

## دراسة دور بعض أنظمة توصيل الأدوية في تعزيز فعالية كريم EMLA في التخدير الحنكي عند الأطفال بأعمار تتراوح من 7-11 سنة

فرح بابا كرد<sup>١\*</sup> شادي عزاوي<sup>٢</sup>

<sup>١\*</sup> طالبة ماجستير - قسم طب أسنان الأطفال - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

<sup>٢</sup> مدرس - قسم طب أسنان الأطفال - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

### الملخص:

**خلفية البحث وهدفه:** هدف هذا البحث لإيجاد بدائل للحقن الموضعي الحنكي التقليدي المؤلم عند قلع الأسنان المؤقتة العلوية وذلك عن طريق تعزيز فعالية كريم EMLA خلال زمن مناسب لتقبل الطفل (3 دقائق) باستخدام أنظمة توصيل الأدوية (معزز النفاذية (DMSO) - اللصاقات الفموية - لصاقات الإبر المجهزية) للتخدير الحنكي غير متبوع بحقنة تقليدية موضعية والاكتفاء بحقنة (ليدوكائين) من الجهة الدهليزية.

مواد البحث وطرقه: تكونت عينة البحث من 75 طفلاً، تم تقسيم العينة بشكل عشوائي إلى 5 مجموعات لكل مجموعة 15 طفلاً، ليتم تطبيق المادة أو الطريقة المدروسة والخاصة بكل مجموعة كما يلي:

المجموعة الأولى: (حقن موضعي حنكي تقليدي (الشاهدة)).

المجموعة الثانية: (كريم EMLA لوحده).

المجموعة الثالثة: (معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA).

المجموعة الرابعة: (لصاقات فموية مع كريم EMLA).

المجموعة الخامسة: (لصاقات إبر مجهزة قابلة للذوبان مع كريم EMLA).

كما تم الاعتماد على المقياس الفيزيولوجي لتقييم الألم من خلال قياس معدل النبض ومعدل الأكسجة بجهاز (مقياس تأكسج النبضي) عند مراحل العمل التالية (التطبيق - السبر - القلع) لكل من المجموعات المدروسة.

النتائج: أظهرت نتائج الدراسة أنه عند مستوى الثقة 95% لا يوجد فروق دالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في معدل الأكسجة بين المجموعات المستخدمة مهما كانت المرحلة المدروسة. كما أنه عند القلع، لا توجد فروق دالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث، أما بالنسبة لباقي المراحل المدروسة (تطبيق وسبر) فيلاحظ وجود فروق دالة إحصائية حيث أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة (0.05).

الاستنتاج: يعد كلاً من الحقن الحنكي التقليدي والقلع إجراءً راضياً بالمجمل، وباستخدام أنظمة توصيل الأدوية تم التمكن من إتمام الإجراء بطريقة فعالة وأكثر راحة.

**الكلمات المفتاحية:** معزز نفاذية، لصاقات فموية، لصاقات إبر مجهزة قابلة للذوبان.

تاريخ القبول: ٢٠٢٢/٥/١٨

تاريخ الإيداع: ٢٠٢٢/٤/٢١

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>





# Studying the role of some drug delivery systems in enhancing the effectiveness of EMLA Cream in palatine anesthesia in children aged 7-11 years

Shadi Azzawi <sup>1\*</sup>

Farah Baba Krd<sup>2</sup>

<sup>\*1</sup> Master's Student, in pediatric dentistry department Faculty of dentistry - Damascus University.

<sup>2</sup>Professor at pediatric dentistry department Faculty of dentistry - Damascus University.

## Abstract:

**Background & Aim:** The aim of this research was to find alternatives to the traditional painful palatine local injection when extracting upper temporary teeth through enhancing the efficiency of EMLA cream during an appropriate period for child response (3 minutes) using drug delivery systems ((permeability enhancer (DMSO), oral patches, microneedle patches)) for palatine injection and use only lidocaine injection from the vestibular side.

**Materials and methods:** The research sample consisted of 75 children, The sample was divided randomly into five groups for each group of 15 children. To apply the studied material or method for each group as follows:

Group 1: (Conventional local palatine injection (control group)).

Group 2: (EMLA cream only).

Group 3: (Chemical permeability enhancer DMSO with EMLA cream).

Group 4: (Oral patches with EMLA Cream).

Group 5: (Microneedle patches dissolved with EMLA Cream).

Physiological scale were also used to assess pain By measuring the heart rate and oxygene rate with a device (pulse oximeter), At the following stages of work (application - probing - extraction) for each of the studied groups.

**Results:** The results of the study showed that at the 95% confidence level, there weren't statistically significant differences in the average amount of change in the rate of oxygenation between the groups used, regardless of the stage studied. Also, when extracting, there weren't statistically significant differences in the average amount of change in heart rate between the groups used in the research sample, as for the rest of the studied stages (application and probing), it is noted that there were statistically significant differences, as the value of the significance level is smaller than the value (0.05).

**Conclusion:** Conventional palatal injection and extraction are both a satisfactory overall procedure, and by using drug delivery systems we are able to complete the procedure in an efficient and more comfortable way.

