تأثير العمر في التراكيز البلازمية للبروبوفول باستخدام التسريب المضبوط الهدف في جراحة القلب

إعداد طالبة الدكتوراه

ربى حاتم*

إشراف الأستاذ الدكتور **مشاركة الدكتورة**

علي أرناؤوط** **ميسون رمضان*****

الملخص

خلفية البحث وهدفه: إن التخدير الوريدي الكلي المعتمد على البروبوفول هو إجراء تخديري آمن في الجراحة القلبية. إن التغييرات المرتبطة بالعمر بالنسبة إلى الحرائك الدوائية تفسر لنا لماذا يجب تقليل جرعة البروبوفول عند المرضى المسنين. في حال غياب مراقبة عمق التخدير فإن عدم خفض الجرعة قد يسبب آثاراً جانبيةً قلبيةً وعائيةً عند المرضى المسنين. قمنا بتقييم تأثير العمر في التراكيز البلازمية للبروبوفول عن طريق التسريب المضبوط الهدف للبروبوفول مع مراقبة عمق التخدير في أثناء العملية.

مواد البحث وطرائقه: تلقى (42) مريضاً البروبوفول عن طريق التسريب المضبوط الهدف(TCI). ضبطت التراكيز البلازمية للبروبوفول مع عمق تخديري يراوح بين (40-60). قيَّم تأثير العمر على التراكيز البلازمية للبروبوفول عن طريق تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

الشباب : أقل من 65 سنة.

المسنون: أكبر أو يساوي 65 سنة.

النتائج: من أجل الحصول على عمق تخديري متقارب بين المجموعتين، كانت التراكيز البلازمية للبروبوفول عند المرضى المسنين(1,5-2) ميكروغرام/مل أقل منه عند المرضى الشباب(2-3)ميكروغرام/مل في مراحل مختلفة من عمليات جراحة قلب. وكذلك الجرعة الوسطى من البروبوفول المطلوبة من أجل إنجاز التنبيب الرغامي كانت أقل في المرضى المسنين(1,3-2) ميكروغرام/مل منه عند المرضى الشباب(2,3_2,8)ميكروغرام/مل، ومع ذلك فإن الجرعة الكلية من البروبوفول كانت متقاربة بين المجموعتين إذْ راوحت بين (400-450)ميليغراماً.

الاستنتاج: في تخدير العمليات القلبية يجب خفض التركيز الهدف من البروبوفول في المرضى المسنين بحيث إذْ يجب أن يراوح هذا التركيز بين (1,5-2)ميكروغرام/ مل في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

كلمات مفتاحية: التخدير الوريدي الكلي، البروبوفول، الحرائك الدوائية، التسريب المضبوط الهدف، مشعر عمق التخدير، الجراحة القلبية.

* قسم التخدير والإنعاش - كلية الطب البشري ــ جامعة دمشق.

** أستاذ- قسم التخدير والإنعاش - كلية الطب البشري ــ جامعة دمشق.

*** قسم التخدير والإنعاش - كلية الطب البشري ــ جامعة دمشق.

Influence of Age on Plasma Concentration of Propofol by Using Target Controlled Infusion in Cardiac Surgery

Ruba Hatem[*]

Ali Arnauot[**] **Maisoun Ramadan**[***]

Abstract

Background& Objective: Total intra venous anesthesia based on propofol has been proposed as a safe anesthetic procedure in cardiac surgery. Age-related changes in pharmacology explain why propofol dose requirement should be reduced in elderly patients. In the absence of depth anesthesia monitoring, not reducing the dose could cause adverse cardiovascular effects resulting from propofol overdose in elderly patients. We assessed the influence of age on plasma concentrations of propofol via target controlled infusion accompanied by using bispectral index score during cardiac surgery.

Materials & Methods: Forty-two patients received propofol via target controlled infusion. plasma concentrations of propofol were adapted to bispectral index score (40–60). The influence of age on plasma concentrations was assessed by dividing patients into two groups: young (<65 yr) and elderly (≥65 yr).

Results: For a similar depth of anesthesia, plasma concentrations of propofol were lower in elderly patients(1,5-2) µg ml^{-1} at the different stages of cardiac surgery. The mean dose of propofol required to perform tracheal intubation was lower in elderly patients(1,3-2) µg ml^{-1}. However, the overall doses of propofol were comparable in both groups(400-450)mg.

