

بررسی اثر بالینی دو ترکیب خوراکی میدازولام در آرام بخشی کودکان به هنگام درمان‌های دندانپزشکی

طاهره اسکندریان^{*}، شهناز مقصودی^{**}، حمیدرضا افتخاریان^{***}

^{*} استادیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
^{**} استادیار گروه آموزشی دندانپزشکی کودکان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
^{***} استادیار گروه آموزشی بیهوشی دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز

چکیده

بیان مساله: آرام بخشی هوشیار، بیشتر برای مدیریت رفتار بیماران غیر همکار و یا به شدت مضطرب در دندانپزشکی به کار می‌رود. داروهای گوناگونی برای آرام بخشی کودکان در مطب دندانپزشکی به صورت منفرد و یا ترکیبی، جهت یافتن یک برنامه‌ی آرام بخشی مطلوب به کار رفته است. ولی، همچنان نیاز به یافتن داروی آرام بخشی با اثر بیشتر و عوارض کمتر وجود دارد.

هدف: این پژوهش، جهت مقایسه‌ی اثر دو ترکیب خوراکی میدازولام/هیدروکسی زین و میدازولام/کتامین در آرام بخشی بیماران دندانپزشکی کودکان در هنگام درمان دندانپزشکی انجام شده است.

مواد و روش: این بررسی به صورت بالینی، مقطعی، دو سوکور و آینده‌نگر در 25 کودک غیر همکار 34 تا 56 ماهه (میانگین سنی 48/1) که نیازمند دست کم دو جلسه درمان ترمیمی بودند، انجام شد. این کودکان، به صورت تصادفی، یکی از دو برنامه‌ی ترکیبی آرام بخشی و خوراکی شامل میدازولام (0/5 میلی گرم بر کیلوگرم) /کتامین (5 میلی گرم بر کیلوگرم) و یا میدازولام (0/5 میلی گرم بر کیلوگرم) /هیدروکسی زین (2 میلی گرم بر کیلوگرم) را پیش از آغاز درمان در جلسه‌ی نخست دریافت کردند و در جلسه‌ی دوم برنامه‌ی دیگر استفاده شد. همچنین، همه‌ی افراد 50 درصد نیتروس اکساید/اکسیژن در هنگام درمان دریافت کردند. رفتار کودکان در 4 نمایه‌ی: 1- خواب آلودگی، 2-گریه، 3-حرکت و 4- رفتار کلی، توسط فردی ناآگاه از گونه‌ی داروی استفاده شده، ارزیابی گردید. داده‌ها توسط آزمون ویلکاکسون (Wilcoxon) و مک نمار (McNemar) واکاوی گردید.

یافته‌ها: ترکیب میدازولام/کتامین به گونه‌ی معنادار نسبت به میدازولام/هیدروکسی زین در هنگام تزریق و کار درمانی، به ترتیب از نظر میزان خواب آلودگی ($p < 0/000$ و $p = 0/001$)، گریه ($p < 0/00$ و $p = 0/001$) و حرکت بدن ($p = 0/001$ و $p = 0/001$) موثرتر و از نظر نمایه‌ی ارزیابی رفتار کلی دارای موفقیت بیشتری بود ($p = 0/008$).

نتیجه‌گیری: کاربرد میدازولام (0/5 میلی گرم/کیلوگرم) و کتامین (5 میلی گرم/کیلوگرم) منجر به آرام‌بخشی ایمن و موثر برای انجام درمان دندانپزشکی در خردسالان می‌شود. استفاده از این ترکیب در مقایسه با هیدروکسی زین (2 میلی گرم/کیلوگرم) و میدازولام (0/5 میلی گرم/کیلوگرم) باعث خواب آلودگی، گریه و حرکت کمتر و سرانجام، رفتار پذیرفتنی بیمار در هنگام درمان می‌گردد.

واژگان کلیدی: میدازولام، هیدروکسی زین، کتامین، آرام‌بخشی هوشیار، دندانپزشکی کودکان

درآمد

از دیدگاه بیشتر کودکان، درمان‌های دندانپزشکی اغلب دردناک هستند⁽¹⁾. در بسیاری شرایط ممکن است این امر باعث شود، که کودکان از درمان‌های دندانپزشکی ضروری دوری و یا با ترس فراوان این درمان را تحمل کنند^(2 و 3). به جهت آن که بیشتر بیماران بزرگسال، علت ترس خود را از دندانپزشکی، تجربیات بد به هنگام درمان دوران کودکی می‌دانند، هدف اصلی در درمان‌های دندانپزشکی کودکان این است، که گام به گام، نگرش مثبتی نسبت به دندانپزشکی در آنان ایجاد شود⁽³⁻⁴⁾. هنر متخصص کودکان، در به حداکثر رساندن میزان راحتی و همکاری کودک و همزمان به حداقل رساندن خطر و هزینه‌ی عمل دندانپزشکی برای یک کودک مضطرب و غیرهمکار است⁽⁵⁾. در افراد بسیار مضطرب، کودکان غیر همکار، افراد با عقب ماندگی ذهنی، افراد با مشکلات جسمی و افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن، افرادی که ترس زیاد از دندانپزشکی دارند، افرادی که برای آنان تزریق بی‌حسی موضعی خطرناک است، مانند افراد دارای مشکل انعقادی و یا افرادی که بی‌حسی موضعی در آنها بی‌دردی کافی ایجاد نمی‌کند، به روش‌های دیگری برای مهار درد و اضطراب نیاز دارند⁽¹⁾.

آرام‌بخشی دارویی، وضعیتی را برای کودک فراهم می‌کند تا از یک تجربه‌ی روانی آزار دهنده که ممکن است مانع انجام مراقبت منظم دهان در زمان بزرگسالی شود، جلوگیری کند⁽⁵⁾. روش‌های اصلی سفارش آرام بخشی هوشیار، عبارت هستند از: استنشاقی، خوراکی، درون ماهیچه‌ای، زیر پوستی و درون سیاهرگ⁽⁶⁾.

روش استنشاقی (شامل استفاده از گاز نیتروس اکساید-اکسیژن)، در کودکانی که اضطراب کم تا متوسط دارند و می‌توانند به راهنمایی‌ها عمل کنند و منع پزشکی برای کاربرد آن ندارند، بسیار موثر است⁽⁷⁾. نیتروس اکساید در غلظت‌های آرام‌بخشی (30 تا 50 درصد) می‌تواند اثرات آرام کننده و مقدراری بی‌دردی را ایجاد کند. با این وجود، بی‌حسی موضعی معمولاً مورد نیاز است^(7 و 8). نیتروس اکساید، باعث کاهش میزان گریه کردن و دست و پا زدن کودک و در نتیجه رفتار آرام‌تر وی می‌گردد⁽⁹⁾. روش خوراکی، شایع‌ترین روشی است، که معمولاً برای آرام‌بخشی کودکان در مطب دندانپزشکی استفاده می‌شود. از برتری‌های این روش کاربرد آسان آن است. برای سفارش این

روش، معمولاً وسیله‌ی ویژه‌ای در مطب لازم نیست. معمولاً سفارش پیش دارویی خوراکی، ساده، ارزان و آسان است. دارو را می‌توان در خانه و یا در مطب به کودک داد. از برتری‌های دیگر این روش، نداشتن سمیت است. چنانچه مقدار داروی مورد نیاز برای هر بیمار ارزیابی شود و در هر جلسه تنها یک بار استفاده گردد، راه خوراکی برای آرام بخشی بسیار بی‌خطر است^(4 و 7).