**Keywords:** Permeability Enhancer, Oral Patches, Dissolved Microneedle Patches.





**المقدمة:**

- الاعتماد على المخدر الموضعي الأرتيكائين في الارتشاح من الجهة الدهليزية إلى الحنكية (Rathi, Khatri *et al.* 2021, Gholami, Banihashemrad *et al.* 2019).

- إدخال إبرة من دهليزي الحليمة بين السنينة فوق العظم السنخي لتحقيق تخدير لحليمة الحنك واللثة حول السن (Janjua, Luqman *et al.* 2012).

- كريم EMLA كمخدر سطحي مركب (Chugh, Singh *et al.* 2021).

- فيما تجاوز البعض ضرورة إعطاء أي مخدر للجهة الحنكية حسب اعتقادهم (Badcock and McCullough 2007, Badenoch-Jones and Lincoln 2016, Cui, Zhang *et al.* 2018).

وكانت نتائج الإجراءات السابقة متنوعة، لذلك في هذه الدراسة وللمرة الأولى تم استخدام أنظمة توصيل الأدوية ((DDS) (drug delivery systems) في تعزيز فعالية كريم EMLA كبديل عن الحقن الحنكي.

يعرف DDS بأنه نظام توصيل فعال يعزز من تأثير المخدرات السطحية وذلك من خلال تقليل خصائص حاجز الغشاء المخاطي بآليات مختلفة تنقسم عادة إلى طرق فيزيائية (التبريد المسبق، الاهتزاز، النقل الشاردي، مصفوفات الإبر المجهرية)، وطرق كيميائية (معززات النفاذية، الحاملات ذات البنية النانوية "الجسيمات الشحمية، الدكسترين الحلقي، أنظمة الجسيمات النانوية البوليمرية، الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة، وحاملات الدهون ذات البنية النانوية"، الأشكال الصيدلانية القائمة على البوليمر "الهلاميات المائية، الأفلام اللاصقة الحيوية والمخاطية، اللصاقات").

يعتبر الجمع بين الطرق الكيميائية والفيزيائية المختلفة خياراً جذاباً للتخدير الفعال في الغشاء المخاطي للفم (San Chong, Miller *et al.* 2014, Franz-Montan, Ribeiro *et al.* 2017).

كثيراً ما يهدد إدخال الإبرة وتسريب المحلول المخدر في قبة الحنك راحة الأطفال وتقبلهم للمعالجة السنينة محرضاً نفورهم ابتداءً من الخطوة الأولى للعلاج (Tirupathi, Rajasekhar *et al.* 2020).

العديد من الدراسات بحثت بعدة طرق لتخفيف ألم الحقن الحنكي ومنها:

- أجهزة التوصيل المتحكم بها بواسطة الحاسوب (de Camargo Smolarek, da Silva *et al.* 2021).

- قلوثة المخدر الموضعي (Gupta, Kumar *et al.* 2018).

- استخدام إبر أنسولين قياس 30 (Asokan, Rao *et al.* 2014).

- التبريد المسبق لقبة الحنك (Chilakamuri, Nirmala *et al.* 2020).

- أجهزة الاهتزاز (dental vibe, ...) (de Camargo Smolarek, da Silva *et al.* 2021).

- تسخين المخدر الموضعي (Gümüş and Aydinbelge 2020).

- المخدرات السطحية التقليدية (بنزوكائين، ليدوكائين) (Tirupathi, Rajasekhar *et al.* 2020).

أشادت بعض الدراسات بفاعلية الطرق المذكورة في تخفيف ألم الحقنة الحنكية التقليدية، بينما أشار البعض بعدم وجود فارق يذكر (Primosch and Rolland-Asensi 2001, Nusstein, Lee *et al.* 2004, Maia, Lemos *et al.* 2021).

بحيث لا يزال ألم الإبرة الحنكية مسيطراً، لذلك تم التوجه من قبل بعض الأبحاث لدراسة إلغاء الحقن واستبداله بإحدى الإجراءات التالية:



وذلك بعد أن تم الحصول على الموافقة الأخلاقية من لجنة البحوث الأخلاقية في جامعة دمشق برقم 1999، واستلام موافقة على تسجيل البحث بسجل التجارب السريرية برقم 05187494، بالإضافة لتقديم توضيح بالإجراءات المتبعة للأهل بذكر الفوائد والمخاطر المحتملة وأخذ موافقتهم خطياً.

بناءً على ذلك تم توزيع الأطفال الـ (75) الذين تم شملهم ضمن الدراسة عشوائياً لخمس مجموعات بالتساوي (15 طفل لكل مجموعة) بالاستعانة بالموقع الإلكتروني <https://www.random.org> حيث تم إدخال البيانات إلى الموقع ونتج عن ذلك مباشرةً ترميز كل طفل من أطفال العينة وإعطائه رقماً محدداً تسلسلياً ابتداءً من الرقم (1) وانتهاءً بالرقم (75) بحيث يتم تقسيم المجموعات تبعاً للأرقام التسلسلية وتقسيم الأطفال تبعاً للمجموعات حسب الأرقام الناتجة عن الموقع، كما في الجدول رقم (1).

