

Klinik Çalışma

Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Fentanil ve Midazolamın Hedef Kontrollü İnfüzyon (HKİ) Şeklinde Kullanımının Anestezi Düzeyi ve İlaç Tüketimi Üzerine Etkileri

Fevzi TORAMAN *, Serpil USTALAR ÖZGEN *, Jülide SAYIN KART *, Cem ARITÜRK **, Esin ERKEK ***, Pınar GÜÇLÜ ***, Vedat BULCAK ***, Murat ÖKTEN **, Hasan KARABULUT ****

ÖZET

Amaç: Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) sistemleri, ilaçların farmakokinetik özelliklerine göre geliştirilen bilgisayar yazılımlarını içeren cihazlar kullanılarak hastaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık gibi parametrelerinin dikkate alınarak hedef ilaç plazma konsantrasyonunun belirlendiği infüzyon şeklidir. Çalışmamızda fentanil ve midazolamın geleneksel intravenöz (IV) infüzyon tekniği ve HKİ tekniği ile uygulanmasını, hemodinami, anestezi derinliği ve ilaç tüketimi açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Etik kurul onayı ve hasta onamları alınan elektif koroner arter baypas cerrahisi (KABG) geçirecek 80 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların kalp hızı, pulse oksimetre (SpO₂), elektrokardiyografi (EKG), invaziv arteriyel monitörizasyonu, Bispektral indeks (BIS) ve serebral rejyonel oksijen saturasyonu (rSO₂) monitörizasyonları yapıldı. Anestezi induksiyonu sonrası hastalar sırayla randomize edilerek 2 gruba ayrıldı. Grup 1: HKİ tekniği ile fentanil ve midazolam infüzyonu uygulanan 40 hasta, Grup 2: geleneksel IV infüzyon tekniği ile fentanil ve midazolam infüzyonu uygulanan 40 hasta tarafından oluşturuldu. Hastaların BIS değerleri ve hemodinamik parametrelerine göre fentanil ve midazolamın infüzyon hızlarında ya da hedef plazma konsantrasyonunda gerekli ayarlamalar yapıldı.

Bulgular: Hastaların demografik, hemodinamik ve sonuç parametrelerinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 1). Ancak, ameliyat boyunca tüketilen fentanil ve midazolam miktarları Grup 1'de, Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca BIS değerleri de daha az ilaç tüketimi olmasına rağmen Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Hemodilüsyon, hipotermi ve nonpulsatil akımın kullanıldığı baypas cerrahisi uygulamalarında kan ilaç konsantrasyonunu birçok faktöre bağlı olarak değiştirebilmektedir. Açık kalp cerrahisi kullanılan anestezi ilaçlarının kan konsantrasyonlarının, cerrahinin her safhasında istenen aralıklarda tutulması; anestezi yeterliliği açısından önem taşımaktadır. HKİ uygulamasının anestezi derinliği, farkındalık ve sonuç parametreleri açısından anlamlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: hedef kontrollü infüzyon, intravenöz anestezi, koroner arter baypas cerrahisi

Alındığı tarih: 06.08.2013

Kabul tarihi: 23.08.2013

* Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

** Acıbadem Sağlık Grubu, Kadıköy Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği

*** Acıbadem Sağlık Grubu, Kadıköy Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği

**** Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Ass. Jülide Sayın Kart, Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Acıbadem Cad. Tekin Sok. No: 8 Kadıköy / İstanbul

e-mail: julidesayin@hotmail.com

SUMMARY

Target Controlled Infusion (TCI) of Fentanyl and Midazolam in Coronary Artery Bypass Surgery: Effects on Anaesthesia Depth and Drug Consumption

Objective: Target controlled infusion (TCI) is a method of infusion which is performed by devices automated by computed software developed in consideration of pharmacokinetic characteristics of the drugs. In TCI, target drug plasma concentrations are determined based on demographic parameters of the patients including age, gender, height, and weight of the patients. In this study, we aimed to compare administration of fentanyl and midazolam via traditional infusion or target controlled infusion technique, in terms of hemodynamics, anaesthesia depth and drug consumption.

