

A Comparison of the Sedative Effect of Ketofol and Midazolam-Ketamine Combination in Upper GI Tract Endoscopy in 1-14 Years Childeren

Adiban V¹, Matin S^{*2}, Hassanpour- Darghah M¹, Seyed Sadeghi M³, Ghorbanzadeh K⁴

1. Department of Anesthesiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Department of Surgery, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4. Department of Nursing, Khalkhal Faculty of Medical Sciences, Khalkhal, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +984533251402, Fax: +984533251410, E-mail: s.matin@arums.ac.ir

Received: May 29, 2020

Accepted: Aug 20, 2020

ABSTRACT

Background & objectives: Endoscopy is an invasive and painful procedure. The use of sedatives, especially in children, is expanding. The aim of this study was to compare the sedative effects of ketofol and the combination of midazolam-ketamine in upper GI endoscopy in children aged 1 to 14 years who referred to Taleghani Hospital in the city of Gorgan.

Methods: In this study, 55 children 1 to 14 years old entered the study after obtaining parental consent. They were divided into two groups, ketamine-propofol (KP) and ketamine-midazolam (KM), by simple randomization. At all stages of the work, patients underwent cardiac and respiratory monitoring. All hemodynamic parameters and Ramsay sedation score (RSS) were recorded for all participants in the 5 time periods before, during and after endoscopy. ANOVA test and Bonferroni tracking test were used in SPSS software to analyze and compare data.

Results: 54.5% were male patients. The ANOVA test showed that the scores of the two groups at the time of the study had a statistically significant difference ($p=0.02$). In the KM group, the mean blood pressure and heart rate of patients increased at all times compared to before the intervention ($p=0.005$). Blood pressure in the KP group had a steady trend over time ($p<0.001$).

Conclusion: There was a statistically significant difference between the scores of the two groups and the group (KM) had higher scores, but the use of two drug regimens Propofol-Ketamine and Ketamine-Midazolam caused a good sedation in pediatric endoscopy. The propofol-ketamine compound resulted in greater hemodynamic stability in cardiovascular parameters during and after endoscopy.

Keywords: Ketofol; Endoscopy; Pediatrics; Midazolam; Ketamine

مقایسه اثر آرام بخشی کتوفول و ترکیب میدازولام - کتامین در اندوسکوپي دستگاه گوارش فوقانی اطفال ۱ تا ۱۴ سال

وحید ادیبان^۱، سمیه متین^{۲*}، محمد حسن پور درگاه^۱، میرسلیم سید صادقی^۳، کبری قربان زاده^۴

۱. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران

۴. گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی خلخال، خلخال، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۲۵۱۴۰۲ فاکس: ۰۴۵۳۳۲۵۱۴۱۰ پست الکترونیک: s.matin@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: آندوسکوپي روشی تهاجمی و دردناک است. استفاده از داروهای آرام بخش مخصوصاً در کودکان در حال گسترش است. این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه اثرات آرام بخشی کتوفول و ترکیب میدازولام - کتامین در آندوسکوپي دستگاه گوارش فوقانی اطفال ۱ تا ۱۴ سال مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی شهر گرگان انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه ۵۵ کودک ۱ تا ۱۴ سال بعد از اخذ رضایت از والدین وارد مطالعه شدند. سپس به روش تصادفی سازی ساده به دو گروه دریافت کننده کتامین - پروپوفول (KP) و کتامین - میدازولام (KM) تقسیم شدند. در تمام مراحل انجام کار بیماران تحت مانیتورینگ قلبی و تنفسی قرار گرفتند. تمامی پارامترهای همودینامیک و نمره سدیشن رامسی در پنج بازه زمانی قبل، حین و پایان آندوسکوپي برای همه شرکت کنندگان ثبت شد. برای تجزیه و تحلیل و مقایسه داده ها از آزمون ANOVA و تست تعقیبی بونفرونی در نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته ها: ۵/۵ درصد بیماران پسر بودند. آزمون ANOVA نشان داد نمره سدیشن دو گروه در زمان های مورد بررسی تفاوت معنادار آماری داشت ($p=0/02$). در گروه KM میانگین فشارخون و ضربان قلب بیماران در تمام زمان های مورد بررسی نسبت به قبل از مداخله افزایش یافت ($p=0/005$). فشارخون در گروه KP با گذشت زمان روند ثابتي داشت ($p<0/001$).

نتیجه گیری: بین نمره سدیشن دو گروه تفاوت معنادار آماری مشاهده شد و گروه (KM) نمرات بالاتری کسب کردند اما استفاده از دو رژیم دارویی پروپوفول - کتامین و کتامین - میدازولام سبب ایجاد آرام بخشی مناسبی در آندوسکوپي اطفال شد. ترکیب پروپوفول - کتامین سبب ثبات همودینامیکی بیشتری در پارامترهای قلبی - عروقی در حین و بعد از انجام آندوسکوپي گردید.

واژه های کلیدی: کتوفول، آندوسکوپي، اطفال، میدازولام، کتامین

پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۳۰

دریافت: ۱۳۹۹/۳/۹

مقدمه

افزایش است. آندوسکوپي عملی تهاجمی است و می تواند اضطراب و دیسترس قابل توجهی در اطفال و والدین آنها ایجاد کند، بنابراین برای کاهش اضطراب

امروزه استفاده از پروسیجر آندوسکوپي به منظور انجام اعمال درمانی و تشخیصی در اطفال رو به

و ناراحتی و همچنین فراموشی این حوادث و بهبود نتایج این پروسیجر توصیه به استفاده از داروهای آرامبخش و ضد درد شده است [۲،۱] ولی هنوز هیچ پروتکل آرامبخشی ایده آل و مورد توافقی برای اندوسکوپی اطفال وجود ندارد [۳]. با توجه به موارد فوق الذکر این مطالعه طراحی و مسائل مورد ارزیابی قرار گرفت.

