

PENGGUNAAN MIDAZOLAM INTRAVENA SECARA INTRANASAL DALAM TATALAKSANA BANGKITAN PADA ANAK

INTRAVENOUS MIDAZOLAM USED AS INTRANASAL FOR MANAGEMENT SEIZURES IN CHILDREN

Prastiya Indra Gunawan,* Lasmauli Situmorang,* Desy Nurrosalia,* Dian Pratamastuti,* Darto Saharso*

ABSTRACT

Introduction: Prolonged seizures in children is a frightening experience for families. Cessation of seizure as soon as possible and easy to do are needed because seizures in children mostly occur outside of the hospital. Benzodiazepines are still the primary choice of treatment of seizures in children. Midazolam is a benzodiazepine that easily to find in form of intravenous, otherwise it could be initiated intranasally. Some research showed similar effectiveness compared to intravenous and rectal diazepam that has been commonly used. Intranasal midazolam is recommended for management of seizure in children.

Keywords: Children, intranasal midazolam, seizure

ABSTRAK

Pendahuluan: Bangkitan yang berkepanjangan pada anak merupakan pengalaman yang menakutkan pada keluarga. Penghentian bangkitan secara cepat dan mudah diperlukan karena bangkitan pada anak kebanyakan terjadi di luar RS. Benzodiazepin masih merupakan pilihan utama penanganan bangkitan pada anak. Midazolam merupakan golongan benzodiazepin yang sering didapatkan dalam sediaan intravena, namun dalam keseharian dapat diberikan secara intranasal. Beberapa penelitian menyatakan midazolam intranasal sama efektif dibanding diazepam intravena dan diazepam rectal yang selama ini dipergunakan. Midazolam intranasal dapat direkomendasikan untuk tatalaksana bangkitan pada anak.

Kata kunci: Anak, bangkitan, midazolam intranasal

*Divisi Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

Korespondensi: prastiya_ig@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Bangkitan merupakan kegawatan medis neurologi anak.¹ Bangkitan mempengaruhi 4-10% anak selama masa hidupnya.² Sebelum usia 6 tahun 1-5 % anak pernah mengalami bangkitan demam.³ Bangkitan berkepanjangan atau berulang yang terjadi lebih dari tiga puluh menit meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.⁴ Penghentian bangkitan dengan cepat penting untuk mencegah efek yang merugikan dan mengurangi risiko terjadinya status epileptikus.¹ Penghentian bangkitan memerlukan obat yang tepat, mudah didapatkan, dan mudah digunakan oleh orangtua karena sebagian besar bangkitan terjadi di luar RS.¹

Pemberian obat antiepilepsi (OAE) golongan benzodiazepam intranasal (IN) seperti midazolam merupakan pilihan alternatif, karena mempunyai awitan kerja yang cepat. Midazolam IN cepat diabsorpsi karena hipervaskularisasi di mukosa nasal.^{5,6,7} Sediaan yang sering digunakan untuk intranasal adalah sediaan dalam bentuk intravena (IV).^{5,8,9} Vaskularisasi yang baik pada mukosa nasal

mempercepat penyerapan obat ke dalam aliran darah dan otak.^{5,9} Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas penggunaan midazolam IV secara intranasal dalam tatalaksana bangkitan pada anak.

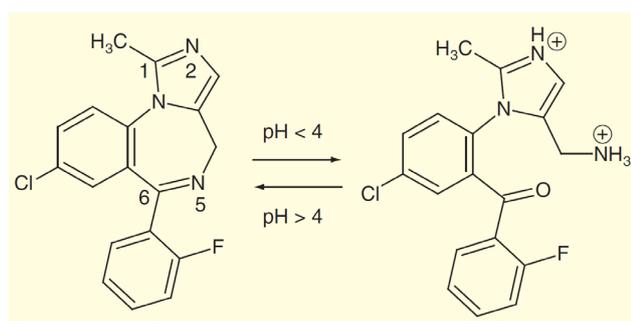
Bangkitan didefinisikan sebagai suatu episode gangguan fungsi otak yang disebabkan oleh terlepasnya aktifitas listrik yang abnormal, berlebihan dan terjadi bersamaan pada sekelompok saraf otak.¹⁰ Aktifitas listrik yang mendasari bangkitan merupakan sebuah produk dari proses biokimia pada tingkat sel yang terjadi pada jaringan saraf yang besar dan sering mengenai beberapa inti struktur korteks dan subkorteks.¹¹ Bangkitan dapat dibagi menjadi dua bagian yaitu bangkitan parsial dan bangkitan umum.¹⁰

