

تأثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آرتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

سعید مجیدی‌نژاد^۱، فرهاد حیدری^۱، مهدی بت‌شکن^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آرتاسیون اورژانسی، یک موقعیت شایع پس از دریافت بیهوشی با کتامین در اورژانس است. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی اثرات میدازولام وریدی، ملاتونین خوراکی و دارونما در کنترل آرتاسیون اورژانسی ناشی از کتامین در بیماران بالغ که تحت عمل جراحی کوچک در اورژانس قرار گرفته بودند، انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۹۶ بیمار کاندیدای اعمال جراحی کوچک، در بخش اورژانس با کتامین تحت آرام‌بخشی قرار گرفتند. بیماران به روش تخصیص تصادفی، در سه گروه ۳۲ نفره تقسیم شدند. گروه اول، تحت تزریق میدازولام وریدی به علاوه‌ی دارونمای خوراکی، گروه دوم تحت تجویز دارونمای وریدی به علاوه‌ی ملاتونین خوراکی و گروه سوم تحت تجویز دارونمای خوراکی به علاوه‌ی دارونمای وریدی قرار گرفتند. زمان برگشت هوشیاری و ریکوری در سه گروه، تعیین و مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین نمره‌ی بی‌قراری معنی‌دار در گروه‌های میدازولام و ملاتونین نسبت به گروه شاهد، پایین‌تر بود ($P = 0/020$). همچنین، میزان بی‌قراری در گروه شاهد نسبت به گروه میدازولام و ملاتونین بالاتر بود ($P = 0/040$)، اما تفاوتی بین دو گروه میدازولام و ملاتونین وجود نداشت ($P > 0/999$).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعه، به نظر می‌رسد ملاتونین خوراکی به اندازه‌ی میدازولام وریدی در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین جهت بیهوشی در اعمال جراحی کوچک در اورژانس مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: کتامین؛ میدازولام؛ ملاتونین؛ بی‌قراری

ارجاع: مجیدی‌نژاد سعید، حیدری فرهاد، بت‌شکن مهدی. تأثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آرتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۰): ۴۲۷-۴۲۲.

مقدمه

آرتاسیون اورژانسی، یک موقعیت شایع پس از دریافت بیهوشی با کتامین در اورژانس است (۱). در طی آرتاسیون، اختلال در آگاهی و هوشیاری بیمار، اختلال در جهت‌یابی، اختلال در درک به صورت افزایش حساسیت نسبت به محرک‌ها و افزایش فعالیت‌های حرکتی رخ می‌دهد (۲). اگر چه این موقعیت می‌تواند خود محدود شونده باشد، اما می‌تواند باعث آسیب فیزیکی به خصوص در ناحیه‌ی عمل شود. در موارد نادر، این بی‌قراری برای ۲ روز طول می‌کشد و باعث اثرات روحی و روانی می‌شود (۳-۴).

شیوع آرتاسیون اورژانسی ناشی از کتامین در بیماران حدود

۱۵ درصد می‌باشد که در خانم‌ها و افراد بالغ و جوان شایع‌تر است و در ۲-۱ درصد موارد، بسیار شدید است (۵). علت دقیق آرتاسیون اورژانسی ناشناخته است (۶).

کتامین، یکی از مشتقات فن‌سیکلیدین است که به طور شایع جهت بیهوشی کوتاه مدت در اورژانس استفاده می‌شود و باعث آرام‌بخشی و بی‌دردی می‌شود (۷). کتامین، اثر آنتاگونیستی بر روی گیرنده‌های N-acetyl-D-aspartate دارد که باعث کاهش واکنش سیستم عصبی مرکزی به محرک‌های محیطی و کاهش حس درد می‌شود (۶). اگر چه کتامین به صورت معمول در اورژانس استفاده می‌شود، اما عوارضی همچون افزایش ترشح بزاق، لارنگواسپاسم،

۱- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهدی بت‌شکن؛ دستیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰، انحراف معیار نمره‌ی آرام‌بخشی که معادل ۱/۸ بر آورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۰ نفر در هر گروه برآورد گردید و با توجه به احتمال ریزش برخی نمونه‌ها، تعداد نمونه در هر گروه ۳۲ نفر تعیین شد. نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان و در دسترس انجام گرفت.

