

소아에서 상부 위장관내시경 검사 시 Midazolam 투여에 따른 생명활력징후의 변화 및 진정 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실

백 승 연 · 고 홍 · 정 기 섭

Vital Sign and Sedative Effect of Midazolam for Conscious Sedation during Upper Gastrointestinal Endoscopy

Seoung Yon Baek, M.D., Hong Koh, M.D. and Ki Sup Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is a very useful procedure in diagnosing gastrointestinal diseases. However, there can be some difficulty in performing this procedure in children due to the associated discomfort. Recently, sedative agents such as midazolam have been introduced to alleviate this problem quite successfully. In our study, we attempted to confirm the safety and efficacy of midazolam use by monitoring the vital signs of children undergoing endoscopy.

Methods: We analyzed data on 244 children who received EGD in the department of pediatrics at Severance Hospital, Yonsei University between August 2003 and July 2005. We evaluated O₂ saturation, heart rate and change of mental status before and during the procedure and analyzed the results using the SPSS 12.0 package (Chi-square test, cross table method, etc.).

Results: There was no significant difference in vital signs measured before and during EGD between midazolam treated and non treated children. There was no significant relationship between the amount of midazolam given and O₂ saturation or a change of mental status. Regarding the O₂ saturation, it was decreased during EGD in both groups with $p < 0.01$ though no difference was noted between the groups; the O₂ level was maintained above 95% in all patients. The heart rate was also increased during EGD in both groups with a $p < 0.01$; however, no significant difference was noted between the groups.

Conclusion: We confirmed the safety of low dose midazolam by evaluating the vital signs of children during endoscopies. However, the doses used were not sufficient for sedation or to obtain an amnestic effect. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 9: 169~175**)

Key Words: Upper gastrointestinal endoscopy, Conscious sedation, Midazolam

접수 : 2006년 7월 31일, 승인 : 2006년 8월 29일

책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02-2228-2053, Fax: 02-393-9118, E-mail: kschung58@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

소화기 질환이 의심되는 환아들의 진단을 위한 상부 위장관 내시경 검사는 최근 20년간 내시경 기기의 비약적인 발전에 힘입어 성인처럼 유용하게 시행되는 검사 방법으로 자리 잡게 되었으나, 검사에 따른 불편감과 시술에 대한 막연한 두려움 때문에 검사 시행에 다소 제약이 있어왔다¹⁻³⁾. 최근에는 진정 내시경술이 도입되어 시술에 많은 도움이 되고 있으나, 소아에 안전한 진정제의 투여 용량에 대한 기준치는 아직 확립되어 있지 않은 상태이다. 현재 진정요법으로는 전신마취, 마취 의사가 유도하는 깊은 진정 및 의식 하 진정이 있으며, 이중 의식 하 진정요법이 가장 많이 시행되고 있다⁴⁾. 의식 하 진정은 약물을 투여하여 중추 신경계를 억제하되 피검자의 의식은 유지하면서 물리적 또는 언어 지시에 대한 반응 및 자율신경계의 반사는 남아있게 하는 방법이다. 이 경우에는 자발적인 호흡기능이 유지되므로 기도 확보가 필요 없고 마취과 의사의 도움이 필요 없는 장점이 있다^{5,6)}. 그러나 깊은 진정요법은 물리적 또는 언어적 자극에 반응이 없을 정도로 중추 신경계를 억제하기 때문에 산소포화도 및 심박동 감시 장치 등의 보조 장치가 필요하다. 따라서 검사 시행은 용이하나 무호흡 등의 합병증의 빈도가 높은 단점이 있다⁷⁾. 전신 마취는 날카로운 이물 제거, 정신박약 환아, 심폐기능이 좋지 않은 환아 등 고위험 환자에게 시행되는데, 이 역시 합병증의 가능성이 있기 때문에 마취과 의사의 협진이 필요하다⁸⁾.

의식 하 진정요법에 투여되는 약제로는 벤조디아제핀 계열의 약물이 선호되며 midazolam과 diazepam이 가장 흔히 이용된다. 이 두 약제의 효과는 비슷하나, midazolam은 약효 발현 시간과 지속시간이 상대적으로 짧고, 시술 동안의 기억을 억제시키는 효과가 더 강하기 때문에 더 널리 이용되고 있다. 이 약제는 단독으로 사용되기도 하나 마취와 진정 작용이 있는 meperidine이나 fentanyl 등의 opiate계 약물과 병합 투여할 수 있다^{9,10)}.

