تعيين دوز موثر ميدازولام خوراكي براي سداسيون قبل از عمل كودكان

مهين سيدحجازي[۱]*، لاله كلامي[۱] و سهراب نگارگر[۲]
[۱] گروه بيهوشي بيمارستان كودكان تبريز، [۲] گروه بيهوشي بيمارستان شهيد مدني تبريز

تاريخ دريافت: ۸٤/۱۰/۲۰ ، تاريخ پذيرش: ۸۵/۲/۱۷

Determination of effective dose of oral midazolam for preoperative sedation of children

Seid hejazie M.[1*], Kalami L. [1], Negargar S. [2]
[1] Anesthesiology Department Tabriz Children General Hospital, [2] Anesthesiology Department Shahid Madani Hospital

Received: 2006/1/10 , Accepted: 2006/5/6

Objectives: Prevention of fear and anxiety in children separated from their parents needs preoperative, psychological and pharmacologic preparation. The purpose of this study is to evaluate the efficacy and safety of different doses of oral midazolam for premedication in pediatric patients. **Methods**: 100 ASA (American Society of Anesthesiologist)=I,II children aged between 6 months to 6 years candidated for elective surgery were divided in to 5 groups of 20 patients. They randomly received oral midazolam 0.5 mg/kg (group I, N=20), 0.3 mg/kg (group II, N=20), 0.8 mg/kg (group III, N=20), 1 mg/kg (group IV, N=20), placebo (group IV, N=20), as premedicants. Using double-blind study method, sedation, anxiolysis and change in vital signs were evaluated by blind observer (45 minutes after premedication and during the mask induction of anesthesia). **Results**: Acceptable conditions for parental separation were different between groups, the best condition during separation and induction was for group III (0.8 mg/kg), P<0.005. There were not any adverse effects in all groups. The Blood Pressure (BP), Heart Rate (HR), Respiratory Rate (RR) changes before and after premedication were significantly different in all groups (P<0.05). **Conclusion**: One of the benefits of premedication is to decrease the dose of drugs used in anesthesia therefore reduction in recovery time, cost and side effects of drugs. Therefore we can conclude that premedication with oral midazolam was successful in decreasing post- surgery side effects. Oral midazolam with a dose of 0.8 mg/kg is effective and useful premedication in children.

Key Words: *Midazolam, Premedication, Pediatric.*

زمينه و هدف: جلوگيري از ترس و اضطراب قبل ازجراحي در كودكان به دليل جدايي از والدين نياز به آمادگي روحي و دارويي دارد. هدف از اين مطالعه مقايسه اثر بخشي دوزهاي مختلف ميدازولام خوراكي در پره مديكاسيون كودكان است. **روش ها:** تعداد ۱۰۰ كودك ASA=I, II، سن ۶ ماه – ۶ سال كانديداي جراحي الكتيو به صورت تصادفي به ۵ گروه ۲۰ نفري تقسيم شدند. گروه اول ميدازولام با دوز ۰/۵ mg/kg، گروه دوم با دوز ۰/۳mg/kg، گروه سوم با دوز ۰/۸ mg/kg، گروه چهارم با دوز ۱ mg/kg و گروه پنجم پلاسبو به عنوان پره مديكاسيون خوراكي دريافت كردند. تغييرات علائم حياتي و خواب آلودگي كودك توسط مشاهده گر كور (بي خبر ازدوز دارو) ۴۵ دقيقه پس از دارو - حين ماسك گذاري ارزيابي شده، در پرسشنامه ثبت شد. **يافته ها:** شرايط قابل قبول به هنگام جدايي از والدين بين گروهها متفاوت بود و بهترين شرايط جدايي در گروه سوم (۰/۸ mg/kg) مشاهده شد P< ۰/۰۵. اثرات جانبي در هيچكدام از گروهها مشاهده نشد. تغييرات RR, HR, BP قبل و بعد از پره مديكاسيون در داخل هر گروه معني دار بود (P<۰/۰۵). **نتيجه گيري:** از مزاياي پره مديكاسيون كاستن ميزان دوز داروهاي بيهوشي در طي ايندكشن و طول مدت بيهوشي مي باشد كه باعث كاهش زمان ريكاوري، كاهش هزينه و كاهش عوارض داروهاي بيهوشي مي شود. بنابراين مي توان نتيجه گرفت پره مديكاسيون با ميدازولام خوراكي در كم كردن عوارض پس از جراحي موفق بوده و دوز خوراكي ۰/۸ mg/kg در پره مديكاسيون كودكان بسيار موثر و مفيد است.

واژه هاي كليدي: *ميدازولام، پره مديكاسيون، كودكان.*

*نويسنده مسئول: دكتر مهين سيد حجازي، استاديار، بيمارستان كودكان تبريز، تلفن: ۰٤۱۱-٤۷۷۳۹۵۷، نمابر: ۰٤۱۱-۵۲٦۲۲۷۹

**Corresponding Author: Dr Mahin Seyedhejazi, Assistant Professor, Tabriz Children General Hospital, Tel: 0411- 4773957; Fax: 0411-5262279; E-mail: Seidhejazie@yahoo.com*

۱- مقدمه

يكي از مشكلات عمده در جراحي كودكان، اضطراب و ترس كودكان از جراحي، مشكلات جدايي كودكان از والدين در هنگام انتقال به اتاق عمل و همچنين هنگام ايندكشن مي باشد. جراحي بدون كاهش اضطراب قبل از عمل اثرات رواني پايداري در كودكان ايجاد مي كند. نياز به پيش درماني براساس وضعيت پزشكي و زمينه اي، طول مدت جراحي، القاء مطلوب بيهوشي و ساختار سايكولوژيك كودك و والدين بايد جداگانه در نظر گرفته شود به آمادگي فارماكولوژيك و رواني قبل از جراحي، دارو درماني قبل ازعمل (پره مديكاسيون) اطلاق مي شود از ميان داروهاي پيش درماني كه به صورت خوراكي، عضلاني، وريدي، ركتال، زير زباني يا نازال تجويز مي شود (۱). پيش درماني خوراكي قابل قبول ترين و مناسب ترين راه پره مديكاسيون كودكان است (۱ و ۲). پره مديكاسيون براي كودكان بعد از سن ۱۲ - ۱۰ ماهگي لازم است، زيرا اضطراب جدايي از والدين بعد از اين سن شروع مي شود. ميدازولام خوراكي شايع ترين داروي مصرفي براي پره مديكاسيون كودكان مي باشد (۲).

