

مقایسه اثر نسبت‌های مختلف پروپوفول و کتامین بر تغییرات همودینامیکی بیماران در هنگام القاء بی‌هوشی

محمدحسین کریمان مجد* (M.D.) سیدعبدالله عمادی (M.D.)

ابراهیم نصیری** (M.Sc.) داود فرزین*** (Ph.D.)

چکیده

سابقه و هدف: تغییرات نبض و فشارخون در هنگام شروع بی‌هوشی به وسیله داروهای مختلف از جمله کتامین و پروپوفول به عنوان داروهای شایع کاربردی و یا اجرای تکنیک‌های مختلف بی‌هوشی ممکن است ایجاد شود. هدف این مطالعه، تجویز توام مقادیر مختلف کتامین در مرحله قبل از القاء بی‌هوشی با پروپوفول به منظور تعیین و بهبود وضعیت همودینامیکی ناشی از آن بود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۱۳۰ بیمار بزرگسال کلاس یک بی‌هوشی به طور تصادفی در شش گروه تقسیم شدند و جهت القاء بی‌هوشی در گروه‌های مختلف با پروپوفول ۲ میلی گرم برای هر کیلو (n=۲۳) و گروه کتامین ۲ میلی گرم برای هر کیلو (n=۲۱) و پروپوفول ۱/۷۵ میلی گرم برای هر کیلو با کتامین ۰/۲۵ میلی گرم برای هر کیلو (n=۲۰) و پروپوفول ۱/۵ میلی گرم برای هر کیلو با کتامین ۰/۵ میلی گرم برای هر کیلو (n=۲۱) و پروپوفول ۱/۲۵ میلی گرم برای هر کیلو با کتامین ۰/۷۵ میلی گرم برای هر کیلو با کتامین ۱ میلی گرم برای هر کیلو (n=۲۱) استفاده شد. فشارخون سیستول و دیاستول و تعداد نبض با استفاده از دستگاه Armita سوند در مراحل قبل از تزریق (پایه) و بلافاصله بعد از القاء بی‌هوشی و دقیقاً ۱ و ۵ و ۱۰ بعد از لوله گذاری به طور اتوماتیک ثبت می‌شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آنالیز آماری ANOVA و Paired t test استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد نبض در مرحله قبل از القاء بی‌هوشی در گروه‌های مختلف با هم تفاوت معنی‌داری ندارند، ولی بعد از القاء بی‌هوشی در بین این گروه‌ها تفاوت ایجاد شده قابل ملاحظه بوده و هم‌چنین نسبت به قبل از بیهوشی در هر گروه معنی‌دار شده است (P<۰/۰۰۱). بیش‌ترین افزایش فشارخون در گروه کتامین و بیش‌ترین کاهش فشارخون در گروه پروپوفول ایجاد شد و ثبات همودینامیکی ناشی از القاء بی‌هوشی با پروپوفول در هنگام شروع بی‌هوشی در گروه‌هایی که با اضافه کردن ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی گرم کتامین همراه بوده است، نسبت به گروه‌های دیگر بهتر بود.

استنتاج: با توجه به یافته‌های این مطالعه، اضافه کردن کتامین به میزان ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن در هنگام القاء بی‌هوشی با پروپوفول موجب بهبود وضعیت همودینامیکی در مقایسه با گروه‌هایی که تنها از کتامین و یا از پروپوفول برای القاء بی‌هوشی استفاده می‌شود، می‌گردد.

واژه های کلیدی: تغییرات همودینامیکی، کتامین، پروپوفول، القاء بی‌هوشی، لوله گذاری تراشه

این تحقیق طی شماره ۷۴-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص بیهوشی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشکده علوم پزشکی مازندران ✉ ساری: بلوار خزر- دانشکده پزشکی

** کارشناسی ارشد بیهوشی، عضو هیأت علمی گروه بیهوشی و اتاق عمل (مری) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** متخصص فارماکولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۴/۸/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۴/۹/۲۲ تاریخ تصویب: ۸۵/۲/۲۰