실제 임상에서 midazolam을 이용한 의식 하 진정요법이 널리 이용되고 있으나, 소아의 경우 진정요법에 대한 안정성, 진정 효과, 약물 투여량 등에 대한 체계적인 연구는 국내에는 별로 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 midazolam 투여 시 생명활력 징후의 변화를 조사 분석하여 그 안전성 및 진정 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

2003년 8월부터 2005년 7월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아과에 내원하여 상부 위장관 내시경 검사를 받은 환아들 중 과거 병력이 없고 다른 전신적 기저질환이 없는 소아를 대상으로 하였다. 대상 환아는 총 243명으로 이 중 midazolam을 투여 받은 환아는 222명, 투여 받지 않은 환아는 21명이었다. 내시경 검사 시 lidocaine 경구 제제 3 cc를 도포하여 인두의 부분을 마취한 후 midazolam을 1분에 걸쳐 서서히 정맥 주입하였다. 어린 소아의 경우 lidocaine을 머금지 못하더라도 경구 투약하였다. Midazolam 용량은 0.06~0.09 mg/kg 투여군, 0.09~0.12 mg/kg 투여군, 0.12 mg/kg 투여군의 세 군으로 나누어, 세 군의 투여군과 비투여군을 대상으로 산소 포화도, 심박동수 및 의식 상태의 변화를 측정하였다. Midazolam 투여 전 pulse oxymetry를 이용하여 산소 포화도와 심박동수를 1분 간격으로 2회 이상 연속 측정하였으며(monitoring) 내시경검사를 하는 동안 2분 간격으로 3회 연속 측정하여 그 평균값을 구하였다. 다만 산소 포화도가 90% 이하로 감소하는 경우는 즉시 기록하도록 하였다. 혈압의 측정은 협조가 어려워 시행하지 못하였으며, 의식의 변화는 줄음, 말의 느려짐 또는 발음의 부정확도, 눈꺼풀의 처짐, 구두 명령에의 반응, 내시경 검사 중 반응 등을 기준으로 판단하였다. 반복적인 통증 자극에는 반응하되 구두 명령에는 잘 반응하지 않으며 자발적 호흡의 유지가 불안정한 상태를 깊은 진정으로 간주하기로 하였으며 말이 어눌해지거나 눈꺼풀이 처지되 구두명령에 반응하며 자발적 호흡 유지에 문제가 없는 상태를 가면(drowsiness) 상태로 간주

하였다. 내시경 검사 시 심한 공격적 행동 및 반항을 보이는 경우는 진정 효과가 없는 것으로 판단하였다. 내시경 시술 후 midazolam을 투여 받은 모든 환아는 진정 상태와 관계없이 내시경 검사가 끝난 직후 flumazenil을 투여하여 빠른 각성을 유도하였다. Flumazenil은 0.01 mg/kg로 15초 이상에 걸쳐 투여하였으며 총량이 0.2 mg을 초과하지 않게 투여하였다. 본 연구에서 치료내시경 시술을 받은 환아는 제외하였다.

통계 방법으로는 SPSS vs 12.0을 사용하였으며 Cross table method, paired student t-test, chi-square method를 이용하여 결과를 분석하였다. 모든 분석에서 $p < 0.05$ 인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

대상 환아는 총 243명으로 midazolam 비투여군이 21명, 투여군이 222명이었다. 비투여군은 남녀비가

1 : 1.6, 평균연령이 10.89 ± 2.03 세였으며, 투여군은 남녀비가 1.1 : 1, 평균연령이 10.20 ± 3.06 세로 유의한 차이가 없었다. Midazolam의 투여에 의한 검사시간 단축 여부를 알아보기 위하여 총 검사시간을 측정하였으나 두 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. Midazolam 용량과 검사 중의 의식변화