پره مديكاسيون از دو جزء روحي – رواني و داروئي تشكيل شده است كه در مطالعات نشان داده شده كه آمادگي روحي – رواني و آمادگي فارماكولوژيك تواماً بيشتر از هر كدام به تنهائي موثر است (۱).

دلايل استفاده از پره مديكاسيون شامل كاهش هيجان، خواب آلودگي، فراموشي، بيدردي، كاهش حجم محتويات معده و افزايش PH معده، كاهش ترشحات راه هوايي، كاهش احتمال تهوع و استفراغ،كاهش پاسخهاي اتونوم (سمپاتيك و پاراسمپاتيك)، پيشگيري از واكنشهاي آلرژيك، پيشگيري از عفونت، پروفيلاكسي برعليه DVT مي باشد (۲ و ۳).

بنزوديازپين ها بطور شايع قبل، حين و بعد از جراحي مصرف مي شود ديازپام، لورازپام و ميدازولام بيشتر از بقيه مصرف دارند.

علاوه بر اثرات مسكن وآرام بخش، خصوصيات مطلوب فارماكولوژيك آنها عبارتند از :

۱- اختلال كسب معلومات جديد (فراموشي وقايع بعدي) بدون تغيير واضح اطلاعات ذخيره شده (فراموشي وقايع قبلي)
۲- تضعيف حداقل تهويه و سيستم قلبي عروقي
۳- داشتن محل اثر خاص مانند داروهاي ضد تشنجي
۴- بي خطري نسبي، در صورت مصرف بيش از حد
۵- نادر بودن اعتياد يا وابستگي قابل توجه
۶- امكان خنثي نمودن اثرات سيستم عصبي مركزي با آنتاگونيست انتخابي بنزوديازپين ها (فلومازنيل)

موارد استفاده باليني بنزوديازپينها عبارتند از:

۱- بعنوان پره مديكاسيون قبل از جراحي
۲- ايجاد سداسيون وريدي
۳- ايندكشن وريدي بيهوشي
۴- تضعيف فعاليت تشنجي

در بين داروهاي گروه بنزوديازپين، ميدازولام شايعترين داروي مورد مصرف جهت پره مديكاسيون است. اين دارو به اشكال مختلف وريدي، عضلاني، زير زباني، خوراكي و اينترانازال براي پره مديكاسيون بكار مي رود. ميدازولام بنزوديازپيني كوتاه اثر با نيمه عمر حدود ۲ ساعت، كه در اثر تفاوت ژنتيكي افراد نيمه عمر بيشتر از ۷ ساعت نيز گزارش شده است. مكانيسم اين دارو شبيه ديازپام (تشديد باز شدن كانال كلر در اثر نوروترانسميترهاي GABA، هيپرپلاريزاسيون غشاهاي سلولي و مقاومت در برابر تحريك نوروني) است (۱ و ۴). اين دارو در كبد متابوليزه مي شود، در طي هيدروكسيلاسيون، چند متابوليت توليد مي شود كه متابوليت عمده آن يعني ۱-هيدروكسي متيل ميدازولام داراي فعاليت كمتري از ميدازولام است. اين متابوليتها عمدتاً بصورت كونژوگه با گلوكورونيد از راه ادرار دفع مي شوند (۴).

در صورت وجود حساسيت مفرط نسبت به بنزوديازپينها، گلوكوم زاويه باريك، كوما و مسموميت حاد با الكل مصرف دارو ممنوع است. بي خطر بودن ميدازولام در اطفال، هنگام زايمان، دوران شيردهي و بارداري ثابت نشده است و تزريق داخل شرياني آن ممنوع است. در نارسايي كبد يا كليه، افراد دچار COPD، چاقي بيش از حد، مياستني گراويس، نارسايي حاد تنفسي و افراد ضعيف وناتوان دارو بايد با احتياط مصرف شود. استفاده از ميدازولام در جريان زايمان توصيه نشده است، زيرا دارو از جفت عبور مي كند و ممكن است سبب دپرسيون CNS در نوزاد شود (۴).

به طور كلي راه خوراكي قابل قبول ترين و مناسبترين راه پره مديكاسيون در كودكان است از اثرات Anxiolytic (ضد اضطراب) و سداتيو ميدازولام در پره مديكاسيون كودكان با دوزهاي متفاوت استفاده شده است و ميزان موفقيت ۸۰% - ۵۰% بوده است (۲). هدف از اين مطالعه مقايسه دوزهاي متفاوت ميدازولام خوراكي و انتخاب مناسبترين دوز براي پره مديكاسيون كودكان بود.

