

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

**KORONER ARTER HASTALARINDA SEVOFLURAN İLE  
ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA OLUŞAN QT  
İNTERVALİ DEĞİŞİKLİKLERİNE MAGNEZYUMUN  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HASAN ERGİN  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. FERAY ERDİL**

**MALATYA 2013**

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

**KORONER ARTER HASTALARINDA SEVOFLURAN İLE  
ANESTEZİ İNDÜKSİYONUNDA OLUŞAN QT  
İNTERVALİ DEĞİŞİKLİKLERİNE MAGNEZYUMUN  
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HASAN ERGİN  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. FERAY ERDİL**

**MALATYA 2013**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>i</b>
<b>TABLO DİZİNİ.....</b>	<b>iii</b>
<b>ŞEKİL DİZİNİ.....</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>v</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1.Kalbin Uyarı Sistemi.....	3
2.2.Kardiyak Aksiyon Potansiyeli.....	4
2.3.Elektrokardiyografi.....	5
2.4.QT İntervali.....	6
2.5.Uzun QT Sendromları.....	8
2.5.1.Doğumsal Uzun QT Sendromları.....	8
2.5.2. Edinsel Uzun QT Sendromları.....	9
2.5.2.1.Edinsel Uzun QT Sendromlarının Nedenleri.....	9
2.5.3.Uzun QT Sendromlarının Tedavisi.....	10
2.6.Anestezik İlaçlarının QT İntervaline Etkisi.....	10
2.7.Uzun QT Sendromlu Hastalarda Anestezi Yönetimi.....	12
2.8.Koroner Arter Hastalığı ve Anestezi.....	13
2.9. İnhalasyon Anestezisi.....	14
2.10. Sevofluran.....	15
2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	15
2.10.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamiği.....	16
2.10.3. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	16
2.10.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi.....	16
2.10.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	17
2.10.6. Nöromusküler Etkileri.....	17
2.10.7 Nefrotoksisite.....	17
2.10.8. Hepatotoksisite.....	18
2.10.9. İlaç Etkileşimleri.....	18
2.11. Magnezyum.....	18
2.11.1. Membran ve Membran Pompasındaki Hareketi.....	19

2.11.2. İyon Kanallarındaki Rolü.....	19
2.11.3. Enzimatik Aktivasyon.....	20
2.11.4. Santral Sinir Sistemine Etkisi.....	20
2.11.5. Perifer Sinir Sistemine Etkisi.....	21
2.11.6. Motor Son Plak.....	21
2.11.7. Otonom Sinir Uçları.....	21
2.11.8. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi.....	21
2.11.9. Solunum Sistemine Etkisi.....	22
2.11.10. Genitoüriner Sisteme Etkisi.....	22
2.11.11. İskelet Kas Sistemine Etkisi.....	22
2.11.12. Anestezide İndüksiyonunda Kullanımı.....	22
2.11.13. Obstetrik Anestezide Kullanımı.....	23
2.11.14. Feokromasitoma Cerrahisinde Kullanımı.....	23
2.11.15. Kardiyovasküler Cerrahide Kullanımı.....	23
2.11.16. Yoğun Bakımda Kullanımı.....	24
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
3.1. Vaka Takip Formu.....	28
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>37</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>38</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>40</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>42</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Olguların Demografik Verileri.....	29
<b>Tablo 2.</b> Her iki Grubun QTc İnterval Değerleri.....	30
<b>Tablo 3.</b> Her iki Grubun Tp-e İnterval Değerleri.....	30
<b>Tablo 4.</b> Her iki Grubun OAB Değerleri.....	31
<b>Tablo 5.</b> Her iki Grubun KH Değerleri.....	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalbin İleti Sistemi.....	4
Şekil 2. Aksiyon Potansiyeli.....	5
Şekil 3. Normal EKG.....	6
Şekil 4. QT İntervalinin Ölçülmesi.....	7
Şekil 5. Uzun QT'nin Aritmiye Dönüşümü.....	7
Şekil 6. Sevofluranın Yapısal Formülü.....	15

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>KABC (CABS)</b>	: Koroner Arter Bypass Cerrahisi
<b>KPB (CPB)</b>	: Kardiyopulmoner Bypass
<b>KAH (CAD)</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>UQTS (LQTS)</b>	: Uzun QT Sendromu
<b>EKG (ECG)</b>	: Elektrokardiyografi
<b>Mg<sup>+2</sup></b>	: Magnezyum
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>AV</b>	: Atriyoventriküler
<b>AP</b>	: Aksiyon Potansiyeli
<b>SA</b>	: Sinoatriyal
<b>ms</b>	: Milisaniye
<b>mV</b>	: Milivolt
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>Cl</b>	: Klor
<b>sn</b>	: Saniye
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>KH (HR)</b>	: Kalp Atım Hızı
<b>QTc</b>	: Düzeltilmiş QT İntervalı
<b>β Blokör</b>	: Beta Blokör
<b>ICD</b>	: İmplant Kardiyak Defibrilatör
<b>TdP</b>	: Torsades de Pointes
<b>dk (min)</b>	: Dakika
<b>MAK (MAC)</b>	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
<b>PTH</b>	: Paratroid Hormon
<b>NMDA</b>	: N-metil-D-aspartat
<b>OAB (MAP)</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>TRD</b>	: Transmural Repolarizasyon Dispersiyonu

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter bypass cerrahisi (KABC) için anestezi; dolaşım fizyolojisi, farmakolojisi ve patofizyolojisi hakkında doğru ve yeterli bilgi ile birlikte, kardiyopulmoner bypass (KPB), miyokardın korunması ve cerrahi teknikler hakkında eksiksiz bir bilgi gerektirir.

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 vermez (1,2).

Taşikardi ve hipertansiyon miyokardın oksijen tüketimini artırır. Bu artış perioperatif periyod sırasında miyokard iskemisiyle birlikte advers kardiyak olaylarda artışa neden olur. Anestezi indüksiyonu kardiyak cerrahi yapılacak olguların perioperatif anestezi yönetiminin en önemli parçasıdır. Sevofluran iyi hemodinamik profil sağlaması, kalp hızını değiştirmemesi ve kalbi koruyucu özelliği nedeniyle kardiyak cerrahi uygulanacak hastaların inhalasyon anestezisinde rutin olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda yetişkinler, yaşlılar ve hatta kardiyak cerrahi uygulanacak olgularda iyi kardiyovasküler stabilite ve yüksek hasta güvenliği sağladığı için özellikle sevofluran inhalasyon anestezisinin kullanım sıklığı daha da artmıştır.

Sevofluran anestezisi sırasında aritmi (polimorf ventriküler taşikardi) gibi elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri rapor edilmiştir. Bu aritmi QT intervalinin uzamasıyla ilişkilidir. Fakat bütün volatil ajanlar QT intervalini etkilerler. Ancak bu



uzama klinik açıdan ılımlı seviyededir ve volatil ajanların birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (3,4,5).

Perioperatif ciddi aritmiler (QT intervalindeki uzama); polimorf ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest gibi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Tüm volatil anestezi ajanları anestezi idamesinde rutin olarak kullanılırlar. Bu ajanlar polimorf ventriküler taşikardi gibi aritmeye neden olabilirler. Anestezi indüksiyonu ve idamesinde devamlı EKG monitörizasyonu ve sempatik uyarının azaltılması gerekmektedir.

Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ) vücutta en sık bulunan dördüncü ve intrasellüler alanda en sık bulunan ikinci katyondur. Enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar. Ayrıca hormonların reseptörlere bağlanmalarında, kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) kanal kapılarında, transmembranel iyon değişimi ve adenilat siklazın regülasyonunda, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, kardiyak eksitabilitede ve nörotransmitter salınımında rol alır.

$Mg^{+2}$  antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmileri içeren ciddi aritmilerde etkilidir. Hatta bu amaçla kalp cerrahisinde sıklıkla kullanılır (6).  $Mg^{+2}$  adrenalini uygulanması ile ilişkili aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer, verapamil ise daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (7).

Çalışmamızda KAH'da rutin olarak kullandığımız sevofluranla anestezi indüksiyonunda  $Mg^{+2}$ 'un potansiyel antiaritmik etkinliği (EKG değişikliklerine; QT uzaması) ve hemodinamiye etkisini araştırmayı amaçladık.

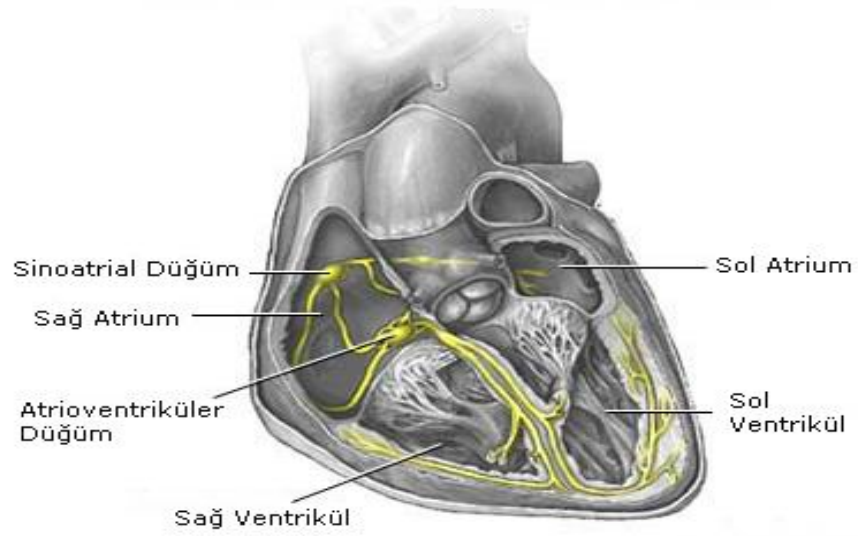
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Elektriksel uyarı kalpte, sağ atrial apendiks ile vena kava superiyorun birleştiği noktada yer alan sulkus terminalis içindeki sinoatriyal düğümünden başlar ve atriyumlardaki ileti yollarından geçerek atriyoventriküler (AV) düğümüne ulaşır. Burada, elektriksel uyarı kısa bir süre yavaşlayarak Purkinje His Demeti denilen ventriküllerdeki elektriksel ağa yayılır. Hücre membranında özel iyon kanal proteinleri iyon geçirgenliğini değiştirerek aksiyon potansiyelini (AP) oluşturur (Şekil 1) (8).

Sinoatriyal (SA) nod, AV nod ve Purkinje His Demetinin oluşturduğu sinirsel ileti ağı sayesinde atriyumlar ventriküllerin kasılmasından yaklaşık 16 milisaniye (ms) önce kasılır. Oluşan gecikme ventriküllerde yeterli dolumu sağlar. Bu sinirsel iletim ağı sayesinde her iki ventrikülde eş zamanlı kasılarak yeterli sistemik doku perfüzyonunu ve kan basıncını sağlar (9).

Kendi kendine uyarılma yeteneği ile dinlenme potansiyeli -55 milivolt (mV) olan SA nodda liflerin sodyum'u ( $\text{Na}^+$ ) içeri sızdırmaları potansiyeli -40 mV kadar yükseltir.  $\text{Na}^+$  kanallarına bağlı oluşan bu yükseliş  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{+2}$  kanallarını aktive eder.  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$ 'un hücre içine hızlı girişi AP'ini oluşturur. AP'ini takiben 100-150 ms içinde  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  kanalları kapanır ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) kanalı açılır. Açılan  $\text{K}^+$  kanalları ile hücre içi pozitif yük dışarı çıkar. Pozitif yükün dışarı çıkışı kalp kası lifinde aşırı negatif yüklenmeye (hiperpolarizasyon) neden olur.  $\text{K}^+$  kanallarının kapanması ve hücre içine  $\text{Na}^+$  girişinin başlaması ile olay kendi kendine uyarım şeklinde döngüsel bir hal alır (10).



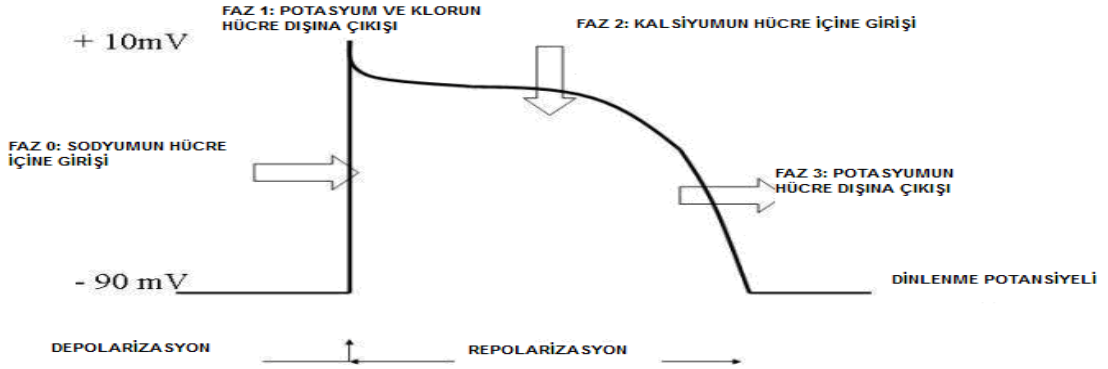
**Şekil 1:** Kalbin İleti Sistemi

## 2.2. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli

Kalp kası membranında iyon geçirgenliğindeki deęiŐime bağlı olarak oluşan AP 5 fazdan oluşur (Şekil 2).

