



doi • 10.5578/tt.8849
Tuberk Toraks 2015;63(1):42-47
Geliş Tarihi/Received: 29.12.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 04.01.2015

DERLEME
REVIEW

Fiberoptik bronkoskopide sedasyon: Literatürün gözden geçirilmesi

Özlem KAR KURT¹
Fahrettin TALAY¹
Aysel KARĞI²
Zehra YAŞAR¹
Tuncer TUĞ¹

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Bolu, Türkiye

² Clinic of Chest Diseases, İzzet Baysal Training and Research Hospital, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

ÖZET

Fiberoptik bronkoskopide sedasyon: literatürün gözden geçirilmesi

Fiberoptik bronkoskopi (FOB) akciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli yeri olan ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir prosedürdür. İnvaziv bir işlem olması nedeniyle öksürük, nefes darlığı, nazal ve farengal irritasyona neden olabilmektedir. FOB sırasında ortaya çıkan stres katekolaminlerin salınımına neden olmakta ve taşikardi, vazokonstriksiyon ve kardiyak fonksiyonları yetersiz veya bozulmuş hastada miyokardiyal iskemiyle sonuçlanmaktadır. Güncel kılavuzlar komplikasyonları azaltmak ve hasta konforunu artırmak amacıyla sedasyon önermektedir. Bu amaçla en sık kullanılan sedatifler benzodiazepinler, opiyatlar, propofol ve fospropofol olup, tek veya kombine uygulanabilmektedir. Bronkoskopi ünitelerinde sedasyon uygulaması genellikle bronkoskopist tarafından uygulanmaktayken bazı merkezlerde anestezi de dahil olmaktadır. Bu derlemede FOB'da sedasyon için kullanılan çeşitli ilaçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fiberoptik bronkoskopi, sedasyon

SUMMARY

Sedation for fiberoptic bronchoscopy: review of the literature

Fiberoptic bronchoscopy (FOB) is a procedure which has an important role in the diagnosis and treatment of lung diseases and is widely used in clinical practice. It is an invasive procedure and can cause cough, shortness of breath, nose and throat irritation. Stress during bronchoscopy can cause release of catecholamines, which may lead to tachycardia, vasoconstriction and possible myocardial ischemia in patients with impaired cardiopulmonary function. Current guidelines for bronchoscopy recommend offering sedation to patients, with the aim of improving patient comfort and reducing complications. For this purpose, the most frequently used sedatives are benzodiazepines, opioids, propofol and fospropofol which are either administered alone or in combination. In this review, we aimed to evaluate various drugs used for sedation during bronchoscopy.

Key words: Fiberoptic bronchoscopy, sedation

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Özlem KAR KURT
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı, BOLU - TURKEY
e-mail: aghhozlem@yahoo.com

GİRİŞ

İlk kez 1897 yılında Gustav Killian tarafından rijit bronkoskopinin keşfinden sonra 1970'li yıllara kadar rijit bronkoskopi geniş bir kullanım alanı bulmuştur. 1966 yılında Shigetokeda fiberoptik bronkoskopu ilk uygulayan kişi olmuştur ve bu tarihten itibaren hem teknikle hem de sedasyonla ilgili değişiklikler olmuştur. İlk yıllarda sedasyonun olumsuz etkileri hakkındaki endişeler nedeniyle nadiren uygulanmıştır. Ancak zamanla, birçok merkezde bronkoskopi sırasında sedasyondan yararlanılmış ve komplikasyonlar açısından fark olmadığı, hastaların bronkoskopiye daha iyi tolere ettiği ve doktor memnuniyetinin arttığı dikkati çekmiştir (1,2).

Fiberoptik bronkoskopi (FOB)'de sedasyon için çeşitli kılavuzlar geliştirilmesine rağmen henüz net standartlar belirlenememiştir. Merkezler arasında sedasyon uygulanıp uygulanmamasına, sedasyonun tipine, uygulanan premedikasyon ve topikal anesteziyelere göre farklılıklar mevcuttur. ACCP'ye (American College of Chest Physicians) göre sedasyon kullanımı hasta memnuniyetini artırmakta, hastanın uygulamayı daha iyi tolere edebilmesini sağlamaktadır (3). Ayrıca, sedasyonlu ve sedasyonsuz yapılan uygulamalar arasında komplikasyon açısından çok az bir fark olduğu vurgulanmaktadır. BTS (The British Thoracic Society)'de kontrendikasyon olmadığı durumda sedasyonun hastaya bir seçenek olarak önerilmesi gerektiği konusunda ACCP ile ortak görüş bildirmektedir (4).