داروهای گوناگونی برای آرام‌بخشی کودکان در مطب دندانپزشکی استفاده شده‌اند. مصرف نارکوتیک‌ها، آنتی‌هیستامین-ها، خواب آورها و بنزودیازپین‌ها به گونه‌ی جداگانه و یا در ترکیب با یکدیگر جهت یافتن رژیم دارویی مطلوب که بیشتر در شرایط بالینی قابل استفاده باشد، مورد بررسی قرار گرفته‌اند⁽¹⁰⁾.

امروزه در بیشتر بررسی‌ها، از ترکیب دو یا چند دارو به گونه‌ی همزمان استفاده می‌شود، که این امر لازمی بی‌هوشی تعادلی (Balanced anesthesia) است⁽⁸⁻¹⁰⁻¹³⁾. بی‌هوشی تعادلی به معنای استفاده‌ی همزمان از چند دارو برای کاهش آسیب‌های هر یک از آنهاست. شماری از این بررسی‌ها ترکیبات گوناگون دارویی را با میدازولام، هیدروکسی زین و یا کتامین همراه نموده‌اند، که می‌توان به بررسی لیم (Lima)⁽¹⁴⁾، شاپیرا (Shapira)⁽¹⁰⁾، پریموش (Primosch)⁽¹⁵⁾، رویلوفس (Roelofse)^(16 و 17) و شیوک (Cheuk)⁽¹⁸⁾ اشاره کرد. در بیشتر این بررسی‌ها (همانند بررسی کنونی) جهت ارزیابی میزان موفقیت برنامه‌ی آرام‌بخشی از مقیاس درجه‌بندی هوپت (Houpt) استفاده شده است. این مقیاس، الگوهای رفتاری کودک را همچون میزان حرکت، گریه و خواب آلودگی در زمان کار درجه‌بندی نموده و در نهایت به ارزیابی رفتار کلی بیمار می‌پردازد⁽¹³⁾ (جدول 1).

با توجه به آن که بررسی‌های ناپیزی استفاده از میدازولام را در ترکیب با دیگر داروهای آرام‌بخشی بررسی نموده‌اند⁽¹⁹⁾، این پژوهش بر آن است تا به مقایسه‌ی اثر آرام‌بخشی در سفارش دو ترکیب دارویی میدازولام/کتامین و میدازولام/هیدروکسی زین به مهار رفتاری کودکان غیرهمکار در دندانپزشکی بپردازد. لازم به یادآوری است، که در بررسی‌های گوناگون یاد شده هر یک از داروهای نام‌برده به تنهایی یا به همراه داروهای دیگر مورد بررسی واقع شده‌اند ولی در رابطه با ترکیب دارویی ویژه‌ای که در این بررسی استفاده گردیده موردی ثبت نشده است، که بتوان با آن مقایسه نمود. امید است نتایج به دست آمده، در بهبود کارکرد گروه دندانپزشکی کودکان و کادر بی‌هوشی در درمان کودکان غیر همکار،

جدول 1: مقیاس درجه بندی آرام بخشی هویت

میزان خواب آلودگی	میزان حرکت	میزان گریه	رفتار کلی
1	شدید و خشن، منجر به قطع درمان	هیستریکال، جهت جلب توجه	Aborted - هیچ درمانی انجام شد.
2	بی‌پای، دشوار ساختن درمان	بی‌پای، دشوار ساختن درمان	Poor - درمان قطع شد، تنها بخشی از درمان تکمیل شد.
3	مهار شدنی تداخل نداشتن با درمان	متناوب و بسیار کم، تداخل نداشتن با درمان	Fair - درمان دچار وقفه گردید اما در نهایت همه درمان انجام شد.
4	بی حرکت	بی گریه	Good - مشکل بود ولی همه درمان انجام شد.
5			Very good - مقدار کمی گریه یا حرکت
6			Excellent - بی گریه و حرکت

قابل استفاده و یاری کننده باشد.

این افراد به شکل تصادفی به دو گروه 1 و 2 بخش شدند.

این بررسی، در اتاق عمل بیمارستان شهید چمران شیراز انجام گرفت و پیش از انجام هر گونه اقدام درمانی، با همکاری پدر و مادران پرونده‌ی بیمار، با کسب پیشینه‌ی پزشکی و دندانپزشکی، معاینه‌ی دندان‌ها، اندازه‌گیری قد و وزن کامل گردید. در مورد ابتلای اخیر کودک به هر گونه بیماری همچون سرماخوردگی، عفونت مجاری تنفسی، مسمومیت، اسهال اطمینان به دست آمد (4، 7 و 20). سپس، دستورات کتبی و شفاهی در خصوص اقدامات پیش و پس از آرام‌بخشی، به آنان داده شد و رضایتمندی کتبی از آنها دریافت گردید (4، 21-23). جهت آرام بخشی در گروه یک، برنامه‌ی دارویی میدازولام/کتامین و در گروه دو، رژیم دارویی میدازولام/هیدروکسی زین استفاده شد.

داروی میدازولام خوراکی، با استفاده از آمپول میدازولام 15 میلی‌گرم بر 3 میلی‌لیتر، در دوز 0/5 میلی‌گرم بر کیلوگرم (23) و داروی کتامین خوراکی با استفاده از ویال‌های 500 میلی‌گرم بر 10 میلی‌لیتر، در دوز 5 میلی‌گرم بر کیلوگرم (16) و هیدروکسی زین در فرم پایه‌ی آزاد (Free-base) به صورت پودر خالص، در دوز 2 میلی‌گرم بر کیلوگرم به کار رفت (4 و 10).