Conclusions: In cardiac anesthesia, target concentrations of propofol must be reduced in elderly patients(1,5-2) µg ml^{-1} at the different stages of cardiac surgery.

Keywords: total intra venous anesthesia, propofol; pharmacology, Target-controlled infusion, bispectral index; cardiac surgery.

[*] Anesthesia of Cardiac Surgery in Faculty of Medicine - Damascus University.
[**] Prof. of Cardiac Surgery in Faculty of Medicine - Damascus University.
[***] Cardiac Surgery in Faculty of Medicine - Damascus University.

مقدمة:

إن النوع الأكثر شيوعاً للتخدير في الجراحة القلبية تحت CPB هو التخدير العام[1]. إن البروبوفول هو عبارة عن دواء ذي فعالية داخل وريدية سريعة يملك خصائص حركية دوائية pharmacology مفضلة من أجل مباشرة واستمرارية التخدير الوريدي الكلي [2] total intra venous anesthesia. إن التخدير الوريدي الكلي المعتمد على البروبوفول هو إجراء تخديري آمن في الجراحة القلبية[3-4] cardiac surgery. إن تطور أنظمة التسريب المضبوط الهدف المبرمج بالحاسوب للبروبوفول زودت طبيب التخدير بطرائق مناسبة من أجل السيطرة على التراكيز الدموية للمخدرات[2]. شكل طرح تقنية الـTCI بروبوفول تجارياً حجر الزاوية لمدة بحث ناجح خلال العقد الأخير الذي قيّم محددات الحركية الدوائية لإعطاء الأدوية الوريدية عن طريق أنظمة التسريب المزوده بالحاسوب[5]. وإن قدرة الـTCI على السيطرة على التراكيز الدموية للمخدرات مهم جداً خصوصاً في الجراحة القلبية وبالأخص المرضى المسنين elderly. وقد سجلت الدراسات السريرية clinical studies الآثار المفيدة للتسريب المضبوط الهدف مقارنة بالتسريب العادي[6]. لهذا السبب فإنَّ التخدير عن طريق الـ TCI أصبح له شعبية متزايدة في الجراحة القلبية[7-8]. يجب أن ننقص الجرعة المطلوبة من البروبوفول عند المرضى المسنين، وذلك بسبب التغيّرات المرتبطة بالعمر بالنسبة إلى الحرائك الدوائية. نتيجة لذلك فإنَّ غياب مراقبة عمق التخدير قد يحدث آثاراً جانبيةً سلبيةً في الجهاز القلبي الوعائي ناتجة عن إعطاء جرعات زائدة من البروبوفول عند المرضى المسنين. لهذا السبب قمنا بتقييم تأثير العمر في التراكيز البلازمية للبروبوفول المحسوبة عن طريق أجهزة TCI بروبوفول على مرضى جراحة القلب المرتبطة بمشعر الـ BIS إذْ يجب أن يكون بين (40-60). وراوحت أعمار المرضى بين (16-85) سنة. يجب أن ننوه بأن استخدام الـTCI تحت عمر الـ 16 سنة محدود جداً بسبب محدودية التجهيزات، وعدم القدرة على تقييم محددات الحركية الدوائية عند هذه الأعمار[9].

هدف البحث:

إظهار أهمية إنقاص التراكيز البلازمية للبروبوفول عند المرضى المسنين المخدرين بطريقة الـ TCI بروبوفول الخاضعين لعمليات جراحة القلب، وذلك من أجل إنقاص الآثار الجانبية القلبية الناجمة عن إعطاء جرعات زائدة من البروبوفول. وتنقص هذه التراكيز البلازمية وفقاً لقيم الـ BIS.

المرضى وطرائق الدراسة:

أجريت هذه الدراسة على (42) مريضاً راجعوا مشفى الأسد الجامعي في دمشق خلال عام2010 م من أجل إجراء عملية جراحة قلب انتخابية تحت المجازة القلبية الرئوية CPB. استبعد المرضى الذين يعانون من اضطراب شديد في وظائف الكبد والرئة، وكذلك المرضى الذين يعانون من اضطراب شديد في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر، وأيضاً المرضى الذين يتعاطون الكحول. كانت المتغيرات جميعها variables ثابتة تقريباً بين المجوعتين ماعدا مرض السكري الذي كان أكثر شيوعاً عند المرضى المسنين منه عند المرضى الشباب. قسم المرضى إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: وتضم (21) مريضاً أعمارهم أقل من 65 سنة.

