

Anestezi İndüksiyonu Esnasında Volatil Anestezik Ajanların Miyokardiyal Repolarizasyon Üzerine Etkileri

Y. Doç. Dr. Niyazi GÜLER*, Y. Doç. Dr. Mehmet BİLGE*, Y. Doç. Dr. Beyhan ERYONU*,
Y. Doç. Dr. Cengiz Bekir DEMİREL**, Y. Doç. Dr. İsmail KATI**,
Y. Doç. Dr. Mehmet SAYARLIOĞLU***

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Anesteziyoloji** ve İç Hastalıkları, *** Anabilim Dalları. Van

ÖZET

Ventrikül repolarizasyon süresindeki değişkenliği gösteren QT dispersiyonu farklı klinik durumlarda aritmi ve ani ölüm riskinin saptanmasında kullanılabilir. Volatil anestezik ajan uygulanan, Amerika Anestezi Topluluğu (ASA) sınıflamasına göre klinik durumu 1 veya 2 olan 47 hastada QTc dispersiyonundaki akut değişimleri değerlendirildi. Anestezi, sevofluran (n=16), halotan (n=17) veya izofluranla (n=14) end-tidal konsantrasyonun %1'den %6'ya çıkarılıncaya kadar inspire edilen konsantrasyonun artırılmasıyla sağlandı. EKG, kalp hızı ve kan basınçları anestezi indüksiyonundan hemen önce, end-tidal konsantrasyon kararlı duruma ulaştıktan 1 ve 3 dk. sonra, veküronyum uygulanmasından 1 ve 3 dk. sonra ve entübasyondan 1 ve 3 dakika sonra kaydedildi. Çalışmaya aldığımız tüm olgularda istirahatta QTc ve QTc dispersiyonu normal değerlerde idi. Anestezik ajanların hepsi QTc dispersiyonunu indüksiyon öncesi değerlere göre belirgin olarak uzattı. Sevofluran ve izofluran QTc intervalini indüksiyon öncesi değerlere göre uzatırken, halotanın QTc intervali üzerine anlamlı bir etkisi görülmedi. Sonuç olarak, anestezik ajanlar QTc dispersiyonunu artırarak miyokardiyal repolarizasyon anormalliğine sebep olurlar. QTc dispersiyonunun artması anestezi alan ve kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde görülen aritmilerin etyolojisinde rol alabilir.

Anahtar kelimeler: Volatil anestetik ajanlar, QTc dispersiyonu

Derivasyonlar arasındaki en uzun QTc (düzeltilmiş) ile en kısa QTc'nin farkı olan QTc dispersiyonu miyokardiyal repolarizasyonunun duyarlı, aritmi riskini göstermede ise özgül bir bulgudur. (QTc intervalinin uzaması iskemik kalp hastalığında (1), sirozda (2) ve hatta sağlıklı bireylerdeki ani ölümlerde (3) gösterilmiştir. Fakat QTc intervali ventriküler repolarizasyon anormalitesini yansıtmaz. Ventrikül repolarizasyon anormalitesini gösteren QTc dispersiyonu ise,

Alındığı tarih: 27 Temmuz, revizyon 9 Ekim 1998
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Niyazi Güler Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 65200 Van
Tel: (0 532) 373 66 89 Faks: (0 432) 216 83 52

hipertrofik kardiyomiyopatilerdeki ve uzun QT sendromundaki aritmilerle, kalp yetersizliğindeki ani ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-6).

Kardiyak aritmiler genel anestezi sırasında sık olarak karşılaşılan bir sorundur. Daha önce yapılan çalışmalarda anestezinin QT ve QTc intervali üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, yapısal kalp hastalığı olmayan, kardiyak cerrahi dışı genel anestezi alanlarda volatil anestezik ajanların QTc intervali ve QTc dispersiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Klinik durumu ASA I-II, yaş ortalaması 34 (16-50 yaşları arasında) olan genel anestezi altında kardiyak cerrahi dışı genel cerrahi planlanan 47 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verilip yazılı onay alındı. Tüm olguların operasyon öncesi kardiyolojik açıdan anamnezi alınarak fizik muayeneleri ve ekokardiografik incelemeleri yapıldı. Aşağıdakilerden birisi varsa olgu çalışma dışı bırakıldı: 1) QT interval süresini etkileyen ilaç kullanımı (antiaritmikler, beta-blokerler, pozitif inotropik ajanlar, trisiklik antidepressanlar, fenotiyazinler gibi) 2) EKG'de sinüs ritminin olmaması 3) EKG'de aritmi, dal bloğu veya preeksitasyon bulunması 4) kapak hastalığının olması 5) perikardiyal effüzyon saptanması 6) idiyopatik veya edinilmiş uzun QT saptanması 7) kardiyak iskemi öyküsü olması 8) entübasyonun güç olacağı beklenmesi 9) elektrolit dengesizliğinin bulunması 10) alkol kullanma öyküsünün olması 11) diyabetes mellitus olması.