Bangkitan terjadi ketika terdapat gangguan pada keseimbangan antara neurotransmitter inhibisi dan eksitasi pada otak. Ketidakseimbangan neurotransmitter inhibisi dan eksitasi dapat terjadi karena perubahan pada berbagai tingkat fungsi otak.^{12,13} Glutamat merupakan neurotransmitter eksitasi yang paling banyak ditemukan dan memediasi kelebihan

eksitasi lewat reseptor subtype NMDA (N-metil-D-aspartat). *Gamma-amino-butyric acid* (GABA) merupakan neurotransmitter inhibisi yang sering ditemukan dan merupakan tempat aktifitas dari beberapa obat yang digunakan untuk menghentikan bangkitan.^{10,13}

Midazolam

Benzodiazepin merupakan obat lini pertama untuk penanganan bangkitan. Midazolam termasuk dalam kelompok benzodiazepin yang kerjanya cepat dan mempunyai keunggulan dapat larut dalam air sehingga dapat diberikan peroral atau lewat intranasal.^{14,15} Pada pH 4 cincin pada midazolam terbuka dan hal ini membuat midazolam larut dalam air sedangkan pada pH fisiologis cincin tersebut tertutup dan obat ini menjadi larut dalam lemak dan secara cepat menembus sawar darah otak (Gambar 1).



Gambar 1. Struktur Kimia Midazolam¹⁴

Farmakodinamik midazolam sama seperti golongan benzodiazepin lainnya, dinamakan modulasi reseptor GABA-A melalui interaksi reseptor kompleks GABA-benzodiazepin pada sistem saraf pusat. Penghentian bangkitan pada anak dengan pemberian midazolam dapat secara IV, intramuskuler (IM), oral, *buccal*, dan IN.¹⁵ Bioavailabilitas mutlak midazolam tergantung pada jalur pengobatan yang diberikan, berkisar antara 36% untuk formula sirup dan 90% untuk formula yang diberikan parenteral. Bioavailabilitas midazolam peroral rendah karena metabolisme oleh sitokrom P-450 (CYP) enzim 3A5 pada jaringan epitel usus, sehingga dapat mengurangi 50% fraksi pada saat mencapai aliran darah.¹⁶ Bioavailabilitas rata-rata midazolam intranasal 72,5 sedangkan midazolam intramuskular 93,4.¹⁷ Midazolam dapat dengan cepat diabsorpsi melalui

intranasal disebabkan pada keadaan ionisasi apapun larutan ini dalam keadaan stabil.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wermeling dkk tahun 2006 tentang farmakokinetik dan farmakodinamik midazolam intranasal yang diberikan dengan kadar 5mg secara intravena, intramuskular, dan intranasal, didapatkan hasil konsentrasi midazolam intranasal mencapai kadar puncak dalam waktu 5 menit (Tabel 1).¹⁷

Midazolam mudah larut dalam air dan mempunyai sifat lipofilik yang tinggi, sehingga dapat berdifusi dengan cepat melewati dinding kapiler sawar darah otak ke dalam sistem saraf pusat (SSP). Hal ini menyebabkan onset kerjanya yang cepat dan waktu paruhnya ($T_{1/2}$) yang pendek (1-3,5 jam).¹⁵ Midazolam terutama dimetabolisme di hepar dan usus oleh sitokrom P450 dan diekskresi melalui urin.¹⁴ Pada penggunaan midazolam IN absorpsi langsung menuju ke pembuluh darah tanpa melewati metabolisme di hepar. Hal ini terjadi karena di daerah nasal kaya akan pembuluh darah sehingga absorpsinya lebih cepat ke pembuluh darah.⁸

