

The Efficacy of Oral Clonidine and Oral Midazolam in Prevention of Emergence Agitation in Post-Operative Pediatric

Abbasali Dehghani, Laleh Kalami*, Mahin Seyyedhejazi, Reza Amir Nasery, Karim Marjani

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz, Iran

Received: 12 Oct, 2009 Accepted: 28 Jul, 2010

Abstract

Background and Objectives: Emergence Agitation (EA) is a common postoperative problem in children. It is characterized by the change in perception of the environment with signs of disorientation, hypersensitivity to stimuli, and hyper active motor behavior. The oral premedication is widely used in pediatric anesthesia to reduce the preoperative anxiety. Midazolam is currently the most commonly used premedicant in this regard; and somehow using the clonidine showed good results too. The aim of the present study was to compare the efficacy of oral Midazolam and oral Clonidine in prevention of EA among the post-operative pediatrics.

Materials and Methods: In a double-blind randomized clinical trial, 127 children candidates for tonsillectomy and myringotomy were evaluated. Patients were divided into three groups: group M(n=42) received oral Midazolam (0.5 mgkg⁻¹) 30 min before operation; group C(n=43) received oral Clonidine (4 µkg⁻¹) 30 min before operation; and group P(n=42) just received oral placebo in the same time. Agitation scores were recorded before and after the intervention.

Results: The final agitation score was significantly lower in the M and C groups comparing with placebo group. In separate measurements, the mean agitation score were significantly lower in the C group comparing with the M group. The frequency of EA was significantly lower in M and C groups immediately after recovery comparing with placebo group but this rate was conversely higher in the M and C groups until 20 min after recovery. The mean time of recovery was significantly higher in M and C groups comparing with placebo group. Vital signs were somehow stable in C group comparing with M group. The mean duration of agitation was similar between the three groups (P>0.05).

Conclusion: The oral Clonidine and Midazolam may reduce the severity of EA after operation in children; this finding is much stronger for Clonidine.

Keywords: Clonidine, Midazolam, Anesthesia Recovery Period, Psychomotor Agitation

*Corresponding author:

E-mail: ali-1018@yahoo.com

مقاله پژوهشی

تاثیر کلونیدین و میدازولام خوراکی در پیشگیری از آژیتاسیون بعد از اعمال جراحی در واحد مراقبتهای پس از بیهوشی کودکان

عباسعلی دهقانی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
لاله کلامی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: ali-1018@yahoo.com

مهین سیدحجازی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
رضا امیر ناصری: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
کریم مرجانی: گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۸۸/۷/۲۰ پذیرش: ۸۹/۵/۶

چکیده

زمینه و اهداف: آژیتاسیون پس از بیهوشی مشکلی شایع پس از عمل جراحی در کودکان است. این آژیتاسیون با تغییر در درک از محیط و علایمی چون منگی، حساسیت بیش از حد به تحریکات و رفتار حرکتی بیش فعال مشخص می شود. پیش درمانی خوراکی بطور گسترده ای در بیهوشی کودکان جهت کاهش اضطراب بکار گرفته می شود. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات بالینی میدازولام و کلونیدین خوراکی جهت پیشگیری از آژیتاسیون پس از بیهوشی مربوط به اعمال جراحی کودکان در اتاق ریکاوری است.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور، ۱۲۷ کودک کاندید عمل جراحی آدنوتانسیلکتومی و میرنگوتومی در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز طی ۱۲ ماه بررسی شدند. بیماران بطور تصادفی در سه گروه قرار گرفتند: گروه M (۴۲ مورد) که میدازولام خوراکی (0.5 mgkg^{-1}) نیم ساعت پیش از جراحی گرفتند؛ گروه C (۴۳ مورد) که کلونیدین خوراکی ($4 \mu\text{kg}^{-1}$) نیم ساعت پیش از جراحی گرفتند؛ و گروه P (۴۲ نفر) که در همان زمان فقط دارونما گرفتند. نمره آژیتاسیون قبل از جراحی و در زمان ریکاوری تعیین شد.

یافته‌ها: بیماران هر سه گروه از نظر سن، جنس و وزن همسان بودند ($P > 0.05$). امتیاز نهایی آژیتاسیون در گروه های میدازولام خوراکی و کلونیدین خوراکی در مقایسه با گروه دارونما بطور معنی داری کمتر بود. طی اندازه گیری های جداگانه، متوسط نمره آژیتاسیون در گروه دارونما بطور معنی داری کمتر از گروه میدازولام خوراکی بود. فراوانی آژیتاسیون پس از بیهوشی در گروه دارونما و میدازولام خوراکی بلافاصله پس از ریکاوری بطور معنی داری کمتر از گروه دارونما بود، ولی با گذشت زمان (تا ۲۰ دقیقه پس از ریکاوری) بطور معکوس در گروه های کلونیدین خوراکی و میدازولام خوراکی افزایش یافت. متوسط زمان ریکاوری در گروه های میدازولام خوراکی و کلونیدین خوراکی بطور معنی داری بیشتر از گروه دارونما بود. علایم حیاتی در گروه کلونیدین خوراکی در مقایسه با گروه میدازولام خوراکی از ثبات بیشتری برخوردار بود. متوسط مدت آژیتاسیون در سه گروه مشابه بود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: کلونیدین و میدازولام خوراکی ممکن است در کودکان باعث کاهش شدت آژیتاسیون پس از بیهوشی پس از جراحی گردد. این یافته در مورد کلونیدین بیشتر صدق می کند. از سوی دیگر، هر دو دارو ممکن است زمان ریکاوری و میزان بروز آژیتاسیون پس از بیهوشی پس از جراحی را افزایش دهند.

کلید واژه‌ها: کلونیدین، میدازولام خوراکی، دوره ریکاوری بیهوشی، آژیتاسیون روانی-حرکتی، کودکان

مقدمه

مختلف میزان بروز آن در حدود ۳/۵٪ گزارش شده است (۲). اما سایر مطالعات میزان بروز آن را در کودکان از ۱۸ تا ۸۰ درصد تخمین زده اند (۱ و ۲).