المجموعة الثانية : وتضم (21) مريضاً أعمارهم أكثر 65 سنة.

حسب متوسط العمر والانحراف المعياري لكل من المجموعتين وعبر عن النتائج بالمتوسط

الحسابي±الانحراف المعياري وقورن متوسط العمر بين المجموعتين باستخدام الاختبار T وعدَّت P ذات قيم إحصائية في حال كانت<0.05 أخذت قيم الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي والوسطي وقيم النبض الشرياني قبل العملية للمرضى جميعهم.

جرت مباشرة التخدير باستخدام أقل تركيز بلازمي من البروبوفول (1.5 ميكرو غرام/مل) باستخدام أجهزة تسريب البروبوفول المضبوط الهدف.

إذا لم يحصل فقدان وعي consciousnes مع التراكيز الهدف الأولية من البروبوفول فإنَّ التخدير يكون بزيادة الجرعة تدريجياً خلال مراحل (0,5 ميكروغرام/ مل). تم تقيم الوعي كل (10) ثوانٍ بسؤال المرضى عن إمكانية فتح أعينهم. جرت معايرة التراكيز البلازمية الهدف من البروبوفول بحيث تحافظ على قيم الـ BIS بين (60-40) طوال مدة العملية الجراحية. المسكن الذي استعمل في أثناء العملية هو الريمي فينتانيل المعطى أيضاً عن طريق الـ TCI. ضبطت تراكيز الريمي فينتانيل بحيث يتناسب مع هيموديناميكية جيدة في أثناء العملية. جرى إيقاف الـTCI للريمي فينتانيل عند آخر خياطة جراحية.

أنجز التنبيب الرغامي Tracheal intubation بسهولة باستخدام السيسأتراكوريوم (0,15 ملغ/كغ) وكرِّر من أجل إحداث الإرخاء العضلي. جرت تهوية الرئتين بالأوكسجين/هواء (بضغط FIO2 = 0.5) من أجل إبقاء ETCO2 بين (35-30) ملم زئبقي. سرِّب المورفين بجرعة (0,15ملغ/ كغ) والباراسيتامول بجرعة (1) غرام قبل 30 دقيقة من نهاية العملية. قمنا بتسجيل قيم التراكيز البلازمية للبروبوفول، الضغط الشرياني، الـ BIS في النقاط الآتية:

1. قبل مباشرة التخدير.
2. بعد فقدان الوعي.
3. بعد التنبيب الرغامي.
4. بداية تجهيز المريض ونهايتها (قثطرة وريد مركزي central venous catheter ،وضع الشانات الجراحية والوصلات الجراحية).
5. بعد الشق الجراحي incision .
6. بعد قطع القص sternotomy .
7. عند تقنّي الأبهر aortic canulation .
8. (20-10) دقيقة بعد بداية المجازة القلبية الرئوية.
9. بعد الفطام عن المجازة (20-10) دقيقة.
10. بعد إغلاق القص sternal closure .

يعرف هبوط الضغط الشرياني Hypotension: بأنه عبارة عن نقص الضغط الشرياني عن 90 ملم زئبقي أو نقصانه أكثر من 30% عن القيمة الأساسية المستمرة مدة زمنية أكثر من دقيقة. عولج نقص الضغط الشرياني عن طريق تعويض الحجم داخل الوريدي وإنقاص تسريب الريمي فنتانيل، إذا لم يصحح نقص الحجم بنجاح، أعطي الفينيل إفرين بجرعة 50 ميكروغراماً داخل الوريد. أو الافيدرين بجرعة 6 ملغ داخل الوريد إذا ترافق نقص الحجم مع بطء القلب.

يعرف ارتفاع الضغط الشرياني Hypertension: بأنه عبارة عن زيادة الضغط الشرياني الانقباضي عن 160 ملم زئبقي أو زيادته على القيمة الأساسية بمعدل 30% والمستمرة أكثر من دقيقة. عولج ارتفاع الضغط الشرياني بالزيادات التدريجية لتراكيز الريمي فنتانيل في حين زيدت التراكيز البلازمية للبروبوفول إذا كان الـ BIS> 60. استخدمت رافعات الضغط في حال عدم الحصول على الثبات الهيمو ديناميكي مع زيادة تركيز الريمي فينتانيل في مواقع التأثير. يعرف بطء القلب بأنه انخفاض معدل النبض إلى أقل من 40 نبضة / دقيقة أو نقصانه إلى أكثر من 30% من القيمة الأساسية التي تستمر أكثر من دقيقة يعالج بطء القلب بالأتروبين 0,5 ملغ حقناً وريدياً. بقي الضغط الشريان الوسطي MAP في أثناء المجازة