- Faz 0 Hızlı Depolarizasyon:  $\text{Na}^+$  kanallarının açılması ve  $\text{Na}^+$  geçirgenliğindeki ani artış sonucu  $\text{Na}^+$ 'un hücre içine girişi.
- Faz 1 Erken Hızlı Depolarizasyon:  $\text{Na}^+$  kanallarının kapanması ve  $\text{K}^+$ 'un hücre içine girişi.
- Faz 2 Plato: Yavaş ve uzun süreli açık kalan voltaj bağımlı  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarının aktivasyonu ve  $\text{Ca}^{+2}$ 'un hücre içine girişi.
- Faz 3 Son Hızlı Repolarizasyon:  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarının kapanıp,  $\text{K}^+$ 'un iki deęiŐik kanaldan hücre dıŐına çıkması.
- Faz 4 Diyastolik Depolarizasyon (İstirahat Potansiyeli): Spontan olarak depolarize olan hücreden  $\text{K}^+$  ıkıŐı ve  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  girişi. (10,11,12).

## KALP KASININ UYARILMASI



Şekil 2: Aksiyon Potansiyeli

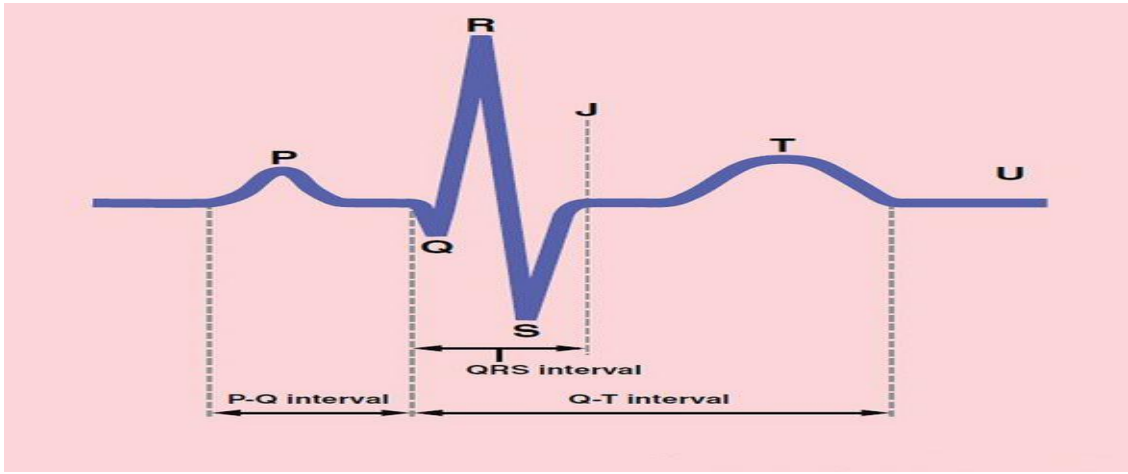
### 2.3. Elektrokardiyografi

Kalbin sağ atriyumda bulunan SA nodda kendi kendine uyarılma ile AP başlar. Başlayan AP ile oluşan elektriksel akımın kalpteki Purkinje His Demeti yoluyla tüm kalp kasına yayılır. Tüm kalp kası boyunca ilerleyen bu akım çevre dokular ve ciltte de tespit edilebilir. Bu sayede kalbin göğüs kafesi içindeki anatomisinin ciltteki iz düşümüne yerleştirilen elektrotlar vasıtası ile elektriksel akımın kaydedilmesi sonucu elektrokardiyografi (EKG) elde edilir. Normal bir EKG atriyumların depolarizasyonu ile oluşan P dalgası ile başlar. Onu takip eden ventriküllerin depolarizasyonu ile oluşan QRS kompleksi ve ventriküllerin repolarizasyonu ile oluşan T dalgası ile sonlanır. Atriyumların repolarizasyonu P dalgasının oluşumundan 0.15-0.20 saniye (sn) sonra olur. Bu nedenle atriyumların repolarizasyon dalgası EKG’de QRS dalgasının olduğu döneme denk gelir ve görüntülenemez (10).

Normal bir erişkinde tüm dervasyonlarda P dalgasının genişliği 0,11 sn, genliği ise 2,5 milimetre (mm)’den küçüktür. P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasındaki sürenin ölçülmesiyle PR aralığı elde edilir. PR aralığı için normal değer erişkinlerde 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’den sonraki negatif dalgayı ifade eder. Q dalgasının süresi normal olarak 0.04 sn’nin altındadır ve toplam QRS süresinin % 25’ini aşmaz (DIII ve aVR dışında). DIII ve aVR dışında Q dalgasının derinliği 2 mm’nin altındadır. En derin

S dalgası genellikle V1 ve V2'de olmasına rağmen derivasyonlara göre S dalgasının derinliği değişir. Q dalgasının başlaması ile S dalgasının sonlanması arasındaki süre QRS kompleksi olarak adlandırılır ve erişkinlerde normal olarak QRS kompleksinin süresi 0,11 sn'yi aşmaz. Ventriküllerin repolarizasyonunu yansıtan T dalgasının normal süresi erişkinlerde 0,10-0,25 sn'dir. Genliği ise göğüs derivasyonlarında 10 mm'nin, ekstremiteler derivasyonlarında 6 mm'nin altındadır.

Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtan QT aralığı yaş, cinsiyet ve kalp atım hızı (KH) ile değişiklik gösterir ve QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan sürenin ölçümüyle belirlenir (10).

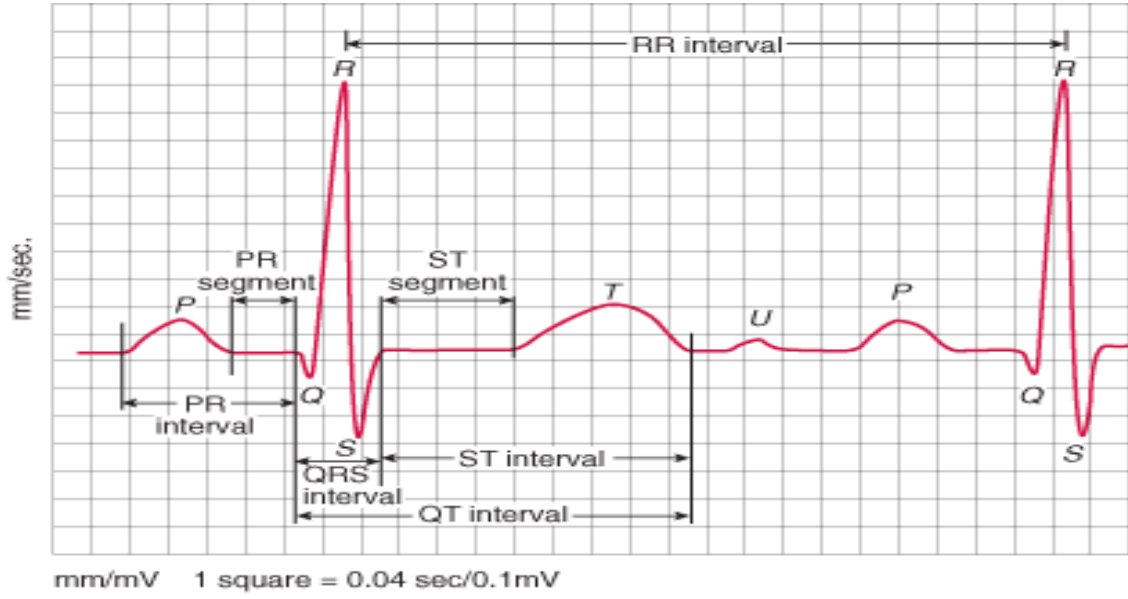


Şekil 3: Normal EKG

#### 2.4. QT İntervali

Q-T aralığı; ventrikül kasılmasından ventrikül gevşemesinin sonuna kadar devam eden Q dalgasının başlangıcı ve T dalgasının bitimiyle sınırlı süredir. Yaklaşık 0,35 sn sürer. Ventrikül kasının refrakter olduğu dönemi gösteren dönemdir (8,13).

Serum katekolamin düzeyleri günlük aktivite ve gece-gündüz dönemlerinde farklılık gösterdiği için QT intervalinin ölçümü oldukça zordur. (14). 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 (15,16).

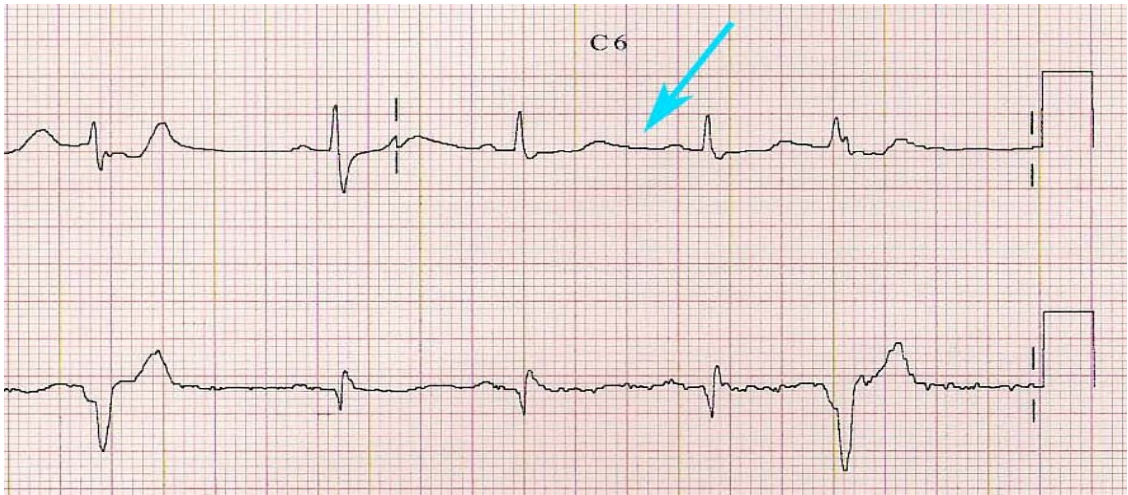


**Şekil 4:** QT İntervalinin Ölçülmesi

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT'yi (QTc) ölçmek için birçok formül vardır. En sık Fridericia formülü kullanılır. EKG cihazları ise QT ve QTc'yi otomatik olarak ölçmektedir (13,17,18).

Fridericia Formülü: Düzeltilmiş QT (QTc) İntervali =  $QT/RR^{1/3}$

$$QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$$



**Şekil 5:** Uzun QT'nin Aritmiye Dönüşü.

T dalgasının morfolojisinin bozuk ve amplitüdünün düşük olmasına, T dalgası bitinde bir U dalgası olması ya da T dalgasının U ya da P dalgası ile iç içe girmiş olmasına bağlı olarak bitiş noktasının belirlenmesindeki güçlükler QT intervalinin

ölçümünü zorlaştırmaktadır. Buna bağlı farklı derivasyonlarda farklı ölçüm değerleri bunabilir. Bu nedenlerden dolayı QT mesafesi olduğundan daha uzun ya da daha kısa saptanabilir (13,19).

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 (17).

420 ms ve altı değerler QT intervali için normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırdadır, 440 ms üzerindeki değerler ise uzun QT olarak tanımlanır. Fakat genetik olarak UQTS tanısı almış hastaların %12'sinde QT mesafesi 420-440 ms arasındadır (20,21).

## **2.5. Uzun QT Sendromları**

QT aralığının 440 ms uzun olması UQTS olarak adlandırılır. İskemik kalp hastalığı olanlarda mortalitenin 2-5 kat artmasına neden olan oldukça mortal seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalarda ventriküler fibrilasyon riski artmıştır. UQTS ilgili 300'den fazla genetik mutasyon belirlenmiştir. UQTS idiyopatik, iyatrojenik veya doğumsal (akkiz) olabilir (22,23).

### **2.5.1. Doğumsal Uzun QT Sendromları**

1953 yılında Jerwell ve Lange Nielsen tarafından tanımlanan Kardio-oditori sendromu, 4 ile 15 yaş arası çocuklarda sık görülen, otozomal resesif geçişli, UQT, sağırılık, senkop ve ani kardiyak ölümle karakterize bir sendromdur (24,25).

Romano-Ward sendromu, otozomal dominant geçişlidir. İnsidansı %0,01-0,02'dir ve ek patoloji yoktur. Erkek kadın oranı 1:2'dir (24).

