

DERLEME / REVIEW

# HEDEF KONTROLLÜ İNFÜZYON CİHAZI İLE TOTAL İNTRAVENÖZ ANESTEZİ: PROPOFOL VE REMİFENTANİLİN UYUMLU BERABERLİĞİ

## TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA WITH TARGET CONTROLLED INFUSION: THE PLEASANT JOURNEY OF PROPOFOL AND REMIFENTANIL

**Demet COŞKUN, Didem AKÇALI, Hülya ÇELEBİ**

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara**

Gazi University Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Ankara, Turkey

### ÖZET

Anesteziye yaygın olarak kullanılan total intravenöz anestezi yöntemi, teknolojinin yıllar içinde gelişmesinden payını almış ve ilaçların farmakokinetik yazılımlarını içeren cihazlarla hastaya özel veriler hesaplanarak uygulanan "Hedef Kontrollü İnfüzyon" sistemi şeklinde geliştirilmiştir. Bu derlemede, uzun bir geçmişi olan, ancak ülkemizde son yıllarda kullanılmaya başlanan hedef kontrollü infüzyon uygulamaları konusunda kaynaklar eşliğinde detaylı bilgi sunulmuştur.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Hedef Kontrollü İnfüzyon; İntravenöz Anestezi; Propofol; Remifentanil

### SUMMARY

Total intravenous anesthesia is a common technique for general anesthesia which has progressed by the help of technologic innovations to "Target Controlled Infusion" performed by infusion systems which include pharmacokinetic drug behavior software. In this review, detailed information in the view of literature about target controlled infusion which is old but available lately in our country is presented.

**KEY WORDS:** Target Controlled Infusion; Intravenous Anesthesia; Propofol; Remifentanil

### GİRİŞ

Total intravenöz anestezi (TİVA) günümüzde inhalasyon anestezisine alternatif olarak kabul görmüş, yaygın uygulanan bir yöntemdir. Bilinç kaybı ve analjezi genel anestezinin iki önemli komponenti olup, volatil veya intravenöz (iv) anestezipler ile opioidlerin birlikteliği ile sağlanabilmektedir. Modern anestezi cihazlarında anestezi derinliği soluk sonu volatil anestezi ve/veya minimal anestezi konsantrasyon (MAK) izlenerek kontrol edilebilirken, yakın zamana kadar ilaçların plazma düzeyini ölçmek dışında, TİVA için objektif ve pratik bir ölçüm yöntemi yoktu. Bu nedenle plazma düzeylerine göre oluşturulmuş infüzyon şemaları uzun yıllar kullanıldı. Günümüzde vaporizatörler ile karşılaştırılabilen gelişmiş infüzyon pompalarının kullanıma girmesi, TİVA uygulamasına yeni ufuklar açtı. Bu gelişmelerden biri "Target Controlled Infusion-TCI" (Hedef Kontrollü İnfüzyon-HKİ) yöntemi ve cihazlarıdır (1-3). Kapalı döngü TCI ile ilgili araştırmalar ise sürmektedir (4,5).

Bu derlemede TCI (HKİ) cihazını ve uygulamasını tanıtırken, bu teknolojiyi kullanarak edindiğimiz bilgi ve tecrübeleri de meslektaşlarımızla paylaşmayı amaçladık.

### Tarihçe

Venlere enjekte edilen ilaçların tüm vücuda taşınabileceği görüşü ve ondan sonraki gelişmeler iv anestezinin gelişimini sağlamıştır. Hipodermik iğne ve enjektörün bulunması (1853), morfin (1657) ve kloralhidratın (1870'ler) iv analjezik ve hipnotik olarak uygulanması iv anestezide ilk adımlardır. Anestezi indüksiyonunun iv ajanlarla sağlanması, etkisi çok hızlı başlayan tiyobarbitürat grubu ilaçların gelişimiyle olmuştur. Tiyopental (1930'lar) bu alanda halen yerini korumaktadır (6). Sürekli intravenöz anestezi ilk kez Pico (7) tarafından damla yöntemiyle tiyopental kullanılarak yapılmıştır. Kay ve Rolly'nin (8) propofolü keşfetmesi, intravenöz anestezi için gelişim döneminin başlangıcıdır. Propofol,

anestezi indüksiyonu ve idamesi için iv kullanılabilen tek hipnotik ajan olarak önemli bir yere sahiptir. Anestezinin analjezik komponenti ise fentanil (1970), sufentanil (1970'ler), alfentanil (1980'ler) kullanımıyla sağlanmaya başlanmış ve remifentanil (1990'lar) ile zirveye ulaşmıştır (9).

İnfüzyon pompalarının gelişimi de TİVA uygulamalarının daha kalifiye hale gelmesinde rol oynamıştır. Bir grup araştırmacı 1980'lerde (10,11) ve 1990'dan sonra intravenöz anestetiklerin kompleks infüzyon şemalarını uygulayabilen bilgisayar kontrollü infüzyon pompalarını geliştirdiler (12-14). Diprifusor (Astra Zeneca, UK) propofol için tasarlanmış ilk prototip TCI cihazıdır. Bu cihaza benzer farklı firmalar tarafından geliştirilmiş Graseby 3500 (SIMS Graseby Limited, UK), Vial Medical Master TCI (Fresenius Vial, France), ALARIS IVAC TİVA TCI (Alaris Medical Systems, UK), Aneo TİVAS (Aneo Medical AB, Sweden) ve Terumo TE-371, TE-372 (Terumo Europe NV, Belgium) gibi cihazlar vardır (1). Kliniğimizde kullanılan model ise daha gelişmiş bir TCI cihazı (Orchestra® Base Primea, Fresenius Kabi, France) olup, daha fazla ilacın bir arada verilmesini sağlayan yazılımları içermekte, ayrıca *manuel* olarak da kullanılabilir.

### İlaç infüzyonunda Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler

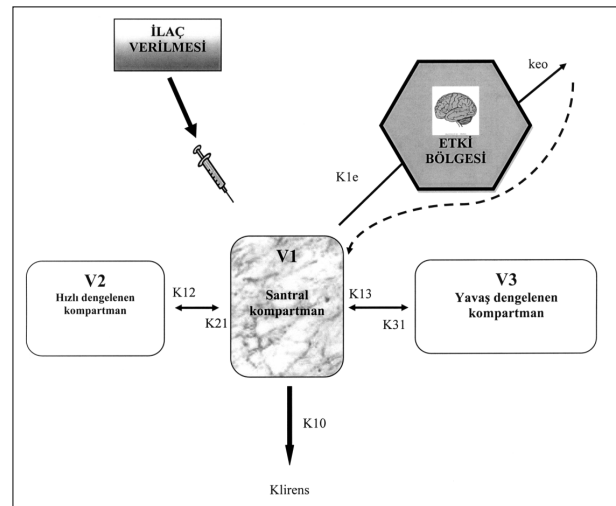
Intravenöz anestetiklerin ve opioid analjeziklerin sürekli infüzyon şeklinde uygulanmasının amacı, ilacın plazma konsantrasyonunu, istenen zaman aralığında, beklenen etki oluşturacak şekilde ayarlamaktır. Farmakokinetik modeller kullanılarak bu hedefe ulaşılabilir. Bu modeller bir ilacın bolus doz veya belirli zaman diliminde infüzyonundan sonra plazma konsantrasyonunu öngören matematiksel modellerdir. Bir grup hasta veya gönüllüden alınan kan örneklerinde ölçülen plazma düzeylerinin istatistiksel hesabı ve yazılımla gerçekleştirilir (11).

### Farmakokinetik

Farmakokinetik vücudun ilacı nasıl etkilediğini, farmakodinamik ise ilacın vücuda ne yaptığını ifade eder. Farmakokinetik metabolizma, proteinlere bağlanma, dokuya dağılım ve etki alanına ulaşma gibi süreçleri içerir; doz ile plazma veya etki alanındaki konsantrasyon ilişkisini temsil eder. Sürekli infüzyon yöntemleri için ilaçların farmakokinetiğinin anlaşılması çok önemlidir. Bir ilacın tek doz veya sürekli infüzyon şeklinde verilmesinden sonraki kinetiği farklıdır. Birçok hipnotik ve opioid analjezik zaman-konsantrasyon ilişkisine sahiptir. Bu nedenle bolus doz kinetiği tek kompartımanlı modelle açıklanırken, tekrarlanan uygulamalar veya infüzyon

farmakokinetiği ikili ve üçlü kompartman modelleriyle açıklanmaktadır. Farmakokinetik modeller, tedavi hedeflerine ulaşmak amacıyla ilaçların en uygun veriliş şeklini sağlamak için kullanılabilir. Üç kompartmanlı modelde; santral kompartman olan  $V_c$  veya  $V_1$  enjekte edilen ilacın gittiği bölümü (plazma),  $V_2$  damardan zengin-hızlı dağılım volümü olan kompartmanı,  $V_3$  ise damardan fakir-yavaş dağılım volümü olan kompartmanı temsil etmektedir. Özet olarak;  $V_1$ ,  $V_2$  ve  $V_3$  kararlı durumda (*steady state*  $Vd_{s3}$ ) dolaşan volümü temsil eder. Santral kompartmana karışan bir ilaç, bu kompartmanla diğer iki kompartman arasında girer ve çıkar. İlaç bolus enjeksiyon yapıldıktan sonra, hızlı-dağılım fazı, yavaş dağılım fazı ve eliminasyon fazı olmak üzere üç fazda düşüş gösteren bir eğri çizer. İlaçlar hızlı ve yavaş dağılım volümlerinden plazmaya geri dönerek metabolize ve elimine olur. Kararlı durumu sürdürmek için belirli zaman diliminde verilen idame ilaç infüzyonu, kompartmanlardan temizlenen (*clirens*) ilacı karşılar. İstenen etki bölgesi konsantrasyonunu korumak, temizlenen ilacı yerine koymakla mümkündür (15).