۲- مواد و روش ها

اين بررسي يك كارآزمائي باليني، براي تعيين دوز موثر ميدازولام خوراكي جهت ايجاد سداسيون در كودكاني مي باشد كه در بيمارستان كودكان تبريز تحت عمل جراحي الكتيو قرار گرفته اند. اين بررسي از دي ماه سال ۸۲ تا اواخر تير ۸۳ طول كشيده است. اطلاعات بدست آمده توسط نرم افزار SPSS 12 و تستهاي آماري T-Test ، Chi-Square, U Mann-Whitney و One-way Anova آناليز شده است. نتايج آماري به صورت درصد و ميانگين بيان شده و سطح معني دار $P<0.05$ در نظر گرفته شده است.

از همه كودكان قبل از شروع پره مديكاسيون شرح حال و معاينه دقيق مبني بر عدم وجود ناراحتي و مشكلات گوارشي، قلبي و عروقي، تنفسي و CNS گرفته شده و هيچكدام از بيماران تا ۲ هفته قبل، هيچ بيماري خاصي نداشتند و همينطور داروي خاصي مصرف نمي كردند. كودكان از ۸ ساعت قبل از جراحي NPO بوده و حداكثر تا ۴ ساعت قبل از ايندكشن بيهوشي اجازه نوشيدن مايعات صاف را داشتند.

در اين تحقيق ۱۰۰ كودك ASA=I, II بين ۶ ماه تا ۶ سال كانديداي جراحي الكتيو آدنوتانسيلكتومي به صورت تصادفي به ۵ گروه ۲۰ نفري تقسيم شده، گروه اول ميدازولام با دوز mg/kg ۰/۵،گروه دوم با دوز mg/kg ۰/۳، گروه سوم با دوز mg/kg ۰/۸، گروه چهارم با دوز mg/kg ۱ و گروه پنجم پلاسبو دريافت كردند. دارو يا پلاسبو در cc ۱۵ – ۱۰ نوشابه يا آب ميوه حل شده و ۴۵ دقيقه قبل از جدايي از والدين و ورود به اتاق عمل توسط والدين به كودك خورانده مي شد.

پس از دريافت دارو كودك تحت نظر بوده و علائم حياتي كنترل مي شد كه شامل فشار خون (BP)، ضربان قلب (HR)، تعداد تنفس (RR) و پالس اكسي متري (SPO2) بود.

همين طور علائم حياتي كودك حدود ۴۵ دقيقه بعد از مصرف دارو و حين جدائي از والدين اندازه گيري و ثبت مي شد.

پس از جدائي كودك از والدين و هنگام ورود كودك به اتاق عمل ناظر باليني (متخصص بيهوشي با سابقه كار در بيهوشي كودكان) كه از مقدار دوز دارو مطلع نبود (Blind observer)، كودك را از نظر وضعيت هوشياري ارزيابي و درجه بندي مي كرد (۴۵ دقيقه پس از مصرف دارو):

۱- خوابيده ۲- آرام ولي بيدار ۳- ناراحت و بيقرار ۴- گريان و عصبي ۵- پاسخ به تحريكات ۶- حركات بي هدف اندامها ۷- حركات هدف دار اندامها

۸- كاملاً بيدار

سپس علائم حياتي بيمار قبل از ايندكشن اندازه گيري و ثبت مي شد. همچنين وضعيت بيمار در هنگام ايندكشن از نظر لارنگواسپاسم و استفراغ كنترل مي گرديد. پس از پايان بيهوشي در اتاق ريكاوري و همين طور در بخش، علائم غير عادي نظير اضطراب، هذيان گويي، تهوع و استفراغ، بررسي و يادداشت مي شد.

سرعت ريكاوري بر اساس معيارهاي زير ارزيابي مي شد:

- زمان تا بيداري و باز كردن خودبخودي چشم بدون تحريك
- زمان ارتباط (پاسخ به والدين)
- زمان تا گرفتن امتياز كامل از جدول ۱
- زمان تا نوشيدن مايعات

ميزان رضايتمندي از نحوه هدايت بيهوشي از ناظرBlind سوال وبا اعداد زير طبقه بندي مي شد:

۱) عالي ۲) خوب

۳) نسبتاً خوب ۴)ضعيف

ميزان رضايت مندي از وضعيت عمومي كودك در ۲۴ ساعت گذشته (ازنظر والدين) سوال شده وبا اعداد زير درجه بندي مي شد:

۱) عالي ۲) خوب

۳) نسبتاً خوب ۴)ضعيف

با توجه به احتمال بروز كابوسهاي شبانه و يا تغييرات رفتاري در كودكان پس از جراحي در مورد بروز هركدام از اين تغييرات نيز سوال مي شد. از كودكان بزرگتر از ۲/۵ سال در مورد نحوه ورود به اتاق عمل و همينطور بخاطر داشتن وقايع حين عمل سوال مي شد.

۳- نتايج

اطلاعات و داده ها براساس پرسشنامه تنظيمي براي هر بيمار جمع آوري شد و با آناليز آماري (SPSS) نتايج زير بدست آمد. گروه اول ميدازولام با دوز mg/kg۰/۵، گروه دوم با دوز mg/kg ۰/۳ و گروه سوم با دوز mg/kg ۰/۸ و گروه چهارم با دوز mg/kg ۱ به عنوان پره مديكاسيون دريافت كردند. گروه پنجم گروه كنترل بود. ۱- تفاوت معني داري بين افراد گروههاي مختلف از نظر تعداد، ميانگين سن، وزن، جنس وجود نداشت (P>0.05) و كودكان قابل مقايسه بودند.