میدازولام دارای خاصیت ضد اضطراب، آرامبخش و ضد تشنج است [۴]، اما به تنهایی در طول آندوسکوپی برای راحتی بیمار کافی نیست [۵]. پروپوفول داروی آرامبخش موثری است [۶،۷] و شروع اثر سریع دارد اما بیدردی مناسبی ایجاد نمی کند [۸،۹]. کتامین باعث ایجاد فراموشی و ضد دردی مرکزی می شود؛ اما به علت عوارض به عنوان پره مدیکیشن استفاده نمی شود [۱۰،۱۱]. برای غلبه بر عوارض استفاده از میدازولام و کتامین به تنهایی، ترکیب این دو در دوزهای مختلف برای افزایش خاصیت ضد اضطراب، آرامبخشی و بهبود مورد استفاده قرار گرفته است اما نتایج متفاوتی از مطالعات مختلف به دست آمده است [۱۰، ۱۲، ۱۳]. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه اثرات آرامبخشی کتوفول (ترکیب کتامین و پروپوفول) با ترکیب میدازولام- کتامین در اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی اطفال ۱ تا ۱۴ سال مراجعه کننده به بخش گوارش بیمارستان طالقانی کرگان انجام شد.

روش کار

در این کار آزمایی بالینی، کودکان ۱ تا ۱۴ سال مراجعه کننده به مرکز گوارش اطفال بیمارستان طالقانی شهر کرگان که کاندید انجام اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی بودند وارد مطالعه شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعه هراندز^۱ و همکاران [۱۴] و بر اساس $\alpha=0.05$ و توان آماری ۹۰٪، ۲۶ نفر در هر گروه محاسبه شد.

این مطالعه بصورت کار آزمایی بالینی با کد IRCT20200620047853N1 تصویب گردید. سپس بیماران در بدو ورود به اتاق عمل به روش تصادفی سازی ساده به دو گروه دریافت کننده کتامین- پروپوفول (KP) و کتامین- میدازولام (KM) تقسیم شدند. همه شرکت کنندگان مراجعین سرپایی دارای وضعیت ذهنی و جسمانی طبیعی بودند که زمان ناشتایی آنها شش ساعت بود و تا ۸ ساعت قبل از ورود به اتاق عمل اجازه خوردن نصف لیوان مایعات شفاف به آنها داده شده بود. معیار ورود به مطالعه شامل: کلاس ASA I و II، داشتن رضایت والدین برای شرکت در مطالعه، نداشتن هر گونه منع مصرف برای هر یک از داروهای مورد استفاده در مطالعه از جمله: کتامین (سابقه تشنج، سرماخوردگی اخیر) و پروپوفول (حساسیت به سویا و تخم مرغ) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ناشتا نبودن، دارا بودن مشکلات تنفسی، قلبی، کلیوی و کبدی، عدم تعادل الکترولیتی، هر گونه سابقه و یا ایجاد واکنش آلرژیک ناشی از مصرف داروها و نیاز به تغییر تکنیک بیهوشی به هر دلیلی در طی انجام آندوسکوپی بود.

پس از ورود بیماران به اتاق عمل در تمام مدت آرامبخشی بیماران تحت مانیتورینگ همودینامیک و تنفسی قرار گرفتند که این مانیتورینگ با نظارت متخصص بیهوشی بر اساس دستورالعمل پایش بیماران سرپایی، شامل پایش پیوسته ضربان قلب، تعداد تنفس، درصد اکسیژن خون محیطی توسط پالس اکسی متر و نیز اندازه گیری متناوب و غیرتهاجمی فشارخون سیستولی و دیاستولی انجام شد. تمامی این معیارها بصورت دو سوکور توسط پرستار بیهوشی که از رژیم دارویی استفاده شده هر گروه بی اطلاع بوده در فواصل زمانی بدو ورود و سپس ۵، ۱۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد برای هر بیمار در فرم جداگانه ای ثبت شد. همچنین الگوی مایع درمانی یکسانی برای دو گروه و بر اساس جایگزینی مایع

¹ Hernandez

نگهدارنده قبل و در حین اندوسکوپي با کمک فرمول ۲-۴-۱ برای جبران کمبود حجم مایعات بیماران صورت گرفت.

داروها توسط پزشک متخصص بیهوشی با توجه به نوع گروه هر یک از بیماران تزریق شد و به علت رنگ خاص داروی پروپوفول و عدم امکان بی اطلاعی فرد تجویز کننده دارو نسبت به داروی تجویزی امکان کورسازی سه سوبه در تزریق داروها وجود نداشت، همچنین درجه آرام سازی بر اساس معیار اصلاح شده رامسی (جدول ۱) در بدو ورود و هنگام انجام پروسه توسط پرستار بیهوشی که از داروهای تجویزی به بیمار اطلاعی نداشت ثبت شد. نمره سدیشن رامسی (RSS)^۱ مقیاس روا، پایا و ساده ای است که برای ارزیابی سطح آرام سازی استفاده می شود و کاربرد آن نیاز به آموزش و مهارت خاصی ندارد [۱۶، ۱۵]. این معیار نیز قبل و پس از ایجاد آرام بخشی در فاصله زمانی ۵، ۱۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد توسط پرستار بیهوشی اندازه گیری و ثبت شد.

گروه اول (KP) ترکیب دارویی آتروپین ۰/۰۲mg/kg (Caspian Tamin Co)، کتامین 1mg/kg و پروپوفول 1mg/kg و گروه دوم (KM) ترکیب دارویی آتروپین ۰/۰۲mg/kg، میدازولام ۰/۰۵mg/kg (Tehran Chemisepharmaceutical Co) و کتامین ۲mg/kg را به صورت داخل وریدی و با تزریق آهسته دریافت کردند.