Kompartmanlar arasındaki bu ilişki bazı kısaltmalar ile temsil edilmektedir; bolus dozdan sonra geçen zaman (t), verilen ilaç Dt, bolus dozdan sonra plazma ilaç konsantrasyonu Ct ile temsil edilir. A, B ve C kat sayıları,  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  ise üst kuvvetleri temsil eder. Her kompartmanda ilaç girişi ve çıkışıyla ilgili en az iki mikro hız sabitesi vardır ( $k_{12}$ - $k_{21}$  ve  $k_{13}$ - $k_{31}$ ). Etki bölgesi " $C_e$  veya  $V_e$ ", etki bölgesinden plazmaya serbestleştirilen ilaç " $k_{e0}$ " ile temsil edilirken, " $T_{1/2} k_{e0}$ " plazma düzeyi sabit tutulduğunda etki bölgesi ile plazmanın dengelendiği konsantrasyonu, " $k_{10}$ " ise atılım hızı sabitesini gösterir (2). Şekil 1'de üç kompartman modeli gösterilmiştir.



Şekil 1. Üç kompartmanlı model (2. kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

### Farmakodinamik

İlaçlar için plazma bir taşıma yoludur, vücutta ilaçlar beklenen etkilerini etki bölgesinde (biyofaz) gösterirler. Hedef kontrollü infüzyon yönteminde etki bölgesi *effect site* ( $C_e$ ) olarak temsil edilmektedir. Anestezikler için hedef organ beyindir. Biyofazdaki ilaç konsantrasyonu ölçülemez, fakat ilaç etkisi ölçülebilir. İlacın etki bölgesinden çevreye taşınması (ilaç atılım hızı) için hız sabiti ise  $k_{e0}$  olarak gösterilir. Oluşturulmuş modeller sayesinde etki bölgesine giriş ve çıkışta gönderilmesi gereken ilaç hızını belirlemek mümkündür. Tepe etki zamanının bilinmesi ilaç titrasyonunu kolaylaştırır. Maksimum etkinin görülmesi için ilaç verildikten sonra belirli süre geçmesi gerekir. Hipnotik ajanlar için bu süre ne kadar kısaysa, etki o kadar çabuk başlar (16-18). Plazma ve biyofaz arasındaki denge zamanı intravenöz anestezikler için elektroensefalografi (EEG) kullanılarak belirlenebilir (19). Bispektral indeks (BIS) de bu amaçla kullanılmıştır (20).

Etki bölgesi konsantrasyonu, gözlenen ilaç etkisini oluşturan kararlı durum plazma ilaç konsantrasyonunun hesabıyla bulunabilir. Bu intravenöz ilaçlar için MAK gibi bir ifade olup,  $C_{50}$  ile temsil edilir; olası doruk ilaç etkisinin %50'sidir. Her bireyin kendi  $C_{50}$  değeri mevcuttur. Bu nedenle anestezistler her hastanın verilen uyarıya yanıtına göre intravenöz ajanları titre etmelidir ve ilaçlar için hesaplanmış kararlı durum konsantrasyonlarının sadece bir rehber olduğu unutulmamalıdır. Diğer tarafta ilaçlar birlikte kullanıldığında (hipnotik ve opioid gibi) ilaç etkinleşimi nedeniyle, bir ilacın ikinci ilaca yanıt olarak  $C_{50}$  değerinin yer değiştirmesi beklenir. Sürekli intravenöz anestezi ve/veya analjezi ile sedasyon uygulamalarında; başlangıçta hazırlanmış doz şemalarının kullanılması, daha sonra ise hastanın klinik durumuna göre titrasyon yapılması önerilir (21).

### Anesteziden derlenme

Derlenme, ilaç sonlandırıldıktan sonra ilacın konsantrasyonunun azalma hızına bağlıdır. İntravenöz anestezikler infüzyon şeklinde uzun süre verildiğinde, bu hız basit yarılanma ömründen farklıdır ve 'zaman duyarlı yarılanma ömrü-*context sensitive half life*' olarak ifade edilir. Otomatik infüzyon cihazları, infüzyon kesildiğindeki plazma ilaç dozuna dayanarak, plazma veya etki bölgesi konsantrasyonunun azalması için geçecek zaman tahmininde oldukça duyarlıdır. Bu süre cihazın ekranında görülebilmektedir. Ayrıca girişimin bitme süresi yaklaştığında hedef konsantrasyon azaltılarak infüzyonu durdurma zamanı kademeli olarak sağlanabilir. İlacın konsantrasyonunun azalması farmakokinetik bir özelliktir. Unutulmamalıdır ki, ilacın farmakodinamiği ve bir-

likte kullanıldığı ilaçlar ile etkileşimi de derlenmede rol oynar (22,23). Vuyk ve ark. (24), tüm sentetik opioidlerin propofol birlikte kullanıldıklarındaki etkileşimlerini, yeterli anestezi ve derlenme açısından belirlemişlerdir. Fentanil, alfentanil ve sufentanilin derlenmeyi uzatmaları beklenir. Remifentanilde ise infüzyon sonlandırıldığında etki çok hızla kalkar (25).

### Total İntravenöz Anestezi (TİVA)

İnfüze edilen intravenöz anesteziklerle oluşturulan anestezi yöntemi TİVA olarak adlandırılmıştır. Bu yöntemde anestezinin iki önemli komponentinden hipnoz genellikle propofol, analjezi ise infüzyona uygun bir opioid analjeziğin verilmesiyle sağlanır (26). Total intravenöz anestezi uygulamalarında ilaçlar; standart infüzyon pompalarıyla  $ml\ sa^{-1}$ ,  $\mu g\ kg^{-1}\ dk^{-1}$  ve benzeri infüzyon hızı ayarlarıyla verilebilirken, TCI cihazlarıyla seçilen hedef plazma veya beyin konsantrasyonları ( $\mu g\ ml^{-1}$ ,  $ng\ ml^{-1}$ ), daha önce sisteme girilen kişiye özel verilere göre otomatik olarak hesaplanan infüzyon hızıyla da verilebilmektedir (27). TCI cihazları, bir ilacın olması gereken kan konsantrasyonunu hesaplanmış farmakokinetik modellere göre bolus ve infüzyon şeklinde verebilen pompalarıdır (28).

### Manuel İnfüzyon

Yaklaşık 30 yıldır ülkemizde de kullanılmakta olan intravenöz anestezi günlük pratiğin önemli bir parçasıdır. Bu amaçla ajanların yükleme ve idame dozlarını gösteren, klinik gözlemler ve ilaçların plazma konsantrasyonları değerlendirilerek belirlenen manuel infüzyon şemaları oluşturulmuştur (29,30). Bu şemalar üç kompartmanlı modelde çeşitli intravenöz ajanların kararlı durumu sürdürebilmek için bolus veya hızlı infüzyon olarak verilen yükleme dozunu, basamaklı düşürülen infüzyon dozunu ve minimal infüzyon dozunu önermektedir. Roberts ve ark (30)'nın bolus  $1\ mg\ kg^{-1}$  propofolü takiben 10 dakika  $10\ mg\ kg^{-1}\ sa^{-1}$  yüksek infüzyon, 2. 10 dakika  $8\ mg\ kg^{-1}\ sa^{-1}$  ve sonra  $6\ mg\ kg^{-1}\ sa^{-1}$  idame infüzyon olarak uyguladıkları rejim anestezistler tarafından sıklıkla tercih edilmiştir. Yazarlar 2 dakika içinde ortalama kan propofol konsantrasyonunun  $3,67\ \mu g\ ml^{-1}$  olduğunu ve bu düzeyin 80-90 dakikalık cerrahi süresince stabil sürdürülebildiğini göstermişlerdir. Kliniğimizde de TİVA uygulamalarına bu şemalar kullanılarak başlanmış ve birçok çalışma yapılmıştır (31-35). Manuel infüzyon şemaları genel anesteziye alternatif olarak yaygın kullanılan standart bir uygulama olmuş, anestezistler bu konuda yeterli pratik kazanmıştır. Artık daha gelişmiş cihazları kullanma zamanı gelmiştir.

Avrupada 1990'lı yıllardan beri kullanılmakta olan TCI cihazlarının kullanımı henüz ülkemizde yaygınlaşmamıştır. Bu cihazlar manuel TIVA uygulanan infüzyon cihazlarından daha komplikedir. Aşağıda bu cihazların özellikleri ve kullanımları hakkında gereken bilgiler verilecektir.

### Hedef Kontrollü İnfüzyon Sistemi Nedir?

Hedef kontrollü infüzyon sistemi, belirlenen hedef konsantrasyona ulaşana kadar ilacı infüze eder, daha sonra bu düzeyi koruyacak şekilde infüzyon hızını ayarlar. Bunlar aslında bilgisayar kontrollü infüzyon pompalarıdır. Terminolojide *Target controled Infusion-TCI* olarak adlandırılmıştır (1-3). Derlememizde Türkçe anlam ve kısaltma belirtildiyse de (HKİ), yazımızda uluslararası kabul gören "TCI" kısaltmasının kullanılmasını tercih ettik.