جدول ۱: زمان گرفتن امتياز كامل

A- فعاليت: بدون حركت = ۰، حركات غيرعمدي= ۱، حركات عمدي اندامها= ۲

B- تنفس : آپنه ساپورت راه هوايي نياز دارد= ۰، شل و يا محدود= ۱، تنفس عميق= ۲

C - هوشياري : بدون پاسخ =۰، پاسخ به تحريكات= ۱، كاملاً بيدار= ۲

جدول ٢: اطلاعات دموگرافيك بيماران

	گروه اول	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم	گروه پلاسبو
سن (سال)	۴/۴۵ ± ۱/۴۲	۵/۲۵ ± ۳/۶۳	۴/۰۰ ± ۱/۶۱	۴/۳ ± ۱/۵۸	۳/۶ ± ۱/۳۵
وزن(Kg)	۱۶/۲ ± ۳/۸۱	۱۷/۶ ± ۶/۶۳	۱۷/۵ ± ۴/۶۳	۱۵/۸ ± ۳/۷۲	۱۶/۲۲ ± ۴/۱۲
نسبت پسر به دختر	۱۴/۶	۱۲/۸	۱۲/۸	۱۰/۱۰	۸/۱۲
تعداد	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰

- ميزان BP سيستوليك بعد از پره مديكاسيون بين گروه ها معني دار ($P < ۰/۰۰۱$) و در گروه اول بيشتر از همه بود.
- ميـزان BP دياستوليك بعد از پره مديكاسـيون بـين گـروه هـا معني دار ($P < ۰/۰۰۱$) و در گروه اول بيشتر از همه بود.
- ميزان HR بعد از پره مديكاسيون بين گروهها معني دار ($P < ۰/۰۰۱$) و در گروه دوم از همه بيشتر بود.
- ميـزان RR بعـد از پـره مديكاسـيون بـين گروههـا معنـي دار ($P<۰/۰۳$) و در گروه دوم از همه بيشتر بود.
- ميزان Spo_2 بعد از پره مديكاسيون بين گروهها معني دار ($p< ۰/۰۰۱$) درگروه اول از همه بيشتر بود.
- ميزان زمان ارتبـاط بـين گروههـا معنـي دار ($P<۰/۰۰۱$) و در گروه چهارم بيشتر از همه بود.
- مـيزان زمان گرفتـــن امتـياز از جدول ١ بين گروه ها معني دار ($P<۰/۰۰۱$) و در گروه چهارم بيشتر از همه بود.
- ميزان زمان نوشيدن مايعات بين گروهها معني دار ($P<۰/۰۰۱$) و در گروه چهار م بيشتر از همه بود.
- ميـــــزان امتياز از هدايت بيهوشي بـــيـــــــن گـروه هـا معني دار ($P <۰/۰۰$) 1
ودرگروه چهارم بيشتراز همه بود.
- ميزان امتيازازوضع عمومي بين گروهها معني دار ($P<۰/۰۰۱$) و در گروه دوم بيشتر از همه بود.
- ميزان بروز كابوس هاي شبانه در بـــــين گروه ها معني دار ($P<۰/۰۰1$) و در گروه دوم و چهارم بيشتر از همه بود.
- ميزان تغيير رفتار بين گروهها معني دار ($P<۰/۰۰۱$) و درگروه دوم و چهارم بيشتر از همه بود.
- ميزان بخاطر داشتن وقايع حين عمل در كودكان بزرگتـر از ٢/٥ سال معني دار ($p<۰/۰۰۱$) ودر گروه دوم بيشتر از همه بود.
- ميزان وضعيت هوشياري كودكان ۴۵ دقيقه پس از تجوير دارو، موقع جدايي از والدين در بين گروهها معنـي دار ($P<۰/۰۰۱$) و در گروه سوم بيشتر از همه بود.

- طبق نتايج حاصله ٨٠% گروه اول، ۴٠% گـروه دوم، ٨٠% گـروه سوم، ٢٠% گروه چهارم و ٢٥% گروه كنتـرل در موقـع جـدايي از والدين بيدار ولي آرام بودند و ٢٠% گروه سوم، ٥٠% گروه چهارم در موقع جدايي از والدين خوابيده بودند درحاليكـه ٢٠%كودكـان در گروه اول، ۶٠% در گروه دوم و ۶٠% در گروه پلاسبو در موقع جدايي ناراحت و بيقرار بودند.
- ميزان هوشياري در هنگام ماسـك گـذاري دربـين گروههـا بـه صورت معني دار متفاوت بود و در گروه اول وسوم بيشتر از همه بود ($P<۰/۰۰۱$).
- هنگام ماسـك گـذاري ١٠٠% گـروه اول، ٥٠%گـروه دوم، ٨٠% گروه سوم و ٢٠% گروه چهارم بيدار ولـي آرام بودنـد درحاليكـه ٢٠% در گروه سوم و ٥٠% در گروه چهارم خوابيده بودند.
- تغييرات فشار خون سيستوليك، دياستوليك، RR،HR قبل از پره مديكاسيون و بعد از پره مديكاسيون در هـرپنج گـروه معنـي دار بود ($P<0.05$).

در مـــــورد فشار خون سيستوليك وديا‌ستوليك قبـل و بعـد از پره مديكاسيون تغييرات در گروه اول بيـشتر از همـه و تغييـرات HR, RR قبـل و بعد از پـره مديكاسـيون در گـروه دوم بيـشتر از همه بود.
- درسـت بعـد از دادن دارو تمـامي كودكـان از طعـم بـد دارو شكايت داشتند (به صـورت گفتـاري در كودكـان بزرگتـر و غيـر گفتاري در شيرخواران).
عارضه ديگري مانند افـزايش ترشـحات بـزاق، لارنگواسپاسـم و استفراغ در هيچكدام از بيماران رخ نداد.
در كودكـان پـره مدشـده تـــا ٣٠% از ميـــزان دوز داروي ايندا‌كشن نسدونال كاسته مي شد و در كل فقـــط در يک مـورد عارضه ناشـي از ايندا‌كـشن بـه صـورت لارنـــگواسپاسم خفيـف مشاهده شد و حين مدت بيهوشـي و پـس ازآن عارضـه خاصـي مشاهده نشد.