El ve ayakta ağ şekilli deformite, hipoglisemi, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalığı, bilişsel bozukluk ve otizmin eşlik ettiği bir diğer sendrom Timothy sendromudur (26).

Otozomal dominant geçişli bir diğer hastalıkta ailesel ventriküler taşikardidir. Bu hastalıkta egzersiz yapılırken QT intervali uzar. Bu QT uzaması hastada farklı zamanlarda çekilen farklı EKG'lerde ve hastadan hastaya bile farklı derecelerde olabilir.

QT'nin uzaması yanında düşük kulak, klinodaktili, migrognati ve periyodik paralizinin eşlik ettiği bir diğer hastalık Andersen sendromudur. Andersen sendromunda

ventriküler aritmiler görülse de ani kardiyak ölümlerin olmaması iyi bir klinik seyirdir (27).

### **2.5.2. Edinsel Uzun QT Sendromları**

QT intervalini uzatan birçok neden vardır. Metabolik ve endokrin hastalıklar, elektrolit anormallikleri gibi durumlar bu nedenler arasında sayılabilir. Bunların arasında ilaçlar önemli yer alır. İlaçlar arasında en sık kardiyak ilaçlar olmak üzere birçok ilaca bağlı olarak gelişen edinsel UQTS doğumsal tipe göre daha sık görülür.

#### **2.5.2.1. Edinsel Uzun QT Sendromlarının Nedenleri**

1- Antiaritmik ilaçlar;

- Sınıf IA: Kinidin, disopiramid, prokainamid
- Sınıf III: Sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defotilid
- Sınıf IV: Bepridil

2- Antibiyotikler; eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, grepafloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukonazol, ketokonazol, klorokin, kinin, halofantrin

3- Antiviral; foskarnet

4- Antineoplastik; tamoksifen, arsenik trioksit

5- Antimigren; sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan

6- Antihipertansif; isradipin, nikardipin

7- Antihistaminikler; terfenadin, astemizol

8- Antidepresanlar; desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimozyd, imipramin, sertralin

9- Nöroleptikler; klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimozyd, tioridazin, sertindol, risperidon, ziprasidon, ketapin

10- Kolinerjikler; sisaprid

11- Proteaz inhibitörleri; fluvoksamin, mibefradil

12- Diğer ilaçlar; sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreatid, amrinon, milrinon



13- Kardiyak bozukluklar; miyokard iskemisi, akut kardit, akut kor pulmonale, kardiyomiyopatiler, mitral valv prolapsusu, sinüs bradikardisi, AV blok, iskemik kalp hastalığı, romatizmal ateş

14- Isı ve elektrolit bozuklukları; hipotermi, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi

15- Nörolojik bozukluklar; kafa travması, serebrovasküler hastalık, nöroşirürjik işlemler, sempatik sinir sistemi uyarılması, radikal boyun diseksiyonu, intrakraniyal hemoraji

16- Endokrin ve metabolik bozukluklar; diyabetes mellitus, feokromasitoma, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları, organofosfat zehirlenmesi

17- Konjenital hastalıklar; Romano-Ward sendromu, Jervell ve Lange Nielson sendromu (22,27).

### **2.5.3. Uzun QT Sendromunun Tedavisi**

UQTS’u olan ve tedavi görmeyen hastalarda mortalite %71’e kadar çıkabilir. Bu nedenle UQTS genç yaştaki ölümlerin önemli bir sebebidir. Bu yüksek riskler nedeni ile UQTS’lu hastalar da preoperatif tedavi gereği mutlak bir zorunluluktur (22).

UQTS’u birçok nedene bağlı olabildiği için ilk olarak aritmi neden olabilecek ilaçlar kesilmeli, elektrolit imbalansı varsa düzeltilmeli ve temel tedavi öncelikle nedene yönelik olmalıdır. UQTS’lu hastalarda 10 yıllık sağ kalım oranı %50’dir. Tedavide;  $\beta$  blokör (beta blokör), kardiyak pacemaker, sol kardiyak sempatik denervasyon ve implante kardiyak defibrilatör (ICD) vardır. Tedavi gören hastaların 5 yıllık mortalite oranı %3-5’e düşmektedir (28).

UQTS’lu hastalarda farklı tedavi seçenekleri vardır. Özellikle 40 yaş üstü, asemptomatik UQTS’lu hastalarda ilk semptomun ani kardiyak ölüm olabileceği bilindiğinden bazı otörlere göre profilaktik  $\beta$  blokör hemen başlanmalıdır (29).

### **2.6. Anesteziik İlaçların QT İntervaline Etkisi**

UQTS tipik olarak asemptomatiktir ve klinik bulgular çocukluk ve adolesan dönemde çoğunlukla 40 yaşından önce görülür. Preoperatif dönemde EKG değerlendirilmesi çok önemlidir. Çünkü bu hastalarda tablo kendini intraoperatif

Torsades de Pointes (TdP) şeklinde gösterebilir. Bu hastalarda ameliyat hazırlığı aşamasında elektrofizyolojik testler yapılmalı ve bozukluklar düzeltilmelidir. Tedavi seçenekleri arasında geçici pacemaker, ICD ve sol servikal gangliyotomide bulunmaktadır. İntraoperatif malign ventriküler aritmi tedavi edilmemiş UQTS'lu hastalar için ciddi bir risktir (29).

Preoperatif  $\beta$  blokörler UQTS olan hastada temel tedavi seçeneğidir. Bu tedavi cerrahi yapılacak günü de kapsmalıdır (30).

Rutin elektif cerrahiler için geçerli olan anestezi hazırlıkları içerisinde yer alan serum elektrolitleri incelemesi, anormalliklerin tedavisi ve cerrahi için normal sınırlar içinde olmasının sağlanması ciddi önem arz eder. İntraoperatif yönetimde aşırı sempatik uyarıdan kaçınılmalı, indüksiyon 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  $\beta$  blokör, kısa etkili opioid ve vokal kordlara lokal anestezik uygulanması yarar sağlar. Bu hastalarda intraoperatif normokarbi, normoksemi ve normoglisemi sağlanması sempatik aktivitenin baskılanması için gereklidir. Bunlara ek olarak hipotermi QT intervalini uzattığından bu hastalarda kor ısı monitorizasyonu yapılmalı ve normotermi sağlanmalıdır (30).

Antiaritmik ilaçlar ve transvenöz ya da eksternal pacemaker kardiyak aritmi riski nedeniyle hazır bulundurulmalıdır. Postoperatif dönemde yeterli analjezi sağlanmalı ve  $\beta$  blokör tedaviye devam edilmelidir. Postoperatif dönemde 24 saat boyunca EKG monitörizasyonu yapılması şarttır.

Volatil ajanların QT intervaline etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Anestezi indüksiyonunda birçok ilaç kullanıldığından kesin bir sonuca varılamamıştır. Yapılan bir çalışmada volatil anestezik ajanlardan izofluran, desfluran ve sevofluranın QT intervali uzattığı fakat aralarında fark olmadığı görülmüştür (3). Yine bir çalışmada 3-10 yaş arası, ASA-II 54 çocukta yapılmış sevofluranın QT intervalini uzattığı fakat Tp-e intervaline etkisinin olmadığı görülmüştür (31). Volatil ajanların QT intervali üzerine olan etkileri çoğunlukla UQTS olan hastalarda araştırılmıştır. UQTS olan hastalarda güvenilirliği ispatlanmış inhaler anestezik yoktur. UQTS olan hastalarda  $\beta$  blokör kullanımı ile herhangi bir komplikasyona rastlanmadan anestezi verilmiştir. Özellikle halotanın QT intervali uzun olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. İnhalasyon anesteziinde kullanılan izofluran, desfluran ve

sevofluranın QT intervalini uzatan ilaçlar listesine eklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (3).

Tiyopentalin QT intervalini uzattığı tespit edilmiştir (2,36). KABC’de propofol ve sevofluranı karşılaştıran çalışmalarda sevofluranın profole göre kardiyak fonksiyonları daha iyi koruduğu gösterilmiştir (32,33). Yine KABC’de yapılan bir başka çalışmada sevofluranın propofole göre sol ventrikül fonksiyonunu daha iyi koruduğu gösterilmiştir (34).

Midazolamın UQTS’li hastalarda anestezi indüksiyonu ve sedasyon amaçlı kullanımda sağlıklı bireylerde QTc üzerine herhangi bir etkisi saptanmadığından güvenli bir tercih olarak düşünülmektedir (14,35).

Ketaminin QT intervaline olan etkisi yeterli çalışma olmadığından, net olarak bilinmemektedir. Sempatomimetik etkilerinden dolayı UQTS hastalarda uygun olmadığı düşünülmektedir (36).

Methohexitalin QTc’yi uzattığı bildirilmiştir. Opioidlerin QT intervali üzerine etkilerini inceleyen çok fazla çalışma olmamasına rağmen etkisinin olmadığına inanılır (2,36).

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

UQTS olan hastalarda vekuronyum otonomik etkilerinin olmaması nedeniyle kullanılmaktadır. Pankuronyum kullanımını UQTS olan hastalarda ventriküler fibrilasyon açısından risklidir. Atrakuryum ve sisatrakuryum ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Fakat güvenli olduklarına inanılır (2).

UQTS olan hastalarda atropin TdP’i tetikleyebilir. Neostigmin kas gevşeticinin etkisini geriye çevirmek için izole kullanılmıştır, bu yüzden net etkisi değerlendirilememiştir (37).

## **2.7. Uzun QT Sendromlu Hastada Anestezik Yönetim**

UQTS’lu hastalarda preoperatif dönemde; genetik inceleme yapılmalı, anksiyolitik ilaçlar verilmeli, QT intervalini uzatan ilaçlardan kaçınılmalı, elektrolit anormallikleri araştırılmalı varsa tedavi edilmeli,  $\beta$  blokör kullanılmalı, eğer semptomatik bulgular varsa pacemaker kullanılmalı ve rejyonel anestezi öncelikli tercih olmalıdır.

Perioperatif dönemde; EKG sıkı takip edilmeli, intraarteriyel monitörizasyon yapılmalı, santral venöz kateter takılarak santral venöz basınç takibi yapılmalı, sempatik stimulan uzak durulmalı, laringoskopide lokal anestezik ve esmolol kullanılmalı, kas gevşetici olarak vekuronyum kullanılmalı, Pace veya ICD varsa yeri ve fonksiyonu kontrol edilmeli (Pacemaker takılması ve  $\beta$  blokör ile tedavi yapılması amacıyla), halotandan uzak durulmalı, kan parsiyel oksijen ve karbondioksit basıncı, glukoz ve vücut ısısı normal olmalı, mümkünse asetilkolinesteraz inhibitörleri (neostigmin, fizostigmin ve glikopirolat) ve atropin yapılmamalı ve ekstübasyon esnasında esmolol kullanılmalıdır.

Postoperatif dönemde; yoğun bakımda sessiz sakin bir odada derlenme ve takibi sağlanmalı, EKG monitörizasyonu 24 saat yapılmalı, terapötik  $\beta$  blokör kullanılmalı, elektrolit değerleri iyi takip edilmeli, anormallik varsa tedavi edilmeli ve iyi bir postoperatif analjezi sağlanmalıdır.

TdP tedavisi; kardiyoversiyon, iv bolus 30 mg/kg 2-3 dakikada (dk) gidecek şekilde  $Mg^{+2}$  ve devamında 2-4 mg/kg/saat infüzyon yapılmalı ve TdP baskılanmadı ise bolus doz tekrarlanmalıdır. Gereğinde transvenöz pacemaker takılmalıdır (11).

## **2.8. Koroner Arter Hastalığı ve Anestezi**

Miyokardın kanlanmasından sorumlu olan koroner arter dallarının bir ya da daha fazlasında aterom plak oluşumu ve oluşan bu aterom plaklara bağlı daralma ya da obstrüksiyon gelişmesi oksijen gereksinimi ve sunumu arasındaki dengeyi bozar. Oluşan bu bozukluk KAH olarak tanımlanır (38).

KAH anestezi pratiğinde sık karşılaşılan birçok komplikasyona yol açan mortalite ve morbidite açısından önemli bir hastalıktır. Amerika’da ameliyata alınan her 100 hastanın 40’ında KAH olduğu veya KAH riski taşıdığı tahmin edilmektedir (39).

Preoperatif vizitte hasta değerlendirilirken kardiyak ve pulmoner hastalığı sorgulanmalı bu hastalıkları bulunan ya da anamnezinde bu yönde bilgi veren/verilen hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir. EKG preoperatif değerlendirmede en önemli belirteçtir. Çekilen EKG ile miyokardiyal iskemi, geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyak büyüme, anormal kalp ritmi, ileti bozuklukları ve elektrolit bozuklukları anlaşılabilir (40).