Hasta konforu, işlem kolaylığı ve komplikasyonların değerlendirilmesi gibi pek çok faktör sedasyonun etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. 1998 yılında yapılan bir çalışmada, FOB öncesi değerlendirilen kişilerin %80'i, uygulama ile duyabileceği ağrı korkusunun sedasyon korkusundan ağır bastığı için uygulamayı sedasyon altında yaptırmayı tercih etmişlerdir (5). 1991 yılında yapılan bir çalışmada rutin sedasyon uygulaması Kuzey Amerika'da %50.7 iken, son 20 yılda hızlı bir yükseliş göstermiştir (6). Şu an Avrupa'da %95'ten fazla bronkoskopide sedasyon uygulanmaktadır (7).

Çoğu merkezde sedasyonu bronkoskopist uygularken, bazı merkezlerde anesteziist tarafından uygulanmaktadır. Genellikle sedasyon işlemi aşırı sedasyonu önlemek için yüksek doz yerine giderek artan dozlarda uygulanmaktadır. Sedasyon için istenen düzey genellikle hava yolu açıklığını koruyabilen, kardiyak fonksiyonların korunduğu ve hastanın sözlü uyarana yanıt verebildiği, ilaçlar ile bilinç düzeyinin deprese edildiği (bilinçli sedasyon) orta düzeyde bir sedasyon

durumdur. Eğer hastada refleks kaybı ile sadece ağrılı uyarana yanıt varsa bu durumda derin sedasyon sağlanmış olur ve solunum fonksiyonu ve hava yolu açıklığı kontrolü bozulabilir. Yaşlı hastalarda olası hepatik ve renal fonksiyon azalması, azalmış doku ve kan esterazları ve artmış sensitivite nedeniyle uygulanacak ilaç dozları açısından dikkatli olunmalıdır.

Premedikasyon: Antikolinergikler

Atropin ve glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlar sekresyonları ve öksürüğü azaltmak ve vazovagal yanıtı engellemek gibi sempatik etkileri nedeniyle FOB'da kullanım alanı bulmuştur. Ancak yapılan çalışmalar antikolinergiklerin premedikasyon amacıyla kullanımında yararlı olmadığını göstermektedir (8). Midazolam ile sedasyon öncesi atropin uygulamasının sekresyonları azaltmadığı plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (9,10). ACCP 2011 uzlaşma kılavuzunda antikolinergiklerin premedikasyon amaçlı kullanımı önerilmemektedir (3).

Topikal Anestezikler

Topikal anesteziyelere arasında lidokain kısa yarı ömrü ve geniş güvenlik aralığı nedeniyle tercih edilen bir ilaçtır. Ancak yüksek doz uygulamalarda (> 5 mg/L) aritmi, nöbet ve kardiyopulmoner arrest gibi artmış yan etki profiline sahiptir. Topikal anestezi uygulama yöntemleri damlatarak, aerosol sprey, jel, nebulizatör ve lokal sinir bloğu tekniği şeklinde değişmektedir. Ayrıca, lidokain spray-as-you-go (SAYGO) tekniği ile FOB çalışma kanalından işlem sırasında uygulanmaktadır. Bu uygulama hem BTS hem de ACCP kılavuzlarında önerilmektedir (3,4). Yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, FOB sırasında lidokain uygulamasının öksürük sıklığını, stridoru ve kullanılan sedatif miktarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (11). Başka bir çalışmada nebülize lidokain uygulamasının yarar sağlamadığı gösterilmiştir (12). BTS kılavuzunda, lidokain topikal anestezi amaçlı, %2 lidokain jel uygulaması nazal topikal anesteziye en etkili yöntem olarak vurgulanmakta, krikotiroid için lidokain sprey ve %1 lidokain sprey işlem sırasında FOB kanalından önerilmekte ancak lidokain nebül önerilmemektedir.

