



ภาวะกระวนกระวายหลังฟื้น จากการระงับความรู้สึกในเด็ก (emergence delirium in children)

พิชานันท์ พูลสวัสดิ์

บทนำ

หนึ่งในปัญหาที่พบได้บ่อยของการระงับความรู้สึกในผู้ป่วยเด็กคือ การเกิดภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึก ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ และอาจส่งผลกระทบต่อทั้งผู้ป่วยเด็ก ผู้ปกครอง รวมถึงก่อให้เกิดความวิตกกังวลในการดูแลผู้ป่วยของบุคลากรทางการแพทย์ ดังนั้นการทำความเข้าใจภาวะดังกล่าว จึงทำให้วิสัญญีแพทย์ผู้ให้การระงับความรู้สึกมีความมั่นใจ และช่วยในการดูแลผู้ป่วยเด็กเป็นไปอย่างราบรื่นยิ่งขึ้น

คำจำกัดความ (definition)

ภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึกในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการผ่าตัดหรือทำหัตถการที่ต้องได้รับการระงับความรู้สึกนั้น ถูกเรียกโดยใช้คำศัพท์ที่หลากหลาย เช่น emergence agitation, emergence delirium และ post-anesthetic excitement⁽¹⁾ เนื่องจากการประเมินภาวะ delirium ตามคำนิยามของ diagnostic and statistical manual of mental disorder, fifth edition (DSM-V) ไม่สามารถทำได้อย่างชัดเจนในผู้ป่วยเด็ก จึงอาจใช้คำว่า emergence agitation (EA), emergence delirium (ED) หรือ post-anesthetic excitement ทดแทนกันสำหรับเรียกภาวะที่ผู้ป่วยเด็กมีอาการกระวนกระวายและสับสนภายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึกนี้ได้⁽¹⁾ ได้มีการบรรยายภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึกและรายงานเป็นครั้งแรกโดย Smessaert และคณะ⁽²⁾ ในปี ค.ศ.1960 และรายงานของ Eckenhoff และคณะ⁽³⁾ ในปี ค.ศ. 1961 โดยให้คำจำกัดความไว้ว่า “ภาวะที่ผู้ป่วยเด็กมีอาการสับสนในความรู้สึกตัวหรือการรับรู้สิ่งแวดล้อมรอบตัว รวมไปถึงมีความสับสนต่อการรับรู้วัน เวลา สถานที่ (disorientation) และการรับรู้สัมผัสต่าง ๆ ที่อาจมีความไวผิดปกติ นอกจากนี้ ยังอาจมีอาการกระสับกระส่าย หรือ

มีการแสดงออกทางพฤติกรรมที่มากกว่าภาวะปกติของผู้ป่วย โดยเกิดขึ้นภายหลังฟื้นตัวจากการรับรู้ความรู้สึก⁽⁴⁾

โดยทั่วไปภาวะ emergence delirium จะมีอาการแสดงเกิดขึ้นในช่วงสั้น ๆ ภายหลังการรับรู้ความรู้สึก และมักหายได้เองโดยไม่ต้องให้การรักษา อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Kain และคณะ⁽⁶⁾ พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ emergence delirium มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางพฤติกรรมหลังผ่าตัดได้สูงถึง 1.43 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว

ระบาดวิทยา (epidemiology)

พบอุบัติการณ์ของภาวะนี้ได้ประมาณร้อยละ 18-80^(6,7) ในผู้ป่วยเด็กที่มาเข้ารับการรับรู้ความรู้สึก ขึ้นกับคำจำกัดความที่ใช้ในแต่ละการศึกษา รวมถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะ emergence delirium เช่น อายุของผู้ป่วยเด็ก ชนิดของการผ่าตัด และเทคนิคที่ใช้ในการให้การรับรู้ความรู้สึก

สาเหตุและปัจจัยเสี่ยง (etiology and risk factor)

ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงสาเหตุที่ชัดเจนของภาวะนี้ แต่สันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย ประเภทของการผ่าตัด และชนิดของยาการรับรู้ความรู้สึกที่ใช้

ปัจจัยด้านผู้ป่วย

พบอุบัติการณ์ของภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กก่อนวัยเรียน หรือกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีอายุอยู่ระหว่าง 2-5 ปี มากกว่าในเด็กโตและผู้ใหญ่ เนื่องจากความสามารถในการปรับตัวต่อสิ่งแวดล้อมของเด็กวัยนี้ยังไม่ดีนัก⁽⁸⁾ นอกจากนี้อาจเกี่ยวข้องกับพัฒนาการด้านการทำงานของสมองในแต่ละช่วงวัย ซึ่งอาจมีผลต่อลักษณะและรูปแบบของการฟื้นจากการรับรู้ความรู้สึกได้