مقدمه

کتامین در اتاق‌های عمل جراحی و بی‌هوشی و عنایت به اثرات متضاد این دو دارو بروضعیت قلبی-عروقی و همودینامیکی و با توجه به این‌که مطالعه‌ای به‌طور اختصاصی بر روی اثرات ترکیب مقادیر مختلف این دو دارو بر وضعیت همودینامیکی انجام نشده است، این مطالعه به منظور تعیین تاثیر مقادیر مختلف کتامین و پروپوفول بروضعیت همودینامیکی بیماران در هنگام شروع بی‌هوشی انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، بیماران کلاس یک ASA (تقسیم‌بندی انجمن متخصصین بی‌هوشی آمریکا از وضعیت بی‌هوشی بیماران) که جهت جراحی عمومی انتخابی به اتاق عمل مرکز آموزشی-درمانی امام خمینی (ره) ساری مراجعه می‌کردند و نیاز به بی‌هوشی عمومی داشتند، انتخاب شدند. معیارهای خروج در این مطالعه شامل ابتلا به بیماری‌های قلبی، ریوی، راه هوایی تیروئیدی، فشارخون و دیابت بود. همچنین بیمارانی که در لوله‌گذاری مشکل داشتند، حذف شدند. ۱۳۰ بیمار بزرگسال ۴۵-۱۶ سال که به‌طور مستمر به اتاق عمل مراجعه نمودند به‌طور تصادفی در شش گروه به ترتیب گروه اول پروپوفول ۲ میلی‌گرم برای هر کیلو وزن ($n=23$) و گروه دوم کتامین به ازای هر کیلوگرم ۲ میلی‌گرم ($n=21$) گروه سوم، کتامین/ پروپوفول به نسبت ۰/۲۵ میلی‌گرم برای هر کیلو به ۱/۷۵ میلی‌گرم ($n=20$) و گروه چهارم به نسبت ۰/۵ به ۱/۵ ($n=21$)، گروه پنجم به نسبت ۰/۷۵ به ۱/۲۵ ($n=24$) و گروه کتامین/ پروپوفول به نسبت ۱ به ۱ ($n=21$) قرار گرفتند. همه بیماران در مرحله قبل از القاء بی‌هوشی به میزان ۲-۱ میکروگرم برای هر کیلوگرم فنتانیل و یا معادل آن

تغییرات فشارخون و نبض در هنگام القاء بی‌هوشی به‌وسیله داروها و تکنیک‌های کاربردی بی‌هوشی ممکن است ایجاد شود. یکی از داروهای جدید و شایع که در هنگام القاء بی‌هوشی استفاده می‌شود و به‌صورت وابسته به دوز موجب کاهش فشارخون می‌شود، پروپوفول می‌باشد. این مسأله در بیماران سالمند و خانم‌های باردار، ممکن است با کاهش زیاد فشارخون و در نتیجه کاهش خون‌رسانی بافتی و اکسیژناسیون همراه باشد (۱ تا ۵).

مطالعه دیگری اختلالات همودینامیکی ناشی از تزریق پروپوفول را در کودکان، غیر وابسته به دوز می‌داند (۶). کاهش فشار خون ناشی از تزریق پروپوفول در کودکان در هنگام شروع بی‌هوشی ممکن است بین ۲۸-۳۱ درصد باشد (۷) و کاهش فشار خون ناشی از تزریق پروپوفول در بیماران قلبی-عروقی و کرونری ممکن است خیلی شدید باشد (۸).

از طرف دیگر کتامین به‌عنوان تنها داروی بی‌هوشی می‌باشد که در هنگام القاء بی‌هوشی استفاده می‌شود و اثرات مقلد سمپاتیک دارد و لذا موجب افزایش فشار خون می‌گردد و در بعضی از مطالعات، کتامین برای بهبود مسائل همودینامیکی ناشی از تزریق پروپوفول در هنگام القاء بی‌هوشی به‌کار رفته است (۹ تا ۱۱). در مطالعات دیگر نشان داده شد که همراهی تزریق کتامین با نسدونال که یک داروی القاکننده بی‌هوشی می‌باشد موجب کاهش فشارخون می‌شود و تغییرات کاهنده فشارخون ناشی از تزریق همزمان آنها کم‌تر می‌باشد (۱۲). تزریق میدازولام به همراه کتامین موجب جلوگیری از تغییرات افزایش فشار خون و ضربان قلب در هنگام القاء بی‌هوشی با کتامین نمی‌شود (۱۳). کتامین در ۹۷ درصد موارد بعد از تزریق در کهنسالان در هنگام القاء بی‌هوشی موجب افزایش فشارخون می‌شود (۱۴) با توجه به کاربرد نسبتاً بالای دو داروی القاکننده بی‌هوشی پروپوفول و