KAH'da birçok etkene bağı risk artmaktadır. Cerrahi uyarı, anestezi ajanları, endotrakeal entübasyon, kan kaybı, ısı değışiklikleri ve pozitif basınçlı ventilasyon bunlar arasında sayılabilir. Koroner beslenme anestezi ajanlarının kardiyodepresan ve vazodilatasyon etkileriyle bozulabilir. Bu hastalarda ilk hedef preoperatif anksiyete, korku ve ağrının giderilmesidir. Benzodiyazepinler tek başına veya bir opioid ile premedikasyon amaçlı kullanılabilir.

Bu hastalarda hemodinamiyi minimal etkileyecek, fakat yeterli bilinç kaybı oluşturacak, endotrakeal entübasyona hemodinamik yanıtı baskılayacak düzeyde anestezi indüksiyonu yapılmalıdır. Anestezi indüksiyonu düşük dozlarda yavaş infüzyon şeklinde titre edilerek verilmelidir. Hastada bilinç kaybı sonra kan basıncının düşmesi anestezi indüksiyonunun göstergesidir. Bilinci kapanan hastaya kas gevşetici uygulanmasını takiben kontrollü ventilasyona geçilir. Entübasyona hemodinamik cevabın baskılandığı anestezi derinliğine ulaşıldığında entübasyon yapılır. KH, intraarteryel kan basıncı, EKG monitörizasyonu tüm aşamalarda sürekli olarak dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Birçok farklı ajan anestezi indüksiyonunda tercih edilebilir. Propofol, barbitürat, etomidat, benzodiyazepin, opioid gibi iv ajanlar yanında volatil bir ajan olarak sevofluranda kullanılabilir. Bazı klinikler tarafından ketaminde bu ajanlara kombine edilebilir. Ventrikül fonksiyonu kötü olan hastalarda midazolam-ketamin kombinasyonu yararlıdır. İndüksiyonda kullanılabilineceği gibi idamede volatil anestezi ve bir opioid kullanımını ideal seçenektir.

Myokardiyal iskeminin erken tesbiti ve önlenmesi için intraarteryel kan basıncı, saturasyon, hematokrit, hemoglobin ve arteryel kan gazı kontrol edilip bir anormallik varlığında tedavi edilmelidir (36).

## **2.9. İnhalasyon Anestezisi**

Anestezi gaz ve buharlar solunum yolu ile alınır, alveollere, oradan da kana diffüze olur. Genel anestezi oluşturması için volatil ajanın beyine ulaşan miktarının belirli bir seviyeye ulaşması gerekir. Volatil anestezi sıvı yada gaz olarak ikiye ayrılırlar. Bu ayrım oda ısı ve basıncındaki fiziksel durumlarına göre belirlenir. Bu ajanlar alveolar hava, kan ve daha sonra dokulara geçiş seyri anestezi gaz kesildiğinde tersine dönerek dokulardan kana, kandan alveolar hava ve ekspiryum yoluyla vücuttan

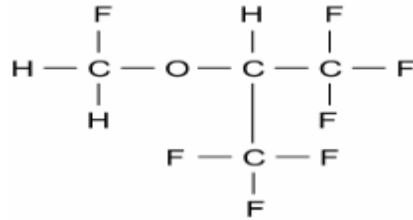
dışarı atılır. Bu atılım hızı her ajanda farklıdır. Bu farklılık uyanma hızını belirler. İnhalasyon ajanlarının büyük bir kısmı bu şekilde akciğerlerden atılırken, az bir kısmı da metabolize olur ve ciltten atılır. Örneğin; halotan (%15-20) ve enfluranın (%2-3) bir kısmı metabolize olurken, azot protoksitin az bir kısmı da cilt yolu ile atılır. Bu yıkım hastaların uyanmaları açısından değil metabolitlerinin toksik olabilmeleri açısından önemlidir (41). Günümüzde birçok inhalasyon ajanının kullanıma girmiş olması ile birlikte ideal bir inhalasyon ajanından beklenen tüm özellikleri taşıyan bir ajan halen bulunamamıştır.

## 2.10. Sevofluran

İlk defa 1968 yılında Regan tarafından halotan ve izofluran karşısında güvenilirlik ve etkinlik yönünden avantaja sahip bir inhalasyon anestezisi ajanı bulma çabalarının bir parçası olarak Travenol laboratuvarlarında sentez edilmiştir. Ve 1971'de Regan ve arkadaşları tarafından rapor edilmiş renksiz, hoş kokulu oda ısısında yanıcı ve patlayıcı olmayan ve solunum yollarına iritan olmayan bir sıvıdır. Biyotransformasyonu ve sodalime ile stabilite problemleri nedeni ile bir dönem çalışmalar yavaşlamış olsa da 1990'da Japonya'da kullanımına başlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan volatil ajanlardan biridir (42).

### 2.10.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sevofluranın yapısal formülü; florometil - 2, 2, 2 - Trifloro - 1 - (triflorometil) etil eterdir (Şekil 6).



**Şekil 6:** Sevofluran Yapısal Formülü

Kaynama noktası 58.6 °C, buhar basıncı 20 °C'de 160 mmHg ve molekül ağırlığı 200.05 gr'dır. Kan/gaz partiyon katsayısı 0.63, yağ/gaz partiyon katsayısı 0.47 ve kan/beyin partiyon katsayısı 1.7'dir. Sevofluranın minimum alveoler

konsantrasyonu (MAK) yaşla birlikte azalma gösterir. Neonatallerden 70 yaş üstündeki erişkinlerde MAK değeri %3,3'den % 1,48'e düşer. Sevofluran 40 yaşında bir erişkin için MAK değeri %100 oksijen ile 2.05 ve %35 oksijen ve %65 nitroz oksitle MAK değeri 1.1'dir (43). İndüksiyon ve uyanmanın hızlı olmasının nedeni düşük kan-gaz partiyon katsayısıdır (44,45). Pediyatrik ve erişkin hastalarda indüksiyonda kullanımını sağlayan; sevofluranın keskin olmayan kokusu ve alveoler konsantrasyonunun hızla yükselme özelliğidir (41,45). % 4-8 sevofluran ile %50 oksijen/nitroz oksit karışımı içinde bir derin inspiyum ile indüksiyon gerçekleştirilebilir (41).

### **2.10.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamiği**

Göreceli olarak diğer volatil anesteziğin tersine unstabil bir moleküldür. Doku çözünürlüğü oldukça düşüktür. Diğer volatil ajanlar gibi malign hipertermiyi tetikleyebilir.

### **2.10.3. Santral Sinir Sistemine Etkisi**

Beyin cerrahisi vakalarında serebral kan akımını arttırarak intrakraniyal basınçta hafif yükselmelere neden olabilir. Serebral kan akımının otoregülasyonu sevofluranın yüksek konsantrasyonlarında (%1,5 MAK'ın üzeri) bozulabilir, böylece hemorajik hipotansiyon sırasında serebral kan akımında azalmaya yol açabilir. Serebral metabolik oksijen gereksinimi azalır ve bazı olgularda EEG değişikliklerine neden olduğu rapor edilmiş fakat MAK %2,5 üzerinde uyarıya rağmen nöbet aktivitesi görülmemiştir (41).

### **2.10.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Sevofluran medüller solunum merkezi ve diyafragmatik kontraksiyonların depresyonu sonucu doz bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Solunum fonksiyonlarının depresyonu, tidal volümün azalması, karbondioksit basıncının artması, kan gazında asidoz ve apne sevofluranın %1,5-2 MAK değerlerinde görülebilir (41).

Solunum hızında artışa neden olmasına rağmen tidal volümde oluşturduğu düşüş nedeniyle dakika ventilasyonu kompanse edilemez. Sevofluran aynı zamanda bronkodilatasyon yapar. Bu etki bronş düz kaslarında histamin ya da asetilkolinin

oluşturduğu kontraksiyonları engellemesi ile olur. Hava yollarına iritan olmaması ve hoş kokulu olması nedeniyle yüksek alveolar konsantrasyonlarda güvenle kullanılıp maske indüksiyonu yapılabilir. Sevofluran tek akciğer ventilasyonunda da güvenle kullanılabilir (41).

### **2.10.5. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Sevofluran doz bağımlı sistemik vasküler direnci, kardiyak outputu ve bunlara bağlı kan basıncını deprese eder. Bu etkisi izofluran ve desflurana göre daha azdır. Kalp hızında çok az bir artış yapar ya da değişiklik yapmaz. Pulmoner arter basıncını doz bağımsız düşürür.

Sevofluran myokardiyal depresyon etkinliğini  $Ca^{+2}$  kanalları üzerinden yapar. Miyokard kan akımı ve koroner dilatasyon üzerine etkisi çok azdır. Bu nedenle koroner çalma sendromu yapmaz. Miyokardı katekolaminlere karşı duyarlılaştırmadığı için katekolamin kökenli disritmilere neden olmaz (46).

### **2.10.6. Nöromusküler Etkileri**

Nöromusküler bloke edici ajanların etkisini artırır. Sevofluran yeterli relaksasyon sağlayarak trakeal entübasyonu kolaylaştırır.

### **2.10.7. Nefrotoksisite**

Sodalime gibi alkali bileşikler sevofluranı, nefrotoksisitesi kanıtlanmış bir diğer son ürüne (compound A: florometil-2,2-difloro-1-(triflorometil) vinil eter) indirgeyebilir. Düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksit absorbanı kullanılması, solunum gazının ısısının yüksek olması, yüksek sevofluran konsantrasyonu ve uzun süre anestezi uygulanması da compound A'nın birikimini artırır. Birçok çalışmada sevofluran ile bağlantılı toksisite veya hasrarı gösteren saptanabilir herhangi bir postoperatif renal fonksiyon bozukluğu bulunmamıştır. Buna rağmen bazı klinisyenler daha önceden renal fonksiyon bozukluğu olanlarda sevoflurandan kaçınılmasını ve birkaç saatten daha uzun süren anestezilerde 2 L/dk'dan daha az taze gaz akımı kullanılmamasını önerirler (47).



### 2.10.8. Hepatotoksisite

Sevofluran karaciğer kan akımını; portal venöz kan akımını azaltarak ve hepatik arter dilatasyonu yaparak değiştirir. Bu değişiklik diğer volatil ajanlara oranla karaciğer kan akımının daha iyi korunmasına sebep olur. Karaciğer hastalığı olanlarda mevcut hastalığı alevlendirdiğine yönelik bir bilgi mevcut değildir.

Karaciğerde yaklaşık olarak %5 oranında metabolize edilir. İnsanlarda ağırlıklı olarak sitokrom P 450 nin 2E1 fraksiyonu tarafından deflorine edilir. Metabolizması sonucu heksafloroizopropanol ve inorganik florid iyonları oluşur (42). Heksafloroizopropanol hızla glukronize olarak idrarla atıldığından dolaşımdaki konsantrasyonları oldukça küçüktür (43).

### 2.10.9. İlaç Etkileşimleri

Sevofluran inhalasyonuna %67 nitroz oksit eklenmesi sevofluranın MAK değerini %1,8'den %0,7'ye düşürür. Opioidlerde özellikle 3ng/mL kan konsantrasyonunda fentanil sevofluranın MAK değerini %59 azaltır.

Sevofluranın %1,5 üzerinde MAK değerleri diğer volatil ajanlara göre karaciğer kan akımı korusa da karaciğer kan akımında oluşturduğu azalma nedeniyle verapamil ve lidokain gibi yüksek hepatik atılımı olan ilaçların kanda birikimine neden olabilir.

### 2.11. Magnezyum

Mg<sup>+2</sup> tıbbi kullanıma hazır 10 mL'lik ampüllerde her ampülde 12 mEq (1500 mg) Mg<sup>+2</sup> içeren ampüller şeklinde hazırlanır. Mg<sup>+2</sup> iyonu intrasellüler sıvıda en sık bulunan ikinci katyondur. Aynı zamanda vücutta en sık bulunan dördüncü katyondur. Nörokimyasal impuls transmisyonu, kas eksitabilitesi, enerji metabolizması ve nükleik asit sentezini de içeren 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar. Ayrıca hormonların reseptörlere bağlanmalarında, Ca<sup>+2</sup> kanal kapılarında, transmembranel iyon değişimi ve adenilat siklazın regülasyonunda, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, kardiyak eksitabilitede ve düz kas üzerinde depresan etkisi olabileceği gibi santral sinir sistemini de deprese edebilir ve

nörotransmitter salınımında rol alır. Bu etkilerinin çoğunu fizyolojik  $Ca^{+2}$  antagonisti olarak etkinlik göstermesi ile yapmaktadır (48).