Rubia และคณะ⁽⁹⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบส่วนของสมองที่ทำงานเกี่ยวข้องกับความสามารถด้านการควบคุมความคิดและการกระทำ (cognitive control) ในเด็กและผู้ใหญ่ โดยใช้การตรวจสแกนย์ควบคุมการทำงานของสมองโดยใช้เครื่องเรโซแนนซ์แม่เหล็ก (functional magnetic resonance imaging, fMRI) ซึ่งเป็นการตรวจเอกซเรย์คลื่นสนามแม่เหล็กเพื่อวัดการทำงานของสมอง ผลการศึกษาพบว่า เมื่อมีการทดสอบความสามารถของสมองด้าน cognitive control จะเกิดการกระตุ้นการทำงานของสมองซีกขวา (right hemisphere), สมองส่วน temporal lobe และสมองส่วน parietal lobe ในกลุ่มเด็กเล็ก ซึ่งแตกต่างจากในผู้ใหญ่ที่พบว่าสมองซีกซ้าย (left hemisphere) สมองส่วน prefrontal cortex รวมถึง insula lobe, anterior cingulate gyrus และ temporal lobe ได้รับการกระตุ้นเมื่อมีการทำงานเกี่ยวกับการควบคุมความคิดและการกระทำ

ดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่า GABA receptor ในเด็กมีหน้าที่รับการกระตุ้น (excitatory input) มากกว่าการยับยั้ง (inhibitory input) แต่เมื่อเด็กอายุมากขึ้น receptor ดังกล่าวจะทำหน้าที่รับ inhibitory input เป็นหลักแทน⁽¹⁰⁾ ทำให้พบการเกิดภาวะ emergence delirium ในเด็กโตและผู้ใหญ่น้อยกว่า

Kain และคณะ^(6,11) พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะวิตกกังวลก่อนการผ่าตัด (preoperative anxiety) จะมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ emergence delirium มากขึ้นด้วย โดยพบว่า ทุก ๆ 10 คะแนนที่เพิ่มขึ้นของการประเมินระดับความวิตกกังวลก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยเด็กด้วยเครื่องมือ the modified Yale preoperative anxiety scale (mYPAS) ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ emergence delirium เพิ่มขึ้นร้อยละ 10⁽⁶⁾ ซึ่งรวมไปถึงความวิตกกังวลของผู้ปกครองด้วย เนื่องจากมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะวิตกกังวลก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งอาจส่งผลต่อเนื่องไปถึงการเกิดภาวะ emergence delirium ได้⁽¹²⁾

นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มีลักษณะนิสัยหรือพื้นฐานทางอารมณ์เป็นคนเจ้าอารมณ์ หงุดหงิดง่าย ไม่ค่อยชอบเข้ากลุ่มกับเด็กคนอื่น และมีความสามารถในการปรับตัวเข้ากับผู้อื่นหรือสถานการณ์ใหม่ ๆ ได้ยาก จะมีโอกาสเกิดภาวะ emergence delirium ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเด็กที่พื้นฐานทางนิสัยเป็นคนอารมณ์ดี หรือกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่สามารถปรับตัวเข้ากับผู้อื่นได้ง่าย⁽¹²⁾

ปัจจัยด้านการผ่าตัด

พบอุบัติการณ์ของภาวะ emergence delirium มากขึ้นในการผ่าตัดบางประเภท⁽¹⁴⁾ เช่น การผ่าตัดบริเวณตา เช่น การผ่าตัดแก้ไขกล้ามเนื้อตาในผู้ป่วยเด็ก และการผ่าตัดหู คอ จมูก (ENT surgery) เช่น การผ่าตัดต่อมทอนซิลและอะดีนอยด์ ซึ่งอาจอธิบายได้ว่า การผ่าตัดเหล่านี้ต้องมีการปิดตาภายหลังการผ่าตัด ทำให้ไม่สามารถมองเห็นคนและสิ่งแวดล้อมที่คุ้นเคย หรือในการผ่าตัดต่อมทอนซิล ผู้ป่วยเด็กอาจรู้สึกว่ามีเสมหะในคอมาก และอาจรู้สึกหายใจไม่สะดวก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่กำลังฟื้นจากการระงับความรู้สึก

ความเจ็บปวดจากการผ่าตัดที่ควบคุมได้ไม่ดีเป็นอีกปัจจัยหนึ่ง que เชื่อว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึก มีการศึกษาพบว่า ทั้ง morphine และ fentanyl มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการป้องกันการเกิดภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการผ่าตัดเจาะแก้วหู (myringotomy)⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม ความเจ็บปวดไม่ใช่ปัจจัยเพียงประการเดียวที่ทำให้เกิดภาวะ emergence delirium เนื่องจากพบว่า มีการเกิดภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกเพื่อทำหัตถการที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด เช่น การตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging, MRI)⁽⁸⁾