Material and Methods: The protocol of this prospective study was approved by the Ethics Committee. Informed consent was obtained from 80 patients who were scheduled to undergo elective coronary artery bypass surgery. All patients' heart rate, pulse oxymetry (SpO₂), electrocardiogram (ECG), invasive arterial blood pressure, bispectral index (BIS) and cerebral regional oxygen saturation (rSO₂) parameters were monitored. After anesthesia induction patients were randomized into two groups in according to the infusion technique employed; Group 1: 40 patients who had fentanyl and midazolam infusion with TCI technique, Group 2: 40 patients who had fentanyl and midazolam infusion with traditional infusion technique. According to BIS and haemodynamic parameters, fentanyl and midazolam infusion rates or concentration at effect site were adjusted.

Results: The demographic variables are similar in two groups (Table 1). There is no statistically significant difference in haemodynamic and outcome parameters between two groups. Consumption of fentanyl in Group 1 was found to be statistically significantly lower than in Group 2. Furthermore, despite of lower consumption of fentanyl, BIS values were statistically significantly lower in Group 1 than in Group 2.

Conclusion: In bypass surgery, blood drug concentration was affected by many factors such as hemodilution, hypothermia and nonpulsatile flow of cardiopulmonary bypass machine and according to these factors blood drug varies with time. It is important to keep blood concentration of anaesthetic drugs between desired levels to maintain adequate anaesthesia. Hence we think that in open heart surgery, TCI provides significant advantages in the maintenance of adequate anaesthesia depth, awareness and improvement of outcome parameters.

Key words: target-controlled infusion, intravenous anaesthesia, coronary artery bypass surgery

GİRİŞ

Geleneksel İV infüzyon ile genel anestezi pratiği, her ilaç için 2 kompartman modeline göre yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda elde edilen veriler ışığında, ilacın belirlenen yükleme ve infüzyon dozlarının verilmesini takiben, hastanın hemodinamik parametrelerine göre doz titrasyonunun manuel olarak yapıldığı uygulamalardır ⁽¹⁾. Bu teknik ile ilaç titrasyonu yapılırken plazma ilaç konsantrasyonu gözetilmeksizin anestezistin klinik tecrübelerine göre infüzyon hızı ve bolus dozları ayarlanmaktadır.

Geleneksel İV infüzyon tekniği ile ilaç uygulamalarında ilaçların plazma konsantrasyonlarını ölçmek dışında, anestezi uygulaması için objektif ve pratik bir anestezi düzeyi ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle genel anestezi altındaki hastalarda % 0,5 oranında farkındalıkla karşılaşılmaktadır ⁽²⁾.

HKİ sistemleri, hastaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık parametrelerini, doku perfüzyonu ve ilaç eliminasyon hızı ile birlikte göz önüne alan, farmakolojik modellemede üç kompartman modeli olarak belirtilen sistemlerdir ^(3,4). Bu sistemde, hedeflenen sedasyon veya analjezi seviyesine ulaşmak için gereken optimal ilaç yükleme ve infüzyon hızları otomatik olarak hesaplanmaktadır ^(3,4). HKİ tekniği klinisyene, 3 kompartman modeline göre ilaçların farmakokinetik özellikleri dikkate alınarak, istenilen hedef plazma ilaç konsantrasyonuna daha güvenle ulaşma olanağı sağlar, çünkü ilaçların farmakodinamik etkinliği, total ilaç dozu ya da infüzyon hızından çok, plazma ilaç konsantrasyonu ile daha iyi korelasyon göstermektedir ⁽¹⁾. Üç kompartman modelli HKİ tekniğinin, özellikle ilaç farmakokinetiğini etkileyen hemodilüsyon, hipotermi ve nonpulsatil akımın kullanıldığı baypas cerrahisi uygulamalarında kullanılmasının, anestezi derinliği ve dolayısıyla sonuç parametreleri açısından yararlı olacağı düşünülebilir.

Biz bu çalışmada, elektif KABG planlanan hastalarda fentanil ve midazolamın HKİ yöntemi ile uygulamasını, geleneksel İV infüzyon şeklinde uygulanmasıyla karşılaştırarak, HKİ yönteminin hemodinamik stabilite, anestezi derinliği ve ilaç tüketimi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi: Etik kurulu onayı (ATADEK 2013-503) ve aydınlatılmış hasta onamları alınan elektif KABG olacak 80 hasta çalışmaya alındı. Diabetes mellitus (DM), karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği olan hastalar ile hipertansiyon dışında bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar sıra ile 2 gruba ayrılarak randomize edildi; Grup 1: HKİ tekniğinin uygulandığı 40 hasta tarafından oluşturuldu, Grup 2: geleneksel İV infüzyonun uygulandığı 40 hasta tarafından oluşturuldu.

