



Makale / Research Paper

**Genel Anesteziye Kullanılan Propofolün Başlangıç Dozunun
Bulanık Mantık ile Tahmini**

Esra SIVARI¹, Gözde KAHRAMAN², Zafer CİVELEK³

^{1,2}Karatekin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elektrik-Elektronik Mühendisliği ABD, 18100,
Çankırı/TÜRKİYE

³Karatekin Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, 18100, Çankırı/TÜRKİYE
¹esrasivari_93@hotmail.com.

Received/Geliş: 25.06.2019

Accepted/Kabul: 04.09.2019

Öz: Bulanık mantık, klasik mantıktaki doğru yanlış yanı sıra doğruyu derecelendiren mantık çeşididir ve sağlık alanında birçok problemin çözümünde uzman kişilere yardımcı olmaktadır. Başlangıç anestezi ilaç dozunun ayarlanmasındaki karar, hastanın yaşı, kilosu, boyu, daha önce geçirdiği cerrahi operasyonlar ve yandaş hastalıkları gibi etmenlere dayanarak uzmanlar tarafından verilir. Bu çalışmada, en yaygın kullanılan genel anestezi ilaçlarından propofolün, başlangıç dozunun hesaplanmasında bulanık mantık kullanılmıştır. Çalışma bulanık mantık kullanarak girişte hastanın yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve Amerikan Anestezistler Derneği'nin (AAD) belirlediği hasta sınıfını alarak çıkışta hastaya verilmesi gereken propofol başlangıç dozunu (PBD) kg/mg cinsinden vermektedir. Çalışmada başlangıç dozunun, premedikasyon yapılmadığı varsayılarak ilave ilaç kullanılmadan hesaplanması esas alınmıştır. Birden fazla anestezi uzmanının yardımı alınarak kural tabanı oluşturulmuştur. Çalışma sonunda bulunan propofol doz değerleri uzman doktorların değerlerine oldukça yakın çıkmıştır. Bu sebeple bu çalışmada kullanılan bulanık mantık tahmincisi anestezi uzmanlarına destek sağlayıcı olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bulanık mantık; genel anestezi; propofol; başlangıç ilaç dozu

**Estimation of Initial Dose of Propofol Used in General Anesthesia
with Fuzzy Logic**

Abstract: Fuzzy logic is the type of logic that defines correctness, error and rating of classical logic. It assists specialists in healthcare sector in solving various problems. Initial doses of anesthetic medication prescriptions are given by specialists based on age, weight, height, previous surgical operations and comorbidities. In this study, fuzzy logic is used to estimate propofol initial doses (PID) from common anesthesia medications. It uses fuzzy logic to revise propofol initial doses estimated in kg/mg for general anesthesia depending on age, body mass index (BMI), the American Society of Anesthesiologists' (ASA) classification of diseases and identifying disease groups. Initial doses are to be calculated without additional medication, assuming no premedication is applied. The rule base is established through assistance of anesthesiologists. Propofol dose values found with fuzzy logic are similar to the values of physicians. Therefore, the fuzzy logic estimator used in this study can support anesthesia specialists.

Keywords: Fuzzy logic; general anesthesia; propofol; initial drug dose

1. Giriş

Günümüzde gelişen teknoloji metotları ile sağlık ve farmakoloji alanında karşılaşılan problemlerin çoğuna mühendislik uygulamaları çözüm bulmaktadır. Farmakolojik modelleme, ilaç doz ve konsantrasyon ayarlaması, hasta takibi, hastalık teşhisi ve tedavisi gibi çeşitli süreçlere çözüm uygulamalarının yanı sıra uzmanlar tarafından sağlanan sezgisel bilgileri kullanarak, uzmanlara

Bu makaleye atıf yapmak için

Sivari, E., Kahraman, G., Civelek, Z., "Genel Anesteziye Kullanılan Propofolün Başlangıç Dozunun Bulanık Mantık ile Tahmini" El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi 2019, 6(3); 808-816.

How to cite this article

Sivari, E., Kahraman, G., Civelek, Z., "Estimation of Initial Dose of Propofol Used in General Anesthesia with Fuzzy Logic" El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2019, 6(3); 808-816.

yardımcı sistemler oluşturulmaktadır. Bu sistemlerin modellenmesinde belirsiz değişken ifadelerine, sezgisel kurallara ve uzman bilgisine gereksinim olduğu için bulanık mantık kullanmak en faydalı yöntemlerden biridir. Bulanık mantık, 1965 yılında, aslında bir mühendis ve sistem bilimcisi olan, Lofti Zadeh'in, bir sistemin karmaşıklığı arttıkça geleneksel matematiksel modellerin sağladığı bilgilerin hızla azaldığı endişesini dile getirdiğinde geliştirilmiştir [1]. Bulanık mantık, klasik mantıktaki doğru yanlışı yanı sıra doğruyu derecelendirerek tanımlayan mantık çeşididir. Bulanık mantıkta, klasik mantığın aksine günlük hayatta kullandığımız sözel değişkenler kullanılır. Bulanık mantık kural tabanı, kesin olmayan fakat yaklaşık olan çıkarım kurallarına sahiptir. Klasik mantıkta bu belirsizliğe yer yoktur fakat insan mantığı belirsizlik içeren ifadelerle donatılıdır bu da bulanık mantığı insan mantığına en yakın yapar [2].