القلبية الرئوية بين (80-50) ملم زئبقي. حـدِّد المرضـى الذين عانوا من اضطراب واحد على الأقل من عدم الثبات الهيمو ديناميكي (هبوط ضغط، ارتفاع ضـغط، تـسرع نبض، بطء نبض) في أثناء العملية في كلتا المجـوعتين، وذلك في أثناء مباشرة التخدير، قبل CPB، فـي أثنـاء CPB، بعد CPB.

النتائج:

كان متوسط العمر في المجموعة الأولـى 41±15.41 ، في حين أن متوسط العمر في المجموعـة الثانيـة كـان 70±8.34، وكان هناك فرق إحصائي مهم في متوسـط العمر بين مجموعتي الدراسة (Pvalue<0.05). الجدول قم (1).

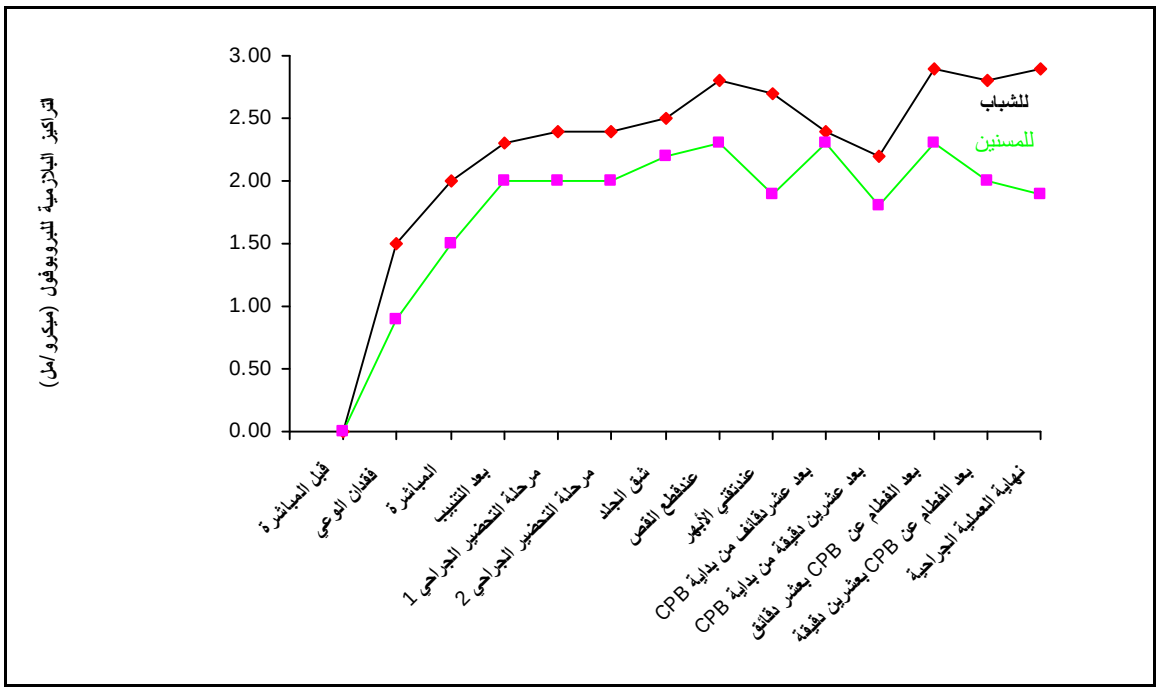
الجدول رقم (1) متوسط العمر عند مجموعتي الدراسة.

	العدد	متوسط العمر (المتوسط الحساب±الانحراف المعياري)
الشباب	21	41±15.41
المسنون	21	70±8.34
القيمة P	0.008	

احتاج المرضى المسنون إلـى تراكيـز بلازميـة مـن البروبوفول أقل مما احتاج إليه المرضى الشباب، وكـان الفرق مهماً من الناحية الإحصائية (P value<0.05) فـي مراحل العمل الجراحي جميعها باستثناء بعد 10 دقائق من CPB (P value>0.05) كما هو مبين في الجدول رقم (2) والشكل رقم (1).