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی گروه‌های مربوطه به مطالعه برحسب

متغیرهای دموگرافیک

گروه‌ها	متغیرها	جنس		سن (سال)	وزن (کیلوگرم)
		مرد (درصد)	زن (درصد)		
پروپوفول=۲۳	۳۱ ± ۸/۸	۱۱	۱۲	۶۳ ± ۱۶	
کنامین=۲۱	۲۹ ± ۸/۵	۱۰	۱۱	۶۸ ± ۱۲	
سوم=۲۰	۲۸ ± ۸/۶	۹	۱۱	۷۲ ± ۱۵	
چهارم=۲۱	۳۰ ± ۹/۳	۹	۱۲	۷۷ ± ۹	
پنجم=۲۴	۳۲ ± ۱۰/۷	۱۲	۱۲	۷۴ ± ۱۳	
ششم=۲۱	۳۵ ± ۵/۴	۱۰	۱۱	۶۶ ± ۱۳	
P	P < ۰/۰۶	P < ۰/۷	P < ۰/۰۰۹		

نتایج این تحقیق نشان داد که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و تعداد نبض در مرحله قبل از القا بی‌هوشی (Base line) در گروه‌های مختلف با هم تفاوت معنی‌داری ندارند، ولی بعد از القا بی‌هوشی، در بین گروه‌ها تفاوت ایجاد شد و هم نسبت به قبل از شروع بی‌هوشی در هر مرحله به طور جداگانه تغییرات معنی‌داری ایجاد شد ($P < ۰/۰۰۱$).

جدول شماره ۲ میانگین فشار سیستول و دیاستول و تعداد نبض را در مرحله قبل از القا نشان می‌دهد.

سوفتانیل به‌عنوان پیش دارو (Premedication) دریافت کردند. فشارخون و نبض توسط دستگاه Armita ساخت سوئد اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. فشار خون سیستول و دیاستول و نبض در مرحله قبل از القا (Baseline) و مراحل بلافاصله بعد از القا بی‌هوشی و دقایق ۱ و ۵ و ۱۰ بعد از لوله‌گذاری تراشه اندازه‌گیری و ثبت می‌شد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و اختلاف بین گروه‌ها از Rapited Measure ANOVA استفاده گردید و برای قبل و بعد از القا در هر گروه از آزمون t جفت (Paired t test) استفاده شد. و برای مقایسه وضعیت دموگرافیک گروه‌ها از آزمون کای دو جهت متغیرهای کیفی و آزمون T test برای متغیرهای کمی استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین سنی بیماران برابر $۳۱/۱ ± ۹$ سال بوده است و تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بین گروه‌های مختلف از نظر سن وجود نداشت. جدول شماره ۱ خصوصیات دموگرافیک از نظر سن، وزن و جنس را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۲: توزیع گروه‌های مورد مطالعه برحسب فشارخون سیستول و دیاستول و نبض در مراحل قبل، بلافاصله و دقیقه اول بعد از لوله‌گذاری

