



Çocuklarda premedikasyon amaçlı farklı dozlarda kullanılan intranazal midazolamın etkileri

The effects of different doses of intranasal midazolam used for premedication in children

Mine ÖZGÜMÜŐ**, G. Ulufer SİVRİKAYA*, Metin BEKTAŐ*, Ayőe HANCI*

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniđi,

**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniđi

ÖZET

Amaç: Midazolam; premedikasyonda sıklıkla tercih edilen benzodiazepin grubundan bir ajandır. Nazal ilaç uygulamalarında hızlı emilim, ilacın direk sistemik dolaşıma geçmesiyle etkinin çabuk ortaya çıkması önemli avantajlardır.

Çalışmamızda; okul öncesi çağı çocuklarında, premedikasyon amacıyla uygulanan intranazal midazolamın farklı dozlarının ebeveynden ayrılma ve sedasyon düzeyi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ve ebeveynlerin onayları ile, 2-6 yaşları arasında, ASA I-II grubundan 60 olgu randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Premedikasyon Grup I'de 0.3 mg/kg, Grup II'de 0.4 mg/kg, Grup III'de 0.5 mg/kg midazolamın intranazal uygulanmasıyla gerçekleştirildi. Sedasyon ve ebeveynden ayrılma skoru ile yan etkiler çalışma parametreleri olarak kaydedildi.

Bulgular: Sedasyon skoru gruplar arasında benzerdi ($p > 0.05$). Grup içi karşılaştırmada sedasyon skoru 10.dk.ya göre her üç grupta 25. ve 30.dk.larda düşük bulundu ($p < 0.05$). Ebeveynden ayrılma skoru gruplar arasında benzerdi ($p > 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda; okul öncesi çağı çocuklarında premedikasyon amacıyla 0.3 mg/kg intranazal midazolam dozunun etkin ve güvenli olduğu, bilinçli sedasyon amaçlandığında daha yüksek dozların gerekli olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Premedikasyon, midazolam, intranazal

ABSTRACT

Objective: Midazolam is a benzodiazepine and frequently preferred as a premedicant agent. Nasal application of the drugs has important advantages as; rapid absorption and rapid onset caused by rapid absorption of the drug to the systemic circulation. In our study; we aimed to compare the effects of different doses of intranasal midazolam on sedation and parental separation when used for premedication in pre-school children.

Study design: After the approval of Ethics Committee of Sisli Etfal Training and Research Hospital and informed consent of the parents, 60 patients aged 2-6 years in ASA I-II physical status randomized into three groups. Premedication was produced with intranasal midazolam with 0.3 mg/kg in Group I, 0.4 mg/kg in Group II and 0.5 mg/kg in Group III. Sedation and parental separation scores and adverse effects were recorded as study parameters.

Results: Sedation scores were similar between the three groups ($p > 0.05$). Sedation scores were significantly lower in 25. and 30. minutes compared to 10. min in all three groups ($p < 0.05$). Parental separation scores were similar between the groups ($p > 0.05$).

Conclusion: We conclude that; 0.3 mg/kg intranasal midazolam is an effective and safe dosage when conscious sedation was aimed for premedication in pre-school children and higher doses are not necessary.

Key words: Premedication, midazolam, intranasal

GİRİŐ

Hastane ortamı ve özellikle cerrahi girişim korkusu, ebeveynlerinden ayrılma, ağrılı ve invaziv girişimlerin farkında olunmasının yarattığı

Yazıőma adresi:

G. Ulufer SİVRİKAYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniđi
Tel: 0.212.2312209-1225

Geliő tarihi / Date of receipt: 6 Ağustos 2008 / August 6, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 11 Ağustos 2008 / August 11, 2008

stres, psikolojik travma ve anksiyete pediatrik olgularda önemli bir problemdir. Bu nedenle pediatrik olgularda premedikasyon uygulaması önemlidir (1). İstenen sedasyon düzeyinin çocukların ebeveynlerinden kolayca ayrıldıkları, operasyon öncesi anksiyöz olmadıkları ve ağlamadıkları, İV kanül yerleştirilmesi ve bir yüz maskesi uygulanmasına minimal direnç gösterdikleri bir düzey olması gerektiğinde görüş birliğine varılmıştır. Uygulanacak ajanın etkisinin çabuk başlaması ve eliminasyon ömrünün kısa olması, sedasyon zamanlamasının kontrol edilmesini

mümkün kılar.