Pemberian dosis optimal midazolam bervariasi ditentukan oleh situasi klinis dan beberapa faktor seperti umur pasien, kondisi medis yang menyertai dan pengobatan lain yang diperoleh.¹⁵ Dosis yang biasa diberikan adalah 0,2-0,3mg/kg (maksimal 7,5mg per dosis).²

Penggunaan Midazolam Intranasal dalam Tatalaksana Bangkitan pada Anak

Antikonvulsan ideal seharusnya memenuhi kriteria aman, efektif, mudah pada cara pemberian. Selama ini diazepam telah digunakan dalam penatalaksanaan epilepsi maupun sindroma bangkitan yang lain. Pada bangkitan akut, terapi yang biasa digunakan adalah diazepam intravena maupun rektal, tetapi pemasangan jalur intravena sulit pada anak yang sedang bangkitan dan pemberian perrektal dari segi estetika kurang disukai. Midazolam intranasal telah terbukti aman dan efektif untuk perawatan pra-RS dan RS untuk penatalaksanaan bangkitan lama dengan efek samping minimal.¹⁸

Jalur intranasal sangat sesuai karena dapat melewati sawar darah otak dan mencapai SSP dengan cepat. Vaskularisasi yang tinggi pada mukosa hidung dan jaringan olfaktori yang langsung kontak

Tabel 1. Parameter Farmakokinetik Midazolam 5mg Pascapemberian Intravena Perinfus 15 menit, Intramuskular, dan Intranasal

Formulasi	T _{maks} (min)	C _{maks} (ng/ml)	AUC _{0-x} (ng h/ml)	T _{1/2} (h)	F(%)
5 mg IV	12,4 (6,5)	167 (48)	186 (31)	3,14(0,7)	100% asumsi
5 mg IM	29,2 (10,9)	59 (29)	175 (39)	4,17(2,09)	93,4(12)
5 mg IN	10,3 (5,0)	80 (17)	134 (26)	3,25(0,97)	72,5(12)

Tmaks: waktu yang diperlukan oleh obat untuk mencapai kadar puncaknya; Cmaks: kadar maksimum yang dapat dicapai oleh obat dalam plasma; AUC (*area under the curve*): kadar obat dalam plasma; T_{1/2} (waktu paruh): waktu yang dibutuhkan obat untuk tereliminasi sampai separuh dari kadarnya; F: bioavailabilitas.

dengan sistem saraf pusat membuat pemberian secara intranasal lebih cepat mencapai aliran darah dan otak dibandingkan dengan pemberian secara intravena. Meskipun demikian penggunaan intranasal juga memiliki kekurangan. Jalur intranasal dipengaruhi oleh jaringan kapiler pada mukosa hidung yang dapat menurunkan kadar obat untuk transportasi langsung ke otak. Faktor lain yang berperan adalah faktor dalam rongga hidung, termasuk keberadaan mekanisme bersihan (*clearance*) mukosiliar hidung, metabolisme enzim, dan hidung tersumbat juga dapat mengurangi efisiensi pengiriman ke otak.¹⁹

Midazolam Intranasal vs Diazepam Rektal

Bactakarya tahun 2006 melakukan penelitian yang membandingkan penggunaan midazolam preparat intravena secara intranasal pada dosis 0,2mg/kg dengan diazepam perrektal dosis 0,3mg pada 46 anak usia 3 bulan sampai usia 12 tahun yang mengalami berbagai macam epilepsi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata waktu antara kedatangan dokter dan pemberian OAE, pada diazepam perrektal sebesar 68,3±55,12 detik sedangkan pada midazolam IN 50,6±14,1 detik. Rerata waktu sejak obat diberikan sampai bangkitan berhenti secara bermakna lebih pendek pada kelompok midazolam dibandingkan kelompok diazepam. Denyut jantung dan tekanan darah tidak berbeda pada perbandingan kedua kelompok obat tersebut, namun pada jumlah pernafasan dan nilai saturasi oksigen terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok tersebut pada menit 5,10 dan 30. Pemberian midazolam intranasal untuk meng-hentikan bangkitan lebih disukai daripada pemberian midazolam perrektal, karena pemberian intranasal lebih mudah, tidak menyebabkan depresi nafas, dan diterima secara sosial.¹