بیماران با روش تخصیص تصادفی در سه گروه توزیع شدند؛ به این صورت که سه بیمار اول به قید قرعه به هر یک از گروه‌ها تخصیص یافتند و بیماران بعدی، به ترتیب زمان مراجعه به صورت متوالی و پی‌درپی در سه گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم در هر گروه رسید. قابل ذکر است تخصیص تصادفی بیماران به گروه‌ها، به صورت پنهانی انجام گرفت و بیماران از روش تخصیص به گروه‌ها اطلاعی نداشتند.

همه‌ی بیماران، کتامین وریدی با دز ۲-۱ میلی‌گرم/کیلوگرم آهسته طی ۶۰-۳۰ ثانیه دریافت کردند و در صورت نیاز، با دز ۵-۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۱۰ دقیقه به عنوان دز نگهدارنده تا دزهای ۵-۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ادامه یافت.

گروه اول، میدازولام وریدی با دز (تزیریق آهسته ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و دارونمای خوراکی یک قرص ۳۰ دقیقه قبل از دریافت کتامین دریافت کردند. به علت این که شروع اثر داروی خوراکی طولانی‌تر از داروی تزریقی است، دارو یا دارونمای خوراکی، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق وریدی انجام گرفت. گروه دوم، ملاتونین خوراکی با دز (۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) و دارونمای وریدی با دز (۵-۲/۵ سی‌سی نرمال‌سالین) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کتامین، دریافت نمودند. گروه سوم، دارونمای وریدی (نرمال‌سالین ۵-۲/۵) و دارونمای خوراکی (یک قرص) را ۳۰ دقیقه قبل از دریافت کتامین گرفتند. قابل ذکر است قبل از مداخله مقرر گردید در صورت بروز بی‌قراری شدید در گروه اورژانس، یک دز داروی میدازولام به صورت وریدی به بیمار تزریق می‌شد.

دارونما توسط بخش داروسازی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شد. دارونمای وریدی (نرمال‌سالین) و ویال میدازولام و همچنین، دارونمای خوراکی و قرص ملاتونین، از نظر شکل و رنگ مشابه بودند و بیماران از نوع داروی دریافتی هیچ اطلاعی نداشتند. داروها به صورت کدگذاری شده جهت تزریق به بیماران در اختیار مجری طرح قرار گرفت و وی از محتوای آن بی‌اطلاع بود. همچنین، کار جمع‌آوری اطلاعات، توسط یکی از پرسنل اتاق عمل که در جریان مطالعه نبود، انجام گرفت.

ویال کتامین وریدی با حجم ۱۰ و غلظت ۵۰ میلی‌گرم/سی‌سی (Rotexmedica, Germany) و آمپول میدازولام با حجم ۱ سی‌سی

آپنه‌ی تنفسی، استفراغ و آرتیاسیون اورژانسی نیز دارد. کنترل آرتیاسیون اورژانسی در بیماران دریافت‌کننده‌ی کتامین، قابلیت این دارو را برای استفاده در اورژانس افزایش می‌دهد (۸).

میدازولام، یک بنزودیازپین با اثرات مهارری روی سیستم عصبی مرکزی است (۹). مطالعات مختلفی جهت بررسی اثر میدازولام در کاهش آرتیاسیون اورژانسی ناشی از مصرف کتامین انجام و گزارش شده است که تجویز میدازولام قبل از انتهای عمل جراحی، باعث کاهش شیوع آرتیاسیون اورژانسی می‌شود (۱۰).

ملاتونین، یک نروهورمون مترشحه از غده‌ی پینه‌آل با اثرات مختلف آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و ضد تشنج می‌باشد. ملاتونین، به صورت وسیع جهت اختلالات خواب، کاهش استرس‌های اکسیداتیو و سراسیون قبل از اعمال جراحی و درمان سایکوز در بیمارستان استفاده می‌شود (۱۱-۱۲). برخی مطالعات، اثرات ملاتونین در کاهش بی‌قراری بعد از آرام‌بخشی با کتامین در کودکان را گزارش می‌کنند و به مصرف کتامین به همراه ملاتونین جهت کاهش بی‌قراری توصیه می‌کنند (۱۳-۱۴).