وفقاً لما سبق تهدف هذه الدراسة السريرية المضبوطة المعشاة إلى تجنب الحقن الموضعي الحنكي التقليدي عند قلع الأسنان المؤقتة العلوية وذلك عن طريق تعزيز فعالية كريم EMLA خلال زمن مناسب لتقبل الطفل 3 دقائق باستخدام أحد أنظمة توصيل الأدوية التالية (معزز النفاذية (DMSO) - اللصاقات الفموية - لصاقات الإبر المجهرية) للتخدير الحنكي غير متبوع بحقنة تقليدية موضعية والاكتفاء بحقنة (ليدوكائين) من الجهة الدهليزية.

### مواد البحث وطرائقه:

تكونت عينة البحث من 75 طفلاً، تم تضمينهم ممن زاروا عيادات طب أسنان الأطفال في جامعة دمشق بناءً على المعايير التالية:

- أطفال بأعمار تتراوح بين 7-11 سنة.
- وجود أسنان مؤقتة علوية استطباب قلع.
- أطفال لم يسبق لهم التعرض لتجربة سنية راضة.
- أطفال أصحاء لا يعانون من أية اضطرابات عصبية أو أمراض عامة.
- أطفال متعاونون ويحملون تصنيف إيجابي أو إيجابي مطلق وفقاً للمقياس السلوكي لفرانكل.
- لم يتلق أطفال العينة المستهدفة أية عقاقير مهدئة أو أية أدوية مسكنة للألم خلال الساعات الثلاث الأخيرة قبل إنجاز العمل داخل الفم.

مع استبعاد الحالات التالية:

- حساسية لأدوية التخدير الموضعي.
- الإصابة بميتييموغلوبين الدم الخلقي أو مجهول السبب (Borle 2014).
- العلاج بأدوية محفزة لميتييموغلوبين الدم.
- الأسنان المصابة بخراجات حادة.



الجدول (1): توزيع أفراد العينة على المجموعات الخمس

المجموعة	(حقن حنكي A تقليدي)	EMLA (كريم B لوحة)	(معزز نفاذية كيميائي C مع كريم DMSO EMLA)	(لصاقات فموية مع D EMLA كريم)	(لصاقات إبر مجهرية E قابلة للذوبان مع كريم EMLA)
أرقام الأطفال ضمن المجموعة	19	31	28	38	40
	18	48	61	67	73
	66	2	3	29	13
	1	69	4	24	43
	53	47	60	68	34
	27	20	51	12	62
	59	41	46	25	8
	74	32	5	44	54
	26	36	52	45	35
	71	49	21	33	6
	15	57	64	14	72
	42	11	9	37	55
	70	75	56	7	22
	50	10	23	65	63
	16	58	17	30	39

كانت المجموعات على الشكل التالي:

المجموعة -A- (حقن موضعي حنكي تقليدي (الشاهدة)).

المجموعة -B- (كريم EMLA لوحده).

المجموعة -C- (معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA).

المجموعة -D- (لصاقات فموية مع كريم EMLA).

المجموعة -E- (لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA).

وتم العمل باتباع الخطوات التالية بالترتيب الآتي:

A. جلوس الطفل على الكرسي السني والانتظار لمدة 5 د

لتأمين الوصول لوضع الاستقرار والراحة لديه.

B. تم تسجيل القيم الأولية (النبض القلبي ومعدل الأكسجة)

بجهاز (Oxy watch Fingertip pulse oximeter,

Germany) عند بداية العمل.

C. تطبيق المواد المدروسة في الجهة الحنكية فقط لكل مجموعة

على حدة وفقاً للآتي:

المجموعة -A- حقن موضعي حنكي تقليدي (الشاهدة):

تم إجراء حقنة حنكية تقليدية بمخدر (lidocaine HCL 2% with Epinephrine 1:80000, Korea الشكل (6)).

المجموعة -B- (كريم EMLA لوحده):

تم تجفيف المخاطية الحنكية بكريه قطنية قطرها 20 ملم، ثم تم تطبيق 0,2 غ من كريم EMLA 5% (Aspen, Sweden)

على بعد 1 ملم من الحافة اللثوية الحنكية بواسطة

كريه قطنية بقطر 14 ملم لمدة 3 د (Barcohana, Duperon)

(et al. 2003)، الفم مفتوح طيلة الإجراء وتتم السيطرة على

اللعاب بواسطة الماصة اللعابية الشكل (7).

المجموعة -C- (معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم

EMLA):



في كل مرحلة من مراحل العمل التالية:

1- التطبيق: وذلك لمعرفة ردة الفعل ومدى تقبل المادة المطبقة.  
 2- السبر: وتم ذلك باستخدام مسبر سني بتماس مع العظم وذلك لمعرفة مدى فعالية التخدير الحنكي ( Primosch and Rolland-Asensi 2001, Franz-Montan, De Paula *et al.* 2012).

ملاحظة: في حال أظهر الطفل أي رد فعل سلبي غير محتمل أثناء السبر يتم تسجيل القيم التي تم الحصول عليها مهما كانت عند السبر ثم يتم إعطاء (حقنة حنكية تقليدية)، وبذلك الحالة لا يدخل الطفل بالخطوة التالية (القلع).

بعد الانتهاء من مرحلة السبر وبعد مضي 1 د (زمن موحد لجميع مجموعات البحث)، يتم تخدير الغشاء المخاطي الدهليزي بمخدر (lidocaine HCL2%withEpinephrine 1:80000,Korea Dasarraju (and Nirmala 2020). الانتظار مدة 5 دقائق للوصول إلى تخدير عميق (Dasarraju and Nirmala 2020).