Midazolam; sedatif, anksiyolitik, amnestik etkileri hızlı başlayan benzodiazepin grubundan bir ajan olup, preoperatif medikasyonda sıklıkla tercih edilmekte, oral, İV, rektal ve intranasal olacak şekilde değişik yollarla uygulanabilmektedir. Oral ve rektal olarak yaygın bir şekilde kullanılmakta ve efektif sedasyon sağlamaktadır. Ancak biyoyararlanım %18-44 arasında değişmektedir (2,3). İM uygulama ağırlı, sublingual uygulama da efektif olmakla birlikte uyum zayıf olmaktadır (4). İntranasal uygulamada ise sistemik dolaşıma hızlı abzorbsiyon ile etkinin çabuk ortaya çıkması ve %55-83 biyoyararlanım söz konusudur (5,6).

Biz de çalışmamızda, okul öncesi çağı çocuklarında, premedikasyon amacıyla uygulanan intranasal midazolamın farklı dozlarının ebeveyn-den ayrılma ve sedasyon düzeyi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu izni ile prospektif, randomize ve karşılaştırmalı bir çalışma olarak, 1. ve 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinikleri premedikasyon bölümünde yapıldı. Ebeveynlerin hastaya uygulanacak sedasyon ve prosedür hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesini takiben sözlü ve yazılı onamları alındı. Çalışmaya 2-6 yaşları arasında, ASA I-II grubundan 60 olgu dahil edildi. Genel durumu bozuk, elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluğu, aktif enfeksiyonu olanlar ile aşırı dehidrate veya malnütre çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Olgular randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Premedikasyon Grup I'de 0.3

mg/kg, Grup II'de 0.4 mg/kg, Grup III'de 0.5 mg/kg midazolamın intranasal uygulanmasıyla gerçekleştirildi. Hesaplanan midazolam dozu 2 ml'lik iğnesi çıkarılmış enjektör aracılığıyla, yarısı bir burun deliğine, diğer yarısı diğer burun deliğine sırtüstü pozisyonda uygulandı. Sedasyon skoru 5 basamaklı skala ile (7) (Tablo 1) ilacın uygulanmasının 10.dk.sından itibaren başlamak üzere 30.dk.'ya kadar 5'er dk. arayla, ebeveyn-den ayrılma skoru 4 basamaklı skala ile (7) (Tablo 2) 30. dk.'da değerlendirilerek kaydedildi. Yan etkiler takip edildi.

Tablo 1: Sedasyon skoru

1	Uykuda
2	Çok uykulu, uyarılara kapalı
3	Uykulu, uyarılara yanıt veren
4	Uyanık, sakin ve sessiz
5	Uyanık ve aktif

Tablo 2: Ebeveyn-den ayrılma skoru

1	Kolay ayrılan
2	Ağlayan, fakat kolay ayrılan
3	Ağlayan, kolay ayrılmayan
4	Ağlayan ve bağlı

Çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's

Tablo 3: Demografik özellikler

	Grup I	Grup II	Grup III
Yaş (yıl)	4.65±1.28	4.24±1.3	3.98±1.34
Cinsiyet (K/E) (n)*	10/10	5/15	6/14
Ağırlık (kg)	17.53±4.07	17.58±3.78	16.05±2.82
Boy (cm)	107.42±8.0	107.16±5.97	102.75±9.32

Değerler ortalama ± standart deviasyon, *olgu sayısı olarak verilmiştir.

çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Gruplar demografik özellikleri bakımından benzerdi (Tablo 3).

Sedasyon skoru bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4). Grup içi karşılaştırmada sedasyon skoru, 10.dk.'ya göre Grup I'de 25. ve 30.dk.'larda ($p < 0.01$), Grup II'de 25. ve 30. dk.larda ($p < 0.05$), Grup III'de 25. ($p < 0.05$) ve 30.dk.'larda ($p < 0.01$) anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 4). Grupların zamana göre olgu sayısı olarak sedasyon skoru değerleri Grafik 1'de özetlenmiştir.