با توجه به استفاده‌ی وسیع از کتامین در اورژانس جهت بیهوشی و آرام‌بخشی در حین اعمال جراحی کوچک و میزان شیوع آرتیاسیون اورژانسی به عنوان عارضه‌ی کتامین، تعیین بهترین دارو جهت کاهش آرتیاسیون اورژانسی برای درمان این بیماران بسیار مناسب است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر میدازولام وریدی، ملاتونین خوراکی و دارونما در کنترل بی‌قراری فوری ناشی از کتامین در بالغین که تحت اعمال جراحی کوچک در اورژانس قرار می‌گیرند، انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده است که بر روی بیماران اعمال جراحی کوچک که تحت آرام‌بخشی با کتامین قرار گرفته‌اند، انجام شد. این پژوهش، در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۶۰۳۳ و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شماره‌ی ۲۰۱۸۰۱۲۹۰۳۸۵۴۹ N۸ به ثبت رسیده است. این مطالعه، در طی ۱۰ ماه از ابتدای خرداد تا پایان سال ۱۳۹۷ انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران با سن بالاتر از ۱۸ سال، کاندیدای دریافت کتامین به عنوان بیهوشی برای اعمال کوچک و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. همچنین، بیماران با تب، چاقی (Body mass index یا BMI < ۳۰ کیلوگرم/مترمربع)، ضربه به سر و کاهش سطح هوشیاری، گلوکوم، سایکوز، اختلالات سایکولوژیک و شرح حال مصرف بنزودیازپین در طول دو هفته‌ی گذشته به این مطالعه وارد نمی‌شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم

جدول ۲. توزیع متغیرهای دموگرافیک سه گروه

متغیر	گروه		مقدار P
	میدازولام	شاهد	
میانگین سن (سال)	۳۴/۷ ± ۱۴/۱	۳۴/۸ ± ۱۳/۳	۰/۴۸۰
جنسیت			۰۰/۶۰۰
مرد	۱۰ (۳۱/۲۵)	۱۲ (۳۷/۵)	۱۸ (۵۶/۲۵)
زن	۲۲ (۶۸/۷۵)	۲۰ (۶۲/۵)	۱۴ (۴۳/۷۵)

° بر حسب آزمون One-way ANOVA، ** بر حسب آزمون χ^2

همچنین، آزمون Least significant difference (LSD) نشان داد، متوسط نمره‌ی بی‌قراری در دو گروه ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی به صورت بارزی پایین تر از گروه شاهد می‌باشد ($P = ۰/۰۲۰$) (جدول ۳). همچنین، طبق آزمون Kruskal-Wallis، شدت بی‌قراری بین سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P = ۰/۰۴۸$). بر اساس نتایج آزمون Mann-Whitney، شدت بی‌قراری در گروه شاهد بالاتر از گروه ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی بود ($P = ۰/۰۴۰$)، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی وجود نداشت ($P > ۰/۹۹۹$).

بحث

در این مطالعه، اثرات میدازولام و ریددی، ملاتونین خوراکی و دارونما در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین مقایسه گردید. نتایج این مطالعه، حاکی از آن است که اضافه کردن میدازولام یا ملاتونین به کتامین برای بیهوشی در حین اعمال جراحی کوچک، به طور بارزی باعث کاهش بی‌قراری در مقایسه با دارونما می‌شود.

و غلظت ۵ میلی‌گرم/سی‌سی (کمیدارو، ایران) تهیه و مصرف شد. قرص ملاتونین ۳ میلی‌گرم (لابراتوار Razak تهران، ایران) و دارونمای خوراکی (بخش داروسازی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) نیز تأمین گردید.

بیماران در قبل، حین و بعد از عمل جراحی در ریکاوری اورژانس بررسی شدند و علائم حیاتی اندازه‌گیری و ثبت شد. در طی ریکاوری و هوشیاری بیمار، نمره‌ی بی‌قراری و آرامش بر اساس مقیاس Richmond، اندازه‌گیری و ثبت شد. این مقیاس، نمره‌ی بین ۵- تا ۴+ دارد و نمره‌ی ۵- تا ۱- مربوط به آرامش و نمرات ۴- تا ۵- مربوط به بی‌قراری می‌باشد. نمره‌ی صفر، مربوط به حالت آگاهی و هوشیاری کامل می‌باشد (۱۶-۱۵) (جدول ۱).