Bir cerrahi işlem için anestezi süreci, bir anestezi uzmanının deneyimine dayanır. Başlangıç anestezi ilaç dozunun hesaplanması, hastanın fiziksel özellikleri ve yandaş hastalıkları gibi etmenleri değerlendirilerek uzman tarafından yapılır. Cerrahi işlem sırasında anestezi ilacın devam dozları belli aralıklarla klinisyenler tarafından hastanın cerrahi işlem sırasındaki değerlerine göre hastaya verilir. Klinisyenleri rutin görevlerinden çıkarmada ya da görevlerinde yardımcı olmada devam dozlarını otomatik dağıtan çok çeşitli uygulamalar geliştirilmiştir [3]. Farmakolojide, bireysel ve doğrusal olmayan yaş, cinsiyet, kilo, hastalık durumu, genetik polimorfizmler ve eşlik eden ilaçlar gibi varyasyonların kullanılması, farmakolojideki sonuçları tahmin etmek için modellemeyi karmaşıktırır. Bu nedenle birçok uygulamada ilaç dağıtımının mekanik kontrolü için bulanık modelleme kullanılmıştır [4]. Anestezi sırasında ilaç yönetimini optimize etmek için kapalı devre sistemler tarafından otomatik ilaç uygulaması önerilmiştir. Kapalı devre sistemler kendi başlarına karar verebilir ve önceden belirlenmiş bir hedefe ulaşmaya çalışabilirler [5]. Doz veya ilaç konsantrasyonunu kontrol edebilen kapalı devre sistemlerinde bulanık mantık, yapay sinir ağları, PID gibi kontrol yöntemlerinin kullanılması oldukça yaygındır [6][7]. Bir çalışmada çeşitli yapay zeka türlerinin (Yapay sinir ağları, genetik algoritmalar ve bulanık mantık) uygulamaları, farmasötik teknolojide kullanımı karşılaştırılmıştır [8]. Başka bir çalışmada, tıbbi alanda bulanık mantık yönteminin bazı uygulamaları anlatılmış ve sunulmuştur [9]. Depresyonlu 10 hasta üzerinde lityum ilaç dozunu ayarlamak için bulanık mantık kullanılmıştır [10]. Alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan psikoterapik ilaç sitalopramı kullanan hastaların ilaca tepkisini ölçmede bulanık mantık kullanılmıştır [11]. Kronik bağırsak hastalıkları belirtileri kullanılarak bağırsak iltihabı tedavisinde kullanılan ilaç salazopirin, hastaya verilmesi gereken dozun, bulanık mantıkla tahmin edilmesi çalışılmıştır [12].

Başlangıç anestezi ilaç dozunun hesaplanması, hastanın bireysel özelliklerine göre her hastada farklılık gösteren değişkenlerle uzmanlar tarafından yapılır. Uzmanların göz önünde bulundurduğu en önemli etmenler hastanın yaşı, vücut kitle indeksi ve yandaş hastalıklarıdır [13][14]. Bu çalışma, premedikasyonsuz, ilave ilaç kullanılmadan, genel anestezi sürecinde başlangıç ilaç dozunun hesaplanmasında uzmanlara yardımcı olması amacıyla bulanık mantık kullanarak başlangıç propofol dozunu tahmin eder. Propofol, doğru dozla yan etkisi olmayan fakat doz aşımında ya da yanlış doz uygulamasında ciddi zararlara ve hatta ölümlere sebep olan, cerrahi işlemlerde genel anestezi için en yaygın kullanılan, intravenöz uygulanan anestezi ilaçtır [15]. Bu çalışma ile bulanık mantık modelleme yaklaşımının, propofol başlangıç dozunun hesaplanmasında anestezi uzmanlarına yardım için uygun olabileceği görüşünderiz.

2. Yöntem

2.1. Bulanık Mantık

Bulanık mantık, her şeyin derece meselesi olduğunu savunan düşünme ve çıkarım bilimidir. Klasik mantıktaki ikili ve net düşünce özelliğinin yanı sıra doğruyu derecelendirmeyi seçerek klasik mantığı kapsar. Bir düşünceyi değerlendirirken klasik mantıktaki ya doğru ya yanlış (0, 1)

değerlerini de kapsayarak düşüncedeki belirsizliği modeller ve ne kadar doğru ne kadar yanlış olduğunu [0 1] aralığında derecelendirir. Bulanık mantık, klasik mantığın yeterli olmadığı belirsizlikte yani, doğruluk ölçütünün keskin bir şekilde tanımlanamamasından kaynaklı durumlarda çözüme götürür.