^۱ Ramsey Sedation Scores

پس از تجویز داروها بیماران در وضعیت خوابیده به پهلوی قرار داده شده با ایجاد نمره سدیشن ۳ آندوسکوپي توسط گاستروانترولوژیست کودکان به عنوان تنها فرد انجام دهنده پروسیجر شروع شد. در طی انجام پروسیجر بیماران از طریق کانولای بینی اکسیژن کمکی (۴-۶ لیتر در دقیقه) دریافت کردند.

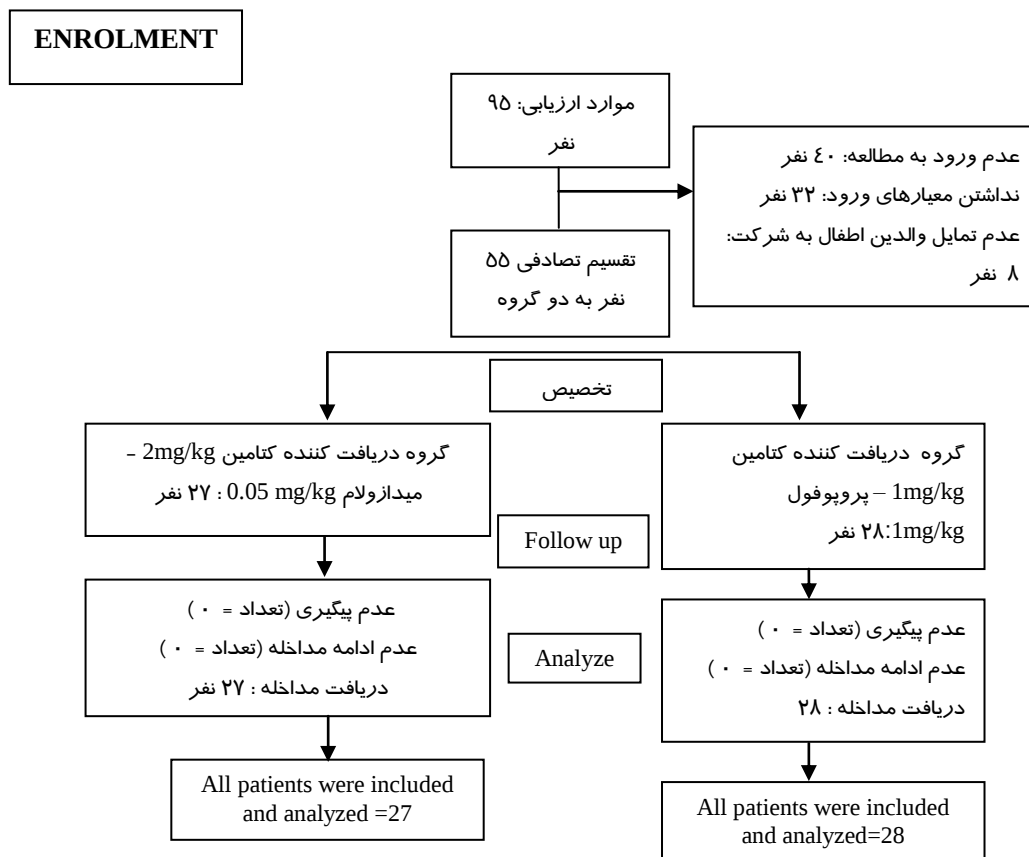
پس از خاتمه آندوسکوپي، هوای داخل معده به طور کامل تخلیه گردید و بیماران با نظارت متخصص بیهوشی به ریکاوری منتقل شده و تحت مانیتورینگ غیر تهاجمی فشار خون، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن (Sat O₂) توسط پالس اکسی متر قرار گرفتند. مانیتورینگ و بررسی بیمار از نظر ایجاد عوارض تا انتهای ریکاوری تحت نظر متخصص بیهوشی انجام شد و در پایان پس از اخذ معیارهای ترخیص از ریکاوری بیماران مرخص شدند.

برای ورود داده ها از نرم افزار SPSS-16 و همچنین برای تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون کای دو و تی مستقل و برای مقایسه و بررسی تغییرات نمره سدیشن و پارامترهای همودینامیک در ۵ بازه زمانی مورد بررسی دو گروه از تست آنالیز واریانس با اندازه های تکراری و آزمون تعقیبی بونفرونی^۲ استفاده شد. سطح معناداری کلیه آزمون ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

^۲ Bonferroni

جدول ۱. نمره سدیشن رامسی (RSS)

نمره	مشخصات
۱	عصبی، بی قرار و نا آرام
۲	هوشیار، آگاه و آرام
۳	فقط اطاعت از دستورات
۴	خواب آلود، پاسخ دهی ناگهانی به ضربات ناحیه گلابلا و صدای بلند
۵	خواب آلود، پاسخ دهی آرام و کند به ضربات ناحیه گلابلا و صدای بلند
۶	بدون پاسخ به تحریکات



نمودار ۱. فرآیند نمونه گیری

یافته‌ها

شرکت کنندگان در مطالعه ۵۵ کودک ۱ تا ۱۴ سال بودند که ۲۸ نفر در گروه KP و ۲۷ نفر در گروه KM وارد شدند. هیچ یک از شرکت کنندگان در طول مطالعه دچار واکنش آلرژیک و یا نیازمند تهویه مکانیکی نشدند و در حین انجام مطالعه هیچ فردی از مطالعه خارج نشد. همچنین در ریکاوری هیچ یک از بیماران عوارضی چون آپنه، دیسترس تنفس، تهوع و استفراغ و عوارض قلبی و عروقی مشاهده نشد. از میان شرکت کنندگان ۵۴/۵ درصد پسر بودند. میانگین سنی بیماران در گروه کتامین- پروپوفول $7/67 \pm 3/66$ و در گروه کتامین- میدوزولام $6/67 \pm 3/25$ بود در میانگین سنی دو گروه اختلاف معنادار آماری مشاهده نشد ($p=0/67$). همچنین

توزیع جنسیت در دو گروه یکسان بود ($p=0/88$) (جدول ۲).

