T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

ACİL SERVİSTE İNTRAVENÖZ FENTANİL UYGULANAN HASTALARDA FENTANİLİN QTC DEĞERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN GÖZLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYŞE YEKTA ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. AYFER KELEŞ

ANKARA NİSAN 2021

ÖNSÖZ

Acil tıp eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim, bir serüven haline gelen tez sürecimde bilgi, deneyim ve desteği ile yanımda olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ayfer KELEŞ'e ve bana bilgi ve tecrübelerini aktaran, kendilerinden mesleğime dair çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet DEMİRCAN, Doç. Dr. Fikret BİLDİK, Doç. Dr. İsa KILIÇASLAN, Doç. Dr. Mehmet Akif KARAMERCAN ve Doç. Dr. Mehmet Ali ASLANER'e, bu zamana kadar beraber çalıştığım asistanlık hayatımı güzel kılan bütün asistan arkadaşlarıma ve omuz omuza çalıştığımız bütün acil servis çalışanlarına, her anımda benimle olan sevgili eşim, hayat arkadaşım Ömer Can ÖZTÜRK'e sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

AYŞE YEKTA ÖZTÜRK

Ankara,2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
ŞEKİL DİZİNİ vi
TABLO DİZİNİ vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Ağrı 3
2.1.1. Ağrının Patofizyolojisi ve Sınıflandırılması 4
2.1.2. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi 5
2.1.3. Acil Serviste Ağrı Yönetimi ve Tedavisi 6
2.2.Opioid analjezikler 9
2.2.1. Opiod analjeziklerin sistemik etkileri 9
2.2.2. Opioid analjeziklerin sınıflandırılması 11
2.2.3. Fentanil Sitrat 12
2.2.3.1. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri 13
2.2.3.2. Fentanilin Farmakodinamik Özellikleri 14
2.2.3.3. Fentanilin Doz Önerileri 15
2.2.3.4. Fentanilin Yan Etkileri 15
2.3. EKG Tanım ve Tarihçe 16
2.3.1. Kalbin Elektriksel Fizyolojisi 16
2.3.1.1 Kardiyak potansiyeller 16
2.3.1.2 İstirahat potansiyeli (Polarizasyon) 17
2.3.1.3 Aksiyon potansiyeli (Depolarizasyon ve Repolarizasyon) 17
2.3.1.4 Refrakter Dönem 18
2.3.2 EKG Dalgaları, Segmentleri ve Aralıkları 19
2.3.2.1 P dalgasının değerlendirilmesi 19
2.3.2.2 PR Aralığı ve Segmenti Değerlendirilmesi 20
2.3.2.3 QRS Kompleksi Değerlendirilmesi 20
2.3.2.4 ST Segmenti Değerlendirilmesi 21
2.3.2.5 T Dalgası Değerlendirilmesi 22
2.3.2.6 U Dalgası Değerlendirilmesi 22
2.3.2.7 QT Aralığının Değerlendirilmesi 23

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Çalışmanın Tasarımı 28
4.BULGULAR 37
4.1.Demografik Özellikler 37
4.2.Tanımlayıcı ve Çözümleyici Analizler 38
5.TARTIŞMA 55
6.KISITLILIKLAR 64
7.SONUÇ 66
8.KAYNAKLAR 69
9.ÖZET 79
10.SUMMARY 82
11.ÖZGEÇMİŞ 85
12.EKLER 88

KISALTMALAR

QTc: Düzeltilmiş QT (Qt corrected)

dk: Dakika

sn: Saniye

msn: Milisaniye

mm: Milimetre

mV: Milivolt

mcg/kg: Mikrogram/kilogram

ml/kg/dk: Mililitre/kilogram/dakika

lt/kg: Litre/kilogram

İM: İntramusküler

Sc: Subkutan

NRS: Nümerik Derecelendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale)

VAS: Görsel Derecelendirme Ölçeği (Visual Analog Scale)

VRS: Sözel Derecelendirme Ölçeği (Verbal Rating Scale)

NSAİ: Nonsteroid antiinflamatuar

ACEP: Amerikan Acil Tıp Hekimleri Birliği (American College of Emergency Physicians)

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association)

FDA: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyogram

SA: Sinoatriyal

AV: Atriyoventriküler

Na: Sodyum

K: Potasyum

Ca: Kalsiyum

Ica: L tipi kalsiyum kanalları

Iki: potasyum kanalları LQTS: Uzun QT Sendromu (Long QT Syndrome)

SQTS: Kısa QT Sendromu (Short QT Syndrome)

OR: Otozomal resesif

OD: Otozomal dominant

SS: Standart sapma

SS : Standart sapma

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 Fentanilin Kimyasal Yapısı.....12

Şekil 2 Myokard Hücresinin Aksiyon Potansiyeli 18

Şekil 3 EKG'de Segment ve Aralıklar 19

Şekil 4 QT Uzunluklarının Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği.....43

Şekil 5.QTC Uzunluklarının Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği.....46

Şekil 6 Dakikalara Göre Ortalama QTC Değerleri ve Cinsiyetler Arası Farklar.....49

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 QTC Değerini Etkilediği Bilinen İlaçlar 27
Tablo 2 Olgu Rapor Formunda Kullanılan QTC Değerini Etkilediği Bilinen İlaçlar 31
Tablo 3 Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Dağılımı 37
Tablo 4 Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı 38
Tablo 5 Başvuran Hastaların Şikayetleri ve Ağrı Şiddeti Dağılımı 39
Tablo 6 İşlem Sonrasında Hastanın Durum Kararı Dağılımı 40
Tablo 7 Başvuran Hastaların Kütleleri ve Verilen İlaç Dozu Dağılımları 40
Tablo 8 Hastaların Tedavi Süresindeki QT Uzunluğu Değişimi İlişkisi 41
Tablo 9 Hastaların QT Ölçüm Zamanlarının İlişkisi 42
Tablo 10 Hastaların Tedavisi Süresindeki QTC Uzunluğu Değişimi İlişkisi 44
Tablo 11 Hastaların QTC Ölçüm Zamanlarının İlişkisi 45
Tablo 12 Yaş Aralıklarına Göre QTC Süreleri ve Hasta Sayıları 47
Tablo 13 Cinsiyete Göre Ortalama QTC Değerleri ve Cinsiyetler Arasındaki Farklar 48
Tablo 14 Yaş ve Cinsiyete Göre QTC Değerlerinin Değişimi 51
Tablo 15 Yaş ve Cinsiyete Göre QTC Değerleri Arasındaki Fark 52
Tablo 16 Başlangıca Göre QTC Değerinde 60 ≥ msn Uzama Saptanan Hastaların Örtüşme Mevcut Olmadan Yaş ve Cinsiyet Dağılımı 53
Tablo 17 QTC 500≥msn saptanan Hastaların Örtüşme Olmadan Yaş ve Cinsiyet Dağılımı 54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

QT aralığı Q dalga başlangıcında T dalga bitimine kadar geçen süreyi ifade eder. Ventrikül depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen süreyi belirtir. QT'nin uzaması torsades de pointes gibi fatal disritmiler, senkop ve ani ölüm ilişkilidir. Yine yakın zamanda tanımlanmış olan kısa QT ise paroksismal atriyal fibrilasyon ve ventriküler fibrilasyonun artmış riski ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir.

QT intervali için en iyi ölçüm D2 derivasyonunda yapılır, V5 ve V6 da kullanılabilir. QT aralığı kalp hızı ile ters orantılıdır, kalp hızı arttıkça QT kısalır, kalp hızı azaldıkça QT uzar. Bu sebeple düzeltilmiş QT aralığı (QT corrected; QTC) hesaplaması kullanılır. Düzeltilmiş QT, 60 atım/dakika (dk) kalp hızındaki QT aralığını hesaplar. Bunun için birçok formül mevcuttur. Bazzett, Frederica, Framingham, Hodges formülü gibi.1920'lerde geliştirilmiş olan Bazzett formülü basitliğinden ötürü klinikte ve çalışmalarda en sık kullanılan formüldür, biz de bu sebeple çalışmamızda Bazzett formülünü kullandık. Formül >100 atım/dk kalp hızındaki düzeltmelerde en çok faydalı olmakla birlikte, <60 atım/dk kalp hızındaki düzeltmelerde en az faydalıdır. 60-100 atım/dk arasındaki kalp hızlarında ise yeterli düzeltmeye olanak verir. 350-440 milisaniye (msn) arası değerler normal kabul edilirken; erkek için 450 msn, kadın için 460 msn'nin üstü uzamış, her iki cinsiyet içinse 320 msn'nin altı kısalmış kabul edilmektedir(1). Bu değerler ile ilgili yine de ortak kesin bir görüş oluşturulabilmiş değildir.

QT intervalini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Konjenital sebepli uzun/kısa QT sendromları olabildiği gibi, edinsel de birçok sebep mevcuttur. Kısa QT yapan edinsel sebepler olarak; elektrolit imbalansı ve ilaçlar (digoksin) gösterilebilir. Uzun QT yapan sebepler olarak; elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi), myokardiyal iskemi, artmış intrakraniel basınç, hipotermi, ilaçlar gösterilebilir. Edinsel sebeplerin başında ilaç ilişkisi gelmektedir. Birçok ilaç QT intervalini etkileyebilmektedir. Bunlar depolarizasyon ve repolarizasyon süresini etkileyerek QT intervalini değiştirebildikleri gibi

(antiaritmik ilaçlar), CYP3A4 enzim inhibisyonu (eritromisin, ketakanazol) ile diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olarak da QT'yi etkileyebilirler(2).

Fentanil acil servislerde sıklıkla kullanılan bir opioiddir. Başlangıç parenteral doz 1-1,5 mcg/kg (mikrogram/kilogram) intravenözdür.

Acil serviste en sık analjezi amaçlı ve prosedürel sedasyonda kullanılır. Anestezide ise premedikasyonda tercih edilir. Anestezi sırasında sempatik deşarjın baskılanmasında fentanil kullanılabilir.

Fentanilin QTC üzerine direk etkisinin olduğuna dair olan kanıtlar çok yeterli değildir. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada insan kardiyak myositlerindeki potasyum akımını opioidlerin (fentanil dahil) bloke ettiği gösterilmiştir(3). Bu da aksiyon potansiyelini uzatarak QTC'yi uzatabilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında koroner arter bypass cerrahisi sırasında fentanil verilen hastalarda QTC'de uzama saptanmıştır(4). Yine yapılan bir çalışmada uzun QT sendromu olan hastalar alınmış ve fentanil sonrası QTC'nin azaldığı gözlenmiştir(3). Anestezi sırasında propofol indüksiyonu alan hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise hastalara QTC'yi kısaltabileceği hipotezi ile fentanil verilmiş ancak QTC'de anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (5). Geçmişte yapılan bu çalışmalara bakıldığında fentanilin QTC üzerine olan etkisi aydınlatılamadığını görmekteyiz.

Acil servislerde sık kullanılan bir ilaç olan fentanil çoğu zaman hastaların bazal QTC değeri bilinmeden, kardiyak geçmişleri ve ölümcül ritimler için risk faktörleri sorgulanmadan kullanılmaktadır. Fentanilin QTC üzerine etkisine bakma amacımız, QTC etkilendiği takdirde ölüm gelişebilme riskinin olması ve bu ilacın acil servislerde sıklıkla kullanılıyor oluşudur. Yapılan çalışmaların neredeyse hepsi anestezi kliniklerinde entübasyon sırasında yapılmıştır. Bu çalışmalarda ise fentanilin QTC üzerindeki etkisi, kullanılan diğer anestezikler, indüklenmiş hipotermi ve sempatik deşarj gibi eş zamanlı QTC üzerine etkisi olan faktörler

sebebiyle net değildir. Acil serviste ise bu etkilerden uzak olarak çalışmamızı güçlendirdik. Biz çalışmamızda sadece analjezi amaçlı (anestezi indüksiyonu amaçlı değil) fentanil infüzyonu alacak olan hastaları dahil edip başka bir ilaç uyguladığımız hastaları dışlamayı planladık. Bu durum ise literatürde fentanilin QTC değeri üzerine etkisi üzerine yapılan ilk 'tek ilaç' çalışması olma özelliğini taşımaktadır.

Fentanil acil servis pratiğinde sıkça kullanılan bir ilaç olup bu ilacın henüz aydınlatılamamış yan etkilerinden biri olarak QTC üzerine etkisini saptamayı hedefledik. QTC'nin normal aralığından sapması hastalar için hayati risk taşıyan bir durumdur. Bu ilacın QTC üzerine etkisini saptamak klinisyenler için uyarıcı nitelikte olacak ve belki de kliniklerimizde ilaç kullanımını sınırlandıracaktır. Eğer bu çalışma ile fentanilin QTC'ye anlamlı etkisini gösterebilirsek özellikle QT değerini uzatan ilaç kullanan, ek hastalığı olan hastaların daha iyi sorgulanması ve ilaç uygulaması sırasında daha dikkatli olunması sağlanmış olunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Teşkilatı ve Taksonomi Komitesi ağrıyı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan gerçek veya potansiyel doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, hoş olmayan emosyonel bir deneyim olarak tanımlar(6).

Ağrı her zaman biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden farklı derecelerde etkilenen kişisel bir deneyimdir. Ağrının öznelliği ağrıya verilen tepkinin de öznelliğini beraberinde getirmektedir. Ağrı genellikle adaptasyona hizmet etse de, bireyin işlevsel, sosyal ve psikolojik iyilik hali üzerinde olumsuz etkileri olabilir.

İlk oluştuğu anda organizma için uyarı görevi görür, ancak yoğunluğu arttıkça patolojik bir karaktere bürünür. Patolojik ağrı ise artık uyaran görevinden çıkıp organizmada sekonder hasarlara neden olmaya başlar.

2.1.1. Ağrının Patofizyolojisi ve Sınıflandırılması

Ağrının algılanması periferik ve santral sinir siteminin birlikte çalışması ile olur. Periferik sinir sistemi (nosiseptörler, C fibrilleri, Gama fibrilleri ve serbest sinir uçları) somatik ağrıyı algılar ve santral sinir sistemine iletir. Periferik nosiseptörlerin uyarılması arka kök ganglion ve spinal kordun arka boynuzunda eksitatör nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Glutamat ağrı reseptörlerinin uyarılmasıyla ortaya çıkan hızlı sinaptik cevap oluşturan eksitatör bir mediatördür. Bazı primer afferent sinir lifleri substans P, nörokinin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidleri glutamatla birlikte eksprese eder. Ağrı spinal kordun arka boynuzundan girer ve supraspinal merkezler (hipotalamus, talamik nükleus, limbik sistem ve retiküler aktive edici sistem) de ağrıyı entegre edip işlenmesini tespit edilmesini ve algısını sağlar. Ağrının lokalizasyonu, belirlenmesi, tiplendirilmesi ve emosyonel ve fizyolojik reaksiyonların tetiklenmesi yine bu santral merkezlerde gerçekleşir.

Ağrı; mekanizmaya, zamana ve kaynaklandığı bölgeye göre üç şekilde sınıflandırılabilir.

1. Mekanizmalarına Göre:

a. Nosiseptif Ağrı: Fizyopatolojik olayların nosiseptörleri uyarması ile oluşur.

b. Nöropatik Ağrı: Periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile oluşur. Örnek: Diyabetik nöropati.

c. Deafferantasyon Ağrısı: Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensöriyel uyaranların merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesi ile oluşur. Örnek: Fantom ağrıları

d. Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarması ile oluşur. Örnek: Miyofasyal ağrı.

2. Süresine Göre:

a. Akut Ağrı: Ani başlar. Nosiseptif niteliktedir. Sebep ile lezyon arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki mevcuttur. Doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi ile azalarak kaybolur. Örnek: Postoperatif ağrı.

b. Kronik Ağrı: Akut hastalığın genel seyrinden daha uzun sürer veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eder. Bir ağrının kronik ağrı haline gelebilmesi için üç ila altı aylık bir sürenin geçmesi gerekir(7).

3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre:

a. Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanır. Ağrı ani başlar ve iyi lokalize edilir. Keskin vasıflıdır.

b. Visseral Ağrı: İç organlardan kaynaklanır. Ağrı yavaş başlar, kolay lokalize edilemez. Künt vasıflıdır. Yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir.

c. Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (8).

2.1.2. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Ağrı öznel bir deneyimdir ve ağrının ölçülmesi bu sebeple yine kişinin kendi değerlendirmesi ile olacaktır. Kişinin tıbbi geçmişi, fiziksel ve duygusal olgunluğu, ağrıyı algılayış biçimi gibi bireysel ve çevresel birçok faktör ağrı algısını etkilemektedir. Ağrı değerlendirmesinde görsel sayısal ve sözel ölçütler mevcuttur. Hastanın kendini ifade edebilirliğine göre bu ölçütlerden birini seçmek uygun olacaktır. Yaşlılar ve çocuklar; fizyolojik, psikolojik, kültürel olarak gençlerden ve

erişkinlerden farklı olduğundan ağrıyı farklı belirtmesi doğaldır. Yine travma ve toksikasyon hastaları buna örnek olabilir. Ağrı skalaların amacı ağrıyı kantitatif olarak ölçüp klinisyene hangi analjeziği seçip dozunun ne olacağı konusunda yardımcı olmaktır. İdeal skala uygulaması kolay, güvenilir ve fizyolojik, kültürel ve eğitim seviyesine bakmazsın uygulanabilir olandır.

Görsel Ölçüt (Visual Analog Scale; VAS): Hasta bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden bir cetvel üzerinden ağrısını ifade eder. Acil serviste en kullanışlı skaladır. Hasta ağrısını tahminen skala üzerinde işaretler. Hastanın ağrı skoru ise tahminen işaretlediği yerin ± 13 milimetre (mm) civarındadır. Skalada 30 mm'lik bir yer değişikliği ağrıda oluşan anlamlı değişikliği ifade eder.

Sayısal Ölçüt (Numerical Rating Scale-NRS): 0; hiç ağrı yok, 10; dayanılmaz ağrı, hastadan ağrısını 10'un üzerinden ifade eder.

Sözel Ölçüt (Verbal Rating Scale-VRS): 0; ağrı yok, 1; hafif ağrı, 2; orta ağrı, 3; şiddetli ağrı. Hasta kendi ağrısını tanımlayan en uygun ifadeyi seçer.

2.1.3. Acil Serviste Ağrı Yönetimi ve Tedavisi

Acil servis ağrı yönetimi ağrının süresini, yerini, ciddiyetini, şiddetlendiren faktörlerini belirleyip dindirmeyi kapsar. Görsel, duyusal, motor ve kognitif bozukluk ağrı yönetiminde farklılıklar yaratabilir. Ağrı tedavisi esasen hekimin izleniminden ziyade hastanın ağrısını ifadesine göre olmalıdır. Ağrı yönetiminin amacı, yorumlanması ve değerlendirilmesi farklı da olsa, kişinin rahatlaması ve memnun olmasıdır.

Acil serviste akut ağrı tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler ve bunların kombinasyonları kullanılmalıdır(9). Seçilecek efektif analjezik, ağrının şiddetine göre seçilse de ajanın güvenilir olması, etkili ve kolay kullanılabilmesi gerekmektedir. Asetominofen, non steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar, opioidler ve bazı spesifik durumlarda ek ajanlar acil serviste başlıca farmakolojik tedavileri oluşturur. Hafif ve orta ağrılarda asetaminofen ve NSAİ ilaçlar, orta ve şiddetli ağrılarda NSAİ ve opioid grubu seçilmelidir(9). Etkin olan en düşük dozla başlayıp ağrı palyasyonunun başarısına göre doz artırmak gerekir.

Hafif ve orta ağrı palyasyonunda başlangıç olarak oral veya rektal asetaminofen iyi bir tercihtir. İV asetaminofen ile benzer etkinliğe sahip bulunmuştur ancak oral uygulanıma göre çok daha pahalıdır. Bu sebeple oral veya rektal yolla uygulama yapılamayacak olan hastalarda İV uygulama mantıklı olacaktır(10-12).

NSAİ ilaçlar prostoglandin ilişkili olan dismenore, gut, yumuşak doku travması, renal kolik gibi durumlarda öncelikle oral tercih edilmelidir. Ancak bu ilaçları kullanırken renal yetmezlik, kalp yetmezliği, gastrointestinal hemoraji öyküsü olanlarda ve özellikle yaşlılarda dikkat edilmelidir(9).

Rejyonel anestezi ve lidokain uygulamaları bazı spesifik durumlarda tek başına veya diğer yaklaşımlarla birlikte kullanılabilir.

Opioid analjezikler, sıklıkla opioid olmayan analjeziklere rağmen devam eden ciddi ağrının tedavisinde tercih edilir. Bu grup ilaçlar kullanılırken sedasyon, hiperaljezi, solunum depresyonu gibi ciddi yan etkileri olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Bağımlılık ve tolerans gelişme riski olduğu unutulmamalıdır. Düşük dozda titre edilerek başlanmalı, tam ağrı palyasyonu hedefi olmaksızın hasta konforunun sağlanması yeterli kabul edilmelidir. Acil serviste başlangıç tedavisi olarak uzun salınımlı preparatların kullanımından

kaçınılmalıdır(9). Kronik ağrıların akut alevlenmelerinde ise acil serviste düşük dozda opioid kullanılabilir ancak mümkünse hastanın primer hekimi ile iletişime geçilerek tedavi düzenlenmelidir. Opioidlerin intramuskuler (İM) veya subkutan (SC) kullanımının İV veya oral yolla kullanıma göre üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca İM ve SC kullanım ağrılı olmaktadır. Bu sebeple oral veya İV yolun tercih edilmesi mantıklı olacaktır(9, 13).

Amerikan Acil Hekimleri Birliği'nin (ACEP) yayınladığı '' Acil Serviste Ağrı Tedavisi '' protokolüne göre, acil serviste ağrı tedavisi şu prensiplere göre yapılmalıdır(9):

- Acil serviste tanısal testler ve konsültasyonlar sebebiyle hastanın analjezik ilaç uygulaması geciktirilmemelidir.
- Her sağlık kurumu daha iyi ağrı tedavisi verebilmek için opioid ve opioid olmayan ilaçlarla tedavi stratejileri geliştirmelidir.
- Acil servis politikasını, analjeziklerin güvenli kullanımı ve hastanın taburculuğunda analjezik reçete edilmesini içermelidir.
- Acil servise tekrarlayan başvuruyu önlemek için, hekim reçeteye olarak hastaya ne yapması ve ne yapmaması gerektiğini detaylı olarak anlatmalıdır.

Ağrı acil servise en sık başvuru sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar ise acil servise ağrı şikayeti ile başvuran %56 hastanın analjezik tedavi almadığı(14) ve bu sebeple acil servise tekrarlayan başvuruların arttığını(15) göstermiştir. Yetersiz ağrı palyasyonunun birçok sebebi saptanmıştır. Bunların bir kısmı hekimlerin farmakolojik bilgi eksikliği(14, 16) hasta hekim arasındaki iletişimsizlik ve hastalarla ilgili bilgi eksikliği(17) olarak sıralanabilir. Acil servislerde ağrılı hastaların daha iyi tedavi alabilmesi için triyaj ve tedavi protokollerinin de gözden geçirilmesi gerekmektedir(13).