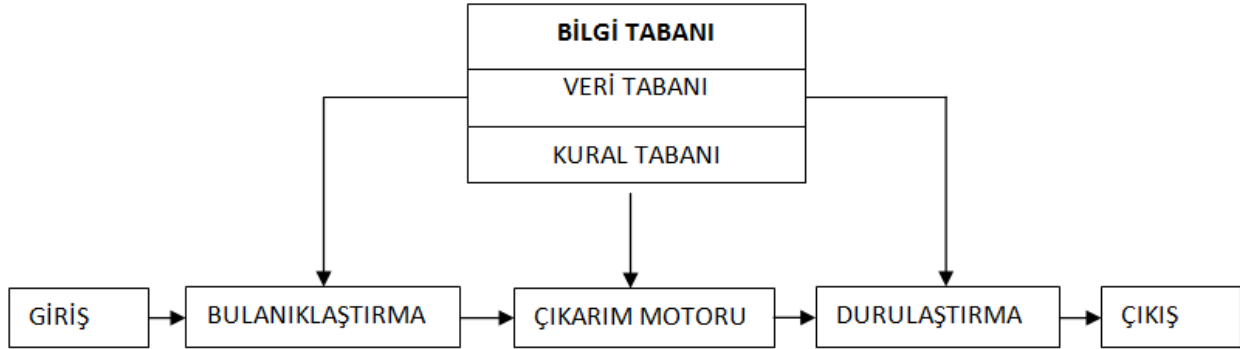
Çoğu fiziksel süreç kesin olmayan insan akıl yürütmesine dayanmaktadır. Bu kesin doğruluğu olmayan yine de insanlar için oldukça yararlı olabilecek bir bilgi türüdür. Akıl yürütmeyi anlaşılabilir ve karmaşık problemlere gömme kabiliyeti, bulanık mantığın etkinliğinin değerlendirilme kriteridir. Bulanık mantık, hesaplama için sözel değişkenler kullanır. Sözcükler sayılardan çok daha az kesin olma eğilimindedir. Klasik mantıkta bu belirsizliğe yer yoktur fakat insan mantığı belirsizlik içeren sözcüklerle donatılmıştır. Bulanık mantık, dilbilimsel değişkenleri kullanarak insani akıl yürütmeye yaklaşıma çalışır. Dilsel değişkenler bir parametreyi tanımlamak için kullanılan “uzun”, “çok-daha-az”, “büyük” gibi sözcüklerdir.

2.1.1. Bulanık kümeler

Klasik küme kavramında bir eleman ya o kümenin elemanıdır ya da elemanı değildir (0, 1). Bulanık kümelerde ise bir elemanın bir kümeye aitliğini üyelik derecesi kavramı belirler. Üyelik derecesi, elemanın kümeye ne derece ait olduğunu tanımlar. Üyelik derecesi, “ μ ” şeklinde gösterilir ve [0 1] aralığında bir değerdir. Örneğin klasik mantıkta 55 yaş ya yaşlıdır ya erişkindir diye ifade edilirken bulanık mantıkta ise 55 yaşın “yaşlı” kümesine aitlik derecesi 0.6 ($\mu = 0.6$), “erişkin” kümesine aitliği 0.4 ($\mu = 0.4$)’tür şeklinde ifade edilir. Üyelik derecesini belirleyen çan, pi, üçgen, yamuk gibi çeşitli üyelik fonksiyonları mevcuttur.

2.1.2. Bulanık sistemler

Bulanık mantık kullanarak modellenen sistemlerdir. Bulanık sistemlerin genel yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bulanık Sistemlerin Genel Yapısı

Veri tabanı, bulanık sisteme ait üyelik fonksiyonlarının tutulduğu yapıdır. Bulanık sisteme girişler keskin küme elemanları olarak net değerler şeklinde girerler. Bulanıklaştırma işleminde net değerler, üyelik fonksiyonları kullanılarak bulanık değerlere dönüştürülürler. Kural tabanı, sistemin çıkarım yapmak için kullanacağı bulanık kuralları tutar. Bulanık kuralları kullanarak sistem çıkarım motoru ile bulanık girişlere karşılık gelen çıkışı bulanık değerler şeklinde verir. Bulanık çıkışların net değerlere dönüştürülmesi işlemi durulaştırma adımdır. Böylece bir bulanık sistem keskin girişleri bu adımlardan geçirerek keskin çıkışlara ulaşır.