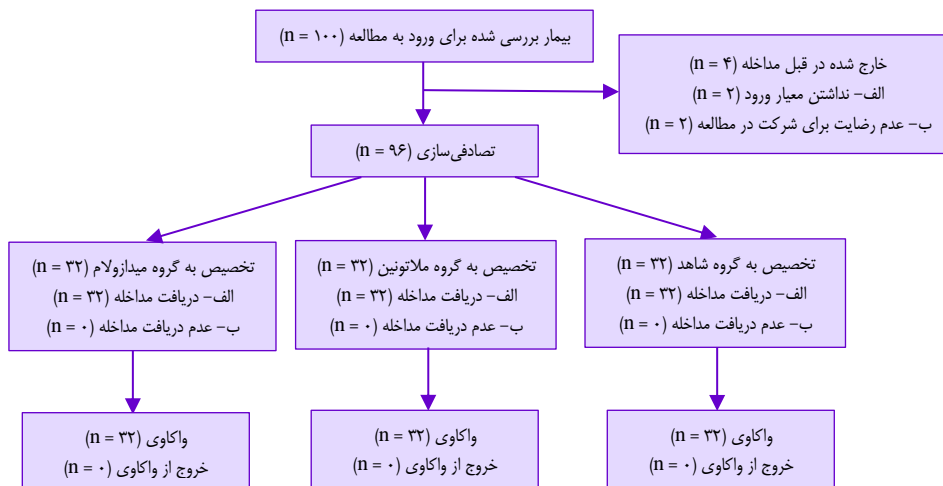
داده‌های به دست آمده، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با آزمون‌های آماری χ^2 ، Kruskal-Wallis و Oneway ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

۱۰۰ بیمار وارد مطالعه‌ی حاضر شدند که ۴ نفر از آنان در طی مطالعه، خارج شدند (شکل ۱). میانگین سنی بیماران، $۱۳/۹۶ \pm ۳۳/۴۶$ سال بود و از نظر توزیع جنسی، ۵۹/۸ درصد آنان مرد بودند. جدول ۲، ویژگی‌های دموگرافیک بیماران را به تفکیک سه گروه نشان می‌دهد که طبق آن، تفاوت معنی‌داری در توزیع سنی، جنسی و نوع عمل جراحی در این سه گروه وجود نداشت. متوسط نمره‌ی بی‌قراری در سه گروه میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی، ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و دارونمای خوراکی و تزریقی به ترتیب $۰/۳۱ \pm ۰/۰۹$ و $۰/۷۵ \pm ۰/۱۸$ بود و بر اساس آزمون One-way ANOVA، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود داشت ($P = ۰/۰۳۰$).

جدول ۱. نحوه‌ی امتیازدهی معیار Richmond

امتیاز	وضعیت بیمار	حالات بیمار
+۴	پرخاشگر- تهاجمی	تندخو، سبزه‌جو، دارای حرکات خشن، خطرناک برای خود و دیگران
+۳	خیلی بی‌قرار	پرخاشگر و بی‌قرار است، لوله‌ها و سوند را می‌کشد، برای خودش خطرناک است.
+۲	بی‌قرار	حرکات تکراری بدون هدف دارد و با دستگاه تهویه‌ی مکانیکی درگیر است.
+۱	ناآرام	نگرانی، ترس و هیجان دارد، اما پرخاشگری و بی‌قراری ندارد.
۰	آرام، هوشیار	حرکات و رفتار طبیعی دارد.
-۱	خواب‌آلود، گیج	به طور کامل هوشیار نیست، اما می‌تواند برای بیش از ۱۰ ثانیه خود را بیدار نگه دارد (تماس چشمی در برابر صدا کردن برای بیش از ۱۰ ثانیه برقرار می‌کند)
-۲	آرام خفیف	خواب‌آلودگی مختصر (خفیف) کمتر از ۱۰ ثانیه بیدار می‌ماند (تماس چشمی در برابر صدا کردن کمتر از ۱۰ ثانیه برقرار می‌کند)
-۳	آرام متوسط	چشمانش را باز می‌کند، حرکت در جهت صدا، اما بدون تماس چشمی دارد.
-۴	آرام شدید	به صدا پاسخ نمی‌دهد، اما به تحریکات فیزیکی درمانگر جواب می‌دهد.
-۵	بدون پاسخ	به صدا و تحریکات فیزیکی درمانگر پاسخ نمی‌دهد.



