

## مقایسه‌ی میدازولام خوراکی به تنهایی یا در ترکیب با کتامین به عنوان پیش‌داروی خوراکی در اعمال جراحی اطفال

دکتر پروین ساجدی<sup>۱</sup>، دکتر امید آقادودی<sup>۲</sup>، فرشته سلیمی جزئی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** از پیش‌داروی (Premedication) خوراکی برای کاهش استرس کودک قبل از جراحی استفاده می‌شود. در حال حاضر میدازولام و کتامین بیشترین استفاده را به عنوان پیش‌دارو دارند. در این مطالعه، تأثیر استفاده از میدازولام خوراکی به تنهایی و یا ترکیب خوراکی میدازولام و کتامین به عنوان پیش‌دارو در اطفالی که تحت اعمال جراحی سرپایی چشم پزشکی قرار گرفتند، بررسی و مقایسه شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی دو سو کور کارآزمایی بالینی، ۱۳۶ کودک ۶ ماه تا ۶ سال که تحت عمل جراحی سرپایی چشم پزشکی قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. اطفال به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و ۳۰ دقیقه قبل از شروع عمل جراحی به گروه ۱، ۰/۵ mg/kg میدازولام خوراکی و به گروه ۲، ترکیب خوراکی میدازولام ۰/۲۵ mg/kg و کتامین ۲/۵ mg/kg داده شد. در هر دو گروه، فرآورده‌ی دارویی در آبمیوه با طعم توت فرنگی با حجم کلی ۰/۵ mg/kg حل شد. دو گروه از نظر رفتار پایه، پذیرش دارو، رفتار کودک حین جدا شدن از والدین و رگ‌گیری، وضعیت هوشیاری پس از پایان بیهوشی، میزان اضطراب زدایی (۳۰ دقیقه بعد از دادن دارو)، آرام‌بخشی (Sedation) ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از دادن دارو، تعداد دفعات تلاش جهت رگ‌گیری، و مدت زمان Recovery بررسی و مقایسه شدند. هر گونه عارضه‌ی جانبی مثل تهوع، استفراغ و ... نیز ثبت شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، زمان شروع آرام‌بخشی در گروه ترکیبی سریع‌تر از گروه میدازولام به تنهایی بود. بین دو گروه از نظر معیار آرامش‌بخشی اختلاف معنی‌دار وجود داشت. اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر رفتار پایه‌ی کودک، پذیرش دارو، میزان اضطراب‌زدایی، رفتار کودک حین جدایی از والدین، مدت زمان Recovery و وضعیت هوشیاری پس از پایان بیهوشی وجود نداشت. مدت زمان و دفعات تلاش جهت رگ‌گیری در دو گروه یکسان بود؛ اما رفتار کودک حین رگ‌گیری در گروه ترکیبی بهتر بود. در هر دو گروه ۱ کودک دچار تهوع شد. ۲ کودک در گروه ترکیبی استفراغ کردند.

**نتیجه‌گیری:** پیش‌داروی خوراکی با ترکیب دوز پایین میدازولام و کتامین آرامش‌بخشی سریع‌تر و مؤثرتری را نسبت به استفاده از میدازولام به تنهایی ایجاد می‌کند و رفتار کودکان حین رگ‌گیری نیز در گروه ترکیبی بهتر خواهد بود.

**واژگان کلیدی:** میدازولام، کتامین، جراحی سرپایی چشم پزشکی اطفال، پیش‌دارو

**ارجاع:** ساجدی پروین، آقادودی امید، سلیمی جزئی فرشته. مقایسه‌ی میدازولام خوراکی به تنهایی یا در ترکیب با کتامین به عنوان

پیش‌داروی خوراکی در اعمال جراحی اطفال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۲): ۱۹۰۹-۱۹۰۱

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۲۸۹۲۳۱۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: aghadavoudi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر امید آقادودی

## مقدمه

عمل جراحی و بیهوشی باعث استرس روحی قابل توجهی روی فرزندان و والدین آنها می‌شود. بیشتر والدین به علت تجارب گذشته‌ی خود و یا افزایش اطلاعات عمومی، خواهان انجام Premedication (تجویز پیش‌دارو) برای فرزندان خود هستند.

برای حل این مشکل دو راهکار پیشنهاد شده است که همراه با هم باید اعمال شوند: آماده کردن کودک از نظر روحی- روانی و مداخله‌ی دارویی (۱-۵).

