

# Çocuklarda topikal lidokain-prilokain kremle (EMLA) intravenöz kanülasyona oral midazolam premedikasyonunun etkisi \*

Elif BOMBACI, Osman EKİNCİ, Onur CANPOLAT, Serhan ÇOLAKOĞLU, Neşe AYDIN  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Midazolam premedikasyonu ve EMLA krem (Eutectic Mixture of Local Anesthetics; Astra USA, Westborough, MA) topikal anestezisi çocukların invaziv girişimlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada farklı yaş grubu çocuklarda oral midazolam premedikasyonunun EMLA kremle yapılan intravenöz kanülasyonlarda işleme bir kolaylık sağlayıp sağlamadığı araştırıldı.

**Yöntem:** Elektif şartlarda ameliyat edilecek 1-12 yaş arası ASA I-II fizik durumda 62 çocuk, kurum ve aile onayı ile çalışmaya alınarak dört gruba ayrıldı: A1 grubu (1-5 yaş, EMLA n=14), A2 grubu (1-5 yaş, EMLA+midazolam n=15), B1 grubu (6-12 yaş, EMLA n=17) ve B2 grubu (6-12 yaş, EMLA+midazolam n=16). Tüm çocukların el sırtına operasyondan bir saat önce EMLA krem sürülüp te-gaderm ile kapatıldı, yapılacak işlem çocuğa ve aileye anlatıldı. Ayrıca A2 ve B2 gruplarına operasyondan 30 dakika önce midazolam 0.5 mg/kg oral verildi. 22G kanül ile damar yolu açılırken elini vermeye tepki (EVT) ve enjeksiyonda el çekme (EEÇ); 0=yok, 1=az, 2=şiddetli olarak, enjeksiyon ağrısı ise yüz skalası ve ağrı gözlem skalası (1-5 arası puanlama) puanlandırıldı.

**Bulgular:** Korku ve endişenin değerlendirilmesinde kullanılan EVT puan ortalaması A1 grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer üç grup arasında fark tespit edilmedi. EMLA kremin etkinliğini değerlendiren EEÇ ve OPS puan ortalamasında ise gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). A1 grubunda elini vermeye tepki diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunurken enjeksiyonda el çekme değerlendirilmesinde gruplar arası fark yoktu.

**Sonuç:** Büyük yaş grubu çocuklarda preoperatif bilgilendirme ve EMLA krem uygulamasının intravenöz kanülasyon gibi küçük invaziv girişimlerde yeterli konforu sağladığı, ancak daha küçük yaş gruplarında midazolam ile yapılan sedasyon desteğinin daha uygun olacağı kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Midazolam, EMLA krem, premedikasyon, çocuk

\*XXXV. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (TARK 2001, Kemer, Antalya).

**Adres:** Dr. Elif Bombacı, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Cevizli, Kartal, İstanbul

**Yayına kabul tarihi:** 16.05.2002

## Summary

**The effect of midazolam premedication to intravenous cannulation with topical lidocaine-prilocaine cream (EMLA) in pediatric patients**

**Aim:** Midazolam premedication and EMLA cream (Eutectic Mixture of local anesthetics; Astra USA, Westborough, MA) topical anesthesia are frequently used in invasive procedures in pediatric patients. In this study, we aimed to investigate the effect of midazolam premedication to intravenous cannulation with EMLA cream.

**Method:** 1-12 years old 62 patients with ASA I-II and institutional approval and parents' consent were included in the study. They were divided into four groups in according to their age and the drugs used. Group A1: 1-5 years, EMLA (n=14) Group A2: 1-5 years, EMLA+midazolam (n=15) Group B1: 6-12 years, EMLA(n=17) and Group B2: 6-12 years, EMLA+midazolam (n=16). EMLA was applied to the dorsum of the hand, one hour before the operation. Midazolam 0.5 mg/kg was given orally diluted in clear fruit juice, 30 minutes before the procedure. The reaction to give hand during venepuncture with 22G cannula and drawing hand during injection were classified as 0=non, 1=mild and 2=severe. Injection pain was measured with face scale and observation pain scale scores ranging between one to five.

**Results:** While the score used to evaluate stress and anxiety was significantly higher ( $p<0.05$ ) in the A, group compared to others, there was no difference among the three other groups. The results of the hand withdrawal at injection scale and observation pain scale that are used to evaluate the efficacy of EMLA cream, were similar in all groups ( $p>0.05$ ). In group A1 the reaction to give hand was significantly high compared to other groups. There was no difference among hand with drawl at injection among all groups.