بی قراری هنگام بیداری از بیهوشی یا آژیتاسیون پس از بیهوشی (Emergence Agitation Or Delirium (ED or EA). یک پدیده مستند است که در کودکان و بزرگسالان به هنگام بیدار شدن از بیهوشی اتفاق می افتد. در مطالعات اپیدمیولوژیک اولیه در سنین

اعمال جراحی آدنوتانسیلکتومی و یا میرنگوتومی قرار گرفته بوده- اند. موارد دارای سابقه مصرف باریتوراتها، سابقه نارسایی حاد ریوی یا نارسایی شدید کلیوی، سابقه عقب افتادگی ذهنی، بروز عوارض بیهوشی مثل خون ریزی یا عوارض خاص حین عمل از جمله عدم امکان لوله گذاری یا لوله گذاری سخت و ایجاد توقف قلبی عروقی از مطالعه حذف گردیدند.

نمونه گیری به صورت نمونه گیری تصادفی ساده و نحوه تخصیص تصادفی نمونه بر اساس Randomly permuted blocks صورت گرفته است. پس از توضیح دادن مطالعه به والدین یا قیم قانونی کودک و اخذ رضایتنامه کتبی، شرکت کنندگان بصورت تصادفی در سه گروه حداقل ۴۲ نفری قرار گرفتند.

در هر گروه یک مشاهده گر غیر آگاه به گروه بندی بیماران محلول های پیش درمانی را به گروه مربوطه ارائه داد. در گروه میدازولام محلول حاوی داروی میدازولام (0.5 mg/kg)، تا حداکثر ۲۰ میلی گرم) در $1-2 \text{ ml/kg}$ آمپوه صاف شده ۳۰ دقیقه قبل از ورود کودک به اتاق عمل بصورت خوراکی؛ در گروه کلونیدین محلول حاوی داروی کلونیدین ($4 \mu\text{kg}$) در $1-2 \text{ ml/kg}$ آمپوه صاف شده ۳۰ دقیقه قبل از ورود کودک به اتاق عمل بصورت خوراکی؛ و در گروه دارونما فقط $1-2 \text{ ml/kg}$ آمپوه صاف شده ۳۰ دقیقه قبل از ورود کودک به اتاق عمل بصورت خوراکی استفاده شد. القاء بیهوشی توسط فتانیل ($2 \mu\text{kg}$)، لیدوکائین 1 mg/kg ، پروپوفول 3 mg/kg ، آتراکوریوم 0.3 mg/kg و مخلوط O_2 ۵۰٪ و N_2O ۵۰٪ انجام گرفته و لوله تراشه ساین مناسب پس از شلی کافی تعبیه شد. ادامه بیهوشی توسط انفوزیون پروپوفول 1 mg/kg /min و مخلوط گازی O_2 ۴۰٪ و N_2O ۶۰٪ حفظ شد. سرم رینگر به میزان کلی $15-20 \text{ ml/kg}$ در طول عمل انفوزیون گردید. علائم حیاتی هر ۵ دقیقه در طول عمل ثبت گردید. هرگونه واکنش ناخواسته حین عمل (درد و نیاز به ضد درد، خونریزی بیش از حد و غیره) ثبت گردید. در انتهای عمل شیاف استامینوفن 40 mg/kg جهت کاهش درد پس از عمل تجویز شد. پس از اتمام عمل بیمار اکستوبه شده و به اتاق ریکاوری منتقل گردید. در ریکاوری علائم حیاتی هر ۵ دقیقه کنترل و ثبت شد. زمان باز کردن چشم ها، پاسخ به تحریکات صوتی و کلامی و نمره آرتیاسیون هر ۵ دقیقه توسط مشاهده گر ناآگاه به وضعیت گروه ثبت شد. وجود آرتیاسیون و لزوم کنترل آن و مداخله دارویی آن نیز ثبت گردید. معیارهای خروج شامل این موارد بودند: کودکان کوچکتر از ۲ سال و بزرگتر از ۱۲ سال، کودکانی با ASA بیشتر از II، کودکانی که به هر دلیلی قبلاً دارو دریافت کرده اند؛ کودکانی که ناهنجاری های رفتاری مانند بیش فعالی، اضطراب و غیره دارند؛ کودکانی که در حین عمل، عارضه خاصی برای آنها اتفاق می افتد (خونریزی شدید و نیاز به ترانسفوزیون خون) و اعمالی که بیش از یک ساعت طول می کشد. این مطالعه به تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. نمره آرتیاسیون نشانگر درجه بندی بی قراری بعد از عمل بوده و بصورت زیر محاسبه شده است: نمره ۱: کودک آرام، ساکت، نمره ۲: آرتیاسیون خفیف ولی تسکین پذیر، نمره ۳: آرتیاسیون متوسط، حرکات بی

در کل آرتیاسیون به عنوان یک سری علائم فیزیکی و یا دیسترس هیجانی تعریف شده است. در طی یک آرتیاسیون پس از بیهوشی کودک معمولاً بی قرار، بداخلاق و سازش ناپذیر است، ممکن است گریه، ناله یا زاری کند و کلمات نامفهوم بگوید. عقاید پارانوئید به همراه این رفتارها گزارش شده است. این کودکان حتی قادر به تشخیص افراد درجه یک فامیل (والدین) خود نیز نیستند و محیط اطراف برایشان ناآشنا می شود. ED یک وضعیت جدایشونده هوشیاری است که کودک وضعیت تسکین ناپذیر، بی قرار و غیرهمکار دارد. والدین که شاهد چنین حالتی هستند، معمولاً اظهار می دارند که این چنین رفتاری در کودک آنها غیر معمول است (۳ و ۴). هرچند اتیولوژی این عارضه شناخته نشده، ولی مطالعات متعدد فاکتورهای دخیل در این مورد را موارد زیر بیان کردند: سنین قبل از مدرسه، عصبی بودن، جراحی قلبی، قابلیت انطباق بیمار، حضور درد در جراحی های چشم و گوش و حلق و بینی، استفاده از عوامل استنشاقی به خصوص سولفوران، ایزوفلوران و طول مدت بیهوشی (۵). طول مدت بیهوشی آرتیاسیون پس از بیهوشی معمولاً با ریکاوری کودک مداخله می کند و ارزیابی و اداره خاصی را می طلبد. پیشگیری و درمان آرتیاسیون پس از بیهوشی یک نکته مهم در بیهوشی کودکان است (۶). عوامل پیشگیری و درمان کننده این وضعیت در سه دسته کلی طبقه بندی می شوند؛ استفاده از عوامل دارویی قبل از بیهوشی، پیشگیری موثر از درد بعد از عمل و جلوگیری از تحریکات کلامی و فیزیکی؛ به عبارتی به کودک اجازه داده می شود که در یک محیط آرام از بیهوشی بیدار شود (۷). میدازولام و کلونیدین جزء شایعترین داروهایی هستند که بعنوان پیش درمانی ممکن است شیوع آرتیاسیون پس از بیهوشی را کاهش دهند، با این وجود نتایج مطالعات در این زمینه متغیر می باشد (۸). هدف از انجام این مطالعه، مقایسه دو داروی میدازولام و کلونیدین خوراکی به عنوان پیش دارو در کاهش آرتیاسیون پس از بیهوشی بعد جراحی آدنوتانسیلکتومی و میرنگوتومی کودکان در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز می باشد. تاکنون در این مرکز فقط از میدازولام و ریدید به عنوان پیش دارو به هنگام القاء بیهوشی استفاده شده است.