داروهای یاد شده، توسط داروساز به صورت دو شربت دارای ترکیب دارویی میدازولام/کتامین (16) و میدازولام/هیدروکسی زین (10) به گونه‌ای فراهم شد، که به ازای هر 10 کیلوگرم وزن کودک، پنج میلی‌لیتر شربت استفاده شود. مقدار ارزیابی شده‌ی شربت برای هر کودک، توسط سرنگ از ظرف محتوی آن بیرون آورده شد. پیش از آن که کودک تحت درمان قرار گیرد، شربت یاد شده، در بیست سی سی آمیوه (آب آلبالو - کارخانه‌ی تکدانه - ساخت کشور ایران) جهت بهبود طعم آمیخته گردید و توسط لیوان به بیمار خوراند. سپس، نشانه‌های حیاتی پایه‌ی بیمار همچون شمار ضربان قلب، فشار خون و شمار تنفس توسط دستیار بیهوشی، هر 10 دقیقه تعیین و در پرونده بیمار ثبت گردید (16-17). در زمان

مواد و روش

در این بررسی بالینی، مقطعی، دوسوکور و آینده‌نگر، شمار 25 کودک غیر همکار 3 تا 5 ساله‌ی مراجعه کننده به بخش کودکان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز که دارای معیارهای زیر بودند، انتخاب گردیدند:

1. کودکانی که از نظر ذهنی و جسمانی کاملاً سالم و هیچ گونه ناهنجاری ارگانیک، فیزیولوژیک، بیوشیمیایی یا روانی نداشته و نیز منع سفارش پزشکی جهت دریافت داروی آرام‌بخشی نداشتند (برای نمونه، دچار هیپرتروفی آدنوئید و سرماخوردگی و غیره نبودند).

2. کودکانی که از نظر میزان همکاری، در گروه I و II مقیاس درجه‌بندی فرانکل رده بندی می‌شدند (11-12 و 14) این مقیاس رفتارهای مشاهده شده را به چهار درجه بخش می‌کند:

درجه 1 (--): کاملاً منفی، سرپیچی از درمان، به شدت گریه می‌کند، ترسو است یا هرگونه شواهدی از منفی‌گرایی شدید درجه 2 (-): تمایل به قبول درمان ندارد، همکاری ندارد، برخی از حالات رفتار منفی را دارد ولی ظاهر نمی‌کند (کج خلقی، کناره‌گیری)

درجه 3 (+): درمان را قبول می‌کند، هم زمان احتیاط هم دارد، تمایل به موافقت با دندانپزشک دارد و دستوره‌ی دندانپزشک را با همکاری پیروی می‌کند

درجه 4 (++) : رابطه‌ی خوبی با دندانپزشک دارد، به اعمال دندانپزشکی علاقمند است، می‌خندد و لذت می‌برد. رده‌بندی می‌شدند (11-12 و 14).

3. کودکانی که به دو جلسه‌ی درمانی جهت پالپوتومی و ترمیم پس از آن در دندان‌های مولر شیری فک بالا یا پایین نیاز داشتند.

4. کودکانی که پدر و مادران آنها موافق با درمان به روش آرام‌بخشی بودند.

همه‌ی مراحل درمان همانند آنچه گفته شد انجام گردید با این تفاوت که در گروه یک، برنامه‌ی دارویی میدازولام/هیدروکسی‌زین و در گروه دو، برنامه‌ی دارویی میدازولام/کتامین استفاده شد.

واکاوی داده‌ها

این بررسی، به صورتی طراحی شده است، که هر بیمار بتواند خود را مهار کند و عمل کننده و گونه‌ی عمل دندانپزشکی در هر دو جلسه درمان تقریباً یکسان باشد. جهت ارزیابی آماری تفاوت معنادار میان یافته‌های دو برنامه‌ی درمانی در نمره‌های هوشیاری، گریه و حرکت از آزمون ویلکاکسون و جهت ارزیابی آماری تفاوت معنادار میزان موفقیت دو برنامه از آزمون مک نمار استفاده شد.

یافته‌ها

در این بررسی، گروه یک، برنامه‌ی ترکیبی میدازولام/کتامین و گروه دو رژیم میدازولام/هیدروکسی‌زین را دریافت کردند. میزان حرکت در زمان تزریق به ترتیب در گروه یک و گروه دو 9/1 و 27/3 درصد کودکان دارای حرکات شدید و 13/6 و 31/8 درصد، حرکات پیاپی داشتند، که انجام درمان را دشوار می‌کرد. 13/6 درصد کودکان، حرکاتی مهار شدنی داشتند و سرانجام 63/6 و 27/3 درصد بی حرکت بودند (جدول 2).

جدول 2: توزیع فراوانی گونه‌ی حرکت بیماران (بر پایه‌ی مقیاس درجه‌بندی هوپت) در زمان تزریق و درمان

گروه	میدازولام/هیدروکسی‌زین		میدازولام/کتامین	
	توزیع	درمان	توزیع	درمان
گونه‌ی حرکت	شمار (درصد)	شمار (درصد)	شمار (درصد)	شمار (درصد)
شدید و خشن، منجر به قطع درمان	2 (9/1)	2 (27/3)	6 (27/3)	6 (27/3)
پیاپی، دشوار ساختن درمان	3 (13/6)	2 (9/1)	7 (31/8)	7 (31/8)
مهار شدنی، تداخل نداشتن با درمان	3 (13/6)	3 (13/6)	3 (13/6)	3 (13/6)
بی حرکت	14 (63/6)	15 (68/2)	6 (27/3)	6 (27/3)
جمع	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)

از نظر آماری میان دو گروه از نظر میزان حرکت هنگام

مشاهده‌ی خواب آلودگی و گیجی در کودک، وی از پدر و مادر جدا گردید و در صورت نبود این حالت، پس از گذشت 30 دقیقه⁽¹⁶⁾ در گروه یک و 45 دقیقه⁽²⁴⁾ در گروه دو، جداسازی از پدر و مادر انجام شد. پیش از آغاز درمان دندانپزشکی، اکسیژن خالص به مدت دو دقیقه سفارش گردید و سپس، گاز نیتروس اکساید (شرکت درمان گاز - ساخت کشور ایران)، در آغاز با غلظت 10 درصد و سپس با افزایش 10 درصدی به ازای هر دو دقیقه تا رسیدن به غلظت 50 درصد، از طریق ماسک بینی وارد و همزمان فشار خون، شمار ضربان نبض و تنفس و میزان پراکندگی اکسیژن هموگلوبین شریانی توسط دستگاه پالس اکسیمتری (البرز - Saadat Co - ساخت کشور ایران) به دقت ارزیابی و هر 5 دقیقه تکرار و ثبت گردید.⁽²⁵⁻²³⁾

سپس، اقدامات درمانی لازم توسط شخص عمل کننده، با سفارش بی‌حسی موضعی پرزوکایین - ایبی (Persocaine-E) دارای لیدوکایین (Lidocaine HCL) دو درصد همراه با اپی نفرین 1:80000 (ساخت شرکت کارخانجات داروپخش - ایران) آغاز شد. همزمان الگوهای رفتاری کودک شامل میزان گریه، خواب آلودگی و حرکت در زمان تزریق و کار، بر پایه‌ی مقیاس درجه‌بندی هوپت توسط شخص مشاهده کننده که از تعلق کودک به گروه درمانی آگاهی نداشت ارزیابی و ثبت گردید^(26, 6). هر جلسه‌ی درمانی در مدت زمان 30 دقیقه انجام شد. در نهایت پس از انجام درمان و قطع جریان مخلوط گازی اکسیژن - نیتروس اکساید، به مدت 3 تا 5 دقیقه به بیمار اکسیژن 100 درصد داده شد^(26 و 7) و کودک به اتاق بهبودی منتقل شده و سپس به مدت 60 دقیقه زیر نظر قرار گرفت. پس از مشاهده‌ی معیارهای ترخیص، به شرح زیر اجازه‌ی مرخص شدن به بیمار داده شد⁽²⁷⁻²²⁾.