گروه‌ها	علائم همودینامیکی			فشار خون سیستول			فشار خون دیاستول			تعداد نبض	
	قبل	بلافاصله	دقیقه اول	قبل	بلافاصله	دقیقه اول	قبل	بلافاصله	دقیقه اول	بلافاصله	دقیقه اول
پروپوفول N=۲۳	۱۴۱ ± ۱۷	۱۲۵ ± ۲۳	۱۳۳ ± ۱۸	۷۵ ± ۱۳	۷۴ ± ۱۴	۷۸ ± ۱۵	۹۴ ± ۲۶	۹۶ ± ۱۳	۹۶ ± ۱۳	۹۷ ± ۱۳	
گروه کنامین N=۲۱	۱۳۳ ± ۱۸	۱۵۵ ± ۲۴	۱۵۸ ± ۲۴	۷۳ ± ۱۲	۹۱ ± ۱۵	۹۰ ± ۱۶	۸۸ ± ۱۵	۹۸ ± ۱۸	۹۸ ± ۱۸	۱۰۲ ± ۱۳	
گروه سوم N=۲۰	۱۳۵ ± ۱۸	۱۲۴ ± ۱۷	۱۳۰ ± ۲۱	۷۴ ± ۱۴	۶۶ ± ۱۱	۷۳ ± ۱۵	۹۶ ± ۱۸	۹۰ ± ۱۲	۹۰ ± ۱۲	۱۰۰ ± ۱۸	
گروه چهارم N=۲۴	۱۳۵ ± ۱۲	۱۲۸ ± ۱۵	۱۴۱ ± ۲۲	۷۷ ± ۶	۷۲ ± ۱۶	۷۹ ± ۱۴	۹۲ ± ۱۸	۹۳ ± ۱۵	۹۳ ± ۱۵	۹۸ ± ۱۶	
گروه پنجم N=۲۱	۱۴۴ ± ۱۵	۱۳۰ ± ۲۲	۱۶۷ ± ۲۶	۷۸ ± ۱۰	۷۴ ± ۱۹	۸۹ ± ۱۷	۹۶ ± ۱۴	۹۶ ± ۱۴	۹۶ ± ۱۴	۱۰۳ ± ۱۴	
گروه ششم N=۲۱	۱۳۵ ± ۱۷	۱۳۱ ± ۱۵	۱۴۱ ± ۲۰	۸۰ ± ۱۲	۷۷ ± ۱۱	۸۹ ± ۱۷	۹۴ ± ۱۷	۸۸ ± ۱۱	۸۸ ± ۱۱	۱۰۱ ± ۱۵	
ارزش P	P < ۰/۰۱	P < ۰/۰۱	P < ۰/۰۴	P < ۰/۰۷							

لوله‌گذاری نسبت مرحله قبل از القاء بی‌هوشی و دقیقه اول بعد از لوله‌گذاری کاهش یافت؛ به طوری که در دقیقه ۱۰ بعد از لوله‌گذاری دارای کم‌ترین میانگین تعداد ضربان در تمامی گروه‌ها نسبت به مرحله قبل از القاء بوده است. این تغییرات در خصوص فشارخون سیستولیک هم وجود داشت.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک به دنبال تزریق کتامین بیش‌ترین افزایش را داشته است که به دنبال لوله‌گذاری تراشه این افزایش بیش‌تر شد و هم‌چنین در گروه پروپوفول که بیش‌ترین کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک نسبت به گروه‌های دیگر ایجاد شد، موجب گردید که تحریکات ناشی از لوله‌گذاری تراشه موجب افزایش قابل ملاحظه فشار از نظر بالینی نگردد.

نتایج نشان می‌دهد که تغییرات ایجاد شده بلافاصله بعد از القاء بی‌هوشی با نسبت‌های مختلف داروهای موجب شده است که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در بین گروه‌های مختلف به طور معنی‌داری با هم اختلاف پیدا کنند؛ به گونه‌ای که در گروه کتامین بیش‌ترین افزایش فشار سیستول و در گروه پروپوفول بیش‌ترین کاهش فشار ایجاد شده است. تغییرات تعداد نبض در بین گروه‌ها معنی‌دار نیست. نمودار شماره ۱ جزئیات بیش‌تری از این تغییرات را در بلافاصله بعد از القاء بی‌هوشی و دقیقه اول و سوم نشان می‌دهد. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که لوله‌گذاری تراشه موجب افزایش قابل ملاحظه در گروه کتامین شده است. افزایش فشار خون سیستول و دیاستول در دقیقه اول بعد از لوله‌گذاری تراشه بوده است و در دقیقه ۵ و ۱۰ این میزان کم‌تر شده است. ولی کم‌ترین افزایش ناشی از لوله‌گذاری تراشه در گروه پروپوفول تنها بوده است که تعداد ضربان قلب با گذشت زمان بعد از

نمودار شماره ۱: میانگین فشارخون سیستول و دیاستول و تعداد نبض در گروه‌های مختلف قبل و بعد از اینداکشن و در دقیقه اول لوله‌گذاری
(n=20-24 subjects/group , *Significant at p<0.05)

مطالعه مربوط به تفاوت شرایط بیماران است و هم چنین تجویز تکمیلی کتامین در مطالعه حاضر موجب ثابت ماندن تغییرات همودینامیکی نسبت به گروه پروپوفول تنها، بوده است. مارلو^۴ و همکاران (۱۹۹۱) در مطالعه خود گزارش کرده بودند که عکس‌العمل‌های ناشی از تزریق کتامین در هنگام لوله‌گذاری تراشه موجب افزایش ۲۵ درصدی همودینامیکی می‌شود و میدازولام تکمیلی نمی‌تواند از این عکس‌العمل‌ها جلوگیری کند و در واقع تکی‌کاری و هیپرتانسیون به علت القاء بی‌هوشی با کتامین اتفاق می‌افتد (۱۳). در این مطالعه هم نشان داده شد که در گروهی از بیماران که تنها از کتامین برای القاء بی‌هوشی استفاده شد، بیش‌ترین افزایش در فشار خون و نبض وجود داشت.