Benzodiazepinler: Midazolam, Diazepam, Lorazepam

Bu grup ilaçların avantajları arasında anksiyolitik, anterograd amnezi, sedasyon, antikonvülzan, kas gevşetici ve kardiyorespiratuvar stabilite özelliklerinin yanı sıra flumazenil ile yan etkilerin antagonize edilmesi yer almaktadır. Benzodiazepinler toplumda %6 oranda yavaş metabolize olmakta, ilaç birikimine neden olup yan etki riski artmaktadır (13). Diğer yan

etkileri arasında ilaç etkileşimleri ve ilaç klerensinde (CYP3A4 ve CYP3A5 düzeyinde) değişiklik yer almakta ve böylece özellikle yaşlılarda, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda solunum depresyonu, hafıza değişiklikleri gibi yan etkilere neden olabilmektedir (14). Piyasada bulunan benzodiazepinler içinde en çok tercih edileni hızlı etki ve kısa yarı ömrü nedeniyle (midazolam için 2 saat, diazepam için 24-57 saat) midazolamdır. ACCP'nin çalışmasında katılımcıların %48.1'i midazolam kullanırken %24.5'i diazepamı tercih etmekteydi (3). BTS kılavuzunda ise midazolam, sedasyon için kabul edilen ilaç olup 70 yaş altı grupta önerilen doz en yüksek 5 mg'dır. Yetmiş yaş altı hastalarda ise en yüksek doz 2 mg olarak önerilmektedir (4). Benzodiazepinler hastalarca iyi tolere edilmekte ve FOB sonrası yüksek hasta memnuniyet skorlarına ulaşılmaktadır (1).

Midazolam ile hasta memnuniyeti çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Midazolam ile sedasyon grubunda hasta toleransının daha iyi olduğu gösterilmiştir. 2013 yılında yapılan bir çalışmada 0.07 mg/kg dozda midazolam uygulamasıyla belirgin yan etki gelişmeksizin plasebo ile karşılaştırıldığında hemodinamik parametrelerde hafif değişikliklerle hasta toleransının arttığı bulunmuştur (15).

Lorazepam ve diazepam da FOB'da sedasyon amaçlı uygulanmış ancak midazolam hızlı etki başlangıcı, hızlı pik etkiye ulaşması ve kısa etki süresi nedeniyle daha yaygın kullanılır hale gelmiştir.

Opiyatlar

Opiyatlar, analjezik, antitüsif ve sedatif etkileri nedeniyle benzodiazepinlerle kombine tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Mü reseptörleri üzerinden etki ederek analjezi, sedasyon ve öksürük refleksi baskılanması sağlanmaktadır. Nalokson ile olumsuz etkilerinin antagonize edilebilmesi önemli bir avantajdır. Karaciğerde metabolize olup, böbrekten atılmaktadır. Renal yolla atılması nedeniyle (özellikle morfin) böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolitleri birikmekte ve uzamış sedasyon ve solunum depresyonuna neden olmaktadır. Fentanil (morfinden 100 kat daha potent) lipofilik özellikleri nedeniyle hızlı etki başlangıcı ve kısa yarı ömrü nedeniyle en çok tercih edilen opiyattır (3). Sedasyon amaçlı uygulamalarda tek ilaç olarak opiyat kullanımıyla ilgili geniş kapsamlı çalışmalar az sayıda olmakla birlikte, benzodiazepinlere göre daha düşük etkili oldukları gösterilmiştir (4). Opiyatlar genellikle benzodiazepinler ile kombine kullanılmaktadır. Opiyat kullanımı öksürükte baskılanma, lidokain kullanımında azalma sağlamakla birlikte hasta toleransını artırmaktadır. Benzodiazepin ve

opiyat kombinasyonu sinerjik etki sağlamakta ve FOB esnasında sempatik tonusu azaltmaktadır (16). Alfentanil, fentanilden daha az potent bir ilaçtır. Yapılan bir çalışmada midazolam alfentanil kombinasyonunun sadece topikal anestezi uygulanan grupta karşılaştırılmasında, kombine sedasyon uygulanan grupta ikinci bronkoskopi için tekrar gelme istekliliğini gösteren hasta memnuniyetinin daha iyi olduğu görülmüştür ve işlem sonrası dispne sedasyon almayan grupta daha fazla bulunmuş, sonuçta kombine sedasyonun bronkoskopiye toleransı artırdığı ve prosedürün güvenliğini (desatürasyon epizotlarının daha fazla olduğu ancak süreklilik arz etmediği) etkilemediği gösterilmiştir (17). Alfentanilin fentanile tek üstünlüğü, hızlı etki başlangıcı ve kısa sedasyon süresidir ancak FOB için bu iki kısa etkili opiyatı karşılaştıran klinik çalışma yoktur. Remifentanil analjezik etkisi fentanile benzer olup, yararı infüzyonun kesilmesiyle etkisinin devam etmemesi ve hepatik disfonksiyonu olan hastada ilaç birikiminin gözlenmemesidir. Berkenbosch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FOB için remifentanil propofol ile kombine infantlarda güvenle uygulanmış ancak diğer opiyatlar ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (18).

