

Kolonoskopide farklı sedasyon protokollerinin etkinliklerinin karşılaştırılması

Necle Dereli(*), Münire Babayiğit(*), Eyüp Horasanlı(*), Zehra Baykal Tural(*), Handan Güleç(*), Mehmet Şirin Gökhaner(*), Aslı Alkan(*), Mustafa Alparslan Babayiğit(**),

ÖZET

Kolonoskopi kolona ait hastalıkların ayırıcı tanı ve tedavisinde uygulanan bir işlemdir. İşlem ağrılı ve rahatsızlık vericidir. Endoskopinin başarıyla uygulanabilmesi için sedasyon çok önemlidir. Çalışmamızda propofol-ketamin, propofol-fentanil ve propofol-remifentanil kombinasyonlarının etkinliklerini ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Bu randomize, prospektif çalışmaya kolonoskopi yapılması planlanan ASA I-II, 93 hasta dahil edildi. Grup PK'deki hastalara propofol-ketamin (n=29), grup PF'deki hastalara propofol-fentanil (n=33) ve grup PR'deki hastalara propofol-remifentanil (n=31) ile sedasyon uygulandı. Ramsey sedasyon skalası 3-4 olacak şekilde sedasyon uygulandı. Hemodinamik veriler, periferik oksijen saturasyonu, derlenme ve sedasyon süresi, endoskopist ve hasta memnuniyeti, ilaç yan etkileri kaydedildi. Grupların sedasyon ve derlenme süreleri, hemodinamik parametreleri, hasta memnuniyetleri benzer bulundu. Grup PK'da % 100 endoskopist memnuniyeti gözlemlendi (p: 0.027). Bu nedenle kolonoskopide propofol- ketamin kombinasyonunun tercih edilebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolonoskopi, propofol, ketamin, fentanil, remifentanil

SUMMARY

The comparison of the efficacy of different sedation protocols in colonoscopy Colonoscopy is a procedure for differential diagnosis and treatment of colon diseases. It is painful and uncomfortable. Sedation is very important for colonoscopy to be successfully completed. In this study, we aimed to compare the efficacy and adverse effects of propofol-fentanyl, propofol-ketamine and propofol- remifentanyl combinations. This prospective randomized study was performed on ASA I-II, 93 patients who underwent colonoscopy procedure. Patients received to propofol-ketamine (n:29) (Group PK), propofol-fentanyl (n: 33) (Group PF) or propofol-remifentanyl (n=31) (Group PR). All patients received study drugs till ramsey sedation scale of patients titrated to 3-4. Hemodynamic data, peripheral oxygen saturation, recovery and sedation times, endoscopist and patient satisfaction, side effects of the agents were recorded. Demographic data, hemodynamic data, sedation and recovery times and patient satisfactory were found similar in the three groups(p > 0,05 for all comparisons). Endoscopist satisfaction was % 100 in Group PK(p: 0.027). Therefore, propofol-ketamine combination for the colonoscopy might be preferable.

Key words: Colonoscopy, propofol, ketamine, fentanyl, remifentanyl

Giriş

Gastrointestinal hastalıkların tanı ve tedavisi için uygulanan kolonoskopi, en sık uygulanan gününbirlik girişimlerden olup kısa sürmesine rağmen hastaya ağrı ve rahatsızlık veren bir prosedürdür. Bu nedenle sedoanaljezi altında uygulanmaktadır. Sedoanaljezi için benzodiazepinler, opioidler, propofol, ketamin gibi ajanlar kendi başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilirler (1).

Endoskopi ünitesinde hasta sirkülasyonu hızlı olması gerektiği için kullanılan ajanın etkisi hızlı başlamalı, hızlı sonlanmalı, anestezi ve analjezik derinliği titre edilebilir olmalıdır. Bununla birlikte ciddi yan etkiye neden olmamalıdır. Bu özelliklere sahip tek bir ajan mevcut olmadığından genellikle ilaç kombinasyonları ile sedoanaljezi uygulaması tercih edilmektedir (2).