Çalışma Protokolü: Tüm hastalara standart hemodinamik monitörizasyonu ve kan gazı analizlerine ilaveten BİS ve rSO₂ monitörizasyonu yapıldı. Anestezi induksiyonunda tüm hastalara fentanil 25-30 µg kg⁻¹, midazolam 80 µg kg⁻¹, veküronyum bromür 0.15 mg kg⁻¹ uygulandı. Anestezi idamesinde ilaçlar hastanın ait olduğu gruba göre HKİ yöntemi ya da geleneksel İV infüzyon ile uygulandı. Grup 1'de, Veryark Infusion Pump System cihazına hastaların cinsiyet, yaş, boy ve ağırlık değerleri girildikten sonra fentanil infüzyonu için Shafer modeli kullanılarak ⁽⁵⁾ 4 ng dL⁻¹ plazma düzeyi, midazolam için Greenblatt modeli ⁽⁶⁾ kullanarak 40 ng dL⁻¹ plazma düzeyleri hedef alınarak infüzyonlar başlandı. Grup 2'de hastalara, 800 µg kg⁻¹sa⁻¹ hızında fentanil, 80 µg kg⁻¹sa⁻¹ hızında midazolam geleneksel İV infüzyon ile uygulandı. Ayrıca her 2 gruptaki hastalara nöromüsküler blok devamlılığı için 80 µg kg⁻¹sa⁻¹ hızında veküronyum bromür infüzyonu uygulandı. Hastaların hemodinamik parametreleri, kan gazı değerleri, BİS ve rSO₂ değerleri takip edildi. Hastaların yeterli anestezi derinliğini sağlamak amacıyla BİS değerleri 40-60 arasında tutuldu. Serebral perfüzyonun yeterliliği için rSO₂ değerleri başlangıç değerinden % 20'den fazla düşüşe izin verilmeyecek şekilde ayarlandı. EKD sırasında hastaların özofagus ısısı 36°C, pompa akımı 2.2-2.5 L m⁻² dk⁻¹, Hct değeri > % 20, OAB 50-80 mmHg aralığında tutulacak şekilde takip edildi. rSO₂ değerinde % 20'den fazla düşüş olduğunda sırasıyla OAB, inspire edilen oksijen fraksiyonu (fio₂) ve kan transfüzyonu müdahalelerinde bulunuldu. Ayrıca tüm ameliyat süresince kullanılan fentanil ve midazolam miktarları, entübasyon süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri kaydedildi (Tablo 1). Her iki grup hatada BIS değeri > 60 olduğunda hastanın kalp

hızı ve OAB değerleri dikkate alınarak bolus midazolam ve/veya fentanil uygulaması yapılarak BIS değeri < 60 olması sağlandı ve uygulanan bolus dozlar toplam doz miktarları içinde hesaplandı.

İstatistik

Verilerin karşılaştırılmasında un-paired t testi kullanıldı. Ortalamalar arasındaki farklılık $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş, cinsiyet (kadın/erkek oranı), boy ve ağırlık parametreleri 2 grupta benzerdi ($p > 0.05$). Hastaların kaydedilen hemodinamik, kan gazı ve rSO_2 değerlerinde de 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Toplam anestezi süresi de her 2 grupta anlamlı fark göstermemiştir, Grup 1'de 204 ± 37 , Grup 2'de 212 ± 41 dk olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). Tüketilen toplam fentanil miktarı Grup 1'de $0.10 \pm 0.14 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ iken, Grup 2'de $0.17 \pm 0.03 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki toplam tüketilen fentanil miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). HKİ grubunda tüketilen toplam fentanil miktarı geleneksel İV infüzyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Tüketilen midazolam miktarı ise Grup 1'de $1.031 \pm 0.21 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$, Grup 2'de ise $1.051 \pm 0.59 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$ olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki toplam tüketilen midazolam miktarındaki bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.047$).