از قرن ۱۹ تا کنون، انواع مختلفی از فرآورده‌های دارویی به عنوان پیش‌دارو استفاده شده‌اند، مانند Anti cholinergic ها (Atropine- Scopolamine- Glycopyrolate)، Opioid ها (Morphine- Pethedin)، Barbiturate ها، Sedative ها (Diazepam- Lorazepam) و ... که بعدها توسط داروهایی مثل Fentanyl, Ketamine, Midazolam, Alfentanyl و ... جایگزین شدند (۱-۴).

در حال حاضر، میدازولام و کتامین هر کدام به تنهایی به شکل وریدی یا خوراکی جهت پیش‌دارو بیشترین استفاده را دارند.

میدازولام یک بنزودیازپین محلول در آب و کوتاه اثر با متابولیسم کبدی است (۶-۷).

میدازولام نیمه عمر کوتاه، توان بالا و زمان شروع اثر کوتاه دارد و دارای خاصیت ضد اضطراب، آرام‌بخش و ضد تشنج می‌باشد (۶). خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک میدازولام باعث شده است که جزء رایج‌ترین پیش‌داروها در آمریکا و اروپا باشد (۲). با این وجود، آرام‌بخشی (Sedation)

و نتایج عالی فقط در ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد دیده شده است.

کتامین از خانواده‌ی فن سیکلیدین‌ها و محلول در آب است که بر روی رسپتورهای N-methyl d-aspartate (NMDA) اثر می‌گذارد و باعث ایجاد Amnesia و آنالژزی مرکزی می‌شود (۵-۷). خواص فارماکودینامیک آن پس از تجویز خوراکی، مشابه میدازولام است و به عنوان پیش‌داروی جایگزین استفاده می‌شود (۲). اما به علت عوارض شناخته شده‌ی آن، بیشتر پزشکان سعی می‌کنند از کتامین به عنوان تک داروی Premedication استفاده نکنند (۳).

برای غلبه به عوارض استفاده از میدازولام و کتامین به تنهایی، ترکیب این دو در دوزهای مختلف برای افزایش خاصیت ضد اضطراب، آرام‌بخشی و بهبود Premedication و Recovery مورد استفاده قرار گرفته است، اما نتایج متفاوتی از مطالعات مختلف به دست آمده است (۱۱-۷، ۳-۱).

با توجه به این که برای کودکان منتخب برای اعمال سرپایی چشم در بخش، رگ محیطی گرفته نمی‌شود، تجویز پیش‌داروی وریدی میسر نیست، بهتر است به شکل خوراکی صورت گیرد.

به علت این که در مطالعات قبلی نتایج متفاوتی درباره‌ی اثربخشی Premedication با میدازولام و کتامین از نظر شروع و میزان آرام‌بخشی، اثرات ضد اضطراب، مدت Recovery، رفتار کودک حین رگ‌گیری و جدایی از والدین به دست آمده بود و از طرفی، حجم نمونه در اکثر مطالعات قبلی کوچک بود و همچنین مطالعات محدودی بر روی اعمال جراحی

خونریزی و نیاز به لوله‌گذاری تراشه و بیهوشی عمومی بود.

صبح روز عمل، در بدو ورود به اتاق عمل، با روش Computer-generated random number chart کودکان به دو گروه تقسیم شدند. ۳۰ دقیقه قبل از عمل جراحی در گروه ۱ میدازولام خوراکی به میزان ۰/۵ mg/kg و در گروه ۲ ترکیب میدازولام خوراکی به میزان ۰/۲۵ mg/kg و کتامین خوراکی به میزان ۲/۵ mg/kg به عنوان پیش‌دارو استفاده شد. در هر دو گروه، دارو در آبمیوه با طعم توت فرنگی با حجم کلی ۰/۵ mg/kg حل شد.

رفتار پایه‌ی کودکان در دو گروه با معیار Frankl's behavior rating scale مقایسه شد. همچنین کودکان از لحاظ پذیرش دارو، اضطراب زدایی (۳۰ دقیقه پس از پیش‌دارو) و آرام‌بخشی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از دادن دارو، رفتار کودک در زمان جدایی از والدین (۳۰ دقیقه بعد از دادن دارو)، رفتار کودک در زمان رگ‌گیری و وضعیت هوشیاری کودک بعد از توقف بیهوشی مقایسه شد (۱). معیارهای استفاده شده برای مقایسه‌ی دو گروه در ضمیمه‌ی ۱ آمده است. علاوه بر این، تعداد دفعات تلاش جهت رگ‌گیری، مدت زمان رگ‌گیری و هر گونه عوارض جانبی مثل تهوع، استفراغ و ... نیز ثبت و در دو گروه مقایسه شد.