2.2.Opioid analjezikler

Opioidler, spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Opioidler doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3 grupta incelenir.

Opiodlerin 5 tip reseptörü vardır:

1) Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
2) Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.
3) Sigma (ζ) reseptörü: Disfori ve halisünasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
4) Delta (δ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonundan sorumludur.
5) Epsilon (ε) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumludur(18, 19).

2.2.1. Opiod analjeziklerin sistemik etkileri

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Solunum merkezinin karbondioksite olan duyarlılığını azaltarak apneik eşiğin yükselmesine neden olurlar. Bunun sonucu olarak end tidal karbondioksit de artar. Ayrıca opioidler hipoksiye karşı olan solunum stimülasyonu da deprese ederler. Yüksek doz verildikleri takdirde spontan solunum bloke olur. Solunum sistemi üzerindeki etkileri mü reseptör agonizması ile gerçekleşir(18, 19). Antitussif etkisi olanları mevcuttur. Bu durum sekresyon birikimi ve atelektaziye yol açabilir(20).

Kardiyovasükler Sistem Üzerine Etkileri

Doz bağımlı olarak medulladaki vagal çekirdekleri uyararak bradikardiye neden olur. Sempatik refleksi küntleştirirler. Histamin salınımına neden olarak venöz yatakta dilatasyon yaparlar. Myokardı deprese edici etkileri mevcuttur(18, 19, 21).

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Merkezi sinir sistemine gelen afferent iletimi bloke ederler. Anesteziklerden farklı olarak tüm merkezi sinir sistemini deprese etmezler. Serebral metabolizmayı ve serebral kan akımını azaltır, intrakraniel basıncı düşürürler.

Bütün opioidler pupil kontraksiyonuna neden olur. Opiodlerin analjezik, solunum depresan ve sedatif etkilerine karşı tolerans gelişirken, myotik etkisine karşı hiçbir zaman tolerans gelişmez bu sebeple opioid intoksikasyonunun en iyi belirtilerinden biridir(20-22).

İskelet ve Kas Sistemi Üzerine Etkileri

Opioidler kas rijiditesine sebep olabilirler. Torasik ve abdominal kas tonusunda progresif artmayla karakterize olup sıklıkla ilk bulgu el bileğinde fleksiyondur. Bu etkinin kaudat nukleusta dopaminerjik aktivitede artışla meydana geldiği düşünülmektedir ancak nedeni tam olarak açıklanabilmiş değildir. İleri yaş, yüksek doz, hızlı infüzyon veya bolus enjeksiyon bu riski artırmaktadır. Bu sebeple hastalar iyi seçilmeli ve kontrollü bir şekilde verilmelidir(20-22).

Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Genitoüriner sistemdeki düz kasların kasılmasına neden olur. Detrüsör kas tonusu sfinkter tonusunun artması ile idrar retansiyonuna sebep olabilir. Özellikli olarak morfin, ADH ve renin salgısını artırarak idrar çıkışında azalmaya neden olur(18, 19, 21).

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Mide pankreas ve ince bağırsağın sekretuar aktivitesini baskılar. Mide ve bağırsak motilitesini azaltır. Oddi sfinkter tonusunu artırır, safra kesesinin boşalmasını geciktirir. Kemoreseptör trigger zone aktivasyonu ile emetik etki gösterir(20, 22).

2.2.2. Opioid analjeziklerin sınıflandırılması

Opioid analjezikleri endojen ve ekzojen olarak sınıflandırabileceğimiz gibi; agonist, antagonist, yarı agonist olarak mekanizmasına göre de sınıflandırabiliriz.

Endojen opiodler; opioid benzeri farmakolojik etkileri olan peptidlerdir, farklı prekürsör polipeptidlerden türerler ve kendilerine özgü anatomik dağılım gösterirler. Opioid peptidler endokrin ve ekzokrin salgı bezleri, immün sistem ve kalp hücreleri gibi nöron dışı hücreler tarafından da sentez edilir. Endorfin, dinorfin, enkefalin gibi bu peptidler, vücutta, çok sayıdaki fizyolojik sistemlerde düzenleyici rol oynamaktadırlar(23).

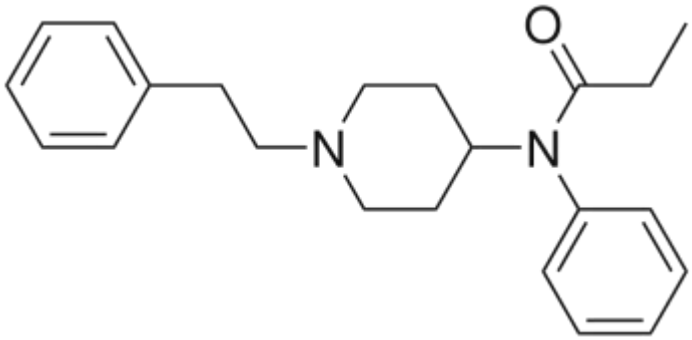
Ekzojen opioidleri ise sentetik, yarı sentetik ve doğal olarak ayırmak mümkündür.

Doğal opiodler; morfin, kodein.

Yarı sentetik opioidler; hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, tebakon.

Sentetik opioidler; buprenorfin, fentanil, metadon, nalbufin, butorfanol, petidin, tramadol.

2.2.3. Fentanil Sitrat



Şekil 1 Fentanilin Kimyasal Yapısı

Fentanil 1950'li yılların başında Janssen Pharmaceutica tarafından morfine kıyasla daha potent ve daha az yan etki profiline sahip bir ajan bulmak amacıyla geliştirilmiştir(24, 25). Fenilpiperidinin sentetik bir derivesi olan fentanilin kimyasal ismi N (1- fentanil- 4 piperidil) propionaniliddir. Morfinden 100- 300 kat potent olan bu molekülün potensi moleküler konfigürasyonunun optimizasyonu ile artırılmıştır(26). Ayrıca fentanil morfine göre daha lipofiliktir ve santral sinir sistemine 133 kat daha fazla geçme potansiyeline sahiptir(27). Ticari olarak suda çözünebilen sitratlı bir bileşik olarak formülize edilmiştir. Sulu çözeltisinin her bir mililitresinde 0,05 mg fentanil (0,0785 mg sitrat) vardır. Fentanilin sufentanil, lofentanil, remifentanil, alfentanil gibi subgrupları vardır(28).

Fentanil, ağrı kesici etkisini mü reseptörü üzerinden gösterir ve güçlü bir reseptör agonistidir. Delta ve kappa reseptörleri üzerine etkisi yoktur.

Fentanil pik analjezik etkiye ulaşma süresinin oldukça kısa olması sebebiyle ağrılı durumlarda acil serviste ve anestezi kliniklerinde oldukça sık tercih edilmektedir. 1970- 1980 yılları arasında daha potent ve daha az yan etkiye sahip intraoperatif analjezik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Küçük ve orta dereceli

boluslar dengeli anestezi sağlamak için tercih edilirken, daha yüksek dozlar anestezi indüksiyonunda ve anestezinin sürdürülmesi için tercih edilmektedir(29).

2.2.3.1. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri

Fentanil, uygulama sonrasında vaskülaritesi yüksek olan dokulara hızlıca dağılır. Verilen dozun %80'inden fazlası 5 dk içerisinde, %98,6'sı ise 1 saat içerisinde plazmadan ayrılır(27, 30). Pik analjezik etkiye 5 dakikada ulaşılır(31). Vasküler dokulardan kas ve yağ dokuya kayan fentanil bu dokularda depolanır(32). Yağ dokuda ilk dengelenmeden sonra plazma konsantrasyonu düşer, yağ doku yavaşça fentanili geri bırakır. Bu yavaş salınım ise fentanilin 3,7-7,9 saate varan uzamış eliminasyon yarı ömrü ile sonuçlanır. Bu durum fentanilin kısa etki süresine sahip olmasının esas nedeninin eliminasyondan ziyade redistribüsyondan kaynaklandığını göstermektedir(28).

pH 7,4'te partisyon katsayısı 950'dir ve bu sebeple hızla kandan ayrılarak vücuda dağılır. Klirens 10-12 ml/kg/dk (mililitre/kilogram/dakika), dağılım volümü 3-5 lt/kg (litre/kilogram) arasında değişir. Kan pH değeri, fentanilin proteinlere bağlanma derecesini etkiler, pH 7,4'te %80, pH 7,2'de %60 oranında plazma proteinlerine bağlanır(33). Fentanil, hem albümin hem de alfa ve beta globulünlere bağlanır, ancak bunun çoğunluğunu (%50) albümin oluşturur.

Fentanil esas olarak karaciğerde metabolize olur. Metabolize olurken N-dealkilasyon ve hidroksilasyona uğrar. Primer metaboliti norfentanildir, ek olarak hidroksi-propionil-fentanil ve hidroksi-propionil-norfentanile de dönüşür. Metabolitlerinin farmokalojik aktiviteleri bilinmemekle birlikte inaktif oldukları düşünülmektedir(34). Fentanilin %85'i 72 saat içinde vücuttan atılır. Bunun %7'si değişmeden %78'i ise karaciğerde metabolize olarak atılır. Böbreklerden ise %10'dan daha azı atılmaktadır(35).

2.2.3.2. Fentanilin Farmakodinamik Özellikleri

Kardiyavasküler Sistem

Fentanil anestezik dozda kullanıldığında bile nadiren hipotansiyona neden olur. Myokard kontraktilitesine etkisi önemsenmeyecek kadar azdır. Kalp hızı, kan basıncı, kardiyak output, sistemik ve pulmoner vasküler direnç, pulmoner wedge basıncı gibi parametreler fentanille anestezi indüksiyonu sırasında değişmeden kalabilir(19).

Fentanil, AV düğüm iletimini yavaşlatır. PR aralığının süresini, AV düğüm refrakter periyodunu ve purkinje liflerinin aksiyon potansiyeli süresini uzatır. Ayrıca vagal stimülasyona bağlı bradikardi yapabilir(36).

Opiodilerin QT aralığı üzerine etkileri ile fazla çalışma olmamakla birlikte günümüzde bu çalışmaların sayısında artış mevcuttur. Çeşitli opioidler entübasyon sırasında meydana gelen sempatik deşarjın engellenmesinde kullanılmaktadır. Fentanilin sempatik deşarjı engelleyerek QT aralığını uzatan ilaçların bu etkisini engelleyebileceği yönünde görüşler mevcuttur(5). Uzun QT sendromlu hastalarda fentanilin QT aralığını kısalttığı gösterilen çalışmalar mevcutken, yine bazı çalışmalarda koroner arter hastalarında fentanil, remifentanil(37) ve sufentanilin QT aralığı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(38).

Solunum Sistemi

Fentanil de diğer opioidler gibi doz bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olur. Solunum hızı azalır, tidal volüm artar. Doz artırılmaya devam edildiğinde ise solunumun 3 bileşeninde de depresyon meydana gelir. Yaşlı hastalar gerek azalmış kardiyak debi, gerekse karaciğer kan akımının azalması sebebiyle solunum depresyonu açısından daha çok risk altındadırlar.

Fentanil öksürük refleksini baskılar ve bronkokonstriksyon etkisi morfine göre daha az belirgindir. Bu sebeple bronkospazmı olan hastalarda tercih edilen analjezik ve anesteziktir(18, 19, 39).

Santral Sinir Sistemi

Fentanil serebral kan akımını, serebral metabolik oksijen tüketimini düşürmesi sebebiyle intrakraniel basıncı yüksek olan hastalarda iyi bir tercihtir(40). Fentanil bir vagomimetiktir. Bulantı, kusma, myozis, konstipasyon yapabilir(22).

2.2.3.3. Fentanilin Doz Önerileri

Fentanil klinik kullanımda çok geniş bir doz aralığına sahiptir. Analjezi sağlamak için önerilen doz 0,5-1,5 mcg/kg doz aralığıdır. 2-10 mcg/kg doz entübasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için, 50-100 mcg/kg doz ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır(22).

2.2.3.4. Fentanilin Yan Etkileri

En sık görülen yan etki bulantı, kusma ve kaşıntıdır. Yüksek dozlarda ve bolus uygulamalarda solunum depresyonu, torasik rijidite sendromu ve hipotansiyon görülebilir. İdrar retansiyonu, baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulanık görme, kas krampları, rijidite, ağız kuruluğu da daha nadir olmakla birlikte görülebilecek yan etkiler arasındadır(28).

Naloksan, diğer opioidlerde olduğu gibi fentanilin yan etkilerini de antagonize etmek için kullanılabilir. Ancak torasik rijidite sendromu tedavisi için etkili değildir(28).

2.3. EKG Tanım ve Tarihçe

Elektrokardiyografi (EKG) kalbin elektriksel aktivitesinin cilt üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilerek analiz edilmesidir.

İlk EKG Augustus Waller tarafından 1887'de çalışan insan kalbinden cıvalı kapiller elektrometre ile kaydedilmiştir(41). Willem Einthoven 1901yılında galvanometre çalışmalarına başlamış, 1903 yılında ilk EKG sinyallerini doğru ölçerek kaydetmiş ve 1906 yılında EKG'nin klinik kullanımını önermiştir(41, 42). 1912'de bugünkü anlamıyla bildiğimiz EKG'nin standardizasyonunu geliştirerek ekstremite derivasyonlarını (D1,D2,D3) tanıtmış, elektriksel eksenin hesaplanmasını tasarlamıştır(41, 42). 1934 yılında Dr. Frank N. Wilson tarafından göğüs derivasyonları (V1, V2, V3, V4, V5, V6), 1942 yılında Dr. Emanuel Goldberger tarafından aVR, aVL, aVF derivasyonları tanımlanmıştır(43). Böylece günümüzde kullandığımız EKG modeli ortaya çıkmıştır.

2.3.1. Kalbin Elektriksel Fizyolojisi

2.3.1.1 Kardiyak potansiyeller

Kalbin iletim sistemini sırasıyla sinoatroal (SA) düğüm, interatrial yollar, atriyoventriküler (AV) düğüm, his demeti, sağ ve sol dal oluşturur. Bu sistem myokard içinde dağılan his demeti ile sona erer(44). Dinlenme halinde hücre içi negatif, hücre dışı pozitif yüklüdür (polarizasyon). SA düğümden başlayan uyarı kalbe yayılır ve önce atriyumlar ardından ventiküller aktive olur, bu duruma depolarizasyon denir. Uyarılan bölgeler sonrasında istirahat halindeki elektriksel durumlarına geri dönerler, yani repolarizasyon gerçekleşmiş olur(44).

Kardiyak myositlerde bulunan iyon kanalları kardiyak potansiyellerin oluşumunu sağlarlar. Bu potansiyeli meydana getiren en önemli iyonlar sodyum, kalsiyum ve potasyumdur(44). Sodyum (Na^+) iyonu depolarizasyonda, kalsiyum

(Ca++) iyonu myokard kasılmasında, potasyum (K+) iyonu repolarizasyonda rol oynar.

2.3.1.2 İstirahat potansiyeli (Polarizasyon)

Kalp kası fibriline bir elektrot, hücre dışına bir başka elektrot yerleştirilip bu elektrotların uçları bir voltmetreye bağlandığında bir fark kaydedilir. İşte bu hücre içi ve hücre dışı arasında bulunan elektriksel potansiyel farkıdır ve bu istirahat potansiyelini oluşturur. İstirahat halinde hücre içi potasyumdan, hücre dışı ise sodyumdan daha yoğundur, bu da hücre içini negatif hücre dışını pozitif iyon yüklü yapar. Hücre içi ve hücre dışı iyon farkı -90 milivolt(mV)'tur(45).

2.3.1.3 Aksiyon potansiyeli (Depolarizasyon ve Repolarizasyon)

Myokardın aksiyon potansiyeli faz 0,1,2,3,4 olmak üzere 5 evreden oluşur.

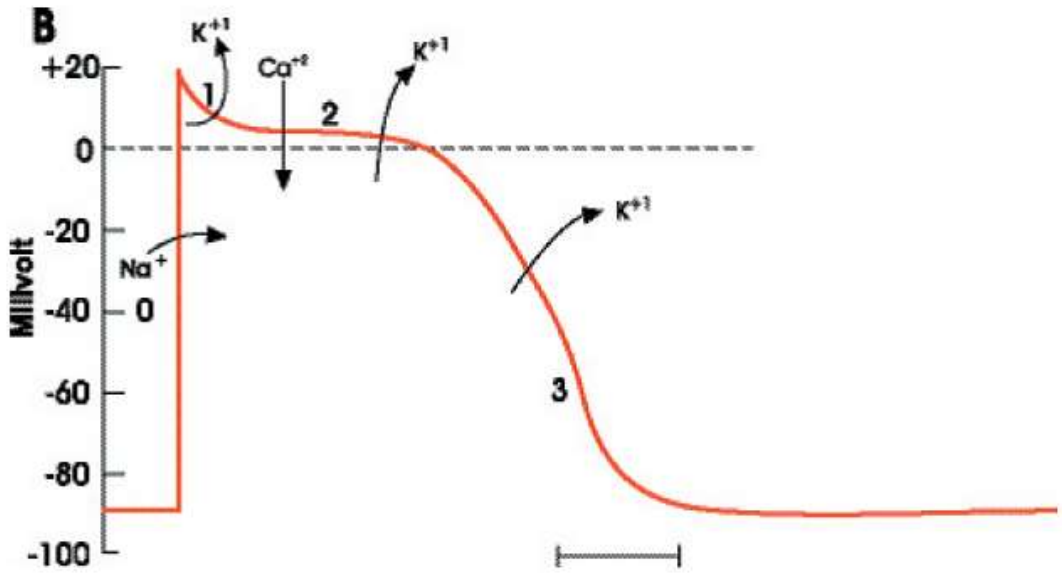
İlk faz olan faz 0 ventriküler depolarizasyon fazıdır. EKG'de QRS dalgası olarak izlenir. Na kanallarından Na iyon girişi ile gerçekleşir. Bu fazda istirahat potansiyeli olan -90 mV'dan +20 mV'a yükseliş söz konusudur(45).

Faz 1'e kadar hızlı Na kanalları kapanır ve K kanalları açılarak hücre dışına potasyum çıkışıyla birlikte hücre membran potansiyeli nötralize olur(45).

Faz 2 EKG'de ST segmenti olarak izlenir. Bu fazda, K'un dışarı çıkışı ve Ca iyonlarının uzamış içe hareketi ile nötr potansiyel devam eder. Bu faz sırasında olan Ca iyonlarının girişi, ventrikül kasılması için gerekli olan hücre içi Ca depolarından Ca salınımını başlatır(45).

Faz 3, EKG'de T dalgası olarak izlenir. Bu fazda hücre zarındaki Ca kanalları kapanır ve hücre içine K girişi ile negatif dinlenme potansiyeline geri dönüş olur, repolarizasyon gerçekleşir(45).

Hücre zarı dinlenme potansiyeline döndükten sonra bu potansiyel faz 4 sırasında Na/K ATPaz pompası ile muhafaza edilir. Ventriküler myokard, T dalga bitiminden QRS başlangıcına kadar olan bölgede (TQ segmenti) dinlenme potansiyelindedir(45).



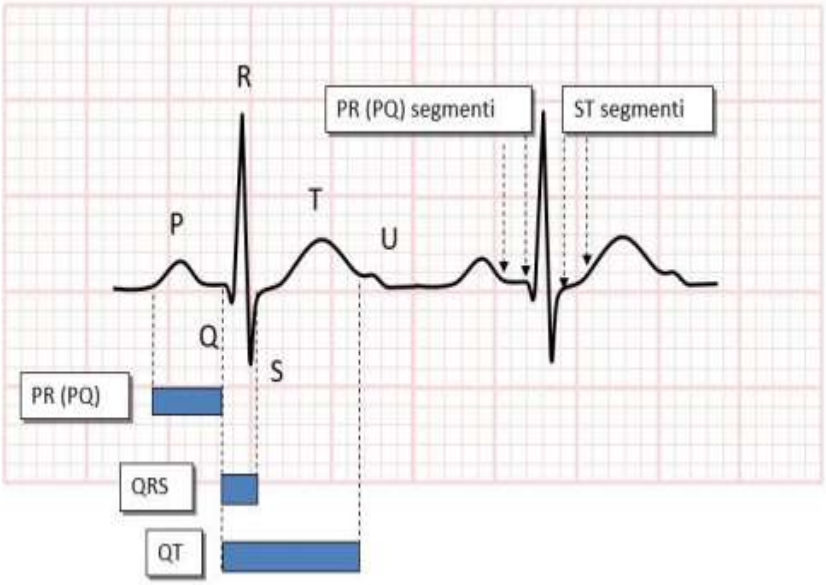
Şekil 2 Myokard Hücresinin Aksiyon Potansiyeli

2.3.1.4 Refrakter Dönem

Aksiyon potansiyelinin erken fazında (faz 0,1,2) ve faz 3'ün bir kısmında myokard, uyaranın şiddetinden bağımsız herhangi bir uyarana bağlı aksiyon potansiyeli oluşturamaz (mutlak refrakter dönem). Hücre -90 mV'taki dinlenme potansiyeline dönmeden önce, normalden daha güçlü bir uyarana ancak cevap verebilir. Bu durum faz 3 repolarizasyonda gerçekleşir ve cevap normalden daha yavaştır (rölatif refrakter dönem). Bu nedenle, T dalgasının çıkan kısmına denk gelen ektopik bir odaktan çıkan uyarı flutter veya fibrilasyon başlatabilir(46).

2.3.2 EKG Dalgaları, Segmentleri ve Aralıkları

EKG, izoelektrik çizgide bulunan segmentler, izoelektrik çizginin üstünde ve altında bulunan dalga ve aralıklardan oluşmaktadır. P, Q, R, S, T ve U harfleri normal EKG'deki dalgaları temsil eden harflerdir.



Şekil 3 EKG'de Segment ve Aralıklar

2.3.2.1 P dalgasının değerlendirilmesi

P dalgası atriyum depolarizasyonunu gösterir. Önce sağ atriyum, ardından sol atriyum depolarize olur. P dalgasının süresi 120 msn'yi (3 küçük kare), amplitüdü ise 0,25 MV'u (2,5 mm veya 2,5 küçük kare) hiçbir derivasyonda aşmaz. P dalgasının süresinin 120 msn'yi (3 küçük kare) geçmesi, sol atriyal genişleme veya p mitrale olarak adlandırılır. P dalgasının amplitüdünün 2,5 mm'den (2,5 küçük kare- 0,25 MV) fazla olduğunda sağ atriyal genişleme veya p pulmonale denir(47).

Kalp kapak hastalıkları (mitral stenoz, mitral yetmezlik ve aort stenozu), (sistemik hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomiyopati p mitraleye sebep olabilir. P pulmonalenin en sık sebebi ise pulmoner hipertansiyondur(46).

P dalgası aVR'de negatif dalga, D3 ve V1'de bifazik dalga olarak görülürken diğer derivasyonlarda genellikle pozitif dalga olarak görülür. D2'de daha çok pozitif olduğundan en iyi bu derivasyonda değerlendirilir(46).

2.3.2.2 PR Aralığı ve Segmenti Değerlendirilmesi

PR aralığı, atriyum depolarizasyonu başlangıcı ile ventrikül depolarizasyonu başlangıcı arasındaki süreyi ifade eder. Normal süresi 0,12-0,20 saniye (sn) (3-5 mm veya 3-5 küçük kare)'dir.