مواد و روشها

در یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور و آینده نگر ۱۲۷ کودک کاندید عمل جراحی لوزه در سه گروه مورد بررسی قرار گرفتند: گیرندگان میدازولام خوراکی بعنوان پیش درمانی (۴۲ نفر)، گیرندگان کلونیدین خوراکی بعنوان پیش درمانی (۴۳ نفر) و گیرندگان دارونما (۴۲ نفر). مکان انجام پژوهش بخش گوش، حلق و بینی در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز بوده است. مدت زمان انجام مطالعه ۱۲ ماه بوده است (آذر ۸۶ لغایت آذر ۸۷).

معیار- ورود به مطالعه عبارت بود از: کودکان ۱۲-۲ ساله با کلاس یک و دو معیار (ASA) American Society of Anesthesiologists سلامتی انجمن بیهوشی آمریکا که تحت

جداشدن از والدین (لحظه ورود به اتاق عمل) در گروه دارونما بطور معنی داری بیشتر از گروه C بود، ولی بین دو گروه M و C و بین دو گروه P و M تفاوت معنی دار آماری نداشت.

متوسط HR، فشار خون سیستولی، متوسط SBP فشار خون دیاستولی، متوسط DBP غلظت اکسیژن خون شریانی و متوسط SPO2 قبل از تجویز دارو، هنگام جداشدن از والدین و قبل از القاء بیهوشی در گروه P بطور معنی داری بیشتر از گروه M بود، ولی بین دو گروه P و C و نیز بین دو گروه C و M تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت. در سایر موارد تفاوت معنی دار آماری بین سه گروه وجود نداشت.

میزان دارو جهت القای بیهوشی در سه گروه نشان داد که میزان تجویز لیدوکائین، آتراکوریوم و انفوزیون پروپوفول در گروه P بطور معنی داری بیشتر از دو گروه دیگر بود، ولی بین دو گروه M و C تفاوت معنی دار وجود نداشت. لازم به تذکر است در همه گروه ها O2 (اکسیژن) به میزان ۴۰٪ و NO2 (نیتروژن دی اکسید) به میزان ۶۰٪ تجویز شده است. واکنش ناخواسته حین عمل در گروه M شامل درد ۲ مورد (۴/۸٪)، خونریزی، ۱ مورد (۲/۴٪)، نیاز به ضد درد ۱ مورد (۲/۴٪)؛ در گروه C شامل درد ۲ مورد (۴/۶٪)، نیاز به ضد درد ۱ مورد (۲/۳٪) و در گروه P شامل درد ۱ مورد (۲/۴٪)، نیاز به ضد درد ۱ مورد (۲/۴٪)، خونریزی ۱ مورد (۲/۴٪) بودند. مدت عمل، زمان پاسخ دهی بیمار و زمان ترخیص از ریکاوری در سه گروه در جدول شماره ۲ خلاصه و مقایسه شده اند. بر این اساس مدت حضور در ریکاوری، زمان باز کردن چشم ها و زمان پاسخ به تحریکات صوتی در گروه P بطور معنی داری کمتر از دو گروه دیگر بود، ولی بین دو گروه M و C از این نظر تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت.

هدف و تسکین ناپذیر و نمره ۴: آژیتاسیون شدید. که به عنوان پیامد اولیه در این مطالعه در نظر گرفته شد. داده های به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۱۵ است. متغیرهای کمی با استفاده از One-way ANOVA و آزمون طرح اندازه گیریهای کلی مقایسه شدند. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی (Categorical) توسط جدول متقاطع و با استفاده از آزمون Chi-Square و یا آزمون Fisher's Exact بر حسب شرایط صورت گرفته است. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند. در صورت معنی دار بودن آزمون تحلیل واریانس از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

یافته‌ها

۱۲۷ کودک کاندیدای عمل جراحی لوزه در سه گروه مورد بررسی قرار گرفتند: گیرندگان میدازولام خوراکی بعنوان پیش درمانی: ۴۲ مورد (گروه M)، گیرندگان کلونیدین خوراکی بعنوان پیش درمانی: ۴۳ مورد (گروه C) و گیرندگان دارونما: ۴۲ مورد (گروه P). متوسط سن این بیماران در سه گروه M، C و P به ترتیب $6/69 \pm 2/21$ ، $6/69 \pm 2/21$ و $7/50 \pm 2/16$ سال بود ($p = 0/218$). از نظر جنسیت در گروه M ۲۳ مورد (۵۴/۸٪) مذکر و ۱۹ مورد (۴۵/۲٪) مونث، در گروه C ۳۳ مورد (۷۶/۷٪) مذکر و ۱۰ مورد (۲۳/۳٪) مونث و در گروه P ۲۴ مورد (۵۷/۱٪) مذکر و ۱۸ مورد (۴۲/۹٪) مونث بودند ($p = 0/070$). متوسط وزن در سه گروه M، C و P بترتیب $21/94 \pm 6/09$ ، $21/56 \pm 7/73$ و $24/62 \pm 9/28$ کیلوگرم بود ($p = 0/261$). علایم حیاتی پیش از القای بیهوشی در جدول شماره ۱ خلاصه و مقایسه شده اند. بر این اساس ضربان قلب قبل از تجویز دارو و ۴۵ دقیقه بعد، هنگام