Propofol

Benzodiazepinlere benzer, GABA aktivitesini artırarak etki gösterirler. Hasta memnuniyeti ve maliyet-etkinlik açısından, tek başına kullanımı veya diğer sedatif ve analjeziklerle kullanımıyla ilgili farmakokinetik ve farmakodinamik avantajları nedeniyle bronkoskopiye propofol kullanımı giderek artan kullanım alanı bulmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda propofol uygulamasının amnezi yaparak, öksürük ve boğulma hissini azaltarak işlem toleransını artırdığı gösterilmiştir (2). Midazolamla karşılaştırıldığında, propofol benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahiptir ancak etkisinin hızlı başlaması ve anesteziden hızlı çıkış hem de hasta toleransının daha iyi olması nedeniyle giderek daha fazla önerilmeye başlanmıştır (14,19). Propofol, analjezi sağlamak, öksürüğü azaltmak, gerekli propofol dozunu azaltmak ve anestezide ve sedasyonu artırmak için opiyat ve sedatiflerle kombinasyon tedavisinde de kullanılabilir (20,21). Propofol-opiyat kombinasyonu (orta düzeyde sedasyon) ile oksijen desatürasyonları arasında ilişki bulunmuş ancak bazı çalışmalarda midazolamın kısa etkili opiyatlarla kombinasyonu propofolün tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında daha fazla CO₂ retansiyonu ve daha fazla O₂ desteğine ihtiyaç ile sonuçlandığı gösterilmiştir (22,23). Başka bir çalışmada, propofol ve benzodiazepin gruplarının her ikisinde de oksijen saturasyonlarında düşme gösterilmiş,

ancak propofol grubunda (ortalama O₂ satürasyonu %83) benzodiazepin grubuna (%86) göre daha belirgin olduğu belirtilmiştir (24). Bronkoskopi sırasında uygulanan destek O₂ ile düzeltilebileceği belirtilmiştir. Anesteziyen çıkış süresi midazolam grubunda, propofol grubuna göre iki kata kadar daha uzun bulunmuştur. Propofol intravenöz bolus ya da devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada propofolün sürekli infüzyonu daha yüksek dozları gerektirdiği ve işlemin uzun sürmesine neden olduğu gösterilmiştir (25). Ancak bunun bu çalışmada belirtilen protokol için doğru olabileceği belirtilmiştir. Sedasyon indüksiyonu için 0.5-1 mg/kg doz gerekliken idame için 25-75 µg/kg/dk dozla devam edilmelidir, derin sedasyon veya anestezi gerekliyse infüzyon dozu 40-200 µg/kg/dk şeklinde ayarlanmalıdır. İngiliz kılavuzları propofolün güvenlik aralığının dar olması nedeniyle eğitimli uygulayıcılar tarafından kullanımını önermektedir, anestezi dışı kişiler tarafından uygulamalarda beklenenden daha derin sedasyon gelişimi nedeniyle dikkatli olunması önerilmiştir (4). Bunda etkili bir diğer faktör, benzodiazepinlerin aksine propofolün antidotunun olmamasıdır.

Fospropofol

Fospropofol, propofolün suda çözünebilen bir ön ilaç formudur. Fospropofolün propofole üstün olduğu durum fospropofolün plazma konsantrasyonunda ani artış gözlenmemesidir. Böylece orta düzeyde sedasyon sağlama kolaylıkla titre edilebilmektedir ancak genel anestezi olarak kabul edilmemektedir (26). Propofol, lipid emülsiyonu olması nedeniyle hızlı etki başlangıcı ve hızlı düzelleme sağlamaktadır, ancak kardiyopulmoner depresyon, enjeksiyon yerinde ağrı ve mikrobiyal kontaminasyon gibi etkileri vardır. Fospropofole bağlı majör yan etkiler ise parastezi (%47.6), kaşıntı (%14.7), hipoksemi (%14.3), hipotansiyon (%3.2)'dir. 6.5 mg/kg doz ideal doz olarak görünmektedir. Yapılan bir çalışmada fospropofolün hem genç hem de yaşlı nüfusta bronkoskopi sırasında kullanılabilir, farmokokinetik ve farmakodinamik profili ön görülebilir güvenli bir sedatif olduğu gösterilmiştir ancak bu çalışmada diğer sedatiflerle karşılaştırmalı analiz yapılmamıştır (27).