**Conclusion:** We conclude that in older children preoperative briefing and EMLA cream application provides satisfactory comfort in minor procedures such as intravenous cannulation while younger children should be given midazolam premedication in addition to EMLA cream application.

**Key words:** Midazolam, EMLA cream, premedication, pediatric

## Giriş

Çocuklarda erişkinden farklı fizyolojik ve psikolojik yapı nedeniyle özellikle invaziv girişimleri uygulamak güçtür. Girişim öncesi çocuğun ve ailesinin bilgilendirmesi, sedatifler ve lokal anesteziğin kullanımı daha hızlı ve rahat bir girişim sağlayacaktır (1). Bu amaçla midazolam premedikasyonu veya EMLA krem (eutectic mixture of local anesthetics: lidocaine and prilocaine) topikal anestezi çocukların invaziv girişimlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Midazolam, suda erir bir benzodiazepin olup oral, nazal, rektal yoldan olmak üzere çeşitli uygulama yollarına sahip olması nedeniyle çocuklarda premedikasyon uygulaması için neredeyse standart seçim olmuştur (5). Topikal anestezi ise çocuklarda arteriyel ve venöz damar yolu açmak, yüzeysel cilt lezyonlarının koterle yakılması gibi ağrılı girişimlerde ağrıyı azaltmak için sıklıkla kullanılmaktadır (7,18). Bu amaçla kullanılan EMLA kremin, bu tür girişimlerden 45-60 dakika önce uygulandığında hastaların % 65'inde yeterli anestezi sağladığı bildirilmiştir (5). Ancak ağrı korkusunun giderilememesi, çocuklarda erişkinden farklı olarak çoğunlukla şiddetli tepkiyle sonuçlanacak, bu da yapılan işlemi zorlaştıracaktır.

Bu çalışmada elektif şartlarda ameliyat edilecek farklı yaş gruplarındaki çocuklara ağrısız bir girişim ile damar yolu açmak için uygulanan EMLA krem topikal anesteziye oral midazolam uygulamasının, yapılan işleme bir konfor sağlayıp sağlamadığı araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya elektif şartlarda operasyona hazırlanan 1-12 yaş arası 62 çocuk kurum ve aile onayı alınarak dahil edildi. ASA III ve üzeri fizik durumda olan hastalar ve lokal anesteziye allerjik duyarlılık, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem hastalığı yada methemoglobinemi riski olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bütün hastaların velilerine yapılacak işlemler anlatılıp onayları alındı.

Çocuklar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı. Bu gruplar da uygulanacak yönteme göre rasgele (tek günler EMLA, çift günler midazolam+EMLA olacak şekilde) iki alt gruba ayrıldı. A1 grubu: 1-5 yaş, EMLA n=14, A2 grubu: 1-5 yaş, EMLA+midazo-

lam n=15, B1 grubu: 6-12 yaş, EMLA n=17 ve B2 grubu: 6-12 yaş, EMLA+midazolam n=16.

Operasyondan bir saat önce tüm çocukların el dorsal yüzüne EMLA krem 1ml sürülerek tegaderm ile kapatıldı. 6-12 yaş grubundaki çocuklara anne ve babalarının yanında yapılacak işlem anlatılmaya çalışıldı. A2 ve B2 grubundaki çocuklara ise buna ilaveten operasyondan 30 dakika önce midazolam 0.5 mg/kg dozda, en fazla 15ml'lik vişne suyu içinde hazırlanarak içirildi. Operasyon salonuna alınan çocukların damar yolu üzerindeki tegaderm örtü çıkarılarak alkol ile silindikten sonra 22G intravenöz kanül ile damaryolu açıldı. İşlem yapılırken; korku ve endişe değerlendirmesi için elini vermeye tepki ve ağrı değerlendirmesi için enjeksiyonda elini çekme; 0=yok, 1=hafif 2=şiddetli olarak puanlandırıldı. Ayrıca tüm çocuklarda enjeksiyon sırasında ağrı değerlendirmesi için 1-5 arası puanlama yapılan ağrı gözlem skalası (Observation Pain Scale=OPS) kullanıldı. 6-12 yaş arası çocuklardan yüz skalası ile ağrılarını ifade etmeleri istendi (2).