ปัจจัยด้านการระงับความรู้สึก

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า พบอุบัติการณ์ของภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึกมากขึ้น ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาสลบไธระเหยนรุ่นใหม่ ที่มีคุณสมบัติการละลายในเลือดต่ำ (low blood/gas solubility) sevoflurane และ desflurane⁽⁸⁾ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่ส่วนย่อยแต่ละส่วนของระบบประสาทส่วนกลางมีความเร็วในการกำจัดยาสลบไธระเหยออกที่ต่างกัน เช่น สมองส่วนที่รับรู้เสียงและสัมผัสการเคลื่อนไหวของร่างกาย (auditory and locomotion) จะสามารถกำจัดยาสลบไธระเหยดังกล่าวออกได้ก่อน ทำให้ฟื้นตัวและกลับมาทำงานได้เร็วกว่าสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับความรู้ความเข้าใจ (cognitive function) ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะสับสน และอาจก่อให้เกิดภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึกได้⁽⁹⁾ นอกจากนี้ การใช้ยาสลบไธระเหยชนิดที่ออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์เร็ว จะทำให้ผู้ป่วยเด็กตื่นฟื้นตัวจากยาระงับความรู้สึกอย่างฉับพลันในสถานที่และสิ่งแวดล้อมที่ไม่คุ้นเคย ส่งเสริมให้ผู้ป่วยเด็กเกิดภาวะ emergence delirium ได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตาม พบการรายงานอุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวนี้ได้ต่ำในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วยยาฉีดทางหลอดเลือดดำที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น propofol และพบว่าการใช้ propofol ในระหว่างการผ่าตัดยังสามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะ emergence delirium ได้อีกด้วย⁽¹⁶⁾ ดังนั้น เหตุผลของการตื่นฟื้นตัวจากการระงับความรู้สึกที่รวดเร็วเพียงประการเดียวอาจไม่สามารถใช้อธิบายกลไกการเกิดภาวะดังกล่าวนี้ได้ทั้งหมด

การศึกษาในหนูทดลองพบว่า ยาสลบไธระเหยชนิด sevoflurane กระตุ้นเซลล์ประสาท (neurons) ที่บริเวณ locus ceruleus ซึ่งเกี่ยวข้องกับ adrenergic excitation และมีส่วนทำให้เกิดภาวะ emergence delirium ได้⁽¹⁷⁾ ส่วนการศึกษาของ Vakkuri และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่า คลื่นสมองของผู้ป่วยที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วย sevoflurane มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงคล้ายกับลักษณะคลื่นสมองของโรคลมชัก ซึ่งอาจเกิดจากการที่ sevoflurane มีคุณสมบัติกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการพบอุบัติการณ์ของภาวะ emergence delirium ได้สูงในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการระงับความรู้สึกด้วย sevoflurane

ยาอื่น ๆ ที่ใช้ร่วมในระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึก เช่น ยาในกลุ่ม benzodiazepine เช่น midazolam อาจช่วยลดการเกิดภาวะ emergence delirium ได้ เนื่องจากมีผลลดภาวะวิตกกังวลก่อนการผ่าตัด แต่จากการศึกษาพบว่า การให้ benzodiazepine ก่อนการผ่าตัดหรือระงับความรู้สึกไม่สามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวได้⁽¹⁹⁾ แต่กลับพบอุบัติการณ์ของการเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมหรือภาวะ paradoxical reaction เพิ่มขึ้น และในบางกรณีต้องได้รับการรักษาโดยการให้ยาต้านฤทธิ์ ได้แก่ ฟลูมาซีนิล (flumazenil)⁽¹⁶⁾

การระงับปวดที่เพียงพอด้วยวิธีต่าง ๆ มีประสิทธิภาพในการลดการเกิดภาวะ emergence delirium ได้^(5,8,20) เนื่องจากความปวดเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าว

ดังนั้น ข้อมูลจากการศึกษาที่มีในปัจจุบันสามารถสรุปได้ว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ emergence delirium ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กก่อนวัยเรียน (อายุ 2-5 ปี) ภาวะวิตกกังวลก่อนการผ่าตัด ในผู้ป่วยเด็ก พื้นฐานทางอารมณ์และลักษณะนิสัยของผู้ป่วยเด็ก (เช่น เป็นคนเจ้าอารมณ์และ หงุดหงิดง่าย มีความสามารถในการปรับตัวหรือการเข้าสังคมได้ต่ำ) ภาวะวิตกกังวลก่อนการ ผ่าตัดในพ่อแม่ผู้ปกครอง ความเจ็บปวดจากการผ่าตัดและวิธีการระงับปวดที่ใช้ การผ่าตัดบริเวณ ตา หู จมูก คอ และทอนซิล รวมถึงวิธีการระงับความรู้สึกด้วยยาสลบไธระเหยารุ่นใหม่ที่มีคุณสมบัติ ออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์ได้เร็ว

อาการและอาการแสดงทางคลินิก (clinical manifestations)

