مقایسه میدازولام از طریق بینی و آتروپین خوراکی به عنوان پیش مداوا در بیهوشی اطفال

دکتر شهناز شایقی *، دکتر سید سجاد رضوی *، دکتر محمدرضا شابختی *

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت آرامش و عدم اضطراب هنگام ورود اطفال به اتاق عمل و تاثیر شناخته شده آن و نیز مشکلات روش‌های فعلی تجویز پیش مداواها و به منظور تعیین تاثیر به کارگیری میدازولام در ایران، این تحقیق برای مقایسه میدازولام از طریق بینی و آتروپین خوراکی به عنوان پیش دارو، در بیهوشی اطفال مراجعه کننده به بیمارستان کودکان مفید سال‌های ۷۶-۱۳۷۵ انجام گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تجربی دوسو کور بر روی ۱۰۰ کودک که به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، صورت پذیرفت. ۵۰ بیمار میدازولام از طریق بینی و آتروپین خوراکی نیم ساعت قبل از جدایی از والدین دریافت داشتند و به ۵۰ بیمار دیگر مرفین آتروپین عضلانی نیم ساعت قبل از جدایی از والدین تجویز گردید. آرام بودن و یا وجود اضطراب کودک در ۳ مرحله، اول هنگام جدایی از والدین، دوم به هنگام القای بیهوشی، سوم در ریکاوری مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۰۰ نفر مورد بررسی، گروهها به لحاظ سن، جنس، وزن و فشار خون مشابه بوده و در گروه میدازولام، جدایی از والدین بهتر و القای بیهوشی آرام‌تر و زمان ریکاوری کوتاه‌تر مشاهده شد به طوری که میزان عدم اضطراب جزیی آن در گروه شاهد ۲۸ و در گروه مورد ۷۶ درصد بود ($P<0/001$) و در گروه مرفین، میزان بروز تهوع و استفراغ و هم‌چنین ترشحات راههای هوایی بیشتر از گروه میدازولام می‌باشد و بروز فلاشینگ در گروه میدازولام مختصری بیشتر از گروه مرفین مشهود بود.

نتیجه‌گیری: میدازولام از طریق بینی و آتروپین خوراکی به عنوان داروی مناسب برای پیش دارو در بیهوشی اطفال توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: میدازولام، آتروپین، بیهوشی، پیش مداوا

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی تهران، گروه بیهوشی

مقدمه

اضطراب، درد ، بی‌قراری ، یادآوری مسایل حول و حوش عمل، ترشحات راههای هوایی ، تهوع و استفراغ از جمله مشکلاتی است که در کودکان قبل و بعد از عمل به وجود می‌آید (۱،۲،۳). این مشکلات تقریباً در همه کودکان به صورت کم و بیش بروز می‌نماید. به منظور کاهش و یا پیش‌گیری از این مشکلات، از پیش مداوای بیهوشی (Premedication) استفاده می‌شود. هر پیش‌مداوای بیهوشی یک یا چند از این مشکلات را کاهش می‌دهد . در صورتی که این مهم انجام نگیرد، صدمات روانی ناشی از عمل جراحی از فرم‌های خفیف شامل ترس و نگرانی تا نوروزهای شدید را به وجود می‌آورد (۴،۵،۶).

از بین داروهایی که به عنوان پیش مداوا تجویز می‌گردد، بنزودیازپین‌ها دارای خاصیت فراموشی (Amnesia) خوبی می‌باشند و از بین بنزودیازپین‌ها بهترین فراموشی را میدازولام (Midazolam) ایجاد می‌کند (۷). هم‌چنین آتروپین خوراکی می‌تواند به منظور کاهش ترشحات راه هوایی و ایجاد آرام‌بخشی (Sedation) تجویز گردد (۸،۹). در سال ۱۹۹۳، Levine و همکارانش از میدازولام و آتروپین خوراکی به عنوان پیش مداوای بیهوشی در کودکان با بیماری‌های سیانوتیک قلبی بهره بردند (۱۰) میدازولام به اشکال تزریقی ، خوراکی، رکتال و نازال مصرف شده است.