Midazolam 투여량에 따라 0.06~0.09 mg/kg, 0.09~0.12 mg/kg, 0.12 mg/kg 투여군 등 세 군으로 나누어 살펴본 결과 세 군의 환아 모두 자발적 호흡 및 gag reflex가 남아 있었다. 가면(drowsiness) 상태를 모든 반사가 소실되지 않고, 자발적 호흡에 문제가 없으며, 대화에 반응하고, 반항이 없는 상태로 정의하였을 때, 본 연구에서 0.09~0.12 mg/kg 투여군에서는 184예 중 136예(73.9%)가 정상 의식, 46예(25%)는 가면을 보였고, 0.12 mg/kg 투여군에서는 34예 중 29예(85.3%)는 정상 의식, 5예(14.7%)는 가면을 보여 오히려 투여 용량을 증가시킨 군에서 가면 상태가 적었으나 통계학적인 의미는 없었다($p=0.483$). 실제로 시술 시에는 투여 용량을 증가시킬수록 검사를 진행하기에 상대적으로 용이한 경향을 보였으나, 의식이 명료한 경우는 각 군별로 100%, 73.9%, 85.3%로 대부분 충분한 진정 상태에 이르지 못하는 못하였다(Table 2).

3. 상부 위장관 내시경 검사 전 및 검사 중의 산소포화도

Midazolam 비투여군에서 내시경검사를 하기 전 혈중 산소포화도는 $98.86 \pm 0.91\%$, 검사 중에는

Table 1. Patients' Profile

	Unsedated	Sedated
No. of patients	21	222
Age (yrs)	10.89 ± 2.03	10.20 ± 3.06
Sex (M : F)	8 : 13	112 : 100
Procedure time (min)	4.05 ± 0.55	3.50 ± 0.58

Between unsedated and sedated group ($p > 0.05$).

Table 2. Relationship between Drug Dosage and Mental Status during the Procedure

Dose (mg/kg)	Alert	Drowsy	Sleep	Total
0.06~0.09	4	0	0	4 (100.0%)
0.1~0.12	136 (73.9%)	46 (25.0%)	2 (1.1%)	184 (100.0%)
>0.12	29 (85.3%)	5 (14.7%)	0	34 (100.0%)
Total	169 (76.1%)	51 (23.0%)	2 (0.9%)	222 (100.0%)

Among groups with different dosages of midazolam ($p=0.483$).

Table 3. Comparison of Preprocedural and Procedural SaO₂

	Pre SaO ₂	SaO ₂	
Unsedated	98.86±0.91	97.76±1.45	<i>p</i> =0.001
Sedated	98.39±1.56	96.17±9.08	<i>p</i> =0.003

Between unsedated and sedated group (*p*=0.316).

Table 4. Relationship between Drug Dosage and SaO₂ during the Procedure

Dose (mg/kg)	SaO ₂
0.06~0.09	97.75±1.71
0.1~0.12	96.23±9.90
>0.12	95.62±2.76
Total	96.17±2.76

Among groups with different midazolam dosage (*p*=0.875).

97.76±1.45%로 통계학적으로 유의하게(*p*<0.001) 감소하였고, 투여군에서도 검사 전 98.39±1.56%, 검사 중에는 96.17±9.08%로 유의하게(*p*<0.003) 감소하는 경향을 보였다. 그러나 midazolam 투여군에서 일시적 산소포화도가 나타난 것 외에는 두 군의 산소포화도는 모두 95% 이상으로 정상범위 내에 유지되었다(Table 3).

4. Midazolam 투여군에서 투여용량과 내시경 검사 전 및 검사 중의 산소포화도

내시경 검사를 하는 동안 0.06~0.09 mg/kg, 0.09~0.12 mg/kg, 0.12 mg/kg 투여군 등 세 군의 평균 산소포화도는 각각 97.75±1.71%, 96.23±9.90%, 95.62±2.76%로 용량과 관계없이 세 군 모두에서 95% 이상 유지되었으며, 투여량과 산소포화도 사이에 유의한 상관관계는 없었다(*p*>0.875). 내시경 검사를 하는 동안 11명에서 산소 포화도가 85~90%까지 감소된 경우가 있었으나, 환자의 이름을 크게 부르거나 신체 자극만으로도 바로 회복되어 90% 이하인

Table 5. Comparison of Preprocedural and Procedural HR

	Pre HR	HR	
Unsedated	120.00±21.72	144.19±24.76	<i>p</i> <0.001
Sedated	119.77±21.02	141.83±22.11	<i>p</i> =0.004

Between unsedated and sedated group (*p*=0.644).

상태로 30초 이상 지속된 환아는 없었다(Table 4).