- 1- کارکرد قلبی - عروقی، رضایت بخش و پایدار باشد.
- 2- راه هوایی، به صورت رضایت بخش باز باشد. 3- بیمار به راحتی به تحریکات پاسخ دهد و واکنش‌های محافظتی سالم باشد.
- 4- بیمار بتواند سخن بگوید و بنشیند. 5- برای کودکی که خیلی خردسال یا ناتوان است و قادر به پاسخ‌های مورد انتظار نیست، پاسخ‌های همانند سطح پیش از انجام آرام بخشی یا در حدی که از کودک انتظار می‌رود، کافی است. 6- سرپرست بیمار حضور داشته باشد.

سپس، زمان جلسه‌ی دوم درمانی (دو هفته پس از جلسه‌ی نخست درمانی) برای بیماران آشکار گردید. در جلسه‌ی دوم

4). واکاوی آماری نشان داد، که میان دو گروه از نظر میزان خواب آلودگی هنگام کار اختلاف معناداری وجود دارد ($p=0/00$). میزان خواب آلودگی در طی عمل دندانپزشکی به ترتیب در گروه یک و دو، $36/4$ و $81/8$ درصد کودکان، کاملاً بیدار و هوشیار و $59/1$ و $18/2$ درصد، گیج و خواب آلوده بودند. $4/5$ درصد کودکان در گروه یک خواب بودند و در گروه دو چنین موردی دیده نشد (جدول 4). روی هم رفته دو گروه از نظر میزان خواب آلودگی در زمان تزریق اختلاف معناداری داشتند ($p=0/001$).

جدول 4: توزیع فراوانی گونه‌ی خواب آلودگی بیماران (بر پایه‌ی مقیاس درجه‌بندی هویت) در زمان تزریق و درمان

گروه	میدازولام/کتامین		میدازولام/هیدروکسی‌زین	
	تزریق	درمان	تزریق	درمان
گونه‌ی خواب‌آلودگی	شمار (درصد)	شمار (درصد)	شمار (درصد)	شمار (درصد)
کاملاً بیدار و هوشیار	5 (22/7)	8 (36/4)	17 (77/3)	18 (81/8)
گیج و خواب آلوده	16 (72/7)	13 (59/1)	5 (22/7)	4 (18/2)
خواب کامل	1 (4/5)	1 (4/5)	0 (0)	0 (0)
جمع	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)

رفتار کلی بیمار به ترتیب در گروه یک و دو، در $9/1$ و $18/2$ درصد کودکان مهار شدنی بودند و در آن‌ها درمانی انجام نگرفت. در $9/1$ و $22/7$ درصد کودکان، درمان ادامه داده نشد و تنها بخشی از درمان انجام گردید. در $4/5$ و $18/2$ درصد کودکان، درمان دچار وقفه گردید، اما سرانجام همه درمان انجام شد. در $9/1$ و $13/6$ درصد کودکان، درمان با مشکل انجام گرفت. در $27/3$ و $4/5$ درصد کودکان، درمان با اندکی گریه یا حرکت انجام شد و در $40/9$ و $22/7$ درصد کودکان، درمان بی‌گریه و حرکت بیمار انجام گرفت (نمودار 1-الف). موفقیت درمان به گونه‌ی کلی، $77/3$ درصد موفقیت در گروه یک، و $40/9$ درصد در گروه دو دیده شد (نمودار 1-ب).

روی هم رفته، در $9/1$ درصد از موارد گروه 1 و $18/2$ درصد موارد گروه 2، به علت همکاری نکردن امکان انجام درمان وجود نداشت و بیماران جهت انجام درمان تحت بی‌هوشی همگانی ارجاع گروه دو، تنها بخشی از درمان انجام شد و این کودکان نیز، با

تزریق اختلاف معنادار دیده شد ($p=0/001$). میزان حرکت طی عمل دندانپزشکی به ترتیب در گروه یک و دو $9/1$ و $27/3$ درصد کودکان حرکات شدید، $9/1$ و $31/8$ درصد حرکات پیاپی و $13/6$ درصد کودکان حرکات مهار شدنی و $68/2$ و $27/3$ درصد بی‌حرکت بودند (جدول 2). میان دو گروه از نظر میزان حرکت هنگام کار، اختلاف معنادار آماری دیده شد ($p=0/001$).

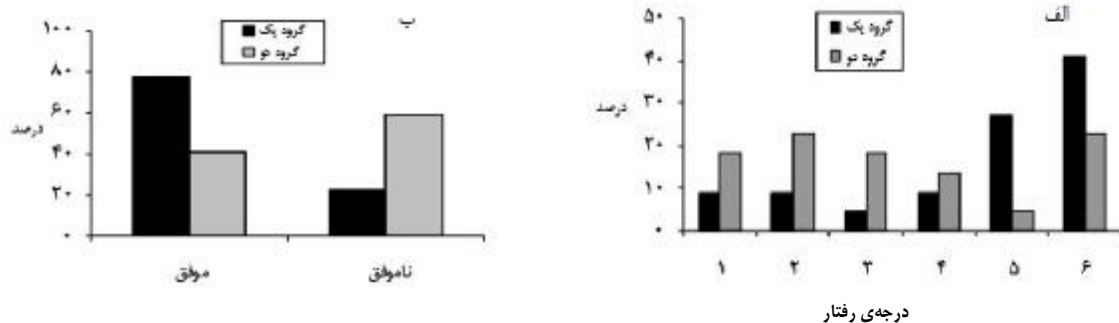
میزان گریه در زمان تزریق در هر دو گروه، $9/1$ درصد کودکان، گریه‌ی هیستریک از خود نشان دادند. به ترتیب در گروه یک و دو، $9/1$ و 50 درصد، گریه‌ی پیاپی، $27/3$ و $22/7$ درصد کودکان، گریه متناسب داشتند و $54/5$ و $18/2$ درصد کودکان بی‌گریه بودند (جدول 3). از نظر آماری میزان گریه دارای اختلاف معناداری میان دو گروه بود ($p=0/00$).