در مطالعه کریسل^۵ و همکاران (۱۹۹۷) نشان داده شد اضافه کردن کتامین به نسدونال در هنگام القاء بی‌هوشی موجب می‌شود که کم‌ترین افت فشارخون و تغییرات همودینامیکی ناشی از القاء بی‌هوشی با نسدونال نسبت به گروه‌های دیگر ایجاد شود (۱۲).

مانگلیا^۶ و همکاران (۱۹۸۸) هم در مطالعه خود که بر روی بیماران کهنسال انجام شده بود نتیجه گرفتند که فشارخون ناشی از القاء بی‌هوشی با کتامین موجب تغییر همودینامیکی در این گروه کهنسال در هنگام القاء بی‌هوشی نمی‌شود (۱۴). در این مطالعه کتامین به میزان ۱/۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم استفاده شد. این مطالعه نشان داد که فشارخون شریانی در گروه پروپوفول یک میلی‌گرم برای هر کیلو وزن کاهش می‌یابد ولی تعداد ضربان قلب و فشار دهلیز راست در زمان القاء بی‌هوشی تغییری نمی‌کند (۱۴). تفاوت‌های مربوط به عدم تغییر وضعیت همودینامیکی ناشی از تزریق کتامین با مطالعه حاضر احتمالاً به دلیل تفاوت شرایط بیماران است. زیرا

راو و همکارانش (۲۰۰۴) در مطالعه خود که تاثیر القاء بی‌هوشی با پروپوفول را بر فشارخون بررسی کردند، نتیجه مشابه با مطالعه حاضر گرفتند (۳). آنها در مطالعه خود نشان داده بودند که پروپوفول موجب کاهش حداقل ۳۰ درصد فشار خون نسبت به قبل از القاء (Baseline) می‌شود که این میزان کاهش، کمی بیش‌تر از کاهشی است که در فشارخون بیماران ما ایجاد شده است. احتمالاً دلیل این اختلاف اندک، مربوط به این است که در آن مطالعه تزریق پروپوفول به سرعت انجام گرفت ولی در مطالعه حاضر به روش معمول و آرام تزریق شد (۳). هم‌چنین در مطالعه کرک پاتریک^۲ (۱۹۸۸) که در آن اثرات پروپوفول در هنگام القاء بی‌هوشی در دو گروه ۱۲ نفره بیماران پیر و جوان مورد مقایسه قرار گرفت نشان داده شد که کاهش فشارخون به دنبال القاء با پروپوفول در بیماران سالمند بسیار شدید می‌باشد و در گروه بیماران جوان افت فشار کم‌تر است (۴). نتایج این مطالعه در گروه بیماران جوان با مطالعه حاضر مشابهت دارد و این مشابهت به دلیل یکسان بودن شرایط بیماران و میزان داروی پروپوفول تجویز شده در دو مطالعه می‌باشد.

دفاطیما^۳ و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه خود که اثرات مقادیر مختلف پروپوفول را در هنگام القاء بی‌هوشی در کودکان بررسی کردند، نشان دادند که تغییرات همودینامیکی ناشی از تزریق پروپوفول با مقادیر ۲/۵ و ۳ و ۳/۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن و لوله‌گذاری تراشه در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری ندارد (۱۵). در مطالعه ما تغییرات فشار خون در بین گروه‌های مختلف که میزان داروی پروپوفول دریافتی از ۱ میلی‌گرم تا ۲ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن استفاد شد، تفاوت معنی‌دار بود و تفاوت حاصله در این دو

4. Marlow
5. Krissel
6. Maneglia

1. Rau
2. Kirkpatrick
3. De fatima

در این مطالعه اضافه کردن کتامین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم و یا ۰/۷۵ میلی‌گرم به پروپوفول موجب شده است که تغییرات نبض ناشی از تزریق پروپوفول در هنگام القاء بی‌هوشی وجود نداشته باشد و همچنین تغییرات فشارخون نسبت به گروه‌های دیگر در کم‌ترین میزان خود باشد.