شکل ۱. الگوریتم اجرای طرح

اورژانس بررسی شد. نتایج نشان داد میدازولام باعث کاهش شیوع بی‌قراری در حین ریکاوری و بهبود رضایتمندی بیماران، بدون طولانی شدن زمان آرامش و یا اضافه شدن عوارض دارویی می‌گردد (۱۷). در مطالعه‌ی دیگری بر روی ۹۰ بیمار بخش اورژانس، دو دز متفاوت از میدازولام به همراه دارونما در بیماران دریافت‌کننده‌ی کتامین بررسی گردید که تنها یک بیمار در گروه با دز حداقل میدازولام، بی‌قراری نشان داد (۱۸).

Chudnofsky و همکاران، با مطالعه بر روی ۷۷ بیمار بخش اورژانس که با کتامین و میدازولام بیهوش شده بودند، نشان دادند تنها ۷ درصد از این بیماران، بی‌قراری خفیف را در حین هوشیار شدن نشان داده‌اند (۱۹)، اما مطالعات اندکی بر روی ملاتونین انجام شده است. در یک مطالعه، در بیماران کاندیدای جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی موضعی، تجویز ۱۰۰۰ میلی‌گرم ملاتونین قبل از القای بی‌حسی، باعث کاهش بی‌قراری، درد و فشار داخل چشمی شده است (۲۰). در یک مطالعه‌ی متآنالیز، تجویز ملاتونین به صورت پیش‌دارو، باعث کاهش بی‌قراری فوری بعد از بیهوشی عمومی در بچه‌ها شده است (۱۵). یک متآنالیز دیگر نیز گزارش کرده است که استفاده از ملاتونین در بیماران کاندیدای اعمال جراحی کوچک با بیهوشی با کتامین، به اندازه‌ی میدازولام مؤثر است و هر دو، باعث کاهش بی‌قراری می‌شدند (۲۱). هر چند، مطالعات جهت نشان دادن اثر ملاتونین بر روی بی‌قراری ناشی از کتامین در اورژانس بسیار اندک بودند.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با نتایج مطالعات قبلی (۱۸-۱۹) نشان دهنده‌ی اثرات مشابه میدازولام و ملاتونین در کاهش شیوع بی‌قراری ناشی از کتامین می‌باشد، اما در عین حال، مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌هایی مواجه بود که از جمله‌ی آنها می‌توان به

جدول ۳. توزیع فراوانی نمره‌ی آرام‌بخشی Richmond در سه گروه

متغیر	گروه			مقدار P
	میدازولام	ملاتونین	شاهد	
۰	۲۲ (۶۸/۸)	۲۳ (۷۱/۹)	۱۸ (۵۶/۲)	۰/۰۴۸
۱	۸ (۲۵/۰)	۸ (۲۵/۰)	۷ (۲۱/۹)	
۲	۲ (۶/۳)	۱ (۳/۱)	۴ (۱۲/۵)	
۳	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۹/۴)	
۴	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	

* بر حسب آزمون Kruskal-Wallis

تا کنون مطالعات زیادی برای ارزیابی اثر اضافه نمودن میدازولام به کتامین برای کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین انجام شده است. Sener و همکاران، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، اثرات استفاده از میدازولام به همراه کتامین در مقایسه با کتامین به تنهایی را در ۲۰۰ بیمار بخش اورژانس بررسی کردند. این مطالعه، نشان داد که میدازولام باعث کاهش شیوع بی‌قراری در حین ریکاوری می‌شود. علاوه بر این، اضافه کردن میدازولام به عنوان بنزودیازپین، باعث بهبود رضایتمندی بیمار بدون طولانی شدن زمان آرامش و اضافه کردن عوارض دارویی می‌شود (۱۷)؛ یافته‌های این مطالعه، تا حدود زیادی با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو و مشابه می‌باشد، اما این اثر ملاتونین خوراکی بر روی بی‌قراری ناشی از کتامین و به ویژه مقایسه‌ی اثر میدازولام و ریددی در سه گروه جداگانه، شاید برای اولین بار انجام می‌گیرد. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، اثرات ملاتونین خوراکی، میدازولام و ریددی و دارونما در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین مقایسه گردید.

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، اثرات استفاده از میدازولام به همراه کتامین در مقایسه با کتامین به تنهایی در ۲۰۰ بیمار بخش

مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

کمی حجم نمونه، عدم بررسی عوامل دیگر نظیر رضایت‌مندی بیمار و پزشک اشاره نمود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی طب اورژانس می‌باشد که با شماره‌ی ۳۹۶۰۳۳ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و اجرا گردید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر می‌نمایند.