*Diprifusor*, propofol içeren spesifik bir enjektöre uyumlu işlemci ve üç kompartmanlı farmakokinetik yazılımı bulunan TCI cihazıdır. Enjektör cihaza yerleştirildikten sonra, propofolün konsantrasyonu (%1 veya 2) onaylanmalıdır. Kontrol ünitesindeki ekrana anestezi hastası yaşı ve kilosunu girmesi, daha sonra arzu edilen hedef kan konsantrasyonunu ( $C_p$ ) seçerek başla komutunu vermesi yeterlidir. Bundan sonrasını cihaz sürdürür; önce bolus plazma konsantrasyonunu oluşturacak ilacı sistemden gönderir, daha sonra bu konsantrasyonu koruyacak ilaç infüzyonunu uygun hızda idame ettirir. İnfüzyonun seyri ekranda grafik olarak izlenebilir. Anestezi bolus dozu ve infüzyon hızını direkt olarak kontrol etmez, ancak anestezinin derinliğini izleyerek, seçilen  $C_p$  değerinin hastanın ihtiyacı için yeterliliğini kontrol eder. Eğer seçilen  $C_p$  düzeyi azaltılırsa, sistem ilaç vermeyi bir süre keser, hesapladığı yeni düzeye ulaşınca hedeflenen yeni konsantrasyondan infüzyonu sürdürür. Aksi olarak  $C_p$  düzeyi yükseltirse, istenen hedefe hızla ulaşarak bu düzeyi sürdürür (27). Bu cihazda yetişkin sağlıklı bir hasta için hedef plazma propofol konsantrasyonu  $4-8 \mu\text{g ml}^{-1}$  olarak önerilmiştir. İndüksiyonda premedikasyon yapılmış hastalarda  $4 \mu\text{g ml}^{-1}$ , yapılmamışlarda  $6 \mu\text{g ml}^{-1}$  olarak verildiğinde, indüksiyon süresi 60-120 sn içindedir. Ellibeş yaş üstü ve ASA 3 ve 4 hastalar için daha küçük hedef konsantrasyonlar seçilmelidir. Uyanma konsantrasyonu genellikle  $1-2 \mu\text{g ml}^{-1}$  olup, birlikte kullanılan analjeziklerden etkilenebilir. Bilinçli sedasyon için  $0,5-2,5 \mu\text{g ml}^{-1}$  konsantrasyon yeterlidir (2).

Yeni cihazlar propofol dışında remifentanil ve diğer opioidler için farmakokinetik modellerin yazılımlarını içermektedir. Cihazın kontrol ünitesi yazılım ve işlemciler içerir. Bu ünite üstüne yerleştirilen infüzyon pompalarını (birden fazla olabilir) ekrana girilen bilgilere göre yönetir. Ekrana hasta özellikleri (kilo, boy, yaş ve cins) girildikten sonra, ilaç enjektörlerinin yerleştirildiği infüzyon

pompası numaraları seçilir. Konsantrasyon, volüm ve enjektör özellikleri belirtilir; daha sonra kullanılacak farmakokinetik model girilir ve seçilen plazma ( $C_p$ ) veya etki bölgesi ( $C_e$ ) konsantrasyonu girilir. Son olarak başla komutu verildiğinde infüzyon önce hedef konsantrasyona ulaşana kadar hızlı, daha sonra kararlı durumu sürdürecektir konsantrasyonda cihazın kontrol ünitesi tarafından yönetilir. Bu cihazlarla infüze edilen hipnotik ve/veya analjeziklerin hedef etki bölgesi konsantrasyonu sedasyon dozlarında girildiğinde, bu cihazlarla diğer yöntemlerden daha dengeli sedasyon sürdürülmesi de önemli bir avantajdır (2,3). TCI cihazlarındaki hedef konsantrasyon kavramı klinik olarak faydalıdır, ancak farmakolojik araştırmalar için kullanımı sınırlıdır. Farklı hasta popülasyonlarında ilaçlara verilen tepki karşılaştırdığında, hedef konsantrasyon kavramı, ilaç konsantrasyonlarının direkt ölçümünün yerine geçemez (36). Bu cihazların geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (5).

Kliniğimizde 2005 yılından beri kullanılan TCI cihazı (Orchestra® Base Primea, Fresenius Kabi, France) üzerindeki ekran kayıtları ve kullanım basamakları aşağıda gösterilmiştir (Resim 1-5).

Kullanmakta olduğumuz TCI cihazı propofol ile remifentanil ve sufentanil için hedef plazma ve etki bölgesi konsantrasyonunda ilaç gönderebilen yazılımlara sahiptir. Diğer opioidler için de manuel infüzyon modeli (ekranda *view* seçildiğinde infüzyon özellikleri ve giden doz gözlemlenebilir) uygulanabilmektedir.

Cihazın önemli bir özelliği de propofol için farklı iki farmakokinetik yazılıma sahip olmasıdır; bunlardan biri



Resim 1. Cihazın genel görünümü

**NOM DU SERVICE**

New patient ? YES NO

NAME

FIRST NAME

PATIENT CODE

BED NUMBER

78 kg

----- m

S: ----- m<sup>2</sup> BMI: -----

CREATION 30/01/2003 14h33

30 / 01 / 2003 14 h 34

EXIT OK

Click to enter patient weight

Patient

Resim 2. Anestezistin cihaza girmesi gereken parametreler

**PROTOCOL CHOICE**

PROP/REMI	PROPOFOL	10.0 mg/ml
	REMIFENTANIL	20.0 µg/ml
PROP/SUFENTA	PROPOFOL	10.0 mg/ml
	SUFENTANIL	1.00 µg/ml
PROPOFOL	PROPOFOL	10.0 mg/ml

NONE

Resim 3. Protokol seçimi yapılması

80 kg 46

1.75 m

**SELECT MODULE**

**PROPOFOL**

Dilution: 10.0 mg/ml

Model: Marsh

Mode: TCI Plasma

Max Flow Rate: 1200 ml/h

Induction time: FLASH

drug 1

**SELECT MODULE**

**REMIFENTANIL**

Dilution: 20.0 µg/ml

Model: Minto

Mode: TCI View

drug 2

Resim 4. İlaç, model ve mod seçimi yapılması

**İnfüzyon modları**

a: 0.24 µg/kg/min, 56.9 ml/h

b: 3.7 ng/ml

c: 3.0 ng/ml

Resim 5. İnfüzyon modları

- a. TCI View: Kullanıcı akış hızını ayarlar
- b. TCI Plasma: Kullanıcı plazmanın hedef konsantrasyonunu ayarlar
- c. TCI Effect: Kullanıcı etki alanındaki (effect side) hedef konsantrasyonu ayarlar

*Marsh* (37) diğeri *Schnider* (38) modelidir. *Marsh* modeli, daha önce Gepts'in (39) tanımladığı model ile uyumludur. Bu iki farmakokinetik model arasındaki en önemli fark santral kompartmanın hacmi olup; 70 kg'lık hastada  $V_c$ , *Marsh* modelinde 15,9 l, *Schnider* modelin-

de ise 4,27 l olarak hesaplanır. *Schnider* ve *Marsh* modellerinde aynı hedef konsantrasyon seçildiğinde, *Schnider* modelinde  $C_e$ , *Marsh* modelinde  $C_p$  kullanılsa bile, ilkinde toplam kullanılan propofol dozu daha düşüktür. İnfüzyon hızlarındaki en büyük fark ilk birkaç dakika içinde oluşur, daha sonra fark azalır. *Marsh* modelinde indüksiyon hızlıdır; diğerde ise yavaş bolus doz verir gibi klinikte alışıık olduğumuz şekilde seyredir. Bu fark farmakokinetik model oluşturulurken etki bölgesi olarak *Marsh*'ın plazmayı, *Schnider*'ın beyini hedef alması nedeniyledir. *Marsh* modeliyle hedef  $C_p$  artırılarak daha hızlı indüksiyon sağlanabilir, fakat bu durumda yaşlılarda daha fazla yan etki beklenir. İnfüzyon modellerinde hedef olarak  $C_e$  seçildiğinde yaşlı ve düşükün hastalarda daha yavaş, genç ve huzursuz hastalarda daha hızlı olacak şekilde indüksiyon hızı daha iyi kontrol edilebilir. *Schnider* modelinin seçilmesi daha avantajlı görünmektedir; bu modelde kullanılan parametreler yaşı esas aldığından yaşlılar için daha uygundur. Fakat her şeyden önemlisi, anestezistin aşına olduğu modeli seçmesi ve ona göre uygulama yapmasıdır (2,3).

Kliniğimizde yapılan çalışmalarda propofol için *Schnider* modeli, remifentanil için *Minto* modeli ve her iki ilaç için de  $C_e$  modu tercih edilmiştir (40-42). Septorinoplasti operasyonları sırasında BIS ile anestezi derinliği izlenen hastalarda yapılan çalışmada; propofol ile ( $3 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) birlikte manuel infüzyonla remifentanil ( $1 \mu\text{g kg}^{-1}$  bolus,  $0,15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$  infüzyon) veya fentanil ( $3 \mu\text{g kg}^{-1}$  bolus,  $0,03 \mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$  infüzyon) kullanılmış, anesteziden çıkış remifentanil ile daha üstün bulunurken, fentanil ile klinik olarak kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur. Fentanilin birikici etkisi nedeniyle zamana bağımlı yarılanma ömrü uzun olsa da, uygun vakalarda zaman-doza ilişkisi iyi ayarlanarak güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir (40). Diğeri bir çalışmada, kulak-burun-boğaz operasyonları sırasında yine BIS ile anestezi derinliği izlenen hastalarda remifentanil ( $3 \text{ ng ml}^{-1}$ ) ile propofol ( $4 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) veya desfluran kullanılmış; her iki anestezi tipinde de hızlı indüksiyon, intraoperatif hemodinamik stabilite ve hızlı anesteziden çıkış izlenmiştir. Ancak desfluran ile remifentanil grubunda saptanan daha düşük kan basıncı, kanamayı azalttığı için bu tip operasyonlarda avantaj olarak belirtilmiştir (41). Oosit toplama işleminde uygulanan sedasyonda ise propofol ( $1,5 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) ile birlikte kullanılan remifentanil için farklı konsantrasyonlar seçilmiş; erken derlenme açısından remifentanilin  $1,5\text{-}2 \text{ ng ml}^{-1}$  konsantrasyonu,  $2,5 \text{ ng ml}^{-1}$  göre daha üstün bulunmuştur (42).