AV bloklar, farmakolojik (digoksin toksisitesi) ve enflamatuar (miyokardit, perikardit, akut romatizmal ateş) gibi sebepler PR aralığını uzatabilirken; PR kısalması, preeksitasyon sendromları (WPW sendromu) gibi sebeplere bağlı olabilir. PR depresyonu ise atriyal hasar veya perikarditte görülür(48).

PR segmenti ise atriyum depolarizasyonu sonundan ventrikül depolarizasyonu başına kadar olan süreyi içerir.

2.3.2.3 QRS Kompleksi Değerlendirilmesi

QRS kompleksi ventrikül depolarizasyonunu temsil eder. QRS kompleksinin normal süresi 0,06-0,10 sn (1,5-2,5 küçük kare) 'dir. Kalp hızından etkilenmez. Dal blokları, hiperkalemi, ilaç toksisitesi (trisiklik antidepresanlar, kinidin) gibi durumlarda QRS kompleksi uzayabilir(49).

İlk görülen negatif defleksiyon Q dalgasıdır ve septum depolarizasyonunu gösterir. Normal Q dalgasının süresi D3 ve aVR dışında 0,04 sn (1 küçük kare) 'ye kadar uzayabilir. Amplitüdü ise 0,1 mV'u geçmez. QRS kompleksinin amplitüdünün ⅓'ünden ve R dalgasının amplitüdünün ¼ 'ünden daha azdır. Bu özelliklerin dışına çıkıldığında patolojik Q adını alır ve myokardiyal iskemi bulgusu olarak değerlendirilmelidir(49).

Q dalgasından sonra görülen ilk pozitif defleksiyon R dalgasıdır. Sol ventrikül myokardının depolarizasyonunu gösterir. V1'de R amplitüdü en küçük, V6'da en büyüktür; bu duruma R dalga progresyonu denir(49).

R dalgasından sonra gelen ilk negatif defleksiyon S dalgasıdır. Yüksek lateral duvarın depolarizasyonunu gösterir. V1'de S amplitüdü en küçük, V6'da en büyüktür.

2.3.2.4 ST Segmenti Değerlendirilmesi

S dalgasının bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan kısmı ifade eder. ST segmenti, ventirkül depolarizasyonu sonu ile ventriküler repolarizasyon başlangıcını gösterir. ST segmenti genellikle izoelektrik hattadır. Ancak bazı derivasyonlarda 0,5 mm deprese veya 1 mm eleve olabilir. Myokardiyal iskemi, myokardit, perikardit, elektrolit imbalansı, anemi, ateş, ilaç intoksikasyonu, pulmoner emboli, ventriküler hipertrofi gibi durumlarda ST segment değişikliği olabilir(45).

S dalgasının bitimiyle ST segmentini kesişiminde olan R dalgası ile aynı yönde gözlenen dalga J dalgası (Osborn dalgası) olarak isimlendirilir. En sık hipotermide görülür ve patognomoniktir. J dalgası amplitüdü ne kadar büyükse sıcaklık o kadar düşüktür. Hipoterminin dışında hiperkalsemide, myokard

iskemisinde, sepsiste, subaraknoid kanamada, Brıugada Sendromu'nda da J dalgası görülebilir(50).

2.3.2.5 T Dalgası Değerlendirilmesi

T dalgası hızlı repolarizasyonu temsil eder. aVR, D3, V1, V2 derivasyonlarında T dalgası bifazik veya negatif olabilir. Sıklıkla QRS ile aynı yöndedir. T dalgasının amplitüdü; ekstremite derivasyonlarında 5 mm (5 küçük kare veya 0,2 sn)'yi, göğüs derivasyonlarında ise 10 mm (10 küçük kare veya 0,4sn)'yi geçmez. Aynı derivasyondaki R dalgasının 1/3 – 2/3 'ü kadardır. Yüksek T dalgası; hiperkalemi, myokardial iskemi (hiperakut), erken repolarizasyon, sol ventrikül hipertrofisi, myokardit gibi durumlarda görülebilir(51). Negatif T dalgası ise; myokardiyal iskemi (reperfüze), Wellen Sendromu, sol ventrikül hipertrofisi, intrakraniel basınç artışı, digital etkisini gösterebilir(52).

Normal bir T dalgasının tepesi, T dalga başlangıcına değil bitişine yakındır ve orta hatta değildir. T dalgası pozitif olduğunda yavaşça yükselir ve hızla izoelektirik hatta döner; negatif olduğunda ise yavaşça iner ve hızla izoelektrik hatta geri döner. Eğer T dalgası simetrik olarak görülüyorsa myokard iskemisi ve hiperpotasemi gibi durumlardan şüphe etmek gerekir(52).

2.3.2.6 U Dalgası Değerlendirilmesi

U dalgası her zaman EKG'de görülmeyebilir, görüldüğünde V2-V4'te T dalgasından sonraki pozitif defleksiyon şeklinde tanımlanır. His purkinje liflerinin repolarizasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.

U dalgasının amplitüdü 0,2 mV'dan daha azdır. QT aralığı uzadığında T dalgasıyla karışabilir(53).

Hipokalemi, bradikardi, intrakraniel basınç artışı gibi durumlarda daha belirgindir.

2.3.2.7 QT Aralığının Değerlendirilmesi

QT aralığı, ventrikül depolarizasyonundan ventrikül repolarizasyonunun sonuna kadar olan aralığı temsil eder.

QT aralığı; QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasından oluşur. Ventriküler depolarizasyondan ventriküler repolarizasyonun sonuna kadar olan tüm süreyi ifade eder. Her derivasyonda ventriküler myokardın elektriksel aktivasyon ve dinlenmesi için gereken toplam süreyi verir. QT aralığı hesaplanırken D2, V5, V6'da ölçülmelidir ve en uzun RR mesafesi seçilmelidir. Kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir; kalp hızının artması QT aralığında kısalmaya, kalp hızının azalması ise QT aralığında uzamaya neden olur. Bu sebeple QT değerlendirilirken kalp hızına uygun düzeltmeler yapılmalıdır. Düzeltilmiş QT (QTC) kalp hızı göz önünde bulundurularak ortalamada 60 atım/dakikaya göre düzeltilmiş QT değeridir. QTC hesaplamak için yıllar içinde birçok formül geliştirilmiş olup bu formüllerden günümüzde en sık kullanılanı 1920 yılında Henry C. Bazett tarafından ortaya koyulan Bazzett Formülü'dür (54).

Bazzet formülü:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

QTC hesaplamak için geliştirilen formüllerin hangisinin en doğru olduğu henüz açık değildir. Bazzett Formülü 60-100 atım/dk arası kalp hızlarında yeterli düzeltmeye olanak verir. Ancak kalp hızı çok yüksek olan hastalarda QT intervalini daha uzun, veya kalp hızı çok yavaş olan hastalarda QT intervalini daha kısa hesaplayabilmektedir(55, 56). Frederica formülü (Frederica Formülü: QTC = QT /

RR1/3) ise Bazzett formülünün aksine yüksek kalp hızında QT'yi daha kısa, düşük kalp hızında daha uzun hesaplayabilmektedir(57). Fakat bu çalışmaların aksine tüm bu formüller arasında fark olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur(58). Hangi formülün kullanılacağı konusunda fikir birliği olmasa da kalp hızına göre en doğru düzeltmeyi yapan ve en sık kullanılan formül Bazzett formülüdür(59, 60).

Amerikan Kalp Cemiyeti'ne (AHA) göre kadında 460 msn, erkekte 450 msn'den uzun QT aralığı 'uzamış QT aralığı' olarak değerlendirilir. 320 msn'nin altındaki değerler ise 'kısa QT' olarak adlandırılmıştır(1). Ya da kabaca R-R arası mesafenin %40'ının hesaplanmasıyla da elde edilebilir(44).

QT aralığı ile ilgili tanımlanan hastalıkları iki başlık altında toplamak mümkündür. Uzun QT Sendromları (Long QT Syndrome=LQTS) ve Kısa QT Sendromları (Short QT Syndrome=SQTS). Bu sendromlar edinsel ve konjenital olarak meydana gelebilirler.

Uzun QT Sendromları (LQTS)

Uzamış QT aralığı kalbi her türlü ventriküler aritmiye duyarlı kılmaktadır. Özellikle 500 msn üzerindeki QT süresi torsades de pointes için yatkınlığa sebep olmaktadır. QTC'deki her 10 msn uzama torsades de pointes için %5-7 risk artışı demektir(61). Bu sebeple QT uzaması yaştan bağımsız olarak ani ölüm için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu ilişki sebebiyle uzun QT'ye sahip olan bireylerde mortalitede 2-5 kat artış saptanmıştır. Patogenez tam olarak aydınlatılamamış olsa da kardiyak myosit membranındaki iyon kanal disfonksiyonunun bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir. Doğumsal olan formda kanal proteinlerini kodlayan gende mutasyon varlığı bu duruma sebep olurken, edinsel olan formda ise ilaçlar gibi kanal blokajı yaratan ya da elektrolit imbalansı gibi ventriküler aksiyon potansiyelini uzatan durumların varlığı bu duruma sebep olmaktadır(62-64). Diğer bir görüş ise; otonom disfonksiyona bağlı

olarak kalpteki anormal adrenarjik uyarının ventrikül repolarizasyonunda uzamaya ve dolayısıyla QT aralığında uzamaya sebep olmasıdır(65, 66).

- ***Konjenital Uzun QT Sendromu***

4 adet tanımlanmıştır:

1.Kardio-oditori Sendrom (Subkardiyak Sendrom): Jervell ve Lange Nielsen tarafından 1953'te ilk kez tanımlanmıştır. Otozomal resesif (OR) kalıtılır. Uzun QT, sensörinöral işitme kaybı, senkop atakları ve ani kardiyak ölümle karakterizedir(62, 65).

2. Romano-Ward Sendromu: Romano ve Ward tarafından tanımlanmıştır. İşitme kaybı eşlik etmediği Subkardiyak Sendrom benzeri bir tablodur. Otozomal dominant (OD) geçişlidir(62, 65).

3. Ailesel Ventriküler Taşikardi: Von Bernuth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. OD geçişlidir. Egzersiz sırasında uzayan dinlenme sırasında normal olan QT aralığı ile karakterizedir(62, 65).

4.Sporadik form: spontan mutasyonlar sonucu QT aralığında uzama meydana gelir, belirli bir kalıtım modeline bu sebeple sahip değildir ve aile öyküsü bulunmaz. Klinik olarak diğer üç tip ile benzerlikler göstermektedir(62, 65).

- ***Edinsel Uzun QT Sendromu***

Edinsel uzun QT sendromuna sebep olan başlıca faktörler ilaçlar (kinidin, lidokain, eritromisin, flukanazol, tamoksifen, amitriptilin, klorpromazin, sisaprid, halotan, enfluran, süksinilkolin), elektrolit bozuklukları (hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi), kardiyak bozukluklar (myokard iskemisi, myokardit, AV blok, mitral valv pralapsusu, akut kor pulmonale) dır. Edinsel LQTS'ye sebep olan en sık faktör, ilaçlar olarak bulunmuştur. Elektrolit bozuklukları ve kardiyak sebepler ise daha sonraki sıralarda yer almaktadır(62, 64, 65). Bu sebeple son yıllarda özellikle anestezik ve opioid grubu ilaçların QTC değeri üzerine olan etkisini aydınlatmak için birçok araştırma yapılmıştır(5, 37, 67-

69). Yapılan araştırmalar yüksek doz opioidler QTC süresinde belirgin uzamaya neden olabildiğini göstermiştir. Özellikle uzun QT sendromu varlığında, yüksek dozda kullanılan opioidler aditif etki ile QTC değerini belirgin şekilde etkileyebilmektedir(70).

Nadiren de olsa, pozitif basınçlı ventilasyon sırasında verilen yüksek inspiratuvar basınç ve artmış inspiryum/ekspiryum oranı, hipotermi ve masif kan transfüzyonu da QTC değerini uzatabilmektedir(71).

Kısa QT Sendromları (SQTS)

Kısa QT sendromu günümüzde ilk olarak 2000'lerde tanımlanmış ve oldukça kısıtlı tanımlanmış vaka sayısına sahip aritmojenik bir hastalıktır. Genetik temeline bakıldığında heterojen bir dağılım saptanmakta, şimdiye kadar tanımlanmış 5 farklı mutasyon bildirilmektedir. SQTS sahibi ailelerin bebeklerinde ilk yılda meydana gelen ani infant ölümleri sebebiyle ani infant ölümü sendromunun etiyolojik sebeplerinden biri haline gelmiştir. En yaygın başvuru semptomları kardiyak arrest, çarpıntı ve senkoptur. EKG'de QT intervalinde kısalmaya, ST ve T dalga değişiklikleri de eşlik eder. Atriyal ve ventriküler fibrilasyon bu hastalarda sık görülen aritmilerdendir. SQTS genotip 1-3 olan hastalarda QTC değeri < 300-320 msn ve SQTS genotip 4-5 olan hastalarda QTC değeri < 360 msn olarak hesaplanmıştır. Bu sebeple tanıda QTC alt sınırı için kesin bir görüş birliği mevcut değildir(72-75). Ancak AHA, QTC alt sınırını 320 msn olarak kabul etmektedir(1).

Tablo 1 QTC Değerini Etkilediği Bilinen İlaçlar

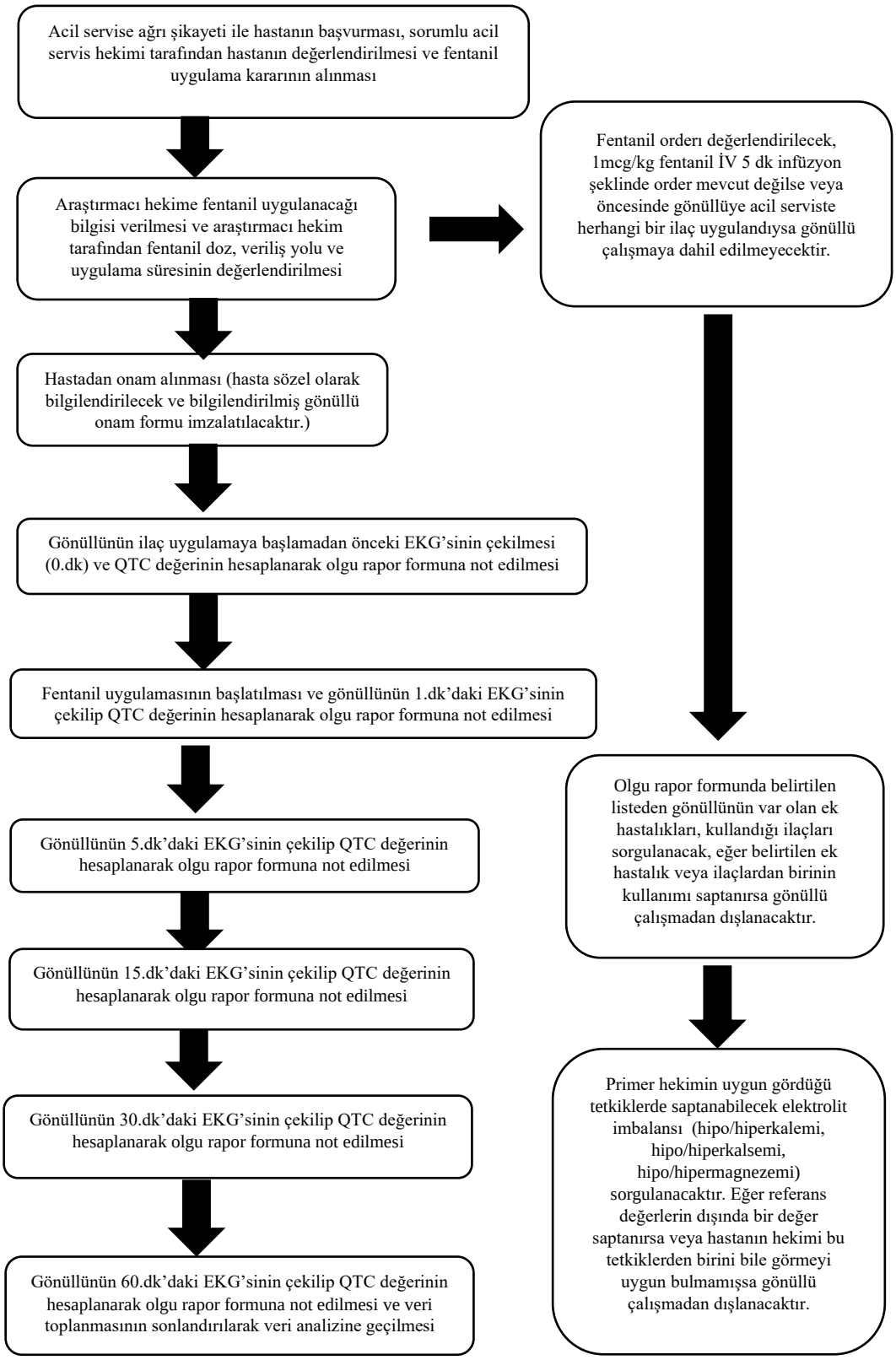
Antianginal	**Ranolazin**						
Antiaritmik	Sotalol	Amiodaron					
Antibiyotik	Kinolon	Klaritromisin	Eritromisin	TMP/SMX	Azitromisin		
Antikanser	Tamoksifen	Lapatinip	Nilotinib	Sunitinib			
Antidepresan	Mirtazapin	Sitalopram	Estalopram	Velnafaksin	Paroksetin	Fluoksetin	Sertralin
	Trazodon	Klomipramin	Amitriptilin	İmipramin	Desipramin	Doksepin	
Antifungal	Vorikonazol	Flukonazol	Ketokonazol	İtrakonozol			
Antihistaminik	Difenhidramin						
Antimalaryal	Klorokin						
Antimani	Lityum						
Antiemetik	Granisetron	Ondansetron					
Antipsikotik	Klozapin	Ziprasidon	Risperidon	Ketiapin	Haloperidol	Amisülpirid	Sertindol
	Paliperidon	Klorpromazin					
Antiviral	Ritonavir						
Alfabloker	Alfuzosin						
Bronkodilatör	Albuterol	Salmeterol	Terbutalin				
Dekonjestan	Pseudoefedrin						"
Diüretik	İndapamid						
Dopaminerjik	Amantadin						
H2 Res. Antagon.	Famotidin						
Kolinesteraz İnh.	Galantamin						

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma prospektif gözlemsel ilaç çalışması olarak planlanmış olup, 01.09.2020-01.12.2020 tarihleri arasında, 3 aylık süre boyunca, üçüncü basamak bir hastane olan Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Erişkin Acil Servis'e başvuran hastalarla yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Türkiye Tıbbi Cihaz ve İlaç Kurumu'ndan onay alınmıştır. Belirlenen tarihler arasında Gazi Üniversitesi Erişkin Acil Servis'e başvuran 8557 hastadan 457 hastaya fentanil uygulanmıştır. Bunlardan 348 hasta çalışmadan dışlanmış olup, bu çalışmaya 109 hasta dahil edilmiştir. 348 hastadan 168'i acil serviste fentanilin yanında başka bir ilaç uygulandığı için, 120'si başka bir doz veya infüzyon süresinde fentanil uygulandığı için, 16'sı ek hastalığı olduğu için, 6'sı QTC değerini etkilediği bilinen ilaç kullandığı için, 2'si elektrolit imbalansı olduğu için ve geriye kalan 36'sı ise veri eksikliği sebebiyle çalışma dışında tutulmuştur.

ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI



Belirlenen tarihlerde başvuran 18 yaş üstü ve gebe olmayan hastalar, hastanın primer hekimi tarafından değerlendirildikten sonra, primer hekimi tarafından uygun görülen endikasyonlarda (ekstremite ağrısı, yan ağrısı, karın ağrısı…) intravenöz fentanil uygulama kararı verilmiş ve araştırmacı hekim bilgilendirilmiştir. Araştırmayı yürüten hekim tarafından hastanın dahil edilme ve dışlama kriterlerini taşıyıp taşımadığı sorgulanmış; hastadan aydınlatılmış onam alınmıştır. Tabloda belirtilen, QTC değerini etkilediği bilinen ilaç kullanımı olan hastalar ile atriyal fibrilasyonu, koroner arter hastalığı, bilinen konjenital uzun QT sendromu, konjenital kısa QT sendromu, pacemaker veya ICD'si olan, hasta sinüs sendromu ve AV blok mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine hipo/hiperkalemi, hipo/hiperkalsemi, hipo/hipermagnezemisi olan hastalar QTC değerini etkileyebileceği sebebiyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Acil servise başvurusundan itibaren hastaların herhangi bir ilaç alıp almadığı sorgulanmış ve ilaç uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 2 Olgu Rapor Formunda Kullanılan QTC Değerini Etkilediği Bilinen İlaçlar

Antianginal	**Ranolazin**						
Antiaritmik	Sotalol	Amiodaron					
Antibiyotik	Kinolon	Klaritromisin	Eritromisin	TMP/SMX	Azitromisin		
Antikanser	Tamoksifen	Lapatinip	Nilotinib	Sunitinib			
Antidepresan	Mirtazapin	Sitalopram	Estalopram	Velnafaksin	Paroksetin	Fluoksetin	Sertralin
	Trazodon	Klomipramin	Amitriptilin	İmipramin	Desipramin	Doksepin	
Antifungal	Vorikonazol	Flukonazol	Ketokonazol	İtrakonozol			
Antihistaminik	Difenhidramin						
Antimalaryal	Klorokin						
Antimani	Lityum						
Antiemetik	Granisetron	Ondansetron					
Antipsikotik	Klozapin	Ziprasidon	Risperidon	Ketiapin	Haloperidol	Amisülpirid	Sertindol
	Paliperidon	Klorpromazin					
Antiviral	Ritonavir						
Alfabloker	Alfuzosin						
Bronkodilatör	Albuterol	Salmeterol	Terbutalin				
Dekonjestan	Pseudoefedrin						"
Diüretik	İndapamid						
Dopaminerjik	Amantadin						
H2 Res. Antagon.	Famotidin						
Kolinesteraz İnh.	Galantamin						

İlk değerlendirme sırasında hastalardan ağrılarını değerlendirmeleri istenmiş ve bunun için Nümerik Derecelendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale-NRS) ve Wong Baker ağrı değerlendirme ölçeği kullanılmıştır. Uygun doz hesaplamak için kullanılan kütle bilgisi ise hastaya sorularak elde edilmiş olup acil serviste tartım yapılmamıştır.

Çalışmaya 1mcg/kg dozda ve 5 dakika süreyle intravenöz infüzyon alan hastalar dahil edilmiştir. Eğer hastanın primer hekimi tarafından başka doz ve sürede fentanil verilmesi uygun bulunmuşsa bu duruma müdahil olunmamış ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Uygun kriterleri karşılayan hastalar Lifepak 15 Monitör/Defibrilatör ile monitörize edilerek ilaç infüzyonu başlamadan 12 lead

EKG çekilerek kalp hızı, QT, QTC değeri (0.dk) not edilmiştir. Hastanın primer hekimi tarafından ilaç uygulaması başlatılmış olup; ilaç uygulamasının başlangıcının 1., 5., 15., 30. ve 60. dakikalarında araştırmacı hekim tarafından aynı cihaz ile 12 lead EKG çekilerek not edilmiştir. Daha doğru sonuç vermesi nedeni ile QTC değeri (birçok çalışmada olduğu gibi) Bazett formülü kullanılarak hesaplanmıştır. QTC değeri EKG cihazı tarafından hesaplanmış ve acil servisteki belirlenen acil tıp uzmanı tarafından D2 ve V5-6 derivasyonlarından manuel olarak da doğrulanmıştır. Ölçümler arası farklılık olması durumunda en uzun QTC ölçümü değerlendirmeye alınmıştır.