جدول شماره ۱: علایم حیاتی بیماران پیش از القای بیهوشی

P	شاهد	کلونیدین (N=42)		میدازولام (N=42)		گروه	متغیر
		میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار		
0/013	107/6 ± 15/2	97/8 ± 13/3	102/8 ± 11/6	یک	ضربان قلب (ضربه در دقیقه)		
<0/001	106/6 ± 15/2	94/0 ± 14/2	100/0 ± 11/9	دو			
0/023	105/3 ± 20/2	99/6 ± 16/8	105/7 ± 15/4	سه			
0/004	106/3 ± 14/7	97/0 ± 12/9	103/0 ± 10/9	متوسط			
<0/001	113/0 ± 12/9	96/6 ± 9/6	94/9 ± 11/4	یک	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)		
<0/001	115/0 ± 12/1	99/6 ± 9/9	98/8 ± 10/7	دو			
0/162	112/9 ± 15/9	108/0 ± 12/2	108/0 ± 12/0	سه			
<0/001	113/4 ± 13/2	101/3 ± 9/1	100/6 ± 9/2	متوسط			
<0/001	66/2 ± 9/8	54/2 ± 10/5	54/4 ± 11/2	یک	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)		
<0/001	66/8 ± 9/6	57/2 ± 7/6	55/0 ± 9/8	دو			
0/021	66/9 ± 10/3	61/0 ± 10/5	61/0 ± 9/3	سه			
<0/001	66/7 ± 9/0	57/6 ± 7/4	57/1 ± 8/5	متوسط			
0/037	97/9 ± 1/1	96/3 ± 1/2	95/7 ± 6/6	یک	(%) درصد اشباع اکسیژن		
0/014	98/9 ± 1/2	97/1 ± 1/6	96/0 ± 5/9	دو			
0/199	99/0 ± 1/2	99/0 ± 1/0	98/0 ± 5/3	سه			
0/050	98/6 ± 1/1	90 ± 9/6	96/7 ± 5/9	متوسط			

۱: قبل از تجویز دارو، ۲: قبل از جداشدن از والدین (لحظه ورود به اتاق عمل)، ۳: قبل از القاء بیهوشی

جدول شماره ۲: مدت عمل و حضور در ریکاوری و زمان پاسخ به تحریکات در بیماران

P	شاهد میانگین و انحراف معیار	کلونیدین (N=42)		میدازولام (N=42)		متغیر
		میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	
۰/۰۷۲	۳۹/۰±۱۴/۰	۳۰/۹±۱۳/۴	۴۱/۰±۱۲/۸	مدت عمل (دقیقه)		
۰/۰۰۳	۹/۱±۵/۰	۱۳/۸±۷/۲	۱۳/۶±۷/۰	مدت حضور در ریکاوری (دقیقه)		
۰/۰۰۱	۸/۳±۴/۷	۱۳/۵±۷/۴	۱۲/۸±۷/۰	زمان گشودن چشم ها (دقیقه)		
۰/۰۳۷	۷/۳±۴/۱	۱۰/۶±۶/۹	۱۰/۲±۷/۴	زمان پاسخ به تحریکات صوتی (دقیقه)		

جدول شماره ۳: علائم حیاتی بیماران بررسی شده طی عمل جراحی

P	شاهد میانگین و انحراف معیار	کلونیدین (N=42)		میدازولام (N=42)		گروه ساعت	متغیر
		میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار		
<۰/۰۰۱	۱۰۶/۴±۱۴/۹	۹۵/۹±۱۴/۱	۱۰۷/۶±۱۳/۳	دقیقه ۵	ضربان قلب (ضربه در دقیقه)		
۰/۰۰۲	۱۰۶/۳±۱۷/۳	۹۹/۲±۱۸/۵	۱۱۴/۰±۲۰/۶	دقیقه ۱۰			
۰/۰۴۹	۱۰۶/۲±۱۵/۱	۱۰۴/۵±۲۳/۹	۱۱۵/۳±۱۷/۶	دقیقه ۱۵			
۰/۹۱۷	۱۱۰/۰±۱۸/۳	۱۱۳/۷±۱۴/۲	۱۱۱/۱±۱۸/۵	دقیقه ۲۰			
۰/۶۴۰	۱۲۰/۸±۲۰/۵	۱۱۷/۰±۱۷/۰	۱۰۷/۳±۲۵/۲	دقیقه ۲۵			
<۰/۰۰۱	۱۰۷/۴±۱۴/۲	۹۹/۲±۱۵/۵	۱۱۲/۴±۱۵/۷	متوسط			
۰/۰۱۸	۱۱۴/۵±۱۷/۶	۱۰۶/۸±۱۳/۴	۱۰۶/۱±۱۳/۴	دقیقه ۵	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)		
۰/۰۹۹	۱۱۵/۰±۱۷/۰	۱۰۸/۱±۱۴/۴	۱۱۰/۶±۱۲/۹	دقیقه ۱۰			
۰/۰۷۰	۱۱۳/۵±۲۰/۷	۱۰۲/۴±۱۲/۲	۱۱۳/۱±۱۹/۶	دقیقه ۱۵			
۰/۸۸۴	۱۸۵±۲۰/۲	۱۱۱/۰±۷/۶	۱۱۰/۹±۱۰/۰	دقیقه ۲۰			
۰/۴۸۴	۱۱۵/۰±۷/۲	۱۱۷/۵±۳/۵	۱۰۹/۰±۱۱/۹	دقیقه ۲۵			
۰/۰۳۷	۱۱۴/۴±۱۶/۵	۱۰۶/۹±۱۲/۳	۱۱۰/۵±۱۰/۱	متوسط			
۰/۰۱۸	۶۹/۴±۱۶/۱	۶۲/۲±۱۴/۱	۶۰/۵±۱۴/۵	دقیقه ۵	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)		
۰/۰۴۷	۷۰/۹±۱۵/۰	۶۴/۵±۱۲/۰	۶۴/۶±۱۳/۱	دقیقه ۱۰			
۰/۰۲۷	۶۷/۱±۱۵/۱	۵۶/۸±۱۴/۲	۶۲/۲±۱۱/۸	دقیقه ۱۵			
۰/۰۷۲	۷۰/۸±۱۷/۸	۶۴/۳±۱۱/۱	۵۹/۲±۹/۶	دقیقه ۲۰			
۰/۶۷۰	۶۵/۵±۹/۹	۵۸/۰±۸/۵	۶۰/۸±۱۱/۱	دقیقه ۲۵			
۰/۰۱۸	۶۸/۱±۱۳/۲	۶۲/۶±۱۱/۴	۶۲/۹±۸/۷	متوسط			
۰/۱۶۶	۹۹/۶±۱۱/۱	۹۹/۹±۰/۳	۹۹/۸±۰/۶	دقیقه ۵	درصد اشباع اکسیژن (%)		
۰/۵۴۹	۹۹/۸±۰/۶	۹۹/۹±۰/۵	۹۹/۷±۰/۸	دقیقه ۱۰			
۰/۴۵۳	۹۹/۸±۰/۸	۱۰۰/۰±۰/۲	۹۹/۸±۰/۶	دقیقه ۱۵			
۰/۳۳۶	۹۹/۸±۰/۶	۱۰۰/۰±۰	۹۹/۹±۰/۲	دقیقه ۲۰			
۰/۰۹۲	۱۰۰/۰±۰	۹۹/۰±۱/۴	۱۰۰/۰±۰	دقیقه ۲۵			
۰/۱۰۹	۹۹/۶±۱/۰	۹۹/۹±۰/۴	۹۹/۸±۰/۵	متوسط			