نتیجه‌گیری

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد ملاتونین خوراکی به اندازه‌ی میدازولام و ریدمی در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین در اعمال جراحی کوچک در اورژانس مؤثر باشد. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های مطالعه نظیر کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد

References

- Lerman J. Does the risk scale predict emergence agitation in children? *Anesth Analg* 2018; 126(1): 365.
- Nakayama S, Furukawa H, Yanai H. Prospective, randomized comparisons of induction of anesthesia with ketamine, propofol and sevoflurane for quality of recovery from short sevoflurane anesthesia in pediatric patients. *Open J Anesthesiol* 2015; 5(7): 163-9.
- Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 2010; 57(9): 843-8.
- Veyckemans F. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14(3): 339-43.
- Kim YH, Yoon SZ, Lim HJ, Yoon SM. Prophylactic use of midazolam or propofol at the end of surgery may reduce the incidence of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39(5): 904-8.
- Roelofse JA. The evolution of ketamine applications in children. *Paediatr Anaesth* 2010; 20(3): 240-5.
- Roback MG. Clinical effects and applications of ketamine. In: Absalom AR, Mason KP, editors. *Total intravenous anesthesia and target controlled infusions: A comprehensive global anthology*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017. p. 245-65.
- Green SM, Sherwin TS. Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults. *Am J Emerg Med* 2005; 23(2): 142-4.
- Chen J, Li W, Hu X, Wang D. Emergence agitation after cataract surgery in children: A comparison of midazolam, propofol and ketamine. *Paediatr Anaesth* 2010; 20(9): 873-9.
- Ozcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anesth* 2011; 25(2): 184-8.
- Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009; 13(4): 257-64.
- Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M, et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg* 2004; 39(2): 184-9.
- Khalifa OSM, Hassanin AAM. Melatonin, ketamine and their combination in half doses for management of sevoflurane agitation in children undergoing adenotonsillectomy. *Egypt J Anaesth* 2013; 29(4): 337-41.
- Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(3): 189-96.
- Mihara T, Nakamura N, Ka K, Oba MS, Goto T. Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32(12): 862-71.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1338-44.
- 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; 57(2): 109-14.
- Tolksdorf K, Reinhard K, Hartung K, Bauman K. Comparative study of the effects of midazolam-ketamine anesthesia and thiopental sodium induced enflurane-nitrous oxide anesthesia for minor gynecological operations. In: Domino E, editor. *Status of ketamine in anesthesiology*. Ann Arbor, MI: NPP Books; 1990. p. 481-90.
- Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff PJ, Colone PD, Wilkerson MD, Hallinen DL, et al. A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2000; 7(3): 228-35.
- Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 108(4): 1146-51.
- Nakamura N, Mihara T, Miwa T, Ka K. Prevention of emergence agitation by melatonin premedication after general anesthesia in children: Meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur J Anaesth* 2014; 31: 170.

The Effects of Oral Melatonin and Intravenous Midazolam in Controlling Agitation due to Ketamine in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial Study

Saeed Majidinejad¹, Farhad Heydari¹, Mahdi Botshekan²

Original Article

Abstract

Background: Urgent restlessness is a common condition following ketamine anesthesia in the emergency. The aim of this study was to compare the effects of intravenous midazolam, oral melatonin, and placebo in controlling of ketamine-induced agitation in adult patients undergoing minor emergency surgery.

Methods: In a randomized clinical trial study, 96 patients in the emergency department who needed ketamine for sedation were divided into three groups of 32 cases. Prior to administration of ketamine, the first group received intravenous midazolam plus oral placebo, the second group received intravenous placebo and oral melatonin, and the third group received oral placebo plus intravenous placebo. The time of re-consciousness and recovery time were determined and compared in the three groups.

Findings: The mean score of restlessness was significantly lower in the midazolam and melatonin groups than in the control group ($P = 0.020$); but there was no difference between the midazolam and melatonin groups ($P > 0.999$).

Conclusion: According to the findings of the study, oral melatonin, as intravenous as midazolam, appears to be effective in reducing ketamine-induced agitation in anesthesia for minor emergency surgeries.

Keywords: Ketamine; Midazolam; Melatonin; Restlessness

Citation: Majidinejad S, Heydari F, Botshekan M. The Effects of Oral Melatonin and Intravenous Midazolam on Controlling Agitation due to Ketamine in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial Study. J Isfahan Med Sch 2020; 38(580): 422-7.

1- Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahdi Botshekan, Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mehdibot1014@gmail.com