در سال ۱۹۹۵، Davis و همکاران از میدازولام نازال جهت پیش مداوا استفاده کردند (۱۱) . نظر به این که تجویز میدازولام نازال توام با آتروپین خوراکی فاقد اثرات دردناک تزریق عضلانی است می‌توان انتظار داشت که به عنوان پیش مداوا، اثرات فراموشی و کاهش اضطراب بهتری ایجاد نماید. این بررسی به منظور تعیین تاثیر میدازولام نازال همراه با آتروپین خوراکی در مقایسه با روش معمول و متداول پیش مداوا یعنی مرفین و آتروپین عضلانی در کودکانی که جهت اعمال جراحی سبک به بیمارستان کودکان مفید در سال ۷۶-۱۳۷۵ مراجعه نموده‌اند، انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی از نوع Sequential double blind randomized trial بر روی کودکان بیش از ۶ ماه و کمتر از ۱۰ سال که جهت اعمال جراحی سبک فتق ، هیدروسل، اکتوپی بیضه، ختنه مراجعه نمودند، صورت پذیرفت. خصوصیات کودکان مورد بررسی از نظر سن، جنس ، نوع عمل و وزن بررسی ، در فرم اطلاعاتی ثبت گردید.

کودکان مورد بررسی فاقد بیماری سیستمیک بودند و بر حسب مراجعه به دو گروه شاهد و تجربی به صورت تصادفی تقسیم شدند. در گروه شاهد مرفین ۰/۲mg/kg و آتروپین ۰/۰۲mg/kg به صورت تزریق عضلانی نیم ساعت قبل از ورود به اتاق عمل به وسیله دستیار آموزش دیده ، تحت نظر متخصصین بیهوشی انجام گرفت و در گروه تجربی ، میدازولام (Dormicum ساخت کارخانه Roche) ۰/۲mg/kg به صورت نازال و آتروپین ۰/۰۳mg/kg به فرم خوراکی نیم ساعت قبل از ورود به اتاق عمل توسط همان دستیار تجویز گردید. جهت اندازه‌گیری دقیق میدازولام از سرنگ انسولین استفاده شد و پس از برداشتن سر سوزن به طور متناوب به هر دو سوراخ بینی چکانده شد. در مورد آتروپین جهت حذف طعم تلخ آن ، با مقدار هم حجم آب میوه مخلوط گردید.

میزان فعالیت کودک در هر دو گروه قبل از تجویز پیش‌مداوا، در چهار گروه شامل خواب سنگین ، خواب سبک ، بیدار و فعال طبقه بندی و هم‌چنین میزان فشار

خون و ضربان قلب در این مرحله بررسی و در فرم اطلاعاتی ثبت شد. ارزیابی بعدی در بدو ورود به اتاق عمل و هنگام جدایی از والدین در چهار گروه : فاقد اضطراب، جزیی (فاقد گریه)، متوسط (گریه می‌کند ولی با دلجویی آرام می‌شود) و شدید (با ملاطفت آرام نمی‌گیرد) طبقه‌بندی و ضربان قلب در این مرحله نیز دوباره ثبت گردید.

ارزیابی مرحله بعد آزمایش القا (نحوه تکمیل ماسک بیهوشی) بود که شامل بررسی اضطراب و فعالیت کودک هنگامی که بر روی تخت عمل قرار می‌گیرد و متخصصین بیهوشی زمانی را جهت کارهایی ابتدایی نظیر وصل کردن مانیتورینگ صرف می‌کند و به پره‌اکسیژناسیون به کمک ماسک با فاصله از صورت بیمار اقدام گردید. نتایج حاصل از آزمایش القا نیز طبق تقسیم‌بندی عالی (فاقد ترس، همکاری ملایم)، خوب (حرف شنو ، کمی مضطرب)، متوسط (اضطراب و گریه ملایم) و بد (عدم همکاری و مقاومت فراوان) بررسی و ثبت شد.

بعد از عمل، در ریکاوری میزان فشار خون سیستولیک و ضربان قلب نیز بررسی و ثبت گردید. میزان ترشحات راههای هوایی در حین بیهوشی و عمل جراحی در صورت بروز آن یادداشت شد. میزان برافروختگی صورت، تهوع و استفراغ بر حسب بروز آن در مرحله، ریکاوری توسط متخصصین بیهوشی مورد بررسی قرار گرفت. متخصصین از رژیم دارویی و نوع پیش‌مداوای مصرفی و کودکان نیز از نوع داروی دریافتی اطلاعی نداشتند (دوسو کور). داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه‌بندی، استخراج و با آزمون‌های χ^2 و دقیق فیشر و Paired t-test مورد قضاوت قرار گرفت.