Bulanık sistemlerde en sık kullanılan bulanık mantık algoritmalarından biri Mamdani'dir. Bulanık sistemlerde girişler ve çıkışlar bulanık küme şeklindedir. Her giriş ve çıkış evrensel bulanık kümelerinin, sözel değişkenlerle tanımlanmış bulanık alt kümeleri yani üyelik fonksiyonları vardır. Bu alt kümelere net giriş ya da çıkış değerinin ne derece ait olduğunu üyelik derecesi belirler. Üyelik fonksiyonundan çıkan aitlik derecesi ile keskin değer bulanıklaştırılmış olur.

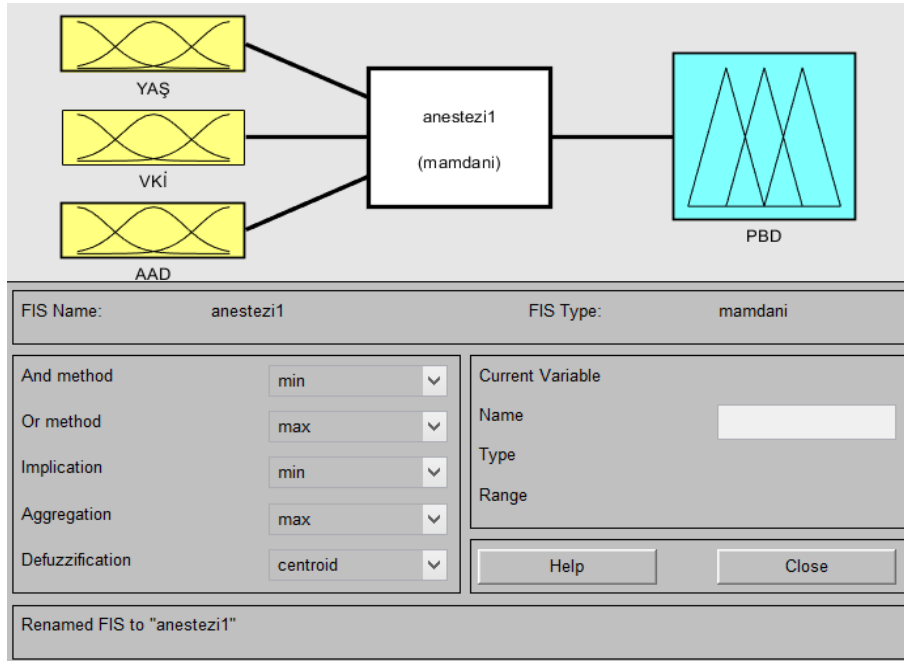
Mamdani tipi bir çıkarım motorunda bulanık küme işlemlerinden max-min operatörü kullanılarak bulanık girişlere karşılık gelen bulanık çıkışlar elde edilir. Çıkarım motoru bulanık kuralları kullanarak hangi giriş ve çıkışları kullanarak çıkarım yapacağını bulur. Bulanık sistemler, geçerliliği kesin olmayan, fakat yaklaşık olan çıkarım kurallarına sahiptir. Bulanık mantığın doğruluk tabloları ve çıkarım kuralları belirsizlik ve sözel değişkenler içerir. Örneğin Mamdani tipi bir kural; hasta "çocuk" yaşta ve "zayıf" kitle indeksli ve "AAD 1" sınıfında ise propofol başlangıç dozu "yüksek" olsun şeklinde tanımlanır. Kural tabanı, uzman bilgisine dayalı sezgisel kurallardan oluşur. Bulanık sistemlerde, üyelik fonksiyonlarının ve kural tabanının oluşturulması uzman kişiler tarafından yapılır; bu nedenle uzman kişinin probleme hakim olması ve birikimi önemlidir.

Bulanık sistemlerde, bulanık çıkışların net değerlere dönüştürülmesi işlemine durulaştırma denir. Ağırlık merkezi, alan açığortay, en büyüklerin ortası, en büyüklerin en büyüğü, en büyüklerin en küçüğü gibi metotlar en yaygın kullanılan durulaştırma yöntemleridir. Bu yöntemlerden en sık kullanılan Denklem (1)'de ifade edilen ağırlık merkezi yöntemidir, sonuçta oluşan çözüm yüzeyinin ağırlık merkezi net çıkış değeridir.

$$Z_{COG} = \frac{\int \mu_A(x)xdx}{\int \mu_A(x)dx} \quad (1)$$

2.2. Bulanık Mantık Kullanarak Propofol Başlangıç Dozunun Tahmini

Genel anestezi ilacının başlangıç dozunu hesaplarken uzman anesteziistin en çok göz önünde bulundurduğu etmenler hastanın yaşı, kilosu, boyu ve yandaş hastalıklarıdır [13][14]. Bu etmenlere göre uzman, başlangıç dozunu kg başına kaç mg verilmesi gerektiğini ilacın terapötik değerleri arasında deneyimine dayanarak belirler.