با توجه به یافته‌های این مطالعه، اضافه کردن کتامین به میزان ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن در هنگام القاء بی‌هوشی با پروپوفول موجب بهبود وضعیت همودینامیکی در مقایسه با گروه‌هایی می‌شود که تنها از کتامین و یا از پروپوفول برای القاء استفاده، می‌گردد.

در مطالعه ما بیماران جوان بوده‌اند. در دوره کهنسالی تحریک‌پذیری سیستم سمپاتیکی محدودیت پیدا می‌نماید و بدین ترتیب اثرات مقلد سمپاتیک ناشی از تزریق کتامین خود را نشان نمی‌دهد. ولی در بیماران جوان‌تر، تحریکات سمپاتیکی ناشی از کتامین و لوله‌گذاری موجب تغییرات فشار خون می‌شود. عدم تغییر ضربان قلب ناشی از تزریق پروپوفول همراه با کاهش فشارخون در مطالعه حاضر هم برای گروه پروپوفول وجود داشته است و مشابهت این قسمت در این دو مطالعه احتمالاً به خواص فارماکولوژیکی داروی پروپوفول، مربوط می‌شود.

فهرست منابع

1. Turner RJ, Gastt SP, Ram PC, Ramzan I, Dalay M. Administration of crystalloid preload does not prevent the decrease in arterial blood pressure after induction of anaesthesia with propofol and fentanyl. *British journal of anaesthesia*, 1998; 80(6): 737- 741.
2. Grounds RM, Twiglev AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M. The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia*, 1985 Aug; 40(8): 735- 40.
3. Rau RH, Liyc Cheng JK, Chen CC, KO YP, huang CJ. Predicting blood pressure change caused by rapid injection of propofol during anesthesia induction with a logistic regression model. *Acta Anesthesiol taiwan*. 2004 Jun (2): 81- 6.
4. Kirkpatrick T, cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth*. 1988 Feb; 60(2): 146- 50.
5. Aun CS, Short SM, Leung DH, Oh TE. Induction dose- response of propofol in unpremedicated children. *Br J Anaesth*. 1992 Jan; 68(1): 64- 7.
6. Short SM, Aun CS. Haemodynamic effects of propofol in children. *Anaesthesia*. 1991 Sep; 46(9): 783- 50.
7. Aun SC, Sung Ry, Omeara ME, Short TG, Oh TE. Cardiovascular effects of I.V. Induction in children: comparison between propofol and thiopentone. *Br J Anaesth*. 1993 Jun; 70(6): 647-53.
8. Patrick MR, Blair IJ, Feneck RO, Sebel PS. A comparison of the haemodynamic effects of propofol and thiopentone in patients with coronary artery disease. *Postgrade Med J*. 1985; 61 suppl 3: 23-7.

9. Kruger AD. Current aspects of using ketamine in childhood. *Anaesthesiol Reanim.* 1998; 23(3): 64- 71.
10. Goh PK, Chiu CL, Wang CY, Chan YK, Loo PL. Randomized double blind comparison of ketamine-propofol, fentanyl mask airway insertion conditions. *Anaesth intensive care.* 2005 Apr; 33(2): 223- 8.
11. Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kume M, Kumazawa T. Intravenous Ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Feb; 18(2): 88- 92.
12. Krissely J, Dick WF, Levser KH, Gervais H, Brockerhoff P, Schranz D. Thiopentone, thiopentone/ketamine and ketamine for induction of anaesthesia in caesarean section. *Eur J Anaesthesiol.* 1997 Mar; 11(2): 115- 22.
13. Marlow R, Rech DL, Neustein S, Silvay G. Haemodynamic response to induction of anaesthesia with ketamine/midazolam. *Can J Anaesth.* 1991 Oct; 38(7): 844-80.
14. Maneglia R, Cousin MT. A Comparison Between propofol and Ketamine for anaesthesia in the elderly. Haemodynamic effects during induction and maintenance. *Anaesthesia.* 1988 Mar; 43 suppl: 109-11.
15. De Fatima, Dasily A, Poterilo GM, Filier PR, Cremonesi E. The effect of different doses of propofol on tracheal intubating conditions without muscle relaxant in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Jan; 18(6): 384-80.