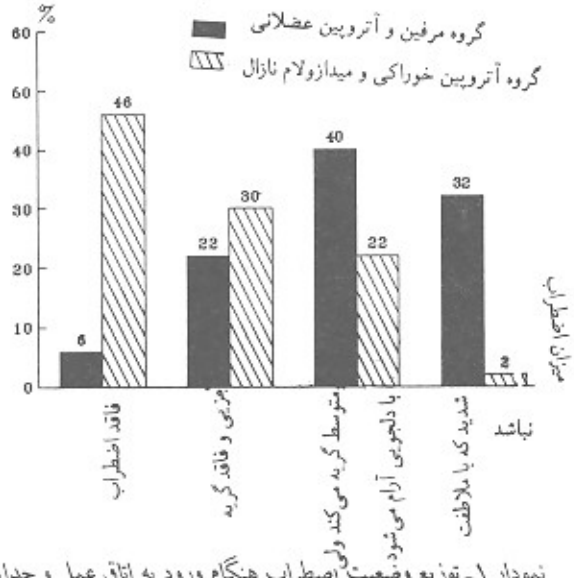
یافته‌ها

در این تحقیق، ۱۰۰ نفر کودک مورد بررسی قرار گرفتند که ۵۰ نفر در گروه شاهد و ۵۰ نفر در گروه تجربی بودند. در هر گروه ۱۵ دختر و ۳۵ پسر قرار داشتند. سن کودکان گروه شاهد ۳/۱±۳/۸ سال و در گروه تجربی ۲/۴±۳/۹ سال بود که اختلاف ناچیز بین آنها از نظر آماری معنی‌دار نبود. وزن کودکان گروه شاهد ۵/۳±۱۳/۷ کیلوگرم و در گروه تجربی ۳/۶±۱۳/۵ کیلوگرم بود که اختلاف قابل توجهی نداشتند فشار خون قبل از تجویز پیش مداوا در گروه شاهد ۱۰/۵mmHg±۸۰ و در گروه تجربی ۱۴/۳mmHg±۹۰/۹ بود و میزان تغییرات آن در ریکاوری در گروه شاهد ۹/۵±۲/۱ و در گروه تجربی ۱۱/۳±۱/۳ بود که این تغییرات چه در داخل هر گروه و چه بین دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

میزان ضربان قلب در دقیقه در گروه شاهد قبل از تجویز پیش مداوا ۹/۳±۱۰۷ و تغییرات آن به هنگام ورود به اتاق عمل ۱۱/۹±۲۱/۹ بود که این افزایش ضربان قلب به میزان ۲۰ درصد به لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P< ۰/۰۰۱$). در گروه تجربی میزان ضربان قلب در دقیقه قبل از تجویز پیش مداوا ۱۶±۱۰۵ و تغییرات آن هنگام ورود به اتاق عمل ۸/۴±۲۰ بود که این افزایش تغییرات به میزان ۱۹ درصد نیز به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P< ۰/۰۰۱$) امّا t-test نشان داد که میزان افزایش ضربان قلب هنگام ورود به اتاق عمل بین دو گروه معنی‌دار نیست و تغییرات ضربان قلب در گروه شاهد در اتاق ریکاوری با افزایش معادل ۱۵/۴±۱۳/۶ همراه بود، در حالی که این تغییرات در گروه تجربی افزایشی معادل ۱۰/۶±۸/۹ را نشان می‌دهد. افزایش ضربان قلب در ریکاوری نسبت به ضربان قلب اولیه در هر گروه معنی‌دار است ($P< ۰/۰۸$).

میزان اضطراب گروههای مورد مطالعه در نمودار (۱) ارایه گردید و نشان می‌دهد که میزان فاقد اضطراب و در گروه شاهد ۶ درصد و در گروه تجربی ۴۶ و یا ۷ برابر بهتر از گروه شاهد بود و آزمون χ^2 نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P < ۰/۰۰۱$).

میزان فعالیت بیماران بیانگر آن است که وضعیت دو گروه قبل از مداخله اختلاف ناچیز نداشتند که به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱).