جدول ۳: علائم حياتي بيماران قبل از پره مديكاسيون

	گروه اول	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم	گروه پنجم
BP سيستوليك قبل از پره مدي‌كاسيون (ميليمتر جيوه)	۹۸/۵۰ ± ۵/۱۶	۸۳/۵۰± ۱۴/۸۸	۸۶/۵۰ ± ۱۲/۹۹	۷۸/۵۰ ±۱۳/۷۷	۸۵/۵۰ ± ۱۵/۱۲
BP دياستوليك قبل از پره مديكاسيون (ميليمتر جيوه)	۵۶/۰۰ ± ۸/۲۱	۴۴/۰۰ ± ۱۷/۱۴	۴۷/۰۰ ± ۱۲/۴۰	۴۲/۵۰ ± ۱۰/۵۸	۴۶/۷۵ ± ۱۳/۶۰
HR قبل از پره مديكاسيون (تعداد در دقيقه)	۱۰۳/۰۰ ± ۱۰/۴۰	۱۱۲/۸۰ ± ۹/۳۴	۱۰۵/۸۰ ± ۱۱/۸۷	۱۰۳/۶۰ ±۱۰/۰۴	۱۱۰/۳۵± ۹/۳۷
RR قبـــــل بعد از پـــره مديكاسيون (تعداددر دقيقه)	۲۱/۲۰ ± ۲/۷۵	۲۴/۱۰ ± ۳/۲۹	۲۳/۹۰ ± ۲/۳۱	۲۳/۴۰ ± ۲/۰۶	۲۲/۴۰ ± ۲/۶۶
SPO2 قبل از پره مديكاسيون (درصد اشباع خون از اكسيژن)	۹۸/۰۰ ± ۱/۲۱	۹۵/۴۰ ± ۱/۴۲	۹۵/۷۰ ± ۱/۳۰	۹۴/۳۰ ± ۱/۲۲	۹۴/۸۰ ± ۱/۲۰

جدول ۴: علائم حياتي و وضعيت عمومي بيماران پس از پره مديكاسيون

	گروه اول	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم	گروه پنجم
BP سيستوليك بـــعد از پره مديكاسيـــون (ميليمتر جيوه)	۹۹/۵۰ ± ۴/۲۶	۸۳/۰۰ ± ۱۴/۳۶	۸۶/۵۰ ± ۱۲/۹۹	۷۶/۰۰ ±۱۲/۵۲	۸۵/۵۰ ± ۱۵/۱۲
BP دياستـــوليك بـــعد از پره مديـــكاسيون (ميليمتر جيوه)	۵۷/۰۰ ± ۶/۵۷	۴۵/۰۰ ± ۱۶/۵۴	۴۶/۰۰ ± ۱۱/۴۲	۴۴/۰۰ ± ۹/۶۸	۴۷/۰۰ ± ۱۳/۹۰
HR بعد از پره مديكاسيون (تعداد در دقيقه)	۱۰۳/۸ ± ۹/۱۴	۱۱۱/۶ ± ۸/۸۹	۱۰۵/۳ ± ۱۰/۶	۱۰۲/۲ ±۹/۴	۱۱۱/۴۵ ± ۸/۳۸
RR بعد از پره مديكاسيون (تعداد)	۲۱/۰۰ ± ۲/۴۳	۲۳/۴۰ ± ۳/۲۸	۲۳/۲۰ ± ۲/۱۴	۲۲/۷۰ ± ۲/۰۵	۲۲/۲۰ ± ۲/۵۷
SPO2 بعد از پره مديكاسيون (درصد اشباع خون از اكسيژن)	۹۷/۷0 ± ۱/۰۳	۹۵/۳۰ ± ۰/۸۰	۹۵/۱۰ ± ۰/۸۵	۹۴/۶۰ ± ۰/۹۴	۹۴/۸۰ ± ۱/۲۰
زمان بيداري (دقيقه)	۲۵/۵۰ ±۷/۷۶	۱۹/۵۰ ± ۷/۰۵	۱۸/۰۰ ± ۵/۲۳	۳۶/۰۰ ± ۶/۴۱	۹/۷۵ ± ۳/۴۳
زمان ارتباط (دقيقه)	۴۰/۵۰ ± ۱۲/۶۶	۳۱/۵۰ ± ۸/۶۰	۳۰/۰۰ ± ۸/۲۷	۵۵/۰۰± ۱۱/۴۷	۱۹/۰۰ ± ۵/۷۶
زمان گرفتن امتيازكامل از جدول۲-۱ (دقيقه)	۵۱/۰۰ ± ۱۴/۱۰	۶۲/۵۰ ± ۱۲/۹۲	۵۲/۰۰ ± ۱۰/۸۱	۷۰/۰۰ ± ۱۲/۹۸	۳۳/۵۰ ± ۶/۰۹
زمان نوشيدن مايعات (ساعت)	۴/۲۵ ± ۰/۵۳	۳/۹۸ ± ۰/۳۰	۳/۶۵ ± ۰/۴۶	۴/۷۸ ± ۰/۷۴	۳/۵۰± ۰/۵۰
هدايت بيهوشي	۱/۰۰ ± ۰/۰۰ عالي	۱/۹۰ ± ۰/۵۵ خوب	۱/۳۰ ± ۰/۴۷ عالي	۱/۹۰ ± ۰/۵۵ عالي	۱/۵۰ ± ۰/۵۱ خوب
وضع عمومي	۱/۰۰ ± ۰/۰۰ عالي	۲/۰۰ ± ۰/۴۶ خوب	۱/۳۰ ± ۰/۴۷ عالي	۱/۹۰ ± ۰/۷۲ خوب	۱/۴۵ ± ۰/۵۱ عالي
بخاطر داشتن وقايع	۰/۰۰ ± ۰/۰۰ %۶۰ به خاطر نمي آورد	۰/۵۵ ± ۰/۵۱ %۴۰ به خاطر نمي آورد	۰/۳۱ ± ۰/۴۸ %۷۰ به خاطر نمي آورد	۰/۳۳ ± ۰/۵۲ %۷۵ به خاطر نمي آورد	۰/۰۰ ± ۰/۰۰ %۳۰ به خاطر نمي آورد