Penelitian Holsti dkk serupa membandingkan penggunaan midazolam intranasal (preparat IV) dengan diazepam perrektal pada 124 pasien anak usia 8 bulan sampai 17 tahun yang mengalami berbagai macam bangkitan. Pemberian preparat IV secara intranasal menggunakan alat *mucosal atomization* dengan dosis 0,2mg/kg dan atau diazepam perrektal dengan dosis 0,3-0,5mg/kg sebelum dibawa ke RS. Didapatkan hasil waktu penghentian bangkitan pada midazolam intranasal lebih cepat secara bermakna (p=0,003), yaitu 11 menit dibandingkan menggunakan diazepam perrektal 30 menit. Selain itu, pemberian midazolam intranasal juga memperperang biaya pengobatan di RS.²⁰

Holsti dkk juga membandingkan penggunaan midazolam preparat intravena yang digunakan intranasal menggunakan alat *mucosal atomization* dengan diazepam perrektal untuk menangani bangkitan pada penderita epilepsi di rumah. Penelitian ini dilakukan pada 92 pengasuh anak yang memberikan pengobatan pada bangkitan anak yang diacak menjadi dua kelompok, menggunakan midazolam IN 0,2mg/kg (dosis maksimal 10mg) dan diazepam rektal 0,3-0,5mg/kg (maksimal 20mg). Jika serangan bangkitan tidak berhenti dalam waktu 5 menit, maka pengasuh dapat memberikan midazolam secara IN atau diazepam perrektal, sesuai dengan kelompoknya. Pemberian midazolam intranasal dapat menghentikan bangkitan dalam waktu 3 menit, sedangkan diazepam perrektal membutuhkan waktu 4,3 menit, walaupun tidak bermakna (p=0,09). Oleh karena itu disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan efikasi pada penggunaan midazolam intranasal dengan diazepam perrektal dalam penanganan bangkitan akut pada penderita epilepsi di rumah, namun terdapat tren penggunaan midazolam intranasal lebih cepat

mengontrol kejang.⁴

Penelitian Fisgin dkk pada 45 bayi dan anak umur 1 bulan sampai 13 tahun di Turki menyatakan bahwa pada kelompok diazepam penghentian bangkitan terjadi dalam 10 menit pada 60% subyek, sedangkan sisanya tidak berespons. Sementara pada kelompok midazolam, mayoritas subyek (87%) memberikan respons dalam 10 menit dan hanya 13% yang tidak berespon. Berdasarkan efek antikonvulsannya didapatkan midazolam lebih efektif secara bermakna dari pada diazepam ($p < 0,05$).²¹

Gunawan dkk meneliti perbandingan midazolam preparat IV yang diberikan secara intranasal melalui *mucosal atomization device* (MAD) dengan diazepam suppositoria pada 64 pasien anak usia 1 bulan hingga 13 tahun di Surabaya, Indonesia. Tujuan pemakaian MAD adalah supaya partikel midazolam bisa terdispersi menjadi partikel kecil yang mudah diserap pembuluh darah mukosa nasal (Gambar 2). Alat ini belum tersedia di Indonesia, namun bisa didapatkan secara *online* dari internet. Didapatkan hasil midazolam IN memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan diazepam perrektal dengan median waktu henti bangkitan 42 detik pada kelompok IN dan 180 detik pada kelompok diazepam rektal. Tidak ditemukan efek samping berupa hipoksia, hipotensi, muntah, batuk, ataupun reaksi alergi pada subyek yang mendapat midazolam IN.⁹



Gambar 2. *Mucosal atomizer device* (MAD)²²

Midazolam Intranasal vs Diazepam Intravena

Mittal dkk tahun 2006 melakukan penelitian prospektif pada 125 anak untuk membandingkan pemakaian midazolam sediaan intravena yang

digunakan secara intranasal dengan dosis 0,2 mg/kg dengan diazepam intravena dosis 0,3mg/kg untuk efek sedasi sebelum tindakan invasif dan bangkitan. Didapatkan hasil waktu penghentian bangkitan lebih lama pada kelompok midazolam daripada kelompok diazepam ($2,97 \pm 0,53$ vs $1,92 \pm 0,45$ menit) tetapi waktu antara kedatangan di instalasi gawat darurat sampai pemberian terapi dimulai, lebih pendek pada kelompok midazolam dibanding kelompok diazepam ($2,34 \pm 0,90$ vs $4,61 \pm 0,5$ menit) dengan $p < 0,001$ (Tabel 2).²³