Olgulara hangi anestezi ajanının uygulanacağı operasyondan bir gün önce yapılan kura ile saptandı. İzofluran grubu 14, sevofluran grubu 16 ve halotan grubu 17 olgudan oluştu.

Anestezi indüksiyonun başlamasından 30 dk. önce 0.08 mg.kg⁻¹ midazolam ile premedikasyon yapıldı. Premedikasyonda başka bir antikolinergik ilaç uygulanmadı. Operasyon odasında, EKG, oksijen saturasyonu, kalp hızı, ve non-invazif kan basınçları sürekli olarak monitorize edildi. Hastadan elektrolit ve hemogram değerlendirilmesi için

kan alındı. Tüm hastalara volatil anestezi ajanlarıyla anestezi induksiyonu uygulandı. Solutulan anestezi ajanının konsantrasyonu her 3-5 atımda bir tedrici olarak %1'den halotan için %4'e, sevofluran için %6'ya izofluran için %5'e çıkarıldı. Karbondioksit ve anestezi ajanların end-tidal konsantrasyonları SC 7000 monitor (Siemens) ile izlendi. EKG kayıtları 25 mm/sn hızında (Marquette, Cardiosmart, Hellige Medical system) alındı. End-tidal konsantrasyonlara ulaşmak 6-10 dk. sürdü ve 1 ila 3 dk. sonra EKG, kalp hızı ve kan basıncı kayıtları alındı. Veküronyum intravenöz yoldan yapıldıktan 1 ve 3 dk sonra kayıtlar alındı ve hasta entübe edildi. Entübasyon her bir hastada aynı hekim tarafından 30-60 sn içinde tamamlandı. Entübasyondan 1 ve 3 dk sonra kayıt işlemleri tekrarlandı ve çalışma bu aşamada sonlandı.

Her bir EKG iki kardiyolog tarafından ayrı ayrı okunarak değerlendirildi. QRS'in başlangıcından T dalgasının bazal hatla birleştiği noktaya kadar olan kısım QT intervalı olarak büyüteç yardımıyla ölçüldü. U dalgası varsa T ve U dalgalarının bazal hatla birleştiği en alt nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Bazett'i formülü ($QTc = QT \sqrt{RR}$) kullanılarak QTc hesaplandı. Oniki derivasyonun herbirinden maksimal ve minimal QTc intervalleri bulunarak farkının alınmasıyla QTc dispersiyonu hesaplandı. İstatistik analizler Student t-testi ile yapıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her üç grubun klinik özellikleri (Tablo 1) ve anestezi öncesindeki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Anestezi induksiyon esnasındaki kalp hızı (vuru/dk), ortalama kan basıncı (mmHg), QTc interval süresi (ms), QTc dispersiyon (QTd) süresi (ms) değerleri. Ortalama (standart sapma).