القای بیهوشی در دو گروه یکسان و با تجویز کتامین وریدی به میزان ۳-۴ mg/kg انجام شد. در صورت ایجاد حرکات مزاحم طی بیهوشی و انجام پروسیجر از تیوپنتال سدیم به میزان ۱۰ mg در دوزهای متناوب تا رسیدن به پاسخ مناسب استفاده شد. دوز کلی کتامین و تیوپنتال سدیم مصرف شده

سرپایی چشم پزشکی انجام شده بود، محققان درصدد اجرای این مطالعه بر آمدند.

به علت بروز بی‌قراری در برخی از کودکان به دنبال تجویز میدازولام تنها، تصمیم بر آن شد که اثربخشی میدازولام خوراکی ۰/۵ mg/kg به تنهایی با ترکیب خوراکی ۰/۲۵ mg/kg میدازولام و ۲/۵ mg/kg کتامین در اعمال جراحی سرپایی چشم پزشکی مقایسه شود.

لازم به ذکر است با توجه به حمایت بسیاری از مطالعات از اثرات مفید پیش‌دارو در کودکان، در مطالعه‌ی حاضر از دارونما (Placebo) استفاده نشد (۱-۲). همچنین با توجه به اثرات ضد اضطراب متغیر کتامین دوز پایین و عوارض سایکوتیک کتامین دوز بالا، گروه جداگانه‌ای به عنوان کتامین تنها در این مطالعه تعریف نشد.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی دو سو کور کارآزمایی بالینی پس از کسب اجازه از کمیته‌ی تحقیقات و نوشتن رضایت‌نامه، ۱۳۶ کودک ۶ ماه تا ۶ ساله با ASA I (American Society of Anesthesiologists) یا ASA II بدون بیماری‌های سیستمیک مثل مشکلات مغزی، هایپرتیروئیدی، اختلالات کبدی، نارسایی کلیوی و ریوی که از تاریخ دی ماه ۱۳۹۰ تا خردادماه ۱۳۹۱ برای انجام اعمال سرپایی چشم پزشکی (مانند Examination under anesthesia یا EUA، خروج بخیه و ...) به بیمارستان فیض مراجعه کردند، وارد مطالعه شدند.

معیار خروج از مطالعه شامل ایجاد عوارض بیهوشی یا عوارض خاص حین عمل از جمله

در طول بیهوشی بر حسب وزن کودک ثبت شد. زمان Recovery از بیهوشی به صورت مدت زمان ورود به PACU (Post-anesthesia care unit) تا زمان رسیدن به نمره‌ی ۷/۸ از معیار Modified Aldrete score ثبت شد (۱۲).

جهت تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار یا میان و تعداد (درصد) ارائه شد.

مقایسه‌ی بین دو گروه با استفاده از آزمون‌های  $t$ ، Mann-Whitney و  $\chi^2$  صورت گرفت و  $P < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

هیچ کدام از ۱۳۶ کودک وارد شده به مطالعه، از مطالعه خارج نشدند. از لحاظ داده‌های دموگرافیک،

طول مدت عمل جراحی و انواع جراحی‌های صورت گرفته بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱ و ۲). زمان شروع آرام‌بخشی در گروه ترکیبی سریع‌تر از گروه دیگر بود. از نظر نمره‌ی آرام‌بخشی بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/05$ ) (جدول ۳)؛ به گونه‌ای که ۲۰ دقیقه بعد از دادن دارو، بیشتر اطفال در گروه ترکیبی (نمره‌ی آرام‌بخشی خوب ۲ و ۳) داشتند و فقط ۴ کودک در این زمان بیدار بودند. ۳۰ دقیقه بعد، ۶ کودک در گروه ترکیبی و ۹ کودک در گروه میدازولام آرام‌بخشی عمیق (نمره‌ی آرام‌بخشی ۱) داشتند. در این زمان هیچ کدام از کودکان در دو گروه آن قدر آرام نبودند که نتوان با تکان دادن آن‌ها را بیدار کرد. همچنین در این زمان، هیچ کدام از کودکان در گروه ترکیبی آرام‌بخشی بد (نمره‌ی ۴ و ۵) نداشتند، اما ۵ کودک در گروه میدازولام بیدار بودند.