Açık kalp cerrahisi sırasında en ağırlı dönemlerden olan sternotomi esnasında kaydedilen BIS değerleri Grup 1'de % 48 ± 0.9 , Grup 2'de % 55 ± 1.3 olarak kaydedilmiş ve Grup 1'deki değerler istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.01$).

Hastaların entübe kalma, yoğun bakımda kalma ve hastanede kalma süreleri sırasıyla Grup 1'de 6.7 ± 0.6 saat, Grup 2'de 7.3 ± 0.7 saat, Grup 1'de 21 ± 1 saat, Grup 2'de $22 \pm 1,5$ saat, Grup 1'de 6.9 ± 0.3 gün, Grup 2'de 8.1 ± 0.7 gün olarak bulunmuştur ve bu değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Her iki gruptaki hastaların demografik verileri, intraoperatif ve postoperatif takip parametreleri.

	TCI	Kontrol	P
Yaş (yıl)	63±10	64±11	AD
Cinsiyet (K/E)	2/38	2/21	AD
Ağırlık (kg)	78±12	78±13	AD
Anestezi süresi (dk.)	204±37	212±41	AD
Fentanil tüketimi ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$)	0.10±0.14	0.17±0.03	<0.05
Midazolam tüketimi ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$)	1.031±0.21	1.051±0.39	0.047
BIS (%) (sternotomi dönemi)	48±0.9	55±1.3	<0.01
Entübasyon süresi (saat)	6.7±0.6	7.3±0.7	AD
Yoğun bakım kalış süresi (saat)	21±1	22±1,5	AD
Hastanede kalış (gün)	6.9±0.3	8.1±0.7	AD

TARTIŞMA

İntravenöz anesteziklerin ve opioid analjeziklerin sürekli infüzyon şeklinde uygulanmasının amacı, ilacın plazma konsantrasyonunu, istenen zaman aralığında, beklenen etki oluşacak şekilde ayarlamaktır. Farmakokinetik modeller bir ilacın bolus doz veya belirli bir süre infüzyonundan sonraki plazma konsantrasyonunu öngören matematiksel modellerdir⁽⁷⁾. Bir grup hasta veya gönüllüden alınan kan örneklerinde ölçülen plazma düzeylerinin istatistiksel hesabı ve yazılımıyla gerçekleştirilir⁽⁸⁾. Farmakokinetik metabolizma, proteinlere bağlanma, dokuya dağılım ve etki alanına ulaşma gibi süreçleri içerir. Uygulanan doz ile plazma veya etki alanındaki konsantrasyon ilişkisini gösterir. İlaçların tek doz uygulanması ile infüzyon şeklinde uygulanmasının kinetikleri farklıdır ve bundan dolayı zaman-konsantrasyon ilişkisi vardır. İlaçların bolus doz kinetiği tek kompartmanlı model ile açıklanırken, tekrarlanan uygulamalar ve infüzyon kinetiği 2'li veya 3'ü kompartman modeliyle açıklanmaktadır⁽⁷⁾. Üç kompartmanlı farmakokinetik model, enjekte edilen ilacın gittiği santral kompartman (plazma), damardan zengin yani hızlı dağılımın olduğu kompartman ve damardan fakir, yani yavaş dağılımın olduğu kompartman ile temsil edilmektedir. Santral kompartmana karışan bir ilaç diğer 2 kompartman arasında girer çıkar. Bu kompartmanlar arasında denge oluştuğunda, ilaç bir kompartmandan diğerine, kompartmanlar arası dağılım sabitlerine bağlı olarak hareket eder. Plazma ve etki bölgesi arasındaki dengenin oluşması, elektroensefalografi (EEG) ya da BIS kullanılarak belirlenebilir⁽⁹⁾. Kararlı durumu sürdürmek için verilen idame ilaç infüzyonu, kompartmanlardan temizlenen (klirens) ilacı karşılar.