Acil servise başvurudan çalışmanın başlangıcına kadar geçen süre boyunca ve hastanın gözleminin yapıldığı 60 dakika boyunca hastalara başka bir ilaç uygulanmamıştır. Süreç içerisinde hekimin ilaç uygulama kararına dozuna ve süresine müdahil olunmamış olup, 60 dakika süren bu çalışma boyunca hastanın sorumlu hekiminin uygun gördüğü durumlarda (başka ilaç uygulaması, hastanın ilgili servise yatışı, yan etki gelişmesi, taburculuk) veya hastanın ayrılmak istediği anda çalışma sonlandırılmıştır.

60 dakikalık takip süresi boyunca hastalar malign aritmi gelişme riskine karşı monitörize izlenmiştir.

İlaç uygulaması sırasında herhangi bir istenmeyen etki için hava yolu gereçleri ve uygun ilaçlar ile hazır bulunulmuş ancak istenmeyen etki meydana gelmemiştir.

Kadında 460 msn, erkekte 450 msn'den uzun QT aralığı 'uzamış QT aralığı' olarak değerlendirilmiş olup, 320 msn'nin altındaki değerler ise 'kısalmış QT aralığı' olarak adlandırılmıştır. Bu referans değerler için Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) önerileri esas alınmıştır.

Her ne kadar malign aritmi riskinin arttığı QTC değeri eşiği ile ilgili bir görüş birliği henüz sağlanamamış olsa da çalışmamızda ICH E14 kılavuzu esas

alınmış; 500 msn ve üzerindeki QTC değerleri ile 60 msn ve üzerinde QTC artışları malign aritmi gelişme riski açısından anlamlı kabul edilmiştir(76).

Bu çalışma ile fentanilin QTC değerine olan etkisi ve eğer etkilenim varsa yaş ve cinsiyetle olan etkisi araştırılmıştır.

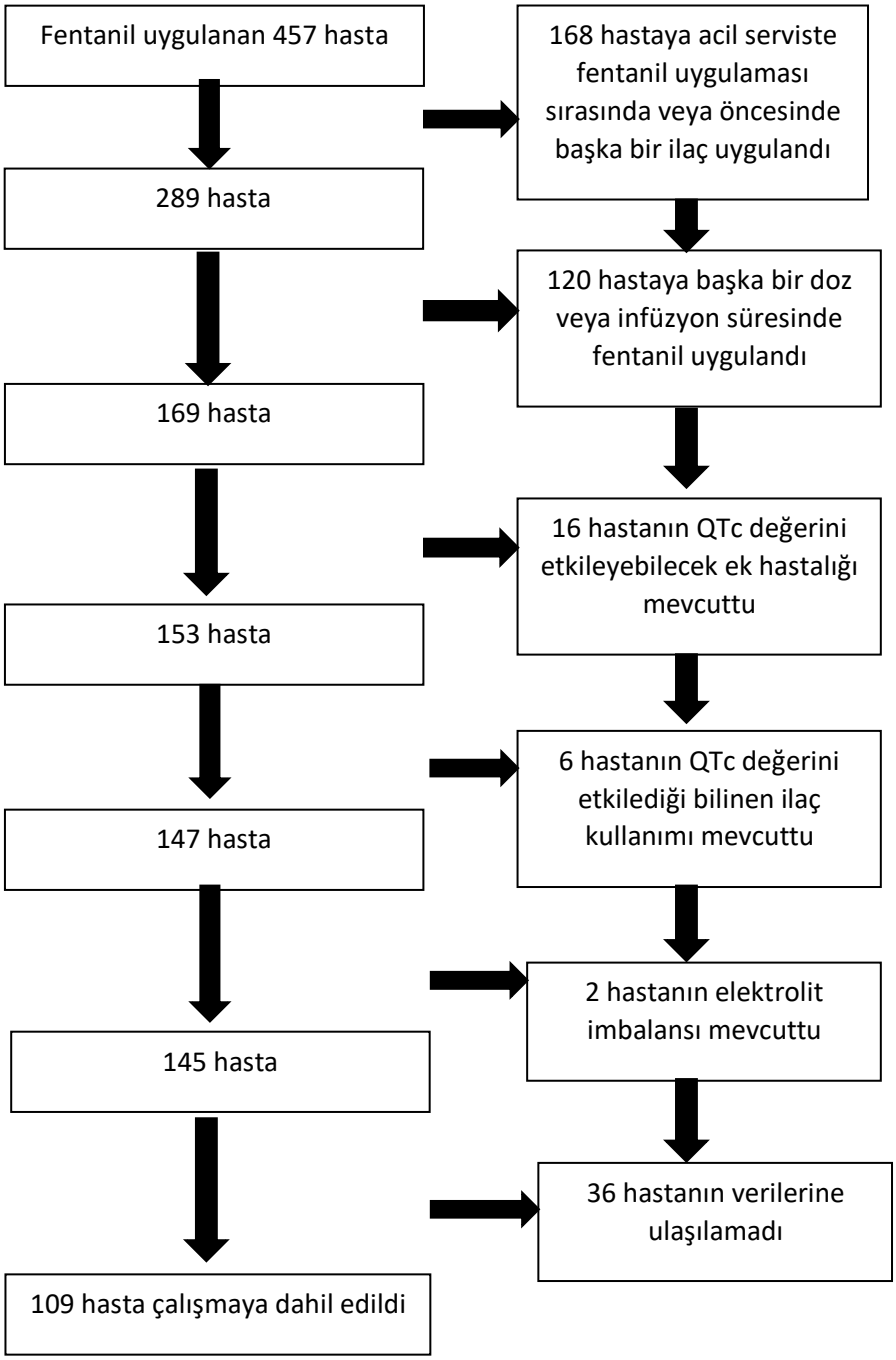
Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Acil servise başvuran
- 18 yaş ve üzerindeki
- Gebe olmayan
- Çalışmaya katılmayı kabul edip onam formunu imzalayan
- Herhangi bir sebeple acil serviste intravenöz fentanil verilme kararı alınan
- 1 mcg/kg fentanil 100 cc izotonik sıvı içinde 5 dakika İV infüzyon şeklinde uygulama yapılan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaş altında olan veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Gebe hastalar
- Fentanile karşı alerjisi olan veya uygulama esnasında ciddi alerjik/yan etki gelişen hastalar
- 2.derece ve üstü yanık, eroziv yara gibi göğüs ön duvarında EKG çekilmesine engel oluşturacak durumu olan hastalar
- Hastanın başka tedavi veya acil girişim ihtiyacı olması durumunda sorumlu primer hekimin EKG çekimini uygun görmediği, EKG çekim süresinin tedaviyi geciktirebileceği düşünülen hastalar
- Fentanil uygulama öncesinde, süresince veya takip eden EKG çekimi süresince acil serviste başka bir ilaç uygulanan hastalar
- Çalışma formunda belirtilen, QTC değerini etkilediği bilinen ilaç kullanımı olan hastalar

- Saptanan hipo / hiperkalemi, hipo / hiperkalsemi, hipo / hipermagnezemisi olan hastalar
- Atriyal fibrilasyonu, koroner arter hastalığı, bilinen konjenital uzun QT sendromu, konjenital kısa QT sendromu, pacemaker veya ICD'si olan, hasta sinüs sendromu ve AV blok mevcut olan hastalar
- Çalışmaya kabul edilip intravenöz fentanil uygulaması öncesinde veya sırasında acil servisten ayrılan, sevk edilen, yatışı yapılan hastalar


Fentanil uygulanan 457 hasta
168 hastaya acil serviste fentanil uygulaması sırasında veya öncesinde başka bir ilaç uygulandı
289 hasta
120 hastaya başka bir doz veya infüzyon süresinde fentanil uygulandı
169 hasta
16 hastanın QTc değerini etkileyebilecek ek hastalığı mevcuttu
153 hasta
6 hastanın QTc değerini etkilediği bilinen ilaç kullanımı mevcuttu
147 hasta
2 hastanın elektrolit imbalansı mevcuttu
145 hasta
36 hastanın verilerine ulaşılamadı
109 hasta çalışmaya dahil edildi

3.2. İstatistiksel Yöntem ve Analiz

Tanımlayıcı analizler yüzde olarak ve sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelenmiştir. Verilerin tamamının normal dağılım göstermediği tespit edilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerde, ikiden fazla grupların karşılaştırılması Kruskal-Wallis Testi kullanılarak analiz edilmiştir. Kruskal-Wallis testi sonucu anlamlı çıkan grupların ikili gruplarının değerlendirilmesi Bonferroni düzeltmesi yapılarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişkenlerin üç ve daha fazla tekrarlı ölçümlerini değerlendirmede Friedman testi yapılmıştır. Friedman testi sonucu anlamlı çıkan tekrarlı ölçümlerden ikili tekrarlı ölçümleri değerlendirmek için Wilcoxon testi yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesiyle beş bağımsız grubun ikili grup değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $P<0,005$ olarak hesaplanmıştır. Üç tekrarlı ölçümün ikili ölçümlerinin karşılaştırmasında ise Bonferroni düzeltmesi ile $p<0,017$ istatistiksel anlamlı sınır olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $<0,05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır.

4.BULGULAR

4.1.Demografik Özellikler

01.09.2020-01.12.2020 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Erişkin Acil Servis'e başvuran 457 hastaya fentanil uygulanmıştır. Bunlardan 348 hasta, çalışmadan dışlanmış olup, bu çalışmaya 109 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı ortalama 42,19 ±14,48 yıl ortanca 40 yıldır (Tablo 3). Başvuran hastaların 60 tanesi erkek (%55), 49 tanesi kadın (%45) cinsiyettedir. Başvuran hastaları yaş gruplarına göre dekatlara ayırdığımızda en fazla hasta içeren grup 30-39 yaş aralığında olmak üzere 30 hastadan, en az hasta içeren grup ise 20 yaş altında olmak üzere 1 hastadan oluşmaktadır (Tablo 4).

Tablo 3 Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri ve Dağılımı

Yaş	n=109
Ortalama ±Standart Sapma	42,19 ±14,48
Ortanca	40
Cinsiyet	n=%*
Erkek	60(55,0)
Kadın	49(45,0)

****: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır***

Tablo 4 Araştırmaya Dahil Edilen Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	n	%
<20	1	0,9
20-29	23	21,1
30-39	30	27,5
40-49	25	22,9
50-59	13	11,9
60-69	13	11,9
70-79	4	3,7
Toplam	109	100

4.2.Tanımlayıcı ve Çözümleyici Analizler

Fentanil uygulanan hastalara bakıldığında karın ağrısı %33,9 ile en sık fentanil uygulanan şikayet olduğu görülmüş ve bunu %33 oranla yan ağrısı ve %21 oranla ekstremite ağrısı izlemiştir. Diğer şikayetler baş ağrısı (%6), sırt ağrısı (%4), göğüs ağrısı (%3), anal ağrı (%0,9), bel ağrısı (%0,9) olarak tanımlanmıştır (Tablo 5).

Fentanil uygulanan hastaların ağrılarını değerlendirmeleri istenmiş ve bunun için Nümerik Derecelendirme Ölçeği (Numerical Rating Scale-NRS) ve Wong Baker ağrı skalası kullanılmıştır. 0 ağrı yok, 10 dayanılmaz ağrı olarak ifade edilmektedir. Bu hastaların %2,8'i ağrı şiddetini 3-4 olarak, %20,2'si ağrı şiddetini 5-6 olarak, %44'ü ağrı şiddetini 7-8 olarak, %33'ü ise ağrı şiddetini 9-10 olarak tanımlamıştır (Tablo 5). Aynı hastaların ağrılarını yüz skalası ile değerlendirmeleri istendiğinde 'biraz' ağrısının olduğunu ifade edenler %2,8, 'fazla' ağrısının olduğunu ifade edenler %20,2, 'çok fazla' ağrısının olduğunu ifade edenler %44 ve 'dayanılmaz' ağrısının olduğunu ifade edenler %33 olarak tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5 Başvuran Hastaların Şikayetleri ve Ağrı Şiddeti Dağılımı

Şikayet	**n(%)**
Karın Ağrısı	37(33,9)
Yan Ağrısı	36(33)
Ekstremite Ağrısı	21(19,2)
Baş Ağrısı	6(5,5)
Sırt Ağrısı	4(3,7)
Göğüs Ağrısı	3(2,8)
Anal Ağrı	1(0,9)
Bel Ağrısı	1(0,9)
Ağrı Şiddeti	**n(%)**
3-4	3(2,8)
5-6	22(20,2)
7-8	48(44)
9-10	36(33)
Ağrı Yüz Skalası	**n(%)**
Biraz	3(2,8)
Fazla	22(20,2)
Çok Fazla	48(44)
Dayanılmaz	36(33)
*: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır	

Fentanil uygulanan hastaların acil serviste sonlanım durumlarına baktığımızda 103 hasta (%94,5) taburcu olmuş, 6 hastaya ise (%5,5) yatış kararı verilmiştir (Tablo 6). Bu 6 hastanın yatış kararı ekstremite fraktürü sebebiyle ortopedi kliniğine olmuştur.

Tablo 6 İşlem Sonrasında Hastanın Durum Kararı Dağılımı

Durum	**n(%)**
Taburcu	103(94,5)
Yatış	6(5,5)
*: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır	

Fentanil uygulanan hastaların ortalama kütleleri 79,63±16,82 kg, ortanca değer 80,00(35-125) kg olarak bulunmuştur. Uygulanan fentanil dozlarına baktığımızda 79,63±16,82 mcg, ortanca değer 80,00(35-125) mcg olarak bulunmuştır (Tablo 7).

Tablo 7 Başvuran Hastaların Kütleleri ve Verilen İlaç Dozu Dağılımları

Ağırlık (kg)	**n=109**
Ortalama ±Standart Sapma	79,63±16,82
Ortanca (Min-Maks)	80,00(35-125)
Doz (mcg)	**n=109**
Ortalama ±Standart Sapma	79,63±16,82
Ortanca (Min-Maks)	80,00(35-125)
*: Sütun Yüzdesi Kullanılmıştır	

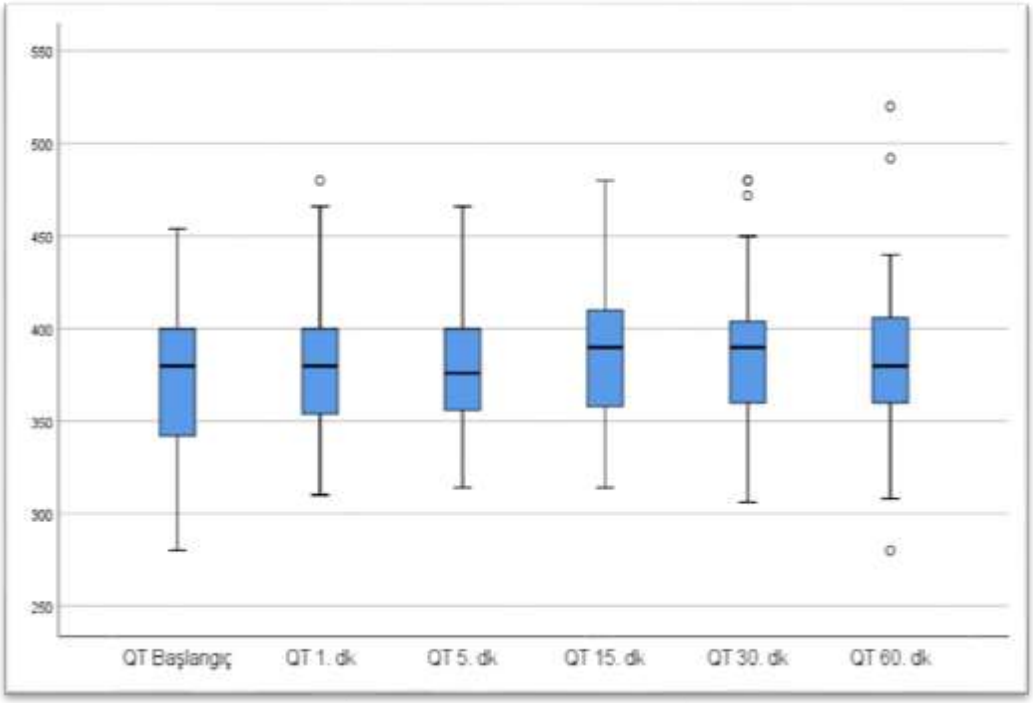
Fentanil uygulanan hastaların başlangıç QT değerleri hesaplanmış ve tablo 8'de sunulmuştur. Bu hastaların fentanil uygulama öncesi ve sonrası 1., 5., 15., 30. ve 60.dk'lardaki QT değerleri arasında istatistiksel fark olduğu tespit edilmiştir(p<0,001) (Tablo 8). Bu zamanlar arasındaki anlamlılığı yaratan istatistiksel farkları ikili gruplar halinde değerlendirdiğimizde; QT başlangıç zamanı ile QT 15. dk ölçümleri arasında (p=0,002), QT başlangıç zamanı ile QT 30.dk ölçümleri arasında (p<0,001) ve QT başlangıç zamanı ile QT 60.dk ölçümleri arasında (p=0,001) anlamlı fark olduğu ve QT 15.dk, 30.dk ve 60.dk ölçümünün QT başlangıçla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama gerçekleştiği tespit edilmiştir (Tablo 9). QT başlangıç ile QT 1.dk arasında 4,74 msn, QT başlangıç ile QT 5.dk arasında 2,81 msn, QT başlangıç ile QT 15.dk arasında 8,58 msn, QT başlangıç ile QT 30.dk arasında 11,2 msn, QT başlangıç ile QT 60.dk arasında 9,84 msn uzama tespit edilmiştir. QT 1.dk ölçümü ve QT 30.dk ölçümü arasında 6,46 msn uzama tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0025). QT 5.dk ölçümü ve QT 30.dk ölçümü arasında 8,39 msn (p=0,001) ve QT 5.dk ölçümü ve 60.dk ölçümü arasında 7,03 msn (p=0,0028) olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı uzama tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 8 Hastaların Tedavi Süresindeki QT Uzunluğu Değişimi İlişkisi

QT Uzunluğu (mm), n=109	**Ortalama ±Standart Sapma**	**Ortanca (Min-Maks)**	**P**
QT Başlangıç	373,37±37,66	380(280-454)	
QT 1. dk	378,11±38,3	380(310-480)	
QT 5. dk	376,18±34,25	376(314-466)	
QT 15. dk	381,95±38,39	390(314-480)	**<0,001**
QT 30. dk	384,57±36,79	390(306-480)	
QT 60. dk	383,21±38,04	380(280-520)	
Friedman Testi			

Tablo 9 Hastaların QT Ölçüm Zamanlarının İlişkisi

QT Zamanları	Z Skor	P	Fark (msn)
QT 1. dk - QT Başlangıç	-2,966[b]	0,0030	4,74
QT 5. dk - QT Başlangıç	-1,299[b]	0,194	2,81
QT 15. dk - QT Başlangıç	-3,061[b]	**0,002**	**8,58**
QT 30. dk - QT Başlangıç	-3,945[b]	**<0,001**	**11,2**
QT 60. dk - QT Başlangıç	-3,262[b]	**0,001**	**9,84**
QT 5. dk - QT 1. dk	-,885[c]	0,376	-1,93
QT 15. dk - QT 1. dk	-1,922[b]	0,055	3,84
QT 30. dk - QT 1. dk	-3,022[b]	**0,0025**	**6,46**
QT 60. dk - QT 1. dk	-2,728[b]	0,006	5,1
QT 15. dk - QT 5. dk	-2,690[b]	0,007	5,77
QT 30. dk - QT 5. dk	-3,925[b]	**0,001**	**8,39**
QT 60. dk - QT 5. dk	-2,984[b]	**0,0028**	**7,03**
QT 30. dk - QT 15. dk	-1,246[b]	0,213	2,62
QT 60. dk - QT 15. dk	-,692[b]	0,489	1,26
QT 60. dk - QT 30. dk	-,068[c]	0,945	-1,36
Wilcoxon Testi sınır p<0,003			



Şekil 4 QT Uzunluklarının Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği

Fentanil uygulanan hastaların başlangıç QTC değerlerine baktığımızda ortalama QTC 410,87±32,32 msn ve ortanca değer 412 msn olarak bulunmuştur. QTC 1.dk ortalama 415,17±28,28 msn, QTC 5.dk ortalama 417,85±25,55 msn, QTC 15.dk ortalama 421,49±29,89 msn, QTC 30.dk ortalama 423,95±30,70 msn, QTC 60.dk ortalama 420,96±30,33 msn olarak hesaplanmıştır. Bu hastaların fentanil uygulama öncesi ve sonrası 1,5,15,30, ve 60.dk'lardaki QTC değerleri arasında istatistiksel farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir($p<0,001$) (Tablo 10). Bu zamanlar arasındaki anlamlılığı yaratan istatistiksel farkları ikili gruplar halinde değerlendirdiğimizde; QTC başlangıç zamanı ile QTC 5.dk ölçümleri arasında ($p=0,001$), QTC başlangıç zamanı ile QTC 15.dk ölçümleri arasında ($p<0,001$), QTC başlangıç zamanı ile QTC 30.dk ölçümleri arasında ($p<0,001$) ve QTC başlangıç zamanı ile QTC 60.dk ölçümleri arasında ($p=0,001$) anlamlı fark olduğu ve QTC 5.dk, 15.dk, 30.dk ve 60.dk ölçümünün başlangıç QTC değeri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama gerçekleştiği tespit edilmiştir