از نظر مدت عمل جراحی در سه گروه تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت. علائم حیاتی حین عمل جراحی و هر ۵ دقیقه در سه گروه در جدول شماره ۳ خلاصه و مقایسه شده اند. بر این اساس HR در دقیقه ۵ در گروه C در دقیقه ۱۰ و ۱۵ در گروه M. از دو گروه دیگر بطور معنی داری بیشتر و HR حین عمل در گروه C از دو گروه دیگر کمتر و در دو گروه دیگر تفاوت معنی دار آماری نداشت. SBP در دقیقه ۵ و حین عمل و DBP در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ و حین عمل در گروه P از دیگر گروهها بطور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی دار آماری بین سه گروه وجود نداشت. علائم حیاتی پس از القای بیهوشی و در دوره ریکاوری در جدول شماره ۴ خلاصه و مقایسه شده اند. بر این اساس متوسط HR در دوره ریکاوری در گروه P بیشتر، SBP دقایق ۱۰ و ۱۵ در گروه M بیشتر از گروه C، DBP دقیقه ۵ در گروه C از دو گروه دیگر کمتر، SPO2 دقیقه صفر در گروه P از دو گروه دیگر بطور معنی داری کمتر و بین سایر گروهها تفاوتی وجود نداشت. فراوانی و متوسط نمره (شدت) آرتیاسیون (p=۰/۰۰۳) و نیز درصد فراوانی موارد دچار آرتیاسیون

(p=۰/۰۱۲) در زمان ورود به ریکاوری در گروه P بطور معنی داری از دو گروه دیگر بود. متوسط نمره آرتیاسیون (p<۰/۰۰۱) و درصد فراوانی موارد دچار آرتیاسیون در گروه P (p=۰/۰۱۸) در دقیقه ۵ از همه بیشتر و در گروه C از همه کمتر بود. متوسط نمره آرتیاسیون در دقیقه ۱۰ در گروه C بطور معنی داری از دو گروه دیگر کمتر و بین دو گروه M و P تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت (p=۰/۰۲۰). درصد فراوانی موارد دچار آرتیاسیون در گروه M از همه بیشتر و در گروه P از همه کمتر بود (p=۰/۰۱۱).

متوسط نمره آرتیاسیون در دقیقه ۲۰ در گروه P بطور معنی داری از دو گروه دیگر بیشتر و بین دو گروه M و C تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت (p=۰/۰۰۳).

از نظر مدت عمل جراحی در سه گروه تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت. علائم حیاتی حین عمل جراحی و هر ۵ دقیقه در سه گروه در جدول شماره ۳ خلاصه و مقایسه شده اند.

بر این اساس HR در دقیقه ۵ در گروه C در دقیقه ۱۰ و ۱۵ در گروه M. از دو گروه دیگر بطور معنی داری بیشتر و HR حین عمل در گروه C از دو گروه دیگر کمتر و در دو گروه دیگر تفاوت معنی دار آماری نداشت. SBP در دقیقه ۵ و حین عمل و DBP در دقایق ۵، ۱۰ و ۱۵ و حین عمل در گروه P از دیگر گروهها بطور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی دار آماری بین سه گروه وجود نداشت. علائم حیاتی پس از القای بیهوشی و در دوره ریکاوری در جدول شماره ۴ خلاصه و مقایسه شده اند. بر این اساس متوسط HR در دوره ریکاوری در گروه P بیشتر، SBP دقایق ۱۰ و ۱۵ در گروه M بیشتر از گروه C، DBP دقیقه ۵ در گروه C از دو گروه دیگر کمتر، SPO2 دقیقه صفر در گروه P از دو گروه دیگر بطور معنی داری کمتر و بین سایر گروهها تفاوتی وجود نداشت. فراوانی و متوسط نمره (شدت) آرتیاسیون (p=۰/۰۰۳) و نیز درصد فراوانی موارد دچار آرتیاسیون