جدول ۱. مقایسه‌ی داده‌های دموگرافیک و بالینی در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P*	گروه		مشخصه
	گروه میدازولام و کتامین (n = ۶۸)	گروه میدازولام (n = ۶۸)	
۰/۶۱۰	۱/۶۹ $\pm$ ۱/۲۵	۱/۹۹ $\pm$ ۱/۵۸	سن (سال)
۰/۳۲۰	۱۱/۵۷ $\pm$ ۳/۴۱	۱۲/۴۴ $\pm$ ۴/۴۰	میانگین $\pm$ انحراف معیار وزن (کیلوگرم)
۰/۶۰۰	۴۰/۲۸	۴۲/۲۶	میانگین $\pm$ انحراف معیار جنس (زن/مرد)
۰/۰۱۳	۲۰ (۲۰-۳۰)	۲۰ (۱۵-۲۰)	زمان عمل جراحی (دقیقه)
۰/۶۳۰	۶۰ (۴۰-۹۰)	۶۰ (۴۵-۹۰)	میان (دامنه‌ی بین چارکی) مدت زمان Recovery (دقیقه)
۰/۱۷۰	۲۹/۰۰ $\pm$ ۷/۰۰	۳۰/۰۰ $\pm$ ۵/۰۰	میان (دامنه‌ی بین چارکی) میانگین $\pm$ انحراف معیار کتامین (mg)
۰/۱۰۰	۳۹/۰۰ $\pm$ ۵/۰۰	۴۰/۰۰ $\pm$ ۴/۰۰	میانگین $\pm$ انحراف معیار تیوپنتال سدیم (mg)

\*مقدار P با استفاده از آزمون‌های t Mann-Whitney Independent sample و  $\chi^2$  محاسبه شده است.

جدول ۲. انواع اعمال جراحی انجام شده در دو گروه

نوع جراحی / گروه	EUA	Probing	خروج بخیه	سایر	مقدار P*
گروه میدازولام تعداد (درصد)	۲۰ (۲۹/۴)	۳۲ (۳۲/۰)	۵ (۵/۰)	۱۱ (۱۶/۲)	۰/۰۷۰
گروه میدازولام کتامین تعداد (درصد)	۱۷ (۲۵/۰)	۳۸ (۵۵/۹)	۱۰ (۱۴/۷)	۳ (۴/۴)	

EUA: Examination under anesthesia

\* مقدار P با استفاده از آزمون  $\chi^2$  محاسبه شده است.

جدول ۳. معیار آرام‌بخش (Sedation) در دو گروه ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از Premedication

زمان / گروه	گروه میدازولام تعداد (درصد)	گروه میدازولام و کتامین تعداد (درصد)	مقدار P
۱۰ دقیقه بعد	۰ (۰)	۰ (۰)	
	۳ (۴/۴)	۴ (۵/۹)	۲
	۱۹ (۲۷/۹)	۳۸ (۵۵/۹)	۳
	۲۸ (۴۱/۲)	۲۱ (۳۰/۹)	۴
	۱۸ (۲۶/۵)	۵ (۷/۴)	۵
۲۰ دقیقه بعد	۰ (۰)	۱ (۱/۵)	۱
	۱۴ (۲۰/۶)	۲۴ (۳۵/۳)	۲
	۳۸ (۵۵/۹)	۳۹ (۵۷/۳)	۳
	۱۵ (۲۲/۱)	۴ (۵/۹)	۴
	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	۵
۳۰ دقیقه بعد	۹ (۱۳/۲)	۶ (۸/۸)	۱
	۲۳ (۳۳/۸)	۴۰ (۵۷/۳)	۲
	۳۱ (۴۵/۶)	۲۲ (۳۲/۴)	۳
	۵ (۷/۴)	۰ (۰)	۴
	۰ (۰)	۰ (۰)	۵

\* مقدار P با استفاده از آزمون  $\chi^2$  محاسبه شده است.