İnsan vücudunda total vücut ağırlığı 70 kg kabul edilirse 100 mmol (2000 mEq)  $Mg^{+2}$  içerir. Atomik ağırlığı 24.312 g'dır.  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  gibi iki değerlikli bir iyondur (7). Total vücut  $Mg^{+2}$ 'unun %1'inden daha azı serum ve eritrositlerde bulunur. %53'ü kemiklerde, %27'si kasların intrasellüler komponentlerinde ve %19 kadarı da yumuşak dokulardadır. Serum  $Mg^{+2}$ 'u total vücut  $Mg^{+2}$ 'nin yaklaşık %0.3'ünü içerir ve 3 durumda bulunur. %62'si iyonize, %33'ü proteine (özellikle albumine bağlı) ve %5'i sitrat ve fosfat gibi anyonlarla kompleks haldedir (48).

$Mg^{+2}$  sıklıkla mg, mmol ya da mEq şeklinde ifade edilir.  $Mg^{+2}$  sülfatın 1 g'ı 4 mmol, 8 mEq ya da 98 mg elemental  $Mg^{+2}$ 'a eşittir (48). Erişkinlerde  $Mg^{+2}$  gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Çocuklarda, hamilelerde ve emziren bayanlarda 100-150 mg eklenmelidir (7).  $Mg^{+2}$  özellikle ileum ve kolondan absorbe olur, atılımı ve serum  $Mg^{+2}$ 'nin kontrolü ise böbrekler yoluyla.

Paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, D vitamini, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon, aldosteron ve seks hormonları  $Mg^{+2}$  metabolizmasının regülasyonundan sorumlu hormonlardır. İntestinal absorpsiyonda PTH ve D vitamini, renal reabsorpsiyon ve kemiğe geri alımda PTH etkilidir. Renal reabsorpsiyona aynı zamanda glukagonda katkıda bulunur. Hücre içine alımda ise insülin etkilidir (7).

### **2.11.1. Membran ve Membran Pompasındaki Hareketi**

Transmembranel iyon değişiminde  $Mg^{+2}$ ; membran  $Ca^{+2}$  ATPaz ve  $Na^{+}-K^{+}$  ATPazın aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında aktiftir. İntrastoplazmik organellerde ve hücre membranında stabilizasyonda rol alır. İntrasellüler ATP'nin azalması ve hücre içinde  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$ 'un yükselmesi ve  $K^{+}$ 'un da düşmesi şeklinde seyreden  $Mg^{+2}$  eksikliği ATPaz pompasının aktivitesinin bozulmasına bağlı olarak gelişir (7).

### **2.11.2. İyon Kanallarındaki Rolü**

Bir çok farklı iyon kanalında düzenleyici rol oynar. Düşük intrasellüler  $Mg^{+2}$  konsantrasyonları  $K^{+}$ 'un hücreyi terk etmesi; kondüksiyon ve hücre metabolizma

değişimi ile sonuçlanır. Sarkoplazmik retikulum ve potansiyel L tipi  $Ca^{+2}$  kanallarında da  $Mg^{+2}$ 'un etkinliği vardır. Kompetitif antagonist hareket  $Ca^{+2}$  çıkışına karşı gerçekleşir.  $Ca^{+2}$ 'un esas intraselüler depo yeri olan sarkoplazmik kanaldan kaçmasını engelleyerek sarkoplazmik kanala dayalı  $Ca^{+2}$  aktivasyonunu inhibe eder.  $Mg^{+2}$  bu etki ile  $Ca^{+2}$  kanal blokörü ya da  $Ca^{+2}$  kanal aktivitesi düzenleyicisi ve modülatörüdür. Bu özellikleri hipomagnezemi sırasında hücre içi  $Ca^{+2}$ 'unda belirlenen yükselmeyi açıklar (7).

### 2.11.3. Enzimatik Aktivasyon

Hücre içi serbest  $Mg^{+2}$ , yüzlerce enzimatik reaksiyonda gerekli bir mineraldir. Bu nedenle hücre içi  $Mg^{+2}$  eksikliği glukoz metabolizmasını ve yüksek enerjili fosfat bağlarını da ilgilendiren birçok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (7).

### 2.11.4. Santral Sinir Sistemi

$Mg^{+2}$  esas olarak santral sinir sistemini iskemik hasardan koruduğu düşünülen N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerindeki voltaja bağımlı kapılarda antagonist etki ile sinir sistemi iletiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda NMDA reseptör antagonizmasının üzerinde durulmaktadır. Birçok hayvan çalışmasında, iskemik hasarın hasarlanmaya yakın zamanda verilen  $Mg^{+2}$  ile azaldığını gösterilmiştir. Hayvan modellerindeki  $Mg^{+2}$ 'un koruyucu rolünü insanlarda tam olarak göstermek zordur. İnsan araştırmalarındaki asıl sorun dönüşümsüz hasar oluşmadan önce verilebilecek en uygun tedavinin uygulanmış olmasıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda anneleri gebelik döneminde  $Mg^{+2}$  sülfat tedavisi alanlarda serebral palsy riskinin azaldığı gösterilmiştir. Şüpheli inmede 12 saat içinde  $Mg^{+2}$  verilmesi ile belirgin bir yarar izlenmemiştir. Benzer olarak  $Mg^{+2}$  sülfatın kardiyak arrest sonrası nörolojik sonuçlar ve yaşam süresini değiştirmediği gösterilmiştir. Son çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin postoperatif ağrı tedavisinde rolü olduğu, NMDA reseptör antagonizmasının nosiseptif uyarı sonrası santral sensitizasyonu inhibe ettiği üzerinde durulmaktadır (49).

### **2.11.5. Periferik Sinir Sistemi**

Lokal anestetiklerin etkisini potansiyelize ettiği düşünülmektedir. Bu etki  $Mg^{+2}$  primer olarak periferik sinirlerde sinaptik alanda nörotransmitter substantların salınımını etkilemesi ile sağlar (49).

### **2.11.6. Motor Son Plak**

$Mg^{+2}$ 'un presinaptik uçta membran kanallarında  $Ca^{+2}$  ile yarışmasına bağlı 2.5 mmol/L'den yüksek seviyelerinde doza bağlı olarak periferik sinir sisteminde nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonu sağlar. Bu etkinlik nöromusküler kavşakta  $Mg^{+2}$  konsantrasyonunun 5 mmol/L ve üzerinde olması ile önemli derecede presinaptik nöromusküler blokaj ortaya çıkar. Sonuçta  $Mg^{+2}$  nondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini arttırmaktadır ve Lambert –Eaton Sendromu ya da Myastenia Gravis gibi hastalıklarda ağır kas güçsüzlüğünün gelişimine neden olabilmektedir. Bu nedenle yapılmış çalışmalarda  $Mg^{+2}$ 'un anestetik ilaç, kas gevşetici ve postoperatif analjezik gereksinimini azalttığı görülmüştür (50). Yine yapılan çalışmalarda  $Mg^{+2}$ 'un genel anestezide iyi bir adjuvan olduğu ve intraoperatif hipertansiyon ataklarını önleme etkinliği olduğu gösterilmiştir (51). Bununla beraber  $Mg^{+2}$  nondepolarizan kas gevşeticilerin etki başlama sürelerinde belirgin bir azalmaya neden olmamaktadır.

### **2.11.7. Otonom Sinir Uçları**

$Mg^{+2}$ 'un vagal sinir uçları ve otonomik ganglionlardaki etkileri tam bilinmemektedir.  $Mg^{+2}$  konsantrasyonu 2.5 mmol/L nin üzerine çıktığında adrenerjik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınımında progresif bir inhibisyon ortaya çıkar. Daha yüksek seviyelerde de gangliyonik blokaj gelişir (52).

### **2.11.8. Kardiyovasküler Sistem**

$Mg^{+2}$  vazokonstriktör maddeler üzerinden damarlarda vazodilatasyon etkisi yapar. Ayrıca periferik vasküler direncin; sempatik blokaj ve katekolamin salınımının azalması gibi mekanizmalarla düşmesi de etkilidir (52). Yapılan çalışmalarda  $Mg^{+2}$

intraoperatif hipertansif krizleri azalttığı, (53) antiaritmik ajanlara dirençli ventriküler aritmilerde içeren ciddi aritmilerde (özellikle TdP) etkili olduğu gösterilmiştir (6).  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  antagonizması ile myokardiyal kasılma gücünün azalmasına neden olur. İzole kalplerde  $Mg^{+2}$  bradikardiye sebep olur. Bununla beraber, invivo ortamda  $Mg^{+2}$  ile vagal asetilkolin salınımının inhibisyonu ile sıklıkla hafif bir taşikardi ortaya çıkabilir.  $Mg^{+2}$ ; adrenalin uygulanması ile ilişkili aritmilerin kontrolünde propranolol ile eşdeğer, verapamilden ise daha güçlü etkilidir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (48).

#### **2.11.9. Solunum Sistemi**

$Mg^{+2}$ , un genel anestezide nöromusküler blokörlerin etkinliğini arttırmasına bağlı santral respiratuvar etkinliği olmaksızın solunumu deprese edici özelliği ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber bronkodilatör etkinliği ile ağır astımlı olgularda yararlı olabileceği bildirilmektedir. Ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (48). Yapılan bir çalışmada  $Mg^{+2}$  infüzyonunun ekstübasyon zamanını kısalttığı görülmüştür (54).

#### **2.11.10. Genitoüriner Sistem**

$Mg^{+2}$  böbreklerde vazodilatatör etkinliği vardır. Ve klinik kullanımı olmasa da diüretik etkiliğinin olduğu bilinmektedir (48).

#### **2.11.11. İskelet kas sistemi**

Kasta minör  $Ca^{+2}$  antagonistik etkiler ortaya çıkaran  $Mg^{+2}$ , major etkisini motor son plakta gösterir. Genel anestezinin mortal seyreden komplikasyonlarından biri olan malign hipertermide de  $Mg^{+2}$ , un etkinliği vardır. Fakat bu etkinliğin klinik olarak bir anlamı yoktur (48).

#### **2.11.12. Anestezi İndüksiyonunda Kullanımı**

Genel anestezide indüksiyonunu takiben hasta entübe edilir. Hastalarda entübasyona bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler; uyarılara bağlı katekolamin salınımında meydana gelen artış nedeniyledir.  $Mg^{+2}$  bu katekolamin salınımındaki

artışı adrenal medulla ve adrenerjik sinir sonlanmalarında azaltır. KAH'da yapılan çalışmalarda anestezi indüksiyonu ve entübasyonu sırasında  $Mg^{+2}$  infüzyonu yapılan hastalarda ortalama arter basıncında (OAB) ve sistemik vasküler dirençte önemsiz bir artış yaptığı ve kardiyak outputta azalmaya neden olmadığı görülmüştür (7).

### **2.11.13. Obstetrik Anestezi**

Gebelikte ortaya çıkan özellikle preterm eylem, proteinüri ve hipertansiyona ile seyreden preeklampsi ve ilerleyen olgularda konvülsiyonun eklenmesi ile eklampsi olarak adlandırılan klinik tabloda  $Mg^{+2}$ 'un tokolitik, antikonvülzan ve hipotansif özelliklerinden faydalanılır. Antikonvülzan etkinliği serebral vazodilatasyon oluşturan prostoglandinlerin üretimini arttırması ve NMDA reseptörleri üzerindeki inhibitör etkisi ile oluşur (7).

$Mg^{+2}$  motor sinir uçlarından asetilkolin salınımını inhibe eder, daha az olarak da kavşak sonrası membranda sensitivite azalmasına yol açarak kas liflerinin eksitabilitesini azaltır. Bu şekilde nondepolarizan kas gevşeticilerin etkinliği artabilir ve bu vakalarda nöromusküler monitorizasyon yapılmalıdır.  $Mg^{+2}$  kullanan preeklamptik hastalarda süksinilkolin ile blok süresinde uzama gelişebilir, ancak bu durum gebelikte kolinesteraz azalması ile de ilişkilidir (48).

### **2.11.14. Feokromasitoma Cerrahisi**

Feokromasitoma adrenal medulladan katekolamin üretiminin ve salınımının arttığı bir hastalıktır.  $Mg^{+2}$ ; anestezi indüksiyonu ve trakeal entübasyonda artan katekolamin salınımını inhibe eder ve antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Bu özelliği nedeniyle feokromasitoma cerrahisinde özellikle entübasyonda oluşan anormal hemodinamik yanıtı baskılar (55).

### **2.11.15. Kardiyovasküler Cerrahi**

$Mg^{+2}$  membranlar üzerinde stabilizan etkiye sahiptir. Bu nedenle kardiyak ritm bozukluklarında kullanılır. Hipomagnezemi kardiyak cerrahi sonrasında sık görülür. Kardiyak cerrahi sonrası artmış atriyel fibrilasyon düşük serum  $Mg^{+2}$  seviyeleri ile

ilişkilidir. TdP;  $Mg^{+2}$  kullanımı için en önemli endikasyondur. Diğer bir kullanım alanı digital toksisitesine bağlı ventriküler aritmilerdir. Kritik hastalarda  $Mg^{+2}$ , akut atriyal taşiaritmilerde amiodarondan daha etkilidir (7).  $Mg^{+2}$  kardiyak operasyonlarda uzun yıllardır kardiyoplejik solüsyonların bir komponentidir. Özellikle reperfüzyon sırasında iskemik miyokardiyumu koruduğu düşünülmektedir (56). Aortaya kros-klemp konulduğu sırada  $Mg^{+2}$ 'un vazodilatör ve antiaritmik özellikleri nedeniyle kullanılabilineceği düşünülmektedir. Ayrıca iskemi sonrası normal dokularda patolojik olaylara aracılık eden NMDA reseptörlerini antagonize ederek suprarenal aortik anevrizmaların onarımı sırasında spinal kordu koruyucu etkisi görülmüştür (48).