3- القلع: وذلك لمعرفة رد الفعل أثناء القلع والمقدرة على إتمام الإجراء.

ملاحظة: في حال كان السبر غير مؤلم والألم عند القلع غير محتمل: حينئذ يتم استبعاد الطفل من العينة، حيث أنه لا يتم الجزم بأن الخلل في المواد المدروسة المطبقة بالجهة الحنكية وإنما ينسب الألم للسن بالمجمل، ربما يكون السبب الحقن الدهليزي.

لم يكن بالإمكان إجراء التعمية لكل من الطفل أو الطبيب المعالج بسبب الاختلاف في مواد التطبيق المستخدمة بين المجموعات المدروسة (Chugh, Singh *et al.* 2021)، أما المحلل الإحصائي فقد تم تعميته ولم يتم فك التشفير إلا بعد تحليل النتائج.

تم تجفيف المخاطية الحنكية بكريه قطنية قطرها 20 ملم، ثم تم تطبيق على بعد 1 ملم من الحافة اللثوية الحنكية 0,2 غ من كريم EMLA 5% (Aspen, Sweden) الممزوج مع معزز النفاذية DMSO في مخبر الصناعات الدوائية في كلية الصيدلة - جامعة دمشق وفقاً للتالي: استخدام الميزان الإلكتروني من نوع Sartorius ، وذلك لإضافة لكل 10 غ من كريم EMLA 5%، 1.026 غ من DMSO 100%، وفقاً ل (Ray and Hodges 2015)، حيث تم مزجهم بعملية تدعى المهك باستخدام السباتول وذلك نظراً للكمية الصغيرة الممزوجة، والحصول على قوام متجانس كما في الشكل (1, 2, 3, 4, 5)، وتم التطبيق بواسطة كريه قطنية لمدة 3 د، الفم مفتوح طيلة الإجراء وتتم السيطرة على اللاعب بواسطة الماصة اللعابية الشكل (8).

المجموعة D- (لصاقات فموية مع كريم EMLA):

تم تجفيف المخاطية الحنكية بكريه قطنية قطرها 20 ملم، ثم تم تطبيق 0,2 غ من كريم EMLA 5% (Aspen, Sweden) على بعد 1 ملم من الحافة اللثوية الحنكية بواسطة لصاقة فموية أبعادها 14x14 ملم<sup>2</sup> (Stomahesive, Convatec, USA) الشكل (9)، لمدة 3 د، والفم مغلق طيلة الإجراء الشكل (10).

المجموعة E- (لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA):

تم تجفيف المخاطية الحنكية بكريه قطنية قطرها 20 ملم، ثم تم تطبيق 0,2 غ من كريم EMLA 5% (Aspen, Sweden) على بعد 1 ملم من الحافة اللثوية الحنكية بواسطة لصاقة إبر مجهرية قابلة للذوبان ذو قطر 14 ملم، ( Rael Microneedle Patches, California) الشكل (11, 12)، لمدة 3 د، الفم مغلق طيلة الإجراء الشكل (13).

تم تسجيل قيم المقاييس المعتمدة التالية:

(النبض القلبي ومعدل الأكسجة باستخدام pulse oximeter).



الأشكال المتعلقة بالطرائق:



الشكل (5): القوام المتجانس للمزيج (EMLA - DMSO).



الشكل (6): تطبيق الحقن الحنكي التقليدي.



الشكل (8): تطبيق (DMSO-EMLA).



الشكل (1): ميزان حساس وببشر.



الشكل (2): معايرة 1g من DMSO.



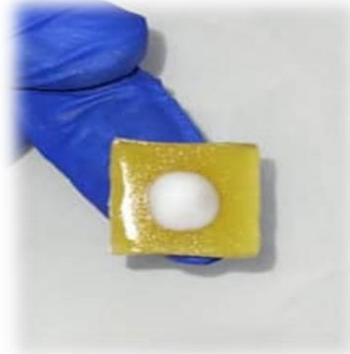
الشكل (3): معايرة 10g من كريم EMLA.



الشكل (4): مزج الكمية الناتجة بالسباتول.



الشكل (7): تطبيق كريم EMLA.



الشكل (9): (لصاقة فموية + EMLA)



الشكل (10): تطبيق اللصاقة.



الشكل (11): لصاقات إبر مجهرية.

الشكل (١٢): (لصاقة إبر مجهرية + EMLA).



الشكل (13): تطبيق اللصاقة.

#### الدراسة الإحصائية:

بعد أن تم تسجيل البيانات في الاستمارات الخاصة، تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسوب بغية تحليلها، وتم إجراء الحسابات الإحصائية للبحث باستخدام برنامج SPSS إصدار 13.0، وقيمت النتائج بمجال ثقة 95% مع اعتماد مستوى الدلالة 0.05.

1- تم إجراء التحليل الوصفي للعينة.

2- تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب (ANOVA) لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي ومعدل الأكسجة بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة، وفي حال أظهرت نتائج الاختبار فروق دالة إحصائية بين المجموعات، ولمعرفة أي من المجموعات تختلف عن الأخرى جوهرياً في كل من المراحل المعنية تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة (LSD) للمقارنة الثنائية بين كل زوج من المجموعات الخمس المدروسة.