Tabel 2. Selang Waktu Pemberian Obat, Penghentian Bangkitan, dan Respons terhadap Terapi

Kriteria	Midazolam IN	Midazolam IV
Waktu pemberian obat setelah subyek tiba di RS	$2,34 \pm 0,90$ (4,26 to 4,96)	$4,61 \pm 1,08$ (2,06 to 2,62)
Waktu berhentinya bangkitan setelah obat diberikan	$2,97 \pm 0,53$ (1,77 to 2,07)	$1,92 \pm 0,45$ (1,92 to 0,45)
Waktu berhentinya bangkitan setelah subyek tiba di RS	$5,25 \pm 0,86$ (6,16 to 6,86)	$6,51 \pm 1,06$ (4,98 to 5,52)

$p < 0,001$ signifikan untuk semua grup

Penelitian yang dilakukan oleh Mahmoudian dan Mohammadi terhadap 70 anak umur 2 bulan sampai 15 tahun menyatakan rerata waktu untuk mengontrol bangkitan pada kelompok midazolam IN lebih lama dari pada kelompok diazepam IV (3,58 dan 2,94 menit) dengan tidak menghitung waktu yang diperlukan untuk memasang akses intravena.²⁴

Penelitian Thakker tahun 2012 terhadap 50 pasien anak umur 1 bulan-12 tahun yang menderita epilepsi, didapatkan rerata jarak antara tiba di RS dan memulai pemberian antibangkitan didapatkan secara bermakna lebih pendek pada kelompok midazolam dibandingkan diazepam. Demikian pula rerata antara penghentian bangkitan dan waktu tiba di RS lebih pendek secara bermakna pada midazolam IN dibandingkan diazepam IV. Namun rerata jarak antara bangkitan terkontrol dan cara pemberian obat lebih pendek pada diazepam IV dibandingkan dengan midazolam IN.²⁵

Penelitian *randomized control trial* (RCT) juga dilakukan oleh Javadzadeh dkk tahun 2012 di Iran terhadap 60 pasien anak usia 2 bulan-15 tahun,

Penelitian ini membandingkan pemberian midazolam *drops* yang digunakan secara intranasal dosis 0,2mg/kg dengan diazepam intravena dosis 0,3mg/kg. Pada penelitian ini didapatkan hasil waktu yang diperlukan untuk mengontrol bangkitan dengan midazolam IN $3,16 \pm 1,24$ yang secara statistik bermakna lebih rendah dibandingkan dengan diazepam IV yang memerlukan waktu $6,42 \pm 2,59$ dengan nilai $p < 0,001$, jika waktu pemasangan akses vena dihitung. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada pemeriksaan saturasi oksigen dan detak jantung pada kedua kelompok.²⁶

Penelitian ini berbeda dengan Panchal dkk yang membandingkan midazolam IN dan benzodiazepin IV pada 84 pasien anak umur 1 bulan-12 tahun yang mengalami bangkitan. Didapatkan rerata waktu pemberian OAE setelah pasien datang ke RS 0,379 menit pada kelompok midazolam IN dan 1,598 menit pada kelompok benzodiazepin IV. Adapun rerata waktu penghentian bangkitan setelah obat diberikan adalah 3,001 menit pada midazolam IN, sedangkan pada kelompok benzodiazepin IV 1,009 menit. Panchal menyimpulkan pemberian intravena lebih efektif mengontrol bangkitan dibandingkan dengan midazolam intranasal secara bermakna. Meskipun demikian midazolam intranasal tetap dapat digunakan ketika akses IV tidak tersedia.²⁷