	İÖ	Vol 1	Vol 3	Vek 1	Vek 3	Ent 1	Ent 3
<i>Izofluran</i>							
Kalp hızı	83(13)	90(9)	93(8)*	96(9)*	97(8)*	125(11)***	114(10)***
OKB	83(9)	75(12)**	68(11)***	63(8)***	71(12)***	82(11)	74(13)**
QTc	450(18)	444(30)	465(23)*	473(20)*	474(18)*	480(29)*	475(18)*
QTd	35(11)	51(15)*	53(10)**	67(10)***	68(13)***	69(11)***	73(13)***
<i>Sevofluran</i>							
Kalp hızı	86(14)	80(11)	78(12)*	77(12)*	77(12)*	96(17)	88(16)
OKB	90(9)	73(10)***	67(11)***	61(10)***	72(7)***	85(26)	82(16)
QTc	431(19)	436(31)	443(27)	441(32)	448(29)*	476(30)***	460(30)**
QTd	40(11)	46(17)	50(17)*	55(17)**	58(18)***	65(18)***	73(19)***
<i>Halotan</i>							
Kalp hızı	84(17)	75(17)	65(11)**	65(10)***	62(6)**	95(25)	69(11)*
OKB	87(15)	72(12)**	65(8)***	65(7)***	64(7)***	69(14)	66(8)***
QTc	431(21)	435(50)	426(33)	431(17)	429(24)	456(36)**	428(35)
QTd	31(9)	53(29)*	48(13)***	51(16)***	56(15)***	64(21)***	65(17)***

İÖ, induksiyon öncesi; Vol 1 ve Vol 3, end tidal konsantrasyonun kararlı duruma ulaştıktan 1 ve 3 dk. sonrası; Vek 1 ve 3, veküronyumdan 1 ve 3 dk. sonrası; Ent 1 ve 3, entübasyon sonrası 1 ve 3. dk. Anestezinin her bir dönemindeki değer induksiyon öncesi değerle karşılaştırılmıştır.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

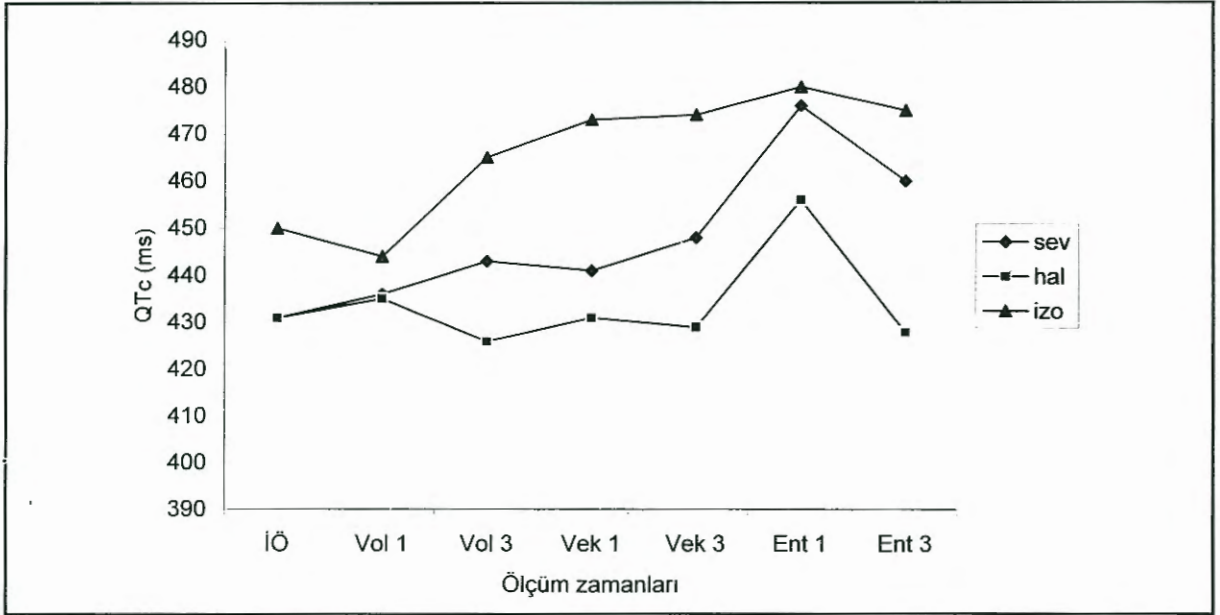
Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri*

Özellikler	Halotan	Sevofluran	İzofluran
Yaş (yıl)	31±8	34±9	35±8
Cinsiyet (E/K)	9/8	9/7	8/6
Ağırlık (kg)	64±11	61±10	65±12
K+(mEq.l ⁻¹)	4.1±0.3	4.3±0.3	4.0±0.2
Na+(mEq.l ⁻¹)	140±4	139±6	141±6
Total Ca (mEq.l ⁻¹)	9.1±1.6	9.3±1.9	9.2±1.7
Açlık glikoz (mg/dl)	78±13	85±9	81±10
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.2	0.9±0.2	0.8±0.3
Hematokrit (%)	44±3	42±4	45±3