5. 상부 위장관 내시경 검사 전 및 검사 중 심장 박동수

Midazolam 비투여군은 심장 박동수가 검사 전 평균 120.0±21.72/min에서 검사 중 44.19±24.76/min으로 유의하게(*p*<0.001) 상승하였으며, 투여군에서도 검사 전 119.77±21.02/min에서 검사 중 141.83±22.11/min으로 유의하게(*p*=0.004) 상승하였다. 비투여군과 투여군의 검사 중 심박동수의 증가 폭은 *p*=0.64로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 5).

고 찰

1970년대 소아 위장관 내시경이 도입되어 진단 및 치료를 위해 시술이 시작된 이래 최근 비약적인 발전을 이루어왔다^{4,11,12}. 그러나 소아는 성인과 달리 검사에 대한 이해와 협조가 불충분하여 검사 진행에 어려움이 많았다. 또한 연령이 어릴수록 시술에 대한 공포와 불편감에 대한 좋지 않은 기억을 갖게 되며, 그 경험이 정서적으로 영향을 미칠 수 있어 문제가 되었다^{13,14}. 이에 따라 원활한 검사진행을 위해 소아에서 내시경 시술을 하는 동안 적절한 진정제의 투여는 매우 큰 도움이 되었다^{4,11,12}. 현재 전 세계적으로 소아 내시경 검사를 할 때 전신 마취 또는 의식 하 진정요법을 시행하는 경우가 많은데 전자의 경우 소아가 시술 중 전혀 불안과 불편감을 느끼지 못하고 기억을 하지 못한다는 장점이 있는 반면 전신마취에 따른 위험과 마취과 인력이 확보되어야 하기 때문에 특별한 경우를 제외하고는 대부분

분 후자의 방법을 선호하고 있다^{5,6)}.

내시경 시술을 할 때 가장 널리 이용되는 midazolam의 투여량은 아직까지 명확히 제시된 바는 없다. 다만 성인의 경우 의식 하 진정을 유도하기 위해 0.5~2 mg의 양을 서서히 정맥 투입하며 효과가 충분하지 않을 때에는 2~3분마다 재투여하되 총 2.5~5 mg을 넘지 않는 것이 일반적이다⁹⁾. Bell 등¹⁵⁾은 성인은 평균 1 mg의 midazolam으로 진정이 되었으나, 소아는 평균 1.7±0.8 mg이 필요했다고 하였다. 다른 여러 연구 보고에 의하면 성인에 비해 소아에서 빠르게 제거되는 midazolam의 체내 대사율의 차이 때문에 성인과 동일한 진정 효과를 위해서는 단위 체중당 더 많은 투여량이 필요하며, 연령이 낮은 소아일수록 연령이 높은 소아에 비해 단위 체중당 더 많은 투여량이 필요한 것으로 보고하였다^{15~18)}. Verhage 등¹⁸⁾은 midazolam을 만 6세 이하의 소아는 평균 0.4 mg/kg, 만 6세 이상은 평균 0.2 mg/kg가 투여되었으며 특별한 부작용 없이 검사가 효율적으로 이루어졌다고 보고하였다. 본 연구에서는 midazolam을 0.06~0.12 mg/kg으로 투여하였을 때 생명활력 징후의 안정성은 확인하였으나, 환아들이 대부분 약간 졸린 의식 상태를 보여 충분한 진정효과 및 기억 상실 효과를 얻기에는 다소 미흡하였던 것으로 생각된다. 또한 통계적인 분석을 시행하지는 않았으나 연령이 어릴수록 상대적으로 진정효과를 얻기 어려운 경향을 볼 수 있어 연령대에 따른 투여 용량에 대하여 좀 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Midazolam 투여에 의한 부작용에는 호흡 억제로 인한 산소포화도의 저하, 저혈압, 과진정, 부정맥, 서맥, 흥분 상태 또는 공격 성향 등이 있다^{19,20)}. 본 연구에서 산소 포화도의 저하는 약 4.5%의 환아에서 나타났으나 30초 미만의 일시적인 경우였으며 별도의 산소 공급 없이 대화 또는 신체적 자극을 주는 것만으로도 바로 회복되었다. Gremse 등²¹⁾은 midazolam 0.3 mg/kg 투여 시 약 24%의 환아에서 말초 혈관 저항의 감소에 의한 일시적 저혈압이 나타났으나 산소포화도의 저하는 거의 없었다고 하였다. 본 연구에서는 검사 도중 보채는 환아들이 많아

혈압을 지속적으로 측정할 수 없어 혈압의 변화를 조사하지 못하였으나, 심박동수를 모니터함으로써 심혈관계의 부작용을 간접적으로 관찰하였다. 대부분의 환아에서 심박동수가 의미 있게 증가하였으나 midazolam 비투여군에서도 동일한 소견을 보여 별 의미는 없는 것으로 생각되었다.