Propofol etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesi nedeniyle kolonoskopi işlemi sırasında sedasyon amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak analjezik özelliği olmadığından ağırlı prosedürler sırasında yüksek dozda kullanılması gerekmektedir. Bu da solunum depresyonu, kardiyovasküler depresyon riskini artırmaktadır. Bu nedenle analjezik özelliği de olan ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (2-4).

Çalışmamızda propofolü ketamin, remifentanil ve fentanil ile kombine ederek 3 farklı sedasyon protokolü hazırladık. Bu protokollerin derlenme süresi, yan etki, doktor ve hasta memnuniyetine etkisini araştırdık.

Yöntem

Yerel etik kurul onayı ve hastaların aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, gününbirlik kolonoskopi uygulanacak, fiziksel durumu Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) I-II risk grubu 18-75 yaş arası toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Anamnezinde hepatik ve/veya renal disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık, epilepsi, psikiyatrik hastalık, opioid veya benzodiazepinlerin kronik kullanımı öyküsü, çalışma ilaçlarına duyarlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar randomizasyon yöntemiyle 3 gruba ayrıldı. Endoskopi ünitesine gelen hastalara elektrokardiyogram (EKG), nonivaziv kan basıncı (KB), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) monitörizasyonu yapıldı. Tüm hastalara 20 G kanülle damaryolu açılıp % 0,9 serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Yüz maskesi ile 4lt/dk oksijen verildi.

* Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

** Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, Türkiye.

Reprint request: Münire Babayiğit

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.
e-mail: mnroksuz@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: Oct 21, 2014 • Kabul Tarihi: Jan 15, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 10 Haziran 2016

Grup PK ' deki hastalara i.v. propofol 0.5 mg/kg ve ketamin 0.2 mg/kg

Grup PF' deki hastalara i.v. propofol 0.5 mg/kg ve fentanil 1 µgr/kg

Grup PR' deki hastalara i.v. propofol 0.5 mg/kg ve remifentanil 0.5µgr/kg bolus uygulandı.

Hastaların sedasyon düzeyleri Ramsey sedasyon skalası ile değerlendirildi ve 3-4 arasında tutulmaya çalışıldı (Tablo 1) (5).

Tablo I. Ramsey sedasyon skalası	
Puan	Klinik
1 puan	Uyanık,huzursuz ve/veya ağlıyor.
2 puan	Uyanık, sakin, çevresini izliyor
3 puan	Uykulu fakat sözlü uyarılara cevap verir
4 puan	Uykulu fakat glabellar taktil uyarılara hemen cevap verir.
5 puan	Uykulu fakat glabellar taktil uyarılara yavaş yanıt verir.
6 puan	Uyarılara yanıt vermez.

Ek doz ihtiyacı olduğunda başlangıç dozunun yarısı kadar ek doz yapıldı. Hastaların kalp atım hızı, KB ve SpO₂ değerleri sedasyon öncesi ve sedasyon süresince kaydedildi. Hastaların sedasyon ve derlenme süreleri, total ilaç miktarları, oluşan yan etkiler, endoskopişt ve hasta memnuniyeti kaydedildi.

Hastaların 30 saniye boyunca nefes almaması apne, kan basıncının başlangıç değerinin % 30 altına düşmesi hipotansiyon ve KAH'nın <50 atım /dk olması bradikardi olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Endoskopişt ve hasta memnuniyeti 0= kötü, 1= iyi, 2= çok iyi olarak değerlendirildi.

İstatistik

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, frekans dağılımları sayı- yüzde şeklinde gösterilmiştir. Kolmogorov-smirnov testi ile normal dağılımına bakılan sürekli değişkenlerden normal dağılıma uygun çıkan ikiden fazla grup karşılaştırmaları tek yönlü varyans analizi(one way ANOVA) testi ile, normal dağılıma uygun çıkmayanlar kruskal wallis testi ile analiz edilmiştir. Kesikli değişkenler arasındaki analizler Ki kare testi ile yapılmıştır. Analizler SPSS versiyon 15.0 istatistik programıyla yapılmış olup istatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak ele alınmıştır.

Bulgular

Toplam 93 hasta (Grup PK: 29 hasta, Grup PF: 33 hasta, Grup PR: 31 hasta) çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında yaş, cinsiyet, ağırlık, ASA ve ek hastalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Tablo II, p >0,05).