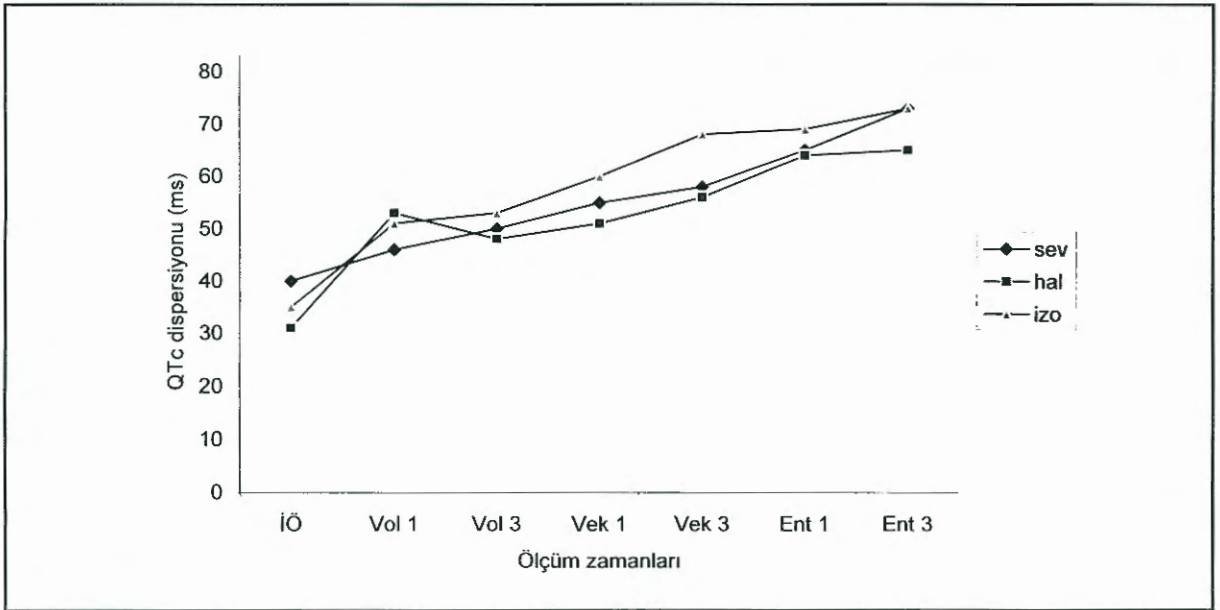
*Üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Halotan ile QTc intervalinde anlamlı uzama görülmüdü. İzofluran grubunda end-tidal konsantrasyon kararlı duruma eriştikden sonra 3. dakikadan itibaren QTc anlamlı olarak uzadı. Sevofluran grubunda ise QTc intervalinde ve küronyum verilmesini takiben 3. dakikadan sonra anlamlı uzama saptandı. (Tablo 2, Şekil 1).

Her üç anestezi ajanıyla induksiyonun tüm dönemlerinde QTc dispersiyonunda ileri derecede anlamlı olarak uzama görüldü. (Tablo 2, Şekil 2).



Şekil 1. Volatil anestezik ajanlarla anestezi induksiyonu esnasında QTc interval sürelerinin değişimi: Ortalama. İÖ, induksiyon öncesi değer; Vol 1 ve 3, end-tidal konsantrasyon kararlı duruma ulaştıktan sonraki 1. ve 3. dk.; Vek 1 ve 3, veküronyum uygulandıktan sonraki 1. ve 3. dk.; Ent 1 ve 3, entübasyon yapıldıktan sonraki 1. ve 3. dk.