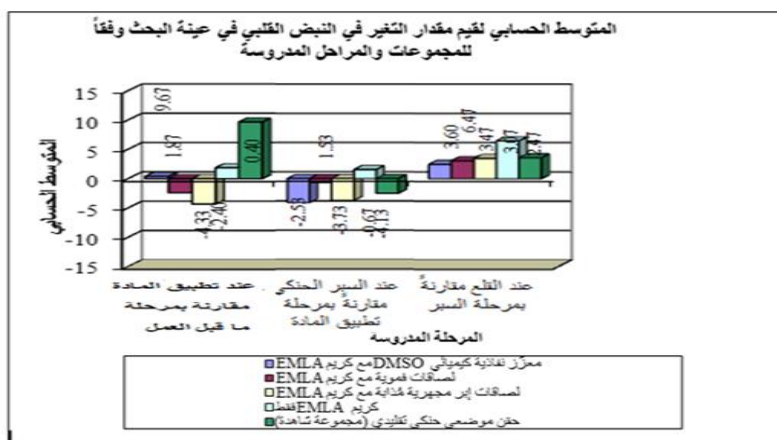
**النتائج:**

أولاً: دراسة الفروق بين المجموعات الخمس من حيث مقدار التغير في النبض القلبي وفقاً للمرحلة المدرسة:  
جدول (1): يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مقدار التغير في

النبض القلبي في عينة البحث وفقاً للمجموعات والمراحل المدروسة.

المتغير المدروس = مقدار التغير في النبض القلبي							المرحلة المدروسة
الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد حالات التخدير	المجموعة	
10	-10	1.90	7.35	0.40	15	معزّر نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل
9	-12	1.76	6.82	-2.40	15	لصاقات فموية مع كريم EMLA	
4	-15	1.49	5.78	-4.33	15	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	
10	-6	1.25	4.82	1.87	15	كريم EMLA فقط	
23	-2	1.50	5.81	9.67	15	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	
6	-15	1.63	6.31	-4.13	15	معزّر نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	عند السير الحنكي مقارنة بمرحلة تطبيق المادة
8	-6	1.09	4.20	-0.67	15	لصاقات فموية مع كريم EMLA	
4	-15	1.28	4.96	-3.73	15	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	
8	-8	1.42	5.51	1.53	15	كريم EMLA فقط	
6	-12	1.59	6.14	-2.53	15	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	
11	-11	1.50	5.80	2.47	15	معزّر نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	عند القلع مقارنة بمرحلة السير
12	-14	1.85	7.18	3.07	15	لصاقات فموية مع كريم EMLA	
9	-7	1.27	4.91	3.47	15	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	
22	-9	2.04	7.92	6.47	15	كريم EMLA فقط	
13	-6	1.48	5.74	3.60	15	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	





مخطط رقم (1): يمثل المتوسط الحسابي لقيم مقدار التغير في النبض القلبي في عينة البحث وفقاً للمجموعات والمراحل المدروسة.

#### - نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

جدول رقم (2): يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس = مقدار التغير في النبض القلبي			
المرحلة المدروسة	قيمة f المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل	11.411	0.000	توجد فروق دالة
عند السبر الحثي مقارنة بمرحلة تطبيق المادة	2.753	0.035	توجد فروق دالة
عند القلع مقارنة بمرحلة السبر	0.876	0.483	لا توجد فروق دالة

توجد فروق دالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي بين اثنتين على الأقل من المجموعات المستخدمة في كل من المراحل المعنية في عينة البحث، ولمعرفة أي من المجموعات تختلف عن الأخريات جوهرياً في قيم مقدار التغير في النبض القلبي في كل من المراحل المعنية تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة LSD للمقارنة الثنائية بين كل زوج من المجموعات الخمس المدروس كما يلي:

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 عند القلع مقارنة بمرحلة السبر، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي عند القلع مقارنة بمرحلة السبر بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث. أما بالنسبة لباقي المراحل المدروسة فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95%



## - نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

جدول رقم (3): يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي عند تطبيق المادة وعند السبر الحنكي بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث.

المتغير المدروس = مقدار التغير في النبض القلبي						
المرحلة	المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين I-J (J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل	معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	لصاقات فموية مع كريم EMLA	2.80	2.26	0.219	لا توجد فروق دالة
		لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	4.73	2.26	0.040	توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-1.47	2.26	0.518	لا توجد فروق دالة
		حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	-9.27	2.26	0.000	توجد فروق دالة
	لصاقات فموية مع كريم EMLA	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	1.93	2.26	0.395	لا توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-4.27	2.26	0.063	لا توجد فروق دالة
		حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	-12.07	2.26	0.000	توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-6.20	2.26	0.008	توجد فروق دالة
	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	-14.00	2.26	0.000	توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-7.80	2.26	0.001	توجد فروق دالة
		لصاقات فموية مع كريم EMLA	-3.47	2.00	0.088	لا توجد فروق دالة
		لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	-0.40	2.00	0.842	لا توجد فروق دالة
عند السبر الحنكي مقارنة بمرحلة تطبيق المادة	معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	كريم EMLA فقط	-5.67	2.00	0.006	توجد فروق دالة
		حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	-1.60	2.00	0.427	لا توجد فروق دالة
		لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	3.07	2.00	0.130	لا توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-2.20	2.00	0.275	لا توجد فروق دالة
	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	1.87	2.00	0.354	لا توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-5.27	2.00	0.0105	توجد فروق دالة
		حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	-1.20	2.00	0.551	لا توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	4.07	2.00	0.046	توجد فروق دالة
	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	لصاقات فموية مع كريم EMLA	-3.47	2.00	0.088	لا توجد فروق دالة
		لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	-0.40	2.00	0.842	لا توجد فروق دالة
		كريم EMLA فقط	-5.67	2.00	0.006	توجد فروق دالة
		حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	-1.60	2.00	0.427	لا توجد فروق دالة