نمودار ۱ـ توزیع وضعیت اضطراب هنگام ورود به اتاق عمل و جدایی از والدین در دریافت کنندگان میدازولام از طریق بینی و گروه شاهد آنها در بیمارستان کودکان مفید طی سال‌های ۷۶ـ۱۳۷۵

جدول ۱ـ توزیع میزان فعالیت بین گروهها قبل از تجویز پیش‌دارو بیمارستان مفید طی سال‌های ۷۶ـ۱۳۷۵

میزان فعالیت قبل از تجویز پیش دارو / گروههای مورد مقایسه	خواب سنگین	خواب سبک	بیدار ولی آرام	بیدار وفعال	جمع
مرفین و آتروپین عضلانی «گروه شاهد»	۰	۰	۱۸ (۳۶)	۳۲ (۶۴)	۵۰ (۱۰۰)
میدازولام نازال و آتروپین خوراکی «گروه تجربی»	۰	۰	۱۳ (۲۶)	۳۷ (۷۴)	۵۰ (۱۰۰)

وضعیت اضطراب به هنگام القا بیهوشی در جدول (۲) ارایه گردید و نشان می‌دهد که میزان همکاری کامل در گروه شاهد ۴ درصد و در گروه تجربی ۲۰ درصد بود و آزمون χ^2 نشان داد که این تاثیر ۵ برابر بهتر در گروه میدازولام از طریق بینی به لحاظ آماری معنی دار است ($P < ۰/۰۰۱$).

جدول ۲ـ توزیع میزان اضطراب به هنگام القا بیهوشی Induction test بیمارستان مفید طی سال‌های ۷۶ـ۱۳۷۵

نحوه تحمل ماسک بیهوشی / گروههای مورد مقایسه	عالی فاقد ترس ـ همکاری کامل	خوب حرف‌شنو ـ مقداری اضطراب	متوسط اضطراب و گریه ملایم	بد مقاومت فراوان	جمع
مرفین و آتروپین عضلانی «گروه شاهد»	۲ (۴)	۱۳ (۲۶)	۲۲ (۴۴)	۱۳ (۲۶)	۵۰ (۱۰۰)
میدازولام نازال و آتروپین خوراکی «گروه تجربی»	۱۰ (۲۰)	۱۴ (۲۸)	۲۳ (۴۶)	۳ (۶)	۵۰ (۱۰۰)

وضعیت فعالیت کودکان دریافت کنندگان داروها بیانگر آن است که وضعیت آرام در دریافت کنندگان مرفین و آتروپین ۴ درصد و در گروه دریافت کنندگان میدازولام نازال ۲۶ درصد بود (جدول ۳) . آزمون χ^2 نشان داد که این اختلاف ۶ برابر به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P< ۰/۰۰۱$).

جدول ۳ـ توزیع میزان فعالیت در ریکاوری بیمارستان مفید طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۵

میزان فعالیت در ریکاوری / گروههای مورد مقایسه	آرام	گریه گاهگاهی	گریه مداوم ولی با دلجویی آرام می‌شود	پر سروصدا	جمع
مرفین و آتروپین عضلانی «گروه شاهد»	۱۱ (۲۲)	۲۵ (۵۰)	۱۲ (۲۴)	۲ (۴)	۵۰ (۱۰۰)
میدازولام نازال و آتروپین خوراکی «گروه تجربی»	۶ (۱۲)	۱۲ (۲۴)	۱۹ (۳۸)	۱۳ (۲۶)	۵۰ (۱۰۰)

جدول ۴ـ توزیع میزان تهوع و استفراغ در گروههای مورد مقایسه بیمارستان مفید طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۵

تهوع و استفراغ / گروههای مورد مقایسه	ندارد	دارد	جمع
مرفین و آتروپین عضلانی «گروه شاهد»	۴۴ (۸۸)	۶ (۱۲)	۵۰ (۱۰۰)
میدازولام‌نازال‌و آتروپین خوراکی «گروه تجربی»	۴۷ (۹۴)	۳ (۶)	۵۰ (۱۰۰)

میزان تهوع و استفراغ در مصرف کنندگان میدازولام نازال همراه با آتروپین خوراکی نصف گروه شاهد بود و آزمون دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نیست (جدول ۴) .

میزان بروز ترشح راههای هوایی در مصرف‌کنندگان میدازولام نازال همراه با آتروپین خوراکی به میزان کمتر از نصف از گروه شاهد می‌باشد (جدول ۵) و مطالعه آماری به روش χ^2 نشان داد که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار است ($P< ۰/۰۶$).