การประเมินและเกณฑ์การวินิจฉัย

Malarbi และคณะ⁽²¹⁾ ได้ทำการศึกษาพบว่า อาการแสดงที่ค่อนข้างเฉพาะเจาะจงกับภาวะ emergence delirium คือ การไม่สบตาหรือการลืมหืมตาแบบไร้เป้าหมาย การเคลื่อนไหวที่ควบคุม ตนเองไม่ได้ และอาการสับสนที่ไม่สามารถปลอบประโลมให้สงบลงได้ (inconsolability) ในอดีต ได้มีการศึกษาและสร้างเกณฑ์ในการวินิจฉัย (diagnostic criteria) หลายเกณฑ์ เช่น Watcha scale, Cravero scale, Cohen scale และ postoperative behavioral scale⁽¹⁴⁾ ต่อมาในปี ค.ศ. 2004 Sikich และ Lerman⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษาเพื่อพัฒนาเครื่องมือที่ใช้สำหรับวินิจฉัยและประเมินความ รุนแรงของภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ the pediatric anesthesia emergence delirium (PAED) scale (ตารางที่ 1⁽⁴⁾) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้รับการยอมรับและมีการใช้งานกันอย่าง แพร่หลายมากที่สุดในปัจจุบัน⁽¹⁴⁾ โดยอาศัยการประเมินใน 5 หัวข้อที่แตกต่างกัน สามารถแบ่งได้ เป็น หัวข้อด้านการประเมินความสามารถในการรับรู้สิ่งแวดล้อมรอบตัวและสติสัมปชัญญะ (ข้อ 1-3) และหัวข้อที่เกี่ยวกับปัญหาด้านอารมณ์ รวมถึงพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับทัศนคติด้านปฏิบัติ (psychometric evaluation) (ข้อ 4-5)⁽¹⁴⁾ ซึ่งได้รับการทดสอบว่ามีความเที่ยงตรงและแม่นยำสำหรับ ใช้ในการประเมินภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กได้ดี⁽⁴⁾

ตารางที่ 1. แสดง the pediatric emergence delirium (PAED) scale⁽⁴⁾

เกณฑ์การวินิจฉัย	ไม่มีเลย	มีเล็กน้อย	มีปานกลาง	มีมาก	มีมากอย่างยิ่ง
การสบตาผู้ดูแล (making eye contact with caregiver)	4	3	2	1	0
การเคลื่อนไหวอย่างมีวัตถุประสงค์ (purposeful movement)	4	3	2	1	0
การรับรู้สิ่งแวดล้อมรอบตัว (awareness of surroundings)	4	3	2	1	0
กระสับกระส่าย (restlessness)	0	1	2	3	4
ไม่สามารถปลอบโยนให้สงบลงได้ (inconsolability)	0	1	2	3	4

PAED score ตั้งแต่ 10 คะแนนขึ้นไป จะถือได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะ emergence delirium ในกรณีที่มีคะแนนรวม 7-9 คะแนน แนะนำให้ประเมินผู้ป่วยซ้ำอีกครั้ง แต่ถ้ามีคะแนนรวมไม่เกิน 6 คะแนน สามารถวินิจฉัยได้ว่า ผู้ป่วยเด็กไม่มีภาวะ emergence delirium จากการศึกษาพบว่า เกณฑ์ในการวินิจฉัยดังกล่าวมีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 64⁽⁵⁾ และมีค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 86⁽⁶⁾

Locatelli และคณะ⁽²³⁾ แนะนำให้เน้นถึงความสำคัญของเกณฑ์การวินิจฉัยข้อ 1 ถึง 3 (การสบตาผู้ดูแล การเคลื่อนไหวอย่างมีวัตถุประสงค์ และการรับรู้สิ่งแวดล้อมรอบตัว) มากกว่าเกณฑ์ข้อ 4 และ 5 (กระสับกระส่าย ไม่สามารถปลอบโยนให้สงบลงได้) เนื่องจากพบว่า เกณฑ์ 3 ข้อแรกของ PAED score มีความสัมพันธ์และเจาะจงกับภาวะสับสน (delirium) ตามเกณฑ์ของ DSM-V มากกว่า โดยพบว่ามีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 93 และค่าความจำเพาะ (specificity) สูงถึงร้อยละ 94 ในขณะที่เกณฑ์ข้อ 4 และ 5 มีค่าความไว (sensitivity) เพียงร้อยละ 34⁽²²⁾

การดูแลรักษา (management)

สิ่งสำคัญคือต้องวินิจฉัยแยก (differential diagnosis) ภาวะต่าง ๆ ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตออกไปก่อน เช่น ภาวะที่มีเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอจากความดันเลือดต่ำ ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูง ภาวะความดันในกระโหลกศีรษะสูงผิดปกติ และภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ รวมถึงต้องวินิจฉัยแยกลักษณะอาการกระสับกระส่ายที่เกิดจากความเจ็บปวด หรือการที่ผู้ป่วยเด็กมีภาวะ full bladder จนทำให้มีอาการปวดปัสสาวะ ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากยังไม่สามารถบอกเล่าความรู้สึกหรือความต้องการของตนเองได้ชัดเจนเหมือนในผู้ใหญ่

หลังจากวินิจฉัยแยกภาวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิตและภาวะอื่น ๆ ข้างต้นไปแล้ว การดูแลเบื้องต้นในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ emergence delirium ควรให้ความสำคัญไปที่การป้องกันอันตรายที่อาจเกิดต่อร่างกายของผู้ป่วยและผู้ดูแล เนื่องจากภาวะดังกล่าวนี้ส่วนใหญ่หายเองได้ภายใน 15-30 นาที ทั้งนี้ควรต้องอธิบายและทำความเข้าใจกับผู้ปกครองถึงภาวะที่เกิดขึ้น รวมถึงความจำเป็นในการดูแลผู้ป่วยเด็กเป็นพิเศษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่มีอาการดังกล่าว แนะนำให้แยกผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มาอยู่ในสถานที่ที่สงบ เพื่อลดสิ่งกระตุ้นที่อาจทำให้อาการกระวนกระวายนี้รุนแรงมากยิ่งขึ้นได้

อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมภาวะดังกล่าว ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมาก หรือแวนโน้มไม่ดีขึ้นในเวลาอันสั้น เช่น

Propofol ขนาด 0.5-1.0 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ⁽²³⁾

Midazolam ขนาด 0.1 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ⁽²⁴⁾

เพื่อให้ผู้ป่วยสงบลง หรืออาจพิจารณาให้ยาระงับปวดในกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยแยกภาวะกระวนกระวายจากอาการปวดได้อย่างชัดเจน ซึ่งยาระงับปวดที่นิยมใช้เพื่อรักษาภาวะดังกล่าวนี้ ได้แก่

Fentanyl ขนาด 1-2 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ⁽²⁵⁾

การป้องกัน (prevention)

แนวทางในการป้องกันการเกิดภาวะ emergence delirium ส่วนใหญ่เน้นไปที่การควบคุมปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้อง รวมไปถึงการพิจารณาใช้มาตรการในการป้องกันสำหรับผู้ป่วยเด็กกลุ่มเสี่ยง ซึ่งประกอบด้วย มาตรการป้องกันโดยใช้ยา (pharmacological preventive strategies) และ มาตรการป้องกันโดยไม่ใช้ยา (non pharmacological preventive strategies) ดังนี้

มาตรการป้องกันโดยใช้ยา (pharmacological preventive strategies) ได้แก่

1. Propofol

การให้ propofol ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1 มก./กก. ก่อนสิ้นสุดการผ่าตัด หรือให้ propofol โดยวิธีการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องตลอดการผ่าตัด เช่น การระงับความรู้สึกด้วยเทคนิค total intravenous anesthesia (TIVA) สามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะกระวนกระวายหลังฟื้นจากการระงับความรู้สึกได้^(16, 27) พบว่าการระงับความรู้สึกโดยใช้ propofol เป็นยาระงับความรู้สึกหลัก (propofol-based anesthesia) มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะ emergence delirium น้อยกว่าการระงับความรู้สึกโดยยาสลบไธระเหยชนิด sevoflurane (sevoflurane-based anesthesia) โดยมีค่า relative risk (RR) สำหรับการเกิดภาวะ emergence delirium เท่ากับ 0.35 เมื่อระงับความรู้สึกด้วย propofol เป็นหลัก⁽¹⁹⁾ 0.59 เมื่อใช้วิธีคงระดับการระงับความรู้สึกด้วย propofol ภายหลังการนำสลบด้วย sevoflurane⁽¹⁹⁾ และ 0.58 ในกรณีที่การฉีด propofol เข้าทางหลอดเลือดดำเมื่อสิ้นสุดผ่าตัดในกรณีที่ให้การระงับความรู้สึกด้วย sevoflurane⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ ยังพบว่า propofol ช่วยลดระดับความรุนแรงของภาวะ emergence delirium ได้อย่างมีประสิทธิภาพอีกด้วย⁽²⁷⁾ อย่างไรก็ตาม การให้ propofol เข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อการนำสลบ หรือฉีดภายหลังการนำสลบทันทีนั้น ไม่สามารถช่วยลดอุบัติการณ์หรือความรุนแรงของภาวะดังกล่าวได้

2. Ketamine

การศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุ 2-14 ปีที่ได้รับ ketamine ขนาด 0.25 มก./กก. และขนาด 0.5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ 10 นาทีก่อนสิ้นสุดการผ่าตัดทอนซิลและอะดีนอยด์ มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะ emergence delirium ภายหลังการระงับความรู้สึกด้วย sevoflurane น้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ ketamine เพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว⁽²⁸⁾ โดยมีค่า RR สำหรับการเกิดภาวะ emergence delirium เท่ากับ 0.43⁽¹⁴⁾ โดยไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาที่ใช้ในการถอดท่อช่วยหายใจ (extubation time) ระยะเวลาฟื้นตัวก่อนส่งกลับห้องพัก (delivery time) และอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด⁽²⁸⁾

3. Alpha2-adrenergic receptor agonists เช่น dexmedetomidine

การศึกษาของ Yingying และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยเด็ก 1-5 ปี ที่เข้ารับการผ่าตัดใส่ลิ้นด้วยวิธีการส่องกล้องทางหน้าท้องที่ได้รับ dexmedetomidine ทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.5 และ 1.0 ไมโครก./กก. หลังเริ่มระงับความรู้สึก และต่อเนื่องตลอดการผ่าตัดจนสิ้นสุดการผ่าตัด 3-5 นาที ในผู้ป่วยเด็กอายุ มีอุบัติการณ์ของภาวะ emergence delirium น้อยกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีค่า RR เท่ากับ 0.37⁽¹⁴⁾ และเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ propofol ก่อนสิ้นสุดการผ่าตัดพบว่า การให้ dexmedetomidine ขนาด 0.3 ไมโครก./กก. ทางหลอดเลือดดำ มีประสิทธิภาพดีกว่า propofol ในการป้องกันภาวะ emergence delirium⁽³⁴⁾

4. การระงับปวดระหว่างผ่าตัดเพื่อการป้องกันอาการปวดแผลหลังผ่าตัด (preventive analgesia)