HKİ ve geleneksel İV infüzyon yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda HKİ yönteminin ilaç tüketimi ve maliyet açısından daha avantajlı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, daha fazla ilaç tüketimine ve maliyete yol açtığını ya da her iki grup arasında anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Kardiyak cerrahi geçirecek 24 hastaya midazolam ve fentanilin manuel infüzyon tekniği ve HKİ tekniği ile uygulanmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada uygulanan midazolam miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada ilaç plazma konsantrasyonları manuel infüzyon tekniğinde istatistiksel anlamlı olarak daha fazla değişkenlik göstermiştir⁽¹⁾. Castro ve ark.⁽¹⁰⁾ karotis endarterektomisi cerrahisi planlanan 46 hastada yaptıkları çalışmada, remifentanil infüzyonu için İV infüzyon tekniği ile HKİ tekniğini karşılaştırmıştır, HKİ grubunda anestezi indüksiyonu sırasında hastalarda daha az hipotansiyon geliştiğini, derlenme süresince ise hastalarda daha az taşikardi ve hipertansiyon atakları olduğunu ve derlenme süresince hastalara daha az β bloker ilaç uygulandığını belirtmişlerdir. Ayrıca HKİ tekniği ile uygulanan hastalarda daha az remifentanil tüketimi olduğunu bildirmişlerdir. Lehmann ve ark.⁽¹¹⁾ defibrilatör implantasyonu uygulanan 40 olguda BİS kontrollü olarak her 2 yöntemi karşılaştırmışlar ve remifentanil tüketimi, hemodinami ve ekstübasyon zamanını benzer, propofol tüketimi ve maliyeti ise HKİ tekniğinde daha yüksek bulmuşlardır. Ancak, geleneksel İV infüzyon tekniğinin kullanıldığı grupta ilk defibrilasyon uygulaması sırasında farkındalık işaretleri gözlemlenmiş, HKİ tekniği ile anestezinin daha hızlı yerleştiği ve farkındalık olasılığının azaldığını belirtmişlerdir. Anestezi altında farkındalık ve sonrasında anımsamanın eşlik etmesi sıklıkla post travmatik stres sendromu gelişimine, bu da hastanın klinik, çalışma, sosyal ve duygusal olarak ciddi sorunlar yaşamasına yol açmaktadır⁽²⁾. Farkındalığa yol açan nedenler sıklıkla yetersiz dozda anestezik ilaç uygulanması (% 70), bazı hastaların anestezik ajanlara dirençli olması (% 22,5), anestezi uygulamasında kullanılan ekipmanların yetersizliği (% 2,5) olarak sıralanmaktadır⁽¹²⁾. Anestezi altındaki farkındalığın en önemli nedeninin yetersiz dozda anestezik ilaç uygulamasının olması, anestezik ilaçların yükleme dozlarının ve infüzyon hızlarının ayarlanmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Anestezi sırasındaki farkındalık açısından da bakıldığında HKİ tekniğinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir. Çalışmamızda

olgu sayımız farkındalık oranını değerlendirmek açısından yeterli olmadığından, hastalarımızın farkındalık oranını bu çalışmada belirleyemedik.

Dal ve ark.⁽²⁾ kolonoskopi yapılan hastalarda BİS monitörizasyonu altında propofol infüzyonu ile sedasyon uygulanan hastalarda HKİ tekniği ile aralıklı bolus uygulamasını karşılaştırmışlardır. Propofolün HKİ tekniği ile uygulanmasının aralıklı bolus uygulamasına göre ilaç tüketimi ve derlenme süresinde belirgin üstünlük sağlamadığı, ancak sedasyon düzeyinin daha dengeli sürdüğü ve bundan dolayı kolonoskopi ve dolayısıyla sedasyon süresini kısalttığını ve hemodinamik yanıtı daha iyi önlediğini belirtmişlerdir⁽¹³⁾.