OPS değerlendirmesinde puanlama:

- 1= Gülüyor, çok neşeli
- 2= Mutlu, gülümsüyor
- 3= Sakin, uykulu
- 4= Ağrıyı ifade ediyor, ancak oyalanabiliyor (orta şiddette ağrı)
- 5= Ağlıyor, çığlık atıyor, avutulamıyor (şiddetli ağrı)

Yüz skalasında ise OPS puanlamasına uygun yüz ifadelerinin resimlendirildiği karton çocuklara gösterilerek kendilerine uygun olan resmi seçmeleri istendi.

Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Tukey Kramer multiple comparison test kullanıldı. p<0.05 istatistiksel farkı belirledi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması karşılaştırması aynı yaş gruplarında benzer bulundu (p>0.05) (Tablo 1). Korku ve endişenin değerlendirilmesi için yapılan "Elini vermeye tepki" puanlaması; midazolam veril-

**Tablo 1. Grupların demografik özellikleri (Ort±SS).**

	A1 Grubu	A2 Grubu	B1 Grubu	B2 Grubu
Yaş (yıl)	2.85±1.3	3.30±1.3	8.64±2.0	7.62±1.6
Sayı	14	15	17	16
Cins (K/E)	7/7	8/7	10/7	7/9

**Tablo 2. Grupların IV kanülasyona tepki değerlendirmesi (Ort±SS).**

	A1 Grubu	A2 Grubu	B1 Grubu	B2 Grubu
EVT	1.42±0.85*	0.50±0.65	0.42±0.85	0.21±0.42
EEÇ	0.35±0.49	0.66±0.72	0.29±0.46	0.25±0.44
Yüz skalası	-	-	2.06±1.24	1.63±0.78
OPS	2.00±1.03	2.07±1.16	1.54±0.8	1.31±0.70

\* $p<0.05$ , EVT: Elini vermeye tepki, EEÇ: Enjeksiyonda el çekme, OPS: Ağrı gözlem skalası (Observation Pain Scale).

meyen küçük yaş grubunda (A1 grubu), midazolam ile premedikasyon uygulanan diğer küçük yaş grubu ile bilgilendirme ve midazolam premedikasyonu yapılan büyük yaş gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Büyük yaş grubunun kendi içinde değerlendirmesinde ise midazolam uygulanan grup ile yalnız bilgilendirme yapılan diğer grup arasında elini vermeye tepki puanlaması istatistiksel fark göstermedi ( $p>0.05$ ). EMLA kremin etkinliğini gösteren “enjeksiyonda el çekme” ve “ağrı gözlem skalası” değerlendirmesinde ise gruplar arası fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ), (Tablo 2). Tüm gruplarda yeterli analjezi sağlandı.

## Tartışma

Hastane ortamı çocuklar için pek çok stres faktörünü içerir. Bunların en önemlisi ise enjeksiyonlardır. Kontrol edilmemiş ağrı ve korku, kooperasyon güçlüğünü de beraberinde getireceğinden yapılacak işlemi zorlaştırır. Ayrıca çocukta ciddi fizik, psişik travmaya ve kalıcı davranış bozukluklarına yol açabilir. Ağrının önlenmesi ve tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemleri içeren kombine bir yaklaşımdır. Ağrının tedavisi sedasyonla çok yakından bağlantılı olup hastanın psikolojik ve fizyolojik şartlarına uydurulmalıdır (17). İyi yapılmış bir sedasyon, analjezi ve anksiyolizis, invaziv girişim yapılacak çocukta fizyolojik ve ruhsal stresi en aza indirecektir. Çocuklarda invaziv girişimlerde ağrıyı, buna bağlı olarak korku ve ajitasyonu önlemek için pek çok teknik kullanılmaktadır. Hastanın

ve ailesinin cerrahi girişim, sedasyon ve analjezi planı hakkında bilgilendirilmesi ise yan etki ve komplikasyonların önlenmesi açısından ayrı bir önem taşır. Anlayabilecek yaşta çocuklara ve ailelerine hazırlayıcı bilgi vermek; korku ve stresi önemli ölçüde azaltmaktadır. Yapılan işlem sırasında müzik dinletmek, şarkı söylemek, okul ve hayvanlar hakkında sohbet ederek dikkat dağıtmak da ağırlı girişimlerde etkin bir yöntemdir (1). Erişkin olgularda tek başına preoperatif ziyaret ve hazırlamanın en az ilaçlı hazırlama kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Büyük çocukların da yarar gördüğü bilgilendirme ile yapılan hazırlıktan küçük çocuklar minimal yarar görmekteyler. Bu nedenle özellikle küçük yaş grubunda ilaçla sedasyon gerekmektedir (12,19).