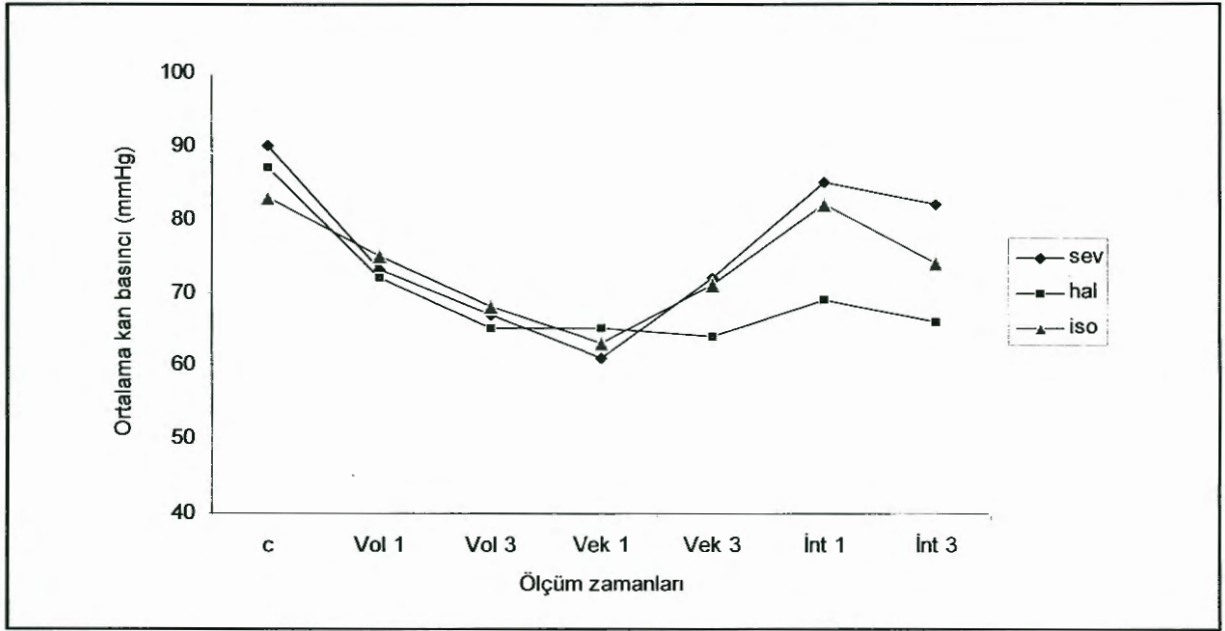


Şekil 2. Anestezi induksiyonu esnasında anestezik ajanlara göre QTc dispersiyon sürelerinin değişimi: Ortalama. İÖ, induksiyon öncesi değer; Vol 1 ve 3, end-tidal konsantrasyonun kararlı duruma ulaşmasından sonraki 1. ve 3. dk.; Vek 1 ve 3, veküronyum uygulanmasından sonraki 1. ve 3. dk.; Ent 1 ve 3, entübasyon yapıldıktan sonraki 1. ve 3. dk.

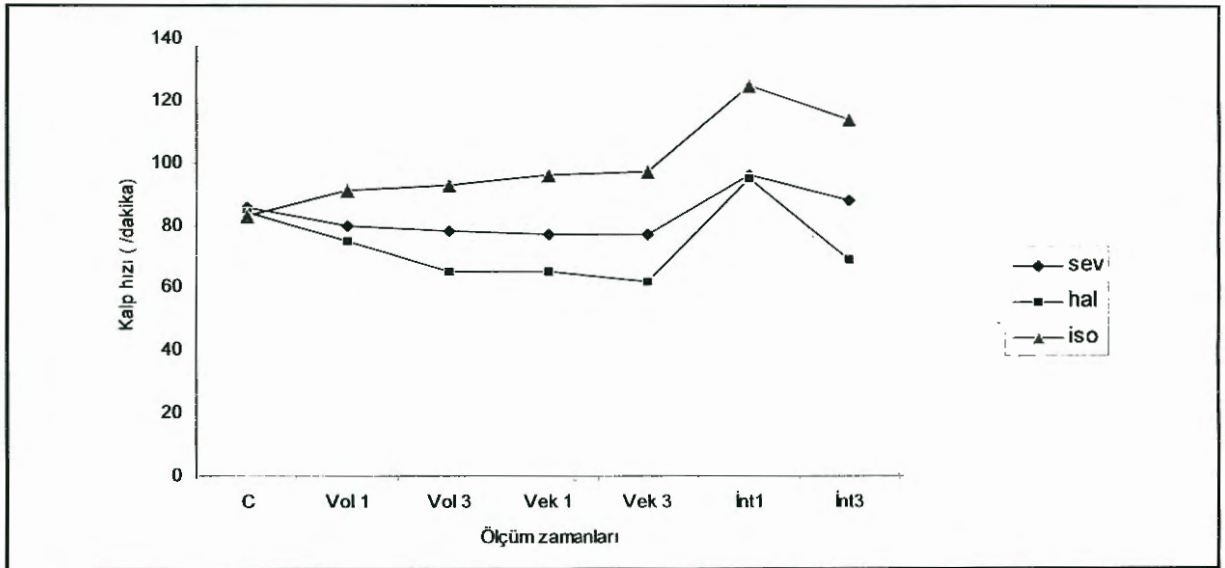
Her anestezik ajan da kan basıncı üzerine benzer şekilde etki gösterdi. (Tablo 2, Şekil 3). İndüksiyonun başlamasıyla düşmeye başlayan kan basıncı entübasyon döneminde normal değerlere tekrar yükseldi.