Ebeveynden ayrılma skoru Grup II'de daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Grup I: 1.15 ± 0.37 , Grup II:

1.26 ± 0.56 , Grup III: 1.05 ± 0.22) (ortalama \pm standart sapma) ($p > 0.05$).

Olgularda önemli bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

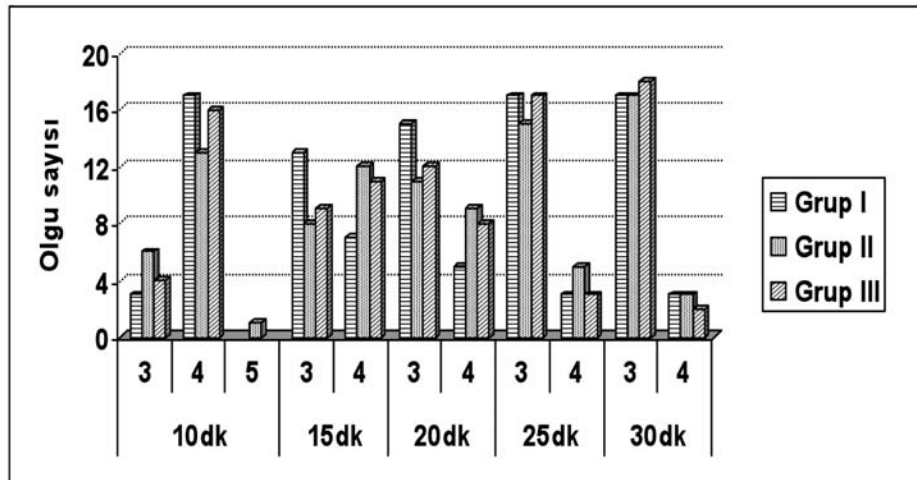
Minor cerrahi ve gününbirlik anestezi gerek çocuklar gerekse ebeveynler için büyük bir stres faktörü olup, postoperatif dönemde anksiyete reaksiyonlarına yol açabilmektedir. İdeal bir pediatrik premedikasyon ajanı ve aynı zamanda en iyi uygulama yolu için çok sayıda çalışma yapılmıştır (4,8,9). Çocuklarda premedikasyon amacıyla günümüzde pek çok sedatif ajan İM, İV, rektal veya oral yolla uygulanmaktadır (8,10-13). Uygulama yollarının kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Enjeksiyonlar ağrılıdır ve çocukların en başta gelen korkularındandır. Oral veya rektal uygulanan ilaçların etkilerinin başlaması yavaştır. Çocuklar oral yoldan verilen ilaçları tükürerek veya kusarak çıkarma eğilimindedirler ve oral uygulamayı takiben derlenme yavaş olmaktadır. Çoğu supozituar ilaç da absorbe olmadan rektal yol ile dışarı atılabilmektedir. Nazal yol ilaç uygulamasında kullanışlı ve güvenilir bir yol olarak dikkat çekmektedir. Nazal uygulamada hızlı emilim, ilacın direk sistemik dolaşıma geçmesiyle etkinin çabuk ortaya çıkması önemli avantajlardır. Nazal yoldan uygulamada ilaç absorpsiyonunu etkileyen değişik faktörlerin varlığı ve bunların absorbe olan ilaç miktarının

Tablo 4: Gruplara ait sedasyon skoru değerleri

	Grup I	Grup II	Grup III
10.dk	3.85 ± 0.37	3.75 ± 0.55	3.8 ± 0.41
15.dk	3.45 ± 0.49	3.6 ± 0.5	3.55 ± 0.51
20.dk	3.25 ± 0.44	3.45 ± 0.51	3.4 ± 0.5
25.dk	$3.15 \pm 0.37^{**}$	$3.25 \pm 0.44^*$	$3.15 \pm 0.37^*$
30.dk	$3.15 \pm 0.37^{**}$	$3.15 \pm 0.37^*$	$3.1 \pm 0.31^{**}$

Değerler ortalama \pm standart deviasyon olarak verilmiştir.