최근 들어 midazolam과 아편계 약물인 fentanyl 또는 meperidine과 병용 투여를 하는 경우도 많다^{22,23)}. Fentanyl은 중추신경계의 수용체와 결합하여 통증의 역치를 올리고, 상행성 통증신경경로를 차단하며, 지용성이기 때문에 혈관뇌장벽을 쉽게 통과하여 매우 빠르게 작용하고 회복하는 장점을 가지고 있다. Meperidine은 과거부터 사용되어 오던 약제로써 중추신경계의 아편계 수용체에 결합하여 통증을 둔화시킨다^{9,23)}. 이들 약제와 병용 투여 시 midazolam 투여량을 감소시킬 수 있고 진정 효과도 더 높은 것으로 알려져 있다^{12,23)}. 그러나 과진정, 저혈압, 서맥, 호흡근의 마비, 심근 마비, 경련 등의 부작용이 발생하는 빈도가 midazolam을 단독 투여할 때보다 증가할 수 있기 때문에^{10,24)}, 병용 투여할 때는 반드시 응급처치 기구 및 인력을 확보하여야 한다. 국내에는 아직까지 fentanyl 또는 meperidine을 병용하는 진정 요법이 널리 시행되고 있지 않으며, 이는 응급처치 지원의 어려움이 있기 때문인 것으로 생각된다. 본 연구에서도 병용투여는 시행하지 않았으나 좀 더 효과적인 진정 방법을 모색하기 위하여 향후 시도해볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

소아 위장관 내시경검사 시 의식 하 진정을 안전하고 효과적으로 유도하기 위해서는 경험이 풍부한 소아과 의사 및 보조 인력의 확보가 필수적이며, 지속적인 활력 징후의 관찰과 응급처치 지원이 필요하다. 본 연구에서는 저용량 midazolam을 투여하였을 때 안전성은 확인하였으나, 충분한 진정효과 및 기억 상실 효과를 얻기에는 다소 미흡하였다. 향후 다기관연구를 통하여 한국 소아에서의 진정요법에 대한 midazolam의 투여 적응증 및 용량을 확립하여야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 상부위장관 내시경은 위장관계 질환을 검사하는 데 매우 유용한 검사이나, 소아에서는 검사에 따른 불안과 불편감으로 시행에 어려움이 많다. 최근에 midazolam 등의 진정제 투여로 이런 것들을 상당부분 개선하고 있다. 저자들은 midazolam 투여 시 소아의 활력징후 변화를 측정하여 약제투여의 안전성과 진정 효과를 확인하고자 하였다.

방법: 2003년 8월부터 2005년 7월까지 연세대학교 의과대학 소아과에 내원하여 상부위장관 내시경 검사를 받은 244명의 소아를 대상으로 midazolam 투여군과 비투여군에서 검사 전과 검사 도중의 산소포화도, 심박동수, 의식상태의 변화 등을 측정하여 그 결과를 조사 분석하였다.

결과: midazolam 투여군과 비투여군 사이에 생명 활력 징후는 임상적으로 유의한 차이가 없었다. 내시경검사 시 투여된 midazolam의 용량과 의식상태 및 산소포화도 변화사이에 유의한 상관관계는 없었다. 산소포화도는 비투여 및 투여군 양 군에서 검사 전보다 검사 도중에 유의하게 감소하였으나($p < 0.01$), 양 군 모두에서 산소포화도는 95% 이상으로 유지되어 임상적 의미는 없었다. 심박동수는 비투여 및 투여군 모두에서 검사 전보다 검사 도중이 유의하게 증가되었으나($p < 0.01$), 양 군 간의 심박동수 증가는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 투여 용량의 증량에도 진정효과가 더 잘 유도되지 못했으며 대부분의 환아가(76.1%) alert한 의식상태를 유지하여 진정효과가 충분하지 못하였다.

