isoproterenol-refractory idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 23: 373-8.
 59. Mikesell CE, Atkinson DE, Rachman BR. Prolonged QT syndrome and sedation: a case report and a review of the literature.
 60. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Pediatr Emerg Care* 1980; 59(5): 355-8. *Anesth Analg* 2011; 27: 129-31.
 61. Jakobsen CJ, Torp P, Vester AE, Folkersen L, Thougard A, Sloth E. Ketamine reduce left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischaemic heart disease. Epub 2010. 5. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010; 54: 1137-44.
 62. Zielmann S, Kazmaier S, Schnüll S, Weyland A. [S-(+)-Ketamine and circulation]. *Anaesthesist*. 1997; 46 Suppl 1: S43-6.
 63. Hess WC, Ohe A. Does ketamine/propofol anesthesia possess antiarrhythmogenic quality? A perioperative study in aortocoronary bypass patients. *Eur J Med Res*. 2001.17; 6: 543-50.
 64. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility of propofol injectable emulsion with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm*. 1997.1; 54: 1287-92.
 65. Sihle-Wissel M, Scholz M, Cunitz G. Transcranial magnetic-evoked potentials under total intravenous anaesthesia and nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 2000; 85: 465-7.
 66. Botero CA, Smith CE, Holbrook C, Chavez AM, Snow NJ, Hagen JF, Pinchak AC. Total intravenous anesthesia with a propofol-ketamine

- combination during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000; 14: 409-15.
67. Ay B, Fak AS, Toprak A, Göğüş YF, Oktay A. QT dispersion increases during intubation in patients with coronary artery disease. *J Electrocardiol.* 2003; 36: 99-104.
 68. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, But A, Ozcan Ersoy M. The effect of esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia.* 2009; 64: 246-50.
 69. Keats AS. Myocardial ischemia revisited. Slogoff S, *Anesthesiology.* 2006; 105: 214-6.
 70. Adams HA. [S-(+)-ketamine. Circulatory interactions during total intravenous anesthesia and analgesia-sedation]. *Anaesthesist.* 1997; 46: 1081-7.
 71. Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J, Vandenbussche E, Gijbels K, Vandermeersch E. Evaluation of the neuroprotective effects of S(+)-ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98: 1595-603.
 72. Charbit B, Samain E, Merckx P, Funck-Brentano C. QT Interval Measurement Evaluation of Automatic QTc Measurement and New Simple Method to Calculate and Interpret Corrected QT Interval. *Anesthesiology* 2006; 104: 255–60.
 73. Fridericia L: Die systolendauer im elektrokardiogramm bei normalen menshen und bei herzkranken. *Acta Med Scand* 1920; 54: 469–8.