İzofluran entübasyon döneminde daha belirgin ol-

mak üzere tüm dönemlerde kalp hızını artırdı. Sevofluran ve halotan kalp hızını entübasyon dönemi hariç yavaşlattılar (Tablo 2, Şekil 4). Halotan grubunda 1 hastada çalışmanın sonunda kendiliğinden sinüs ritmine dönen nodal ritim görüldü.



Şekil 3. Anestezi induksiyonu esnasında anestezi ajanlarıyla görülen kan basıncı yanıtı. İÖ, induksiyon öncesi değer; Vol 1 ve 3, end-tidal konsantrasyonun kararlı duruma ulaşmasından sonraki 1. ve 3. dk; Vek 1 ve 3, veküronyum uygulanmasından sonraki 1. ve 3. dk.; Ent 1 ve 3, entübasyon yapıldıktan sonraki 1 ve 3. dk.



Şekil 4. Anestezi induksiyonu esnasında anestezi ajanlarıyla kalp hızında görülen değişiklik. İÖ, induksiyon öncesi değer; Vol 1 ve 3, end-tidal konsantrasyonun kararlı duruma ulaşmasından sonraki 1. ve 3. dk; Vek 1 ve 3, veküronyum yapılmasından sonraki 1. ve 3. dk.; Ent 1 ve 3, entübasyon yapıldıktan sonraki 1 ve 3. dk.

TARTIŞMA

EKG'de Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki interval QT intervali olarak tanımlanmaktadır. QT intervali depolarizasyon ve repolarizasyon fazları ile tanımlanan ventrikülün elektrikli sistolünün karşılığıdır. Ventrikül repolarizasyon süresinin dispersiyonu ventrikül kasındaki uyarının homojen olmadığını yansıtır. Yüzeysel 12 derivasyonlu

EKG'deki her bir derivasyon ventrikül kasının farklı bölümlerinden gelen sinyallere odaklanmıştır. En kısa QT intervali en erken repolarize olan sahayı gösterirken en uzun QT ise en son repolarize olan sahayı göstermektedir. En uzun ve en kısa QT intervali arasındaki fark QT dispersiyonu olarak adlandırılmaktadır. QT dispersiyonu ventriküldeki repolarizasyonun homojen olmadığını, ayrı bölgeler-

de farklı repolarizasyon sürelerinin olduğunu gösterir.