Tablo II. Hastaların demografik özellikleri

	Grup PK(n=29)	Grup PF(n=33)	Grup PR(n=31)	P
Yaş	55,9 ±11,5	52,1±14,6	53,8±10,7	0.485*
Cinsiyet K/E	15/14	16/17	18/13	0.739**
Ek hastalık	20/9	15/18	22/9	0.066**
var/yok				
ASA (I/II)	6/23	8/25	8/23	0.893**
* One-way ANOVA				
**Ki-kare testi				

Grupların sedasyon ve derlenme süreleri benzer bulundu (Tablo III).

Tablo III. Sedasyon ve derlenme sürelerinin karşılaştırılması

	Grup PK	Grup PF	Grup PR	P *
Sedasyon süresi/ dk	16,5 ±7,6	12,1 ±5,7	15,5±9,5	0,078
Derlenme süresi/dk	26,6±9,6	25,9±10,3	27,5±3,6	0.479
*Kruskal-Wallis Test				

İşlem sırasında görülen yan etkileri değerlendirdiğimizde; Grup PF'de % 60.6, Grup PR'de %51.6, Grup PK'da %44.8 sıklıkta yan etki görüldü. İstatistiksel olarak baktığımızda anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo IV). Gruplar arasında bulantı kusma, hipotansiyon, bradikardi, desaturasyon, baş dönmesi ve hipertansiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı(Tablo V). Desaturasyon Grup PR' de sadece 1 hastada görüldü.

Tablo IV. Grupların yan etki açısından karşılaştırılması

	Grup PK(n=29)	Grup PF(n=33)	Grup PR(n=31)	P
Yan etki	13/16	20/13	16/15	0.476*
Var/yok				
*Ki-kare testi				

Tablo V. Grupların yan etkilere göre değerlendirmesi

	Grup PK(n=29)	Grup PF(n=33)	Grup PR(n=31)	P değeri*
Bulantı-kusma	4 (% 13,7)	8 (% 24,2)	3 (%9,6)	0.262
Hipotansiyon	2 (%6,8))	2 (% 6)	0	0.347
Bradikardi	2 (%6,8))	3 (%9)	3 (%9,6)	0.922
Desatürasyon	0	0	1 (%3,2)	0.364
Hipertansiyon	1 (%3,4)	3 (%9)	1 (%3,2)	0.499
Baş dönmesi	7 (%24,1)	8 (%24,2)	11(%35,4)	0.520
* Ki-kare testi				

Hemodinamik açıdan incelendiğinde gruplar arasında bazal, 5, 10, 15 ve 20. dakikalardaki kalp hızı ve ortalama arteriyel basınçları benzer bulundu.

Gruplar arasında hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark görülmezken endoskopist memnuniyetinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Endoskopistlerin PK grubunda % 100 memnun oldukları tespit edildi (Tablo VI-VII, $p = 0,027$).

Tablo VI. Endoskopist memnuniyeti değerlendirilmesi

	Grup PK	Grup PF	Grup PR	p^*
Çok iyi	11 (%37.9)	17 (%51.5)	17 (%54.8)	0.027
İyi	18 (%62.1)	10 (%30.3)	12 (%38.7)	
Kötü	0 (%0)	6 (%18.2)	2 (%6.5)	

*Ki-kare testi

Tablo VII. Hasta memnuniyeti değerlendirilmesi

	Grup PK	Grup PF	Grup PR	p^*
Çok iyi	11 (%37.9)	10 (%30.3)	9 (%29)	0.735
İyi	12 (41.4)	13 (%39.4)	16 (%51.6)	
Kötü	6 (%20.7)	10 (%30.3)	6 (%19.4)	

*Ki-kare testi

Tartışma

Çalışmamızda kolonoskopi işlemi için uygulanan propofol-ketamin, propofol-fentanil ve propofol-remifentanil kombinasyonları benzer hemodinami ve sedasyon koşulları sağlamakla birlikte propofol-ketamin kombinasyonunun daha yüksek oranda endoskopist memnuniyeti sağladığı gözlemlendi. Uyguladığımız sedasyon protokolleri arasında derlenme süresi ve yan etki açısından fark görülmedi.