Geçmişte manuel TİVA uygulamalarında önerilen doz şemalarını kullandığımız gibi, TCI uygularken de daha önce yapılan çalışmalarda önerilen  $C_p$  veya  $C_e$  kon-

santrasyonlarını deneyerek işe başlamak uygun olabilir. Seçilen bu hedef konsantrasyon, klinik etkileri gözleyerek aşağı veya yukarı basamaklı olarak değiştirilebilir; böylece zaman içinde doz seçiminde kendi şemanızı belirleyebilirsiniz. Belli kalıplar sıklıkla doğru yol gösterse de yanıtların hastadan hastaya veya bir cerrahi uyarıdan diğerine değişebileceği unutulmamalıdır.

### Hedef Kontrollü İnfüzyonda Kullanılan İntravenöz Anestezik ve Analjezik Ajanlar

Tekrarlanan bolus teknikleriyle karşılaştırıldığında iv anesteziklerin infüzyon şeklinde verilmesi plazmada ve etki bölgesinde daha dengeli ilaç konsantrasyonu sağlar. Böylece aşırı yüksek veya düşük konsantrasyonlara bağlı oluşabilecek yan etkiler veya eksik tedavi gibi sonuçlardan kaçınılarak, ilacın terapötik aralıkta kalması (kararlı durum) sağlanır. Sürekli infüzyon için uygun iv anestezik ajanlardan beklenen özellikler suda çözünür, az yan etkili, uygun fiyatlı olması yanında, etkisinin hızlı başlaması, hızlı bitmesi, ilacın birikmemesi, metabolitlerinin aktif olmaması ve yan etkilerinin az olmasıdır (6). Bu özellikleri bir arada bulandıran devamlı infüzyona en uygun ajanlar propofol ve remifentanildir. Henüz propofolün yerini alabilen hipnotik bir ilaç üretilememiştir; fakat remifentanil dışında fentanil, sufentanil ve alfentanil gibi opioidler de analjezik olarak kullanılabilir (24, 43). Son zamanlarda küçük dozlarda ketamin kullanımına da ilgi artmıştır (44).

Propofol ve remifentanil TCI sisteminin başrol oyuncularındır. Bu iki ajanın farmakolojik özellikleri ve klinik kullanımları hakkında kısaca bilgi verildikten sonra, uygulamalarla ilgili diğer ajanların kullanımını da içeren bilgiler aşağıda sunulacaktır.

#### Propofol TCI

Anestezi induksiyonu ve idamesinde kullanılan iv hipnotik bir ajandır. Propofolün %1 ve %2'lik preparatları bulunmaktadır. Önerilen induksiyon dozu 2-2,5 mg kg<sup>-1</sup> olup ileri yaş ve klinik duruma bağlı olarak doz azaltılmalıdır. Bir fenol türevi olan ve 2,6-diisopropylphenol olarak formüle edilen bu ajan suda çözülmez. Bu nedenle ilk preparatı Cremophor EL içinde hazırlanmıştır. Ancak, anaflaktoid reaksiyon oluşturması nedeniyle, daha sonra yağ emulsiyonları taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Günümüzde %10 soya fasulyesi yağı, %2,25 gliserol, %1,2 yumurta fosfolipidi içeren uzun zincirli trigliserid solusyonu, %10 intralipid veya %50 oranında uzun zincirli ve orta zincirli trigliserid bileşimi (LCT/MCT), %10 medialipid içeren preparatları vardır. Medialipidin plazma trigliserid fraksiyonunu yükseltmediği gösterilmiştir. Mikrobik üremeyi önlemek için %0,005 oranında

disodyum asetat eklenmiştir; metabisülfid kullanılan yeni bir formu da vardır (4, 45-47). Roy (48) derlemesinde güzel bir benzetmeyle ("İyi, Kötü ve Çirkin" filminden esinlenerek) propofol için hızlı etki başlangıcı ve hızlı derlenme, bulantı/kusma yapmama özelliklerini "iyi", doz sınırlarının çok değişken (yaşla negatif korelasyon) oluşu nedeniyle hipotansif etkisini "kötü", mikrobik üremeye uygun oluşunu da "çirkin" olarak yorumlamıştır. Daha sonraki yıllarda uzun süre, yüksek doz verilimine bağlı organ yetmezliğiyle karakterize "propofol infüzyon sendromu" (49-51) duyurularına rağmen iyi özelliği hep galip gelmiştir. Diğer taraftan gerek üretimde yapılan değişiklikler, gerekse yıllar içinde kazanılan tecrübe ve bilgi birikimi, arzu edilmeyen etkilerinin de azalmasını sağlayarak, propofolün güvenilir bir intravenöz hipnotik olarak yerini korumasını sağlamıştır. Ancak yine de enjeksiyonu sırasında ağrı duyulması, mikrop üremesine elverişli ortam oluşturması, uygun dozda verilmediğinde özellikle sorumlu hastalarda hemodinamik depresyon oluşturması, infüzyon sendromu ve nadiren eksitasyon oluşturması nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır (5).

Propofol mükemmel derlenme özelliği olan kısa-etkili bir intravenöz ajandır. Propofol karaciğerde suda çözülen bileşiklere hızla ayrılarak metabolize olur, aktif metabolitleri yoktur. Bunun yanında ikili ve üçlü kompartman modellerine uygun farmakokinetiğe sahiptir. Böylece ilacın bolus dozda verilmesinden veya farklı sürelerdeki infüzyonundan sonraki kan konsantrasyonu tahmin edilebilir (2,3).

Çeşitli yayınlarda anestezi induksiyonunda bilinç kaybı (LOC) oluştuğunda beklenen Cp 1,9-7,7 µg ml<sup>-1</sup> aralığında bildirilmiştir (52-54). Premedikasyon uygulanması, model seçimi gibi çeşitli faktörler bu geniş aralığı açıklamaktadır. Bu nedenle seçilen ilacın farmakokinetiğini etkileyecek tüm faktörler irdelenerek hedef konsantrasyon ayarlanmalıdır. Premedikasyon edilmiş yetişkin genç hastalarda, propofol tek başına Cp 5-6 µg ml<sup>-1</sup> olarak verildiğinde yeterli bilinç kaybı sağlamaktadır. Premedikasyon edilenlerde veya propofole ek olarak opioid veya azot prtoksit (N<sub>2</sub>O) kullanımında ise Cp 4-5 µg ml<sup>-1</sup> olarak bildirilmiştir (55, 56).

Propofol *Schnider* modeliyle tek başına uygulandığında, bilinç kaybı için etki bölgesi konsantrasyonu (C<sub>e</sub>) 2,9 µg ml<sup>-1</sup>; C<sub>e</sub> 2 ng ml<sup>-1</sup> ve 4 ng ml<sup>-1</sup> remifentanil dozlarıyla beraber kullanıldığında, sırasıyla Ce 1,8 µg ml<sup>-1</sup> ve 1,7 µg ml<sup>-1</sup> bulunmuştur. Aynı çalışmada idame propofol ve remifentanil Ce değerleri benzer verilirken, propofol tek başına kullanıldığında 4,1 µg ml<sup>-1</sup> olarak bildirilmiştir (57). Cerrahi uyarıya yanıtsızlık oluşturan C<sub>p50</sub> değeri propofol tek başına kullanıldığında 6-7 µg ml<sup>-1</sup> ve %67 N<sub>2</sub>O ile beraber verilirse 4-5 µg ml<sup>-1</sup> olarak bildirilmiştir (58, 59).

Sağlıklı gönüllülerde kardiyorespiratuar parametrelerin değerlendirildiği bir çalışmada, propofol ve remifentanil sırasıyla Cp 1 µg ml<sup>-1</sup> ve 1 ng ml<sup>-1</sup> olarak düşük dozlarda verildiğinde de birlikte sinerjik etki oluşturdıkları gösterilmiştir (60). Kardiyak cerrahi yapılacak yaşlı hastalarda, *Marsh* modeliyle propofolün düşük dozda (Cp 1,5 µg ml<sup>-1</sup>) verilmesi önerilmektedir (61).

Propofol için bilincin geri dönüşü veya uyanma konsantrasyonu 1,3-2,2 µg ml<sup>-1</sup> (62) ve ekstübasyon konsantrasyonu 0,26-1 µg ml<sup>-1</sup> olarak bildirilmektedir (63-65). Bir çok çalışmanın sonuçları yorumlandığında induksiyon ve trakeal entübasyon için hedef konsantrasyonun 5-6 µg ml<sup>-1</sup> olduğu sonucuna varılmıştır (66-71). Propofolün intraoperatif dönemde Cp 3,5-6 µg ml<sup>-1</sup> (52, 53, 72, 73), uyanma döneminde Cp 1-2,3 µg ml<sup>-1</sup> (24, 56, 74) değerleri arasında olduğu söylenebilir.