میزان گریه طی عمل دندانپزشکی در هر دو گروه، $9/1$ و $13/6$ درصد کودکان، گریه‌ی هیستریک از خود نشان دادند. $13/6$ و 50 درصد، گریه‌ی پیاپی و $18/2$ و $18/2$ درصد، گریه متناسب داشتند و $59/1$ و $22/7$ درصد در زمان کار گریه نکردند (جدول 3). به گونه‌ی کلی اختلاف دو گروه از نظر میزان گریه هنگام کار معنادار بود ($p=0/001$).

جدول 3: توزیع فراوانی گریه‌ی بیماران (بر پایه‌ی مقیاس درجه‌بندی هویت) در زمان تزریق و درمان

گروه	میدازولام/کتامین		میدازولام/هیدروکسی‌زین	
	تزریق	درمان	تزریق	درمان
گونه‌ی گریه	شمار (درصد)	شمار (درصد)	شمار (درصد)	شمار (درصد)
هیستریک	2 (9/1)	2 (9/1)	2 (9/1)	2 (9/1)
پیاپی و شدید	2 (9/1)	3 (13/6)	11 (50)	11 (50)
متناسب و بسیار کم	6 (27/3)	4 (18/2)	5 (22/7)	4 (18/2)
بی‌گریه	12 (54/5)	13 (59/1)	4 (18/2)	5 (22/7)
جمع	22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)

میزان خواب آلودگی در زمان تزریق به ترتیب در گروه یک و گروه دو $22/7$ و $77/3$ درصد، کاملاً بیدار و هوشیار و $72/7$ و $22/7$ درصد، گیج و خواب آلوده بودند. $4/5$ درصد کودکان در گروه 1 خواب بودند و این مورد در گروه 2 مشاهده نشد (جدول



نمودار 1-الف: توزیع درصد فراوانی درجه‌ی رفتار کلی کودکان در دو گروه یک و دو، ب: توزیع درصد فراوانی اندازه‌ی موفقیت درمان کودکان در دو گروه یک و دو

کودکان است (29 و 30) ولی، بررسی‌های اندکی پذیرش داروی خوراکی توسط کودکان را مورد ارزیابی قرار داده است. هاس (Haas) و همکاران (31)، پذیرش دو داروی خوراکی کلرال هیدرات و میدازولام را در کودکان 3 تا 10 ساله ارزیابی کردند و هیچ گونه اختلاف معناداری را در پذیرش این دو دارو زمانی که در شربت و یا آب پرتقال آمیخته شوند، نیافتند. لیلاتاودویود (Leelataweedwud) و همکاران (24)، طی بررسی گذشته‌نگر بر روی 111 بیمار نشان دادند، که 91 درصد بیماران در جلسه‌ی نخست همه‌ی محتوای فنجان را نوشیدند در حالی که در جلسه‌ی دوم تنها چهار نفر از انجام آن سر باز زدند. در بررسی کنونی، در هر دو برنامه‌ی دارویی، همه‌ی کودکان همه‌ی محتوای لیوان را در هر دو جلسه‌ی نوشیدند و تنها در دو مورد (یک مورد در جلسه‌ی نخست و یک مورد در جلسه‌ی دوم) جهت خوراندن شربت از سرنگ استفاده شد. در جلسه‌ی دوم کمی رفتار تدافعی جهت نوشیدن دارو دیده شد، که این مطلب با یافته‌های بررسی لیلاتاودویود همخوانی ندارد. تمایل کمتر کودکان به نوشیدن دارو در جلسه‌ی دوم ممکن است به این علت باشد، که کودکان در جلسه‌ی نخست تلخی شربت را تجربه کردند و همچنین این امر را دریافتند، که پس از نوشیدن شربت باید تحت درمان دندانپزشکی قرار بگیرند.

زمان انتظار

زمان انتظار جهت برنامه‌ی خوراکی، بستگی به فارماکوکینتیک داروهای به کار رفته در آن برنامه دارد. آغاز اثر دارو (Drug onset) زمانی است، که اثر دارو دیده می‌شود. در آرام‌بخش‌ها، آغاز اثر دارو ممکن است باعث ایجاد خواب آلودگی

توجه به همکاری نکردن و همچنین، گستردگی نیازهای ترمیمی دندانی برای تکمیل و ادامه‌ی درمان‌های مورد نیاز برای دریافت بیهوشی همگانی ارجاع گردیدند. افرادی که به علت وقوع استفراغ از بررسی کنار گذاشته شدند، برای دریافت برنامه‌های دیگر آرام‌بخشی برای اعمال دندانپزشکی ارجاع گردیدند. 81/8 درصد درمان‌ها در گروه یک و 59/1 درصد درمان‌ها در گروه دو به گونه‌ی کامل انجام شد. گفتنی است، که در همه‌ی بیماران در مدت زمان کار و بهبودی، نشانه‌های حیاتی، پایدار و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی، در محدوده‌ی طبیعی بود و هیچ گونه موردی از هیپوکسی و دپرسیون تنفسی دیده نشد.

بحث

در دندانپزشکی کودکان، داروهای آرام بخش به عنوان کمک کننده در مهار رفتار کودکان و آسانی در امر درمان آنان به کار می‌روند، که در نهایت انتظار می‌رود، کودک کم کم تغییر رویه داده و درمان‌های دندانپزشکی بعدی را با همکاری مناسب و بی‌نیاز به استفاده از این داروها بپذیرد (23، 28). بررسی کنونی طی ارزیابی مقایسه‌ای اثرات دو برنامه‌ی ترکیبی دارویی میدازولام/کتامین با میدازولام/هیدروکسی زین، به عنوان پیش دارویی خوراکی بر بهبود همکاری کودکان غیر همکار در درمان‌های دندانپزشکی نشان داد، که از نظر آماری اختلاف معناداری در موفقیت درمان از نظر مقیاس درجه بندی هوپت میان دو گروه یاد شده وجود دارد و به عبارت دیگر، برنامه‌ی میدازولام/کتامین در مهار رفتاری کودک دارای موفقیت بیشتری است.

همکاری در نوشیدن دارو

روش خوراکی سفارش دارو، شایع‌ترین انتخاب دندانپزشکان

در یک شرایط غیر فشار زا شود. به علت آن که اعمال دندانپزشکی معمولاً شامل تحریک‌های گوناگونی است، که محرک‌های دردناک کم تا متوسط را در بر می‌گیرد، زمان انتظار باید به گونه‌ای در نظر گرفته شود، که با آغاز حداکثر اثر دارو همزمان باشد.