Kolonoskopi invaziv, hasta için ağrılı, rahatsız edici ve anksiyeteye neden olan bir işlemdir. Hastanın konforu ve işlemin başarılı bir şekilde yapılabilmesi için sedoanaljezi yapılmalıdır (4). Uygun sedoanaljezi yöntemini tespit etmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır (6-9).

Propofol etkisinin hızlı başlaması ve kısa sürmesinin yanı sıra antiemetik özelliği nedeniyle de endoskopi işlemlerinde tercih edilen bir ajandır (3,4). Ancak hipotansiyon, bradikardi, solunum depresyonu gibi yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle başka ilaçlarla kombinasyonu tercih edilmektedir.

Fentanil, alfentanil ve remifentanil gibi opioidler hızlı etki ederler ve gereğinde etkileri naloksan ile geri çevrilebilir. Propofolle birlikte kombinasyon halinde sık kullanılırlar (4).

Fentanil ve alfentanilin propofolle birlikte kolonoskopi uygulamasında kullanımını karşılaştıran iki farklı çalışma yapılmıştır. Ho ve ark. yaptıkları çalışmada benzer sedasyon koşullarında derlenme süresi, hasta memnuniyeti, propofol tüketimi, sedasyona bağlı yan etkiler açısından fark bulunmadığını fentanilin daha ucuz olması nedeniyle tercih edilebileceğini bildirmişlerdir (10). Türk ve ark. ise yaptıkları benzer çalışmada propofol-fentanil kombinasyonu uygulanan grupta alfentanil- propofol uygulanan gruba göre daha iyi hemodinamiyle birlikte daha hızlı derlenme sağlandığı

bildirmişlerdir(11). Sonuçlardaki bu farkın Ho ve ark.'nın daha düşük dozda ilaç kullanmalarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Remifentanil çok kısa etkili bir opioid olup etkisinin hızlı başlaması, çabuk sonlanması ve devamlı infüzyona uygun olması nedeniyle fentanilden daha avantajlıdır (12). Pek çok çalışmada remifentanil ve propofol diğer sedatiflerle birlikte veya tek başlarına infüzyon şeklinde kullanılmış, sedatif ve amnetik dozları, derlenme profilleri ve yan etkileri açısından karşılaştırılmışlardır. Remifentanilin hemodinamiyi daha iyi koruduğu, daha hızlı derlenme sağladığı ancak solunum depresyonu, bulantı ve kusmanın yanı sıra işlem sırasında farkındalığa neden olabileceği bildirilmiştir (6,7, 13-15).

Rudner ve ark. remifentanil- propofol kombinasyonu ve fentanil- midazolam- propofol kombinasyonu ile sedasyon uygulanan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında remifentanil-propofol uygulanan hastalarda yeterli analjezi sağladıkları gibi daha iyi hemodinamik stabilite, minimal solunum depresyonu, hızlı derlenme tespit etmişlerdir (18). Bizim çalışmamızda hemodinami ve derlenme süreleri açısından herhangi bir grubun üstünlüğü tespit edilmedi. Rudner ve ark.'nın çalışmasında midazolam kullanımının solunum depresyonuyla birlikte derlenmede gecikmenin nedeni olabileceğini düşünüyoruz.

Ketamin 1960 larda geliştirilen bir fensiklidin derivativesi olup beyin talamus ve limbik bölgeleri arasındaki iletişimi bloke ederek disosiyatif anestezi sağlar. Hasta dış uyaranlara karşı cevap veremez, iyi bir amnezik ve analjeziktir. Hava yolu reflekslerini ve spontan solunumu etkilemez. Belirgin avantajlarına rağmen ciddi yan etkilere neden olabilir. Sempatomimetik yan etkileri nedeniyle taşikardi ve hipertansiyona neden olabilir. Subhipnotik, analjezik dozlarda propofol ile kombinasyonu bu iki ilacın dozlarının azaltılarak doza bağlı olarak gelişen istenmeyen yan etkilerinin azalmasını sağlar. Her iki ilacın kardiyovasküler etkileri birbirinin zıttı olduğu için hemodinamik stabilizasyon sağlanmış olur (17-19). Aynı zamanda propofol ketaminin halusinasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkilerini baskılar.