Spo2=O2 Saturation RR=Respiratory Rate HR=Heart Rate BP=Blood Pressure

۴- بحث

اهميت پره مديكاسيون قبل از جراحي، مخصوصاً بـراي كودكـان بر هيچ كس پوشيده نيست. زيرا داشتن كودكي آرام و بدون ترس هنگام جدايي از والدين و داشتن آرامـش در اتـاق عمـل قبـل از اينداكشن، نه تنها براي كودك، والدين بلكه براي تـيم جراحـي و ساير كاركنان بخش نيز مفيد مي باشد. و آنها بجاي سرگرم شـدن به وضع اضطراب و هيجان كودك، با دقـت و حوصـله كـافي بـه كارهاي مربوط به تشخيص و درمان بيمار مي پردازند (۱). هدف از اين تحقيق نيز مقايسه اثر بخشي و سـلامتي دوزهـاي مختلـف ميدازولام خوراكي در پره مديكاسيون كودكان مي باشد.

در اين مطالعه ميدازولام با دوز mg/kg ۰/۸ (گروه سوم) منجر بـه ايجاد شرايط مناسب تري به هنگام جدايي از والـدين (۱۰۰%) و همچنين هنگام ماسك گذاري (۱۰۰%) شد.

در مطالعه اي كه توسـط Wilton and colleogues انجـام شـده اسـت ميدازولام mg/kg ۰/۲ كه به روش نازال براي پـره مديكاسـيون در كودكان تا ۶ سـالگي اسـتفاده شـد در ۹۳% از بيـــماران شـرايط رضايت بخشي به هنگام جدايي از والدين و هنگام ماسك گذاري ايجاد كرده است (۵).

نتايج ايـــن تحقيق بـا توجـه بـه درصـد بـالاتر كودكـان آرام و تحمل پـذيري ماسـك بيهوشـي و آسـاني دادن داروي خـوراكي،

ترجيح دارد. افزايش دوز ميدازولام خوراكي به ١mg در اين مطالعه سبب افزايش حركات بي هدف در ٣٠% بيماران شد. كه از نظر والدين آزاردهنده بود.

در دوزهاي پائين ٠/٥ mg/kg و ٠/٣ mg/kg سداسيون رضايت بخش به هنگام جدايي وجود نداشت. ٢٠% در گروه اول و ٦٠% در گروه دوم هنگام جدايي از والدين ناراحت و بيقرار بودند.

مقايسه تغييرات فشار خون سيستوليك و دياستوليك قبل و بعد از پره مديكاسيون در گروه هاي مختلف حاكي از كاهش اندك فشار خون سيستوليك و دياستوليك در گروه سوم و چهارم بود كه اين با توجه به كاهش فشار خون قابل پيش بيني است ولي اين كاهش فشار خون به هيچ وجه قابل توجه نبوده و باعث ايجاد مشكل نشد.

-HR قبل و بعد از پره مديكاسيون در گروه دوم، سوم، چهارم كاهش يافت ولي درگروه كنترل و گروه اول HR افزايش يافت كه اين تغييرات فقط در گروه دوم براي كاهش و درگروه كنترل براي افزايش معني بود (P<٠/٠٥). كه اين اثر در گروه كنترل با آزاد شدن استرس هورمونها مي باشد.

- تغييرات RR قبل و بعد از پره مديكاسيون در همه گروهها بصورت كاهش خود را نشان داد كه اين كاهش در گروه اول، سوم وچهارم معني دار بود. (P<٠/٠٥) كه اين پاسخ نيز با توجه به اثرات ميدازولام قابل توجيه است.

- هدف عمده اين مطالعه كم كردن ميزان اضطراب جدايي كودك از والدين با كمترين دوز ميدازولام خوراكي بود كه به جرات مي توان ادعا نمود كه ميدازولام خوراكي با دوز ٠/٨ mg/kg در اين مورد با اثرات جانبي اندك كاملاً موفق بود.

يكي از مزاياي پره مديكاسيون كاستن از ميزان دوز داروهاي بيهوشي در طي ايندكشن و طول مدت بيهوشي است كه اين به نوبه خود باعث كاهش زمان ريكاوري و كاهش عوارض ناشي از داروهاي بيهوشي مي شود.

در كودكان پره مد شده تا حدود ٣٠%از ميزان داروي نسدونال كاسته مي شد و دركل عارضه قابل توجهي در اين كودكان مشاهده نشد.

در ارزيابي پس از جراحي، زمان ارتباط در گروه چهارم طولاني تر بود كه اين نيز با توجه به دوز بالاي ميدازولام در اين گروه و مدت سداسيون طولاني قابل توجيه است. در مورد هدايت بيهوشي،گروه چهارم رضايت بخش بود كه با دوز بالاي ميدازولام و افزايش اثرات اين دارو قابل توجيه است، ولي تغيير رفتار و كابوسهاي شبانه در گروه ٢ و ٤ شايع تر بود كه در گروه چهارم با توجه به دوز بالا قابل توجيه است. گروه دوم وقايع حين عمل را بيشتر از ساير گروهها به خاطر داشتند كه باعث بروز تغييرات رفتاري و كابوسهاي شبانه شده بود.