بررسی شاپیرا (Shapira)⁽¹⁰⁾ مدت زمان 30 دقیقه را جهت جداسازی کودکان در برنامه‌ی میدازولام/هیدروکسی‌زین پیشنهاد کرده است. پروتوکل PSC's⁽²⁴⁾، زمان انتظار حدود 45 دقیقه را پیشنهاد می‌کند. گاهی، کودکان وارد مرحله‌ی هیجانی پارادوکسیکال (Paradoxical) می‌شوند، که در این افراد زمان انتظار ممکن است به گونه‌ی چشمگیر دراز مدت گردد. زمانی که کودک خواب آلود و یا گیج نیست، معمولاً زمان انتظار بیشتری داده می‌شود. این در حالی است که در برخی موارد ممکن است کودک در مدت زمان کمی پس از مصرف دارو به خواب رود و این امر آغاز درمان در زمانی کمتر از 45 دقیقه پس از نوشیدن دارو را شدنی می‌کند.⁽²⁴⁾ هاستای (Hasty) و همکاران⁽³²⁾ بیان می‌کنند، در صورتی که اعمال محرک دردناک همچون تزریق و یا قرار دادن کلامپ و رابردم همزمان با حداکثر اثر مه‌ریدین زمان‌بندی شود، نتایج آرام‌بخشی بهتر خواهد بود. در بیشتر بررسی‌ها آرام‌بخشی گزارش شده، زمان انتظار را بیان نکرده و یا استفاده ننموده‌اند.^(10, 33, 34) پیشنهاد می‌شود که زمان انتظار در بررسی‌های آرام‌بخشی آینده با دقت بیشتری واکاوی گردد.

در بررسی کنونی، در زمان مشاهده‌ی خواب آلودگی و گیجی، کودک از پدر و مادر جدا گردید. در 22/7 درصد کودکان گروه یک و 77/3 درصد کودکان گروه دوم، خواب آلودگی و گیجی دیده نشد، که این کودکان پس از مدت زمان 30 دقیقه در گروه نخست و 45 دقیقه در گروه دوم از پدر و مادر خود جدا گردیدند.

نتایج آرام‌بخشی

سفارش کتامین و میدازولام به گونه‌ی جداگانه جهت آرام‌بخشی در هنگام انجام اعمال دردناک در کودکان استفاده شده است⁽³⁵⁻³⁶⁾. از آن‌جا که برتری اصلی کتامین، ویژگی فراموشی و ایجاد بی‌دردی (Analgesic)، ثبات نسبی قلبی - عروقی و اثرات محدود آن بر سیستم تنفسی است⁽³⁷⁾ و از سویی دیگر، با توجه به آنکه آرام‌بخشی توسط بنزودیازپین‌ها، اثر بی‌دردی ایجاد نمی‌کند، می‌توان با استفاده از ترکیب کتامین و میدازولام باعث آغاز سریع‌تر بی‌دردی، فراموشی موثرتر و کاهش دوزاژ مورد نیاز کتامین و کاهش شیوع توهم‌زایی (Hallucination) آن گردید⁽³⁸⁻⁴¹⁾.

ترکیب خوراکی میدازولام و هیدروکسی‌زین همراه با کاربرد 50 درصد نیتروس اکساید روشی ایمن و موثر برای آرام‌بخشی کودکان در درمان‌های دندانپزشکی به شمار می‌رود. استفاده از ترکیب این داروها دارای برتری بیشتری از استفاده جداگانه آنهاست، به این گونه که آغاز درمان سریع‌تر می‌شود و زمان کافی برای انجام بیشتر درمان‌های دندانپزشکی فراهم می‌گردد. در نتیجه، با افزودن میدازولام کاهش چشمگیر زمان انتظار، بدون کاهش در اثر آرام‌بخشی دیده می‌شود. بررسی شاپیرا نشان داد، که در کودکانی که با ترکیب میدازولام/هیدروکسی‌زین آرام‌بخشی می‌گیرند (نسبت به میدازولام به تنهایی) احتمال بیشتری وجود دارد که در خلال 30 دقیقه‌ی آغاز درمان رفتار آرام‌تر و یا خواب بروز کند. این امر به کارکرد ترکیبی میدازولام و هیدروکسی‌زین نسبت داده می‌شود. در این بررسی، میزان گریه در هر دو گروه یکسان بود، که علت آن مدت اثر کوتاه‌تر میدازولام است، که اثر آرام‌بخشی آن طی 20 دقیقه از میان می‌رود⁽¹⁰⁾. افزون بر آنچه گفته شد، ممکن است هیدروکسی‌زین داروی مطلوب‌تری جهت استفاده ترکیبی با میدازولام نسبت به اپیوئیدها باشد، زیرا تنها آسیب شایع آن خواب آلودگی است، که این اثر در آرام‌بخشی مطلوب است⁽¹⁰⁾.

در بررسی کنونی در گروه نخست، در 77/3 درصد موارد آرام‌بخشی موثر بود، که این میزان موفقیت با موفقیت دیگر برنامه‌های ترکیبی آرام‌بخشی هوشیار خوراکی^(24, 42, 43) قابل مقایسه است. بررسی ریولوفس، 78 درصد موفقیت آرام‌بخشی را در کاربرد برنامه‌ی میدازولام/کتامین نشان داد⁽¹⁶⁾، که بسیار همانند یافته این بررسی است. در گروه دوم در 40/9 درصد موارد آرام‌بخشی موثر بود، که با بررسی شاپیرا همخوانی ندارد. وی موفقیت آرام‌بخشی برنامه‌ی میدازولام/هیدروکسی‌زین را 75 درصد گزارش نمود، که علت آن می‌تواند با دوزاژ پایین‌تر میدازولام و هیدروکسی‌زین نسبت به بررسی شاپیرا (0/3 کیلوگرم/ میلی‌گرم میدازولام و 3/7 کیلوگرم/ میلی‌گرم هیدروکسی‌زین) در پیوند باشد.

به گونه‌ی کلی پیشنهاد می‌شود، که میدازولام به تنهایی جهت اعمال دندانپزشکی کوتاه مدت که به مدت زمانی کمتر از 20 دقیقه نیاز دارند (مانند خارج نمودن دندان‌ها و یا انجام ترمیم‌های رزینی) استفاده گردد و جهت اعمال دندانپزشکی دراز مدت‌تر از ترکیب میدازولام و هیدروکسی‌زین استفاده شود⁽¹⁰⁾.