رگ‌گیری در دو گروه یکسان بود، اما رفتار کودک حین رگ‌گیری در گروه ترکیبی بهتر بود ( $P < ۰/۰۵$ ). همانند گروه ترکیبی تهوع در ۱ کودک در گروه میدازولام دیده شد و ۲ کودک در گروه ترکیبی استفراغ کردند (جدول ۴). همچنین بین دو گروه از نظر طول مدت Recovery اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

بین دو گروه مورد مطالعه از نظر رفتار پایه‌ی کودک، پذیرش دارو، میزان اضطراب زدایی، رفتار کودک حین جدا شدن از والدین و وضعیت هوشیاری کودک پس از پایان بیهوشی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. تعداد دفعات تلاش جهت رگ‌گیری و مدت زمان

جدول ۴. رفتار پایه، پذیرش دارو، اضطراب زدایی، رفتار کودک در زمان جدایی از والدین، تعداد دفعات تلاش جهت رگ‌گیری، رفتار کودک  
حین رگ‌گیری، مدت زمان رگ‌گیری، وضعیت هوشیاری پس از پایان بیهوشی و عوارض جانبی

مقدار P	گروه میدازولام و کتامین تعداد (درصد)	گروه میدازولام تعداد (درصد)	گروه	معیارهای مورد بررسی
۰/۰۵۵	۲۲ (۳۲/۴)	۱۱ (۱۶/۲)	۱	رفتار پایه‌ی کودک
	۲۶ (۳۸/۲)	۲۸ (۴۱/۲)	۲	
	۱۷ (۲۵/۰)	۱۹ (۲۷/۹)	۳	
	۳ (۴/۴)	۱۰ (۱۴/۷)	۴	
۰/۰۵۴	۶ (۶/۸)	۲ (۲/۹)	۱	پذیرش دارو
	۵۷ (۸۳/۸)	۵۳ (۷۷/۹)	۲	
	۵ (۷/۴)	۱۳ (۹۱/۱)	۳	
۰/۴۳۴	۲۸ (۴۱/۲)	۲۲ (۳۲/۴)	۱	اضطراب زدایی
	۳۳ (۴۸/۵)	۳۵ (۵۱/۵)	۲	
	۷ (۱۰/۳)	۱۱ (۱۶/۲)	۳	
۰/۱۴۳	۹ (۱۳/۲)	۱۳ (۱۹/۱)	۱	رفتار کودک زمان جدا شدن از والدین
	۲۵ (۳۶/۸)	۳۴ (۵۰/۵)	۲	
	۲۲ (۳۲/۴)	۱۵ (۲۲/۱)	۳	
	۱۲ (۱۷/۶)	۶ (۸/۸)	۴	
۰/۳۹۱	۵۳ (۷۷/۹)	۶۰ (۸۸/۲)	۱	تعداد دفعات تلاش جهت رگ‌گیری
	۱۲ (۱۷/۶)	۶ (۸/۸)	۲	
	۲ (۲/۹)	۱ (۱/۵)	۳	
	۱ (۱/۵)	۱ (۱/۵)	۴	
*۰/۰۴۳	۰ (۰)	۲ (۲/۹)	۱	رفتار کودک حین رگ‌گیری
	۲۰ (۱۹/۴)	۳۲ (۴۷/۱)	۲	
	۳۶ (۵۲/۹)	۲۲ (۳۲/۴)	۳	
	۱۲ (۱۷/۶)	۱۲ (۱۷/۶)	۴	
۰/۱۳۰	۴۸ (۷۰/۶)	۳۶ (۵۲/۹)	< ۲ دقیقه	مدت زمان رگ‌گیری
	۱۷ (۲۵/۰)	۲۷ (۳۹/۷)	۲-۵ دقیقه	
	۳ (۴/۴)	۵ (۷/۴)	> ۵ دقیقه	
۰/۳۷۲	۱ (۱/۵)	۲ (۲/۹)	۱	وضعیت هوشیاری پس از پایان بیهوشی
	۲۱ (۳۰/۹)	۱۹ (۲۷/۹)	۲	
	۲۶ (۳۸/۲)	۳۳ (۴۸/۵)	۳	
	۱۸ (۲۶/۵)	۱۰ (۱۴/۷)	۴	
	۲ (۲/۹)	۴ (۵/۹)	۵	
۱/۰۰۰	۳ (۴/۴)	۱ (۱/۵)		عوارض جانبی

\* مقدار P با استفاده از آزمون  $\chi^2$  محاسبه شده است.