در مطالعه حاضر تعداد ضربان قلب، میزان فشار خون، درصد اشباع اکسیژن خون محیطی (Sat O_2)، تعداد تنفس و نمره سدیشن رامسی در ۵ زمان ۰ (به محض ورود)، ۵، ۱۰، ۳۰، ۶۰ دقیقه بعد از سدیشن بررسی گردید و بین دو گروه مقایسه صورت گرفت. مقایسه متغیرهای هموینامیک و نمره سدیشن رامسی در ابتدای ورود به اتاق عمل قبل از ایجاد سدیشن در دو گروه نشان می‌دهد اختلاف معناداری قبل از ایجاد آرام‌بخشی بین دو گروه وجود نداشته است (جدول ۳ و ۴). آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری نشان داد بین نمره سدیشن دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنادار آماری وجود دارد ($p=0/02$). در تمام

زمان‌های مورد بررسی میانگین نمره سدیشن رامسی (RSS) در گروه کتامین-میدازولام نسبت به گروه کتوفول بیشتر بود (نمودار ۲).

جدول ۲. مقایسه متغیر جنسیت و سن در دو گروه کتامین-پروپوفول و کتامین-میدازولام

گروه	متغیر	کتامین-پروپوفول n=28	کتامین-میدازولام n=27	P value
سن (سال)		۷/۶۷±۳/۶۶	۶/۶۷±۳/۲۵	۰/۶۷
جنسیت (مرد/زن)		۱۵/۱۲	۱۴/۱۳	۰/۸۸ کای دو

جدول ۳. متغیرهای همودینامیک در مرحله قبل از سدیشن در بیماران مورد مطالعه

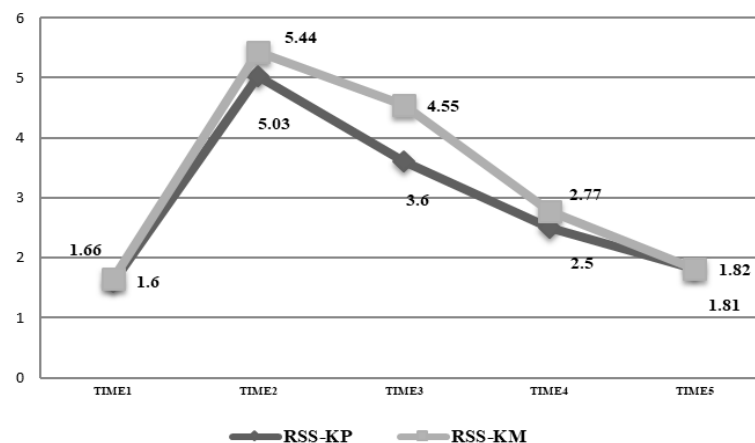
متغیرها	گروه	میانگین	تعداد	انحراف معیار	P value*
تعداد نبض	KP	۱۲۳,۱۷	۲۸	۱۸,۶۹	۰,۳۰۵
	KM	۱۱۷,۹۲	۲۷	۱۸,۸۷	
فشارخون سیستولیک	KP	۱۰۸,۱۰	۲۸	۱۲,۱۰	۰,۳۰۳
	KM	۱۰۵,۱۴	۲۷	۸,۶۰	
فشارخون دیاستولیک	KP	۶۵,۳۹	۲۸	۱۱,۵۴	۰,۶۲۸
	KM	۶۶,۶۶	۲۷	۷,۴۷	
تعداد تنفس	KP	۲۱,۸۲	۲۸	۲,۸۱	۰,۲۱۹
	KM	۲۰,۷۰	۲۷	۳,۷۹	
ساجوریشن	KP	۹۹,۱۷	۲۸	۰,۶۱	۰,۲۳
	KM	۹۹,۵۹	۲۷	.	

KP: ketofol KM: ketamine+midazolam *In depended t test

جدول ۴. متغیرهای همودینامیک در مرحله قبل از سدیشن در بیماران مورد مطالعه

گروه	Total	هوشیار	بیقرار	کل	P value*
دارو	کتوفول	۱۷	۱۱	۲۸	۰/۶۴۶
	میدازولام-کتامین	۱۸	۹	۲۷	

* Chi square test



نمودار ۲. تغییرات نمرات سدیشن بر اساس معیار رامسی در دو گروه KP و KM در ۵ زمان مورد بررسی

جدول ۵. مقایسه تغییرات میانگین معیارهای همودینامیک و نمره سدیشن RSS بین دو گروه KP و KM در طول زمان های مورد بررسی