TCI ve manuel infüzyon yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda, TCI uygulamasında propofol tüketiminin daha az olduğunu bildirenlerin yanı sıra (75) tüketimin daha fazla olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır (56,68, 76-78). Sistematik bir derlemede, TCI yönteminde, manuel infüzyon yöntemine göre anestezi sırasında daha az doz ayarı gerekse de, propofol tüketiminin daha fazla olduğu ve anestezi kalitesi ile yan etkiler açısından aralarında belirgin bir fark olmadığı ileri sürülerek, pratikte manuel infüzyon yöntemine göre TCI yönteminin üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir (78). Ancak hasta yararına olan durumlarda küçük maliyet farkının önemli olmayacağını düşündürülen çalışmalar da vardır. Lehman ve ark. (77), defibrilatör implantasyonu uygulanan vakalarda her iki yöntemi BIS kontrollü olarak karşılaştırdıklarında; remifentanil tüketimi, hemodinami ve ekstübasyon zamanını benzer, propofol tüketimi ve maliyet ise TCI grubunda fazla bulmuşlar. Ancak manuel grupta ilk defibrilasyon sırasında farkındalık işaretleri görüldüğü bildirerek, cerrahi girişimin başladığı dönemde TCI yönteminde anestezi-nin daha hızlı yerleştiği ve bu nedenle farkındalık ihtimalinin hasta lehine azaldığı belirtilmiştir. Russell ve ark (76) da, TCI ile yapılan propofol induksiyonunun daha hızlı başladığına ve daha erken laringeal maske (LMA) yerleştirilebildiğine dikkat çekmişlerdir.

Servin ve arkadaşları (79), obezlerde (vücut kitle endeksi > 30) manuel infüzyonla uygulanan propofol anestesizinde ağırlık düzeltilmesi formülünü başarılı olarak kullanmışlardır. Obez hastalarda, BIS rehberliğinde propofol (Cp 6 µg ml<sup>-1</sup>) ile remifentanil (Ce 2 ng ml<sup>-1</sup>) uygulanarak TCI sisteminin performansının Servin formülü yerine, total vücut ağırlığı kullanıldığında iyileştirilebildiği gösterilmiştir (80).

*Marsh* modeli ideal vücut ağırlığındaki hastalar için hazırlanmıştır. Anestezi induksiyon dozları ideal vücut

ağırlığına göre uygulanır. Sabit infüzyonda, plazma propofol konsantrasyonu total vücut ağırlığına bağlıdır. Vücut ağırlığı arttıkça aşırı derin anestezi ve kardiyovasküler sistem yan etkileri ortaya çıkabilir. Bu nedenle obez hastalarda propofol için *Marsh* modeli önerilmemekte, ancak EEG kontrolüyle titrasyon yapılırsa kullanılabilceği belirtilmektedir (81).

Absolom ve Kenny (82), TCI uygulamalarını daha ileri taşıyarak, daha önce *Auditory Evoked Potential* kullanılarak denemesi yapılan kapalı döngü anestezi sistemini (83), hedef kan propofol konsantrasyonunu otomatik olarak BIS kontrolüyle sağlayan bir sistem şeklinde geliştirmişlerdir.

Otomatik kapalı döngü kontrol sistemi, anestezi kontrolüne benzer rol oynar. İlaç infüzyonunu ihtiyaç arttığında hızlandırırken, azaldığında yavaşlatabilir. Standart BIS rehberliğinde yapılan çalışmalarda ise değişen uyarı şiddetini ön görme ve hızla gerekli dozu verebilme yeteneği yoktur. Bu yöntemde de anestezi uzmanlarının sıkı gözlemi gerekir. Kapalı döngü sistemleri daha kaliteli ilaç verilmesini sağlarlar; sistemi kontrol eden hastanın BIS değeridir. Hedef değer başlangıçta kullanıcı tarafından seçilir; daha sonra cihaz tarafından ilaç etkisi kontrol edilir ve hedef değere yakın olarak sürdürülür (2).

Kapalı döngü kontrollü sistem, seçilen propofol Cp değerini her 50 saniyede 0,5 µg ml<sup>-1</sup> basamaklı olarak artırır, bunu hedef BIS değerine ulaşana kadar sürdürür, daha sonra otomatik olarak durur. Bundan sonraki kontrolünü hedef BIS değerini kullanarak yapar. Kapalı döngü BIS kontrollü propofol infüzyonu uygulanan gruptaki derlenme kalitesinin, manuel kontrollü gruba göre daha mükemmel olduğu bildirilmiştir (84). Ancak kapalı döngü sisteminin, standart manuel kontrollü sisteme göre anestezi uygulamasında klinik yönden bir avantaj sağlamadığını ileri sürenler de vardır (85).

TCI sistemi ve BIS kontrollü propofol ve remifentanil anestesizi uygulanan bir çalışmada; ilaç kan düzeylerinde bireysel ve kişiler arası geniş farklılıklar olduğu, çoğunda TCI sistemine göre propofol seviyelerinin daha düşük, remifentanilin ise daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Böylece, iki ilaç arasında etkileşim olabileceği ve BIS'in gerçek ilaç düzeyinin göstergesi olamayacağı ileri sürülmüştür (73).

Propofolün sedatif/hipnotik etkilerinde, sık kullanılan opioidlerin rolünün araştırıldığı bir çalışmada; Ce modunda fentanyl (1,5 ng ml<sup>-1</sup>), alfentanil (100 ng ml<sup>-1</sup>), remifentanil (6 ng ml<sup>-1</sup>) ve sufentanil (0,2 ng ml<sup>-1</sup>) propofol verilmeden 10 dk önce uygulandıktan sonra, propofol Cp 1,2 ve 4 µg ml<sup>-1</sup> dozlarında basamaklı olarak infüze edilmiş, sonuç olarak tüm opioidlerin bilinç kaybını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (43).

TCI sistemi ile sedasyon uygulamaları son derece güvenlidir. Souron ve ark (86), 1 mg hidrokizin ile premedike edildikten sonra interskalen blok uygulanan omuz cerrahisi olgularına, oturur pozisyon vermişler ve daha sonra TCI ile 1 µg ml<sup>-1</sup> başlangıç hedef konsantrasyonundaki propofolü, hastanın verdiği klinik yanıtı göre 0,2 µg ml<sup>-1</sup> dozunda değişiklikler yaparak uygulamışlar, sedasyon için optimal plazma hedef konsantrasyonunu 0,8-0,9 µg ml<sup>-1</sup> olarak bulmuşlardır. Struys ve ark (84), Ce propofol infüzyonu ile sağlanan sedasyonun titre edilmesinde BIS kullanımının stabil anestezi derinliği sağlamak açısından yararlı olduğunu bildirmişler, ancak propofol dozunu azaltmadığına dikkat çekmişlerdir.

### Opioid Analjezikler ve TCI

Remifentanil, etki başlangıcı, etkisi süresi, kan/etki konsantrasyon dengesi ve yarı ömrü çok kısa olan seçici µ-opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlarla metabolize olması, remifentanile öncelikle tercih edilme özelliğini vermektedir (87). Analjezik etkinlik açısından potansi fentanile benzer, ancak alfentanilden 40-70 kez, sufentanilden ise 30 kez daha potentdir (88-90). Etkisi 1 dk içinde başlar ve infüzyon kesildikten 3-10 dk sonra sonlanır. Ayrıca zamana duyarlı yarılanma ömrü verildiği süreden bağımsız olduğundan, uzun infüzyonlardan sonra bile etkisi hızla kaybolur. Güçlü analjezik etkisi nedeniyle intravenöz veya volatil anestezi ile kombine edildiğinde hipnotik ihtiyacını azaltır. Analjezik etkinin hızla çekilmesi nedeniyle postoperatif ağrı kontrolünün erken planlanmasının gerektiği bildirilmiştir (91). Önerilen dozlar, 0,5-1 µg kg<sup>-1</sup> yükleme dozunu takiben, 0,12-0,5 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> sürekli infüzyon şeklindedir. Yan etkileri hipotansiyon, bradikardi ve postoperatif bulantı/kusmadır. Yaşlı ve düşük hastalarda bolus ve infüzyon dozları yarıya indirilerek kullanılmalıdır (2). TCI uygulamalarında propofol ile remifentanil birlikte kullanıldığında, farmakokinetik etkileşim nedeniyle remifentanil çok yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu etki, remifentanilin dağılım volümü ve başlangıç klirensinin azalması nedeniyle gelişir ve derlenme süresini değiştirmez (92, 93). Remifentanil endotelden nitrik oksit ve prostosiklin serbestleştirerek sistemik vasküler resistansı azalttığından, kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonucu bradikardi ve hipotansiyon gibi klinik sorunların çıkabileceği göz ardı edilmemelidir (87). Rejyonel anestezinin kontraendike olduğu durumlarda, doğumda hasta kontrollü analjezide idealdir. Yenidoğan remifentanili metabolize edebildiğinden uzayan solunum depresyonu riski yoktur (94).

Etki başlangıcı ve sonlanması hızlı, potent, birikici etkisi olmayan, infüzyona uygun opioid analjeziklerden

önce alfentanil ve sufentanil, daha sonra remifentanil TIVA uygulamalarında propofolün başlıca partneri olmuştur. TCI'da propofol için kullanılan *Marsh* ve *Schnider* modelleri dışında; alfentanil, sufentanil ve remifentanil için sırasıyla *Scott*, *Gepts* ve *Minto* farmakokinetik modeller oluşturulmuştur (95-99).

Remifentanilin TCI ile uygulamalarında, manuel infüzyonla karşılaştırıldığında hemodinamik parametreler daha stabil kalmaktadır (100). Propofol ile birlikte kullanılan remifentanilin Ce 4-4,5 ng ml<sup>-1</sup> dozları yeterli analjezi düzeyi ve hemodinamik stabiliteyi sağlarken; Ce 1,5-6 ng ml<sup>-1</sup> dozları indüksiyon ve trakeal entübasyon için yeterli olmaktadır (73, 101-104).