Repolarizasyon sürelerindeki söz konusu bu bölgesel değişkenliğin hayatı tehdit edici aritmilerin gelişmesinde güçlü bir indeks olduğu gösterilmiştir (4-6). Day ve ark. (5) uzun QT'si olanlarda artmış dispersiyonun kardiyak aritmiler için risk faktörü olduğunu ve beta-bloker tedavisiyle QT dispersiyonunun azaldığını bildirmişlerdir (7). Miyokard infarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi gelişen hipertansiyon (8), ve diyabet (9) gibi klinik durumlarda QT dispersiyonunun daha uzun olduğu gösterilmiştir. Ayrıca alkolizm, kronik karaciğer hastalığı ve ciddi hipokalsemi veya hipokalemi gibi durumların QT intervalindeki anormalliklere sebep olduğu saptanmıştır. Periferik arter hastalığı (10) ve miyokard enfarktüsünde QTc dispersiyonu ile ilişkili artmış kardiyak mortalite riski saptanmıştır. Rotterdam çalışmasında da koroner arter hastalığı olsun veya olmasın kardiyak ölümle artmış QTc dispersiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Ventrikül repolarizasyon anormalliğinin mekanizması bilinmemekle birlikte fibrozisin önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (6). Bununla birlikte bizim çalışmamızda olduğu gibi dinamik fizyolojik anormalliklerde akut ve kendini sınırlayan bir şekilde rol alabileceği bildirilmiştir. Moreno ve ark. başarılı trombolizis QTc dispersiyonunun azaldığını göstermişlerdir (12). Yine hipokaleminin hücre membranındaki elektriksel dengeyi bozup QTc dispersiyonunu artırması hipokalemi de görülen aritmilere yatkınlığını açıklar. Otonom nöral tonusdaki değişiklik miyokardiyal hücrelerin depolarizasyon ve repolarizasyonunu etkileyerek QT intervalini etkiler (13-14).

Kalp hastalığı olmayanlarda görülen ventriküler fibrilasyonun mekanizması iyi bilinmemekte ve idiyopatik VF olarak adlandırılmaktadır (15-16). Joubert ve ark (17). İdiyopatik VF olgularında QTc dispersiyonunun arttığını saptamışlardır (18). Dahası miyokardiyal repolarizasyondaki bölgesel inhomojenitenin köpeklerde daha düşük fibrilasyon eşliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

Anestezinin pratik uygulaması esnasında kullanılan ilaçların çoğu QT interval süresini etkilediği için bu ilaçların tek tek etkisini araştırmak zordur. Çalışmamızda her bir ajanın etkisini olabildiğince tek tek değerlendirebilmek için volatil anestezik ajanların etki-

si anestezisi indüksiyonu yapmak suretiyle incelenmiştir. Çalışmamızın eksiklerinden birisi bu vakalar-daki aritmileri değerlendirmek için seri EKG takibi veya Holter monitarizasyon yapılamamasıdır.

Bu çalışmada kardiyovasküler yanıt açısından önceki çalışmalarla benzer sonuçlar alındı. Halotan ve sevofluran ile kan basıncı ve kalp hızında entübasyon sırasında tekrar yükselen tedrici bir azalma gözlemlendi. İzofluran alanlarda ise tedrici bir taşikardi ve diğer ajanlara benzer kan basıncı düşüşü görüldü. Randell ve ark (19). laringoskopi öncesi izofluran ile kalp hızında ve plazma noradrenalin konsantrasyonunda önemli artış olduğunu bildirmişlerdir. Halotan ile plazma noradrenalin konsantrasyonunda bir değişiklik olmadığı, His-Purkinje iletici zamanını etkilemesiz atriyal iletici zamanında belirgin bir azalma yaptığı saptanmıştır (20). Direk negatif lusitropik ve kronotropik etkisi olan sevofluranın ise halotana göre daha az kalp hızında azalma yaptığı bildirilmiştir (21). Laringoskopi ve entübasyon esnasında sempatik aktivitede belirgin bir artış olduğu dolayısıyla noradrenalin seviyesi, kalp hızı ve kan basıncında yükselme olduğu bulunmuştur (19).

Literatürde QTc üzerine halotanın farklı etkileri bildirilmiştir. Riley ve ark (22). halotanın insan ve hayvanlarda QTc'yi uzattığını bildirmesine karşılık Gallagher (23) QTc intervali üzerine önemli etkisinin olmadığını bildirmiştir. Michaloudis ve ark. ise halotanın QTc'yi kısaltırken izofluranın uzattığını bildirmişlerdir (24). Ancak halotanın dozu, uygulama süresi ve diğer ilaçlarla birlikte uygulanmış olması nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda halotanın QTc intervali üzerine etkisi olmazken sevofluran ve izofluran QTc intervalini uzatmıştır. Ayrıca her üç ajan QTc dispersiyonunu arttırmış dolayısıyla ventrikül repolarizasyon homojenitesini bozmuştur. Oral problemler nedeniyle genel anestezisi alan, 2-12 yaşları arasında, yapısal kalp hastalığı olmayan olgularda yapılan bir çalışmada anestezik ajanın çeşidine göre ventrikül orijinli aritmiler % 25-62 oranında bildirilmiştir (25).