الجدول (2) يبيّن القيم الوسطية للتراكيز البلازمية للبروبوفول عند المرضى المسنين والشباب في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

	القيم الوسطية للتراكيز البلازمية للبروبوفول (المتوسط الحسابي±الانحراف المعياري)		القيمة P
	الشباب	المسنين	
قبل المباشرة بالتخدير	0	0	
فقدان الوعي	2.31±1,5	1331±0.9	0.01
عند المباشرة	1.26±2	2.28±1,5	0.01
بعد التنبيب	2.32±2,3	1.56±2	0.056
بداية التجهيز للعمل الجراحي	0.84±2,4	1.97±2	0.003
نهاية التجهيز للعمل الجراحي	1.86±2,4	1.18±2	0.04
شق الجلد	1.76±2,5	0.98±2,2	0.002
بعد قطع القص	1.89±2,8	1.13±2,3	0.021
عند تقني الابهر	1,43±2,7	0,89±1,9	0,03
بعد 10 دقائق منCPB	2.26±2,4	1.82±2,3	0.34
بعد 20 دقيقة من CPB	2.52±2,2	1.33±1,8	0.006
بعد 10 دقائق من الفطام	1.48±2,9	2.33±2,3	0.04
بعد 20 دقيقة من الفطام	1,86±2,8	0,91±2	0.008
نهاية العمل الجراحي	2.03±2,9	1.13±1,9	0.01



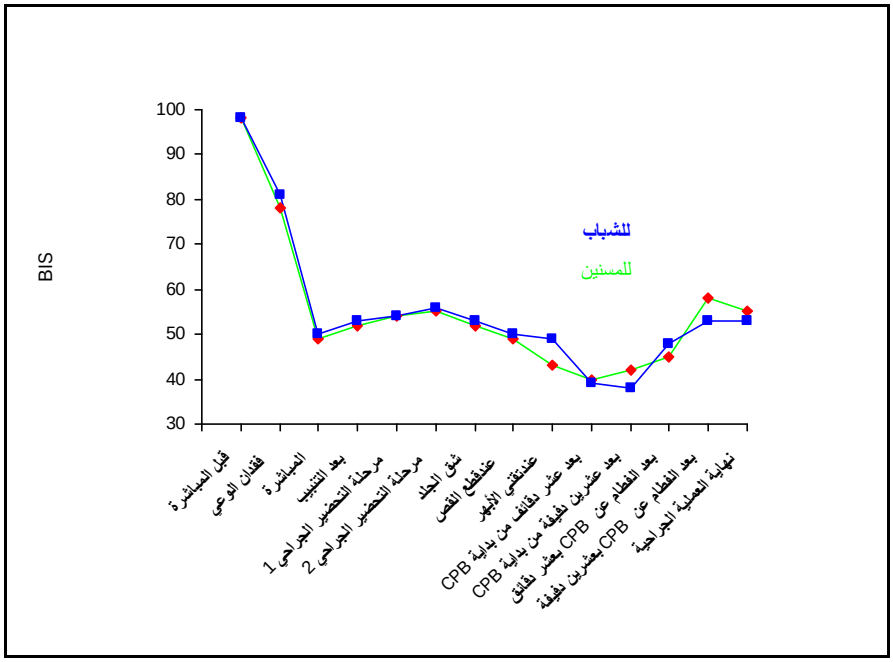
الشكل رقم (1) القيم الوسطية للتراكيز البلازمية للبروبوفول عند المرضى المسنين والشباب في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

على الرغم من أن التراكيز البلازمية للبروبوفول عند المرضى المسنين كانت أقل منه عند المرضى الشباب، إلا أن الجرعة الإجمالية من البروبوفول كانت متقاربة نوعاً ما عند المجموعتين.

في حين أن مشعر الـ BIS كان متقارباً في كلتا المجموعتين، كما هو مبيّن في الجدول رقم(3) والشكل رقم (2).