Obez hastalarda opioid dozları ayarlanırken genellikle ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır (105). Sufentanil TCI obez hastalarda kullanılırken, normal kilolu hastalar için kullanılan farmakokinetik parametrelerle alınan sonuçlara benzer sonuçlar alınmıştır. Gepts modelindeki farmakokinetik parametreler vücut kitle indeksi 40'a kadar olan hastalarda doğru kabul edilmektedir (106).

Transvajinal ultrason eşliğinde oosit toplama ağırlı bir yardımcı üreme tekniğidir. Pek çok genel ve rejyonel anestezi yöntemi bu işlem sırasında kullanılmıştır. Anestezist olmayanlar tarafından oosit toplama işleminde, propofol TCI (*Marsh* modeli) veya aralıklı olarak verilen midazolam ve alfentanil ile sedasyon yapılmış, %91 olguda iyi sonuç alınsa da güvenliğinin artırılması önerilmiştir (107). Kliniğimizde yapılan oosit toplama işleminde ise remifentanil Ce 1,5 ve 2 ng ml<sup>-1</sup> dozlarının sedasyon için uygun olduğu bulunmuştur (42).

### Pediyatrik Hastalarda TCI Kullanımı

Propofol ve kısa etkili opioidlerle hızlı etki başlangıcı, hızlı derlenme yanında postoperatif bulantı kusma ve deliryum görülme sıklığı da azaldığından TIVA çocuklarda gittikçe tercih edilen bir yöntem olmaktadır. Malign hipertermi şüphesi olanlarda, nöromusküler hastalıklı çocuklarda ve skolyoz operasyonlarında da iyi bir seçenektir. Çocuklarda TCI kullanımına da ilgi duyulmaya başlanmıştır. Oluşturulan farmakokinetik programlama uygulanabilse de, çocuklarda anestezi derinliğinin monitorizasyonu gibi ölçme yöntemleri yetersiz kaldığından farmakodinamik değerlendirme yeterince başarılı olamamaktadır. Özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda TCI cihazı henüz tatmin edici bir şekilde uygulanamaz (108, 109).

Marsh ve ark (37), Gepts ve ark'nın (39) yöntemini geliştirerek çocuklarda yaptıkları ilk uygulamalarda propofol kan düzeylerini beklenenin altında bulmuşlardır. Bunun üzerine vücut ağırlığını esas alıp, santral kompartman volümünü arttırarak modeli yeniden düzenle-



mişlerdir. *Marsh* modeli eski olduğundan çocuklarda diğer modellere göre tahmin gücü azdır. Etki bölgesi konsantrasyonu olarak plazma seçildiğinden %18,5 daha düşük gösterir. *Kataria* modeli (110) ise, 3-11 yaş grubu çocuklarda propofol için üç kompartmanlı farmakokinetik model olarak oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Çocuklarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, 16 yaşın altındaki çocuklar için de özel olarak *Paedfusor* modelinin geliştirilmesini sağlamıştır (111). Dengelenme zamanları açısından karşılaştırıldığında yarılanma zamanı *Kataria* modelinde 1,7 dk, *Paedfusor* modelinde 1,8 dk ve *Marsh* modelinde 1,93 dk olarak belirtilmiştir. *Marsh* modelinde uyanma hızlı olsa da diğer modellerle kıyaslandığında anestezi sırasında uyanık kalma riski olduğu ileri sürülmüştür (112). Kliniğimizde kullanılan TCI cihazı (*Orchestra*<sup>®</sup> Base Primea, Fresenius Kabi, France) yetişkinler için hazırlanmış olsa da, 30 kg üstündeki çocuklar için de kullanımı uygundur.

Çocuklarda bir çok tanısız ve girişimsel işlemin ameliyathane dışında yapılması bu ortamlarda sedasyon ve/veya analjezi uygulanmasını da gerektirmektedir. TİVA iyi bir seçim olsa da solunum depresyonu oluşturmayacak etkin doz uygulaması oldukça zordur. Oksimetre ve kapnograf ile solunumsal monitorizasyon yapılarak, BIS kontrolü ile de sedasyon düzeyi gösterilerek daha güvenilir titrasyon yapılması sağlanabilir (108). Ancak BIS'in 1 yaşın üstündeki çocuklarda anestetik ilaç etkisini ölçmek için kullanılabildiğini unutmamak gerekir (113). Bu tür çalışmalardan alınan veriler çocuklar için etki bölgesi konsantrasyonlarının oluşturulmasına yardımcı olmuştur.

Çocuklarda TCI cihazıyla Ce modunda uygulanan propofol dozları; sedasyon için 2-3 µg l<sup>-1</sup>, anestezi için 4-6 µg l<sup>-1</sup> (114), uyanıklık için 1,8 µg l<sup>-1</sup> olarak bildirilmiştir (115). Anestezi idamesi için propofol hedef konsantrasyonunu 6-8 µg l<sup>-1</sup> arasında önerenler de vardır. Bu değer erişkin için önerilen dozun (3-5 µg l<sup>-1</sup>) yaklaşık olarak iki katıdır (116).

Propofol için pediatrik farmakokinetik parametreler kullanılırken, remifentanil için genellikle erişkin farmakokinetik parametreleri kullanılmaktadır (98). Eşdeğer kan düzeylerine ulaşmak için küçük çocuklarda büyük çocuklara göre daha yüksek remifentanil infüzyon hızları gereklidir (109).

Premedike edilmemiş çocuklarda, LMA yerleştirilbilmesi için gerekli hedef konsantrasyon 7,86-10,86 µg l<sup>-1</sup> olarak bildirilmiştir. Göz açma için ulaşılması gereken hedef konsantrasyon ise premedike edilmemiş çocuklarda 1,03 µg l<sup>-1</sup>, premedike edilmişlerde 0,76 µg l<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur (117).

TCI uygulanan 2-12 yaş arası çocuklarda LMA yer-

leştirilirken 7,5 ng ml<sup>-1</sup> hedef konsantrasyonda kullanılan remifentanilin, propofol gereksinimini yarı yarıya azalttığı gösterilirken (118), düşük hedef konsantrasyonda (2,5 ng ml<sup>-1</sup>) remifentanilin, propofol gereksiniminde değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (119).

Auricchio ve Baldinelli (120), çocuklarda BIS ve AEP kullanarak propofol için *Kataria* ve *Paedfusor* ile k<sub>e0</sub> değerini ölçtüklerinde, BIS monitörü ile tepe etkiye ulaşma zamanını daha hızlı bulmuşlardır. Çocuklarda ilk kez BIS kontrollü kapalı döngü TCI sistemi, akciğer transplantasyonu bekleyen 9 yaşındaki bir çocuğa acil akciğer volüm azaltılması operasyonunda propofol ve remifentanil ile uygulanarak; anestezi induksiyonu ve idamesinde hemodinamik stabilite korunarak yeterli anestezi derinliği sağlanabilmiştir (121).

### **Diğer Uygulamalar**

Standart dışında hasta grubu olarak yoğun bakımlarda da TCI kullanımına ilgi giderek artmaktadır. Sağlıklı gönüllülerle, yoğun bakım hastaları arasında farmakokinetik veriler açısından önemli farklar vardır. Yoğun bakım hastalarında dağılım hacmi artmış, proteine bağlanma ve atılım azalmıştır. Bunlara bağlı olarak yoğun bakımda TCI kullanılmasında özel farmakokinetik modellere gereksinim vardır. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda TCI ile ketamin ve sufentanil uygulanmış, serebral hemodinamik olumsuz bir etkiyle karşılaşmamıştır (122).

Ketamin, N-methyl-d-aspartate (NMDA) antagonisti olması nedeniyle ilgi artmıştır. Subanestezik dozlarda (<1mg kg<sup>-1</sup> bolus ve 1,2 mg kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup> infüzyon) kullanıldığında analjezik etkisi yanında, hiperanaljezi ve alodini gibi ağrı duyularını baskılayabildiği, opioid gereksinimini azalttığı ve tolerans gelişmesini önlediği bilinmektedir (123). TCI cihazında ketaminin kullanımı için geliştirilen modeller arasında en çok tercih edilen Domino modelidir (124). Fakat Absalom ve ark (44), TCI cihazıyla düşük doz ketamin verilmesini Domino ve Hiyazi (125) modelleriyle uygun bulmazken, Clements 250 modelinin tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Farklı görüşlerin olması, ketamin için tam oturmuş infüzyon modelinin henüz oluşmadığını göstermektedir.

Küçük cerrahi operasyonlarda, propofol induksiyonda Cp 8 µg ml<sup>-1</sup> dozunda kullanıldığında erken LMA uygulamasının yapılabileceği, ancak sonrasında hipotansiyon takibinin dikkatle yapılması gerektiği bildirilmiştir (126). Gray ve ark (127), ise propofol ile birlikte ketamin TCI uygulayarak LMA yerleştirdikten sonra propofol infüzyonunu basamaklı olarak düşürüp, işlem sonunda iki ilacı birlikte durdurmuşlar; sonuç olarak ketaminin klinik performansının yeterli olduğunu ve sempatik stimülasyon etkisinden yararlanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bu derlemede verilen literatürlere bakıldığında, yöntemin çok yeni olmadığı anlaşılacaktır. Cihazın ve yöntemin geliştirilmesine ve kullanılmasına katkıları olan öncüler tarafından Avrupa İntravenöz Anestezi Derneği (EuroSIVA) kurulmuştur (www.eurosiva.eu). Bu dernek, bilimsel toplantılar düzenlemekte ve intravenöz anestezinin daha yaygın kullanımını sağlamaya çalışmaktadır. Ülkemizde TİVA çok yaygın uygulanan bir yöntem olmasına karşın, TCI cihazlarının ve uygulamalarının fazla yaygın olmadığını düşünüyoruz. Oysa yöntem klinik araştırmalara olanak sağlayarak yeni ufuklar açabilecek özelliklere sahiptir. Ayrıca, TCI cihazı ile simülasyon yapmak da mümkündür. Bu derlemenin yönetime gönül verecek anesteziistlere yol gösterici olabileceğini ve TCI uygulamalarına ilginin ülkemizde de artacağını umuyoruz.