Çalışmamızda yeterli anestezi derinliğini sağlamak amacıyla BİS değerini 40-60 değerleri arasında tutmak kaydıyla, elektif KABG cerrahisi yapılan hastalarımıza fentanil ve midazolam infüzyonlarını HKİ ve geleneksel İV infüzyon teknikleri ile uyguladık. İki teknik arasındaki hemodinamik değişiklikler, anestezi derinliği, entübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süreleri arasındaki klinik olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Ancak, sternotomi sırasında geleneksel İV infüzyon grubundaki hastaların % 45'inde (18 hasta) BİS değerinde anlamlı yükselme (BİS >60) gözlenirken, HKİ grubunda anestezi derinliğinin daha dengeli seyrettiği ve hekim müdahalesinin hiç olmadığı gözlemlendi. Kardiyopulmoner baypas sırasında ise geleneksel infüzyon grubundaki hastaların (Grup 2) % 20'sinde (8 hasta) BİS değerinde yükselme gözlenirken, HKİ grubundaki hastaların % 5'inde (2 hasta) BİS değerinde anlamlı değişiklik olmuştur. BİS değeri HKİ grubunda daha düşük seyretmesine rağmen, entübasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri HKİ grubunda daha kısa olarak kaydedilmiştir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüketilen midazolam ve fentanil miktarı ise HKİ grubunda klinik ve istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. Bir hasta için düşünüldüğünde maliyet açısından çok önemli gözükmese de, yıllık olgu sayıları ve birçok merkez göz önüne alındığında HKİ tekniği kullanımının, geleneksel İV infüzyon tekniğine kıyasla büyük ilaç tüketimi ve maliyet farklılıklarına yol açtığı açıktır. Total intravenöz anestezi (TİVA) tekniği günümüzde çok sık kullanılmasına rağmen, HKİ tekniği ve 3 kompartman modeli uygulamalarının kullanımı yaygın değildir. Hemodinamik ve anestezi derinli-

ğinde sağladığı stabilite ve ilaç tüketimindeki azalma göz önüne alındığında HKİ tekniğinin, geleneksel İV infüzyonla ilaç uygulamasına kıyasla oldukça üstün olduğu görülmektedir. Özellikle ilaç farmakokinetiğini etkileyen hemodilüsyon, hipotermi ve nonpulsatil akımın kullanıldığı, doku perfüzyonu ve asid-baz dengesi değişikliklerinin olduğu açık kalp cerrahisi uygulamalarında kan ilaç konsantrasyonu bu faktörlere bağlı olarak değişebileceğinden, üç kompartman modelli HKİ uygulamasının anestezi derinliği ve dolayısıyla sonuç parametreleri açısından anlamlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Theil DR, Stanley TE, White WD, Goodman DK, Glass PSA, Bai SA, Jacobs JR, et al. Midazolam and fentanyl continuous infusion anesthesia for cardiac surgery: A comparison of Computer-Assisted Versus Manuel Infusion Systems. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993;7(3):300-306. [http://dx.doi.org/10.1016/1053-0770\(93\)90009-A](http://dx.doi.org/10.1016/1053-0770(93)90009-A)
2. Dal H, İzdeş S, Kesimci E, Kanbak O. Kolonoskopi-de sedasyon için propofolün aralıklı bolus veya hedef kontrollü infüzyon yöntemiyle uygulanmasının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011;39(3):134-142. <http://dx.doi.org/10.5222/JTAICS.2011.134>
3. Frölich MA, Dennis DM, Shuster JA, Melker RJ. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. *Br J Anaesth* 2005;94:434-437. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei081> PMID:15681587
4. Akcaboy ZN, Akcaboy EY, Albayrak D, Altinoren B, Dikmen B, Gogus N. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:736-734. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01047.x> PMID:16987370
5. Shafer SL. *Anesthesiology*. 1990;73(6):1091-1102. <http://dx.doi.org/10.1097/0000542-199012000-00005> PMID:2248388
6. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Edited by Kenneth L. Davis, Dennis Charney, Joseph T. Coyle, and Charles Nemeroff. American College of Neuropsychopharmacology 2002.
7. Coskun ve ark. Hedef kontrollü infüzyon ve TİVA. *Anestezi Dergisi* 2012;20(1):1-12.
8. Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol in volunteers and surgical patients. *Postgraduate Medical Journal* 1985;61(suppl3):53. PMID:3877294
9. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of bispectral index for titrating propofol effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998;53:4-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1998.00279.x> PMID:9505735
10. Castro VD, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesth and Analg* 2003;96:33-38. PMID:12505919
11. Lehmann A, Boldt J, Thaler E, Piper S, Weisse U. Bispectral index in patients with target-controlled or manually-controlled infusion of propofol. *Anesth Analg* 2002;95:639-644. PMID:12198052
12. Aceto P, Perilli V, Lai C, Sacco T, Ancona P, Gasperin E, Sollazzi L. Uptade on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;17:1730-1737. PMID:23852895
13. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandm R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20-26. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00260.x> PMID:14674969