Fentanyl: มีคุณสมบัติในการระงับปวดได้ดี ออกฤทธิ์เร็ว และมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น พบว่า เมื่อให้ fentanyl ขนาด 1 ไมโครก./กก. ทางหลอดเลือดดำก่อนสิ้นสุดการผ่าตัดไม่เกิน 20 นาที สามารถช่วยลดอุบัติการณ์ของภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการระงับความรู้สึกด้วยยาสลบไธระเหยชนิด sevoflurane ได้⁽²⁶⁾ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ไม่ได้รับ fentanyl ในระยะเวลาดังกล่าว

Ketorolac: มีคุณสมบัติในการระงับปวด ด้านการอักเสบ และลดไข้ พบว่า การให้ ketorolac ขนาด 0.5-1 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ เพื่อระงับปวดในระหว่างการผ่าตัด ช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ emergence delirium ได้⁽⁸⁾

Gabapentin: เป็นยาในกลุ่ม anticonvulsant drug ที่มีคุณสมบัติในการระงับปวด โดยเฉพาะอาการปวดที่เกิดจากเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathic pain) การศึกษาพบว่า การให้ gabapentin ขนาด 15 มก./กก. โดยการบริหารทาน ที่เวลา 30 นาทีก่อนเริ่มระงับความรู้สึก สามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะ emergence delirium ที่ห้องพักฟื้น ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการระงับความรู้สึกเพื่อการผ่าตัดด้วยยาสลบไธระเหยชนิด sevoflurane ได้⁽³¹⁾

การฉีดยาชาเฉพาะส่วน (regional anesthesia) เช่น การทำ caudal anesthesia ซึ่งพบว่า สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ emergence delirium ลงได้⁽⁸⁾

5. Midazolam

มีคุณสมบัติในการลดความวิตกกังวล (anxiolysis) ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญและพบได้บ่อยในช่วงก่อนเริ่มระงับความรู้สึก แต่การศึกษาพบว่า การให้ midazolam เพื่อคลายความกังวลก่อนการนำสลบ (premedication) ไม่สามารถช่วยป้องกันการเกิดภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการระงับความรู้สึกด้วย sevoflurane หรือ desflurane ได้⁽³²⁾ เนื่องจากการให้ midazolam ตั้งแต่ก่อนเริ่มนำสลบ ระดับยาในกระแสเลือดของผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดการผ่าตัดไม่สูงเพียงพอที่จะลดการเกิดภาวะดังกล่าวได้⁽³³⁾ แต่พบว่า เมื่อให้ midazolam ทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.03 มก./กก. เมื่อสิ้นสุดการผ่าตัด สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการผ่าตัดได้ โดยไม่ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาการฟื้นตัวจากการระงับความรู้สึก (emergence time) และไม่เพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการระงับความรู้สึก⁽³⁴⁾

6. ยาอื่น ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดภาวะ emergence delirium แต่กลไกในการป้องกันภาวะดังกล่าวยังไม่เป็นที่ชัดเจน และมีจำนวนการศึกษาไม่มากนัก เช่น dexamethasone⁽³⁵⁾ และ magnesium sulfate⁽³⁶⁾ เป็นต้น

มาตรการป้องกันโดยไม่ใช้ยา (non pharmacological preventive strategies) เช่น

1. ให้ผู้ป่วยเด็กเล่นเกมหรือดูการ์ตูนก่อนเริ่มให้การระงับความรู้สึก เพื่อสร้างความบันเทิง และเป็นการผ่อนคลายความวิตกกังวลในขณะที่รอเข้ารับการผ่าตัด จากการศึกษาพบว่าสามารถลดระดับความวิตกกังวล⁽³⁷⁾ และอาจช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะ emergence delirium ได้ด้วย

2. การเปิดวิดิทัศน์หรือการ์ตูนที่ผู้ป่วยเด็กชอบในขณะที่เริ่มการนำสลบ จะช่วยสร้างบรรยากาศที่ผ่อนคลาย แต่ไม่ควรมีเสียงดังรบกวนมากเกินไป (low sensory stimulation) ซึ่งพบว่าช่วยลดระดับความวิตกกังวลในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการระงับความรู้สึกเพื่อผ่าตัดได้⁽³⁷⁾ ทำให้โอกาสการเกิดภาวะ emergence delirium ลดลงได้

3. การอนุญาตให้ผู้ปกครองเข้าร่วมในขณะที่เริ่มให้การระงับความรู้สึกหรือการนำสลบ ผู้ป่วยเด็ก (parental present during induction of anesthesia, PPIA) มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างความอบอุ่นใจและลดความวิตกกังวลในผู้ป่วยเด็ก แต่บางการศึกษาพบว่าวิธีดังกล่าวให้ผลในการลดความวิตกกังวลไม่ต่างจากการให้ midazolam ก่อนเข้ารับความรู้สึก⁽³⁷⁾ และกรณีที่ผู้ปกครองที่มีความวิตกกังวลสูงเข้าร่วมในระหว่างการนำสลบผู้ป่วยเด็ก อาจทำให้ผู้ป่วยเด็กมีระดับความวิตกกังวลสูงขึ้น และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กมากตามไปด้วย