결론: 본 연구에서 저용량 midazolam을 투여하였을 때 생명활력징후의 안전성은 확인하였으나, 충분한 진정효과 및 기억 상실 효과를 얻기에는 다소 미흡하였다.

참 고 문 헌

1) Caulfield M, Wyllie R, Sivak MV, Michener W, Steffen R. Upper gastrointestinal tract endoscopy in

the pediatric patient. *J Pediatr* 1989;115:339-45.

2) Graham DY, Klish WJ, Ferry DG, Sabel JS. Value of fiberoptic gastrointestinal endoscopy in infants and children. *South Med J* 1978;71:558-60.

3) Hargrove CB, Ulshen MH, Shub MD. Upper gastrointestinal endoscopy in infants: diagnostic usefulness and safety. *Pediatrics* 1984;74:828-31.

4) Tolia V, Peters JM, Gilger MA. Sedation for pediatric endoscopic procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:477-85.

5) American College of Emergency Physicians. The use of pediatric sedation and analgesia. *Ann Emerg Med* 1997;29:834-5.

6) Michaud L; Francophone Pediatric Hepatology, Gastroenterology, and Nutrition Group. Sedation for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2005;37:167-70.

7) American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Guidelines for monitoring and management of pediatric patient during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992;89:1110-5.

8) Committee on Drugs and Section of Anesthesiology. Guidelines for the elective use of conscious sedation, deep sedation, and general anesthesia in pediatric patients. *Pediatrics* 1985;76:317-21.

9) Waring JP, Baron TH, Hirota WK, Goldstein JL, Jacobson BC, Leighton JA, et al. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:317-22.

10) Patel S, Vargo JJ, Khandwala F, Lopez R, Trolli P, Dumot JA, et al. Deep Sedation Occurs Frequently during elective endoscopy with meperidine and midazolam. *Am Journal of Gastroenterol* 2005;100:2689-95.

11) Gremse DA, Kumar S, Sacks AI. Conscious sedation with high dose midazolam for pediatric gastrointestinal endoscopy. *South Med J* 1997;90:821-5.

12) Chuang E, Wenner WJ Jr, Piccolli DA, Altschuler SM, Liacouras CA. Intravenous sedation in pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995;42:156-60.

13) Anand KS. Relationships between stress responses and clinical outcome in newborns, infants and children. *Crit Care Med* 1993;21(9 Suppl):358S-359S.

14) Taddio A, Katz J, Ilerisich AL, Koren G. Effect of neonatal circumcision on pain response during subse-

- quent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599-603.
- 15) Bell GD, Spickett GP, Reeve PA, Morden A, Logan RF. Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:241-3.
 - 16) Tolia V, Brennan S, Aravind MK, Kauffman RE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 1991;119:467-71.
 - 17) Bahal-O'Mara N, Nahata MC, Murray RD, Linscheid TR, Williams T, Heitlinger LA, et al. Efficacy of diazepam and meperidine in ambulatory pediatric patients undergoing endoscopy: a randomized, double blind trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:387-92.
 - 18) Verhage J, Mulder CJ, Willekens FL. Intravenous midazolam sedation in pediatric diagnostic upper digestive endoscopy. A prospective study in a general hospital. *Rom J Gsstroenterol* 2003;12:273-6.
 - 19) Faigel DO, Baron TH, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, Joahnsen JF, et al. Guidelines for the use of deep sedation and anesthesia for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:613-7.
 - 20) Massanari M, Novitsky J, Reinstein LJ. Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:681-4.
 - 21) Gremse DA, Kumar S, Sacks AI. Conscious sedation with high-dose midazolam for pediatric gastrointestinal endoscopy. *South Med J* 1997;90:821-5.
 - 22) Cohen LB, Hightower CD, Wood DA, Miller KM, Aisenberg J. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc* 2004;59:795-803.
 - 23) Ali S, Davidson DL, Gremse DA. Comparison of Fentanyl versus meperidine for analgesia in pediatric gastrointestinal endoscopy. *Dig Dis Sci* 2004;49:888-91.
 - 24) Yaster M, Nichols DG, Deshpande JK, Wetzel RC. Midazolam-fentanyl intravenous sedation: case report of respiratory arrest. *Pediatrics* 1990;86:463-7.
-