جدول (3) القيم الوسطية للـ BIS عند المرضى السباب والمسنين في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

القيم الوسطية للـ BIS (المتوسط الحسابي±الانحراف المعياري)			القيمة P
	الشباب	المسنين	
قبل المباشرة بالتخدير	±98	±98	
فقدان الوعي	3.78±82	2.87±78±	0.7
المباشرة	7.98±50	10.87±49	0.17
بعد التنبيب	8.49±53±	7.20±52	0.46
بداية التجهيز للعمل الجراحي	5.69±54	8.43±54	0.095
نهاية التجهيز للعمل الجراحي	7.92±56	5.56±55	0.12
شق الجلد	7.39±53	6.82±52	0.72
بعد قطع القص	4.29±50	6.11±49	0.72
عند تقني الابهر	5.88±49	6.73±43	0.12
بعد 10 دقائق	7.59±39	6.85±40	0.69
بعد 20 دقيقة	8.43±38	9.51±42	0.56
بعد 10 دقائق من الفطام	5.29±48	7.29±45	0.16
بعد 20 دقيقة من الفطام	5.87±53	7.98±58	0.17
نهاية العمل الجراحي	7.93±53	8.43±55	0.78

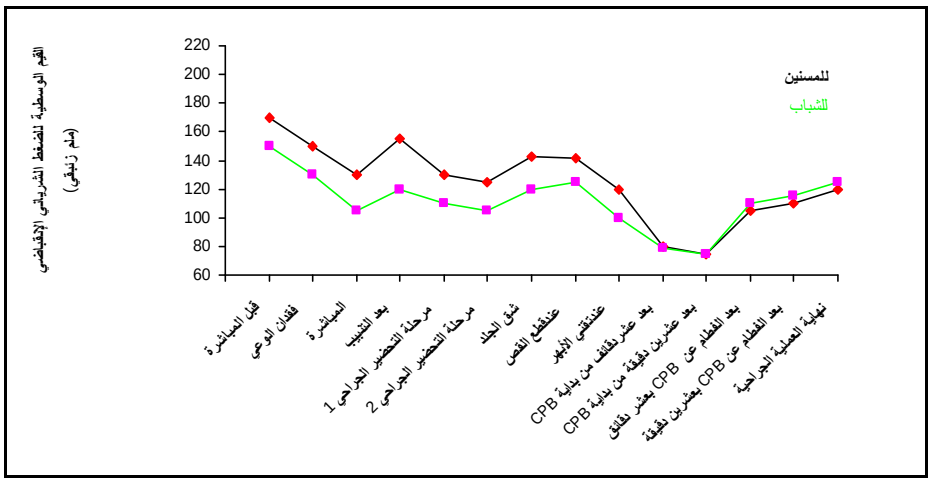


الشكل رقم(2) يبين لنا القيم الوسطية للـــ BIS عند المرضى المسنين والشباب في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

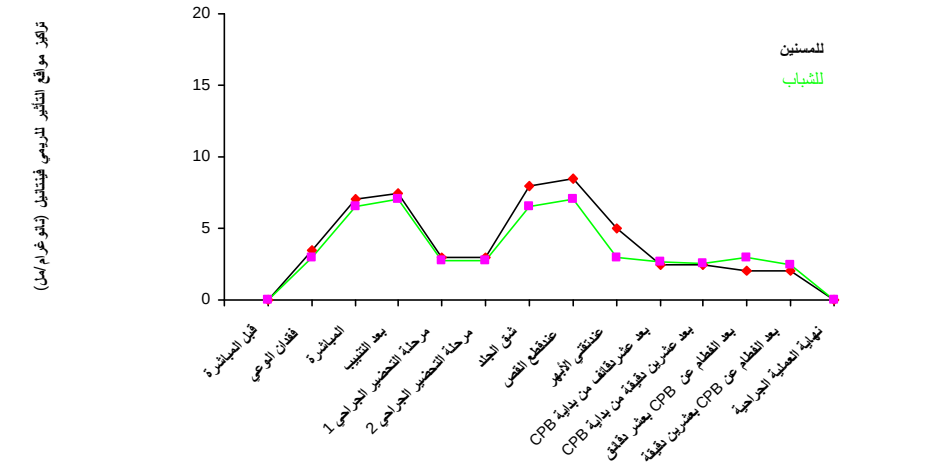
لم تكن هناك اختلافات كبيرة بين المجموعتين من حيـــث حدوث هبوط ضغط شرياني انقباضي أو ارتفاع ضـــغط شرياني انقباضي كما هو مبيّن في الشكل رقـــم(3) وفـــي الجدول رقم(4)، ومن ثَمَّ فإن تراكيز مواقع التأثير للريمي فينتانيل كانت متشابهة، كما هو مبيّن في الشكل رقم(4).