4. มีการกล่าวถึงเทคนิคในการเตรียมผู้ป่วยเด็กก่อนเข้ารับการระงับความรู้สึกเพื่อผ่าตัดแบบองค์รวมโดยเน้นครอบครัวของผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง (family-centered approach) ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความวิตกกังวลของผู้ป่วยเด็กและผู้ปกครองก่อนเข้ารับการผ่าตัด และอาจช่วยป้องกันการเกิดภาวะ emergence delirium ได้ รวมเรียกเทคนิคนี้ว่า ADVANCE ซึ่งย่อมาจาก

A (anxiety reduction) คือ การลดความวิตกกังวลของผู้ป่วยเด็กและผู้ปกครอง

D (distraction on the day of surgery)

V (video modeling and education) คือ การให้ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับสิ่งที่ผู้ป่วยเด็กจะได้รับในขณะที่ให้การระงับความรู้สึกผ่านทางบทบาทสมมติในวิดิทัศน์ หรือการ์ตูน

A (adding parents) คือ การให้ผู้ปกครองเข้าร่วมด้วยในขณะนำสลบ

N (no excessive reassurance) คือ การให้ข้อมูลที่เหมาะสม และหลีกเลี่ยงการทำให้ผู้ป่วยมีความคาดหวังหรือความมั่นใจที่มากเกินไป

C (coaching of parents by staff) คือ การให้ความรู้ในการปฏิบัติตัวแก่ผู้ปกครอง

E (exposure) คือ การสร้างความคุ้นเคย โดยการให้ผู้ป่วยเด็กได้สัมผัสกับอุปกรณ์ สถานที่ หรือการแสดงบทบาทสมมติกับตุ๊กตาก่อนเข้ารับการระงับความรู้สึกเพื่อผ่าตัด⁽³⁸⁾

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการเตรียมความพร้อมก่อนเข้ารับการระงับความรู้สึกด้วยเทคนิค ADVANCE มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ emergence delirium น้อยกว่าการให้ยา midazolam premedication หรือการมีผู้ปกครองเข้าร่วมในขณะนำสลบด้วยเพียงวิธีเดียว⁽³⁹⁾

5. การให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ในห้องผ่าตัดแต่งตัวเป็นตุ๊กตลก หรือตุ๊กตาร้านที่เด็กชื่นชอบ (clown doctors)⁽³⁷⁾ จากการศึกษพบว่าให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ยาคลายกังวลก่อนการผ่าตัด (sedative premedication)⁽³⁷⁾

6. การฝังเข็ม (acupuncture) พบว่า การฝังเข็มร่วมกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (electrical stimulation) ที่ตำแหน่งเส้นลมปราณหัวใจจุดที่ 7 ของการฝังเข็ม (Heart 7) หรือจุดเซินเหมิน ซึ่งอยู่บริเวณรอยพับของข้อมือ ในระหว่างการผ่าตัด สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ emergence delirium ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 1.5-8 ปี ที่เข้ารับการระงับความรู้สึกเพื่อผ่าตัดแบบผู้ป่วยนอกได้⁽⁴⁰⁾

สรุป

ภาวะ emergence delirium เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการระงับความรู้สึก ซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยเด็ก ผู้ปกครอง และผู้ให้การดูแลผู้ป่วย นอกจากนี้ยังเป็นการสิ้นเปลืองทรัพยากรที่ใช้ในการดูแลประคับประคองผู้ป่วยเด็ก จึงควรให้ความสำคัญตั้งแต่การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการระงับความรู้สึก การพิจารณาเลือกใช้มาตรการที่เหมาะสมในการป้องกัน รวมถึงการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเด็กเกิดภาวะดังกล่าวขึ้น เพื่อให้การดูแลผู้ป่วยเป็นไปอย่างราบรื่น และได้รับความพึงพอใจสูงสุดจากผู้ป่วยเด็กและผู้ปกครอง

เอกสารอ้างอิง

1. Terri Voepel-Lewis, Shobha Malviya, Alan R. Tait. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; 96: 1625-30
2. Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF Jr. Observations in the immediate postanesthesia period. II. Mode of recovery. *Br J Anaesth* 1960; 32: 181-5
3. Echenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and aetiology of postanesthetic excitement. *Anaesthesiology* 1961; 22: 667-73
4. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the post anesthesia emergence delirium scale. *Anaesthesiology* 2004; 100: 1138-45
5. Mason KP. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth* 2017; 118(3): 335-43
6. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayer LC. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004; 99: 1648-54
7. Choon LB, Agnes SN. Evaluation of emergence delirium in Asian children using Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 593-600
8. Dahmani S, Delivet H, Hilly J. Emergence delirium in children: an update. *Curr Opin Anesthesiol* 2014; 27: 309-15
9. Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Map* 2007; 28: 1163-77
10. Lim BG, Shen FY, Kim YB, Kim WB, Kim YS, Han HC, et al. Possible role of GABAergic depolarization in neocortical neurons in generating hyperexcitatory behaviors during emergence from sevoflurane anesthesia in the rats. *Asnneuro* 2014; 6(2): 127-36
11. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC, Caramico LA, Hofstadter MB. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg* 1999; 88(5): 1042-7
12. Kain ZN, Mayes LC, Weisman SJ, Hofstadter MB. Social adaptability, cognitive abilities, and other predictors for children's reactions to surgery. *J Clin Anesth* 2000;12: 549-54
13. Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg.* 2007 Jan; 104(1): 84-91
14. Arthura DM, Doralina LA. Emergence delirium in pediatric anesthesia. *Pediatr Drugs* 2017(19); 11-20
15. Hippard HK, Govindan K, Friedman EM, Sulek M, Giannoni C, Larrier D, et al. Postoperative