در گروه دو در زمان انتظار، داروی خورده شده را استفراغ کردند، که این امر منجر به ادامه نیافتن درمان و کنار گذاشته شدن این افراد از بررسی گردید. در گروه یک، 4 درصد (1 نفر) در هنگام کار و 8 درصد (2 نفر) در زمان بهبودی دچار تهوع و استفراغ شدند. نتایج بررسی الفونزو- اشوری (Alfonzo-Echeverri) نیز، شیوع بیشتر تهوع و استفراغ را در مصرف کتامین نشان داد⁽⁵⁰⁾. با توجه به آن که گاز نیتروس اکساید افزون بر کتامین وقوع تهوع را افزایش می‌دهد، استفاده‌ی همزمان این دو احتمال بروز تهوع و استفراغ را شدید می‌نماید. در هیچ یک از موارد یاد شده، شواهدی از اسپیراسیون دیده نشد. تصور می‌شود، که بروز استفراغ در زمان بهبودی که در خلال آن رفلکس‌های راه هوایی دست نخورده هستند و ناشتا بودن بیمار، دلیلی جهت رخ نیافتن اسپیراسیون باشد⁽³⁷⁾. در 13/6 درصد موارد گروه یک، پیدایش راش پوستی دیده شد و این در حالی است که کارپینار (Karapinar)، شیوع 1/1 درصدی آن را در کاربرد درون وریدی برنامه‌ی میدازولام/ کتامین گزارش کرد⁽³⁷⁾.

نتیجه‌گیری

کاربرد میدازولام (0/5 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کتامین (5 میلی‌گرم بر کیلوگرم) منجر به آرام‌بخشی ایمن و موثر جهت انجام درمان دندانپزشکی در خردسالان می‌شود. استفاده از این ترکیب در مقایسه با هیدروکسی زین (2 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و میدازولام (0/25 میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث هوشیاری، گریه و حرکت کمتر در هنگام درمان می‌شود.

یادآوری

این مقاله با شماره‌ی ثبت کارآزمایی بالینی 2102، از پایان‌نامه دوره دکترای تخصصی، که به راهنمایی دکتر طاهره اسکندریان و نگارش دکتر شهناز مقصودی به شماره 1080 در کتابخانه دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ثبت شده، استخراج گردیده است.

از آنجا که اقدام درمانی در همه‌ی بیماران همانند بوده و در جلسه‌ی نخست پالپوتومی دندان‌های مولر شیری فک بالا و یا پایین و در جلسه‌ی دوم عمل ترمیم انجام شد روش تزریق محدود به تزریق انفیلتره فک بالا و تزریق بلاک فک پایین بود. با توجه به آن که در بیشتر بررسی‌های انجام شده در زمینه‌ی آرام‌بخشی دندانپزشکی محدودیت انجام عمل درمانی در فک بالا و یا پایین و حتی انجام درمان در دندان‌های همانند (برای نمونه انجام درمان همانند تنها در دندان‌های مولر دوم شیری) وجود نداشته⁽¹⁰⁾ و یا گونه‌ی روند درمانی آشکار نشده است^(12, 24)، به نظر نمی‌رسد گونه‌ی دندان‌های کار شده در فک پایین یا بالا و یا گونه‌ی عمل درمانی عامل اثر گذاری در نتایج آرام‌بخشی باشد و عاملی که بیشتر اثر گذار بوده مدت زمان جلسه‌ی درمانی است.

در این پژوهش، دو گروه از نظر میزان حرکت و گریه و میزان هوشیاری در زمان تزریق و کار اختلاف معناداری داشتند. یک مورد وقوع آرام‌بخشی عمیق نیز در گروه یک دیده شد. به نظر می‌رسد از آنجایی که کتامین یک داروی بیهوشی است و از داروهایی است، که باعث گسستگی کامل بیمار از محیط می‌شود، سبب ایجاد خواب آلودگی بیشتر و حرکت کمتر در بیماران می‌گردد⁽⁴⁴⁾.

آسیب‌ها

بروز حالت ناخوشایند توهم زایی در کتامین بیشتر در بزرگسالان و کمتر در کودکان دیده می‌شود و ممکن است با مصرف همزمان آن با بنزودیازپین‌ها کاهش یابد⁽⁴⁵⁾.

در این بررسی، توهم زایی در 9/1 درصد موارد در گروه یک دیده شد، که همانند نتایج بسیاری از بررسی‌های انجام شده است، که در آن‌ها شیوع کمتر از 10 درصد بروز توهم زایی در کاربرد همزمان میدازولام و کتامین گزارش شده است. گرچه برخی دیگر، شیوع بالاتری را بیان کرده‌اند⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

از 25 بیماری که دارو دریافت کردند، وقوع استفراغ در 20 درصد موارد در گروه یک و 4 درصد موارد در گروه دو دیده شد، که از این شمار 8 درصد (2 نفر) در گروه یک و 4 درصد (1 نفر)

References

1. Berge TI. Nitrous oxide in dental surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001; 15: 477-489.
2. Koch G, Poulsen S. *Pediatric Dentistry*. 1th ed. Copenhagen: Munksgaard; 2001. p.147-156.
3. Sheller B. Challenges of managing child behavior in the 21 th century dental setting. *Pediatr Dent* 2004; 26: 111-113.
4. McDonald DR, Avery D. *Pediatric Dentistry for the child and adolescent*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2005. p.287-290-292-298-302-309.
5. Webb MD, Moore PA. Sedation for pediatric dental patients. *Dent Clin North Am* 2002; 46: 803-814.
6. Hosey MT. UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry. Managing anxious children: the use of conscious sedation in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12: 359-372.
7. Pinkham JR, Casamassimo PS, McTigue DJ, Fields HW, Nowak AJ. *Pediatric Dentistry*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.116-127.
8. Houpt MI, Kupietzky A, Tofsky NS, Koenigsberg SR. Effects of nitrous oxide on diazepam sedation of young children. *Pediatr Dent* 1996; 18: 236-241.
9. McCann W, Wilson S, Larsen P, Stehle B. The effects of nitrous oxide on behavior and physiological parameters during conscious sedation with a moderate dose of chloral hydrate and hydroxyzine. *Pediatr Dent* 1996; 18: 35-41.
10. Shapira J, Kupietzky A, Kadari A, Fuks AB, Holan G. Comparison of oral midazolam with and without hydroxyzine in the sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2004; 26: 492-496.
11. Bui T, Redden RJ, Murphy S. A comparison study between ketamine and ketamine-promethazine combination for oral sedation in pediatric dental patients. *Anesth Prog* 2002; 49: 14-18.
12. Chowdhury J, Vargas KG. Comparison of chloral hydrate, meperidine, and hydroxyzine to midazolam regimens for oral sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2005; 27: 191-197.
13. Piscalchaiyong T, Trairatvorakul C, Jirakijja J, Yuktarnonda W. Comparison of the effectiveness of oral diazepam and midazolam for the sedation of autistic patients during dental treatment. *Pediatr Dent* 2005; 27: 198-206.
14. Lima AR, da Costa LR, da Costa PS. A randomized, controlled crossover trial of oral midazolam and hydroxyzine for pediatric dental sedation. *Pesqui Odontol Bras* 2003; 17: 206-211.
15. Hartgraves PM, Primosch RE. An evaluation of oral and nasal midazolam for pediatric dental sedation. *ASDC J Dent Child* 1994; 61: 175-181.
16. Roelofse JA, Louw LR, Roelofse PG. A double blind randomized comparison of oral trimeprazine-methadone and ketamine-midazolam for sedation of pediatric dental patients for oral surgical procedures. *Anesth Prog* 1998; 45: 3-11.
17. Roelofse JA, Shipton EA, de la Harpe CJ, Bignaut RJ. Intranasal sufentanil/midazolam versus ketamine/midazolam for analgesia/sedation in the pediatric population prior to undergoing multiple dental extractions under general anesthesia: a prospective, double-blind, randomized comparison. *Anesth Prog* 2004; 51: 114-121.
18. Cheuk DK, Wong WH, Ma E, Lee TL, Ha SY, Lau YL, et al. Use of midazolam and ketamine as sedation for children undergoing minor operative procedures. *Support Care Cancer* 2005; 13: 1001-1009.
19. Musial KM, Wilson S, Preisch J, Weaver J. Comparison of the efficacy of oral midazolam alone versus midazolam and meperidine in the pediatric dental patient. *Pediatr Dent* 2003; 25: 468-474.

20. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, Kurosu K. The sedative effects of intranasal midazolam administration in the dental treatment of patients with mental disabilities. Part 2: optimal concentration of intranasal midazolam. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18: 259-265.
21. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, Atsumi N, Kurosu K. The sedative effect of intranasal midazolam administration in the dental treatment of patients with mental disabilities. Part 1. The effect of a 0.2 mg/kg dose. *J Clin Pediatr Dent* 1993; 17: 231-237.
22. Fukuta O, Braham RL, Yanase H, Kurosu K. Intranasal administration of midazolam: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and sedative potential. *ASDC J Dent Child* 1997; 64: 89-98.
23. Brosius KK, Bannister CF. Midazolam premedication in children: a comparison of two oral dosage formulations on sedation score and plasma midazolam levels. *Anesth Analg* 2003; 96: 392-395.
24. Leelataweedwud P, Vann WF Jr. Adverse events and outcomes of conscious sedation for pediatric patients: study of an oral sedation regimen. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 1531-1539.
25. Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhart J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 1991; 74: 233-235.
26. al-Rakaf H, Bello LL, Turkustani A, Adenubi JO. Intra-nasal midazolam in conscious sedation of young paediatric dental patients. *Int J Paediatr Dent* 2001; 11: 33-40.
27. Webb MD, Moore PA. Sedation for pediatric dental patients. *Dent Clin North Am* 2002; 46: 803-814.
28. Green SM, Rothrock SG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 688-697.
29. Malamed Stanly F. Sedation. A guide to patient management. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994. p. 127-128.
30. Moody EH Jr, Mourino AP, Campbell RL. The therapeutic effectiveness of nitrous oxide and chloral hydrate administered orally, rectally, and combined with hydroxyzine for pediatric dentistry. *ASDC J Dent Child* 1986; 53: 425-429.
31. Haas DA, Nenniger SA, Yacobi R, Magathan JG, Grad HA, Copp PE, et al. A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in pediatric dental patients. *Anesth Prog* 1996; 43: 1-8.
32. Hasty MF, Vann WF Jr, Dilley DC, Anderson JA. Conscious sedation of pediatric dental patients: an investigation of chloral hydrate, hydroxyzine pamoate, and meperidine vs. chloral hydrate and hydroxyzine pamoate. *Pediatr Dent* 1991; 13: 10-19.
33. American Academy on Pediatrics; American Academy on Pediatric Dentistry. Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatr Dent* 2008-2009; 30: 143-159.
34. Houpt MI, Kupietzky A, Tofsky NS, Koenigsberg SR. Effects of nitrous oxide on diazepam sedation of young children. *Pediatr Dent* 1996; 18: 236-241.
35. Sievers TD, Yee JD, Foley ME, Blanding PJ, Berde CB. Midazolam for conscious sedation during pediatric oncology procedures: safety and recovery parameters. *Pediatrics* 1991; 88: 1172-1179.
36. Tobias JD, Phipps S, Smith B, Mulhern RK. Oral ketamine premedication to alleviate the distress of invasive procedures in pediatric oncology patients. *Pediatrics* 1992; 90: 537-541.
37. Karapinar B, Yilmaz D, Demirağ K, Kantar M. Sedation with intravenous ketamine and midazolam for painful procedures in children. *Pediatr Int* 2006; 48: 146-151.
38. Okamoto GU, Duperon DF, Jedrychowski JR. Clinical evaluation of the effects of ketamine sedation on pediatric dental patients. *J Clin Pediatr Dent* 1992; 16: 253-257.

39. Moscona RA, Ramon I, Ben-David B, Isserles S. A comparison of sedation techniques for outpatient rhinoplasty: midazolam versus midazolam plus ketamine. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1066-1074.
40. Lökken P, Bakstad OJ, Fonnellöp E, Skogedal N, Hellsten K, Bjerkelund CE, et al. Conscious sedation by rectal administration of midazolam or midazolam plus ketamine as alternatives to general anesthesia for dental treatment of uncooperative children. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 274-280.
41. Beebe DS, Belani KG, Chang PN, Hesse PS, Schuh JS, Liao JC, Palahniuk RJ. Effectiveness of preoperative sedation with rectal midazolam, ketamine, or their combination in young children. *Anesth Analg* 1992; 75: 880-884.
42. Crosswell RJ, Dilley DC, Lucas WJ, Vann WF Jr. A comparison of conventional versus electronic monitoring of sedated pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 1995; 17: 332-339.
43. Needleman HL, Joshi A, Griffith DG. Conscious sedation of pediatric dental patients using chloral hydrate, hydroxyzine, and nitrous oxide--a retrospective study of 382 sedations. *Pediatr Dent* 1995; 17: 424-431.
44. Mistry RB, Nahata MC. Ketamine for conscious sedation in pediatric emergency care. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1104-1011.
45. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
46. Marx CM, Stein J, Tyler MK, Nieder ML, Shurin SB, Blumer JL. Ketamine-midazolam versus meperidine-midazolam for painful procedures in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 94-102.
47. Epstein FB. Ketamine dissociative sedation in pediatric emergency medical practice. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 180-182.
48. Petrack EM, Marx CM, Wright MS. Intramuscular ketamine is superior to meperidine, promethazine, and chlorpromazine for pediatric emergency department sedation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 676-681.
49. Dachs RJ, Innes GM. Intravenous ketamine sedation of pediatric patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 146-150.
50. Alfonzo-Echeverri EC, Berg JH, Wild TW, Glass NL. Oral ketamine for pediatric outpatient dental surgery sedation. *Pediatr Dent* 1993; 15: 182-185.