در كل مي توان نتيجه گرفت كه پره مديكاسيون با ميدازولام خوراكي در كم كردن عوارض پس از جراحي موفق است كه اين اثر در گروه سوم بيشتر از همه بود.

- سرعت ريكاوري با توجه به جدول ١، در گروه چهارم طولاني تر از همه و در گروه كنترل كمتر از گروههاي ديگر بود كه اين نيز با توجه به دوز بالاي ميدازولام در گروه چهارم و عدم دريافت پره مديكاسيون در گروه كنترل قابل توجيه است.

- با توجه به خاصيت فراموشي زايي بنزوديازپينها، در پرسش از كودكان بزرگتر از ٢/٥ سال در گروه چهارم ٦ كودك و در گروه سوم ١٣ كودك اطلاعات خيلي كمي در مورد ورود به اتاق عمل و وقايع حين عمل به خاطر داشتند كه اين نيز نشان دهنده اثر فراموشي دارو در اين دو گروه بود .

در مطالعه اي Masu و همكارانش درباره مقايسه اثر بخشي دوزهاي مختلف ميدازولام خوراكي به نتايجي دست يافتند. دراين مطالعه ١٩٣ كودك در دامنه سني ٤ ماه تا ٢ سال به صورت راندم به٣ گروه تقسيم شدند كه در گروه اول ميدازولام خوراكي ١/٥ mg/kg، گروه دوم ميدازولام خوراكي ١ mg/kg و گروه سوم ميدازولام خوراكي ٠/٥ mg/kg استفاده شد كه بعد از ٣٠ دقيقه توسط يك ناظر بي خبر سطح سداسيون و آژيتاسيون و علائم حياتي كودكان مورد ارزيابي قرار گرفت كه در گروه اول ٩٠%، گروه دوم ٦٨% و در گروه سوم ٣٠% موقع ارزيابي آرام بودند (٦). در اين مطالعه گروه سوم با ميدازولام ٠/٨ mg/kg، ١٠٠% كودكان ٤٥ دقيقه بعد از دارو و هنگام ماسك گذاري آرام بودند.

در مطالعه اي كه توسط Erlandson و همكارانش جهت بررسي و ارزيابي تجويز خوراكي ميدازولام به عنوان آرام بخش قبل از اعمال دندان پزشكي در كودكان بيماري كه همكاري نداشتند انجام شد، ١٦٠ كودك با ميانگين سني ٢/٦ ± ٦/٧ سال شركت داشتند كه ٨٣ نفر پسر و ٧٧ نفر دختر بودند. همه بيماران به دليل مشكلات موجود در كنترل رفتار به متخصص ارجاع شده بودند. درمان در ٢٥٠ جلسه انجام شد و همه كودكان يك دوز ٠/٢ mg/kg ميدازولام بصورت خوراكي دريافت كردند و اعمال تحت بي حسي موضعي انجام گرفت. اعمال ترميمي يا كشيدن دندان بيش از ٩٠% درمانهاي انجام شده را تشكيل مي داد. از ٢٥٠ جلسه، ٦٣% با پذيرش كامل و ٣٠% با پذيرش مشكوك انجام شدند. در ٧% هيچ درماني قابل انجام نبود. هيچ عارضه جدي حين يا بعداز درمان ثبت نشد و همه كودكان قادر بودند يك ساعت بعد از درمان،كلينيك را ترك كنند. Erlandson و همكارانش نتيجه گرفتند كه تجويز خوراكي ميدازولام يك شكل سالم و بي خطر پره مديكاسيون مي باشد. روش تجويز، مدت انتظار و نيمه عمر كوتاه همراه با سطحي از آرام بخشي كه اجازه انجام درمان را مي دهد مزاياي اصلي آرام بخشي با تجويز خوراكي ميدازولام هستند (٧).

در مطالعه ما نيز اثرات آرام بخشي و سداتيو ميدازولام خوراكي قبل از عمل مشاهده شد و اثرات جانبي در دوزهاي ۰/۵ mg/kg و ۰/۸ mg/kg مشاهده نشد.

در مطالعه ديگري كه توسط Liacouras و همكارانش جهت ارزيابي ميدازولام خوراكي براي آرام بخشي در آندوسكوپي اطفال انجام شد، از ۱۲۳ كودك با ميانگين سني ۴/۴۵ ± ۷/۷۵ سال كه ۵۶% مذكر و ۴۴% مونث بودند، در همه كودكان ميدازولام خوراكي ۰/۵ mg/kg تا حداكثر ۲۰mg به عنوان پره مديكاسيون قبل از وارد كردن وسايل داخل وريدي و آندوسكوپي فوقاني تجويز شد. بيماران با توجه به تغييرات در علائم حياتي، سطح آرام بخشي در طول جايگزيني وسايل داخل وريدي، قبل و بعداز آندوسكوپي، آساني جدا شدن از والدين، مدت عمل، زمان ريكاوري و فراموشي نسبت به جايگزيني وسايل داخل وريدي و بلافاصله قبل از شروع عمل ارزيابي شدند و به نتايج زير رسيدند:

تفاوت معني دار در گروه تحت مطالعه براي پارامترهاي زير مشاهده شد. سطح آرام بخشي براي جايگزيني وسيله IV، آرام بخشي قبل از عمل، آساني وارد كردن وسيله IV، آساني جدا شدن از والدين و آساني در مورد توانايي پرسنل پرستاري براي كنترل بيمار در حين انجام عمل بيماران و والدين از روند اجراي عمل راضي بودند. Liacouras و همكارانش استنتاج كردند كه ميدازولام خوراكي يك پيش داروي (Premedication) موثر و بي خطر براي بچه هايي است كه تحت آندوسكوپي فوقاني قرار مي گيرند و بايد در همه بچه هاي مضطرب و بيماراني كه از قبل قضاوت مي شود كه آرام كردنشان مشكل است استفاده شود (۸). در مطالعه حاضر با توجه به دوزهاي مختلف ميدازولام خوراكي اثرات آرام بخشي و فراموشي قبل و حين عمل در دوز ۰/۸mg/kg نسبت به دوزهاي ديگر بهتر بود و با نتايج مطالعه Liacouras نسبتاً مشابه بود. مطالعه ديگري توسط Gallardof و همكارانش جهت بررسي اثرات آرام بخشي ميدازولام خوراكي براي كودكان نگران قبل از درمان دندانپزشكي انجام شد. در اين مطالعه از دوز خوراكي ميدازولام ۷/۵ mg در مقايسه با دارو نما در ۳۲ كودكي كه مراقبت دندان پزشكي را بعد از برخوردهاي معمول روانشناسي رد كرده بودند استفاده شد تا ترس و رفتار مضطربانه را كاهش دهد. پارامترهايي كه قبل و ۳۰ دقيقه بعد از تجويز ميدازولام يا دارونما ارزيابي شدند عبارت بودند از: وضعيت رواني، خواب آلودگي، فعاليت حركتي، كيفيت آرام بخشي. نشان داده شد كه دوز خوراكي ۷/۵ mg ميدازولام در مقايسه با دارونما تمام پارامترهاي تحت ارزيابي را ۳۰ دقيقه بعد از تجويز بيه ميزان قابل توجهي بهبود داد. پس نتيجه گرفته مي شود كه ميدازولام خوراكي آرام بخشي سريع و كافي در كودكاني كه مراقبت هاي دندانپزشكي را رد مي كند ايجاد مي كند.

بنابراين ميدازولام جايگزيني براي ديگر داروهاي خواب آور يا آرام بخشي است كه درحال حاضر به عنوان پره مديكاسيون دارو در كودك مضطرب بكار مي روند (۹).

مطالعه اي توسط Michalska و همكارانش با استفاده از ميدازولام خوراكي به عنوان پره مديكاسيون دركودكان كانديداي جراحي مينور چشم صورت گرفت. كودكان ۲ تا ۱۰ سال به صورت راندم انتخاب شدند. به همه بيماران ميدازولام خوراكي با دوز ۰/۵ mg/kg تجويز شد و درجه آرام بخشي، تغييرات در فشار خون سيستولي و دياستولي، پالس اكسي متري خون مويرگي وضربان قلبي ارزيابي شد. آرام بخشي در همه كودكان شركت كننده در بررسي خوب بود و بهترين وضعيت براي انجام اعمال مورد نظرفراهم شد. سطح آرام بخشي رضايت بخش و بي خطر بود واندازه گيري فشار خون سيستولي و دياستولي، پالس آكسي متري خون مويرگي و تعداد ضربان قلب، پايداري در تمام دوره پيش از عمل را نشان داد (۱۰).

۵- نتيجه گيري

با توجه به تحقيقات ذكر شده و تحقيق حاضر، پره مديكاسيون قبل از جراحي در كم كردن اضطراب جدايي از والدين، ايجاد آرامش و كاهش دوز داروهاي بيهوشي بسيار مفيد است و در مقايسه بين دوزهاي ۰/۳ mg/kg، ۰/۵ mg/kg و ۰/۸ mg/kg و ۱ mg/kg ميدازولام به عنوان پره مديكاسيون، نتايج در گروه سوم (۰/۸ mg/kg) بهتر بود واين دوز به عنوان پره مديكاسيون خوراكي در كودكان توصيه مي شود.

6- References:

1. Nyhasl B. The mastery of surgery series little, Brown, New York, 1999, 39 -44.
2. Miller Ronald D. Miller's Anesthesia, premedication, Churchill livingstone, USA, 2005, 334-341, 2379-2381.
3. Zaglaniczny K., Aker J. Clinical Guide to pediatric Anesthesia, Saunders Company, Philadelphia, 1999, 29-45.
4. Krauss B., Brustowicz R. Pediatric procedural sedation and analgesia, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999, 25-30.
5. Tamura M., Nakamura K. Oral premedication with fentanyl may be a safe and effective alternative to oral midazolam, Eur J anaesthesiol, 2003, 20 (6), 482 -6.
6. Masue T., Shimonaka H., Faukao I. Oral high dose midazolam premedication for infants and .children

undergoing cardiovascular surgery, pediatric Anesth, 2003, 13 (18), 662 – 7.
7. Erlandsson A.C., Backman B., Stenstrom A. Conscious sedation by oral administration of midazolam in pediatric dental treatment. Swed Dent, 2001, 25 (3): 97-104.
8. Liacouras C.A., Mascarenhas M., Wenner W.J. Placebo – controlled trial assessing the effect oral midazolam as a premedication to conscious sedation for pediatric endoscopy, Gastrointest endose, 1998, 47 (6): 455-60.
9. Gallardo F., Cornejo G., Borie R. Oral midazolam as premedication for the apprehensive child befor dental treatment, J clin pediatric Dent, 2001, 8 (2), 123-7.
10. Michalska-Krazanowska G., Kowalezy K.P. Midazolam administered orally as premedication in children in the ophthalmology department. Klinoczna, 2000, 99 (6), 397-400.