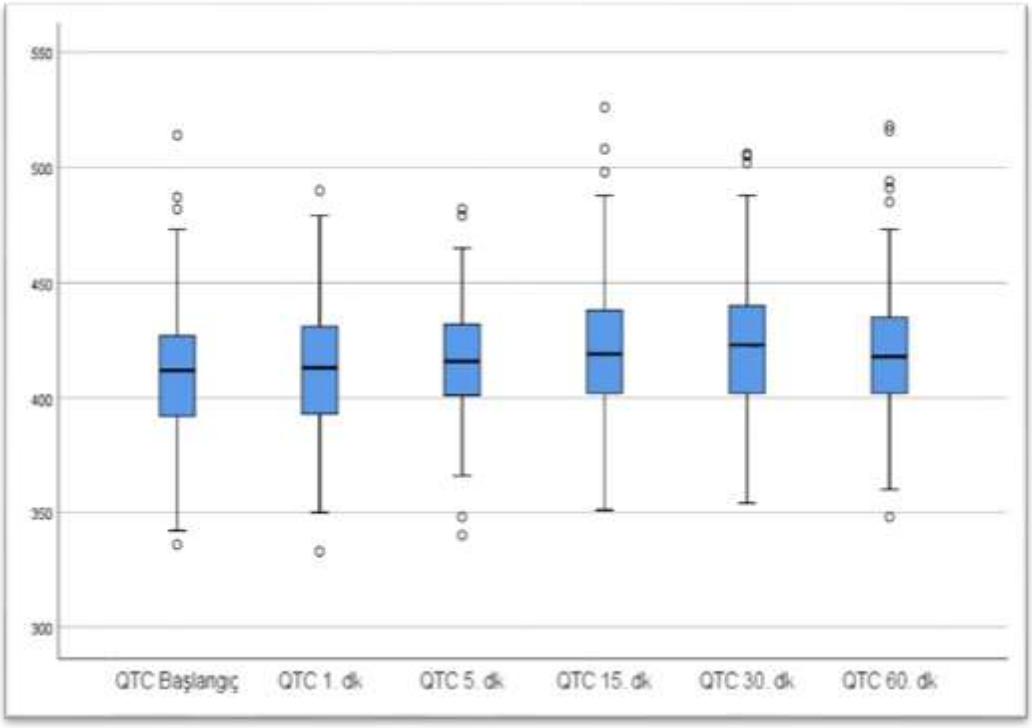
(Tablo 11). QTC başlangıç ile QTC 1.dk arasında 4,3 msn, QTC başlangıç ile QTC 5.dk arasında 6,98 msn, QTC başlangıç ile QTC 15.dk arasında 10,62 msn, QTC başlangıç ile QTC 30.dk arasında 13,08 msn, QTC başlangıç ile QTC 60.dk arasında 10,09 msn uzama tespit edilmiştir. QTC 1.dk ölçümü ile QTC 15.dk ölçümü arasında 6,32 msn (p=0,0028) ve QTC 1.dk ile QTC 30.dk ölçümü arasında 8,78 msn (p<0.001) uzama tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 11). Ancak klinik olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Tablo 10 Hastaların Tedavisi Süresindeki QTC Uzunluğu Değişimi İlişkisi

QTC Uzunluğu (mm), n=109	**Ortalama ±Standart Sapma**	**Ortanca (Min-Maks)**	**P**
QTC Başlangıç	410,87±32,32	412(336-514)	
QTC 1. dk	415,17±28,28	413(333-490)	
QTC 5. dk	417,85±25,55	416(340-482)	
QTC 15. dk	421,49±29,89	419(351-526)	**<0,001**
QTC 30. dk	423,95±30,7	423(354-506)	
QTC 60. Dk	420,96±30,33	418(348-518)	
Friedman Testi			

Tablo 11 Hastaların QTC Ölçüm Zamanlarının İlişkisi

QTC Zamanları	Z Skor	P	Fark (msn)
QTC 1. dk - QTC Başlangıç	-1,866	0,062	4,3
QTC 5. dk - QTC Başlangıç	-3,305	**0,001**	6,98
QTC 15. dk - QTC Başlangıç	-3,616	**<0,001**	10,62
QTC 30. dk - QTC Başlangıç	-4,463	**<0,001**	13,08
QTC 60. dk - QTC Başlangıç	-3,476	**0,001**	10,09
QTC 5. dk - QTC 1. dk	-1,953	0,051	2,68
QTC 15. dk - QTC 1. dk	-2,989	**0,0028**	6,32
QTC 30. dk - QTC 1. dk	-4,005	**<0,001**	8,78
QTC 60. dk - QTC 1. dk	-2,003	0,045	5,79
QTC 15. dk - QTC 5. dk	-1,466	0,143	3,64
QTC 30. dk - QTC 5. dk	-1,446	0,148	6,1
QTC 60. dk - QTC 5. dk	-0,459	0,646	3,11
QTC 30. dk - QTC 15. dk	-0,15	0,880	2,46
QTC 60. dk - QTC 15. dk	-1,866	0,062	-0,53
QTC 60. dk - QTC 30. dk	-3,305	**0,001**	-2,99
Wilcoxon Testi sınır p<0,003			



Şekil 5.QTC Uzunluklarının Zaman İçerisindeki Değişim Grafiği

Başlangıç QTC değerlerine baktığımızda hastaların yaşları arttıkça QTC değerinin de arttığı görülmüştür ancak 1,5,30 ve 60.dakikalara bakıldığında yaş arttıkça QTC değerinin de arttığı saptanamamıştır. Yine de bu dakikalarda 70-79 yaş aralığındaki hastaların diğer dekatlarla kıyaslandığında daha uzun QTC değerine sahip oldukları görülmüştür (Tablo 12).

Başlangıç QTC değeri ile 1. dk QTC değerlerini kıyasladığımızda 20 yaş altı ve 70 yaş üstü bireyler hariç tüm yaş gruplarında uzama, 20 yaş altı ve 70 yaş üstü bireylerde ise kısalma saptanmıştır (Tablo 12).

Başlangıç QTC değeri ile 5.dk QTC değerini kıyasladığımızda 60-69 ve 70-79 yaş grubu hariç diğer tüm gruplarda uzama, 60-69 ve 70-79 yaş gruplarında ise kısalma olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

Başlangıç QTC değeri ile 15.dk QTC değerini kıyasladığımızda 60-69 ve 70-79 yaş grubu hariç diğer tüm gruplarda uzama, 60-69 ve 70-79 yaş gruplarında ise kısalma olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

Başlangıç QTC değeri ile 30.dk QTC değerini kıyasladığımızda 60-69 ve 70-79 yaş grubu hariç diğer tüm gruplarda uzama, 20 yaş altı, 60-69 ve 70-79 yaş gruplarında ise kısalma olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

Başlangıç QTC değeri ile 60.dk QTC değerini kıyasladığımızda 60-69 ve 70-79 yaş grubu hariç diğer tüm gruplarda uzama, 60-69 ve 70-79 yaş gruplarında ise kısalma olduğu saptanmıştır (Tablo 12).

20-29, 30-39 ve 40-49 yaş aralığındaki hastalarda QTC değeri 30. Dakikada en uzun değerine ulaşmış ardından 60. Dakikada kısalmış fakat yine de başlangıç değerine dönememiştir (Tablo 12).

Tablo 12 Yaş Aralıklarına Göre QTC Süreleri ve Hasta Sayıları

Yaş Grup	QTC Başlangıç	QTC 1.dk	QTC 5.dk	QTC 15.dk	QTC 30.dk	QTC 60. dk	n	%
<20	397	391	414	405	396	410	1	0,9
20-29	401,87	405,13	414,17	415,52	423,57	416,09	23	21,1
30-39	408,43	410,57	417,4	418,73	422,5	415,33	30	27,5
40-49	407,44	419	420,84	425,08	428,08	420,52	25	22,9
50-59	413,69	417,54	415,54	434,23	426,08	435,62	13	11,9
60-69	424,23	426,77	415,69	411,62	414,08	419,92	13	11,9
70-79	453,25	444,00	439,25	448,75	443,50	452,50	4	3,7
Total	410,87	415,17	417,85	421,49	423,95	420,96	109	100

Başlangıç QTC değerlerine bakıldığında erkeklerde ortalama 406,53 ±29,13 msn, kadınlarda ortalama 416,18 ± 35,42 msn olduğu görülmüştür. Kadınların erkeklere göre 9,65 msn daha uzun QTC değerine sahip olduğu hesaplanmıştır (Tablo 13).

Her iki cinsiyet için de en uzun QTC değeri 30.dk'da saptanmış olup (erkeklerde ortalama 418,72±28,27; kadınlarda ortalama 430,37±32,58) aradaki fark kadınlarda daha uzun olmak üzere 11,651 msn olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13 Cinsiyete Göre Ortalama QTC Değerleri ve Cinsiyetler Arasındaki Farklar

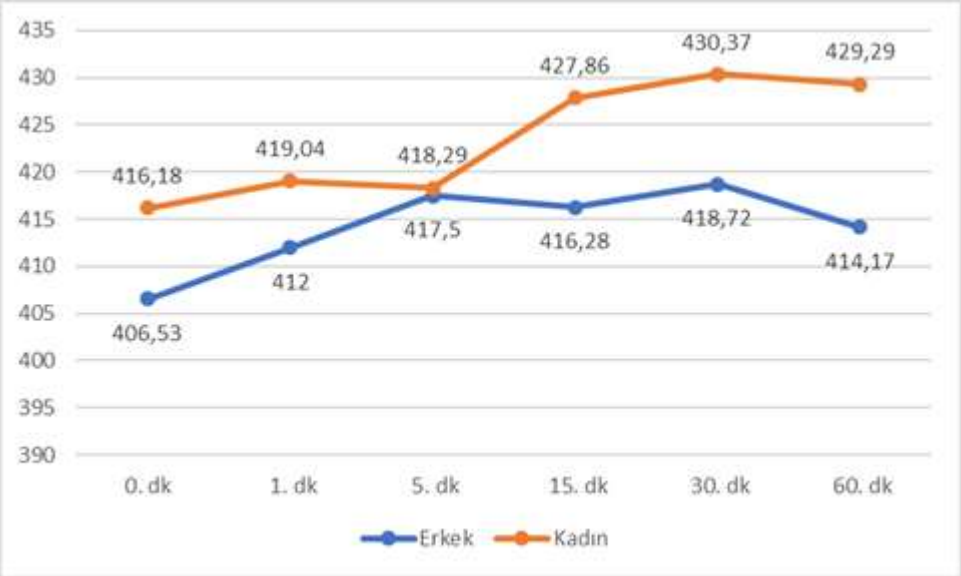
	Cinsiyet	**N**	**Ortalama**	**Standart Sapma**	**Fark**	**P**
QTC Başlangıç	Erkek	60	406,53	29,13	-9,65	0,122
	Kadın	49	416,18	35,42		
QTC 1. Dk	Erkek	60	412	26,31	-7,041	0,197
	Kadın	49	419,04	30,34		
QTC 5. Dk	Erkek	60	417,5	24,63	-0,786	0,874
	Kadın	49	418,29	26,87		
QTC 15. Dk	Erkek	60	416,28	27,38	-11,574	0,044
	Kadın	49	427,86	31,82		
QTC 30. Dk	Erkek	60	418,72	28,27	-11,651	0,048
	Kadın	49	430,37	32,58		
QTC 60. Dk	Erkek	60	414,17	29,16	-15,119	0,009
	Kadın	49	429,29	29,94		
Student T p<0,05						

15, 30 ve 60.dakiklarda kadın ve erkek cinsiyet arasında QTC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 13).

İstatistiksel olarak QTC değişiminin anlamlı bulunduğu (başlangıca göre 5,15,30.dakikalarda) (Tablo 11) dakikalara bakarsak başlangıç değerine göre 5.dakikada QTC değeri erkeklerde 10,97 msn; kadınlarda ise 2,11 msn artmıştır. 15.dakikada ise başlangıca göre QTC değeri erkeklerde 9,75 msn; kadınlarda 11,68 msn artmış olarak hesaplanmıştır (şekil 6).

En yüksek QTC değerinin ölçüldüğü 30.dakikaya bakıldığında başlangıç QTC ile 30.dk QTC arasındaki fark erkeklerde 12,19 msn; kadınlarda ise 14,9 msn olarak hesaplanmıştır (şekil 6).

Her ne kadar 30.dakikadan sonra QTC süresinde düşüş görülse de, 60.dakikada her iki cinsiyette de başlangıç QTC değerine göre uzama tespit edilmiştir. Kadınlarda 60.dk ile başlangıç QTC değeri arasındaki fark 13,11 msn, erkeklerde ise 7,64 msn uzama olarak hesaplanmıştır (şekil 6).



Şekil 6 Dakikalara Göre Ortalama QTC Değerleri ve Cinsiyetler Arası Farklar

5.dakika QTC değerine bakıldığında 40-49 yaş arası kadın ve 60-69, 70-79 yaş arası her iki cinsiyette başlangıç QTC değerine göre kısalma saptanmış olup diğer yaş aralıklarındaki cinsiyetlerde ise QTC değerinde uzama mevcuttur (Tablo14).

15.dakika QTC değerlerine bakıldığında; 20-60 yaş arasındaki tüm kadın ve erkeklerde başlangıç QTC değerine göre uzama saptanmıştır. 60-69 yaş aralığındaki kadın ve erkeklerde ve 70-79 yaş aralığındaki kadın hastalarda QTC değerlerinde kısalma saptanmış olup 70-79 yaş aralığındaki erkeklerde QTC değerlerinde başlangıca göre uzama saptanmıştır (Tablo 14).

30.dakika QTC değerlerine bakıldığında 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 yaş aralığındaki her iki cinsiyette de başlangıca göre QTC değerlerinde uzama saptanmıştır (Tablo14).

60.dakika QTC değerlerine bakıldığında; 20-60 yaş arasındaki tüm kadın ve erkeklerde başlangıç QTC değerine göre uzama saptanmıştır. 60-69 yaş aralığındaki kadın ve erkeklerde ve 70-79 yaş aralığındaki kadın hastalarda QTC değerlerinde kısalma saptanmış olup 70-79 yaş aralığındaki erkeklerde QTC değerlerinde başlangıca göre uzama saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14 Yaş ve Cinsiyete Göre QTC Değerlerinin Değişimi

Yaş Grubu	Cinsiyet	QTC Başlangıç	QTC 1. dk	QTC 5. Dk	QTC 15. dk	QTC 30. dk	QTC 60. dk
<20	Erkek	397	391	414	405	396	410
20-29	Erkek	410,38	411,23	415,92	414,92	425,46	415,38
	Kadın	390,8	397,2	411,9	416,3	421,1	417
30-39	Erkek	403	403,58	415	409,11	415	408
	Kadın	417,82	422,64	421,55	435,36	435,45	428
40-49	Erkek	398	415,25	419,56	422,56	419,19	412,63
	Kadın	424,22	425,67	423,11	429,56	443,89	434,56
50-59	Erkek	410	409,25	412,25	426,5	412,5	421,75
	Kadın	415,33	421,22	417	437,67	432,11	441,78
60-69	Erkek	418	424	416,67	406,67	415,33	417,5
	Kadın	429,57	429,14	414,86	415,86	413	422
70-79	Erkek	487	490	482	498	462	494
	Kadın	442	428,67	425	432,33	437,33	438,67
Total	Erkek	406,53	412	417,5	416,28	418,72	414,17
	Kadın	416,18	419,04	418,29	427,86	430,37	429,29
	Toplam	410,87	415,17	417,85	421,49	423,95	420,96

Yaş ve cinsiyete göre QTC değerleri arasındaki fark ayrıntılı olarak Tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 15 Yaş ve Cinsiyete Göre QTC Değerleri Arasındaki Fark

Yaş Grubu	Cinsiyet	QTC Başlangıç	Fark	QTC 1. dk	Fark	QTC 5. dk	Fark	QTC 15. Dk	Fark	QTC 30. dk	Fark	QTC 60. dk	Fark
<20	Erkek	397		391		414		405		396		410	
	Toplam	397		391		414		405		396		410	
20-29	Erkek	410,38	19,58	411,23	14,03	415,92	4,02	414,92	-1,38	425,46	4,36	415,38	-1,62
	Kadın	390,8		397,2		411,9		416,3		421,1		417	
	Toplam	401,87		405,13		414,17		415,52		423,57		416,09	
30-39	Erkek	403	-14,82	403,58	-19,06	415	-6,55	409,11	-26,25	415	-20,45	408	-20
	Kadın	417,82		422,64		421,55		435,36		435,45		428	
	Toplam	408,43		410,57		417,4		418,73		422,5		415,33	
40-49	Erkek	398	-26,22	415,25	-10,42	419,56	-3,55	422,56	-7	419,19	-24,7	412,63	-21,93
	Kadın	424,22		425,67		423,11		429,56		443,89		434,56	
	Toplam	407,44		419		420,84		425,08		428,08		420,52	
50-59	Erkek	410	-5,33	409,25	-11,97	412,25	-4,75	426,5	-11,17	412,5	-19,61	421,75	-20,03
	Kadın	415,33		421,22		417		437,67		432,11		441,78	
	Toplam	413,69		417,54		415,54		434,23		426,08		435,62	
60-69	Erkek	418	-11,57	424	-5,14	416,67	1,81	406,67	-9,19	415,33	2,33	417,5	-4,5
	Kadın	429,57		429,14		414,86		415,86		413		422	
	Toplam	424,23		426,77		415,69		411,62		414,08		419,92	
70-79	Erkek	487	45	490	61,33	482	57	498	65,67	462	24,67	494	55,33
	Kadın	442		428,67		425		432,33		437,33		438,67	
	Toplam	453,25		444		439,25		448,75		443,5		452,5	
Total	Erkek	406,53	-9,65	412	-7,04	417,5	-0,79	416,28	-11,58	418,72	-11,65	414,17	-15,12
	Kadın	416,18		419,04		418,29		427,86		430,37		429,29	
	Toplam	410,87		415,17		417,85		421,49		423,95		420,96	

Başlangıçtaki QTC değerlerine göre 60 msn ve üzerinde uzama saptanan hastalara baktığımızda, toplam 27 hasta olduğu tespit edilmiştir. Erkek cinsiyete sahip olan hasta sayısı 10, kadın cinsiyete sahip olan hasta sayısı ise 17 olarak saptanmıştır. Erkek cinsiyette en fazla hasta sayısı saptanan aralık 0-1.dakikalar arası (5 hasta) ve bunların da en fazla 40-49 yaş aralığında (2 hasta) olduğu

görülmektedir. Kadın cinsiyette ise en fazla hasta sayısı 0-15.dakikalar arasında (5 hasta) olduğu görülmüş, 40-49 yaş hariç (0 hasta) yaş gruplarına bu hastaların eşit dağıldığı (her grupta 1 hasta) görülmüştür. Süre bağımsız olarak baktığımızda ise erkek cinsiyette en fazla hastanın olduğu grubun 40-49 yaş aralığı (3 hasta) olduğu, kadın cinsiyette ise 50-59 yaş aralığında olduğu (5 hasta) görülmüştür (Tablo 16).

Tablo 16 Başlangıca Göre QTC Değerinde 60 ≥ msn Uzama Saptanan Hastaların Örtüşme Mevcut Olmadan Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

QTC (≥60 msn uzama)	**1-0 dk**	**5-0 dk**	**15-0 dk**	**30-0 dk**	**60-0 dk**
Erkek	**5**	**1**	**1**	**3**	**0**
20	0	0	0	0	0
20-29	0	1	0	1	0
30-39	0	0	0	1	0
40-49	2	0	1	0	0
50-59	1	0	0	0	0
60-69	1	0	0	1	0
70-79	1	0	0	0	0
Kadın	**4**	**3**	**5**	**3**	**2**
20-29	0	0	1	0	0
30-39	0	2	1	1	0
40-49	1	0	0	2	0
50-59	1	1	1	0	2
60-69	1	0	1	0	0
70-79	1	0	1	0	0
Genel Toplam	**9**	**4**	**6**	**6**	**2**

Tüm zaman aralıklarına bakıldığında 500 msn ve üzerinde QTC değeri saptanan 6 hasta olduğu tespit edilmiştir. Bunlardan 1 tanesi erkek cinsiyette ve 50-59 yaş aralığında, geri kalan 5 hasta ise kadın cinsiyettedir. Kadın cinsiyette 2şer hasta ile 0-15 ve 0-30.dakikalarda en fazla hasta dağılımı tespit edilmiştir. 40-49 yaş aralığında 2 hasta ile en fazla ile hastanın olduğu dağılım tespit edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17 QTC 500≥msn saptanan Hastaların Örtüşme Olmadan Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

QTC (≥500 msn)	**0.dk**	**1.dk**	**5. dk**	**15. dk**	**30. dk**	**60. dk**
Erkek	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
<20	0	0	0	0	0	0
20-29	0	0	0	0	0	0
30-39	0	0	0	0	0	0
40-49	0	0	0	0	0	0
50-59	0	0	0	0	0	1
60-69	0	0	0	0	0	0
70-79	0	0	0	0	0	0
Kadın	**1**	**0**	**0**	**2**	**2**	**0**
20-29	0	0	0	0	0	0
30-39	0	0	0	1	0	0
40-49	0	0	0	0	2	0
50-59	0	0	0	1	0	0
60-69	1	0	0	0	0	0
70-79	0	0	0	0	0	0
Genel Toplam	**1**	**0**	**0**	**2**	**2**	**1**

5.TARTIŞMA

12 derivasyonlu EKG klinik araştırmaların çoğunda kardiyak yan etkileri tespit etmek için kullanılan bir güvenlik aracıdır. Geleneksel olarak EKG bir veya daha çok yan etkiyi tanımlayabilen bilgiler sağlar. Kardiyak repolarizasyonun veya depolarizasyonun uzaması EKG'ye QT intervalinde artış olarak yansır ve QTC değerinde meydana gelen bu artış, ilaçların piyasadan çekilmesinin ve ilaç geliştirme çalışmalarının sekteye uğramasının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamız QTC değerine ve malign aritmi gelişme potansiyeline odaklanacaktır ancak insanlar ile yapılan klinik deneylerde EKG verilerine bütüncül yaklaşmak daha kıymetlidir. QTC değeri TdP gelişme riski ile yakından ilişkilidir ve ilaç geliştirme ve düzenleme ile ilgili yetkili kuruluşlar da yeni bir ilacın kardiyak güvenlik riskinin en iyi öngörücüsü olarak QTC aralığının değerlendirilmesinde hemfikirdirler. Bir ilacın kimyasal yapısı ve farmakolojik etkisi ilacın QT intervaline olan etkisini öngörmekte yetersizdir; kardiyak repolarizasyonu uzatan birçok kardiyak olmayan ilaç (antihistaminikler, antibiyotikler, antipsikotikler, opiodler) mevcuttur(77).

1997 ve 2001'de yayınlanan Avrupa ve Kanada kılavuzları olsa da, 2002'de Kanada Sağlık Bakanlığı FDA ile birlikte ilaç onayları için EKG bulgularının önemini vurgulayan bir rehber olan ''Ön Kavram Belgesi'' ni yayınladı(76, 78-80). Sonrasında ise uygulama için, orijinal FDA Health Canada raporu, Mayıs 2005'te Step IV E14 Kılavuzunun kabulüyle sonuçlanan Uluslararası Uyum Komitesi (ICH) sürecine tabi tutuldu(76). Bu kılavuzlar çoğunlukla EKG değerlendirmedeki metodları, ilaçların EKG üzerindeki etkilerinin nasıl belirleneceğini ve QTC değerindeki değişkenliğin standardizasyonunu içermektedir. İlaçların pazarlama öncesinde malign aritmi veya senkop gibi bulguları gözlemlememiş olmak, o ilacın kardiyak yan etkisi olmayacağı anlamına gelmez. Pazarlama sonrasında da gözlem yapmaya devam etmek gerekir fakat malign aritmi veya senkop gibi bulguların ilaç yan etkisindense kardiyak hastalık gibi nedenlere bağlanması nedeniyle ilaç etkisini

saptamak zordur(81). QT intervali ölçümü her ne kadar bazı kusurları olsa da kardiyak riski öngörmede mevcut en iyi göstergelerden biridir(66). Piyasaya yeni sürülen ilaçların kardiyak riskinin belirlenmesi, kardiyak repolarizasyon etkilerine odaklanarak ve QTC değerindeki değişiklikler kullanılarak dikkatlice klinik çalışmalar ile saptanmalıdır.