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 10. dk ile karşılaştırıldığında)



Grafik 1: Grupların sedasyon skorlarının olgu sayısına göre değerleri

hesabında oluşturdukları güçlükler, ilaca bağlı olarak nazal mukozada oluşabilecek irritasyonlar, burunda oluşabilecek geçici yanma hissi, üst solunum yolu enfeksiyonu veya aşırı nazal sekresyon varlığında ilacın etkisini tam göstermemesi intranazal uygulamada karşımıza çıkan bazı dezavantajlardır (11,13,14).

Midazolam farklı uygulama yollarının olması, etkisinin çabuk başlaması, eliminasyon yarı ömrünün kısa olması, derlenme süresine etkisinin minimal olması gibi özellikleri nedeniyle premedikasyonda sıklıkla tercih edilen bir ajandır (4-6,8,9).

Vivarelli R ve ark. nın çalışmalarında (15) değişik yaş grubundaki 248 çocuk hasta, yaş gruplarına göre 3'e ayrılmış: Grup A: 2 yaş altı, Grup B: okul öncesi, Grup C: Okul çağı ve kullanılan premedikasyon ajanına göre de iki subgrup belirlenmiştir: intranazal 0.2 mg/kg midazolam ve 0.2 mg/kg peroral diazepam grubu. Nazal yol %97 insidansla en iyi okul çağı çocuklarında tolere edilmiş, bu oran okul öncesi grubunda %62 ve 2 yaş altında %59 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak; midazolamın nazal yolla premedikasyonda kullanımı erken ve geç çocukluk döneminde etkili ve güvenli bulunmuştur.

Midazolamın okul öncesi çocuklarda intranazal yolla kullanımı ilk olarak Wilton ve ark.ları tarafından tanımlanmıştır (16). Çalışmaların büyük kısmında midazolam 0.2 mg/kg olarak kullanılmakla birlikte, intranazal uygulamada farklı dozların farmakokinetik çalışmalarda plazma konsantrasyonları ve etkileri araştırılmıştır (5,6,9,17,18). Fösel T ve ark.'nın çalışmasında (18) intranazal midazolam 0.2, 0.4 ve 0.6 mg/kg dozlarında uygulanmış, end tidal CO₂ değeri 0.6 mg/kg dozunda uygulanan grupta başlangıçta 5.3 kPa (41 mm Hg) iken 30. dkda 5.9 kPa (45.5 mm Hg) olacak şekilde anlamlı bir artış göstermiş, ancak gruplar arasında endtidal CO₂ and solunum hızı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Median pik değeri 12-16 dk arasında olup, median pik plazma değeri bakımından gruplar benzer olarak değerlendirilmiştir. Uygulamadan sonraki 20., 60. ve 120.dk.'larda midazolam plazma konsantrasyonu median değeri 0.6 mg/kg grubunda anlamlı olarak yüksek