## بحث

عمل جراحی و بیهوشی می‌تواند باعث استرس قابل توجهی روی کودکان و والدین آن‌ها شود. در این مطالعه، میزان اثربخشی استفاده از میدازولام خوراکی  $0.5 \text{ mg/kg}$  به تنهایی و یا ترکیب دوز پایین خوراکی میدازولام  $0.25 \text{ mg/kg}$  و کتامین  $2.5 \text{ mg/kg}$  جهت کاهش استرس در کودکانی که تحت عمل جراحی کوتاه مدت چشم پزشکی قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفت.

بر اساس این مطالعه، پیش‌داری خوراکی با ترکیب دوز پایین میدازولام و کتامین، آرام‌بخشی سریع‌تر و مؤثرتری را نسبت به میدازولام خوراکی به تنهایی ایجاد می‌کند. رفتار کودکان حین رگ‌گیری نیز در گروه ترکیبی بهتر خواهد بود. مدت زمان رگ‌گیری و تعداد دفعات تلاش جهت رگ‌گیری در دو گروه مشابه بود.

از نظر میزان اضطراب زدایی و رفتار کودکان در زمان جدا شدن از والدین و وضعیت هوشیاری اطفال پس از پایان بیهوشی، در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. میزان بروز استفراغ به عنوان عارضه‌ی جانبی در گروه ترکیبی بیشتر بود.

نتایج مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی گروه Darlong و همکاران قابل مقایسه است که در آن مطالعه، گروه Darlong میدازولام خوراکی  $0.5 \text{ mg/kg}$  را با دو گروه شامل گروه ترکیب خوراکی دوز پایین میدازولام  $(0.25 \text{ mg/kg})$  و کتامین  $(3 \text{ mg/kg})$  و گروه ترکیب خوراکی دوز بالای میدازولام  $(0.5 \text{ mg/kg})$  و کتامین  $(6 \text{ mg/kg})$  مقایسه کردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که ترکیب خوراکی دوز پایین میدازولام و کتامین در مقایسه با ترکیب

خوراکی دوز بالا، روش مؤثرتری برای انجام Premedication در کودکانی است که تحت عمل جراحی چشم پزشکی قرار می‌گیرند، اما در مطالعه‌ی گروه Darlong هیچ کدام از کودکان دچار آرام‌بخشی عمیق نشدند و رفتار کودکان حین جدا شدن از والدین در گروه دوز پایین ترکیبی بهتر از گروه میدازولام به تنهایی بود (۱۲).

همچنین نتایج این مطالعه را می‌توان با مطالعه‌ی Jain و همکاران مقایسه نمود. آن‌ها استفاده از میدازولام خوراکی به تنهایی  $(0.5 \text{ mg/kg})$  را به عنوان پیش‌دارو را با دارونما و ترکیب میدازولام  $(0.25 \text{ mg/kg})$  و کتامین  $(1 \text{ mg/kg})$  جهت رگ‌گیری برای انجام CT اسکن در اطفال مقایسه کردند. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که ترکیب خوراکی دوز پایین میدازولام و کتامین و یا میدازولام به تنهایی، هر دو بدون داشتن عوارض قابل توجه به صورت مؤثری استرس حین رگ‌گیری را کاهش می‌دهد. با این وجود، ترکیب میدازولام و کتامین در مقایسه با میدازولام به تنهایی، کودکان بیشتری را در شرایط آرامش قرار می‌دهد (۹).

## نتیجه‌گیری

ترکیب خوراکی میدازولام  $(0.25 \text{ mg/kg})$  و کتامین  $(2.5 \text{ mg/kg})$  آرام‌بخشی سریع‌تر و مؤثرتر و رفتار حین رگ‌گیری بهتری را نسبت به میدازولام خوراکی به تنهایی  $(0.5 \text{ mg/kg})$  ایجاد می‌کند. از طرفی، Premedication با ترکیب میدازولام و کتامین نسبت به میدازولام تنها، کمتر باعث ایجاد آرام‌بخشی عمیق می‌شود.

با توجه به این که در بیشتر کودکان در گروه

استفاده و در وقت، صرفه‌جویی نمود و یا این که دوزهای کمتری از میدازولام و کتامین را جهت به دست آوردن نتایج مشابه ترکیب کرد.