109 hastaya fentanil uygulaması yapılan çalışmamızın güncel literatüre bakıldığında diğer çalışmalardan daha büyük bir örnekleme sahip olduğu görülmüştür. Chang ve ark. 50 (5), Samso ve ark. 32 (37), Hancı ve ark. 80 (82), Cafiero ve ark. 50 (83), Lindgren ve ark 113 (84) hasta ile çalışmalarını yürütmüşler ve seçtikleri bu örneklemlerde fentanil uygulanan hastalar bölünen gruplar arasından seçilmişlerdir. Dolayısıyla bu çalışmalarda fentanil uygulanan hasta sayısının çok daha az olduğu söylenebilir. Oysa bizim çalışmamızda 109 hasta alınmış ve hepsine sadece fentanil uygulanmıştır. Demografik özelliklere bakıldığında çalışmamızın ortalama yaş ve cinsiyet dağılımının bu çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Ortalama yaş 42,19 hesaplanmış olup çalışmaya dahil edilen 109 hastanın 60'ının erkek, 49'uunu kadın cinsiyete sahip olduğu görülmüştür.

QT intervali birçok değişkenden etkilenmekte olup bunlardan bir tanesi de cinsiyettir. Literatüre bakıldığında erkek ve kadınlar için normal olarak kabul edilen QTC sınırı kadınlarda erkeklerden 10 msn daha uzundur(1, 85). Bunun östrojen ve progesteronun etkisi sebebiyle olduğu, testesteronun ise QT uzamasına karşı koruyucu etkisiyle olduğu düşünülmektedir(86). Bu sebeple olmalı ki puberte öncesinde QT aralıklarına bakıldığında cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamış olup, puberteden itibaren 50 yaşına kadar kadın ve erkek cinsiyet arasında belirgin QTC farkı saptanmıştır(87). Hormonal sebepler nedeniyle bu farkın meydana geldiği ve erkeklerde testesteron seviyesi ile anlamlı şekilde korele olduğu saptanmıştır(88). Bizim çalışmamızda QTC başlangıç değerleri kadınlarda erkeklerden daha uzun olarak ölçülmüş, erkeklerde ortalama 406,53 ±29,13 msn, kadınlarda ortalama 416,18 ± 35,42 msn olduğu görülmüştür. Kadınların erkeklere göre 9,65 msn daha uzun QTC değerine sahip olduğu hesaplanmıştır (Tablo 11).

Her iki cinsiyet için de en uzun QTC değeri 30.dk'da saptanmış olup (erkeklerde ortalama 418,72±28,27; kadınlarda ortalama 430,37±32,58) aradaki fark kadınlarda daha uzun olmak üzere 11,651 msn olarak hesaplanmıştır. QTC ölçümü yapılan bütün dakikalarda QTC süresi kadınlarda erkeklerden daha uzun olmaya devam etmiştir ve 15, 30 ve 60.dakikalarda kadın ve erkek cinsiyet arasında QTC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 11). Fentanilin QTC üzerine cinsiyete bağlı etkisini ortaya çıkarabilecek yeterli sayıda çalışma literatürde mevcut değildir ancak daha önce de bahsettiğimiz gibi testesteron ve östrojen hormonuna bağlı farklılıklar nasıl bazal QTC değerini etkiliyorsa, fentanilin kardiyak etkisine olan duyarlılığını da artırmış olabilir.

Chang ve ark. fentanil ve normal salin alan hastaları kıyaslamışlar; bazal EKG, salin/fentanil uygulamasından hemen önce, entübasyondan önce ve entübasyondan hemen sonra ve entübasyondan 1 dk sonra olmak üzere 5 kere EKG çekmişlerdir(5). Samso ve ark ise propofol, propofol ve fentanil, remifentanil grubu olarak üçe ayırdıkları hastalarına ilaç uygulamadan önce ve 15.dk'da EKG çekerek QTC süresini hesaplamışlardır(37). Hancı ve ark. yaptıkları çalışmada hastalarını 4 gruba bölmüşler ve salin, esmolol, fentanil veya lidokain uyguladıktan sonra propofol ile indüksiyon yapmışlardır. İndüksiyonun 1 ve 3.dk'larında, kas gevşetici sonrası 3.dk'da, entübasyondan sonra 5 ve 10.dk'da EKG'lerini çekerek QTC değerlerini hesaplamışlardır(82). Cafiero ve ark. 50 hastadan oluşan grupları ikiye bölerek fentanil ve remifentanil uygulamışlar, midazolam ile indüksiyon sırasında ve entübasyondan (indüksiyondan 5 dk sonra entübasyon uygulanmış) sonraki 1 ve 3.dk'larda EKG çekerek QTC değerini hesaplamışlardır(83). Bu çalışmaların hepsi anestezi kliniklerinde gerçekleştirilmiştir. Anestezi kliniklerinde entübasyon sırasında gerçekleştirilen bu çalışmalarla kıyaslandığında, çalışmamızın acil servis çalışması olmasına rağmen 1., 5., 15., 30. ve 60. dakikalarda EKG çekilerek toplam 60 dk takip süresi ile en uzun hasta takibine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum, ilaç uygulamasından sonra meydana gelebilecek olan QT aralığındaki değişimi yakalama ihtimalimizi artırmıştır.

Literatüre bakıldığında fentanilin QTC'ye olan etkisinin değerlendirildiği tüm çalışmaların anestezi kliniklerinde yapıldığını ve bu çalışmaların hepsinin çoklu ilaç çalışmaları olduğunu, fentanilin yanında premedikasyon, indüksiyon ve paralizi için de ilaç uygulaması yapıldığını görmekteyiz. Örneğin Chang ve ark. propofol infüzyonu altında fentanil ve salin verilen hastaları kıyaslamışlar, propofolü mg/kg bolus ve devamında 9 mg/kg/sa infüzyon olarak uygulamışlar, ardından vekuronyum (0,15m/kg) ile paraliziyi sağlamışlardır(5). Samso ve ark. yaptığı çalışmada, 32 hasta 3 gruba ayrılmış, bir gruba yalnız propofol, bir gruba propofol (0,1 mg/kg bolus, 3mg/kg/sa infüzyon) ve fentanil (1 mcg/kg bolus) , son gruba remifentanil (0,1mcg/kg/ dk) uygulamışlardır(37). Hancı ve ark. Hastalarını 4 gruba ayırmış; 1.gruba 5 ml salin, 2. Gruba esmolol (0,5mg/kg), 3. Gruba fentanil (2 mcg/kg), 4. Gruba lidokain (1,5 mg/kg) uygulamış, ardından propofol ile indüksiyon yapmışlardır(82). Lindgren ve ark. 113 erişkin ile yaptığı çalışmada, gönüllülere 1,2 ve 3 mcg/kg fentanil uygulamış olup, uygulamadan iki dakika sonra thiopental ve süksinilkolin ile entübe etmişlerdir(84). Cafiero ve ark ise midazolam ile premedikasyon yapmışlar ardından hastalarına fentanil ve remifentanil uygulamışlar, propofol indüksiyonu altında sisatroküryum ile entübasyonu gerçekleştirmişlerdir(83). Bu çalışmaların hiçbirinde fentanil tek ilaç olarak uygulanmamış olup, diğer ilaçların QTC üzerine etkisi ile ilgili kesin görüşler mevcut değildir. Örneğin propofol QTC üzerine etkisi ile ilgili olarak güvenli bir ilaç olarak önerilse de, aslında QT intervali üzerine olan etkileri hala tartışmalıdır. Propofolün bazı çalışmalarda QT intervalini belirgin şekilde uzattığı saptanırken (89-91) bazı çalışmalarda QT intervalini önemsiz derecede etkilediği ya da hiç etkilemediği öne sürülmüştür(92, 93). Bunların yanında Higashijima ve ark. yaptığı çalışmada ise propofolün QT intervalini kısalttığı gösterilmiştir(94). Kalpteki iyonik akımlar üzerindeki ilaç etkilerinin, gözlemlediğimiz QTC aralığı üzerindeki etkilerin farklılığının altında yatan mekanizmalar olması mümkündür. Sakai ve ark. klinik olarak uygun konsantrasyonlarda, propofolün ağırlıklı olarak L-tipi kalsiyum akımlarını (Ica) inhibe ettiğini ve aksiyon potansiyeli süresini kısalttığını, tiopentalin ise Ica yerine potasyum kanalları (IKi) üzerinde seçici bir etki yaptığını bildirmiştir(95). Ica'nın inhibisyonun ise aksiyon potansiyeli süresini ve QT

aralığını kısalttığı bilinmektedir. Midazolama bakıldığında ise QT intervali üzerine birbirinden farklı değerlendirmeler olduğu saptanmıştır. Midazolamın QT intervali üzerine etkisi olmadığı yönünde genel bir kanı mevcuttur ve bunu destekleyen birçok çalışma yapılmıştır(96-98) ancak buna rağmen Avcı ve ark yoğun bakım hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada midazolamın QT intervalini istatistiksel olarak artırdığı tespit edilmiştir(99). Görüldüğü gibi yapılan bu çalışmalarda kullanılmış olan ajanların QTC değeri üzerine etkisi net değildir. Fentanilin QTC değeri üzerine olan etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda QTC değeri üzerine etkisi net olarak bilinmeyen ilaçların da kullanımının tercih edilmesi, sonuçların güvenilirliğine gölge düşürmektedir. Bu sebeple güvenilir bir sonuç elde etmek için diğer ilaçların QTC değerini etkilemesine izin verilmeyerek fentanilin tek başına kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda dahil edilen hasta grubuna bakıldığında QTC değerini etkileyen ilaç kullanımı olan hastalar dışlanmış ve hastalara, fentanil uygulaması öncesinde ve sırasında başka bir ajan uygulanmamıştır. Bu anlamda çalışmamız tek ilaç olarak fentanil uygulanan ilk çalışma özelliğine sahiptir.

Fentanilin QT intervali üzerine etkisinin ne yönde olduğu konusu tartışmalıdır. Çalışmamızda fentanilin QTC değerini başlangıç değerine göre uzattığı görülmüştür. Başlangıç QTC değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) uzama saptanan değerler 5. dakikada 6,98 msn, 15. dakikada 10,62 msn, 30. dakikada 13,08 msn, 60. dakikada ise 10,09 msn uzama olarak hesaplanmıştır. En fazla uzama ise başlangıç ile 30. Dakika QTC değerleri arasında saptanmış olup 13,08 msn olarak saptanmıştır ($p<0.001$). 30.dakikadan 60. Dakikaya ilerlerken ise -2,99 msn kısalma saptanmış olup bu da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$). Ancak yine de başlangıç QTC değeri ile kıyaslandığında 60. Dakikada QTC değeri 10,09 msn daha uzun olarak hesaplanmıştır. Zaman çizelgesinde ikili kombinasyonlara baktığımızda ise yine en büyük farkın başlangıç QTC değeri ile 30. Dakika QTC değeri arasında olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu hesaplanmıştır ($p<0,001$). İnsan kardiyak miyositlerini kullanan bir çalışmada,

fentanil de dahil olmak üzere opioid agonistlerinin kardiyak potasyum akımlarını bloke edebildiği bildirilmiştir. Bu durum fentanilin aksiyon potansiyelini uzatmasına bağlı olarak QT intervali süresini de uzatabileceğini düşündürmektedir(100). Ventriküler repolarizasyondan sorumlu K kanalları inhibisyonu ile ventriküler repolarizasyon uzamakta ve bu da aksiyon potansiyeli süresini uzatarak QT intervali süresini artırmaktadır. Uygulanan ilaçların, işte bu K kanal inhibisyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Şimdiye kadar birçok ilacın (antiaritmikler, antibiyotikler, prokinetikler, antipsikotikler) öncelikle bu K kanalları ile etkileşim yoluyla QT uzamasına neden oldukları gösterilmiştir(101-104). Canin purkinje lifleri üzerine yapılan bir çalışmada da benzer bir etki bulunmuş ve fentanilin aksiyon potansiyeli süresini uzattığı saptanmıştır(105).

Chang ve ark. anestezi kliniğinde entübe edilecek olan gönüllülerle yaptıkları çalışmada salin ve fentanil verilen iki ayrı grubun entübasyon öncesi ve sonrası QTC değerlerini kıyaslamışlardır. Salin ile fentanil uygulamasından 5 dakika sonra ölçülen QTC değerlerinde anlamlı farklılık saptamışlar ve entübasyondan hemen sonra ölçülen QTC değerlerinde her iki grupta da anlamlı uzama saptamışlardır(5). Bu ölçüm fentanil ve salin uygulamasından 8-10 dakika sonraya tekabül etmektedir. Ancak, fentanil alan grubun salin alan guruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az uzamaya neden olduğu görülmüş ve bu da fentanilin QTC değerinin uzamayı engelleyici etkisi olarak yorumlanmıştır. Sempatik sistemin ani stimulasyonu, ani katekolamin deşarjı ve kardiyak sempatik tonusta meydana gelen ani değişikliklerin QTC değerinde uzamaya sebep olduğu bilinmektedir(106, 107). Saptanan bu durumun sadece fentanil ilişkili olduğu tartışmalıdır. Samso ve ark. yaptığı çalışmada, 32 hasta 3 gruba ayrılmış, bir gruba yalnız propofol, bir gruba propofol bolus (1 mg/kg bolus ve 3 mg/kg/sa infüzyon) ve fentanil (bolus 1 mcg/kg), son gruba remifentanil (0,1 mcg/kg/dk) uygulanmış. İlaç uygulamasından önce ve uygulamadan sonraki 15.dk da EKG çekilerek QTC değerleri hesaplanmış. Sadece propofol alan grupta QTC değerinin uzadığı, propofol ve fentanil alan grupta kısaldığı, remifentanil alan grupta da kısaldığı bulunmuştur(37). Bu durum fentanilin QTC değerini kısalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Hancı ve ark. yaptığı çalışmada fentanil (2mcg/kg), esmolol, lidokain, ve salin alan grup olmak üzere

hastalar dört gruba bölünmüş ve ardından propofol ile indüksiyon yapılmıştır. İndüksiyondan 1 dk sonra fentanil grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında fentanil uygulanan grupta QTC değerinin kısalmış olduğu görülmüş ancak entübasyondan sonra 5 ve 10.dk'da hesaplanan QTC değerinde anlamlı fark saptanmamıştır(82). Ancak çoklu ilaç uygulaması yapılmış olan bu çalışmalarda her ne kadar diğer değişkenler sabit tutulmaya çalışılmış da olsa QTC değerinin kısalmış olmasını sadece fentanil etkisine bağlamak güçtür. Lindgren ve ark. 113 erişkin gönüllü ile yaptığı çalışmada, gönüllülere salin ve 1,2 ve 3 mcg/kg fentanil uygulanmış olup, uygulamadan 2 dk sonra thiopental ve süksinilkolin uygulayıp entübe etmişlerdir. Fentanil uygulanmayan kontrol grubu ile kıyaslandığında süksinilkolin uygulamasından sonra meydana gelen QTC uzamasının önlenmesinde fentanilin etkili olmadığı bulunmuştur(84). Cafiero ve arkadaşları 50 hastadan oluşan bir grubu iki eşit gruba bölerek fentanil 2 mcg/kg bolus ve remifentanil uygulayarak entübe etmişler, entübasyondan sonraki 1. ve 3. dakikalarda QTC değeri hesaplamışlar ve ne remifentanilin ne de fentanilin QTC değeri üzerine anlamlı etkisini saptayamamışlardır(83). Guillermo ve ark. 1270 hasta üzerinde yaptığı QTC değerini etkileyen faktörleri bulmak amaçlı çalışmada; 8 hastanın fentanil kullandığı görülmüş ve bu hastalarda QTC değerinin uzun olduğu saptanmış, bunu da fentanilin QTC'yi uzatabileceği olarak yorumlamışlardır(108). Çalışmalarda fentanil dozunun, hasta sayılarının, dışlama ve dahil etme kriterlerinin (QTC süresini uzatan ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklar, elektrolit bozukluğu, bazal QTC süreleri vb), eş zamanlı verilen ve QT uzamasına neden olabilecek ilaçların tür ve dozlarının farklı olması, QTC değerinin değişiminde etkili olmuş olabilir.

Mutlak QT / QTC aralığı için üst sınır değerlerinin seçimi ve başlangıca göre değişiklikler konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Düşük belirlenen sınırlar yanlış pozitiflik oranını artırırken, yüksek belirlenen sınırlar ise endişe verici bir durumu tespit edememe riskini artırır. Klinik çalışmalarda, tedavi sırasında QTC> 500 msn'lik bir uzama, endişe verici durumlar için bir eşik olmuştur. Farklı sınırlar kullanan çoklu analizler, bu belirsizliğe makul bir yaklaşımdır. QTC aralığında uzama; QTC aralığı> 450 msn, QTC aralığı> 480 msn veya QTC aralığı> 500 msn; QTC aralığında başlangıca göre değişiklik; QTC aralığı başlangıca göre artış > 30

msn veya QTC aralığında başlangıca göre artış > 60 msn gibi değerler klinik çalışmalarda kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda 60 msn ve üzerinde QTC değerinde artış olan hastalara baktığımızda 27 kişi saptanmıştır. Erkek cinsiyete sahip olan hasta sayısı 10, kadın cinsiyete sahip olan hasta sayısı ise 17 olarak saptanmıştır. QTC 500 msn ve üzerinde saptanan kişilere baktığımızda ise 6 kişi saptanmıştır. Bu hastaların sadece 1 tanesi erkek, diğer 5 tanesi ise kadın cinsiyete sahiptir. Hem 500 msn ve üzerinde QTC değeri saptanan hastalara hem de 60 msn ve üzerinde QTC değerinde artış saptanan hastalara baktığımızda kadın cinsiyetin baskın olduğu aşikardır. Bu durum daha önce de tartışıldığı üzere; östrojen ve progesteronun etkisi sebebiyle olduğu, testesteronun ise QT uzamasına karşı koruyucu etkisi sebebiyle olduğu düşünülmektedir(86).

60 msn ve üzerinde uzama saptanan hastaların yaş dağılımına baktığımızda erkek cinsiyette en fazla hastanın olduğu grubun 40-49 yaş aralığı (10 hastadan 3 hasta) olduğu, kadın cinsiyette ise 50-59 yaş aralığında olduğu (17 hastadan 5 hasta) görülmüştür. Erkek cinsiyette 500 msn ve üzerinde tek hasta saptanmış olup; 50-59 yaş aralığındadır. Kadın cinsiyette ise çoğunluğu oluşturan grubun 40-49 yaş aralığında olduğu (5 hastadan 2 hasta) saptanmıştır. QT intervalinin yaşa bağlı değişkenlik gösterdiği bilinen bir durumdur. Sebep olarak; uzamış kardiyak repolarizasyon süresi, azalmış RR varyansı, myosit yaşlanmasına bağlı fibrozis artışı, sempatik ve parasempatik aktivite cevabının bozulmuş olması gösterilmektedir(109, 110). Yaşa bağlı olarak QT intervalinin uzadığı daha önce yapılan birçok çalışma ile saptanmıştır(111, 112). Rabkin ve ark. yaptığı ve yaklaşık 14000 kişinin dahil edildiği çalışmada; yaş ile birlikte QTC değerinin de uzadığı, kadın ve erkekler arasında ölçülen farkın yaş ile birlikte arttığı, bu farkın 50 yaş üstünde 50 yaş altına oranla belirgin şekilde arttığı saptanmıştır(87). Yaşla birlikte QTC süresindeki artışın daha belirgin olması, QT uzamasına neden olan ilaçların, gençlere kıyasla daha yaşlılarda potansiyel olarak 'tehlikeli' QTC sürelerine daha kolay ulaşabileceği anlamına gelmektedir(113). FDA'ya göre "QT uzamasının derecesi proaritmik risk için kusurlu bir biyolojik belirteç olarak kabul

edilirken, genel olarak QT uzaması ile Torsades de Pointes (TdP) riski arasında belirgin bir ilişki vardır ve özellikle QT uzaması ile TdP riski artar (76). Yapılan bir çalışmada 420 msn'den büyük QTC'si olan yaşlı erkeklerde kardiyovasküler olaylarda üç kattan fazla artış saptanmış ve QT intervali ile yaşın önemi vurgulanmıştır(114). Ancak çalışmamızda yaş gruplarındaki hasta sayıları eşit dağılım göstermemektedir. 30 hasta ile 30-39 yaş aralığında en fazla hasta sayısı bulunurken, 60 yaş üstünde ise sadece 17 hasta bulunmaktadır. Fentanilin QTC değeri üstüne olan etkisinin ileri yaşlı hastalarda değerlendirilmesi için daha geniş popülasyona sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ventriküler repolarizasyondaki uzama TdP, ventriküler taşiaritmi ve ani kardiyak arrest ile yakından ilişkilidir. Çalışmaya katılan tüm hastalar 60. dakika boyunca monitörize izlenmiş olup hiçbir hastada izlem boyunca kardiyak ritim bozukluğu saptanmamıştır. Özellikle 500 msn ve üzerinde QTC değerine sahip olan ve 60 msn ve üzerinde QTC değerinde uzama saptanan hastalara baktığımızda ise QTC değerinde uzamaya rağmen, hiçbirinde malign aritmi gelişmemiştir. QT intervali süresi ise en iyi bilinen torsadojenik belirteçlerden olsa da bir ilacın aritmi geliştirme riskini öngörmede QTC değerinin uzamasının zayıf bir belirteç olduğunu savunanlar da vardır(66). Örneğin amiadoron gibi bazı ilaçların QTC değerini artırırken malign aritmi riskini artırmadığını savunan görüşler mevcuttur(115, 116).

Pek çok çalışmada ve kılavuzlarda QTC değerinin artışında önemli eşik değeri olarak 500 msn QTC değeri veya 60 msn'den fazla QTC değerinde artış kullanılmaktadır(76, 117, 118) ancak daha önce de bahsedildiği gibi bu konuda bir fikir birliği henüz yoktur ve QTC değeri 450 msn, 480 msn veya 500 msn; QTC aralığında başlangıca göre değişiklik için 10 msn, 20 msn, 30 msn veya 60 msn gibi değerler klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Bazı çalışmalara göre 0-5 msn arası malign aritmi riski klinik olarak bulunmamakta iken, 5-10 msn arası risk düşük, 20 msn ve üzerinde risk belirgin olarak artmış olarak bulunmuş, 10-20 msn arası ise

gri zon olarak belirlenmiştir(81). Bizim çalışmamızda 500 msn ve üzerinde QTC değerine yükselen 27 hasta, başlangıç QTC değerine göre 60 msn ve üzerinde artış saptanan 6 hasta tanımlanmıştır. Eğer çalışmamızda bu eşik değerleri daha düşük tutmuş olsaydık belki de yanlış pozitif olarak ölçülen hastaları da dahil etme pahasına kritik değeri aşan daha çok hasta saptayacaktık. Bu konuyla ilgili henüz bir fikir birliği olmadığından belki de bizim saptadığımızdan daha fazla hasta fentanil uygulaması sonrası risk altında idi.