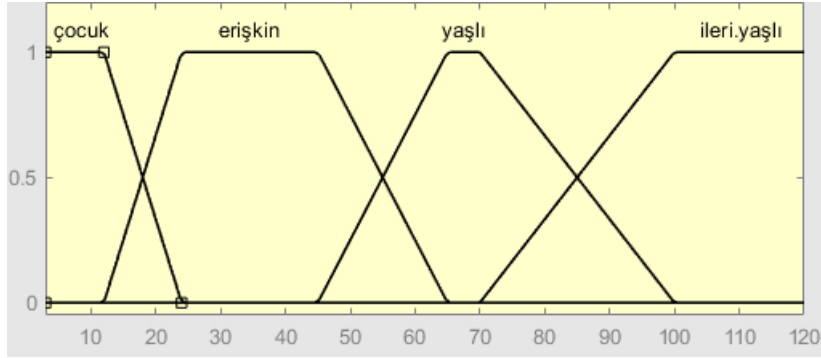


Şekil 2. Uygulama FIS Dosyası

Bu uygulama premedikasyonsuz, ilave ilaç kullanılmadan, genel anestezide en yaygın kullanılan ilaç olan propofol başlangıç dozunu mg/kg cinsinden bulanık mantık kullanarak tahmin eder. Propofol, yan etkisi hafif ve geçici türden olan, kısa etkili, intravenöz bir sedatif hipnotiktir [15].

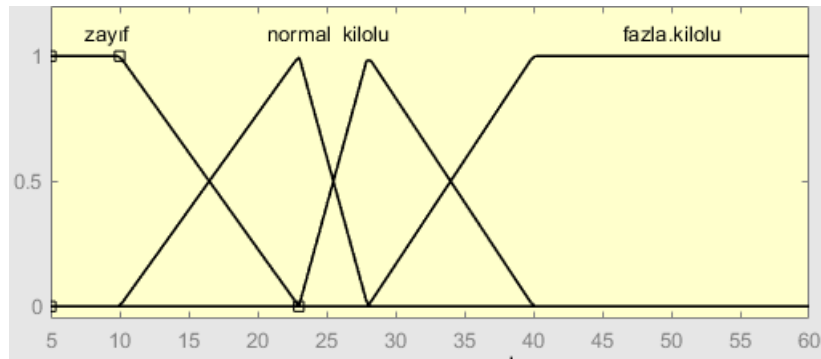
Uygulama “YAŞ”, “VKİ” ve “AAD” sınıflandırması girişlerini alarak propofol başlangıç dozu çıkışını verir. Uygulama, Şekil 2’de gösterildiği gibi, MATLAB Fuzzy logic toolbox kullanılarak Mamdani metodu ile gerçekleştirilmiştir.

Birinci giriş değişkeni “YAŞ” , Şekil 3’te görüldüğü gibi dört alt kümeye ayrılmıştır. Propofol üç yaşından küçük çocuklarda kullanılmadığı için yaş aralığı (3-120) aralığında yıl olarak alınmıştır.



Şekil 3. “YAŞ” Girişi

Şekil 4’te gösterildiği gibi, ikinci giriş değişkeni “VKİ”, hastanın vücut kitle indeksidir ve “zayıf”, “normal”, “kilolu”, “fazla kilolu” adlı dört alt kümeye ayrılmıştır. VKİ, hastanın kilosunun, boyunun karesine oranıdır ve kg/m^2 birimindedir. İki farklı hasta aynı kiloya sahip olabilir fakat boyları nedeniyle vücut kitle indekslerinin farklı olması hastalara verilecek propofol başlangıç dozunu etkiler. Örneğin; şişman hastalar, aynı ağırlıktaki zayıf hastalardan daha fazla doz gerektirirler [15]. Bu nedenle kilo ve boy birlikte değerlendirilmelidir.



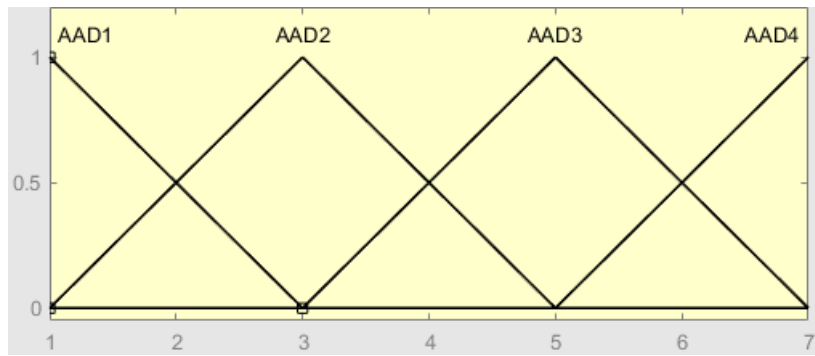
Şekil 4. “VKİ” Girişi

Üçüncü giriş değişkeni hastanın “AAD” sınıflamasıdır. AAD sınıflaması, Amerikan Anestezistler Derneği'nin, ameliyat öncesi hastaları, fiziki sağlık durumlarına göre değerlendirerek sınıflandırdığı bir sistemdir [14]. Bunlar;

- AAD 1: Sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında normal, sistemik sorunu olmayan sağlıklı bir kişi [14].
- AAD 2: Cerrahi girişim gerektiren nedeni veya hafif sistemik hastalığı olan kişi (hafif derecede anemi, hipertansiyon, amfizem, kronik bronşit, diabet) [14].