جدول شماره ۴: علایم حیاتی بیماران بررسی شده پس از القای بیهوشی و در دوره ریکاوری

P	کلونیدین (N=42)		میدازولام (N=42)		گروه	متغیر
	شاهد	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار		
۰/۳۸۴	۱۰۶/۰±۱۴/۱	۱۰۵/۵±۲۲/۴	۱۱۱/۳±۲۵/۶	۰	دقیقه	ضربان قلب (ضربه در دقیقه)
۰/۱۱۹	۱۰۶/۰±۱۳/۵	۱۰۰/۴±۱۷/۴	۱۰۷/۱±۱۶/۸	۵	دقیقه	
۰/۱۱۹	۱۰۴/۳±۱۲/۶	۹۳/۵±۱۸/۲	۹۹/۹±۲۷/۹	۱۰	دقیقه	
۰/۰۵۹	۱۰۴/۶±۱۵/۱	۹۲/۹±۱۸/۴	۷۶/۴±۴۹/۱	۱۵	دقیقه	
۰/۴۶۱	۱۰۴/۰±۲۲/۶	۹۲/۰±۲۰/۵	۱۰۱/۳±۱۷/۶	۲۰	دقیقه	
۰/۹۳۷	۹۰/۰±۰	۹۳/۰±۲۲/۵	۹۸/۲±۲۹/۰	۲۵	دقیقه	
۰/۹۵۷	-	۹۳/۳±۳۰/۶	۹۲/۲±۲۵/۷	۳۰	دقیقه	
--	--	۰۱۲۰/۰±	۰۱۳۵/۰±	۳۵	دقیقه	
۰/۰۴۰	۱۰۵/۵±۱۳/۱	۹۸/۶±۱۷/۷	۹۵/۰±۲۴/۱	متوسط		
۰/۰۹۹	۱۰۳/۲±۱۳/۰	۱۰۴/۴±۱۱/۵	۱۰۸/۸±۱۲/۵	۰	دقیقه	
۰/۱۰۵	۱۰۲/۳±۱۳/۵	۹۸/۸±۱۰/۳	۱۰۴/۳±۱۱/۹	۵	دقیقه	
۰/۰۲۳	۱۰۰/۴±۱۳/۹	۹۸/۰±۹/۳	۱۰۵/۱±۱۰/۳	۱۰	دقیقه	
۰/۰۲۸	۱۰۲/۵±۱۱/۸	۹۷/۸±۱۰/۱	۱۰۵/۶±۹/۹	۱۵	دقیقه	
۰/۱۸۵	۹۷/۵±۱۰/۶	۹۳/۸±۱۱/۱	۱۰۲/۱±۹/۷	۲۰	دقیقه	
۰/۹۷۴	۱۰۰/۰±۰	۹۸/۸±۸/۵	۹۸/۰±۸/۴	۲۵	دقیقه	
۰/۰۶۲	--	۹۶/۷±۲/۹	۰۱۰۰/۰±	۳۰	دقیقه	
-	--	۰۱۰۰/۰±	۰۱۰۰/۰±	۳۵	دقیقه	
۰/۰۹۲	۱۰۲/۱±۱۲/۱	۱۰۰/۹±۹/۶	۱۰۵/۹±۱۰/۹	متوسط		
۰/۰۶۰	۵۸/۴±۱۲/۹	۵۶/۷±۱۱/۰	۶۲/۶±۱۱/۲	۰	دقیقه	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۴	۶۰/۹±۱۲/۴	۵۳/۶±۱۰/۸	۶۰/۸±۱۰/۴	۵	دقیقه	
۰/۰۸۵	۵۸/۹±۱۴/۲	۵۵/۱±۱۰/۵	۶۰/۸±۸/۹	۱۰	دقیقه	
۰/۶۳۰	۵۸/۵±۱۰/۲	۵۷/۶±۱۰/۲	۶۰/۲±۹/۳	۱۵	دقیقه	
۰/۶۰۰	۶۰/۰±۷/۱	۵۴/۶±۱۲/۱	۵۹/۱±۱۰/۹	۲۰	دقیقه	
۰/۶۱۸	۶۰/۰±۰	۵۷/۵±۱۲/۶	۶۴/۰±۶/۵	۲۵	دقیقه	
۰/۶۴۳	----	۵۸/۳±۱۲/۶	۶۱/۰±۲/۲	۳۰	دقیقه	
-	-	۰۷۰/۰±	۰۶۰/۰±	۳۵	دقیقه	
۰/۰۶۷	۵۹/۳±۱۲/۷	۵۶/۰±۹/۲	۶۱/۲±۸/۸	متوسط		
<۰/۰۰۱	۹۸/۴±۲/۴	۹۹/۷±۰/۶	۹۹/۵±۰/۹	۰	دقیقه	
۰/۳۳۰	۹۸/۶±۱/۴	۹۸/۰±۲/۳	۹۸/۳±۱/۳	۵	دقیقه	
۰/۳۸۷	۹۸/۶±۱/۱	۹۸/۱±۱/۹	۹۸/۵±۱/۳	۱۰	دقیقه	
۰/۷۶۹	۹۸/۳±۱/۵	۹۸/۳±۱/۸	۹۸/۶±۱/۱	۱۵	دقیقه	
۰/۹۴۵	۹۸/۰±۰	۹۸/۴±۱/۲	۹۸/۴±۲/۱	۲۰	دقیقه	
۰/۶۳۹	۱۰۰/۰±۰	۹۸/۸±۱/۳	۹۷/۸±۲/۸	۲۵	دقیقه	
۰/۵۸۶	-	۹۸/۷±۱/۵	۹۷/۸±۲/۳	۳۰	دقیقه	
-	-	۱۰۰/۰±۰	۹۹/۰±۰	۳۵	دقیقه	
/۸۲۷	۹۸/۶±۱/۳	۹۸/۷±۱/۳	۹۸/۸±۰/۹	متوسط		