Fentanil uygulaması QTC değerini belirgin olarak uzatmaktadır. 500 msn ve üzerinde QTC değerine ulaşan ve 60 msn ve üzerinde QTC değerinde artış meydana gelen hastalar saptanmış olup bu eşiklerin üzerindeki değerlerin malign artimi geliştirme riskinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmamız boyunca bu hastalar monitörize izlenmiş olup artmış aritmi riskine rağmen 60 dakika boyunca hiçbirinde kardiyak yan etki saptanmamıştır. Hem QTC değerinde artış saptanan kadın sayısı hem de eşik değeri geçen kadın sayısı daha fazla olarak saptanmış olup, bu durum testesteronun koruyucu etkisine bağlanmıştır. Başlangıç QTC değerlerine baktığımızda yaşla birlikte QTC değerlerinin de artmakta olduğu görülmüş ancak fentanil uygulaması ile yaş aralıklarına bölünen hastaların ilişkisi incelendiğinde artan yaşla doğru orantılı olarak bir artış saptanamamış olup bu duruma ileri yaş grubunda yeterli hasta sayısı olmamasının neden olduğu düşünülmektedir.

6.KISITLILIKLAR

109 hasta dahil edilen bu çalışma her ne kadar literatürde bulunan benzer çalışmalardan sayı yönüyle oldukça üstün olsa da; daha güvenilir veriler için daha büyük örneklem gerekmektedir. Çalışmamız tek uluslu, tek merkezli gözlemsel bir çalışma olup ve 3 ay gibi kısa bir sürede veriler elde edilmiştir, sadece bizim acil servisimize başvuran sınırlı sayıdaki hasta popülasyonu ile yapılmıştır. Daha uzun süreli çok merkezli ya da çok uluslu çalışmalar tasarlanması verilerin güvenilirliğini de beraberinde getirecektir.

Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarına baktığımızda dekatlara göre ayrılan subgruplarda dağılımın oldukça dengesiz olduğu görülmektedir. Dekatlara göre ayırdığımız subgrupları kadın ve erkek olarak ayrı ayrı incelemek istediğimizde ise grup sayıları oldukça düşmektedir. Maalesef bu durum verilerin güvenilirliğine gölge düşürmekte ve istatistiksel analiz yapılmasını zorlaştırmaktadır. Örneğin başlangıç QTC değerlerine baktığımızda yaşla birlikte QTC değerlerinin de artmakta olduğu görülmüş ancak dekatlara bölünerek fentanil uygulaması ile ilişki incelendiğinde, artan yaşla doğru orantılı olarak QTC'de bir artış saptanamamıştır.

QTC değerinin yaşla birlikte uzadığı ve yaşlı hastaların daha çok risk altında olduğu daha önce tartışılmıştı. Ancak çalışmamıza baktığımızda 30 hasta ile 30-39 yaş aralığında en fazla hasta sayısı bulunurken, 60 yaş üstünde ise sadece 17 hasta bulunmaktadır. Fentanilin QTC değeri üstüne olan etkisinin ileri yaşlı hastalarda değerlendirilmesi için daha geniş popülasyona sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mutlak QT / QTC aralığı için üst sınır değerlerinin seçimi ve başlangıca göre değişiklikler konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Düşük belirlenen sınırlar yanlış pozitiflik oranını artırırken, yüksek belirlenen sınırlar ise endişe verici bir durumu tespit edememe riskini artırır. Klinik çalışmalarda, tedavi sırasında QTC> 500 msn'lik bir uzama, endişe verici durumlar için bir eşik olmuştur. QTC aralığında uzama; QTC aralığı> 450 msn, QTC aralığı> 480 msn veya QTC aralığı> 500 msn; QTC aralığında başlangıca göre değişiklik; QTC aralığı başlangıca göre artış> 30 msn veya QTC aralığında başlangıca göre artış> 60 msn gibi değerler klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda 60 msn ve üzerinde QTC değerinde artış olan hastalara baktığımızda 27 kişi saptanmıştır. QTC 500 msn ve üzerinde saptanan kişilere aktığımızda ise 6 kişi saptanmıştır. Farklı sınırlar kullanan çoklu analizler, bu belirsizliğe makul bir yaklaşım olmasına rağmen belirlenen aralıkları dışında kalan hastaları yakalayamama ihtimalimiz artmıştır. Ayrıca eşik değerin üstünde saptanan ve malign aritmi riskinin arttığı bu kişilerin sayısı demografik verilere göre ayrıldığında analiz yapmak için yetersiz bir sayıya ulaşmaktadır. Bu da esas olarak hangi yaş ve cinsiyet grubunun esas risk altında olduğunu belirlememizi zorlaştırmaktadır.

Hastalardan 60.dakika sonrasında EKG kaydı alınamadığından bu çalışma yalnızca 60 dakikalık bir gözlem süresini göstermektedir, sonraki zamanlar için yorum yapmak mümkün değildir.

Çalışmamızın güçlü yönü olarak QTC değerini etkilediği bilinen ilaç kullanan hastalar ve acil serviste herhangi bir ilaç uygulanan hastalar dışlansa da; hastaların kendi kullandıkları fakat henüz QTC değerine olan etkisi aydınlatılamamış ilaçlar olabilir, bu da çalışmamızı etkileyebilir.

Bilinen QTC değerini etkileyen hastalığı (koroner arter hastalığı, konjenital uzun/kısa QT sendromu... vb) olan hastaları çalışmadan dışlamış olmamıza rağmen henüz tanı almamış hasta grubu da bilinmeden çalışmaya dahil edilmiş olabilir.

60 dakika boyunca monitörize izlenmiş olan hastaların hiçbirinde ölümcül kardiyak ritim gelişmemiştir. Bu durum ise QTC değeri için mortalitenin belirgin arttığı değer olarak eşik değer belirlenmesi yorumunun yapılmasına engel olmuştur.

Tekrarlayan fentanil uygulaması ve tekrar dozların uygulama aralıkları araştırılmadığından, uzun dönem fentanil kullanımının etkileri üzerine bir veri ortaya koyulamamıştır.

7.SONUÇ

Oniki derivasyonlu EKG kardiyak yan etkileri tespit edip öngörmekte klinik araştırmaların çoğunda kullanılan bir güvenlik aracıdır. EKG'de saptanan, QT intervalinde dolayısıyla QTC değerinde meydana gelen artış, ilaçların piyasadan çekilmesinin ve ilaç geliştirme çalışmalarının sekteye uğramasının en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamız QTC değerine ve malign aritmi gelişme potansiyeline odaklanmıştır. QTC değeri TdP gelişme riski ile yakından ilişkilidir ve ilaç geliştirme ve düzenleme ile ilgili yetkili kuruluşlar da yeni bir ilacın kardiyak güvenlik riskinin en iyi öngörücüsü olarak QTC aralığının değerlendirilmesinde hemfikirdirler. Bir ilacın tek başına kimyasal yapısı ve

farmakolojik etkisi ilacın QT intervaline olan etkisini öngörmekte yetersizdir. İlaçların pazarlama aşamasından önce malign aritmi veya senkop gibi bulguları gözlemlememiş olmak, o ilacın kardiyak yan etkisi olmayacağı anlamına gelmez. Pazarlama sonrasında da gözlem yapmaya devam etmek gerekir.

QT intervali ölçümü her ne kadar bazı kusurları olsa da kardiyak riski öngörmede mevcut en iyi göstergelerden biri olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda uzamış QTC demek için eşik değer erkeklerde 440 msn, kadınlarda 450 msn olarak FDA önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Çalışma sonunda fentanilin QTC değerini başlangıç değerine göre uzattığı görülmüştür. En fazla uzama başlangıç ile 30. dakika QTC değerleri arasında saptanmış olup 13,08 msn olarak hesaplanmıştır. Zaman çizelgesinde ikili kombinasyonlara baktığımızda ise yine en büyük farkın başlangıç QTC değeri ile 30. Dakika QTC değeri arasında olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu durumun, daha önceki çalışmalarda ortaya koyulan fentanilin K kanal inhibisyonu yoluyla aksiyon potansiyelini uzatması sebebi ile meydana geldiği düşünülmektedir.

Klinik çalışmalarda, tedavi sırasında QTC≥ 500 msn'lik bir uzama veya QTC aralığında başlangıca göre artış ≥60 msn olması istenmeyen kardiyak olaylar için bir eşik olmuştur. Bizim çalışmamızda 60 msn ve üzerinde QTC değerinde artış olan hastalara baktığımızda bunların çoğunluğu kadın cinsiyete sahip iken yine 500 msn ve üzerinde saptanan kişilere baktığımızda da çoğunluğun kadın cinsiyete sahip olduğunu görülmüştür. Eşik değerleri geçen hastalara baktığımızda kadın cinsiyetin baskın olmasının sebebi olarak cinsiyet hormonları düşünülmektedir. Yaş gruplarına göre olan dağılıma bakıldığında erkek cinsiyette 40-49; kadın cinsiyette ise 50-59 yaş aralığında en fazla hasta sayısı saptanmıştır. Yaş arttıkça QTC değerinde meydana gelen artıştan bilindiği gibi myosit yaşlanmasına bağlı fibrozis artışı, sempatik ve parasempatik aktivite cevabının bozulmuş olması gösterilmektedir. Yaşla birlikte QTC süresindeki artışın daha belirgin olması, yaşlıların potansiyel olarak tehlikeli QTC sürelerine daha kolay ulaşabileceği anlamına gelmektedir. Gençlere kıyasla yaşlılarda, QT uzamasına neden olan ilaçların kullanımının ve yine QT uzamasına neden olan hastalıklara genç

popülasyondan daha sık sahip olmalarının bu yatkınlığa yol açtığı söylenebilir. Bu sebeple klinisyenlerin, belirtilen bu gruplarda bulunan hastalarına fentanil uygularken daha dikkatli olmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

Her ne kadar çalışmamızda QTC değeri uzamış olarak saptanmış olsa da; çalışmaya katılan tüm hastalar 60 dk boyunca monitörize izlenmiş olup hiçbir hastada izlem boyunca kardiyak ritim bozukluğu saptanmamıştır. 500 msn ve üzerinde QTC değerine sahip olan ve 60 msn ve üzerinde QTC değerinde uzama saptanan hastalara baktığımızda ise QTC değerinde uzamaya rağmen, hiçbirinde malign aritmi gelişmemiştir.

Klinik olarak anlamlı malign aritmi riski gelişme ihtimali olarak belirlenen eşiğin üzerinde olan hasta sayısı, çalışmaya katılan popülasyonun 1/3'ünü oluşturmaktadır ve bu azımsanacak bir rakam değildir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda elektrolit imbalansı, konjenital uzun QT hastalığı, koroner arter hastalığı, QTC'yi uzatan ek ilaç kullanımı gibi QTC değerini etkileyebilecek durumları dışlamış olmamıza rağmen oranın 1/3 gibi bir değer olarak saptanması; altta yatan QTC uzamasına yatkınlık yaratabilecek durumların varlığında çok daha yüksek olarak hesaplanacaktır.

Çalışmamızın diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha büyük bir örnekleme ve daha uzun bir takip süresine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca entübasyon ve cerrahi işlem uygulaması gibi sempatik deşarj yaratan QTC değerini etkileyebilecek durumlardan korunmuş olması da güçlü ve farklı yönlerinden biridir. Çalışmamız, acil serviste yapılan ve gözlem süresince ve öncesinde başka ilaç uygulaması yapılmayan bugüne kadarki tek çalışma özelliğine sahiptir. QTC değerini etkileyebilecek ilaçlardan uzak yapılmış bir çalışma olması çalışmamızın en güçlü yönünü ortaya koymaktadır.

8.KAYNAKLAR

1. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. Circulation. 2009;119(10):e241-e50.
2. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2000;27(10):753-66.
3. Wilton NC, Hantler CB. Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. Anesthesia & Analgesia. 1987;66(4):357-60.
4. 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 anaesthesiologica scandinavica. 1994;38(2):144-8.
5. Chang D, Kweon T, Nam S, Lee J, Shin C, Park C, et al. Effects of fentanyl pretreatment on the QTc interval during propofol induction. Anaesthesia. 2008;63(10):1056-60.
6. Terminology IP. International Association for the Study of Pain. Available at httpzllwww iasp-pain org'terms-p htm. 2003;1.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. Ankara Güneş Kitabevi; 2004
8. Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık; 1993. p. 25-6.
9. Physicians ACoE. Optimizing the treatment of acute pain in the emergency department. Ann Emerg Med. 2017;70(3):446-8.

10. Sin B, Wai M, Tatunchak T, Motov SM. The use of intravenous acetaminophen for acute pain in the emergency department. Academic emergency medicine. 2016;23(5):543-53.
11. O'Neal JB, Freiberg AA, Yelle MD, Jiang Y, Zhang C, Gu Y, et al. Intravenous vs oral acetaminophen as an adjunct to multimodal analgesia after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. The Journal of arthroplasty. 2017;32(10):3029-33.
12. Patel A, BH PP, Diskina D, Reardon B, Lai YH. Comparison of clinical outcomes of acetaminophen IV vs PO in the peri-operative setting for laparoscopic inguinal hernia repair surgeries: A triple-blinded, randomized controlled trial. Journal of Clinical Anesthesia. 2020;61:109628.
13. Erdine S. Ağrı 3ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 37-49.
14. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. The American journal of emergency medicine. 1989;7(6):620-3.
15. James B. Jones M. Assessment of Pain Management Skills In Emergency Medicine Residents: The Role of a Pain Education Program. The Journal of Emergency Medicine. 1999.
16. Reichl M, Bodiwala G. Use of analgesia in severe pain in the accident and emergency department. Emergency Medicine Journal. 1987;4(1):25-31.
17. Stalnikowicz R, Mahamid R, Kaspi S, Brezis M. Undertreatment of acute pain in the emergency department: a challenge. International Journal for Quality in Health Care. 2005;17(2):173-6.
18. Kayaalp O. Tıbbi Farmakaloji. 2. 6 ed1992. p. 1987-2030.
19. Erdine S. Ağrı. Ağrı2000. p. 494-509.
20. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anaesthesiology In: Lange A, editor. 2 ed. Stamford: Apletton & Lange; 1996. p. 137-41.
21. Miller RD. Anaesthesia 5ed. Newyork Churchill Livingstone 2000. 273-7 p.
22. Stoclting RK. Pharmacology & Physiolgy in Anesthetic Practice. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 77-111.

23. BÜYÜKOKUROĞLU ME. Endojen Opioid Peptidler. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi. 2005;1(44):5-9.
24. Andrews C, Prys-Roberts C. Fentanyl-a review. Clin Anesthesiol. 1983;1(1):97-122.
25. Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. Journal of pain and symptom management. 1992;7(3):S3-S7.
26. Cookson R, Towse G. The search for new analgesics. Clin Res Rev, 1,219. 1981;225.
27. Hug C. Pharmacokinetics of new synthetic narcotic analgesics. Opioids in anesthesia Butterworth, Boston. 1984:50-60.
28. Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1999;90(2):576-99.
29. Bailey P. Narcotic intravenous anesthesia. Anesthesia. 1990;1:181-366.
30. Glass P, Shafer S. RevesJG. Intravenous drug deliverysystem. Anesthesia 5th edn New York: Churchill livingstone. 2001:377-411.
31. Goodman LS. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics: Mcgraw Hill Professional; 2008.
32. Hug CC, Murphy MR. Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1981;55(4):369-75.
33. Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology and physiology in anesthetic practice: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
34. Mather L. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. Clinical pharmacokinetics. 1983;8(5):422-46.
35. McClain DA, Hug Jr CC. Intravenous fentanyl kinetics. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1980;28(1):106-14.
36. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. 1 ed. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2010. p. 181-225.

37. Samso E, Soler E, Marti J, Vela E, Comps O, Dürsteler C, et al. Effects of propofol, fentanyl and remifentanil on the QTc interval: A-587. European Journal of Anaesthesiology (EJA). 2004;21:144.
38. Miller RD. Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone; 2010. p. 479-957.
39. Derbyshire D, Chmielewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plasma catecholamine responses to tracheal intubation. BJA: British Journal of Anaesthesia. 1983;55(9):855-60.
40. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 2. 7 ed. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1997. p. 1681-711.
41. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. Cardiac electrophysiology review. 2003;7(1):99-104.
42. Merritt C, Tan S. Willem Einthoven (1860-1927): father of electrocardiography. Singapore medical journal. 2012;53(1):17.
43. AlGhatrif M, Lindsay J. A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography. Journal of community hospital internal medicine perspectives. 2012;2(1):14383.
44. Thaler M. The only EKG book you'll ever need: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
45. Martindale J, Brown DF. Rapid interpretation of ECGs in emergency medicine: a visual guide: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
46. Childers R. Atrial repolarization: its impact on electrocardiography. Journal of Electrocardiology. 2011;44(6):635-40.
47. Tan LL, Teo SG, Poh KK. ECG P wave abnormalities. Singapore medical journal. 2013;54(1):4-7; quiz p. .
48. Bergenholm L, Parkinson J, Mettetal J, Evans N, Chappell M, Collins T. Predicting QRS and PR interval prolongations in humans using nonclinical data. British journal of pharmacology. 2017;174(19):3268-83.
49. Goldberger AL, Gold-berger E. Clinical electrocardiography, a simplified approach. Critical Care Medicine. 1981;9(12):891-2.

50. Serrano-Martínez J, Redondo-Orts M, Conde-Baena P, Esteva-Fernández D. Osborn J waves and accidental hypothermia. Revista clinica espanola. 2015;215(1):70-1.
51. Levis JT. ECG diagnosis: hyperacute T waves. The Permanente journal. 2015;19(3):79.
52. Birnbaum Y, Nikus K, Kligfield P, Fiol M, Barrabés JA, Sionis A, et al. The role of the ECG in diagnosis, risk estimation, and catheterization laboratory activation in patients with acute coronary syndromes: a consensus document. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2014;19(5):412-25.
53. Hopenfeld B, Ashikaga H. Origin of the electrocardiographic U wave: effects of M cells and dynamic gap junction coupling. Annals of biomedical engineering. 2010;38(3):1060-70.
54. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353-70.
55. Berul CI, Zimetbaum PJ. Acquired long QT syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and management.
56. Musat DL, Adhaduk M, Preminger MW, Arshad A, Sichrovsky T, Steinberg JS, et al. Correlation of QT interval correction methods during atrial fibrillation and sinus rhythm. The American journal of cardiology. 2013;112(9):1379-83.
57. AYTEMIR K, MAAROUF N, GALLAGHER MM, YAP YG, WAKTARE JE, MALIK M. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. Pacing and Clinical Electrophysiology. 1999;22(9):1397-401.
58. Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour Holter recordings. The American journal of cardiology. 1996;78(8):920-6.
59. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. American heart journal. 2007;153(6):891-9.

60. Phan DQ, Silka MJ, Lan Y-T, Chang R-KR. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. The Journal of pediatrics. 2015;166(4):960-4. e2.
61. Trinkley KE, Lee Page R, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Current medical research and opinion. 2013;29(12):1719-26.
62. Beyazıt Y, Güven GS, İskit AB. Uzun QT sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi. 2005;36:43-8.
63. Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. Current opinion in cardiology. 2002;17(1):43-51.
64. Antzelevitch C. Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem? Journal of electrocardiology. 2004;37:15-24.
65. Booker P, Whyte S, Ladusans E. Long QT syndrome and anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 2003;90(3):349-66.
66. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. New England Journal of Medicine. 2004;350(10):1013-22.
67. Kang J, Reynolds WP, Chen X-L, Ji J, Wang H, Rampe DE. Mechanisms underlying the QT interval–prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2006;104(5):1015-22.
68. Elming H, Sonne J, Lublin H. The importance of the QT interval: a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2003;107(2):96-101.
69. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner K, Keller C, Boehler M, Puehringer F. Reversing sevoflurane-associated Q–Tc prolongation by changing to propofol. Anaesthesia. 2001;56(3):248-50.
70. Blair J, Pruett J, Crumrine R, Balser J. Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. Anesthesiology. 1987;67(3):442.
71. Wisely N, Shipton E. Long QT syndrome and anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology (EJA). 2002;19(12):853-9.

72. Crotti L, Taravelli E, Girardengo G, Schwartz PJ. Congenital short QT syndrome. Indian pacing and electrophysiology journal. 2010;10(2):86.
73. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. Circulation. 2003;108(8):965-70.
74. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic–therapeutic implications. European Heart Journal. 2006;27(20):2440-7.
75. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, et al. Short QT syndrome: Genotype-phenotype correlations. Journal of electrocardiology. 2005;38(4):75-80.
76. [Available from: https://admin.ich.org/sites/default/files/inline-files/E14_Q_As_R3__Step4.pdf.
77. Morganroth JG, I. Cardiac Safety of Noncardiac Drugs. Totowa: Humana Press; 2005.
78. Guideline IHT. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs E14. Recommended for adoption at Step. 2006;4.
79. Products. CfPM. Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by noncardiovascular medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (1997).
80. drugs HCDGAotQppon-a. 2001 [Available from: http//www.hc-sh.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/guidmain.html.
81. Morganroth J. Cardiac repolarization and the safety of new drugs defined by electrocardiography. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007;81(1):108-13.
82. Hancı V, Yurtlu S, Karabağ T, Okyay D, Hakimoğlu S, Kayhan G, et al. Effects of esmolol, lidocaine and fentanyl on P wave dispersion, QT, QTc intervals and hemodynamic responses to endotracheal intubation during propofol induction: a comparative study. Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition). 2013;63(3):235-44.

83. Cafiero T, Di Minno R, Di Iorio C. QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanil and fentanyl. Minerva anestesiologica. 2010;77(2):160-5.
84. Lindgren L, Saarnivaara L, Klemola U. Protection by fentanyl against cardiac dysrhythmias during induction of anaesthesia. European journal of anaesthesiology. 1987;4(4):229-33.
85. Bazett H. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 1997;2(2):177-94.
86. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CNB. Sex hormones and the QT interval: a review. Journal of women's health. 2012;21(9):933-41.
87. Rabkin SW, Cheng X-BJ, Thompson DJ. Detailed analysis of the impact of age on the QT interval. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2016;13(9):740.
88. Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, et al. Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. American journal of epidemiology. 2011;174(4):403-11.
89. Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. Acta anaesthesiologica scandinavica. 1990;34(4):276-81.
90. McConachie I, Keaveny J, Healy T, Vohra S, Million L. Effect of anaesthesia on the QT interval. British journal of anaesthesia. 1989;63(5):558-60.
91. Sakabe M, Fujiki A, Inoue H. Propofol induced marked prolongation of QT interval in a patient with acute myocardial infarction. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2002;97(1):265-6.
92. Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, et al. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval. Anesthesia & Analgesia. 2000;90(1):25-7.