#### Yazışma Adresi (Correspondence):

**Dr. Demet COŞKUN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD 06500 Beşevler, Ankara

**E-posta (e-mail):** dcoskun@gazi.edu.tr

#### KAYNAKLAR

1. Target controlled infusion (TCI) in anaesthetic practice. Sweden, Astra Zeneca Neuroscience, 2004;1-64.
2. Absolom AR, Struys MRF. An overview of TCI & TIVA. Gent, Academia Press, 2<sup>nd</sup> ed. 2007; 1-108.
3. Cazalaá JB, Levron JC, Servin F. Anesthetic agents using in TCI. Sauveur, Fresenius Kabi, 2<sup>nd</sup> ed, 2009; 1-105.
4. Sneddy JR. Recent advances in intravenous anaesthesia, Br J Anaesth 2004; 93:725-36.
5. Sneddy JR, Rigby-Jones AE. New drugs and technologies, intravenous anaesthesia is on the move (again). Br J Anaesth. 2010; 105:246-54.
6. Miller DR. Intravenous infusion anaesthesia and delivery devices. Can J Anaesth 1994; 41:639-52.
7. Pico LJ. An appliance to facilitate the administration of intravenous anaesthesia by continuous drip. Anesthesiology 1944; 5: 411-2.
8. Kay B, Rolly G. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. Acta Anaesthesiol Belg 1977; 28:303-16.
9. Minto CF. The History and evolution of intravenous anaesthesia. In: TIVA-TCI Book of Abstracts., Geneva, Switzerland, Kenes International 2007; 2.
10. Schwilden H. A general method for calculation the dosage scheme in linear pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 1981; 20:379.
11. Schüttler J, Stoessel H, Schwilden H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol (Diprivan) in volunteers and surgical patients. Postgraduate Medical Journal 1985; 61 (suppl 3): 53.
12. White M, Kenny GNC. Intravenous propofol anaesthesia used computerized infusion. Anaesthesia 1990; 45:204-9.
13. Kenny GN, White M. A portable computerised infusion system for propofol. Anaesthesia 1990 45:692-3.
14. Engbers F. Practical use of 'Diprifusor' systems. Anaesthesia 1998; 53 (suppl1):28-34.
15. Karcı A. Anesteziye Farmakolojinin Temel Prensipleri. Çeviri: Aydın D In: Miller RD (ed). Miller Anestezi, Çeviri editörü: Aydın D, Güven Kitabevi, İzmir. 2010 ; 67-104.
16. Ludbrook GL, Visco E, Lam AM. Propofol: relation between brain concentrations, electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. Anesthesiology 2002; 97:1363-70.
17. Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer - controlled infusion pump. J Pharmacokinet Biopharm 1992; 20:147-69.
18. Jacobs JR, Williams EA. Algorithm to control "effect compartment" drug concentrations in pharmacokinetic model-driven drug delivery. IEEE Trans Biomed Eng. 1993; 40:993-9.
19. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, ve ark. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999; 90:1502-16.
20. Struys M, Versichelen L, Byttemier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. Anaesthesia 1998; 53:4-12.
21. Akçalı D, Çelebi H. İntravenöz İlaç İnfüzyon Sistemleri. Çeviri: Aydın D In: Miller RD (ed). Miller Anestezi, Çeviri editörü: Aydın D, Güven Kitabevi, İzmir. 2010; 439-80.
22. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1992; 76:334-41.
23. Youngs EJ, Shafer SL. Pharmacokinetic parameters relevant to recovery from opioids. Anesthesiology. 1994;81:833-42. Erratum in: Anesthesiology 1995; 82:326.
24. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection: Determination of optimal EC50-EC95 propofol opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. Anesthesiology 1997; 87:1549-62.
25. Scott LJ, Perry CM. Spotlight on remifentanyl for general anaesthesia 2005; 19:1069-74.
26. Yuill G, Simpson M. An introduction to total intravenous anaesthesia. Br J Anaesth 2002;2:24-6.
27. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. Anaesthesia 1998; 53 (Suppl 1):13-21.
28. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, ve ark. Target controlled infusion: TCI. Minerva Anestesiol 2005; 71:335-7.
29. Mackenzie N, Grant IS. Propofol ('Diprivan') for continuous intravenous anaesthesia. A comparison with methohexitone. Postgrad Med J 1985 ;61 (Suppl 3):70-5.
30. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys-Roberts C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. Anaesthesia 1988; 43(Suppl):14-7.
31. Karabiyik L, Bozkırlı F, Çelebi H. Propofol-Alfentanil ile total intravenöz anestezi: Genel anestezi ile karşılaştırmalı çalışma. Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası 1994; 22:97-102.
32. Karabiyik L, Bozkırlı F, Çelebi H, Göksu N. Effect of nitrous oxide on middle ear pressure: A comparison between inhalational anaesthesia with nitrous oxide and TIVA. Eur J Anaesthesiol 1996; 13: 27-32.
33. Çelebi H, Bozkırlı F, Önder M. Riskli geriatric olgularda propofol -ketamin ile total intravenöz anestezi (TİVA). Anestezi Dergisi 1995; 3:198-202.
34. Öcal E, Çelebi H, Bozkırlı F. Uzun süreli cerrahi girişimlerde propofol-alfentanil ile total intravenöz anestezi ve modifiye nörolept anestezinin karşılaştırılması Anestezi Dergisi 1997;5:131-6.
35. Avanoğlu G, Bozkırlı F, Çelebi H. Enfloran, halotan anestezi ve TIVA (Propofol-alfentanil) sırasında vekuronyumun nöromusküler iletiye etkisi. Anestezi Dergisi 1998; 6:118-23.
36. Donati F, Miller DR, Fiset P. Target-controlled infusion devices: are we missing much? Can J Anaesth 2011; 58:349-53.
37. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67:41-48.
38. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, ve ark. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology 1998; 88:1170-82.
39. Gepts E, Camu F, Cockshott, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. Anesth Analg 1987; 66:1256-63.
40. Coşkun D, Çelebi H, Karaca G, Karabiyik L. Remifentanyl versus fentanyl compared in a target-controlled infusion of propofol anesthesia: quality of anesthesia and recovery profile. J Anesth. 2010; 24:373-9.
41. Mahli A, Coşkun D, İnan Karaca G, Akçalı DT, Karabiyik L, Karadenizli Y. Target-controlled infusion with remifentanyl with propofol or desflurane under bispectral index guidance: quality of anesthesia and recovery profile. J RMS 2011; 16:611-20.