Çocuklar için ideal premedikasyon; kolay verilebilir, hızlı etkili ve çocuğu psikolojik olarak daha az travmatize edecek bir yöntem olmalıdır (1). Çocuklarda anksiyolitik ve sedatif amaçlı kloral hidrat, pentobarbital gibi ilaçlar kullanılabilir. Ancak günümüzde bu amaçla kullanılan en popüler ilaç midazolamdır (3). Suda eriyen bir benzodiazepin olan midazolam, çeşitli uygulama yollarına sahip olması ve hızlı etki başlangıcı nedeniyle çocuklarda premedikasyon için neredeyse standart hale gelmektedir. Ayrıca pek çok pediyatrik anestezi uzmanı; midazolam ile premedikasyon yapılmış çocuklarda daha az psikolojik travma ve postoperatif davranış bozukluğu görüldüğü yönündedir (3,5). Henüz oral şekli olmamakla birlikte intavenöz preparatı berrak meyve suları içinde ya da sadece şekerli su ile tatlandırılıp kolayca oral yoldan verilebilmektedir (4,5). Yapılan çalışmalar 0.5 mg/kg altındaki dozlarda oral kullanımının gastrik volüm, pH ve mide boşalmasını etkilemediğini göstermiştir (15). Bu çalışmada doğal, rahat ve ağrısız olması nedeniyle oral yol tercih edildi. Yapılan çalışmalarda oral uygulama için midazolam 0.5 mg/kg dozunun etkin sedasyon sağladığı, daha düşük dozların yetersiz kaldığı, daha yüksek dozlarda ise disforik davranışlar gözlemlendiği bildirilmiştir (13).

Çocuklarda invaziv bir girişimin yol açacağı ağrı deneyimi daha sonraki girişimlere karşı korku ve tepkiye yol açacaktır. Bu nedenle ağrıyı önlemek pediyatrik hastalarda ayrı bir önem taşır. Bu amaçla kullanılacak yöntemler oldukça kısıtlıdır. Arter ka-

nülasyonu, lomber ponksiyon, santral ven kateterizasyonu gibi invaziv işlemlerde ağrıyı önlemek için kullanılabilir pek çok lokal anestezinin uygulanması da invaziv bir işlem gerektirmektedir. Bunlardan farklı olarak geliştirilmiş topikal kremler bu anlamda diğer yöntemlere güçlü bir alternatif olarak gün geçtikçe popüler hale gelmektedir (5). Pediatrik hastalarda intravenöz kanülasyon gibi invaziv girişimlerde topikal anestezikler kullanılmaktadır (1,8). Ülkemizde bu amaçla EMLA krem kullanımı ise yaygınlaşmaktadır. Ağrısız bir işlem olması bir avantaj olmakla birlikte etkisi için en az 45 dakika bekleme zorunluluğu, özellikle üç ayın altındaki çocuklarda methemoglobin redüktaz enzimi yetersizliği nedeniyle methemoglobinemiye yol açabilmesi ve 32 haftanın altındaki prematüre infantlarda kapiller endoteline direkt toksik etki ile purpura yolu açması, istenmeyen yan etkileridir (11).

Bu çalışmada operasyona hazırlanan çocuklara anne ve babalarının yanında EMLA krem uygulanırken, kooperasyon kurulabilen çocuklara yapılan işlem anlatıldı. Damar yolu açılırken kullanılan yüz skalası, OPS ve EEÇ puanlamasında hiçbir grup arasında fark olmadığı, EMLA krem ile yeterli analjezi sağlandığı gözlemlendi. Çocuklarda anksiyeteyi belirlemek için yapılan “elini vermeye tepki” değerlendirmesinde midazolam kullanılmamış küçük yaş grubu çocuklarda şiddetli el çekme ve direnme görülürken, premedikasyon uygulanan gruplar ve uygulanmayan büyük yaş grubunda elini vermeye tepki az görülmüş, çocuklar sakin ve uyumlu bulunmuştur. Erol ve ark. 4-7 yaş arası çocuklarda farklı dozda oral midazolam premedikasyonunu kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada 0.5 ve 0.75 mg/kg oral midazolam verilen gruplarda anneden ayrılmaya ve intravenöz kanülasyona tepki premedikasyon yapılmayanlara göre belirgin olarak daha az bulunmuştur. Sedasyon için 0.5 mg/kg dozun ideal olduğu, ancak 0.75 mg/kg dozun dahi damar yolu açmak için yeterli sedasyon sağlayamadığını bildirmişlerdir (4). Kahveci ve ark.’ın 2-7 yaş arası çocuklarda premedikasyonda intranasal midazolam, ketamin, alfentanil ve fentanil kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada kooperasyon kurulabilen çocuklara intravenöz kanülasyon anlatılarak uygulanmış, anneden ayrılma ve intravenöz kanülasyonun en rahat midazolam grubunda sağlandığı, bu değerlendirmede kontrol grubunda diğer gruplardan