Aydoğan ve ark. gastroendoskopi yapılan hastalarda propofol-ketamin kombinasyonunu sadece ketamin sedasyonu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında hemodinami, yan etki, hasta ve endoskopist memnuniyetinde anlamlı fark bulmazken kombinasyon uygulanan grubun daha hızlı derlendiğini tespit etmişlerdir (20).

Goh ve ark. LMA (Laringeal Mask Airway) uygulaması için propofol-ketamin (2,5 mg/kg-0,5 mg/kg), propofol-fentanil (2,5 mg/kg-1mcg/kg) kombinasyonu ve yalnız propofol (2,5 mg/kg) uygulamasını karşılaştırmışlar ve propofol-ketamin uygulanan grupta daha az uzamış apne, daha iyi hemodinami tespit etmişlerdir (21). Biz Grup PK ' da 0.5 mg/kg propofol ve 0.2 mg/kg ketamin, Grup PF' de 0.5 mg/kg propofol ve 1 µgr/kg dozunda fentanil kullandık. Sonuçta solunum depresyonu ve hemodinamik yan etkiler açısından anlamlı fark tespit etmedik.

Akın ve ark.'nın endometrial biyopsi yapılan hastalarda propofol- ketamin ve propofol- fentanil kombinasyonlarını karşılaştıran çalışmalarında ve propofol- fentanil uygulamasıyla

daha çok solunum depresyonu geliştiği, propofol- ketamin uygulamasında bulantı, vertigo gibi yan etkilerin daha sık görüldüğü ve daha geç taburcu edildiklerini gözlenmiştir. Hasta memnuniyeti propofol- fentanil uygulamasında daha yüksek tespit edilmiştir (22). Çalışmamızda yan etkiler ve hasta memnuniyeti açısından değerlendirdiğimizde her üç sedasyon protokolünü benzer bulduk.

Hasanein ve ark. ERCP yapılan obez hastalarda ketamin-propofol ve fentanil-propofol kombinasyonlarını karşılaştırmışlar. Fentanil-propofol uygulanan grupta propofol kullanımının daha fazla olduğu, hipotansiyon, bradikardi, apne gibi yan etkilerin daha fazla olduğu, ketamin-propofol uygulanan grupta derlenme süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir (23).

Khajavi ve ark. kolonoskopi yapılan hastalarda propofol-fentanil ve propofol –ketamin kombinasyonlarını karşılaştırmışlar ve aynı sedasyon koşullarında benzer yan etki oluşturmalarına karşın propofol-ketamin kombinasyonu uygulanan grupta hasta memnuniyetinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (24). Bizim çalışma gruplarımızda hasta memnuniyeti açısından fark gözlenmezken endoskopist memnuniyetinin Grup PK' da daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç

Sonuç olarak her üç sedasyon protokolünde de benzer hemodinamik ve sedasyon koşulları sağlanırken endoskopist memnuniyetinin daha fazla olması nedeniyle propofol- ketamin kombinasyonunun daha faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. RexDK. Review article: moderate sedation for endoscopy: sedation regimens for non-anesthesiologists. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:163–171.
2. Wiggins TF, Khan AS, Winstead NS. Sedation, Analgesia, and Monitoring Gastrointestinal Endosc 2008;68:815–826.
3. Sedation and anesthesia in GI endoscopy; guideline. The Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE). *Gastrointestinal Endoscopy* 2008;68(5):815–826.
4. Fanti L, Testoni PA. Sedation and analgesia in gastrointestinal endoscopy: What's new? *World J Gastroenterol* 2010;16(20): 2451-2457
5. Jonghe BD, Cook D, Vecchi CA, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* (2000) 26: 275-285.
6. Moerman AT, Foubert LA, Herregods LL et al. Propofol versus remifentanyl for monitored anesthesia care during colonoscopy. *Eur J Anesth* 2003;20: 461–6.
7. Greilich PE, Virella CD, Rich JM et al. Remifentanyl versus meperidine for monitored anesthesia care: a comparison study in older patients undergoing ambulatory colonoscopy. *Anesth Analg* 2001; 92 : 80–4.
8. Demiraran Y, Tamer A, Korkut E ve ark. Kolonoskopi yapılan olgularda deksmedetomidin ve midazolam'ın sedatif etkinliğinin karşılaştırılması. *Endoskopi*

2009;17(1):18-22.