#### **2.11.16. Yoğun Bakımda Kullanımı**

Yoğun bakım pratiğinde kardiyak aritmiler, solunumsal yetmezlik, neonatal pulmoner hipertansiyon ve tetanoz tedavisinde kullanılmaktadır (48).  $Mg^{+2}$  eksikliğinin olumsuz etkileri daha iyi tanımlandıktan sonra pekçok üniteye  $Mg^{+2}$  seviyelerine bakılmakta ve hipomagnezeminin gelişimi önlenmektedir (48). Yapılan bir derlemede  $Mg^{+2}$ 'un insülin için ikincil haberci gibi çalıştığı ve serum  $Mg^{+2}$  konsantrasyonlarının düşmesinin insülin dirençini arttırdığı dile getirilmiştir (56).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak, Turgut Özal Tıp Merkezi hastanesinde, elektif koroner baypas cerrahisi yapılması planlanan olgularda gerçekleştirildi. Olgular çalışma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onamları alındıktan sonra ASA II-III, 89 olguda bu çalışma gerçekleştirildi.

Anormal serum elektrolit değeri bulunan, QTc süresi >440 ms'den büyük olan, QTc interval süresini etkilediği bilinen ilaç (trisiklik antidepresan vb) kullanan, kalp kapak hastalığı bulunan, ciddi atriyoventriküler bloğu bulunan, sinüs ritminden başka ritim bozukluğu olan, obez, unstable anjina pectoris, kalıcı pil takılı olan olgular, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan, ejakasyon fraksiyonu %40'ın altında olan, ciddi karaciğer, böbrek hastalığı olan, kas-sinir hastalığı bulunan ve çalışma ilaçlarına alerjisi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların preoperatif vizitte yaşı, boyu, kilosu, kullandığı ilaçları, kardiyak fonksiyonları ile ilgili testler değerlendirilerek veriler kaydedildi. Aydınlatılmış onam alınan hastalar operasyon odasına alındığında 6 derivasyonlu (I, II, III, aVL, aVR ve aVF) EKG, non-invaziv kan basıncı, puls oksimetre ile monitorizasyon yapıldı. 16 gauge intraket ile venöz damar yolu açılarak hastalara iv fentanil 1 mcg/kg ve iv midazolam 0.03-0,05 mg/kg yapılarak premedikasyon uygulandı. Yüz maskesi ile 8 L/dk oksijen/medikal hava verildi. 20 gauge intraket ile lokal anestezi için 10 mg prilokain uygulanarak radyal arter kanülasyonu ile intraarteryel kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Bazal KH, sistolik, ortalama ve diyastolik arteryel kan basınçları ve 12 derivasyonlu (I, II, III, aVL, aVR, aVF, V1, V2, V3, V4, V5 ve V6) EKG kaydedildi.



Hastalar sevofluran (Grup S; n=41) ve sevofluran-Mg<sup>+2</sup> (Grup SM; n=48) olarak iki gruba ayrıldı. Grup S'de hasta 8 L/dk oksijen/medikal hava karışımı ile FiO<sub>2</sub>:0.3 olacak ve şekilde havalandırılmaya başlandı. Hastanın soluduğu taze gaz akımına %1 MAK değerinden sevofluran akımı eklendi. Hasta her 5 nefes alışverişinde sevofluran %0.5 arttırılarak end-tidal sevofluran %2.5 olana kadar en üst sevofluran MAK değeri %6'yı geçmeyecek şekilde arttırıldı. End-tidal sevofluran %2.5'e ulaşınca, Grup SM'de hastaya 50 mg/kg dozda Mg<sup>+2</sup> sülfat Grup S'de ise SF infüzyonu 20 dk bitecek şekilde başlandı. İnfüzyonların bitimi sonrası hastaya iv 2-3 mcg/kg fentanil sitrat ve 0.1 mg/kg veküronyum bromür yapıldı ve 3 dk daha end tidal sevofluran %2.5 olacak şekilde havalandırılmaya devam edildi. Takiben hasta entübe edildi.

Hastalarda toplam 6 defa 12 derivasyonlu EKG kaydedildi.

- T1 (Giriş): Hasta operasyon odasına alındıktan hemen sonra
- T2: Sevoflurane-Mg<sup>+2</sup> sülfat infüzyonu sonlandığında
- T3: Entübasyondan hemen önce
- T4: Entübasyonun 30. sn sonra
- T5: Entübasyonun 1. dakikası
- T6: Entübasyonun 5 dakikası olarak kaydedildi.

Bu süre içinde yapılan ek ilaçlar ve oluşan komplikasyonlar kayıt altına alındı. Araştırmaya alınan hastalarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için, zor entübasyon gereçleri, fiber optik bronkoskop, atropin, adrenalin, efedrin, nitrogliserin, defibrilatör, eksternal pacemaker, internal pacemaker hazır bulunduruldu.

Zor entübasyon, 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-e 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-e intervalleri her derivasyonda dört P-QRS-T döngüsünde ölçüldü ve ortalamaları alındı. QTc intervali Fridericia formülü ile hesaplandı.

$$\text{Fridericia QTc} = \text{QT}/\text{RR}^{1/3}$$

İstatiksel analizler SPSS for Windows version 13.0 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.

### 3.1. Hasta Takip Formu

<b>GRUP:</b>	<b>TARİH:</b> / /					
<b>ADI/SOYADI:</b>						
<b>EJEKSİYON FRAKSİYONU:%</b>						
<b>BOY:</b>	<b>KİLO:</b>	<b>YAŞI:</b>				
<b>KULLANDIĞI İLAÇLAR</b>						
<b>BYPASS YAPILACAK DAMAR SAYISI</b>						
	<b>KB</b>			<b>NB</b>	<b>SPO2</b>	<b>EKG</b>
	<b>SAB</b>	<b>DAB</b>	<b>OAB</b>			<b>DEĞİŞİKLİKLERİ</b>
<b>GİRİŞ (BAZAL)</b> <b>(T0)</b>						
<b>SEVOFLURANE</b> <b>MAGNEZYUM SÜLFAT</b> <b>BİTİMİ. (T1)</b>						
<b>ENTÜBASYON ÖNCESİ</b> <b>(T2)</b>						
<b>ENTÜBASYON 30. SN</b> <b>(T3)</b>						
<b>ENTÜBASYON 1. DK</b> <b>(T4)</b>						
<b>ENTÜBASYON 5. DK</b> <b>(T5)</b>						
<b>OLUŞAN KOMPLİKASYONLAR:</b>						
<b>YAPILAN EK İLAÇLAR:</b>						

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 100 hasta alındı. Olguların 6'sı çalışma sırasında EKG kağıdı bittiği için, 5'i makineye bağlı nedenler yüzünden, 1'i de entübasyon süresi uzadığı için çalışmadan çıkarıldı. 89 hasta değerlendirmeye alındı.

Olgular yaş, kilo, boy, cinsiyet ve ejeksiyon fraksiyonu yönünden benzerdi (Tablo;1).

**Tablo 1:** Olguların Demografik Verileri

	Grup S	Grup SM
Yaş	58.2 (7.9)	56.5 (7.3)
Kilo	76.3 (9.8)	77.2 (13.8)
Boy	167.8 (8.8)	170.1 (7.1)
Cinsiyet; Erkek:Kadın	30:11	41:9
EF	55.8 (4.8)	54.7 (7.3)

Grup S = Sevofluran Grubu, Grup SM = Sevofluran-Magnezyum Grubu.

Grup içi değerlendirmede her iki grupta QTc intervali, bazal değere göre tüm dönemlerde anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ). Ancak gruplar arası değerlendirmede anlamlı olan değişiklikler arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ). Grup S'de QTc intervali T3 dönemine göre T4, T5 ve T6'da Grup SM'de ise T4, T5 ve T6'da anlamlı olarak arttı ( $p<0.05$ ). T3 dönemine göre gruplar arası değerlendirmede fark yoktu (Tablo;2).

**Tablo 2:** Her İki Grubun QTc İnterval Değerleri

QTc interval (ms)		
	Grup S	Grup SM
T1	403.5 (24.0)	403.7 (19.7)
T2	427.5 (35.3)*	428.4 (29.1)*
T3	424.0 (36.4)*	419.4 (30.3)*
T4	432.6 (33.3)*	435.0 (42.8)*
T5	440.5 (37.8)*	447.0 (39.1)*
T6	433.3 (37.4)*	432.2 (33.0)*

Grup S = Sevofluran Grubu, Grup SM = Sevofluran-Magnezyum Grubu, T1: bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T2: çalışma ilaçlarıyla indüksiyondan sonra, T3: entübasyondan önce, T4: entübasyondan 30 sn sonra, T5: entübasyondan 1 dk sonra, T6: entübasyondan 5 dk sonra.

\*p < 0.05 bazal değere göre.

Her iki grupta Tp-e intervali değerleri ise hem grup içi, hem de gruplar arası değerlendirmede istatistiksel yönden farklı değildi (p>0,05) (Tablo;3).

**Tablo 3:** Her İki grubun Tp-e İnterval Değerleri

Tp-e interval (ms)		
	Grup S	Grup SM
T1	96.0 (16.4)	90.3 (15.5)
T2	96.6 (15.2)	94.0 (18.0)
T3	96.7 (14.4)	94.4 (18.0)
T4	98.5 (14.5)	96.1 (15.9)
T5	96.8 (14.8)	94.0 (16.2)
T6	96.2 (14.0)	94.4 (15.8)

Grup S = Sevofluran Grubu, Grup SM = Sevofluran-Magnezyum Grubu, T1: bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T2: çalışma ilaçlarıyla indüksiyondan sonra, T3: entübasyondan önce, T4: entübasyondan 30 sn sonra, T5: entübasyondan 1 dk sonra, T6: entübasyondan 5 dk sonra.

\*p < 0.05 bazal değere göre.

Her iki grupta OAB; giriş değerine göre tüm dönemlerde anlamlı azalırken, bu azalma Grup SM için; T4'de daha fazla idi (p =0,033). Yine her iki grupta OAB; T3

dönemine göre T4, T5 ve T6'da anlamlı arttı. Ancak bu artış Grup S için T4'de daha fazla idi ( $p=0,0001$ ) (Tablo;4).

**Tablo 4:** Her İki Grubun OAB Değerleri

OAB (mmHg)		
	Grup S	Grup SM
T1	99.2 (15.5)	99.6 (12.3)
T2	66.7 (8.5)*	63.3 (8.8)*
T3	59.6 (6.6)*	58.4 (6.1)*
T4	70.6 (10.3)*	63.8 (7.6)*, ¥, †
T5	66.1 (11.8)*	64.3 (8.9)*
T6	66.0 (10.3)*	62.9 (7.4)*

Grup S = Sevofluran Grubu, Grup SM = Sevofluran-Magnezyum Grubu, T1: bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T2: çalışma ilaçlarıyla indüksiyondan sonra, T3: entübasyondan önce, T4: entübasyondan 30 sn sonra, T5: entübasyondan 1 dk sonra, T6: entübasyondan 5 dk sonra.

\*  $p=0<0.05$  bazal değere göre.

¥  $p=0<0.05$  Her iki grubun karşılaştırılması

†  $p=0<0.05$  Her iki grup karşılaştırılması (T3 dönemine göre )

KH her iki grupta giriş değerine göre tüm dönemlerde anlamlı azalırken, bu azalma Grup SM için T3, T4 ve T5 döneminde daha fazla idi ( $p=0,042$ ,  $p=0,0001$ ,  $p=0,05$ ). T3 dönemine göre Grup S' de KH; T4 ve T5'de, Grup SM'de T4, T5 ve T6'da anlamlı arttı. Bu artış T4 dönemi için Grup S'de daha fazla idi ( $p=0,001$ ) (Tablo;5).

**Tablo 5:** Her İki Grubun KH Değerleri

KH (atım/dk)		
	Grup S	Grup SM
T1	76.1 (12.8)	76.5 (9.9)
T2	63.5 (9.2)*	63.6 (10.8)*, ¥
T3	61.9 (8.9)*	57.4 (9.0)*, ¥
T4	72.0 (11.7)*	62.1 (9.0)*, ¥, †
T5	66.0 (10.4)*	61.9 (9.6)*
T6	63.7 (10.4)*	60.6 (9.3)*

Grup S = Sevofluran Grubu, Grup SM = Sevofluran-Magnezyum Grubu, T1: bazal, anestezi indüksiyonundan önce, T2: çalışma ilaçlarıyla indüksiyondan sonra, T3: entübasyondan önce, T4: entübasyondan 30 sn sonra, T5: entübasyondan 1 dk sonra, T6: entübasyondan 5 dk sonra.