جدول ۵ـ توزیع میزان بروز ترشح راههای هوایی در گروههای مورد مقایسه بیمارستان مفید طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۵

ترشح راههای هوایی / گروههای مورد مقایسه	ندارد	دارد	جمع
مرفین و آتروپین عضلانی «گروه شاهد»	۳۷ (۷۴)	۱۳ (۲۶)	۵۰ (۱۰۰)
میدازولام‌نازال‌و آتروپین خوراکی «گروه تجربی»	۴۴ (۸۸)	۶ (۱۲)	۵۰ (۱۰۰)

وضعیت برافروختگی صورت در گروههای درمانی در جدول (۶) ارایه گردید و نشان می‌دهد که میزان برافروختگی صورت در مصرف کنندگان میدازولام نازال همراه با آتروپین خوراکی به میزان ۱۰ درصد بیشتر از

گروه شاهد می‌باشد و آزمون χ^2 نشان داد که اختلاف موجود بین گروهها معنی‌دار نیست.

جدول ٦ـ توزیع میزان برافروختگی صورت در دریافت کنندگان میدازولام نازال و گروه شاهد آنها در بیمارستان مفید طی سالهای ٧٦ـ١٣٧٥

برافروختگی صورت / Flushing / گروههای مورد مقایسه	ندارد	دارد	جمع
مرفین و آتروپین عضلانی «گروه شاهد»	۳۵ (۷۰)	۱۵ (۳۰)	۵۰ (۱۰۰)
میدازولام‌نازال‌و آتروپین خوراکی «گروه تجربی»	۳۰ (٦۰)	۲۰ (۴۰)	۵۰ (۱۰۰)

بحث

این تحقیق نشان داد که در گروه میدازولام نازال و آتروپین خوراکی جداسازی کودکان از والدین بهتر، اضطراب به هنگام آزمایش القا کمتر و ریکاوری سریع‌تر می‌باشد. علت این تفاوت را می‌توان در طبیعت متفاوت داروهای مصرفی جستجو کرد. خاصیت ضد اضطرابی و آرام‌بخشی بنزودیازپین‌ها جزو نقاط قوت آنها می‌باشد و در بین بنزودیازپین‌ها، میدازولام بیشترین میزان فراموشی را به وجودمی‌آورد به طوری که فراموشی کامل (Complete) در ۶۰ درصد بیماران ظرف ۱۰ دقیقه اول مشاهده می‌شود و فراموشی ناکامل (Incomplete) در ۹۰ درصد بیماران به مدت بیشتر از ۳۰ دقیقه برقرار می‌گردد (۱۲،۱۳،۱۴) . هم چنین علت ریکاوری سریع‌تر در گروه میدازولام نسبت به گروه مرفین را می‌توان به نیمه عمر این دارو مربوط دانست. نیمه عمر میدازولام ۲/۶-۱/۷ ساعت می‌باشد، در حالی که این مقدار برای مرفین ۴/۵-۱/۷ ساعت است. از طرف دیگر، بعضی محققین معتقدند که مخدرها یک ضد اضطراب کامل نیستند ولی بر عکس بی‌دردی حین عمل را تامین می‌کنند. فراموشی در مصرف مخدرها ناکامل است حتی در صورت استفاده از مخدرها همراه با دروپریدول، N_2O و O_2 فراموشی بیمار به میزان ۶۰ درصد نیز تضمین نمی‌گردد (۱۵).

بروزتهوع‌واستفراغ درگروه شاهد ۶ درصد و معادل ۲برابرگروه‌موردبود. محققین‌نشان‌داده‌اندکه‌مرفین عضلانی سبب‌تحریک‌مرکز تهوع و استفراغ در ساقه مغز موسوم به Chemoreceptoreceptor Trigger Zone (CTZ) می‌گردد. این امر به خصوص در تزریق عضلانی بیشتر از شکل وریدی مرفین دیده می‌شود و هم‌چنین مرفین با کاهش حرکات معده و کاهش تون اسفنکتر تحتانی مری، بیمار را مستعد رگورژیتاسیون و استفراغ می‌نماید (۱۶).

در بروز تهوع و استفراغ بعد ازعمل عوامل دیگری نظیر جنس (مونث) ، سن (در بچه‌ها شایع‌تر است). تاکنون افزایش خطر تهوع و استفراغ در مصرف بنزودیازپین‌ها گزارش نگردیده است. حتی در مطالعات Rita در سال ۱۹۸۵ بیان شد که مصرف عضلانی میدازولام در مقایسه با مرفین به عنوان پیش‌مداوای بیهوشی، سبب می‌گردد که میزان تهوع و استفراغ بعد از عمل کاهش پیدا کند. این امر خود سبب ترخیص سریع‌تر بیماران مصرف کننده میدازولام از بخش ریکاوری می‌باشد (۱۷).