متغیرها	زمان / گروه	بدو ورود میانگین $\pm$ انحراف معیار	۵ دقیقه بعد میانگین $\pm$ انحراف معیار	۱۰ دقیقه بعد میانگین $\pm$ انحراف معیار	۳۰ دقیقه بعد میانگین $\pm$ انحراف معیار	۶۰ دقیقه بعد میانگین $\pm$ انحراف معیار	p.v
فشارخون سیستولیک (mmHg)	k.p	۱۲,۱ $\pm$ ۸,۱۰	۱۲,۸۰ $\pm$ ۸,۹۶	۱۰,۰۷ $\pm$ ۸,۱۷	۷,۸۳ $\pm$ ۱۰,۶۲	۶,۴۸ $\pm$ ۱۰,۷۸	۰,۱۵
	k.m	۸,۶۰ $\pm$ ۱۰,۵۱	۱۰,۶۱ $\pm$ ۱۱,۷۲	۸,۴۶ $\pm$ ۱۱,۴۱	۷,۵۷ $\pm$ ۱۱,۰۷	۷,۳۳ $\pm$ ۱۰,۸۲	
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	k.p	۶۵,۳۹ $\pm$ ۱۱,۵۴	۱۱,۹۱ $\pm$ ۶۶,۹۶	۹,۴۶ $\pm$ ۶۵,۲۱	۸,۹۸ $\pm$ ۶۵,۵۰	۱۰,۲۲ $\pm$ ۶۶,۳۹	*,۰,۰۰۶
	k.m	۷,۴۷ $\pm$ ۶۶,۶۶	۶,۶۵ $\pm$ ۷۶,۴۷	۶,۴۳ $\pm$ ۷۳,۲۵	۶,۸۸ $\pm$ ۶۹,۷۴	۸,۲۵ $\pm$ ۷۰,۰۷	
ریت قلبی (bpm)	k.p	۱۸,۶۹ $\pm$ ۱۲۳,۱۷	۲۱,۸۳ $\pm$ ۱۲۴,۳۵	۲۲,۲۱ $\pm$ ۱۱۹,۵۰	۱۸,۵۷ $\pm$ ۱۱۶,۶۴	۱۵,۳۹ $\pm$ ۱۱۳,۶۷	۰,۱۲
	k.m	۱۸,۸۷ $\pm$ ۱۱۷,۹۲	۱۹,۴۱ $\pm$ ۱۴۱,۱۱	۱۹,۸۴ $\pm$ ۱۳۲,۸۸	۱۶,۹۹ $\pm$ ۱۲۳,۶۶	۱۵,۳۶ $\pm$ ۱۱۹,۰۷	
ساجوریشن (%)	k.p	۰,۶۱ $\pm$ ۹۹,۱۷	۳,۴۶ $\pm$ ۹۷,۳	۱,۳۲ $\pm$ ۹۸,۸۵	۰,۵۲ $\pm$ ۹۹,۱۴	۰,۴۶ $\pm$ ۹۹,۲۸	*,۰,۰۴۹
	k.m	۰,۵۶ $\pm$ ۹۹,۳۷	۲,۷۰ $\pm$ ۹۸,۱۱	۰,۷۱ $\pm$ ۹۹,۱۴	۰,۷۲ $\pm$ ۹۹,۲۹	۰,۵۰ $\pm$ ۹۹,۴۴	
ریت تنفسی	k.p	۲,۸۱ $\pm$ ۲۱,۸۲	۳,۶۷ $\pm$ ۱۷,۸۲	۱,۹۴ $\pm$ ۱۸,۹۲	۱,۷۰ $\pm$ ۱۸,۶۰	۱,۹۲ $\pm$ ۱۸,۶۷	۰,۴۸
	k.m	۳,۷۹ $\pm$ ۲۰,۷۰	۶,۴۶ $\pm$ ۲۰,۶۶	۵,۷۵ $\pm$ ۲۲,۱۸	۳,۹۵ $\pm$ ۲۲,۰۳	۲,۸۱ $\pm$ ۲۱,۵۹	
نمره سدیشن	k.p	۰,۴۹ $\pm$ ۱,۶۰	۰,۸۳ $\pm$ ۵,۰۳	۱,۰۳ $\pm$ ۳,۶۰	۰,۷۴ $\pm$ ۲,۵۰	۰,۴۷ $\pm$ ۱,۸۲	*,۰,۰۲۱
	k.m	۰,۴۸ $\pm$ ۱,۶۶	۰,۸۰ $\pm$ ۵,۴۴	۱,۰۵ $\pm$ ۴,۵۵	۰,۹۳ $\pm$ ۲,۷۷	۰,۶۸ $\pm$ ۱,۸۱	

*Significant

ANOVA with repeated measure

و تفاوت به جز در دقیقه ۶۰ در بقیه زمان ها نسبت به مقدار پایه معنادار شد.

اختلاف معناداری بین میزان درصد اشباع اکسیژن خون محیطی دو گروه وجود داشت ($p=0/04$)؛ اما تعامل معنی داری بین گروه دارویی و درصد اشباع اکسیژن خون محیطی در طول زمان مشاهده نشد ($p=0/14$). در گروه کتامین-میدازولام میانگین میزان درصد اشباع اکسیژن خون محیطی در تمام زمان های مورد بررسی نسبت به گروه کتامین-پروپوفول بیشتر بود. در گروه کتوفل در مقایسه درصد اشباع اکسیژن خون محیطی پایه با دیگر زمان ها این مقدار به جز در دقیقه ۶۰ نسبت به مقدار پایه کاهش داشت و تنها بین زمان ۰ و دقیقه ۵ تفاوت معنادار شد ($p<0/05$) و کمترین میزان درصد اشباع اکسیژن خون محیطی بین دو گروه در پنجمین دقیقه گروه کتوفل مشاهده شد.

در گروه میدازولام-کتامین درصد اشباع اکسیژن خون محیطی در تمام زمان های مورد بررسی نسبت به مقدار پایه مختصری کاهش داشت و تنها تفاوت مقدار پایه با دقیقه پنجم معنادار شد و هیچ یک از افراد درصد اشباع اکسیژن خون محیطی زیر ۹۰ درصد نداشتند. در پنجمین دقیقه بعد از ایجاد

آزمون آنالیز واریانس با اندازه های تکراری بین دو گروه مورد مطالعه از نظر فشار دیاستول اختلاف معناداری را نشان داد ($p=0/005$). همچنین تغییرات معناداری بین میانگین فشار دیاستولی دو گروه در طول زمان های مورد بررسی مشاهده شد ($p=0/005$). تغییرات میانگین فشار دیاستولی نشان می دهد در طول مطالعه و با گذشت زمان در گروه کتوفل فشار دیاستول به جز در ۱۰ مین دقیقه در بقیه زمان ها نسبت به مقدار پایه افزایش داشت اما این افزایش در هیچ زمانی معنادار نبود. در گروه کتامین-میدازولام میزان فشار دیاستولی در همه زمان های مورد بررسی نسبت به مقدار پایه افزایش یافت و افزایش دقایق ۵ و ۱۰ نسبت به مقدار پایه معنادار بود ($p<0/05$).