\*p= 0<0.05 bazal değere göre

¥p= 0<0.05 Her iki grubun karşılaştırılması

†p= 0<0.05 Her iki grup karşılaştırılması (T3 dönemine göre )

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda KABC uygulanacak KAH'lı olguların sevofluranla yapılan anestezi indüksiyonunda bolus 50 mg/kg  $Mg^{+2}$  kullanımı sevoflurana bağlı QTc intervali uzamasına etki etmedi. Ayrıca her iki grupta Tp-e intervali yönünden önemli bir değişiklik olmadı. Ek olarak  $Mg^{+2}$  entübasyona hemodinamik yanıtı daha fazla baskıladı.

KAH'ı olan olguların perioperatif dönemde aritmiye eğilimleri vardır. Bu olgularda QRS süresinde uzamanın ve dispersiyon repolarizasyonunun artmasının aritmiye bağlı kardiyak ölüm gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (57). QT intervalinin uzaması, EKG'de senkop, nöbet benzeri durum, ani kardiyak ölümle sonuçlanabilen taşikardi, fibrilasyon, asistoli ve TdP gibi potansiyel olarak tehlikeli aritmiye neden olabilir. Çalışmalarda QT intervali uzamasından daha güvenilir bir belirteç olan ventrikül transmural repolarizasyon dispersiyon (TRD) artışı ve depolarizasyon sonrası indüksiyonunun da TdP'ye eğilimi artırdığı bildirilmiştir (58). TRD ise EKG'de T dalgasının pik yaptığı ve sonlandığı aralık (Tp-e interval) olarak ölçülmektedir. Bu nedenle KABC uygulanacak KAH'lı olguların anestezi indüksiyonunda kullanılacak ajanların kardiyovasküler stabilite sağlaması çok önemlidir.

Sevoflurane düşük kan:gaz çözünürlüğü olan, hızlı indüksiyon sağlayan solunum yolunu en az uyanan hoş kokulu bir ajandır. Bu özellikleri sevofluranı ideal inhalasyon indüksiyon ajanı yapar. KABC uygulanacak KAH'lı olguların anestezi indüksiyonunda ve idamesinde kullanılan sevofluranın hem hemodinamik stabilite sağladığı hem de kardiyoprotektif etkisi bildirilmiştir (59,60). Ancak tüm yaş gruplarında anestezi indüksiyonu sırasında veya idamesinde sevofluran kullanımını QT intervalini uzattığı



hatta bir olguda konjenital UQT'li bir çocuğun intrakardiyak girişimi sırasında kullanılan sevofluranının TdP'e neden olduğu ve sevofluranın dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (5,61,62).

$Mg^{+2}$  hücre membranını stabilize edici etkisinden dolayı kardiyak ritm bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Profilaktik iv  $Mg^{+2}$  sülfat verilmesinin son ibutilid infüzyon dozundan sonra QT ve QTc intervalindeki artışı önlediği gösterilmiştir (63). Ek olarak Puri ve arkadaşları KAH'da 50 mg/kg  $Mg^{+2}$  kullanımının lidokaine göre entübasyona hemodinamik yanıtı baskıladığını bildirmiştir (64). Biz de çalışmamızda 50 mg/kg  $Mg^{+2}$  kullandık.

Çalışmamızda da KAH'lı olgularda sevofluran, indüksiyon sonrası QTc intervalini diğer çalışmalara benzer olarak uzattı (4,61). Bunun nedeni sevofluranın hızlı  $K^+$  kanallarını inhibe etmesine bağlı olabilir (65). Ancak sevofluran QTc intervalinde uzama yapmış olmasına rağmen Tp-e intervalinde önemli bir değişiklik olmadı. Bu farklılığın nedeni sevofluranın epikardiyum, endokardiyum ve myokard hücrelerinde repolarizasyona eşit etki ederek tüm repolarizasyon süresinde (QTc interval) uzamaya yol açması, ancak TRD'yi arttırmamasından kaynaklanabilir. Tp-e intervalinde değişiklik olmaması diğer çalışmalarda olduğu gibi sevofluranın KABC uygulanacak KAH'lı olgularda güvenle kullanılabileceğini bize gösterebilir (66).

Çalışmamızda herhangi bir ventriküler aritmi görmemiş olmamıza rağmen giriş değerine göre tüm dönemlerde  $Mg^{+2}$ , sevoflurana bağlı QT uzaması üzerine etki etmedi. Tzivoni ve ark. kalp hastalığı bulunan veya organik kalp hastalığı işareti olmayan olgularda gelişen TdP (belirgin uzun QT'li) tedavisinde bolus olarak  $Mg^{+2}$  kullanımının QTc intervalde önemli değişiklik yapmadan (kısaltma) TdP'nin tekrar gelişmesini önlediğini belirtmiştir (67). Bunun nedeni  $Mg^{+2}$ 'un sadece repolarizasyonu kısaltmasına bağlı olmayabilir. Aynı zamanda  $Mg^{+2}$ 'un  $Na^+-K^+$  ATP-az aktivitesinde kofaktör rol oynaması ve böylece repolarizasyonun dispersiyonu sırasında bir kısalma yapmadan membran potansiyelini stabilize ederek etkisini göstermesinden kaynaklanabilir (67). Ancak Grup SM'de; Tp-e intervaline önemsiz artışlar olmasına rağmen Grup S'da olduğu gibi TP-e intervalinde değişiklik olmaması  $Mg^{+2}$ 'un güvenle kullanılabileceğini bize gösterebilir.

Çalışmamızda her iki grupta trakeal entübasyondan sonra ise QTc intervali, hem giriş değerine göre hem de entübasyon öncesi değere göre uzadı. Ay ve ark. induksiyon ajanlarından bağımsız olarak KAH'a sahip olguların, olmayanlara göre entübasyon sırasında QTc dispersiyonunun arttığını belirtmiştir (68). Aynı hasta grubunda farklı bir induksiyon ajanıyla yapılan diğer bir çalışmada da entübasyon, QTc intervalini uzatmıştır (69). Entübasyona bağlı QTc intervalinin uzamasında iskemik kalp hastalığı, semptomimetik etkinin yanısıra anestezi induksiyonunda çoklu ilaç kullanımının (fentanil, vekuronyum) da katkısı olabilir. Çalışmamızda fentanil injeksiyonundan sonra QTc intervalini değerlendirmedik ama her iki grupta giriş değerine göre entübasyondan sonra QTc intervalinin uzamasının nedenlerinden biri de induksiyon ajanlarının etkisine ek olarak belki fentanilin repolarizasyon sırasında  $K^+$  kanallarıyla etkileşmiş olmasından kaynaklanabilir (70). Ek olarak KAH'lı olgularda fentanilin QTc intervalini uzattığı belirtilmiştir (71). Vekuronyumun uzun QT'li olgularda kullanımıyla ilgili en azından olumsuz bir durum rapor edilmemiştir (11). Ancak Tp-e intervalinin değişmemiş olması anestezi induksiyonunda kullanılan bu ajanlar ile TdP gelişmesi riskinin çok düşük olduğunu gösterebilir.

$Mg^{+2}$  ve sevofluran periferik vazodilatasyona bağlı olarak arteriyel basınçta düşme yaparlar (64). Çalışmamızda hem Grup S'de hem de grup SM'de OAB yönünden bazale göre tüm dönemlerde azalma olmasına iki grup arasında fark görmememizin nedeni bizim  $Mg^{+2}$ 'u 20 dk gibi bir sürede vermiş olmamızdan kaynaklanabilir (7).  $Mg^{+2}$ 'un atriyal atımı yavaşlatabilir. Çalışmamızda da grup SM'de KH T3'den T5'e kadar olan dönemde daha azdı. Ancak T3 dönemine göre OAB ve KH, T4'te Grup SM'de daha fazla baskılandı. Bu da  $Mg^{+2}$ 'un sempatoadrenal yanıtı daha fazla baskılamasına ve  $Mg^{+2}$ 'un analjezik etkisi volatil anesteziikler tarafından arttırılmasına bağlı olabilir. Ek olarak  $Mg^{+2}$ 'un trakeal entübasyona bağlı katekolamin salınımının inhibe ettiği gösterilmiştir.

QT intervali ölçülmesinde EKG'de II. derivasyon sıklıkla kullanılan derivasyondur. Tp-e intervali için ise en uygun derivasyonun hangisi olduğu tanımlanmamış olmasına rağmen TRD'nin en iyi tespit edildiği derivasyonun sol prekordiyal derivasyon olduğu belirtilmiştir. Whyte ve ark. hem QTc intervalini hem de

Tp-e intervalini ölçmede en uygun derivasyonların II. ve V5 derivasyonlar olduğunu belirtmiştir (66). Biz de çalışmamızda bu derivasyonları kullandık.

Bazette formüllü klinik pratiğimizde kalp atımındaki değişikliklere göre QT intervalini düzeltmek için en sık uyguladığımız metottur. Bununla birlikte bu yöntem KH'nın yüksek olduğu durumda yanlış-yüksek, KH'nın yavaş olduğu durumda yanlış-düşük olabilir. Özellikle KH son derece değiştiği genel anestezi sırasında bu durum QTc intervalinin yanlış yorumlanmasına yol açabilir. QTc intervalinin KH göre düzeltilmiş standart bir metodu olmamasına rağmen Fridericia formülünün en iyi yaklaşım olduğu düşünülür.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda KABC uygulanacak KAH'lı olguların sevofluranla yapılan anestezi indüksiyonunda bolus 50 mg/kg  $Mg^{+2}$  kullanımı sevoflurana bağlı QTc intervali uzamasına etki etmedi. Ayrıca her iki grupta Tp-e intervali yönünden önemli bir değişiklik olmadı. TdP gelişmesinde TRD'nin artmasının önemli bir belirteç olduğu düşünülecek olursa bu olgularda her iki ilaç güvenle kullanılabilir ancak  $Mg^{+2}$  entübasyona hemodinamik yanıtı daha fazla baskılamıştır.

## 7. ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Koroner arter bypass cerrahisi için anestezi; dolaşım fizyolojisi, farmakolojisi ve patofizyolojisi hakkında doğru ve yeterli bilgi ile birlikte, kardiyopulmoner bypass, miyokardın korunması ve cerrahi teknikler hakkında eksiksiz bir bilgi gerektirir. Koroner arter hastalığı olan olguların perioperatif dönemde aritmiye eğilimleri vardır. QT aralığının 440 ms uzun olması Uzun QT Sendromu olarak adlandırılır. İskemik kalp hastalığı olanlarda mortalitenin 2-5 kat artmasına neden olan oldukça mortal seyreden nadir görülen bir hastalıktır. Uzun QT Sendromu idiyopatik, iyatrojenik veya doğumsal (akkiz) olabilir. Çalışmamızda koroner arter hastalığında rutin olarak kullandığımız sevofluranla anestezi indüksiyonunda  $Mg^{+2}$ 'un potansiyel antiaritmik etkinliği (Elektrokardiyografi değişikliklerine; QT uzaması) ve hemodinamiye etkisini araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak Turgut Özal Tıp Merkezi hastanesinde elektif koroner arter bypass cerrahisi yapılması planlanan koroner arter hastalıklı 40-70 yaşlar arasında, ASAII-III, 89 olguda gerçekleştirildi. Olgular Sevofluran grubu (Grup S, n=41) ve Sevofluran- $Mg^{+2}$  grubu (Grup SM, n=48) olarak ikiye ayrıldı. Grup S'de olgular 8 L/dk oksijen/medikal hava karışımı ile  $FiO_2:0.3$  olacak şekilde sevofluran ile havalandırılmaya başlandı. Grup SM'de end tidal sevofluran %2.5 olunca 50 mg/kg olacak ve 20 dk sürecek şekilde  $Mg^{+2}$  başlandı. Olgularda T1 (Giriş): hasta operasyon odasına alındıktan hemen sonra, T2: Sevofluran- $Mg^{+2}$  sülfat infüzyonu sonlandığında, T3: entübasyondan hemen önce, T4: entübasyonun 30. sn sonra, T5: entübasyonun 1. dakikası ve T6: entübasyonun 5. dakikası olarak 6 farklı zamanda kalp atım hızı, kan basıncı, satürasyon ve elektrokardiyografi değişiklikleri kaydedildi.