الجدول (4) يبيّن القيم الوسطية للضغط الشرياني الانقباضي عند المرضى المسنين والمرضى الشباب في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

القيم الوسطية للضغط الشرياني الانقباضي (المتوسط الحسابي±الانحراف المعياري)			القيمة P
	الشباب	المسنين	
قبل المباشرة بالتخدير	1.87±150	1.25±170	0.079
فقدان الوعي	3.10±130	2.44±150	0.21
المباشرة	2.81±105	2.16±130	0.21
بعد التنبيب	2.21±120	3.41±155	0.056
بداية التجهيز للعمل الجراحي	2.02±110	2.83±130	.014
نهاية التجهيز للعمل الجراحي	1.91±105	2.67±125	0.14
شق الجلد	2.63±120	3.23±143	0.36
بعد قطع القص	2.98±125	3.91±142	0.23
عند تقني الابهر	1.98±100	2.36±120	0.43
بعد 10 دقائق	2.32±79±	2.25±80	0.89
بعد 20 دقيقة	1.98±74	2.02±75	0.91
بعد 10 دقائق من الفطام	2.28±110	2.23±105	0.21
بعد 20 دقيقة من الفطام	1.65±115	1.98±110	0.42
نهاية العمل الجراحي	2.10±125	1.94±120	0.72



الشكل رقم(3) يبيّن لنا القيم الوسطية للضغط الشرياني الانقباضي عند المرضى المسنين والمرضى الشباب في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.



الشكل رقم (4) يبيّن لنا القيم الوسطية لتراكيز مواقع التأثير للريمي فنتانيل عند المرضى المسنين والمرضى الشباب في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

المناقشة:

أثرت تقنية الـTCI تأثيراً كبيراً عبر السنوات العشر الأخيرة في تطور الممارسة في التخدير الوريدي[10]. لأنَّ تقنية الـ TCI هي نظام تسريب يسمح لطبيب التخدير باختيار التركيز الدموي الهدف الذي نحتاج إليه من أجل الهدف الخاص ومن ثم السيطرة على عمق التخدير من خلال ضبط التركيز الهدف المطلوب[11]. سمح لنا التقدم التكنولوجي Technological progress بمباشرة التخدير واستمراريته عن طريق مراقبة تراكيز مواقع التأثير للمخدرات؛ وذلك باستعمال جهاز الـ TCI، وينبغي أن يستفيد مرضى الجراحة القلبية من هذه التقنية الحديثة. نقل لنا ألفيس وزملاؤه أن جهاز الـ TCI يؤمن المزيد من الثبات الهيموديناميكي مقارنة بالتقنية العادية[6]. قمنا بدراستنا هذه باستخدام تقنية التسريب المضبوط الهدف عند مجموعتين من المرضى لديهم عمق متماثل من التخدير حيث قيِّم عمق التخدير باستخدام مشعر الـBIS الذي هو عبارة عن وسيلة مراقبة جيدة لتقييم مستوى التنويم بمختلف أنواع المخدرات لأنَّ المستوى المقبول من

الـــBIS هو (40-60)[12]. ومن ثم قمنا بدراسة تحليليـــة للتراكيز البلازمية للبروبوفول عند هاتين المجمـــوعتين. كما ورد في دراستنا قمنا باختيار أقل تركيز بلازمي من البروبوفول (1,5ميكروغرام / مل) لمباشرة التخدير. قمنا بتقييم تأثير العمر في تراكيز مواقع التـــأثير للبروبوفـــول المحسوبة بجهاز الـــ TCI بحيث يكون الـــــ BIS بـــين (40-60). تشير النتائج التي توصلنا إليها إلى أن المرضى المسنين احتاجوا إلى تراكيز بلازمية من البروبوفول أقل مما احتاج إليه المرضى الشباب، إذْ كان هناك فرق مهـــم من الناحية الإحصائية (P value<0.05) في مراحل العمل الجراحي جميعها باستثناء بعد 10 دقائق من CPB. ومن ثَمَّ ينبغي علينا تطبيق تعديل على قيم التراكيز البلازميـــة للبروبوفول عند المرضـــى المـــسنين. وهـــذا التطبيـــق ضروري وخاصة عندما تجرى العملية دون مراقبة عمق التخدير الـــ BIS[13]. على الرغم من تخفـــيض التراكيـــز البلازمية للبروبوفول عنـــد المرضـــى المـــسنين إلا أن الجرعة الكلية من البروبوفول كانت متقاربة عنـــد كلتـــا المجموعتين. يمكن أن نفسرهذا التقارب بعاملين:

1- يمكن أن تكون الـــCPB قد غيرت بشكل كبيـــر مـــن خصائص الحرائك الدوائية للبروبوفول ومن ثَـــمَّ تـــأثير العمر في التراكيز البلازمية للبروبوفول في هذه المرحلة يبقى غير معروف.