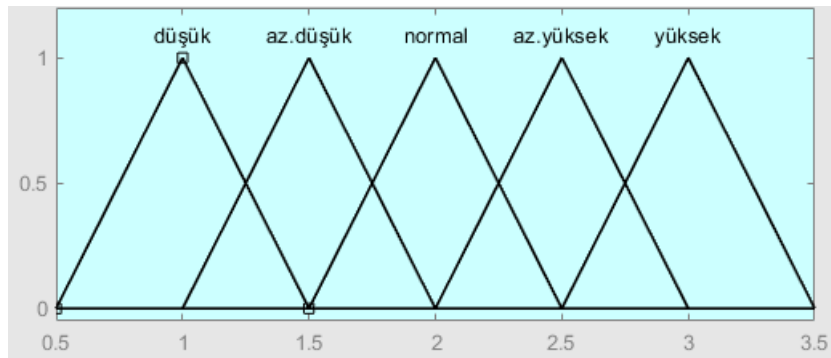
- AAD 3: Aktivitesini sınırlayan ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi (hipovolemi, geçirilmiş miyokard infarktüsü, latent kalp yetmezliği, ileri diabet, sınırlı akciğer fonksiyonu) [14].
- AAD 4: Hayatına sürekli bir tehdit oluşturan ciddi hastalığı olan kişi (şok, dekompanse, kalp veya solunum sistemi hastalığı, böbrek veya karaciğer yetmezliği, unstable angina) [14].
- AAD 5: Ameliyat olsa da olmasa da 24 saatten fazla yaşaması beklenmeyen ameliyatın son ümit olarak yapıldığı ölümü beklenen kişi [14].
- AAD 6: Beyin ölümü gerçekleşmiş organları alınmaya uygun kişi [14].

AAD Şekil 5’te görüldüğü gibi dört alt küme şeklinde alınmıştır. Uygulamada AAD 5 ve AAD 6 sınıfları alınmamıştır; çünkü AAD sınıflandırması aynı zamanda hastanın yandaş hastalıklarını temsil etmektedir. Örneğin; kalp yetmezliği olan bir hasta AAD 3 sınıfına girmektedir.



Şekil 5. "AAD" Girişi

Çıkış değişkeni olarak, Şekil 6’da görüldüğü gibi PBD mg/kg cinsinden alınmıştır. Propofol doz aralığı [0.5 3.5] aralığında alınmıştır. Propofol doz aşımı hastalar için ölüm sebebiyetidir; bu nedenle 3.5 mg/kg üzerine çıkılamaz.



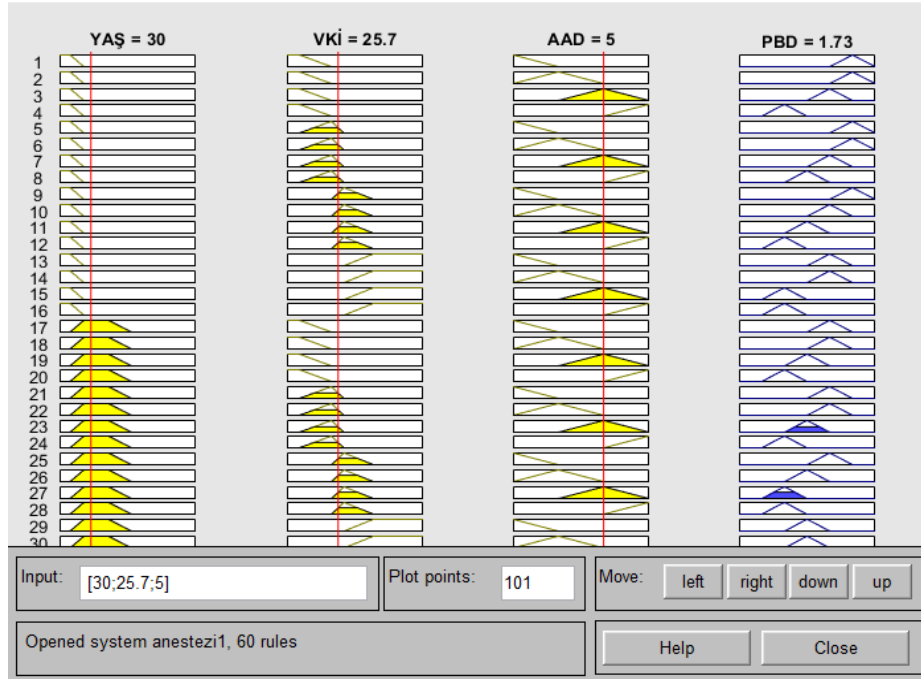
Şekil 6. "PBD" Çıkışı

Uygulama kural tabanı uzman anestezi uzmanları tarafından oluşturulmuştur ve 60 kural içerir. Kurallardan bir kaçına örnek;