**Bulgular:** Olgular yaş, kilo, boy ve cinsiyet yönünden benzerdi (Tablo;1). Grup içi değerlendirmede her iki grupta QTc intervali, bazal değere göre tüm dönemlerde anlamlı olarak arttı ancak gruplar arası değerlendirmede anlamlı fark yoktu. Grup S’de QTc intervali T3 dönemine göre T5 ve T6’ da Grup SM’de ise T4, T5 ve T6’da anlamlı olarak arttı yine gruplar arası fark yoktu. Her iki grupta Tp-e intervali değerleri ise hem grup içi, hem de gruplar arası fark yoktu. Her iki grupta ortalama arter basıncı; giriş değerine göre tüm dönemlerde anlamlı azalırken, bu azalma Grup SM’de daha fazla idi. Her iki grupta ortalama arter basıncı; T3 dönemine göre T4, T5 ve T6’da anlamlı arttı. Bu artış Grup S’de daha fazla idi. Kalp atım hızı her iki grupta giriş değerine göre tüm dönemlerde anlamlı azalırken, bu azalma Grup SM için T3, T4 ve T5 döneminde daha fazla idi. T3 dönemine göre Grup S’de kalp atım hızı; T4 ve T5’de, Grup SM’de T4, T5 ve T6’da anlamlı arttı. Bu artış T4 dönemi için Grup S’ de daha fazla idi.

**Sonuç:** Koroner arter hastalığı olan olguların sevofluranla yapılan anestezi indüksiyonunda bolus 50 mg/kg Mg<sup>+2</sup> kullanımı sevoflurana bağlı QTc intervali uzamasına ve Tp-e intervaline etki etmedi. Her iki ilaç güvenle kullanılabilir. Ve Mg<sup>+2</sup> entübasyona hemodinamik yanıtı daha fazla baskıladığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı, Sevofluran, Magnezyum, QT İntervali

## 8. SUMMARY

**Background and Aim:** Anesthesia for coronary artery bypass surgery requires knowledge about physiology, pharmacology and pathophysiology in addition Cardio-pulmonary bypass, myocardial protection and surgical techniques. Patients with have a coronary artery disease tendency to arrhythmias in the perioperative period. The values after 440 ms were evaluated as long QTS. Long QTS disease is a rare disorder that causes quite be mortal especially the patients with ischemic heart this mortality increase 2-5 times. Idiopathic long QTS may be occur iatrogenic or congenital (acquired). In our study, we aimed compare to effect potential antiarrhythmic activity and hemodynamic changes of  $Mg^{+2}$  (Electrocardiography changes, QT prolongation), induction of anesthesia with sevoflurane used routinely in patients with coronary artery disease.

**Materials and Methods:** In this study with the approval of the Ethics Committee, Faculty of Medicine, Inonu University Turgut Ozal Medical Center Hospital with coronary artery disease scheduled for elective coronary artery bypass surgery, age between 40 and 70, ASA II-III, 89 cases were performed. Cases sevoflurane group (Group S, n = 41) and Sevoflurane- $Mg^{+2}$  group (group SM, n = 48) were divided in two. Patients in Group S 8 L / min of oxygen/medical air mixture were ventilated with sevoflurane so that the  $FiO_2:0.3$ . When sevoflurane end-tidal rate 2.5% is started 50 mg / kg  $Mg^{+2}$  infusion that continue over 20 min in group SM. Patients parametres pulse, blood pressure, oxygen saturation, electrocardiography changes were recorded with 6 different time point. T1 (Introduction): the patient immediately after enter the operation room, T2: Sevoflurane- $Mg^{+2}$  sulphate infusion ends, T3: immediately before intubation,

T4: after intubation 30 seconds later, T5: after intubation 1 minutes later, T6: after intubation 5 minutes later.

**Results:** The patients' age, weight, height and similar in terms of gender (Table, 1). QTc interval in both groups compared with baseline in all periods were significantly increased within the group but there were no significant difference between the groups in the evaluation. QTc interval was increased T5 and T6 periods based on T3 period in Group S. And this significantly increase in Group SM was similar the periods of T4, T5 and T6 based on T3. Tp-e interval values was no significant difference between the groups and within the groups at all periods. In both groups mean arterial pressure values were significantly decreased in all periods based on the input value. The decrease was greater in Group SM. Mean arterial pressure values were significantly increased in both groups periods of T4, T5 and T6 based on T3 period. This increase was greater in Group S. heart rate all periods by the input value significantly decreased in both groups, this decreased significantly higher T3, T4 and T5 in Group SM. Heart rate significantly increased T4 and T5 based on T3 in Group S and T4, T5 and T6 based on T3 in Group SM. This increase was greater in Group S for the period T4.

**Conclusion:** In patients with coronary artery disease induction of anesthesia with sevoflurane extends QTc interval and Tp-e interval. Use  $Mg^{+2}$  bolus of 50 mg / kg did not effect this change. Both drugs used safely and  $Mg^{+2}$  was more suppressed hemodynamic response to intubation.

**Keywords:** Coronary Artery Disease, Sevoflurane, Magnesium, QT Interval



## 9. KAYNAKLAR

1. Abe K, Takada K, Yoshiya I. Intraoperative torsades de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86:701-2.
2. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anesthesia. *European Journal of Anesthesiology* 2002; 19:853-9.
3. Yıldırım H, Adanır T, Atay A, Katırcıoğlu K, Savacı S. The effect of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *European Journal of Anesthesiology* 2004; 21:566-70.
4. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A et al. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg.* 2000; 90(1):25-7.
5. Loeckinger A, Kleinsasser A, Maier S et al. Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life. *Anesthesiology* 2003; 98:639-42.
6. Wilkes NJ, Mallett SV, Peachey T, Di Salvo C, Walesby R. Correction of ionized plasma magnesium during cardiopulmonary bypass reduces the risk of postoperative cardiac arrhythmia. *Anesth Analg* 2002; 95(4):828-34.
7. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anesth* 2003; 50(7):732-46.
8. Özesmi Ç. Kalp atımının kökeni ve kalbin elektriksel aktivitesi. Dogan A (ed) *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul Barış Kitabevi. 1995; 66-87, 577-607.
9. Khan MG. Hızlı EKG Yorumu, İstanbul Medikal Yayıncılık, 1.Baskı, 2003; 239-43.
10. Arthur C, Guyton H, John E. *Tıbbi Fizyoloji* 10. Baskı. Yüce Yayınları Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 97-119.
11. Booker PD, Whyte SD, Ladusans EJ. Long QT syndrome and anesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90:349-56.
12. Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. *Heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia W.B. Saunders Company. 2001; 669-677.
13. Bozbas H, Özin B. QT ölçümünü nasıl yapalım? *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2005; 3:63-8.
14. Castellanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The rest electrocardiogram in "hurst's the heart" Ed. Alexandreand RC Schlant. 8 th Ed., Mc Graw-Hill, Newyork, 1998; 321-56.

15. Sonel A. Kardiyoloji 4. Baskı. Ankara. Semih Ofset 2003; 131-83.
16. Moss AJ. Prolonged QT interval syndromes. JAMA 1986; 256:2985-7.
17. Brentano FC, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. Am J Cardiol 1993; 72:17B-22B.
18. Garson Jr A, Dick M, Fournier A *et al.* The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. Circulation 1993; 87:1866–72.
19. Cowan JC, Yusoff K, Moore M. Importance of lead selection in QT interval measurement. Am J Cardiol 1988; 61:83-7.
20. Cheng DCH, Karski J. Early tracheal extubation after coronary artery bypass surgery reduces costs and improves resource use. Anesthesiology 1996; 85:1300-10.
21. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. Curr Opin Cardiol, 2002; 17:43-51.
22. Beyazit Y, Güven GS, Iskit AB. Uzun QT Sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36:43-8.
23. 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.
24. Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome; current concepts and management. Cardiol Rev 2004; 12:222-34.
25. 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.
26. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM *et al.* Ca(V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. Cell 2004; 119:19-31.
27. 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.
28. Schwartz PJ. The long QT syndrome. Curr Probl Cardiol. 1997; 22:297–351.
29. Zhang Y, Post WS, Blasko-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallar E. Electrocardiographic QT interval and mortality: A meta-analysis. Epidemiology 2011; 22:660–70.
30. 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.

31. Whyte SD, Sanatani S, Lim J, Boker PD. A Comparison of the effect on dispersion of repolarization of age-adjusted MAC values of sevoflurane in children *Anesth Analg* 2007; 104:277–82.
32. 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.
33. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006; 103:289–96.
34. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW et al. Effects of propofol, desflurane and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly High-risk Patients. *Anesthesiology* 2003; 99:314–23.
35. Michaloudis D, Fraidakis O, Petrou A et al. Anaesthesia and the QT interval: Effects of isoflurane and halotane in unpremedicated children. *Anesthesia* 1998; 53:435-9.
36. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Ed(s). *Clinical Anesthesiology*. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2008; s164-5.
37. Beccaria E, Brun S, Gaita F, et al. Torsades de pointes during an atropine sulfate test in a patient with congenital long QT syndrome. *Cardiologia* 1989; 34:1039–43.
38. Adams DH, Filsoufi F, Antman EM. Medical management of the patient undergoing cardiac surgery. In: Zipes Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed., Saunders, An Imprint of Elsevier. Copyright © 2005; 89-99.
39. American Heart Association Statistical Fact Sheets Populations, International Cardiovascular Disease Statistics, [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org).
40. Robert SK, Ronald DM. Temel Anestezi. 5. Baskı. Ayrıntı Basımevi. 2004; 365-7.
41. Kayhan Z. Klinik Anestezi 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004; 1-15, 65-125, 151- 81, 590-654.
42. Smith I, Nathanson M, White PF. Sevoflurane –a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J* 1996; 76:435-445.
43. Sungar D. Sevofluran Kompendiyum. Deomed medikal yayıncılık, 2001; 7-14.
44. Smith I, Terhoeve PA, Hennart D, FeissP, Harmer M, Pourriat JL et al. A multicentre comparison of the costs of anesthesia with sevoflurane or propofol. *Br J Anaesthesiology* 1999; 83(4):564-70.
45. Hall JE, Henderson KA, Oldham TA, Pudh S, Harmer M. Environmental monitoring during gaseous induction with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1997; 79:342-5.

46. Rasche S, Koch T, [Hübler M](#). Effects of volatile anesthetics on cardiac ion channels. *Anaesthesist* 2006; 55(3):229-46.
47. Morgan GE, Milhail MS, Murray MJ, Larson CP. (Çeviri editörleri: Tulunay M, Cuhruk H.) *Klinik Anesteziyoloji* 3.baskı. Güneş Tıp Kitabevi 2004; 1-14, 127-50.
48. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83:302-20.
49. James MFM. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74:129-36.
50. Seyhan TO, Tuğrul M, Sungur MO et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96(2):247-52.
51. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 100(3):397-403.
52. Thwaites CL, Yen LM, Cordon SM et al. Effect of magnesium sulphate on urinary catecholamine excretion in severe tetanus. *Anesthesia*, 2008; 63:719-25.
53. Jee D, Lee D, Yun S, Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103(4):484-9.
54. Refasatkish R, Dabbagh A, Alavi M et al. Effect of magnesium sulphate on extubation time and acute pain in coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:1348-52.
55. Pasternak K, Dabrowski W, Dobija J et al. The effect of preoperative magnesium supplementation on blood catecholamine concentrations in patients undergoing CABG. *Magnesium Research* 2006; 19(2):113-22.
56. Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:1011-33.
57. 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.
58. Belardinelli L, Antzelevitch C, Vos MA. Assessing predictors of drug-induced torsades de pointes. *Trends Pharmacol Sci.* 2003; 24(12):619-25.

59. El Azab SR, Scheffer GJ, Rosseel PM et al. Induction and maintenance of anaesthesia with sevoflurane in comparison to high dose opioid during coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17(5):336-8.
60. De Hert SG, Broecke PW, Mertens E et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology.* 2002; 97(1):42-9.
61. Kuenszberg E, Loeckinger A, Kleinsasser A et al. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17(11):662-4.
62. Nakao S, Hatano K, Sumi C et al. Sevoflurane causes greater QTc interval prolongation in elderly patients than in younger patients. *Anesth Analg.* 2010; 110(3):775-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cde713.
63. Caron MF, Kluger J, Tsikouris JP et al. Effects of intravenous magnesium sulfate on the QT interval in patients receiving ibutilide. *Pharmacotherapy* 2003; 23(3):296-300.
64. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P et al. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg.* 1998; 87(4):808-11.
65. Park WK, Pancrazio JJ, Suh CK et al. 3rd. Myocardial depressant effects of sevoflurane. Mechanical and electrophysiologic actions in vitro. *Anesthesiology.* 1996; 84(5):1166-76.
66. 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.
67. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsades de pointes with magnesium sulfate. *Circulation.* 1988; 77(2):392-7.
68. 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.
69. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, Ozturk E, But A, Ersoy MO. The effect of esmolol on the QTc interval during induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia.* 2009; 64:246-50.
70. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 303(2):688-94.

71. 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 Anesthesiology Scand.* 1994; 38(2):144-8.