Sonuç olarak bu çalışmada volatil anestezik ajanların miyokardiyal repolarizasyon anormalliği gösteren QTc dispersiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. QTc dispersiyonundaki bu artma ise yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ortaya çıkan aritmilerin açıklanmasında önemli olabilir. Yapısal kalp hastalığı olup

kardiyak cerrahi dışı genel anestezi alan hastalarda ise bu ajanlarla QTc dispersiyonunun artmasının daha fazla olacağı beklenebilir. Kalp hastalığı olanlarda bunun kötü sonuçlar doğurma olasılığı daha yüksek olduğundan QTc dispersiyonunu uzatmayan yeni anestezik ajanların araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Puddu PE, Bourassa MG:** Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 1986; 19: 203-12
2. **Day CP, James OFW, Butler TJ, Campell RWF:** QT interval prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease. *Lancet* 1993; 341: 1423-8
3. **Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al:** QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84: 1516-23
4. **Buja G, Miorelli M, Turrini P, et al:** Comparison of QT dispersion hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-6
5. **Day CP, Mc Comb JM, Campell RWF:** QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-4
6. **Barr CS, Naas A, Freeman M, et al:** QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-9
7. **Day CP, Mc Comb JM, Matthaws J, Campell RWF:** Reduction of QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 423-7
8. **Mayet J, Shahi M, McGrath K, et al:** Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 791-6
9. **Wei K, Dorian P, Newman D, Larger A:** Association between QT dispersion and automatic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 859-63
10. **Danbar D, Luck J, Davidson N, et al:** Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Br Med J* 1996; 312: 875-8
11. **M.C. de Bruyne, A.W. Hoes, et al:** QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467-72
12. **Moreno FL, Villanuave T, Karagounis LA, Anderson JL:** Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 94-100
13. **Ahnve S, Vallin H:** Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 1982; 65: 435-9
14. **Kuo CS, Munacata K, Reddy CP, Surawitz B:** Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmia dependent of action potential durations. *Circulation* 1983; 67: 1356-7
15. **Wichter T, Borgrefe M, Oen H, Haverkamp W:** Clinical characteristics and long-term follow-up of idiopathic ventricular fibrillation: single center experience in 40 patients. *Circulation* 1995; 92: 1-334
16. **Wever EFD, Hauer RNW, Oomen A, et al:** Unfavorable outcome in patients with primary electrical disease who survived an episode of ventricular fibrillation. *Circulation* 1993; 88: 1021-9
17. **Joubert J, Leenhardt A, Maison Blanche P, et al:** Dispersion of repolarisation in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl): 274
18. **Tavernier R, Jordaens L, Haerynck F, et al:** Changes in the QT interval and adaptation to rate, assessed with continuous electrocardiographic recordings in patients with ventricular fibrillation, as compared to normal individuals without arrhythmias. *Eur Heart J* 1997; 18: 994-9
19. **Randell T, Seppala T, Lindgren L:** Isoflurane in nitrous oxide and oxygen increases plasma concentration of noradrenaline but attenuates the pressor response to intubation. (Abstr.) *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 600-5
20. **Scheffer J, Jonges R, Rolley HS, et al:** Effects of halothane on the conduction system of the heart in humans. *Anesth Analg* 1989; 69: 721-6
21. **Sarner J, Levine M, Davis P, et al:** Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology* 1995; 82: 38-46
22. **Riley DC, Schemelling WT, Wathiqui MH, et al:** Prolongation of the QT interval by volatile anaesthetics in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 1998; 67: 741-9
23. **Gallagher JD:** Effects of halothane and quinidine on intracardiac conduction and QTc interval in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1992; 75: 688-5
24. **Michaloudis D, Fraidakis O, Lefaki T, et al:** Anaesthesia and the QT interval in humans: The effects of isoflurane and halothane. *Anaesthesia* 1996; 51: 219-24
25. **Paris S.T, Cafferkey M, Tarling M, et al:** Comparison of sevoflurane and halothane for outpatient dental anaesthesia in children. *Br J Anaesth* 1997; 79: 280-4