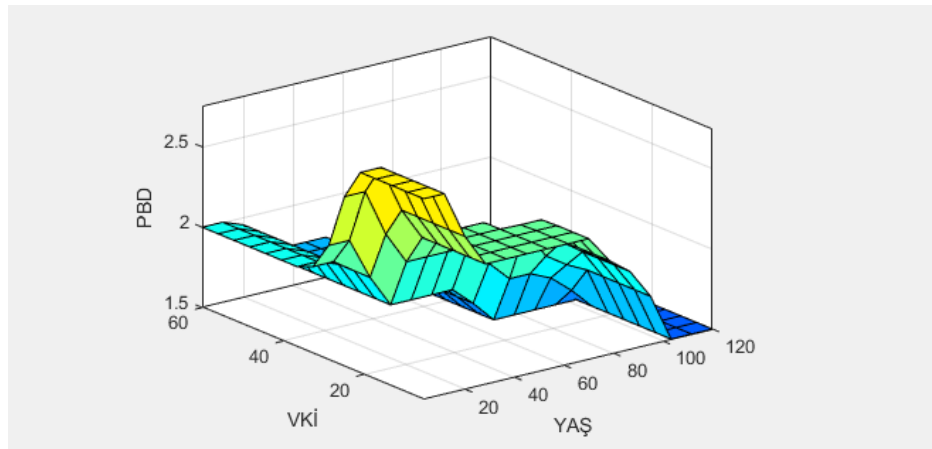
- Hasta "çocuk" yaşta ve "zayıf" kitle indeksli ve "AAD 3" sınıfında ise propofol başlangıç dozu "az.yüksek" olsun.
- Hasta "erişkin" yaşta ve "normal" kitle indeksli ve "AAD 3" sınıfında ise propofol başlangıç dozu "normal" olsun.
- Hasta "yaşlı" yaşta ve "kilolu" kitle indeksli ve "AAD 2" sınıfında ise propofol başlangıç dozu "az.düşük" olsun.

- Hasta “ileri.yaşlı” yaşta ve “zayıf” kitle indeksli ve “AAD 4” sınıfında ise propofol başlangıç dozu “düşük” olsun.

Şekil 7’de kural görüntüleyici ve Şekil 8’de yüzey görüntüleyici gösterilmektedir.



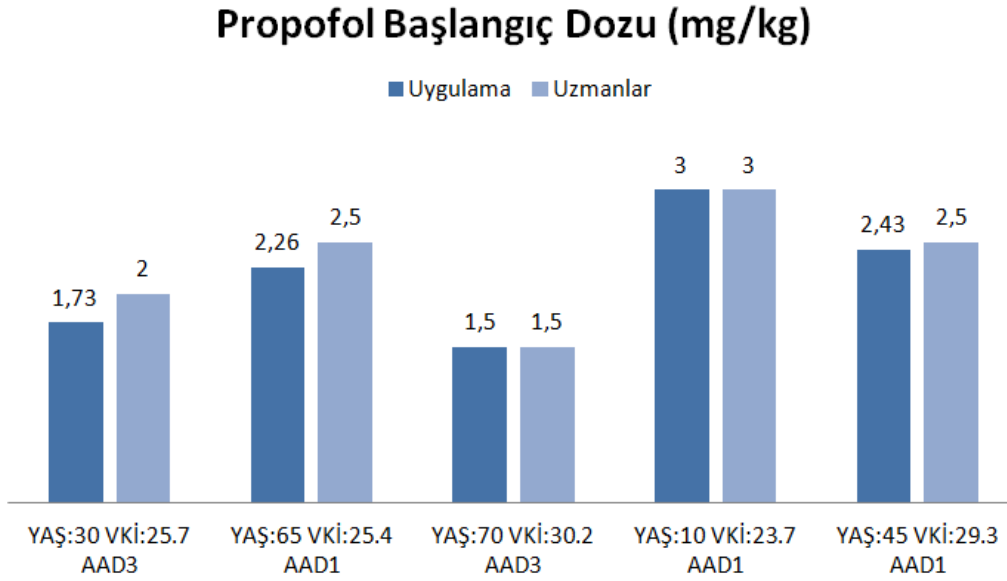
Şekil 7. Kural Görüntüleyici



Şekil 8. Yüzey Görüntüleyici

3. Sonuçlar

Bulanık mantık kullanılarak propofol başlangıç dozunun hesaplanması ile uzmana yardımcı bir sistem geliştirmek amaçlanmış ve sistem doz değerleri uzman doktorların değerlerine oldukça yakın çıkmıştır. Şekil 9’da birkaç hasta tiplmesi için uzmanlardan alınan ortalama başlangıç doz miktarı ve uygulamanın verdiği sonuçlar karşılaştırılmıştır. Örneğin; 70 kilo, 1.65 boy, 30 yaş ve AAD 3 özelliklerini taşıyan hasta için uzmanlar başlangıç propofol dozunu ortalama 2 mg/kg alırken çalışma 1.73 mg/kg almıştır. Dolayısıyla bu çalışmada kullanılan bulanık mantık tahmincisi anestezi uzmanlarına destek sağlayıcı olarak değerlendirilebilir.