متوسط نمره آرتیاسیون در دقیقه ۲۵ ($p=0/913$) و درصد فراوانی موارد دچار آرتیاسیون ($p=0/426$) تفاوت معنی داری آماری بین سه گروه وجود نداشت. متوسط تمام دقایق بترتیب $0/51 \pm 0/31$ ، $0/35 \pm 0/31$ و $0/86 \pm 0/77$ بود. متوسط نمره کل آرتیاسیون در گروه P بطور معنی داری از دو گروه دیگر بیشتر بود و بین دو گروه M و C تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت ($p < 0/001$). متوسط کل طول مدت آرتیاسیون در اتاق ریکاوری در سه گروه M، C و P بترتیب $10/83 \pm 8/83$ دقیقه، $9/19 \pm 8/45$ دقیقه و $8/21 \pm 6/03$ دقیقه بود. از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین سه گروه وجود نداشت ($p=0/308$). در بررسی علایم حیاتی درون هر گروه در گروه M تمامی متغیرهای مربوط به علایم حیاتی شامل HR، SBP، DBP و SPO2 حین (p بترتیب $0/001$ ، $0/001$ ، $0/004$ ، $0/002$) و پس از جراحی (p بترتیب $0/001$ ، $0/024$ ، $0/004$ ، $0/025$) نسبت به مقادیر پایه بطور معنی داری افزایش یافته بودند. در گروه C متوسط SBP ($p=0/011$)، DBP ($p=0/022$) و SPO2 ($p < 0/001$) حین عمل و SO2 پس از عمل ($p < 0/001$) نسبت به مقادیر پایه بطور معنی داری افزایش یافته بود. تفاوت در مقادیر HR حین عمل ($p=0/454$) و HR ($p=0/555$)، SBP ($p=0/807$) و DBP ($p=0/368$) پس از عمل نسبت به مقادیر پایه از نظر آماری معنی دار نبود. در گروه P متوسط SPO2 حین عمل ($p < 0/001$) نسبت به مقادیر پایه بطور معنی داری افزایش یافته بود. متوسط SBP ($p < 0/001$) و DBP ($p=0/003$) پس از عمل نسبت به مقادیر پایه بطور معنی داری افزایش یافته بود. از نظر HR حین ($p=0/677$) و پس از عمل ($p=0/708$)، SBP حین عمل ($p=0/697$)، DBP حین عمل ($p=0/281$) و SPO2 پس از عمل ($p=0/849$) نسبت به مقادیر پایه تفاوت معنی - داری مشاهده نگردید.

بحث

نتیجه نهایی این مطالعه، کاهش شدت آرتیاسیون در گروه گیرنده کلونیدین و میدازولام خوراکی نسبت به گروه شاهد (با برتری کلونیدین)، کاهش بروز آرتیاسیون پس از بیهوشی در گیرندگان کلونیدین و میدازولام خوراکی نسبت به گروه شاهد (با برتری میدازولام)، افزایش مدت برگشت هوشیاری و تکمیل ریکاوری در دو گروه گیرنده کلونیدین و میدازولام خوراکی نسبت به گروه شاهد (بدون برتری بین دو گروه اول) و عدم وجود تفاوت از نظر وضعیت علایم حیاتی بین سه گروه بود. نتایج مطالعات مختلف در این زمینه متغیر می باشد. Kulka و همکاران در یک مطالعه کلونیدین داخل وریدی ($2 \mu\text{kg}^{-1}$) و دارونما را در ۴۰ کودک مذکر ۷-۲ ساله پیش از ختنه از نظر میزان بروز آرتیاسیون پس از بیهوشی مقایسه کردند. درصد فراوانی آرتیاسیون پس از بیهوشی و نیز شدت آرتیاسیون در گروه دارونما طی دو ساعت اول پس از ریکاوری بطور معنی داری بیشتر بود. در این مطالعه افت فشارخون و ضربان نبض در دوره ریکاوری در گروه کلونیدین بطور معنی داری وجود داشت؛ هرچند برادیکاردی یا هیپوتانسیون بالینی گزارش نگردید (۹). Mikawa و همکاران نیز

در مطالعه خود نشان دادند که پیش درمانی کودکان با کلونیدین خوراکی ($4 \mu\text{kg}^{-1}$) در کاهش آرتیاسیون پس از عمل مفید است (۱۰). در یک بررسی توسط Constant و همکاران ۲۰ کودک تحت پیش درمانی با میدازولام رکتال ($0/4 \text{ mgkg}^{-1}$) و ۲۰ کودک دیگر تحت پیش درمانی با کلونیدین خوراکی ($4 \mu\text{kg}^{-1}$) قرار گرفتند. درصد فراوانی بروز آرتیاسیون پس از بیهوشی در گروه گیرنده کلونیدین بطور معنی داری کمتر از مواردی بود که در گروه گیرنده میدازولام رکتال مشاهده گردید (۱۱). Tazeroualti و همکاران در یک مطالعه بر روی ۶۸ کودک کاندیدای ختنه، تاثیر میدازولام خوراکی ($0/5 \text{ mkg}^{-1}$) و کلونیدین خوراکی ($4 \mu\text{kg}^{-1}$) را مقایسه نمودند. طی یک ساعت پس از عمل، کلونیدین با دوز $4 \mu\text{kg}^{-1}$ باعث کاهش موارد آرتیاسیون پس از بیهوشی در مقایسه با دیگر گروهها گردید. علایم حیاتی پس از عمل در سه گروه تفاوت معنی دار آماری نداشت (۱۲). Fazl و همکاران تاثیر کلونیدین و میدازولام خوراکی را در کودکان ۱۲-۴ ساله کاندید آدنوتانسیلکتومی مورد بررسی و مقایسه قرار دادند. طی فاز اولیه ریکاوری، متوسط امتیاز درد و شدت آرتیاسیون (بر اساس مقیاس ۰-۴ درجه، مشابه با مقیاس بکار گرفته شده در مطالعه ما) در گروه کلونیدین بطور معنی داری کمتر بود (۱۳). Bergendahl و همکاران در یک مطالعه، ۱۰۰ کودک ۱ تا ۱۱ ساله کاندید آدنوتانسیلکتومی را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه در یک گروه میدازولام رکتال ($0/3 \text{ mg/kg}$) و در گروه دیگر از کلونیدین رکتال ($5 \mu\text{kg}^{-1}$) استفاده شد. درد پس از بیهوشی در گروه کلونیدین بطور معنی داری کمتر بود (۱۴). Almenrader و همکاران در مطالعه خود بر روی ۶۴ کودک، تاثیر میدازولام خوراکی ($0/5 \text{ mgkg}^{-1}$) و کلونیدین خوراکی ($4 \mu\text{kg}^{-1}$) را مورد مقایسه قرار دادند. در این مطالعه تاثیر کلونیدین بر شدت آرتیاسیون بهتر از میدازولام بود. همچنین میدازولام خوراکی باعث افزایش بروز آرتیاسیون پس از بیهوشی در مقایسه با گروه کلونیدین گردید. میزان رضایتمندی والدین کودکان گروه کلونیدین نیز بطور معنی داری بیشتر از والدین گروه میدازولام بود (۱۵). در مطالعات مشابه دیگر نیز بر تاثیر مطلوب کلونیدین بر آرتیاسیون و درد پس از ریکاوری تاکید شده است (۱۹-۱۶). همان گونه که ملاحظه می گردد، نتایج مطالعه ما در این زمینه توسط بسیاری از مطالعات دیگر مورد تایید قرار گرفته است. علل مختلفی در تفاوت نتایج بررسی گوناگون تاثیر گذارند که از جمله آنها می توان به تفاوت در دوز، روش و زمان تجویز میدازولام و کلونیدین اشاره نمود. همچنین نوع بیهوشی و داروهای بکار رفته در این زمینه نیز می توانند در نتیجه نهایی بررسی تاثیر گذار باشند. یکی از مهمترین علل تفاوت نتایج، نبود اتفاق نظر در مورد نحوه تعریف و اندازه گیری آرتیاسیون پس از بیهوشی در بررسی های گوناگون می باشد (۲۰). Breschan و همکاران در یک مطالعه بر روی ۱۱۵ کودک نشان دادند که میدازولام رکتال با دوز ۱ و $0/5$ میلی گرم بازای هر کیلوگرم از وزن بدن نمی تواند تاثیری بر بروز آرتیاسیون پس از بیهوشی داشته باشد، ولی با دوز بالاتر می تواند شدت آرتیاسیون را کاهش دهد (۲۱). Viitanen و همکاران نیز در یک مطالعه دیگر