Efek samping pada pemberian midazolam pada anak meliputi hipoventilasi, penurunan saturasi oksigen, apnea, spasme laring, dan hipotensi. Peralatan resusitasi harus disiapkan karena efek depresi saluran nafas.¹⁵ Dibandingkan dengan diazepam, efek samping terhadap depresi nafas lebih jarang terjadi.⁷ Menurut Bhattacharyya dkk kejadian apnea pada penderita bangkitan dengan pemberian midazolam lebih sedikit secara bermakna dibandingkan dengan pemberian diazepam.¹

KESIMPULAN

Midazolam merupakan salah satu golongan benzodiazepin yang larut dalam air dan lemak dan sediaan intravena yang sudah ada bisa digunakan untuk intranasal. Beberapa penelitian membuktikan kemampuan midazolam preparat intravena yang dipakai secara intranasal lebih efektif dibanding pemberian diazepam perrektal maupun intravena.

Pemberian midazolam intranasal mempunyai efikasi dan keamanan yang sama dengan diazepam rektal dan intravena, namun penggunaan midazolam intranasal lebih praktis dan cepat. Di Indonesia sediaan *nasal spray* belum tersedia, namun bisa digunakan sediaan intravena yang diteteskan menggunakan *mucosal atomization device* pada kedua nostril.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol.* 2006;34(5):355-9.
2. Agarwal M, Fox SM. Pediatric seizures. *Emerg Med Clin North Am.* 2013;31(3):733-54.
3. Major P, Thiele EA. Seizures in children: determining the variation. *Pediatr Rev.* 2007;28(10):363-71.
4. Holsti M, Dudley N, Schunk J. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arc Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(8):747-53.
5. Humphries LK, Eiland LS. Treatment of acute seizures: is intranasal midazolam a viable option? *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(2):79-87.
6. Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *Am J Emerg Med.* 2006;24(3):343-6.
7. Cloyd J. Pharmacologic considerations in the treatment of repetitive or prolonged seizures. *J Child Neurol.* 2007;22(5):475-525.
8. Kalviainen R. Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy Behav.* 2015;49:303-6.
9. Gunawan PI, Rulian F, Saharso D. Comparison of intranasal midazolam and rectal diazepam as anticonvulsant in children. *J Nepal Paediatr Soc.* 2015;35:117-22.
10. Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and definitions of seizures and status epilepticus. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29(1):1-13.
11. Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of seizures and epilepsy. Dalam: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, editor. *Pediatric Neurology.* Philadelphia: Elsevier Saunder; 2012. hlm. 711-26.
12. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6).
13. Stafstrom CE. Back to basics: the pathophysiology of epileptic seizures: a primer for pediatricians. *Pediatr Rev.* 1998;19(10):342-51.
14. Mula M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2014;14:735-40.

15. Brevoord JCD, Joosten KFM, Arts WFM, van Rooij RW, de Hoog M. Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. *J Child Neurol.* 2005;20(6):476-81.
16. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86.
17. Wermeling DP, Record KA, Kelly TH, Archer SM, Clinch T, Rudy AC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new intranasal midazolam formulation in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia.* 2006;103(2):344-9.
18. Doshi D. Controlling seizures in children: diazepam or midazolam? systematic review. *Hongkong J Emer Med.* 2010;17(2):196-204.
19. Wolfe TR, Braude DA. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics.* 2010;126(3):532-7.
20. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital Intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23(3):148-53.
21. Fişgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, dkk. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol.* 2002;17(2):123-6.
22. Dhakar RC. Nasal drug delivery: success through integrated device development. *J of Drug Deliv & Ther* 2011;1(1):2-7.
23. Mittal P, Manohar R, Rawat AK. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Indian J Pediatr.* 2006;73:975-8.
24. Mahmoudian T, Mohammadi Zadeh M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5(2):253-5.
25. Thakker A, Shanbag P. A randomised controlled trial of intranasal midazolam versus intravenous diazepam for acute childhood seizures. *J Neurol.* 2013;260(2):470-4.
26. Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure: a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr.* 2012;22(1):1-8.
27. Panchal J, Kakkad K, Kariya P, Patel P. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous benzodiazepines in control of seizures in children. *National J Medical Res.* 2013;3(1):30-3.