در سال ۱۹۸۸ نیز Wilton و همکاران از میدازولام داخل بینی جهت پیش‌مداوای بیهوشی در

کودکانی که جهت اعمال جراحی سبک و کوتاه مدت مراجعه کرده بودند، بهره جستند و هر چند که با گروه شاهدی مقایسه صورت نگرفت ولی از آرام‌بخشی میدازولام داخل بینی رضایت کامل داشتند و آن را به عنوان یک روش پیش مداوای بیهوشی اطفال جهت اعمال جراحی کوتاه مدت توصیه نمودند (۵).

نتیجه‌گیری

همان گونه که مشاهده شد ، می‌توان از میدازولام نازال و آتروپین خوراکی به عنوان یک پیش‌مداوای مناسب جهت کودکان استفاده کرد. بدون این که نیاز به تزریق عضلانی داشته باشد. با توجه به فراموشی خوب بنزودیازپین‌ها به خصوص میدازولام به حذف خاطره ناخوشایند ناشی از بیهوشی و جراحی نیز دست پیدا می‌شود(۱۸). از آنجایی که زمان ریکاوری کوتاه‌تر و تهوع و استفراغ‌کمتری‌در گروه میدازولام حاصل گردید، می‌توان این سیستم پیش مداوا را در کودکانی که به صورت سرپایی out patientبه‌بیمارستان‌مراجعه می‌کنند نیز به کار برد.

تشکر و قدردانی

از راهنمایی‌های آقای مهندس ناصر ولایی در تهیه این مقاله صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

1. Miller RD. Anesthesia . 4th ed. Vol 2. New york: Churchill- Livingstone; 1994: 1015-1017.
2. McLeanne GJ. Cooper R. The nature of preoperative anxiety. Anesthesia. 1990; 45: 153.
3. Johnston M. Anxiety in surgical patient. Psychol Med. 1980; 10: 145.
4. Spear RM. Yaster N. Berkowil ZID. Preinduction of anesthesia in children with rectally adminstered midazolam. Anesthesiology . 1991; 74: 670.
5. Wilton NCT. Leigh J. Rosen D. Pandit U. Intranasal midazolam premedication in pre-school children. Anesth Analg. 1988; 67: 5 260.
6. Karl HW. Keiler AT. Rosenberger JL. Comparison of the safety and ellicacy of intranasal midazolam of sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. Anesthesiology. 1992; 76: 209.
7. Cole SG. Brozinsku S. Isenberg JI. Midazolam a new potent benzodiazepine compared with diazepam a randomized double blind study of prendoscopic sedatives. Gastrointest Endosc. 1983; 29: 219.

8. Wilkinson J. Side effects of transdermal scopolamine. J Emerg Med. 1987; 5: 389.

9. Brown J. Atropine, scopolamine and related antimuscarinic drugs. In: Hardman JG(Ed). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New yorl: McGraw-Hill; 1990: 156.

10. Levin MF. Ilartly EJ. Macpherson BA. Oral midazolam premedication for children with congenital cyanotic heart disease undergoing cardiac surgery. Can J Anesth . 1993; 11: 201-206.

11. Davis PJ. Tome JA. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. J Anesthesiol. 1995; 82: 2-5.

12. Reves JG. Fragen RJ. Vinik HR. Greenblatt DJ. Midazolam pharmacology and uses. Anesthesiology. 1985; 62: 310.

13. Feldmeier C. Kapp W. Comparative clinical studies with midazolam/oxazepam and placebo. Br J Clin pharmacol. 1983; 16 (Suppl): 151.

14. Hennessy MJ. Kirkby KC. Montgomery IM. Comparison of the amnesic effects of Midazolam and diazepam. Psychophamacology. 1991; 103: 545.

15. Conner JT. Herr G. Katz RL. et al. Droperidol fentanyl and morphine for I.V surgical premedication. Br J Anaesth. 1978; 50: 463.

16. Riding JE. Postoperative vomiting. Proc R Sco Med. 1960; 53: 671.

17. Rita L. Intramuscular midazolam for pediatric preanesthetic sedation. Anesthesiology. 1985; 63 (5): 528-531.

18. White PF. Vasconez LO. Mathes AS. Comparison of midazolam and diazepam for sedation during plastic surgery. Reconst Surg. 1988; 81: 703.