2- إن تسريب البروبوفول عن طريق الـــ TCI يجـــب أن يضبط بحيث يكون عمق التخدير بـــين (40-60) الـــذي يراقب بتحليل EEG. عندما يكون المريض تحـــت CPB فإن خفض درجة الحرارة تتداخل مع قيم الـــBIS بـــشكل كبير؛ مما يجعل تقييم عمق التخدير بواســـطة الـــــBIS غير دقيق ومن ثَمَّ سوف تتـــأثرقيم التراكيـــز البلازميـــة للبروبوفول التي نختارها[14].

إن النتائج التي حصلنا عليها كانت متقاربة مع الدراســـة الواردة في المرجع رقم (4). المجراة في العـــام2003 م التي ضمت (45) مريضاً راوحت أعمارهم بـــين (65-83) عاماً. إذْ إنَّ التراكيز البلازمية للبروبوفول كانت أقل بكثير عند المرضى المسنين منه عند المرضى الشباب. لم أجد دراسات مقارنة أخرى مع دراستي ســـوى الدراســـة المذكورة.

الاستنتاج:

عند تخدير مرضى جراحة القلب باستخدام تقنية الـــ TCI يجب خفض التركيز البلازمي الهدف مـــن البروبوفـــول عند المرضى المسنين منه عند المرضى الشباب وفقاً لقيم الـــ BIS بحيث يجب أن يراوح بين (1,5-2)ميكروغرام/ مل في مراحل مختلفة من العمل الجراحي.

وذلك من أجل إنقاص الآثار الجانبية القلبية الناجمة عـــن إعطاء جرعات زائدة من البروبوفول.

References

1- Ronald D. Miller M.D. Miller's Anesthesia. Sixth Edition. 2005;767:768-946.
2- Andreas Lehmann, MD*, Joachim Boldt, MD*, Elfi Thaler, MD*, Swen Piper, MD*, and Udo Weisse, MD. Bispectral Index in Patients with Target-Controlled or Manually-Controlled Infusion of Propofol . Anesth Analg 2002;95:639-644
3- Lehmann A, Boldt J, Zeitler C, Thaler E, Werling C. Total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999; 13: 15–19
4- Yamamoto S, Goto K, Yasuda N, Hidaka S, Shingu C, Kitano T, noguchi T, Cardiac anesthesia induction by low target plasma concentration setting of propofol using target-controlled infusion . Masui 2008 Jun;57(6):691
5-Cariello ,Lapolla F , Guarracino F, Target controlled infusion: Minerva Anestesiol.2005 Jun;71(6):335-7.
6- A. Ouattara, G. Boccara, S. Lemaire, U. Köckler, M. Landi, E. Vaissier, P. Léger and P. Coriat . Target-controlled infusion of propofol and remifentanil in cardiac anaesthesia: influence of age on predicted effect-site concentrations .British J Anesth, 2003, Vol. 90, No. 5 617-622.
7- Lehmann A, Zeitler C, Thaler E, Isgro F, Boldt J. Comparison of two different anesthesia regimens in patients undergoing aortocoronary bypass grafting surgery: sufentanil-midazolam versus remifentanil-propofol. J Cardiothorac Vasc Anesth2000; 14: 416–20.
8- Olivier P, Sirieix D, Dassier P, D'Attellis N, Baron JF. Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14: 29–35.
9- Jerrold Lerman MD. TIVA, TCI, and pediatrics: where are we and whereare we going?. Pediatric Anesthesia 2009;1:1-6.
10-Bruhn J,Kreuer S, Schraag S [Target-controlled infusion (TCI) - a concept with a future?: state-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future]. Anaesthesist. 2008 Mar;57(3):223-30.
11-Kim DW.J. Target Controlled Infusion. J Korean Med Assoc 46(5):454-460 May 2003.
12- Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology 2000; 93: 1336–44.
13- Hoymork S. C., 1, Raeder1 J., Grimsmo B. and. Steen1 P. A. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery. British J Anesth, 2003, Vol. 91, No. 6 773-780.
14- Mathew J, Weatherwax K, East C, White W, Reves J. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. J Clin Anesth 2001; 13: 301–5.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/2/14.

تاريخ قبوله للنشر 2011/12/9.