42. Coşkun D, Günaydin B, Taş A, İnan G, Çelebi H, Kaya K. A comparison of three different target-controlled remifentanyl infusion rates during target-controlled propofol infusion for oocyte retrieval. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:811-5.
43. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 86:523-7.
44. Absalom AR, Lee M, Menon DK, ve ark. Predictive performance of the Domino, Hijazi and Clements models during low-dose target-controlled ketamine infusions in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2007; 98:615-23.
45. Ward DS, Norton JR, Guivarc'h PH, Litman RS, Bailey PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. *Anesthesiology* 2002; 97:1401-8.
46. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:950-62.
47. Yamakage M, Iwasaki S, Jeong S-W, Ishiyama S-I, Namiki A. Comparative study between propofol in a long-chain triglyceride during sedation with target-controlled infusion. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:351-5.
48. Roy R. Anesthesia's tribute to Clint Eastwood: propofol, the good, the bad, and the ugly. *Curr Rev Postanesth Care Nurses* 1991; 12:162-167.
49. Side Effect Committee Notice: Propofol (Diprivan) side effects. *Ugerskrift for Laeger* 1990; 152:1176.
50. Parke TJ, Stevens JE, Rice ASC, ve ark. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 305:613-6.
51. Çelebi H, Candan N, Günaydin B. Propofol infüzyon sendromu. *Anestezi Dergisi* 2007; 15:73-80.
52. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl 1):61-7.
53. Passot S, Servin F, Allary R, ve ark. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94:1212-6.
54. Macquaire V, Cantraine F, Schmartz D, Coussaert E, Barvais L. Target-controlled infusion of propofol induction with or without plasma concentration constraint in high-risk adult patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:1010-6.
55. Struys M, Versichelen L, Rolly G. Influence of pre-anaesthetic medication on target propofol concentration using a 'Diprifusor' TCI system during ambulatory surgery. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1:68-71.
56. Servin FS, Marchand-Maillet F, Desmots JM. Influence of analgesic supplementation on the target propofol concentrations for anaesthesia with 'Diprifusor' TCI. *Anaesthesia* 1998;53 Suppl 1:72-6.
57. Struys MM, Vereecke H, Moerman A, ve ark. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anaesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; 99:802-12.
58. Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN. Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37:458-64.
59. Stuart PC, Stott SM, Millar A, Kenny GN, Russell D. Cp50 of propofol with and without nitrous oxide 67%. *Br J Anaesth* 2000; 84:638-9.
60. Nieuwenhuijs DJ, Olofsen E, Romberg RR, ve ark. Response surface modeling of remifentanyl-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2003; 98:312-22.
61. Ouattara A, Boccarda G, Lemaire S, ve ark. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl in cardiac anaesthesia: influence of age on predicted effect-site concentrations. *Br J Anaesth* 2003; 90:617-22.
62. Servin FS, Bougeois B, Gomeni R, Mentré F, Farinotti R, Desmots JM. Pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion to alcoholic patients. *Anesthesiology* 2003; 99:576-85.
63. Bastin R, Barvais L, Mélot C, Vincent JL, Berré J. Preliminary results of prolonged target controlled infusion of sufentanil adjusted to an effort pain score after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56:31-6.
64. Ferreira DA, Nunes CS, Antunes L, Lobo F, Amorim P. Practical aspects of the use of target controlled infusion with remifentanyl in neurosurgical patients: predicted cerebral concentrations at intubation, incision and extubation. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57:265-70.
65. Dressler I, Fritzsche T, Cortina K, Pragst F, Spies C, Rundshagen I. Psychomotor dysfunction after remifentanyl/propofol anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:347-54.
66. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, Burm AG, Bovill JG, Vuyk J. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology* 2003; 99:347-59.
67. Wietasch JK, Scholz M, Zinserling J, ve ark. The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanyl: a clinical investigation with two propofol formulations. *Anesth Analg* 2006; 102:430-7.
68. Breslin DS, Mirakhor RK, Reid JE, Kyle A. Manual versus target-controlled infusion of propofol. *Anaesthesia* 2004; 59:1059-63.
69. Milne SE, Kenny GN, Schraag S. Propofol sparing effect of remifentanyl using closed-loop anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90:623-9.
70. Cafiero T, Cavallo LM, Frangiosa A, ve ark. Clinical comparison of remifentanyl-sevoflurane vs. remifentanyl-propofol for endoscopic endonasal transphenoidal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:441-6.
71. Albertin A, La Colla G, La Colla L, Bergonzi PC, Deni F, Moizo E. Effect site concentrations of remifentanyl maintaining cardiovascular homeostasis in response to surgical stimuli during bispectral index guided propofol anaesthesia in seriously obese patients. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:915-24.
72. Scheufler KM, Zentner J. Total intravenous anaesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 2002; 96:571-9.
73. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1138-44.
74. White M, Schenkels MJ, Engbers FH, ve ark. Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1999; 82:333-9.
75. Triem JG, Röhm KD, Boldt J, Piper SN. Comparison of a propofol -based anaesthesia regimen using optimized-target-controlled-infusion (OTCI) and manually-controlled infusion (MCI) technique. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41:150-5.
76. Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, ve ark. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1995; 75:562-6.
77. 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; 95:639-44.
78. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (3): CD006059.
79. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM. Propofol infusion for maintenance of anaesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993; 78:657-65.
80. Albertin A, Poli D, La Colla L, ve ark. Predictive performance of 'Servin's formula' during BIS-guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 2007; 98:66-75.
81. La Colla L, Albertin A, La Colla G, ve ark. No adjustment vs. adjustment formula as input weight for propofol target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:362-9.
82. Absalom A, Kenny GN. Current and future applications of target-controlled infusions. *Drugs Today (Barc)* 1999; 35:823-34.
83. Kenny GN, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 83:223-8.
84. Struys M, De Smet T, Versichelen LF, Van De Velde S, Van den Broecke R, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "Standart Practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; 95:6-17.

85. Morley A, Derrick J, Mainland P, Lee BB, Short TG. Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia* 2000; 55:953-9.
86. Souron V, Delaunay L, Bonner F. Sedation with target-controlled propofol infusion during shoulder surgery under interscalene brachial plexus block in the sitting position: report of a series of 140 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:853-7.
87. Servin FS. Remifentanyl: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16:367-72.
88. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259:712-8.
89. Egan TD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: an update in the year 2000. *Curr Opin Anaesth* 2000; 13:449-55.
90. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, Pépion C, Gomola A, Ozier Y. Remifentanyl-propofol vs. sufentanyl-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:84-9.
91. Guignard B, Bossard AE, Coste C, ve ark. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-17.
92. Crankshaw DP, Chan C, Leslie K, Bjorksten AR. Remifentanyl concentration during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intens Care* 2002; 30:578-83.
93. Bauillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Bertaccini E, Park S, Shafer S. Non-steady-state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2002; 97:1350-62.
94. Kan RE, Huges SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88:1467-74.
95. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240:159-66.
96. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetic, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74:53-63.
97. Gepts E, Shafer SL, Camu F, ve ark. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanyl. *Anesthesiology* 1995; 83:1194-204.
98. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, ve ark. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86:10-23.
99. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86:24-3.
100. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesth Analg* 2003; 96:33-8.
101. Röpcke H, Könen-Bergmann M, Cuhls M, Bouillon T, Hoeft A. Propofol and remifentanyl pharmacodynamic interaction during orthopedic surgical procedures as measured by effects on bispectral index. *J Clin Anesth* 2001; 13:198-207.
102. Schraag S, Kenny GN, Mohl U, Georgieff M. Patient-maintained remifentanyl target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1998; 81:365-8.
103. Drover DR, Lemmens HJ. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanyl as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998; 89:869-77.
104. Hans P, Bonhomme V, Born JD, Maertens de Noordhout A, Brichant JF, Dewandre PY. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl combined with bispectral index monitoring for awake craniotomy. *Anaesthesia* 2000; 55:255-9.
105. Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, ve ark. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998 ;89:562-73.
106. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aimé M. Performance of target-controlled sufentanyl infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003; 98:65-73.
107. Edwards JA, Kinsella J, Shaw A, Evans S, Anderson KJ. Sedation for oocyte retrieval using target controlled infusion of propofol and incremental alfentanil delivered by non-anaesthetists. *Anaesthesia* 2010; 65:453-61.
108. Anderson BJ, Hodkinson B. Are there still limitations for the use of target-controlled infusion in children? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:356-62.
109. Anderson BJ. Pediatric models for adult target-controlled infusion pumps. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:223-32.
110. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, ve ark. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80:104-22.
111. Absolom A, Amotike D, Lal A, White M, Kenny GN. Accuracy of the 'Paedfuser' in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesth* 2003; 91:507-13.
112. Minardi C, Astuto M, Taranto V, Gullo C, Gullo A. Combination of propofol and remifentanyl target-controlled infusion for laryngeal mask airway insertion in children some remarks. *Minerva Anestesiol* 2011; 77:1-2.
113. Jeleazcov C, Ihmsen H, Schmidt J, ve ark. Pharmacodynamic modelling of the bispectral index response to propofol-based anaesthesia during general surgery in children. *Br J Anaesth* 2008; 100:509-16.
114. Iwakiri H, Nishihara N, Nagata O, Matsukawa T, Ozaki M, Sessler DI. Individual effect-site concentrations of propofol are similar at loss of consciousness and at awakening. *Anesth Analg* 2005; 100:107-10.
115. McCormack J, Mehta D, Peiris K, ve ark. The effect of a target controlled infusion of propofol on predictability of recovery from anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:56-62.
116. Viviani X, Bourgoin A. Target-controlled infusion in children. *Adv Exp Med Biol* 2003; 523:161-70.
117. Viviani X, Berdugo L, De La Noé CA, Lando A, Martin C. Target concentration of propofol required to insert the laryngeal mask airway in children. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:217-22.
118. Park HJ, Lee JR, Kim CS, Kim SD, Kim HS. Remifentanyl halves the EC50 of propofol for successful insertion of the laryngeal mask airway and laryngeal tube in pediatric patients. *Anesth Analg* 2007; 105:57-61.
119. Kim HS, Park HJ, Kim CS, Lee JR. Combination of propofol and remifentanyl target-controlled infusion for laryngeal mask airway insertion in children. *Minerva Anestesiol* 2011; 77:687-92.
120. Auricchio F, Baldinelli F. Evaluation of Constant Plasma Equilibrium - Effect Site (Keo) and Propofol: Comparison of BIS - AEP in Children In: TIVA-TCI Book of Abstracts., Geneva, Switzerland, Kenes International. 2007; 50.
121. Liu N, Bourgeois E, Chazot T, Murat I, Fischler M. Closed-loop administration of propofol and remifentanyl guided by the Bispectral Index in patient requiring an emergency lung volume reduction. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:909-10.
122. Bourgoin A, Albanèse J, Léone M, Sampol-Manos E, Viviani X, Martin C. Effects of sufentanyl or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit Care Med* 2005; 33:1109-13.
123. Di Marco P, Pelorosso S, Ghezzi I, ve ark. Ketamine: A new old drug. In: TIVA-TCI Book of Abstracts., Geneva, Switzerland, Kenes International. 2007; 6-7.
124. Domino EF, Zsigmond EK, Domino LE, Domino KE, Kothary SP, Domino SE. Plasma levels of ketamine and two of its metabolites in surgical patients using a gas chromatographic mass fragmentographic assay. *Anesth Analg* 1982; 61:87-92.
125. Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Bouliou R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. *Br J Anaesth.* 2003; 90:155-60.
126. Baik HJ, Kim JH, Lee CH. Laryngeal mask insertion during target-controlled infusion of propofol. *J Clin Anesth* 2001; 13: 175-81.
127. Gray C, Swinhoe CF, Myint Y, Mason D. Target Controlled infusion of ketamin as analgesia for TIVA with propofol. *Can J Anesth* 1999; 46:957-61.