Şekil 9. Uzman Deneyimlerinin Uygulama Sonuçlarıyla Kıyaslanması

Kaynak [3]'de propofol ilaç dozunun ayarlaması bulanık mantıkla yapılmıştır. Bu çalışmada biyomedikal bir cihaz ile ameliyat sırasında propofol dozu ayarlanmıştır. Bu çalışma 21 kural ile kural tabanını oluşturmuştur, bizim çalışmamızda ise 60 adet kural ile kural tabanı oluşturulmuştur. Bu cihetten bizim çalışmamız daha kapsamlı bir kural tabanına sahiptir. [4] nolu kaynakta bulanık küme teorisinin farmakolojik problemlere çözüm bulduğunu savunan bir çalışmadır. Bazı farmakolojik ilaç dozlarının ayarlanmasında bulanık mantık kullanılmıştır. Bizim çalışmamız ise bu çalışmaya bir destek olarak, bu çalışmada incelenmeyen propofolun başlangıç dozunun ayarını yapmaktadır. Kaynak [5]'deki çalışma bizim çalışmamız gibi spesifik bir çalışma değil, genel olarak kapalı devre kontrol sistemlerinin ilaç yönetimini optimize edebileceğini göstermektedir. Kaynak [6]'daki çalışma, propofol ve remifentanilin anestezide ayarlanmasını PID kontrol ile yapmıştır. Kaynak [7]'de propofol dozunu uyarlamalı bulanık kayma metodu ile ayarlamıştır.

Kaynaklar

- [1]. L. A. Zadeh, "Fuzzy Sets-Information and Control-1965," *Inf. Control*, 1965.
- [2]. T. J. Ross, *Fuzzy Logic With Engineering*. 2010.
- [3]. J. A. Mendez *et al.*, "Improving the anesthetic process by a fuzzy rule based medical decision system," *Artif. Intell. Med.*, vol. 84, pp. 159–170, 2018.
- [4]. B. A. Sproule, C. A. Naranjo, and I. B. Türksen, "Fuzzy pharmacology: Theory and applications," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 23, no. 9, pp. 412–417, 2002.
- [5]. M. M. Neckebroek, T. De Smet, and M. M. R. F. Struys, "Automated Drug Delivery in Anesthesia," *Curr. Anesthesiol. Rep.*, vol. 3, no. 1, pp. 18–26, 2013.
- [6]. L. Merigo, F. Padula, N. Latronico, M. Paltenghi, and A. Visioli, "Optimized PID control of propofol and remifentanil coadministration for general anesthesia," *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.*, vol. 72, pp. 194–212, 2019.
- [7]. S. Hossein, S. Hosseini, M. Khazaei, Z. A. Khomarlou, and H. Geramipour, "Controlling the Depth of Anesthesia Using Adaptive Fuzzy Sliding Mode Control Strategy," vol. 5, no. 16, pp. 2313–2326, 2015.
- [8]. P. Sable, V. V. Khanvikar, P. Sable, and V. V. Khanvilkar, "Pharmaceutical Applications of Artificial Intelligence," *Int. J. Pharma Res. Heal. Sci.*, vol. 6, no. 2, pp. 2342–2387, 2018.
- [9]. N. Allahverdi, "Applied Mathematics, Electronics and Computers Design of Fuzzy Expert Systems and Its Applications in Some Medical Areas," 2014.
- [10]. M. Bazoon and K. I. Shuhuan, "Fuzzy logic pharmacokinetic modeling: Application to lithium concentration prediction."

- [11]. C. A. Naranjo, K. E. Bremner, and I. B. Turksen, "Using fuzzy logic to predict response to citalopram in alcohol dependence."
- [12]. I. Saritas, I. A. Ozkan, and N. Allahverdi, "Determination of the drug dose by fuzzy expert system in treatment of chronic intestine inflammation Determination of the drug dose by fuzzy expert system," no. June 2015, 2009.
- [13]. Z. (Esener) Kayhan, *Klinik anestezi*. Logos, 1997.
- [14]. "Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (Tard) Anestezi Uygulama Kılavuzları Preoperatif Değerlendirme," 2015.
- [15]. G. Anestezi and İ. İ. V Bolus, "Dr. Gülden Kesriklioğlu," 2006.