93. Kuenszberg E, Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner K, Puehringer F, Hoermann C. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. European journal of anaesthesiology. 2000;17(11):662-4.
94. Higashijima T, Uzu S, Nakajima T, Ross EM. Mastoparan, a peptide toxin from wasp venom, mimics receptors by activating GTP-binding regulatory proteins (G proteins). Journal of Biological Chemistry. 1988;263(14):6491-4.
95. Sakai F, Hiraoka M, Amaha K. Comparative actions of propofol and thiopentone on cell membranes of isolated guineapig ventricular myocytes. British journal of anaesthesia. 1996;77(4):508-16.
96. Michaloudis D, Kanakoudis F, Xatzikraniotis A, Bischiniotis T. The effects of midazolam followed by administration of either vecuronium or atracurium on the QT interval in humans. European journal of anaesthesiology. 1995;12(6):577-83.
97. Michaloudis D, Kanakoudis F, Petrou A, Konstantinidou A, Pollard B. The effects of midazolam or propofol followed by suxamethonium on the QT interval in humans. European journal of anaesthesiology. 1996;13(4):364-8.
98. Owczuk R, Twardowski P, Dylczyk-Sommer A, Wujtewicz M, Sawicka W, Drogoszewska B, et al. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. Anaesthesia. 2009;64(6):609-14.
99. AVCI O, Gürsoy S, Kaygusuz K, Kol İÖ, Düğer C, İsbir AC, et al. The effects of sedative agents used in intensive care unit on QT interval. Cumhuriyet Tıp Dergisi. 2017;39(1):417-29.
100. Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac humanether-a-go-go-related gene K+ currents. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2002;303(2):688-94.
101. Antzelevitch C, Sun Z-Q, Zhang Z-Q, Yan G-X. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. Journal of the American College of Cardiology. 1996;28(7):1836-48.

102. Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. The Japanese journal of pharmacology. 2000;83(1):1-19.
103. Tseng G-N. IKr: the hERG channel. Journal of molecular and cellular cardiology. 2001;33(5):835-49.
104. January CT, Gong Q, Zhou Z. Long QT syndrome: cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2. Journal of cardiovascular electrophysiology. 2000;11(12):1413-8.
105. Blair JR, Pruett JK, Introna RP, Adams RJ, Balser JS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 1989;71(4):565-70.
106. Abildskov J. Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. American heart journal. 1976;92(2):210-6.
107. Moss AJ, McDonald J. Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome. New England Journal of Medicine. 1971;285(16):903-4.
108. A Keller G, A Alvarez P, L Ponte M, H Belloso W, Bagnes C, Sparanochia C, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a multicenter study to detect drugs and clinical factors involved in every day practice. Current drug safety. 2016;11(1):86-98.
109. Piccirillo G, Cacciafesta M, Lionetti M, NOCCO M, DI GIUSEPPE V, MOISÈ A, et al. Influence of age, the autonomic nervous system and anxiety on QT-interval variability. Clinical Science. 2001;101(4):429-38.
110. Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. Clinical cardiology. 1996;19(12):949-52.
111. Ma Q, Li Z, Guo X, Guo L, Yu S, Yang H, et al. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population. BMC cardiovascular disorders. 2019;19(1):1-10.
112. Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT

interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. Clinical research in cardiology. 2009;98(4):208-12.
113. Rabkin SW. Aging effects on QT interval: Implications for cardiac safety of antipsychotic drugs. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2014;11(1):20.
114. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. Association between QT interval and coronary heart disease in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. Circulation. 1994;90(2):779-85.
115. Torres V, Tepper D, Flowers D, Wynn J, Lam S, Keefe D, et al. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. Journal of the American College of Cardiology. 1986;7(1):142-7.
116. van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, de Groot SM, Leunissen JD, van der Hulst FF, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. Circulation. 2001;104(22):2722-7.
117. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. New England Journal of Medicine. 2003;348(19):1866-74.
118. Pratt CM, Ruberg S, Morganroth J, McNutt B, Woodward J, Harris S, et al. Dose-response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval on the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. American heart journal. 1996;131(3):472-80.

9.ÖZET

Giriş: QT aralığı Q dalga başlangıcında T dalga bitimine kadar geçen süreyi ifade eder. Ventrikül depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen süreyi belirtir. QT intervalinin uzaması torsades de pointes gibi fatal disritmiler, senkop ve ani ölüm ilişkilidir. Yine yakın zamanda tanımlanmış olan kısa QT ise paroksismal atriyal ve ventriküler fibrilasyonun artmış riski ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir.

QT aralığı kalp hızı ile değiştiğinden düzeltmeye ihtiyaç duyar. Bunun için en sık kullanılan formül Bazzett formülüdür. QTC (düzeltilmiş QT) için 350-440 msn arası değerler normal kabul edilirken; erkek için 450 msn, kadın için 460 msn'nin üstü uzamış, her iki cinsiyet içinse 320 msn'nin altı kısalmış kabul edilmektedir.

QTC değerini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır ve ilaçlar da bu gruplardan birini oluşturmaktadır. Fentanilin QTC üzerine etkisinin ne olduğuna dair olan kanıtlar çok yeterli değildir. Bazı çalışmalarda QTC değerini uzattığı, bazı çalışmalarda kısalttığı gösterilirken; bazı çalışmalarda ise etkilemediği saptanmıştır.

Acil servislerde sık kullanılan bir ilaç olan fentanil çoğu zaman hastaların bazal QTC değeri bilinmeden, kardiyak geçmişleri ve ölümcül ritimler için risk faktörleri sorgulanmadan kullanılmaktadır. Bu çalışmayı tasarlarken amacımız, fentanilin QTC değeri üzerine etkisini araştırmaktır. QTC'de etkilenim saptadığımız takdirde ise bu etkilenimin ne kadar hayati olduğunun değerlendirmek ve bu bağlamda ilaç ile ilgili farkındalığı artırmaktır. Fentanilin acil tıp klinisyenleri tarafından analjezik ilaç olarak çok sıklıkla tercih edilmesi, QTC etkilendiği takdirde ölüm gelişebilme riskinin olması, fentanil tek ilaç olarak uygulanırken diğer ilaçların QTC değerini etkileme olasılığının düşük olduğu başka bir çalışmanın olmaması ve acil tıp kliniklerinde yapılan ilk çalışma olması bizi bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif gözlemsel ilaç çalışmasıdır. Acil serviste primer hekimi tarafından fentanil uygulama kararı verilen hastalarda dışlama kriterleri (elektrolit imbalansı, ek hastalık, QTC'yi etkileyen ilaç kullanımı, acil serviste ilaç uygulanmış olması..) sorgulanarak araştırmacı hekim tarafından 109 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 1 mcg/kg dozunda fentanil 100 cc izotonik sıvı içinde 5 dakikada İV infüzyon olarak uygulanmıştır. Bu hastalar 60 dakika boyunca monitörde izlenerek 0.,1.,5.,15.,30. ve 60.dakikalarda EKG

çekilerek QTC değerleri cihaz tarafından hesaplanmış ve D2 ile V5-6 derivasyonlarından manuel olarak da doğrulanmıştır. Bu süre içerisinde ve öncesinde acil serviste herhangi bir ilaç uygulaması yapılmamıştır. Erkek cinsiyet için 450 msn, kadın cinsiyet için 460 msn'nin üstü uzamış, her iki cinsiyet içinse 320 msn'nin altı kısalmış kabul edilmiş olup; her iki cinsiyet için de QTC değeri ≥ 500 msn ve QTC değerinde herhangi bir zamanda artış ≥ 60 msn olması malign aritmi gelişimi için eşik değer olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Fentanil QTC değerini anlamlı olarak uzatmaktadır. En fazla uzama başlangıç değeri ile 30.dakika arasında saptanmış olup 13,08 msn olarak hesaplanmıştır. QTC 500 msn ve üzerinde saptanan kişilere baktığımızda ise 6 kişi saptanmıştır. Bu hastaların sadece 1 tanesi erkek (en fazla 40-49 yaş aralığında), diğer 5 tanesi ise kadın cinsiyete (en fazla 50-59 yaş aralığında) sahiptir. 60 msn ve üzerinde QTC değerinde artış olan hastalara baktığımızda 27 kişi saptanmıştır. Erkek cinsiyete sahip olan hasta sayısı 10 (en fazla 40-49 yaş aralığında), kadın cinsiyete sahip olan hasta sayısı ise 17 (en fazla 50-59 yaş aralığında)'dir. Eşik değerleri geçen hastalara baktığımızda kadın cinsiyetin baskın olduğu görülmektedir. Başlangıç değerlerine baktığımızda kadınlarda QTC değeri erkeklere göre daha uzun olup yaşla birlikte QTC değeri artmaktadır. Ancak fentanil uygulaması sonrası yaşla birlikte beklenen doğru oranlı artış saptanamamıştır.

Sonuç: Çalışmamız fentanilin QTC değerini uzattığını ortaya koymaktadır. Özellikle kadın cinsiyet ve 40 yaş üstü hastalar kritik eşik değeri aşan hasta popülasyonunun çoğunluğunu oluşturmaktadır. Klinik olarak anlamlı malign aritmi riski gelişme ihtimali olarak belirlenen eşiğin üzerinde olan hasta sayısı, çalışma katılan popülasyonun 1/3'ünü oluşturmaktadır ve bu azımsanacak bir oran değildir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda elektrolit imbalansı, konjenital uzun QT hastalığı, koroner arter hastalığı, ek ilaç kullanımı gibi QTC değerini etkileyebilecek durumları dışlamış olmamıza rağmen oranın 1/3 gibi bir değer olarak saptanması; altta yatan QTC uzamasına yatkınlık yaratabilecek durumların

varlığında çok daha yüksek olarak hesaplanacaktır. Bu sebeple fentanil uygulayacak olan klinisyenlerin çok daha dikkatli olmalarını önermekteyiz.

10.SUMMARY

Introduction : QT interval means the time elapsed from the beginning of the Q wave to the end of the T wave. Refers to the time taken for ventricular depolarization and repolarization. QT prolongation is associated with fatal dysrhythmias such as torsades de pointes, syncope and sudden death. Short QT, also recently described, is associated with an increased risk of paroxysmal atrial and ventricular fibrillation and sudden cardiac death.

QT interval varies with heart rate; therefore it needs correction. The Bazzett formula is the most commonly used formula for correction. The QT interval between 360 and 420 milliseconds is normal, over 440 milliseconds in males, over 460 milliseconds in females are prolonged, less than 320 milliseconds is shortened in both genders.

There are many factors that affect QTc and drugs are one of these groups. Studies showing the effect of fentanyl on QTc are not sufficient. It has been shown in some studies that it prolongs the QTc value and in some studies it shortens the QTc value. Some studies have shown that it does not affect QTc.

Fentanyl, a drug commonly used in emergency services, is often used without knowing the baseline QTc value of the patients, without questioning the risk factors for their cardiac history and fatal arrhythmias. Our purpose of this study is to investigate the effect of fentanyl on QTc value. If QTc is affected, it is to assess how vital this effect is and to raise awareness about the drug in this regard. Fentanyl is frequently preferred by emergency medicine clinicians as an analgesic drug, has a risk of death if it affects QTc; while fentanyl was administered as a single drug, the absence of another study in which other drugs were unlikely to affect the QTC value and the fact that it was the first study conducted in emergency medicine clinics led us to do this study.

Materials and Methods : This study is a prospective observational drug study. 109 patients were included in the study by the researcher physician by questioning the exclusion criteria (electrolyte imbalance, comorbidity, drug use affecting Qtc, drug administration in the emergency service ...) for patients who were decided to administer fentanyl by their physicians in the emergency department. In 100 cc isotonic fluid, 1 mcg / kg fentanyl was administered as an intravenous infusion within 5 minutes. These patients were monitored for 60 minutes, and their ECGs were taken at 0, 1, 5, 15, 30 and 60 minutes, and their QTc values were calculated by the device and manually verified from leads D2 and V5-6. No medication was administered to these patients in the emergency department during this period and before. QTc value, over 440 msec in males, over 460 msec in females are prolonged; over 500 msec for both genders and increase over 60 ms at any time was accepted as the cut-off value for the development of malignant arrhythmia.

Result : Fentanyl significantly prolongs the QTc value. The maximum elongation was determined between the initial value and the 30th minute and was calculated as 13.08 ms. When we examine the baseline values, the QTc value in women is longer than in men, and the QTc value increases with age. However, the expected direct increase with age could not be detected after fentanyl administration. QTc values were found 500 msec and above in 6 people. Only one of these patients was male (most people are in the 40-49 age range), the other 5 were female (most people are in the50-59 age range). QTc value increase was found 60 msec or more in 27 people. 10 patients were male (most people are in the40-49 age range), 17 patients were female (most people are in the 50-59 age range). It has been observed that the female gender is dominant in patients who exceed the cut-off values.

Conclusion : Our study reveals that fentanyl prolongs the QTc value. Especially female gender and patients over the age of 40 constitute the majority of the patient population who exceed the critical threshold. Patients who is exceeding the cut-off risk for developing clinically significant malignant arrhythmias

constitute 1/3 of the population included in the study and this should not be underestimated. Although we excluded situations that may affect the QTc value such as electrolyte imbalance, congenital long QT disease, coronary artery disease, and additional drug use in the patient group included in the study, the rate was determined as 1/3; It will be calculated much higher in the presence of conditions that may predispose to the underlying QTc prolongation. For this reason, we recommend that clinicians who will administer fentanyl be more careful.

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ayşe Yekta

Soyadı: ÖZTÜRK

Doğum tarihi ve yeri: 01/01/1992, DENİZLİ

Eğitimi:

2017-günümüz: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

2010-2016: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010: Denizli Erbakır Fen Lisesi

1998-2010 : Arif Yalınkaya İlköğretim Okulu

İş tecrübesi:

2016-2017: Artvin Arhavi Devlet Hastanesi, pratisyen hekim

2017-günümüz: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Araştırma görevlisi

Yabancı dil: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

-Türkiye Acil Tıp Derneği

-Türk Dahili ve Cerrahi Yoğun Bakım Derneği

Katılmış olduğu bilimsel etkinlikler:

- Acil Tıp Asistan Oryantasyon Kursu, 2017, Ankara

- Acil Tıp Asistan Sempozyumu, 2018, Kocaeli

- TATD Temel ve İleri Ultrasonografi Kursu, 2019, Ankara

- TATD Acil ve Kritik Hastada Ultrasonografi Sempozyumu, 2019, Ankara

- TATD Kritik Hasta Bakım Kursu, 2019, Ankara

- TATD İleri Havayolu Kursu, 2019, Ankara

- TATD Mekanik Ventilasyon Kursu, 2019, Ankara

- TATD Acil Abdominal BT Görüntüleme Kursu, 2019, Ankara

- TATD HFO2 – NIMV Kursu, 2019, Ankara

- 15. Türkiye Acil Tıp Kongresi, 2019, Antalya

- TATD Kritik Hasta Bakımı Sempozyumu, 2020, Ankara

- TDCY Temel Yoğun Bakım Kursu, 201, Ankara

Bildiri ve yayınlar :

-Acil Servise Senkop Sonrası Başvuran Hastalarda OESIL Risk Skoru ile Taburculuk Kararı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi, 15. Türkiye Acil Tıp Kongresi, poster sunumu

-Datura Stramonium (Şeytan Elması) Yiyerek Antikolinerjik Zehirlenme: Bir Olgu Sunumu, 15. Türkiye Acil Tıp Kongresi, poster sunumu

,

12.EKLER

EK 1. OLGU RAPOR FORMU

Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTc Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi İsimli Çalışma İçin Olgu Rapor Formu

sayfa 1/3

Çalışmanın Adı:	Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTc Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi			Tarih/Versiyon:	08/09/2020 - V1.1
Hasta Kodu	Cinsiyet		Gebelik Durumu	VAR/YOK	
	Yaş		Başvuru Tarihi		

Başvuru Şikayeti

AĞRININ ŞİDDETİNİ BELİRLEYİNİZ

WONG BAKER YÜZ SKALASI

	fentanil dozu	1 mcg/kg	1,5mcg/kg	diğer:
	veriliş süresi	kürlenci		

AŞAĞIDAKİ İLAÇLARDAN HERHANGİ BİRİNİ KULLANIYORSA İŞARETLEYİNİZ

Antianginal	Ranolazin								
Antiaritmik	Sotalol	Amiodaron							
Antibiyotik	Kinidin	Klaritromisin	Eritromisin	TMP/SMX	Aztromisin				
Antikanser	Tamoksifen	Lapatinip	Nilotinib	Sunitinib					
Antidepresan	Mirtazapin	Sitalopram	Escitalopram	Venlafaksin	Paroksetin	Fluoksetin	Sertralin		
	Trazodon	Klomipramin	Amitriptilin	İmipiramin	Desipramin	Doksepin			
Antifungal	Vorikonazol	Flukonazol	Ketokonazol	Itrakonazol					
Antihistaminik	Difenhidramin								
Antimalaryal	Klorokin								
Antimanik	Lityum								
Antiemetik	Granisetron	Ondansetron							
Antipsikotik	Klozapin	Ziprasidon	Risperidon	Ketiapin	Haloperidol	Amisulpirid	Sertindol		
	Paliperidon	Klorpromazin							
Antiviral	Ritonavir								
Alfabloker	Alfuzosin								
Bronkodilatör	Albuterol	Salmeterol	Terbutalin						
Dekonjestan	Pseudoefedrin								
Diüretik	İndapamid								
Dopaminerjik	Amantadin								
H2 Res. Antagon.	Famotidin								
Kolinesteraz inh.	Galantamin								

AŞAĞIDAKİ HASTALIKLARDAN BİRİSİ VARSA İŞARETLEYİNİZ

Koroner Arter Hastalığı	
Atrial Fibrilasyon	
Konjenital Uzun QT sendromu	
Konjenital Kısa QT sendromu	
Hasta Sinüs Sendromu	
AV Blok	

AŞAĞIDAKİ DURUMLARDAN HERHANGİ BİRİSİ SAPTANMIŞSA İŞARETLEYİNİZ

Hipokalsemi	
Hiperkalsemi	
Hipokalemi	
Hiperkalemi	
Hipomagnezemi	
Hipermagnezemi	
Hipoalbuminemi	

EKG	0. Dk	1. Dk	5. Dk	15. Dk	30. Dk	60. Dk
QT						
RR						
QTc						

Önce/sonraki 60 dk içinde başka ilaç uygulandı	

Adverse etki gelişti mi?	EVET	HAYIR

Hasta Sonlanımı	TABURCU	YATIŞ

EK 2. GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTC Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ofisi Kat:6 06500 Beşevler-Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ayfer KELEŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp Anabilim Dalı / GÜTF			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☒		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı /Adı/Soyadı: Prof. Dr. Berrin GÜNAYDIN

NÇFMXCMVXCMÖV ÇXMCV4

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTC Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER

Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	**08.09.2020**	**1.1**	Türkçe ☒ İngilizce ☒ Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	**08.09.2020**	**1.1**	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU	**08.09.2020**	**1.1**	Türkçe ☒ İngilizce ☒ Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER

Belge Adı		Açıklama
SİGORTA	☐	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	**08.09.2020 Ver. No:1.1**
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
İLAN	☐	
YILLIK BİLDİRİM	☐	
SONUÇ RAPORU	☐	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER:	☒	**İlgi: T.C Sağ. Bak. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 11.09.2020 tarih ve 66175679-514.05.03.E.206670 sayılı ve Gözlemsel çalışma (20-AKD-108) konulu yazısı** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Ayfer Keleş'in sorumlu araştırmacısı olduğu "**Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTC Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi**" konu başlıklı çalışması 02.07.2020 tarih ve E1/888/2020 karar no ile Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca uygun bulunmuştur. TİTCK' nın ilgi yazısına istinaden, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olan revizyon dosyası incelenmiş ve kayıtlarımıza alınmıştır. **İncelenen Belgeler:** **1- 08.09.2020 tarihli 1.1 versiyon numaralı Araştırma Protokolü,** **2- 08.09.2020 tarihli 1.1 numaralı Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)** **3- 08.09.2020 tarihli 1.1 numaralı versiyon numaralı Olgu Rapor Formu (ORF)** **4- 08.09.2020 tarihli 1.1 numaralı versiyon numaralı Araştırma Bütçe Formu** **Yukarıda tarihleri ve versiyon numaraları verilen; Araştırma protokolü, BGOF, ORF ve bütçe gibi başvuru eki belgelerinde TİTCK tarafından istenen tüm değişiklikler Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek onaylanmış ve uygun bulunmuştur.** **NOT: Ancak bu gözlemsel ilaç çalışmasında etik kurulumuzun söz konusu ilaç fentanilin, verilme endikasyonu olarak araştırma protokolünde belirtilen primer hekim tarafından uygulama yapılacağı ifadesinden ilaç uygulanacak hedef kitlenin ve ilacı uygulayacak doktorun araştırmacılardan biri olup olmadığı konusu araştırmanın Faz/türü açısından tam olarak anlaşılamamıştır.** EK-1. B **İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.**

Etik Kurul Başkanının Ünvanı /Adı/Soyadı: Prof. Dr. Berrin GÜNAYDIN

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTC Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 771	Tarih: 09.11.2020

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırmayla ilişkisi		Katılım		İmza
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Murat UÇAR BİLDİRİMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E☒	K☐	E☒	H☐	E☒	H☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	

Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN
Etik Kurul Başkanı

Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
İ. Nükhet EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	

Etik Kurul Başkanının
Ünvanı /Adı/Soyadı: Prof. Dr. Berrin GÜNAYDIN

GÜ Etik Kurul Görüşü ekte dir.

Araştırma Yürütücüsü- Doç.Dr. Ayfer KELEŞ : "Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTC Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi" başlıklı araştırma.

-Çalışmada buluncak araştırmacıların isimleri kısmında Doç.Dr. Ayfer KELEŞ ve Arş.Gör.Dr. Ayşe YEKTA ÖZTÜRK bulunmakta olup, Araştırma protokolü verilerin işlenmesi ve kayıtların tutulması kısmında Dr. Burak ŞİŞİK, Dr. Merve TÜRKER ve Dr. Burhan ÇOMRUK'un adları yer almaktadır. Çalışmada yer alan araştırmacıların kimler olduğunun belirtilmesi gerekmektedir.

-Fentanil uygulama kararı hangi kriterlere göre verilmektedir. Bu bilginin de dosyada sunulması gerekmektedir.

Ekd. GÜ Klinik Araştırmalar Birimi.

EK 3. TÜKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU KARARI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 66175679-514.05.01-E.266185 23.11.2020
Konu : Gözlemsel Çalışma [20-AKD-108]

Sayın Doç. Dr. Ayfer KELEŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı
ANKARA

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 29.07.2020 tarih, E.348514 sayılı başvurunuz.
b) Kurum evrak kayıt 08.09.2020 tarih, E.410993 sayılı başvurunuz.
c) Kurum evrak kayıt 20.11.2020 tarih, E.543154 sayılı başvurunuz.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Acil Serviste İntravenöz Fentanil Uygulanan Hastalarda Fentanilin QTC Değeri Üzerine Etkisinin Gözlenmesi.
Koordinatör:	Doç. Dr. Ayfer KELEŞ
Koordinatör Merkez:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı / ANKARA
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK
TÜBİTAK Proje Yürütücüsü:	-

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Çalışma ekibinde yer alan katılımcı hekimlerin ilgili mevzuat hükümleri gereğince çalışma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Çalışma sırasında protokol kapsamında uygulanan rutin dışı tedavi ve tetkiklerin gözlemsel ilaç çalışması gereğince destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu çalışmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asıl ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YnUyQ3NRRG83RG83RG83YnUyS3k0

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre çalışma ile ilgili kayıtların tamamının çalışmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunca başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	**Tarih**	**Versiyon No**
Protokol	08.09.2020	1.1
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	08.09.2020	1.1
Olgu Rapor Formu	08.09.2020	1.1
Bütçe	08.09.2020	
Etik Kurul Kararı	09.11.2020	Karar No: 771

İlgi yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Çalışma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirtmekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili Etik Kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : YnUyQJNRRG83RG83RG83YnUyS3k0