ترکیبی، آرام‌بخشی خوب ۲۰ دقیقه بعد از دادن دارو ایجاد شد، این طور به نظر می‌رسد که می‌توان ۲۰ دقیقه قبل از شروع عمل از Premedication

## References

1. Kumar A, Shah ZA, Anuradha, Garg R, Nath MP. Comparative evaluation of ketamine, midazolam and combination of both as oral premedicants in children. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2009; 25(4): 449-53.
2. Ghai B, Grandhe RP, Kumar A, Chari P. Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication. *Paediatr Anaesth* 2005; 15(7): 554-9.
3. 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; 84(3): 335-40.
4. Debnath S, Pande Y. A comparative study of oral premedication in children with ketamine and midazolam. *Indian J Anaesth* 2003; 47(1): 45-7.
5. Remadevi R, Ezhilarasu P, Chandrasekar LJ, Vasudevan A. Comparison of midazolam and ketamine as oral premedicants in pediatric patients. *Journal of Anesthesiology* 2009; 21(2): 5.
6. 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; 26(3): 97-101.
7. Hassani A, Ebrahim Soltani A. Comparison of midazolam and ketamine with midazolam and ketamin combination in pediatric anesthesia alone. *Tehran Univ Med J* 2002; 60(5): 423-8.
8. McCann ME, Kain ZN. The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg* 2001; 93(1): 98-105.
9. Jain K, Ghai B, Saxena AK, Saini D, Khandelwal N. Efficacy of two oral premedicants: midazolam or a low-dose combination of midazolam-ketamine for reducing stress during intravenous cannulation in children undergoing CT imaging. *Paediatr Anaesth* 2010; 20(4): 330-7.
10. Shah S, Shah S, Apuya J, Gopalakrishnan S, Martin T. Combination of oral ketamine and midazolam as a premedication for a severely autistic and combative patient. *J Anesth* 2009; 23(1): 126-8.
11. Trabold B, Rzepecki A, Sauer K, Hobbahn 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. *Paediatr Anaesth* 2002; 12(8): 690-3.
12. Darlong V, Shende D, Singh M, Garg R, Pandey R, Punj J. Low- versus high-dose combination of midazolam-ketamine for oral premedication in children for ophthalmologic surgeries. *Singapore Med J* 2011; 52(7): 512-6.



## Oral Midazolam Alone or in Combination with Ketamine as Oral Premedication in Pediatric Ophthalmologic Surgeries

Parvin Sajedi MD<sup>1</sup>, Omid Aghadavoudi MD<sup>2</sup>, Fereshteh Salimi-Jazi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Administrating premedication for children undergoing outpatient ophthalmologic procedures to reduce costs and increase efficiency is very important. The mostly used drugs for premedication are midazolam and ketamine. In this study, we compared the effectiveness of combined oral midazolam and ketamine with oral midazolam alone in outpatient pediatric ophthalmologic surgeries.

**Methods:** In this double-blinded randomized clinical trial study, 136 children aged 6 months to 6 years undergoing outpatient ophthalmologic procedures with class I or II in American Society of Anesthesiologists (ASA) scale and without systemic disease were enrolled. Children were randomly divided in two groups. Thirty minutes before operation, group 1 received oral midazolam 0.5 mg/kg and group 2 received oral midazolam 0.25 mg/kg with ketamine 2.5 mg/kg. Medications were mixed with strawberry-flavored juice with volume of up to 0.5 ml/kg. In both groups, children's basic behavior, acceptance of premedication, anxiolysis (30 minutes after premedication), sedation at 10, 20, and 30 minutes after premedication, parental separation behavior (30 minutes after premedication), children's puncture behavior, number of attempts for venipuncture, puncture duration, post-anesthetic arousal stage at the end of anesthesia and recovery duration were be compared. Any complication like nausea and vomiting were also recorded.

**Findings:** There were significant differences between two groups in sedation score and children's puncture behavior score. There were no significant differences between the two groups regarding the children's behavior type, acceptance, anxiolysis, parental separation, and arousal stage behavior scores. Numbers of attempts for venipuncture, puncture duration and recovery variables were similar in the two groups. Nausea was seen in one child in both groups. 2 children in combination group vomited.

**Conclusion:** Oral premedication with low dose combination of midazolam and ketamine makes earlier and more effective sedation and better puncture behavior than oral midazolam alone.

**Keywords:** Midazolam, Ketamine, Outpatient pediatric ophthalmologic surgery, Premedication

**Citation:** Sajedi P, Aghadavoudi O, Salimi-Jazi F. **Oral Midazolam Alone or in Combination with Ketamine as Oral Premedication in Pediatric Ophthalmologic Surgeries.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(262): 1901-9

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 289234 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Omid Aghadavoudi MD, Email: aghadavoudi@med.mui.ac.ir