belirgin fark olduğu bildirilmiştir (10). Her iki çalışmada da çocukların yaş grupları bu çalışmanın küçük yaş grubuna benzer olup sonuçlar birbirini desteklemektedir.

Özçelik ve ark. 2-12 yaş arası çocuklarda oral midazolam premedikasyonunu oral ketamin ile ve her iki ilacın kombinasyonu ile karşılaştırmışlardır. Midazolamın 0.5 mg/kg oral dozda kullanıldığı bu çalışmada bütün grupların aileden ayrılma ve indüksiyon kalitesi benzer bulunmuş, her üç solusyonun da çocuklarda oral premedikasyon amacıyla kullanılabilirliği bildirmiştir (14).

Şentürk ve ark. ise 1-10 yaş arasında çocuklarda oral premedikasyonda benzer dozda midazolam ile diazepam ve midazolam-ketamin kombinasyonunu karşılaştırmışlardır. Aileden ayrılma ve anestezi indüksiyonu kalitesi midazolam ve kombine grupta diazepam grubuna göre anlamlı derecede daha iyi bulunmuştur (16).

Funk ve ark. 2-10 yaş arası çocuklarda yine midazolam 0.5 mg/kg doz ile uygulanan oral premedikasyonu ketamin ve midazolam-ketamin kombinasyonu ile karşılaştırmışlar, ayrıca tüm hastalarda damar yolu açmadan 1-2 saat önce EMLA krem uygulamışlardır. Yaşa göre gruplandırma ve kontrol grubu kullanılmayan bu çalışmada aileden ayrılma ve operasyon salonuna girişte ruhsal durum değerlendirilmiş, aileden ayrılma ve operasyon salonuna giriş en rahat kombine grupta sağlanmıştır. Midazolam grubu ikinci sırada yer alırken ketamin grubu başarısız bulunmuştur. EMLA krem kullanılması nedeniyle tüm gruplarda damar yolu rahat ve ağrısız olarak açılmıştır (6). Bu çalışmada da EMLA kremin etkinliği “enjeksiyonda el çekme” ile değerlendirilmiş olup gruplar arası fark bulunmamıştır. Sonuçlar bu yönde Funk’ın çalışmasıyla uyumludur. Ancak Funk ve ark.’ın çalışmasında postoperatif bir haftalık takipler yapılmış ve ketamin kullanılan her iki grupta % 10 oranında bir hafta içinde birkaç gece huzursuz uyku ve uykuda kabus görme şikayetleri olmuştur. Şentürk ve Özçelik’in benzer çalışmalarında ise postoperatif döneme ait takip yapılmamıştır. Bu çalışmada oral midazolam premedikasyonu ve kooperasyon kurulabilen büyük yaş grubu çocuklarda yapılacak işlemi anlatma ile yeterince anksiyolizis ve sedasyon sağlanabildiği kanaatine varıldı.



Tek başına midazolam ile yapılacak premedikasyonun ketamin kullanımında görülebilecek yan etkiler gözönüne alındığında ketamine iyi bir alternatif olacaktır düşünüldü.