bulunmuştur. Rose E ve ark. (19) midazolamı intranazal yolla 0.3 mg/kg dozunda uygulamış, sedasyon 6. dk.'da oluşmuş, 9. ve 12. dk.'larda da anlamlı düzeye ulaşmıştır. Bütün çocuklarda sedasyon düzeyi sakin ya da uykulu olacak şekilde değerlendirilmiştir. İntranazal midazolamın 0.25 mg/kg (20), 0.3 mg/kg (21, 22) ve 0.5 mg/kg (23) dozlarında uygulandığı çalışmalar da literatürde mevcuttur. Çalışmamızda biz de midazolamı intranazal yolla 0.3, 0.4 ve 0.5 mg/kg dozunda uygulayarak farklı dozların ebeveyninden ayrılma ve sedasyon düzeyi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Kogan A ve ark. çalışmalarında (21) 1.5-5 yaş arasındaki 119 çocukta, intranazal yolla 0.3 mg/kg dozunda midazolam uygulamasını oral, rektal ve sublingual yol ile karşılaştırmışlar, sedasyon ve anksiyete seviyelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Maksimum sedasyon ve anksiyoliz düzeyine intranazal grupta 20 dk.'da ulaşırlırken, diğer üç grupta 30. dk.da ulaşılmıştır. Otsuka Y ve ark.'nın 9 ay-6 yaş grubundaki 45 çocuğu içeren çalışmasında (22), 0.3 mg/kg intranazal midazolam uygulanmasını takip eden 3.dk.'da anlamlı bir sedasyon oluşmaya başlamış, %93 olgu nazal uygulamayı takip eden 10.dk.'da ebeveynlerinden kolay ayrılabilir şekilde sakin hale gelmişlerdir. Çeşitli diğer çalışmalarda da intranazal uygulamada sedasyon 5.dk.'dan sonra başlamış, maksimum sedasyon düzeyine ulaşma süresi 10-20 dk olarak saptanmıştır (17,19,20,24). Hastanemiz genel ameliyathane premedikasyon bölümünde çocuklarda preoperatif sedasyon uygulamalarında bilinçli (hafif) sedasyon düzeyini amaç edinmekte, olası solunum depresyonu riski sebebiyle derin sedasyondan kaçınmaktayız. Amaçladığımız sedasyon düzeyi çalışmamızda kullandığımız sedasyon skorlamasına göre 3 ve 4 skordur. (3: Uykulu, uyarılara yanıt veren, 4: Uyanık, sakin, sessiz). Yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde, her üç gruptaki olgularımızda istenen düzeyde sedasyon 10. dk.'da elde edilmiştir. Sedasyon skoru bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda her üç grupta 10.dk ile karşılaştırıldığında sedasyon düzeyinde 25. ve 30.dk.'larda anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Benzer şekilde Khazin ve ark.'nın çalışmasında (23), 0.5 mg/kg intranasal ve rektal midazolam premedikasyonu sonrası, anestezi indüksiyonu ilaç uygulanmasını takip eden 30.dk.'dan sonra gerçekleştirildiğinde her iki yolla uygulamada da etkinliktenin anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle biz de intranasal yolla premedikasyonu takip eden 20-25.dk.'da çocuk olguların yapılacak girişimler için müdahale odasına veya ameliyathaneye alınmalarının uygun olduğu sonucuna vardık.

Weber F ve ark.'nın çalışmasında (25) intranasal 0.2 mg/kg midazolam ile ebeveynlerden ayrılma sırasında uygun bir rahatlık sağlanmıştır. Zedie N ve ark.'nın çalışmasında (24) 0.2 mg/kg intranasal midazolam ile premedikasyonu takiben 15-20 dk içinde çocuklar ebeveynlerinden konforlu bir şekilde ayrılır hale gelmişlerdir. Çalışmamızda her üç grupta olgularımız ebeveynlerinden rahat olarak ayrılmış, gruplar arasında da anlamlı bir fark olmamıştır.

Çalışmamızda, her üç grubumuzda sedasyon ve ebeveynlerden ayrılma skorları arasında anlamlı

bir fark olmaması, 0.3 mg/kg intranasal midazolam dozunun preoperatif sedasyon için yeterli doz olduğunu göstermiştir.