9. Dal H, İzdeş S, Kesimci E, Kanbak O. Kolonoskopide Sedasyon İçin Propofolün Aralıklı Bolus veya Hedef Kontrollü İnfüzyon Yöntemiyle Uygulanmasının Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011; 39(3):134-142.
10. Ho WM, Yen CM, Lan CH et al. Comparison between the recovery time of alfentanil and fentanyl in balanced propofol sedation for gastrointestinal and colonoscopy: a prospective, randomized study. *BMC Gastroenterol*. 2012 Nov 21;12:164
11. Türk HŞ, Aydoğmuş M, Unsal O, Köksal HM, Açık ME, Oba S. Sedation-analgesia in elective colonoscopy: propofol-fentanyl versus propofol-alfentanil. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63(4):352-7.
12. Rosow C. Remifentanyl: a unique opioids analgesic. *Anesthesiology* 1993;78: 875–6
13. Mirabella, L.; Mollica, G.; Di Monte, P.; Spadaro, S.; Caggianelli, G.; Cinnella, G. Analgosedation for colonoscopy: remifentanyl vs propofol: 2AP1□6 *European Journal of Anaesthesiology*: 2012; 29: 32.
14. Akcaboy Z N, Akcaboy EY, Albayrak D, Altınoren B, Dikmen B, Gogus N. Can remifentanyl be a better choice than propofol for colonoscopy during monitored anesthesia care? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006;40: 736–741.
15. Smith I, Avramov MN, White PF. A comparison of propofol and remifentanyl during monitored anesthesia care. *J Clin Anesth* 1997; 9 : 148–54.
16. Rudner R1, Jalowiecki P, Kawecki P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/ sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointestinal Endosc*. 2003;57(6):657-63.
17. Aydın T1, Güleç S. Özefagogastroduodenal Endoskopi için Sedasyon. *J Clin Anal Med* 2011;2(2):61-7.
18. Arora S. Combining Ketamine and Propofol ("Ketofol") for Emergency Department Procedural Sedation and Analgesia: A Review, *West J Emerg Med*. Jan 2008; 9(1): 20–23.
19. Frey K, Sukhani R, Pawlowski J, et al. Propofol versus propofol ketamine sedation for retrobulbar nerve block: comparison of sedation quality, intraocular pressure changes, and recovery profiles. *Anesth Analg* . 1999; 89:317-321.
20. Aydoğan H, Aydoğan T, Uyanıklıoğlu A, ve ark. Propofol-ketamine combination has shorter recovery times with similar Hemodynamics compared to propofol alone in upper gastrointestinal endoscopy in adults. A randomized trial. *Acta Medica Mediterranea*, 2013, 29: 259
21. Goh PK, Chiu CL, Wang CY, et al. Randomized double-blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl-propofol and propofol saline on haemodynamics and laryngeal mask airway insertion conditions. *Anaesth*

Intensive Care . 2005; 33:223-228

22. Singh R, Ghazanwy M, Vajifdar H. A randomized controlled trial to compare fentanyl-propofol and ketamine-propofol combination for procedural sedation and analgesia in laparoscopic tubal ligation. Saudi J Anaesth 2013;7:24-8
23. Hasanein H, El-Sayed W. Ketamine/propofol versus fentanyl/propofol for sedating obese patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Egyptian Journal of Anaesthesia (2013) 29, 207–211.
24. Khajavi M, Emami A, Etezadi F, Safari S, Sharifi A, Shariat Moharari R. Conscious Sedation and Analgesia in Colonoscopy: Ketamine/Propofol Combination has Superior Patient Satisfaction Versus Fentanyl/Propofol. Anesth Pain Med. 2013;3(1):208-13.
25. Akin A, Guler G, Esmaoglu A, et al. A comparison of fentanyl-propofol with a ketamine-propofol combination for sedation during endometrial biopsy. J Clin Anesth . 2005; 17:187-190.