Higgins ve ark'ın intradermal cilt testi uygulanan 5-12 yaş arası çocuklarda EMLA kremi değerlendirdikleri çalışmada, EMLA kremin hem ağrıyı hem de ağrı korkusunu azaltmada güçlü bir yöntem olduğu bildirilmiştir (9). Young ve ark. ise flebotomi uygulanacak çocuklarda yapmış oldukları çift kör bir çalışmada EMLA kremi stres, korku, ağrı ve yan etkiler yönünden plasebo grubuyla karşılaştırmışlar, kalp hızı değişikliği gibi stresi değerlendirmede kullanılan ölçümlerin EMLA grubunda stabil kaldığını bildirmişlerdir (20). Bu iki çalışmada da çocukların büyük yaş grubunda olması, yapılacak işlemi anlatabilme ve çocuklarda güven oluşturabilme imkanı da sağlayacağından EMLA kremin sedasyon desteği olmadan da korkuyu azaltıcı etkisi olmuştur. Anlayabilecek yaşta çocuklara hazırlayıcı bilgi vermek korku ve stresi büyük ölçüde azaltmaktadır (1). Bu çalışmada da büyük yaş grubu çocuklarda yapılacak olan işlem hakkında önceden bilgi verme, enjeksiyona karşı korkuyu azaltmış, dolayısıyla midazolam uygulanan grup ile uygulanmayan grup arasında elini vermeye tepki değerlendirmesinde gruplar arası fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; yaşı ne olursa olsun, çocuklarda yapılacak invaziv girişimlerin yaratacağı travmayı en aza indirmek için eldeki imkanlar mutlaka kullanılmalıdır. Ağrıyı gidermek için EMLA krem ile topikal anestezi uygulaması ve ağrı duyma korkusunun telkin ile azaltılması büyük yaş grubu çocuklarda yeterli olurken, EMLA krem ve oral midazolam kombinasyonu özellikle anlatılanı anlayamayacak küçük yaş grubu çocuklarda daha etkin olmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Algren JT, Algren CL: Sedation and analgesia for minor pediatric procedures. *Pediatric Emergency Care* No.6 vol.1, p:435, 1996
2. Bell C: *The Pediatric Anesthesia Handbook*. 2nd ed. Missouri, Mosby, 1997, p:454-455
3. Cray SH, Dixon JL, Heard CMB: Oral premedication for paediatric day case patients. *Paediatr Anaesth* 6:265,

1996

4. Erol U, Doğu D: Pediatrik hastalarda midazolam premedikasyonunun induksiyon hemodinamisine etkisi. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 25:322, 1997
5. Everett TL: Newer drugs in pediatric anesthesia. *Semin Pediatr Surg* 8:6, 1999
6. Funk W, Jacob W, Riedl T: Oral preanesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesth* 84:335, 2000
7. Gupta AK, Koren G, Shear NH: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of eutectic lidocaine/prilocaine cream % 5 (EMLA) for analgesia prior to cryotherapy of warts in children and adults. *Pediatric Dermatology* 15:129, 1998
8. Hallen B, Uppfeldt A: Does lidocaine-prilocaine cream permit pain free insertion of iv catheters in children? *Anesthesiology* 29:453, 1982
9. Higgins S, Ryu G, Kelly K: Emla cream to reduce the pain of intradermal skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 78:122(abs) 1997
10. Kahveci KT, Göğüş N, Demir T, ve ark: Çocuklarda premedikasyonda intranasal midazolam, ketamin, alfentanil fentanil etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 25:299, 1997
11. Larsson BA, Tannfeldt G, Lagercrantz H, et al: Alleviation of the pain of venepuncture in neonates. *Acta Paediatr* 87:774, 1998
12. Mc Cluskey A, Meakin GH: Oral administration of midazolam as a premedicant for paediatric day-case anesthesia. *Anesthesia* 49:782, 1994
13. McMillan CO, Spahr IA, Hartley E, et al: Premedication of children with oral midazolam. *Can J Anesthesiol* 39:545, 1992
14. Özçelik MS, Kurt E, Güzeldemir ME: Çocuk premedikasyonunda oral midazolam, ketamin ve atropinin farklı kombinasyonlarının karşılaştırılması. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 27:15, 1999
15. Riva J, Lejbusiewicz G, Papa M et al: Oral premedication with midazolam in paediatric anaesthesia. Effects on sedation and gastric contents. *Paediatr Anaesth* 7:191, 1997
16. Şentürk Z, Kuvaki B, Gökmen N, ve ark.: Çocuklarda oral premedikasyonda diazepam, midazolam ve midazolam-ketamin kombinasyonunun karşılaştırılması. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 25:438, 1997
17. Vetter TR: The epidemiology and selective identification of children at risk for preoperative anxiety reactions. *Anesth Analg* 77:96, 1993
18. Townsend P, Morarty A, Bagshaw O: Pain control on the paediatric intensive care unit. *Br J Intensive Care* 8:186, 1998
19. White PF: Pharmacologic and clinical aspects of preoperative medication (review article). *Anesth Analg* 65:963, 1986
20. Young SS, Schwartz S, Sheriden MJ: Emla cream as an topical anesthetic before office phlebotomy in children. *South Med J* 89:1184, 1996