Ketamin

Ketamin özellikle çocuklarda FOB ve endoskopik işlemler için kullanılan bir ilaçtır (28). Diğer sedatiflerin aksine kalp hızını, kardiyak outputu ve kan basıncını sempatik sistemi aktive ederek ve noradrenalinin geri alımını engelleyerek artırmaktadır. Ketaminin bir avantajı bronkodilatör ve analjezik etkisidir ancak sekresyon artışı ve yetişkinlerin %10-

20'sinde gelişen deliryum tablosu (konfüzyon ve halüsinasyonlar) dezavantajları arasındadır (29). Benzodiazepinlerle kombine kullanımda uzamış etki ve kardiyositumulan etkinin arttığı gözlenmiştir.

Deksmedetomidin

Deksmedetomidin, selektif α₂-adrenoreseptör agonisti olup, sedatif ve analjezik özelliklere sahiptir (30). Lokus seruleustaki reseptörler üzerinden etki eder ve solunum depresyonu yapmaksızın spinal korddaki reseptörler aracılığıyla sedasyon ve analjeziyi indükler (30). Ancak hipotansiyon ve bradikardi gibi olumsuz etkileri vardır. Benzodiazepinlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmada bronkoskopi sırasında daha iyi oksijen satürasyon değerlerine sahip olduğu bulunmuştur, ancak güvenlik profili karşılaştırması ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır (30). Deksmedetomidin-propofol ile remifentanil-propofol karşılaştırmalı çalışmasında, deksmedetomidin grubunda daha az oral kaviteye aspirasyon gereksinimi (tükürük ve hava yolu sekresyonlarında azalma ile) ve daha az oksijen desatürasyonu gözlenmiştir (31). Ancak aynı grupta daha fazla topikal anestezi gereksinimi ve düşük bronkoskopist memnuniyeti gözlenmiştir. Bu ilacın opiyatlar gibi antitüsif etkisi olmadığı için öksürükte artış görülebilmektedir. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bronşiyal termoplastide deksmedetomidin başarıyla uygulanmıştır (32). Deksmedetomidin bronkoskopi için yeni ve güvenli bir ilaç olarak görülmekte olup, etkinlik ve güvenlik profili açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak kontrendikasyon olmadığı sürece FOB esnasında sedasyon önerilmektedir. İşlem öncesi ve işlem sırasında uygulanan topikal anestezi öksürüğü azaltmakta ve ihtiyaç duyulan sedatif dozunu azaltmaktadır. Premedikasyon amaçlı antikolinergiklerin yararı olmadığı gösterilmiştir. Sedatiflerin seçimi konusunda kesin öneri olmamakla birlikte ideal ajanın hızlı etki başlangıcı olan, kısa etkili ve hızla geri dönüşlü olması önerilmektedir. Bu bağlamda midazolamın kısa etkili opiyatlar ile kombinasyonu bronkoskopist tarafından yapılan sedasyonda uygun bir seçenektir (33). Ayrıca en son çalışmalar, propofolün orta düzeyde sedasyon için önemli bir ilaç olduğunu ve bronkoskopist tarafından uygulanabilmesi için uygun eğitimin alınmasını önermektedir. Deksmedetomidin ve fospropofol gibi yeni sedatif seçeneklerinin bronkoskopide sedasyon için değerlendirilmesi amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Putinati S, Ballerin L, Corbetta L, Trevisani L, Potena A. Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy. *Chest* 1999;115(5):1437-40.
2. Gonzalez R, De-La-Rosa-Ramirez I, Maldonado-Hernandez A, Dominguez-Cherit G. Should patients undergoing a bronchoscopy be sedated? *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(4):411-5.
3. Wahidi MM, Jain P, Jantz M, Lee P, Mackensen GB, Barbour SY, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest* 2011;140(5):1342-50.
4. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013;68(Suppl 1):i1-i44.
5. Poi PJ, Chuah SY, Srinivas P, Liam CK. Common fears of patients undergoing bronchoscopy. *Eur Respir J* 1998;11(5):1147-9.
6. Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest* 1991;100(6):1668-75.
7. Pickles J, Jeffrey M, Datta A, Jeffrey AA. Is preparation for bronchoscopy optimal? *Eur Respir J* 2003;22(2):203-6.
8. Malik JA, Gupta D, Agarwal AN, Jindal SK. Anticholinergic premedication for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of atropine and glycopyrrrolate. *Chest* 2009;136(2):347-54.
9. Williams T, Brooks T, Ward C. The role of atropine premedication in fiberoptic bronchoscopy using intravenous midazolam sedation. *Chest* 1998;113(5):1394-8.
10. Cowl CT, Prakash UB, Kruger BR. The role of anticholinergics in bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Chest* 2000;118(1):188-92.