بین تغییرات میانگین فشار سیستول در دو گروه در زمان های مورد بررسی تفاوت معنادار مشاهده نشد. در مقایسه میزان فشار سیستولی پایه با دیگر زمان ها در گروه کتوفل تفاوت معناداری وجود نداشت. در گروه کتامین-میدازولام میانگین فشار سیستولی دقایق مورد بررسی نسبت به مقدار پایه افزایش یافت

آرام سازی، درصد اشباع اکسیژن خون محیطی دو نفر در گروه کتوفول به مقدار ۸۵ و ۸۶ درصد رسید. میانگین تعداد ضربان قلب (HR) دو گروه تفاوت معنی دار آماری نداشت اما تغییرات معنی داری در تعداد ضربان قلب بیماران در طول زمان مشاهده شد ($p < 0.05$). در گروه کتوفول به جز در دقیقه ۵ در بقیه موارد HR کاهش یافت. در دقیقه ۳۰ و ۶۰ کاهش معنادار آماری نسبت HR پایه مشاهده شد ($p < 0.05$). در گروه میدازولام - کتامین میزان HR در تمام زمان های مورد بررسی نسبت به مقدار پایه افزایش پیدا کرد؛ و افزایش به جز دقیقه ۶۰ در بقیه زمان ها نسبت به مقدار پایه معنی دار شد ($p < 0.05$). بیشترین میزان HR در دقیقه پنجم مشاهده شد. در هیچ یک از زمان های مورد بررسی HR افراد شرکت کننده زیر ۱۰۰ نشد.

میانگین تعداد تنفس در دو گروه اختلاف معنی دار آماری نداشت و تفاوت معنی داری نیز بین گروه دارویی و تعداد تنفس در طول زمان مشاهده نشد ($p = 0.45$). تعداد تنفس در گروه کتوفول با گذشت زمان به جز در ۱۰ مین دقیقه کاهش داشت و دقیقه ۳۰ و ۶۰ کاهش معناداری نسبت به تعداد پایه تنفس داشتند ($p < 0.05$). در گروه کتامین - میدازولام به جز دقیقه ۵ در بقیه زمان ها تعداد تنفس افزایش داشت. تفاوت معناداری بین تعداد تنفس دیگر زمان ها نسبت به زمان پایه مشاهده نشد. همچنین Respiratory Depression (Respiratory Rate $< 10/\text{min}$) در هیچ یک از دو گروه مشاهده نشد.

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه اثرات آرام بخشی کتوفول و ترکیب میدازولام - کتامین در اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی در بیماران ۱ تا ۱۴ سال انجام شد.

نتایج نشان داد تفاوت آماری معناداری بین میانگین نمرات آرام بخشی دو گروه وجود دارد. بر اساس

معیار رامسی (RSS) نمرات بالاتر نشان دهنده آرام بخشی عمیق تری است و در این مطالعه گروه کتامین - میدازولام در تمام زمان های مورد بررسی خصوصاً هنگام انجام پروسیجر اندوسکوپی نمرات آرام بخشی بالاتری را کسب کردند.

در مطالعات از کتامین تنها یا در ترکیب با میدازولام به نحو مطلوبی برای ایجاد آرام بخشی در ضمن اقدامات تشخیصی و درمانی دردناک و کوتاه مدت در کودکان استفاده شده است [۱۸، ۱۷].

در مطالعه دال^۱ نمره RSS گروه کتامین - میدازولام تنها در یک بازه زمانی بالاتر و بهتر از گروه کتوفول بود و در بقیه زمان ها تفاوت معناداری بین نمره RSS دو گروه مشاهده نشد و هر دو ترکیب کتوفول و کتامین - میدازولام توانستند میزان آرام بخشی مشابه و مناسبی با حداقل عوارض ایجاد کنند [۱۹]. در این مطالعه هم اگر چه بین نمرات آرام بخشی در دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد اما دو رژیم دارویی توانستند آرام بخشی مناسبی برای اطفال مورد مطالعه ایجاد کنند.

همچنین نتایج بررسی متغیرهای همودینامیک دو گروه نشان داد در گروه KM میانگین فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب شرکت کنندگان در تمام زمان های مورد بررسی نسبت به زمان قبل از مداخله افزایش یافت. در مطالعه دارابی و همکاران نیز همانند مطالعه حاضر استفاده از میدازولام - کتامین باعث افزایش در میانگین متغیرهای همودینامیک بیماران نظیر فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و ضربان قلب شد [۲۰].

تغییرات میانگین پارامترهای همودینامیک بررسی شده در گروه کتوفول نشان دهنده نوعی ثبات و یا تغییرات اندک در این موارد است به گونه ای که به جز ضربان قلب که کاهش اندکی در میانگین دقایق ۳۰ و ۶۰ نسبت به میزان قبل از مداخله مشاهده شد بقیه متغیرها پایدار بوده و در محدوده نرمال برای سن

¹ Dal

کودکان باقی ماندند. نتایج مطالعات دیگری نیز این یافته‌ها را تایید می‌کنند و نشان می‌دهند استفاده از کتامین و پروپوفول به صورت ترکیبی به علت ایجاد نوعی ثبات همودینامیکی بدون داشتن عوارض جانبی در Upper GIE اطفال سودمند است [۲۱-۲۳].

در کارآزمایی آکین^۱ و همکاران، شش بیمار دچار آپنه و چهار بیمار دچار افت اشباع اکسیژن خون محیطی شدند [۲۲]. در مطالعه ویلمن^۲ سه نفر از صد و چهارده بیمار مورد مطالعه در گروه کتوفل دچار هیپوکسمی بدون نیاز به اینتوبه شدند و سه بیمار نیازمند درمان عوارضی مانند فشار خون بالا و توهّم شدند [۲۳].

هوانگ^۳ نشان داد استفاده از ترکیب کتامین با پروپوفول جهت ایجاد سدیشن در پروسیجر برونکوسکوپی باعث ثبات هودینامیکی و ایجاد رضایت بیشتر در بیماران دریافت‌کننده این ترکیب دارویی می‌شود [۲۴] که در مطالعه حاضر نیز از نظر همودینامیک همین نتیجه حاصل شد ولی میزان رضایتمندی ارزیابی نگردید.