القاء کننده آژیتاسیون نیز معرفی گردیده است (۲۵-۲۳ و ۲۰). با توجه به تمامی مطالب ذکر شده و نیز نتایج این مطالعه، استفاده از کلونیدین خوراکی بر میدازولام (که بطور روتین در بخش های ما مورد استفاده قرار می گیرد)، در کاهش شدت آژیتاسیون (و نه میزان بروز آن) برتری دارد. استفاده از این دارو را نیز در شرایطی بایستی مدنظر داشت که منافع آن بر معایب دیگر (امکان افزایش بروز آژیتاسیون پس از بیهوشی و طولانی شدن زمان ریکاوری) ارجحیت داده شود.

بر روی کودکان ۳-۱ ساله کاندید آدنوئیدکتومی نشان دادند که میدازولام بر میزان بروز آژیتاسیون تأثیری ندارد و در عین حال ریکاوری را به تأخیر می اندازد (۲۲).

نتیجه گیری

در این مطالعه نیز نتیجه مشابهی هم در مورد میدازولام خوراکی و با تأثیر بیشتر در مورد کلونیدین خوراکی حاصل گردید. در مطالعات دیگر نیز بر کارا نبودن یا کارایی کم میدازولام در زمینه پیشگیری از آژیتاسیون پس از بیهوشی تأکید شده، این دارو بعنوان

References

1. Aouad MT, Nasr VG. Emergence agitation in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; **18**(6): 614-619.
2. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; **96**(6): 1625-1630.
3. Bissonnette B, Dalens BJ. *Pediatric anesthesia, principles and practice*. 1st ed. USA, McGraw Hill, 2001; PP: 256.
4. Etsuro K. *Anesthesia for infants and children*. 7th ed. USA, Elsevier, 2006; PP: 385.
5. Khalili GR, Sajedi P, Danesh H. Midazolam versus ketamine in the management of emergence agitation in children undergoing lower abdominal and limb surgeries. *Tehran University Medical Journal* 2012; **69**(11): 730-736.
6. Terri V, Shobha M, Alan R. A prospective cohort study of Emergence Agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; **96**(6): 1625-1630.
7. Weldon BC, Bell M, Craddock Y. The effect of caudal analgesia on emergence agitation in children after sevoflurane versus halothane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; **98**(2): 321-326.
8. Shobha M, Terri V, Radhamanhalam J, Constance B, Alan R. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Pediatric Anesthesia* 2006; **16**(5): 554-559.
9. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg* 2001; **93**(2): 335-338.
10. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; **79**(5): 926-931.
11. Constant I, Lepout Y, Richard P, Moutard ML, Murat I. Agitation and changes of Bispectral Index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth* 2004; **92**(4): 504-511.
12. Tazeroualti N, De Groote F, De Hert S, De Villé A, Dierick A, Van der Linden P. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. a prospective, randomized, controlled trial. *Br J Anaesth* 2007; **98**(5): 667-671.
13. Fazi L, Jantzen EC, Rose JB. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as pr ED nesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001; **92**: 56-61.
14. Bergendahl HT, Lönnqvist PA, Eksborg S, Ruthström E, Nordenberg L, Zetterqvist H, et al. Clonidine vs. midazolam as premedication in children undergoing adeno-tonsillectomy: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**(10): 1292-1300.
15. Almenrader N, Passariello M, Cocchetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth* 2007; **17**(12): 1143-1149.
16. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R. Comparison of caudal clonidine and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2002; **88**(6): 790-796.
17. Tesoro S, Mezzetti D, Marchesini L. Clonidine treatment for agitation in children after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; **101**(6): 1619-1622.
18. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatric Anaesth* 2006; **16**(5): 554-559.
19. Lankinen U, Avela R, Tarkkila P. The prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* 2006; **102**: 1383-1386.
20. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; **96**(6): 1625-1630.
21. Breschan C, Platzer M, Jost R, Stettner H, Likar R. Midazolam does not reduce emergence delirium after sevoflurane anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2007; **17**(4): 347-352.
22. Viitanen H, Annala P, Viitanen M, Yli-Hankala A. Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anesthesia in children 1-3 yr. *Can J Anaesth* 1999; **46**(8): 766-771.
23. Constant I, Seeman R. Inhalational anesthetics in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; **3**(18): 277-281.
24. McGraw T, Kendrick A. Oral Midazolam premedication and postoperative behaviour in children. *Paediatric Anaesth* 1998; **8**(2): 117-121.
25. Lonnqvist PA, Habre W. Midazolam as premedication: is the emperor naked or just half-dressed? *Paediatric Anaesth* 2005; **15**(4): 263-265.