11. Antoniadou N, Worsnop C. Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy. *Respirology* 2009;14(6):873-6.
12. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi J, Pflimlin E, Tamm M. Nebulized lidocaine for flexible bronchoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest* 2005;128(3):1756-60.
13. Shelley MP, Wilson P, Norman J. Sedation for fiberoptic bronchoscopy. *Thorax* 1989;44(10):769-75.
14. Clark G, Licker M, Younosian AB, Soccal PM, Frey JG, Rochat T, et al. Titrated sedation with propofol or midazolam for flexible bronchoscopy: a randomized trial. *Eur Respir J* 2009;34(6):1277-83.
15. Contoli M, Gnesini G, Artioli D, Ravenna C, Sferra S, Romanazzi C, et al. Midazolam in flexible bronchoscopy premedication: effects on patient-related and procedure-related outcomes. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013;20(3):232-40.
16. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, Brutsche M, Pflimlin E, Tamm M. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2004;59(9):773-6.
17. Ni YL, Lo YL, Lin TY, Fang YF, Kuo HP. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy. *Chang Gung Med J* 2010;33(4):443-52.
18. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanyl-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Paediatr Anaesth* 2004;14(11):941-6.
19. Lo YL, Lin TY, Fang YF, Wang TY, Chen HC, Chou CL, et al. Feasibility of bispectral index-guided propofol infusion for flexible bronchoscopy sedation: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2011;6(11):e27769.
20. Hwang J, Jeon Y, Park HP, Lim YJ, Oh YS. Comparison of alfentanil and ketamine in combination with propofol for patient-controlled sedation during fiberoptic bronchoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(9):1334-8.
21. Schlatter L, Pflimlin E, Fehrke B, Meyer A, Tamm M, Stolz D. Propofol versus propofol plus hydrocodone for flexible bronchoscopy: a randomized study. *Eur Respir J* 2011;38(3):529-37.
22. Yoon HI, Kim JH, Lee JH, Park S, Lee CT, Hwang JY, et al. Comparison of propofol and the combination of propofol and alfentanil during bronchoscopy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55(1):104-9.
23. Carmi U, Kramer MR, Zemtsov D, Rosengarten D, Fruchter O. Propofol safety in bronchoscopy: prospective randomized trial using transcutaneous carbon dioxide tension monitoring. *Respiration* 2011;82(6):515-21.
24. Crawford M, Pollock J, Anderson K, Glavin RJ, MacIntyre D, Vernon D. Comparison of midazolam with propofol for sedation in outpatient bronchoscopy. *Br J Anaesth* 1993;70(4):419-22.
25. Grendelmeier P, Tamm M, Pflimlin E, Stolz D. Propofol sedation for flexible bronchoscopy: a randomized, noninferiority trial. *Eur Respir J* 2014;43(2):591-601.
26. Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM, Robinette E, Hansbrough JR, Downie GH. A phase 3, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Chest* 2009;135(1):41-7.
27. Silvestri GA, Vincent BD, Wahidi MM. Fospropofol Disodium for Sedation in Elderly Patients Undergoing Flexible Bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2011;18(1):15-22.
28. Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM. Safety and efficacy of ketamine sedation for infant flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 2004;125(3):1132-7.

29. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med* 2008;26(9):985-1028.
30. Liao W, Ma G, Su QG, Fang Y, Gu BC, Zou XM. Dexmedetomidine versus midazolam for conscious sedation in postoperative patients undergoing flexible bronchoscopy: a randomized study. *J Int Med Res* 2012;40(4):1371-80.
31. Ryu JH, Lee SW, Lee JH, Lee EH, Do SH, Kim CS. Randomized double-blind study of remifentanyl and dexmedetomidine for flexible bronchoscopy. *Br J Anaesth* 2012;108(3):503-11.
32. Lee JA, Rowen DW, Rose DD. Bronchial thermoplasty: a novel treatment for severe asthma requiring monitored anesthesia care. *AANA J* 2011;79(6):480-3.
33. Levin E, Ismail AM, Shaheen HT, Bowling MR. Bronchoscopy: Sedation Update and Review of the Literature. *Clin Pulm Med* 2014;21(5):225-9.