يبين الجدول أعلاه أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل بين المجموعات المستخدمة المذكورة في عينة البحث، وبدراسة قيم المتوسطات الحسابية نستنتج أن مقدار التغير (بالقيم المطلقة) في النبض القلبي عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل في مجموعة الحقن الموضعي الحنكي التقليدي (مجموعة شاهدة) كان أكبر منه في مجموعة معزز النفاذية الكيميائي DMSO مع كريم EMLA وأن قيم مقدار النبض القلبي عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل تزايدت في مجموعة الحقن الموضعي الحنكي التقليدي (مجموعة شاهدة) وتناقصت في كل من المجموعات المدروسة الثلاث (لصاقات فموية مع كريم EMLA، لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA، كريم EMLA فقط) على حدة، ونستنتج أن قيم مقدار النبض القلبي عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل تناقصت

في مجموعة لصاقات الإبر المجهرية القابلة للذوبان مع كريم EMLA وتزايدت في كل من مجموعة معزز النفاذية الكيميائي DMSO مع كريم EMLA ومجموعة تطبيق كريم EMLA فقط على حدة، وكذلك نستنتج أن قيم مقدار النبض القلبي عند السبر الحنكي مقارنة بمرحلة تطبيق المادة تزايدت في مجموعة تطبيق كريم EMLA فقط وتناقصت في كل من المجموعات المدروسة الثلاث (معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA، لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA، حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)) على حدة. أما بالنسبة للمقارنات الثنائية الباقية المدروسة فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط مقدار التغير في النبض القلبي عند تطبيق المادة بين المجموعات المستخدمة المعنية في عينة البحث.

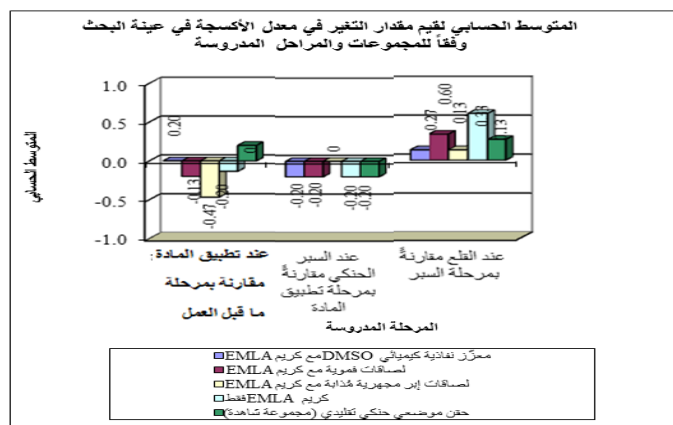


ثانياً: دراسة الفروق بين المجموعات الخمس من حيث مقدار التغير في معدل الأكسجة وفقاً للمرحلة المدروسة:

جدول رقم (4): يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم مقدار التغير في معدل الأكسجة في عينة البحث وفقاً للمجموعات والمراحل المدروسة.

المتغير المدروس = مقدار التغير في معدل الأكسجة							
المرحلة المدروسة	المجموعة	عدد حالات التخيير	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل	معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	15	0	0.65	0.17	-1	1
	لصاقات فموية مع كريم EMLA	15	-0.20	1.15	0.30	-2	2
	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	15	-0.47	0.52	0.13	-1	0
	كريم EMLA فقط	15	-0.13	0.35	0.09	-1	0
	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	15	0.20	0.77	0.20	-2	1
عند السبر الحنكي مقارنة بمرحلة تطبيق المادة	معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	15	-0.20	0.41	0.11	-1	0
	لصاقات فموية مع كريم EMLA	15	-0.20	0.86	0.22	-2	1
	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	15	0	0.65	0.17	-1	1
	كريم EMLA فقط	15	-0.20	0.86	0.22	-1	2
	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	15	-0.20	0.68	0.17	-1	1
عند القلع مقارنة بمرحلة السبر	معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA	15	0.13	0.74	0.19	-1	2
	لصاقات فموية مع كريم EMLA	15	0.33	0.82	0.21	-1	2
	لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA	15	0.13	0.99	0.26	-1	2
	كريم EMLA فقط	15	0.60	0.99	0.25	-1	2
	حقن موضعي حنكي تقليدي (مجموعة شاهدة)	15	0.27	0.70	0.18	-1	2





مخطط رقم (2): يمثل المتوسط الحسابي لقيم مقدار التغير في معدل الأكسجة في عينة البحث وفقاً للمجموعات والمراحل المدروسة.

#### - نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

جدول رقم (5): يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في معدل الأكسجة بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس = مقدار التغير في معدل الأكسجة			
المرحلة المدروسة	قيمة f المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
عند تطبيق المادة مقارنةً بمرحلة ما قبل العمل	1.671	0.167	لا توجد فروق دالة
عند السير الحنكي مقارنةً بمرحلة تطبيق المادة	0.236	0.917	لا توجد فروق دالة
عند القلع مقارنةً بمرحلة السير	0.755	0.558	لا توجد فروق دالة

إلى نتائج متضاربة بما يتعلق بقدرة المادة المخدرة على الارتشاح للأنسجة الحنكية، فبينما أشاد البعض بفاعلية مادة الأرتيكائين 4% وترجيحها على مادة الليدوكائين 2% عند الأطفال كعامل مخدر موضعي عن طريق الحقن الدهليزي والاستغناء عن الحقن الحنكي (Rathi, Khatri *et al.* 2019)، أشار آخرون إلى فشل ارتشاح الأرتيكائين في الأنسجة الحنكية (Mittal, Sharma *et al.* 2015, Kolli, Nirmala *et al.* 2017).

توافق ذلك البرتوكول المتبع مع دراسة (Chugh, Singh *et al.* 2021).

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في معدل الأكسجة بين المجموعات المستخدمة مهما كانت المرحلة المدروسة في عينة البحث.

#### المناقشة:

##### مناقشة بروتوكول البحث:

في الدراسة الحالية، تم بدء العمل بالجهة الحنكية، كما تم اختيار المخدر الموضعي الليدوكائين دون الأرتيكائين لتخدير الجهة الدهليزية، لإلغاء احتمالية ارتشاح المخدر من الجهة الدهليزية إلى الحنكية وتأثيره على النتائج، حيث تشير الدراسات



1:80.000 من الأدينالين في الجهة الدهليزية في حالات قلع أسنان الفك العلوي عند البالغين وتوصل إلى مستوى مرضٍ من التخدير بقبة الحنك.

في الدراسة الحالية، الزمن المستخدم لتطبيق مواد البحث استغرق 3 دقائق، اختلف ذلك مع دراسة كل من (Munshi, 2001) و (Hegde et al. 2001) و (Chugh, Singh et al. 2021) حيث استغرق زمن التطبيق لديهم 10 دقائق.

آخذين بعين الاعتبار كون مدة العلاج مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بسلوك الأطفال دوناً عن منطقة التخدير الموضعي ودرجة تعقيد العلاج (Davidovich, Wated et al. 2013).

ولذلك اقترح (Jamali, Najafpour et al. 2018) ألا تزيد مدة كل مرحلة من مراحل العلاج عن 5 دقائق وذلك لكسب تعاون الطفل. استناداً لما سبق وبالإضافة لدراسة (Barcohana, Duperon et al. 2003) بتماثل فعالية كريم EMLA عند تطبيقه بالأزمنة المختلفة التالية (3-5-10) دقائق، تم اختيار زمن التطبيق 3 د بدلاً من 10 د كبديل للحقن الحنكي.

### مناقشة اختيار مواد البحث:

- يتميز المخدر السطحي المركب (EMLA) عن نظيره التقليدي بقدرته على الارتشاح الفعال نسبياً للأنسجة الكرياتينية في قبة الحنك (Al-Melh and Andersson 2007)، بما يتمتع من مزايا منها: يتضمن مادتي تخدير 2.5% ليدوكائين و 2.5% بربلوكائين (Nayak and Sudha 2006, Lee 2016)، نقطة انصهار المركب (17c) مقارنة مع نقطة الانصهار الفردية لكل من ليدوكائين و بربلوكائين (69c و 37c) على التوالي هذه الخاصية الفيزيائية تجعل المزيج سائلاً في درجة حرارة الفم (Kumar, Chawla et al. 2015)، درجة الحموضة المرتفعة نسبياً (PH=9.4) (De Waard-van der Spek, Van Den Berg et al. 1992)، طبيعته المحبة للدهون، التركيز النهائي للكريم 5%، يحتوي على نسبة عالية من الماء التي تعمل على

كما تم الاقتصار بتطبيق مواد البحث على الجهة الحنكية، لكون الحقن الحنكي أكثر الحقن إيلاًماً ضمن الحفر الفموية وذلك بسبب ارتباط الغشاء المخاطي الحنكي بقوة بالسماح مما يتطلب تطبيق ضغط إيجابي أثناء الإعطاء، كما أن طبقة السمكة المتقرنة تقاوم تأثيرات المخدر السطحي (Franz-Montan, Baroni et al. 2015, Kolli, Nirmala et al. 2017, Janani and Kumar 2018, SUNDAR, SHETTY et al. 2020)، بالإضافة إلى أن هذه الأنسجة معرضة لحدوث مضاعفات موضعية (حرق - تقرح - تورم الأنسجة وماينتج عنه من إعادة تنشيط الفيروسات الكامنة مثل فيروس الحلا البسيط - رضوض) (Sharma 2017).

لذلك تم التوجه للبحث عن طرق للاستغناء عن الحقنة الحنكية في طب الأسنان المعاصر (Gunasekaran, Babu et al. 2020).