- analgesic and behavioral effects of intranasal fentanyl, intravenous morphine, and intramuscular morphine and intramuscular morphine in pediatric patients undergoing bilateral myringotomy and placement of ventilating tubes. *Anesth Analg* 2012; 115(2): 356-63
16. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C. et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth* 2010; 104(2): 216-223
 17. Stoicea N, McVicker S, Quinones A, Agbenyefia P, Bergese SD. Delirium-biomarkers and genetic variance. *Front Pharmacol* 2014; 5: 75
 18. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sarkela M, Lindgren L, Mennander S, Korttila K, Saarnivassra L, Jantti V. Sevoflurane mask induction of anaesthesia is associated with epileptiform EEG in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(7):805-11
 19. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD007084
 20. Khalili G, Sajedi P, Shafa A, et al. A randomized evaluation of intravenous dexamethasone versus oral acetaminophen codeine in pediatric adenotonsillectomy: emergence agitation and analgesia. *Middle East J Anesthesiol* 2012; 21: 499-504
 21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013
 22. Malarbi S, Stargatt R, Howard K, Davidson A. Characterizing the behavior of children emerging with delirium from general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 942-50
 23. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S, Meroni V, Minardi C, Frawley G, et al. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Paediatr Anaesth* 2013; 23(4): 301-8
 24. Hallen J, Rawal N, Gupta A. Postoperative recovery following outpatient pediatric myringotomy: a comparison between sevoflurane and halothane. *J Clin Anesth* 2001; 13(3): 161-6
 25. Bae JH, Koo BW, Kim SJ, Lee DH, Lee ET, Kang CJ. The effects of midazolam administered postoperatively on emergence agitation in pediatric strabismus surgery. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58: 45-9
 26. Cravero J, Beach M, Thyr B, Whalen K. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Anesth Analg* 2003; 97(2): 364-7
 27. Van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA. Dose a prophylactic dose of propofol reduce

- emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2015; 25(7): 668-76
28. Lee YS, Kim WY, Choi JH, Son JH, Kim JH, Park YC. The effect of ketamine on the incidence of emergence agitation in children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy under sevoflurane general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58(5): 440-5
29. Yingying Sun, Yuanhai Li, Yajuan Sun, Xing Wang, Hongwu Ye, Xianren Yuan. Dexmedetomidine effect on emergence agitation and delirium in children undergoing laparoscopic hernia repair: a preliminary study. *Journal of Internal Medical Research* 2017; 45(3): 973-83
30. Ali MA, Abdellatif AA. Prevention of sevoflurane related emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of dexmedetomidine and propofol. *Saudi J Anaesth* 2013; 7: 296-300
31. Kim N, Park JH, Lee JS, Choi T, Kim MS. Effects of intravenous fentanyl around the end of surgery on emergence agitation in children: Systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 2017; 27(9): 885-92
32. Salman AE, Camkiran A, Oguz S, Donmez A. Gabapentin premedication for postoperative analgesia and emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients. *Agri* 2013; 25: 163-8
33. Kain ZN, MacLaren J, McClain BC, Saadat H, Wang SM, Mayes LC, et al. Effect of age and emotionality on the effectiveness of midazolam administered preoperatively to children. *Anesthesiology* 2007; 107: 545-52
34. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eurr J Clin Pharmacol*. 1989; 37(3): 267-72
35. Cho EJ, Yoon SZ, Cho JE, Lee HW. Comparison of the effects of 0.03 and 0.05 mg/kg midazolam with placebo on prevention of emergence agitation in children having strabismus surgery. *Anesthesiology* 2014; 120(6): 1354-61
36. Khalili G, Sajedi P, Shafa A, Hosseini B, Seyyedyousefi H. A randomized evaluation of intravenous dexamethasone versus oral acetaminophen codeine in pediatric adenotonsillectomy: emergence agitation and analgesia. *Middle East J Anesthesiol* 2012; 21: 499-504
37. Abdulatif M, Ahmed A, Mukhtar A, Badawy S. The effect of magnesium sulphate infusion on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 2013; 68: 1045-52
38. Manyande A, Cyna AM, Yip P, Chooi C, Middleton P. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database of Systematic*

Reviews 2015, Issue 7. Art No.:CD006447.

39. Zhong Q, Qu X, Xu C. Effect of preoperative visiting operation room on emergence agitation in preschool children under sevoflurane anesthesia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2018; 104: 32-5
40. Kain ZN, Caldwell-Andrew AA, Mayes LC, Weinberg ME, Wang SM, MacLaren JE, Blount RL. Family-centered preparation for surgery improves perioperative outcomes in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007; 106: 65-74
41. Hijikata T, Mihara T, Nakamura N, Miwa T, Ka K, Goto T. Electrical stimulation of the heart 7 acupuncture site for preventing emergence agitation in children: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 535-42