مطالعه باکسکای^۴ نیز ترکیب میدازولام - کتامین - اتروپین را ترکیبی موثر با ثبات همودینامیک و کمترین عوارض تنفسی برای ایجاد آرام‌بخشی در اطفال معرفی می‌کند [۲۵].

همچنین مطالعات نشان می‌دهند اگرچه کتامین توانایی حفظ Laryngeal Reflexes را دارد اما باعث افزایش ضربان قلب، فشار خون، تهوع، استفراغ می‌شود و توانایی ایجاد توهّم و اضطراب را نیز دارد [۲۶،۲۳] و هنگامی که در ترکیب با میدازولام و پروپوفول باشد اثراتش تعدیل می‌شود. کتامین و میدازولام اثرات فارماکودینامیک متضادی بر روی Pharyngeal Patency دارند. تنفس خود به خودی و تون عضلات زبان و حلق هنگام مصرف کتامین حفظ

می‌گردد، اما میدازولام با فراوانی بسیار بالایی با انسداد راه هوایی و کاهش فعالیت عضلات زبان، گردن و اسکالین همراه است [۲۷]. مسئله افزودن میدازولام برای کاهش آژیتاسیون ناشی از مصرف کتامین هنوز جای بحث دارد [۲۸،۱۷]؛ اما تاثیر افزودن میدازولام برای کاهش تهوع در ریکاوری ثابت شده است [۲۸]. همانطور که در مطالعه حاضر نیز تهوع و استفراغ و علائمی از آژیتاسیون در ریکاوری هیچ یک از شرکت‌کنندگان دیده نشد.

در مطالعه تانگ^۵ استفاده از کتامین نه تنها میزان تهوع و استفراغ بعد از پروسیجر را افزایش نداده بلکه میزان نیاز به مخدر و فنتانیل نیز در بیمار کاهش پیدا کرده است که با مطالعه حاضر نیز از نظر تهوع و استفراغ همخوانی دارد [۲۹].

گاتسکلینگ^۶ ترکیب کتامین - میدازولام و پروپوفول را جهت ایجاد آرام‌بخشی در پروسیجرهای انکولوژی اطفال مورد بررسی قرار داد، نتایج نشان داد هر دو گروه دارویی در ایجاد آرام‌بخشی موثر بودند اما در گروه ترکیب کتامین - میدازولام افزایش قابل توجهی در فشار دیاستولیک مشاهده شد و در افراد دریافت‌کننده پروپوفول کاهش قابل توجهی در فشار دیاستولیک و ضربان قلب ایجاد گردید و بیماران دچار آپنه و هیپووتیلیاسیون بدون نیاز به مداخله درمانی شدند [۳۰] که در مطالعه حاضر نیز از نظر فشار خون دیاستولی همخوانی داشته ولی مورد آپنه و هیپووتیلیاسیون که نیاز به مداخله درمانی داشته باشد، مشاهده نشد.

مطالعه باکسکای ترکیب کتامین - میدازولام را به دلیل عدم کاهش فشار دیاستول و ضربان قلب نسبت به ترکیب پروپوفول - کتامین به دلیل احتمال بیشتر آپنه در ایجاد آرام‌بخشی اطفال مناسب‌تر می‌داند [۳۱] که نتایج مطالعه حاضر نشان داد پس از بررسی عوارض ناشی از دو رژیم دارویی مورد استفاده در آرام‌بخشی

¹ Akin

² Willman

³ Hwang

⁴ Bocskai

⁵ Tang

⁶ Gottschling

نتیجه گیری

استفاده از دو رژیم دارویی پروپوفل - کتامین و کتامین - میدازولام سبب ایجاد آرام بخشی مناسبی در آندوسکوپی اطفال می شود، اما ترکیب پروپوفل - کتامین با ثبات همودینامیکی بیشتری در پارامترهای قلبی عروقی در حین و بعد از انجام آندوسکوپی همراه بود.

محدودیت ها

از محدودیت های مطالعه حاضر می توان به کم بودن نسبی حجم نمونه و طراحی مقطعی آن اشاره کرد که انجام مطالعاتی با حجم بزرگتر در آینده می تواند نتایج دقیق تری بدست دهد.

پیشنهادهای

با توجه به نتایج این مطالعه که نشان داد پروپوفل - کتامین با آرام بخشی مناسب و ثبات همودینامیکی بیشتری در پارامترهای قلبی عروقی در آندوسکوپی همراه بود، پیشنهاد می شود این نتایج در مطالعاتی با حجم آماری بزرگتر تایید گردد.

اطفال مورد مطالعه موردی از مشکلات و اختلال تنفسی در طول مطالعه و در ریکاوری مشاهده نشد اما مقایسه میزان اشباع اکسیژن شریانی دو گروه نشان داد میانگین میزان درصد اشباع اکسیژن خون محیطی گروه کتامین - میدازولام در تمام زمان های مورد بررسی نسبت به گروه کتوفل بیشتر بود و کمترین میزان درصد اشباع اکسیژن خون محیطی ثبت شده در کتوفل مشاهده شد به گونه ای که در دقیقه پنجم میزان اشباع اکسیژن دو نفر از شرکت کنندگان این گروه دارویی به زیر ۹۰ درصد رسید اما بدون نیاز به مداخله خاصی این مورد برطرف گردیده و هیچ علائمی از آپنه و دیسترس تنفسی در این افراد مشاهده نشد.

به نظر می رسد این تفاوت در نتایج ذکر شده ناشی تفاوت در پروسیجرها و یا گروه سنی باشد که عوامل آرام بخشی برای ایجاد سدیشن در آن ها بکار رفته اند.