Intranasal uygulamanın nazal irritasyon, geçici sıkıntı hissi, yanma, hoş olmayan tat, aksırık, öksürük, yutma ve ağlama gibi istenmeyen etkileri gösterilmiştir (4,20,21,24) Malinovski JM ve ark.'nın çalışmasında (17) 0.2 mg/kg intranasal midazolam uygulanan gruptan 30 aylık bir erkek bebekte solunum depresyonu geliştiği bildirilmiş, premedikasyon sonrası taktipe solunum bakımından dikkatli olunması konusunda uyarılmıştır. Çalışmamızda olguların uygulama yöntemi ebeveynleri yardımıyla sorunsuz olarak gerçekleştirilmiş, uyum konusunda önemli bir problem yaşanmamıştır. Solunum depresyonu bakımından olgularda herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda; 2-6 yaş arası çocuklarda premedikasyon amacıyla 0.3 mg/kg intranasal midazolam dozunun etkin ve güvenli olduğu, bilinçli sedasyon amaçlandığında daha yüksek dozların gerekli olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- Lichter JL: Psychological preparation and preoperative medication. In: Miller RD, (ed). Anaesthesia, New York, USA, Churchill Livingstone Inc, 1990, 895-923.
- Feld LH, Negus JB, White PF: Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology*, 73: 831-4, 1990.
- Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, et al: The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology*, 65: 536-8, 1986.
- Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM: Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes. *Anesthesiology*, 78: 885-91, 1993.
- Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhart J: Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology*, 74: 233-5, 1991.
- Rey E, Delaunay L, Pons G, et al: Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol*, 41: 355-7, 1991.
- Lammers CR, Rosner JL, Crockett DE, Chhokra R, Brock-Utne JG: Oral midazolam with an antacid may increase the speed of onset of sedation in children prior to general anaesthesia. *Paediatr Anaesth*, 12: 26-8, 2002.
- Alderson PJ, Lerman J: Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine. *Can J Anaesth*, 41: 221-6, 1994.
- Malinovsky JM, Lejus C, Servin F, et al: Plasma concentrations of midazolam after i.v., nasal or rectal administration in children. *Br J Anaesth*, 70: 617-20, 1993.
- Önçaç Ö, Ayanoglu M, Eronat C: Pedodontide sedasyon amacıyla midazolam kullanımı. *Ege Üniversitesi Dış Hekimliği fakültesi Dergisi* 19: 132-8, 1998.
- Haas DA: Oral and inhalation conscious sedation. *Dent Clin North Am*, 43: 341-59, 1999. Review.
- Kunt N, Kafalı H, Özbaş G, Gürsoy S, Mimaroglu C: Pediatrik hastalarda intranasal premedikasyon için kullanılan midazolam ve ketamin HCl'nin etkilerinin karşılaştırılması. *C.U. Tıp Fakültesi Dergisi* 18: 269-72, 1996.
- Cakmak SA, Hancı A, Sivrikaya GU, Eksioğlu B, Basgul A: Çocuklarda premedikasyonda rektal ketamin, alfentanil ve diyazepam etkinliğinin karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 10; 198-202, 2002.
- Hartgraves PM, Primosch RE: An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *ASDC J Dent Child*, 61: 175-81, 1994. Review.
- Vivarelli R, Zanotti F, Battaglia D, et al: Premedication with intranasal midazolam in children of various ages. *Minerva Anestesiol*, 64: 499-504, 1998. Italian (Abstract)
- Wilton NC, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA: Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology*, 69: 972-5, 1998.

17. Malinovsky JM, Populaire C, Cozian A, et al: Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations. *Anaesthesia*, 50: 351-4, 1995.
18. Fösel T, Hack C, Knoll R, Kraus GB, Larsen R: Nasal midazolam in children, plasma concentrations and the effect on respiration. *Paediatr Anaesth*, 5: 347-53, 1995.
19. Rose E, Simon D, Haberer JP: Premedication with intranasal midazolam in pediatric anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim*, 9: 326-30, 1990. French. (Abstract)
20. Connors K, Terndrup TE: Nasal versus oral midazolam for sedation of anxious children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med*, 24: 1074-9, 1994.
21. Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA: Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth*, 12: 685-9, 2002.
22. Otsuka Y, Yusa T, Higa M, Terada T: Intranasal midazolam for sedation before anesthesia in pediatric patients. *Masui*, 43: 106-10, 1994. Japanese. (Abstract)
23. Khazin V, Ezra S, Cohen A: Comparison of rectal to intranasal administration of midazolam for premedication of children. *Mil Med*, 160: 579-81, 1995.
24. Zedie N, Amory DW, Wagner BK, O'Hara DA: Comparison of intranasal midazolam and sufentanil premedication in pediatric outpatients. *Clin Pharmacol Ther*, 59: 341-8, 1996.
25. Weber F, Wulf H, el Saeidi G: Premedication with nasal s-ketamine and midazolam provides good conditions for induction of anesthesia in preschool children. *Can J Anaesth*, 50: 470-5, 2003.