References

- 1- Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2018 Feb 1;87(2):327-37.
- 2- Eskander AE, Baroudy NR, Refay AS. Ketamine sedation in gastrointestinal endoscopy in children. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 Sep 15;4(3):392-396.
- 3- Oh JE, Lee HJ, Lee YH. Propofol versus midazolam for sedation during esophagogastroduodenoscopy in children. *Clin Endosc*. 2013 Jul;46(4):368-72.
- 4- Damle SG, Gandhi M, Laheri V. Comparison of oral ketamine and oral midazolam as sedative agents in pediatric dentistry. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2008 Jul 1;26(3):97.
- 5- Lightdale JR, Newburg AR, Mahoney LB, Fredette ME, Fishman LN. Fellow perceptions of training using computer-based endoscopy simulators. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jul 1;72(1):13-8.
- 6- Lightdale JR, Valim C, Newburg AR, Mahoney LB, Zgleszewski S, Fox VL. Efficiency of propofol versus midazolam and fentanyl sedation at a pediatric teaching hospital: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2008 Jun 1;67(7):1067-75.
- 7- Abu-Shahwan IB, Mack D. Propofol and remifentanyl for deep sedation in children undergoing gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth*. 2007 May;17(5):460-3.
- 8- Cravero JP, Blike GT, Beach M, Gallagher SM, Hertzog JH, Havidich JE, et al. Incidence and nature of adverse events during pediatric sedation/anesthesia for procedures outside the operating room: report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *Pediatrics*. 2006 Sep 1;118(3):1087-96.
- 9- Bassett KE, Anderson JL, Pribble CG, Guenther E. Propofol for procedural sedation in children in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2003 Dec 1;42(6):773-82.

- 10- Funk W, Jakob W, Riedl T, Taeger K. Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesth*. 2000 Mar 1;84(3):335-40.
- 11- Remadevi R, Ezhilarasu P, Chandrasekar L, Vasudevan A. Comparison of midazolam and ketamine as oral premedicants in pediatric patients. *J Educ Perioper Med*. 2009;21.
- 12- Ghai B, Grandhe RP, Kumar A, Chari P. Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Paediatr Anaesth*. 2005 Jul;15(7):554-9.
- 13- Trabold B, Rzepecki A, Sauer K, Hobbhahn J. A comparison of two different doses of ketamine with midazolam and midazolam alone as oral preanaesthetic medication on recovery after sevoflurane anaesthesia in children. *Pediatr Anaesth*. 2002 Oct;12(8):690-3.
- 14- Hernandez C, Parramon F, Garcia-Velasco P, Vilaplana J, García C, Villalonga A. Comparative study of 3 techniques for total intravenous anesthesia: midazolam-ketamine, propofol-ketamine, and propofol-fentanyl. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1999 Apr;46(4):154-8.
- 15- De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2000 Mar 1;26(3):275-85.
- 16- Mottahedian Tabrizi E, Tadrissi SD, Mohammadyari A, Ebadi A, Mirhashemi S. Validity and reliability of Ramsy sedation scale in adult patients hospitalized in critical care units. *IJCCN*. 2010 Apr 1;3(1):15-6.
- 17- Godambe SA, Elliot V, Matheny D, Pershad J. Comparison of propofol/fentanyl versus ketamine/midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department. *Pediatr*. 2003 Jul 1;112(1):116-23.
- 18- Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):938-45.
- 19- Dal T, Sazak H, Tunç M, Şahin Ş, Yılmaz A. A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-propofol combinations used for sedation in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a prospective, single-blind, randomized study. *J Thorac Dis*. 2014 Jun;6(6):742.
- 20- Darabi MA, Mireskandari SM, Sadeghi M. Propofol-alfentanil versus midazolam-ketamine for sedation and analgesia during bone marrow aspiration in children. *Tehran Uni Med J TUMS Publications*. 2007 Sep 10;65(6):17-22.
- 21- Aydogan HA, Aydogan TI, Uyanikoglu A, Kucuk A, Yuce H, Karahan A, et al. Propofol-ketamine combination has shorter recovery times with similar hemodynamics compared to propofol alone in upper gastrointestinal endo-scopy in adults. A randomized trial. *Acta Medica*. 2013;29:77-82.
- 22- Akin A, Esmoğlu A, Tosun Z, Gulcu N, Aydogan H, Boyaci A. Comparison of propofol with propofol-ketamine combination in pediatric patients undergoing auditory brainstem response testing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005 Nov 1;69(11):1541-5.
- 23- Willman EV, Andolfatto G. A prospective evaluation of "ketofol"(ketamine/propofol combination) for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007 Jan 1;49(1):23-30.
- 24- 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 Oct;49(9):1334-8.
- 25- Bocskai T, Németh A, Bogár L, Pytel J. Sedation of children for auditory brainstem response using ketamine-midazolam-atropine combination—a retrospective analysis. *Springerplus*. 2013 Dec 1;2(1):178.
- 26- Song JW, Shim JK, Song Y, Yang SY, Park SJ, Kwak YL. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *Br J Anaesth*. 2013 Oct 1;111(4):630-5.
- 27- Drummond GB. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. *Br J Anaesth*. 1996 May 1;76(5):663-7.

- 28- Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2011 Feb 1;57(2):109-14.
- 29- Tang C, Hu Y, Zhang Z, Wei Z, Wang H, Geng Q, et al. Dexmedetomidine with sufentanil in intravenous patient-controlled analgesia for relief from postoperative pain, inflammation and delirium after esophageal cancer surgery. *Biosci Rep*. 2020 May 29;40(5).
- 30- Gottschling S, Meyer S, Krenn T, Reinhard H, Lothschuetz D, Nunold H, et al. Propofol versus midazolam/ketamine for procedural sedation in pediatric oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Sep 1;27(9):471-6.
- 31- Bocskai T, Németh A, Bogár L, Pytel J. Sedation of children for auditory brainstem response using ketamine-midazolam-atropine combination—a retrospective analysis. *Springerplus*. 2013 Dec 1;2(1):178.