بالإضافة لتماثل عمق الاختراق لكريم EMLA وعمق ادخال الإبرة الحنكية (5 ملم) للوصول إلى العصب الحنكي السطحي (Reed, Malamed et al. 2012, Kageyama, Maeda et al. 2021) فإنه بالإمكان الاستغناء عن الحقن الحنكي المؤلم.

هنالك اختلاف مع دراسة (Munshi, Hegde et al. 2001) حيث قام بتطبيق كريم EMLA في كلتي الجهتين الدهليزية والحنكية عند قلع أسنان الفك العلوي للأطفال بأعمار 4 - 13 عاماً مستغنياً عن الإبرة، وقد نجحت هذه التجربة في حالة الأسنان المتقلبة بينما اقتصر على استيعاب بقية الحالات.

لذلك وبهدف السعي لشمولية جميع الحالات تم اقتصار العمل على الجهة الحنكية بسبب الموقع التشريحي

للعصب السنخي العلوي والذي يبلغ عمق ادخال الإبرة للوصول إليه (15 ملم) (Reed, Malamed et al. 2012, Kageyama, Maeda et al. 2021) مما يحد من استخدام كريم EMLA في الجهة الدهليزية (عمق الاختراق 5 ملم). وقد أجرى (Chugh, Singh et al. 2021) دراسة حول تطبيق كريم EMLA 5% مقتصراً على الجهة الحنكية مرفقة بحقنة 2% ليدوكائين مع



كريم EMLA بزمان تطبيق 30 دقيقة حيث لم يلاحظ أي آثار موضعية ضارة، عند الدقيقة 40 نتج تراكيز قصوى من الليدوكائين (418 نانوغرام / مل) والبريلوكائين (223 نانوغرام / مل) والتي كانت أقل بكثير من المستويات السامة المعروفة للأدوية (4.4 ميكروغرام / مل و 6.0 ميكروغرام / مل على التوالي).

لتخدير مناطق غير مرجوة وإيصال الطعم غير المحبب للطفل (Bågesund and Tabrizi 2008, Madadian and Renton 2019)، ففي عام 1990 طورت شركة (Noven Pharmaceuticals) لصاغة فموية لكل من الليدوكائين والبنزوكائين (Shehab, Basheer *et al.* 2015)، في حين لا يوجد منتج تجاري للصاغات كريم EMLA إلى الآن. فذلك، تم استخدام اللصاقات العجينية المصنوعة من كربوكسي ميثيل السيلولوز والمضاف لها يدوياً كريم EMLA، كما في دراسة كل من (Svensson and Petersen 1992) و (Primosch and Rolland-Asensi 2001) حيث استخدمت اللصاقات لتخفيف الألم قبل إعطاء الحقنة الحنكية، أما في الدراسة الحالية تم استخدامها كبديل عن الحقن.

- تعتبر لصاقات الإبر المجهرية كأحد أنظمة التوصيل الفيزيائية والتي تمتلك القدرة على تغيير النفاذية بشكل ردود وغير مؤلم (SERPE, Creighton and Woodrow 2019, Lee, Lee *et al.* 2020). يتم تصنيع الإبر المجهرية القابلة للذوبان بالكامل من بوليمرات قابلة للذوبان في الماء أو قابلة للتقبل الحيوي وإذابة الدواء بالكامل داخل مصفوفة الإبر والتي أيضاً يقتصر عملها على خطوة واحدة (Kang 2017)، كما تم تصنيع خزان خاص بها لتلافي الكمية القليلة للمخدر إلا أن صعوبة تصنيع هذا الخزان وتحريره البطيء للمخدر دفع إلى تصنيع الإبر المجهرية القابلة للذوبان بتقنية الطرد المركزي (Lee, Lee *et al.* 2020)،

تليين طبقة الكرياتين في قبة الحنك (Dhawan and Dhawan 2011)، عمق الاختراق 5 ملم (Daneshkazemi, Abrisham *et al.* 2016).

كما أنه لم يتم ملاحظة أي آثار موضعية ضارة لكريم EMLA على الغشاء المخاطي الفموي، وهذا ما أكدته دراسة (Vickers, Marzbani *et al.* 1997) عند استخدام كمية كبيرة (8 ملغ) من كما أن معايير الإدخال لهذا البحث (أطفال بأعمار تتراوح بين 1-7 سنة، أطفال أصحاء لا يعانون من أمراض عامة)، تحول دون تحريض ميثيموغلوبين الدم.

- ثنائي ميثيل سلفوكسيد ((DMSO) dimethyl sulfoxide): هو كاشف عضوي قطبي للغاية وله خصائص مذيبة استثنائية للمواد الكيميائية العضوية وغير العضوية، وهو منتج ثانوي في صناعة الورق، تجد DMSO في العديد من التطبيقات العملية، كما يتم استخدامه بشكل روتيني في البيولوجيا الجزيئية، يتم امتصاصه بسهولة من خلال الجلد والأغشية المخاطية ويمكن أيضاً أن يزيد من تغلغل الأدوية الأخرى عبر الحواجز البيولوجية (Omar, Hasan *et al.* 2019). يصنف DMSO كأحد أنواع معززات النفاذية، تكمن أهمية DMSO بقدرته على تعزيز تغلغل كل من الجزيئات الكاره والمحببة للماء عبر أغشية الخلايا، وافقت FDA في عام 2009 على استخدام DMSO كمعزز نفاذية للمخدرات السطحية، لذلك تم اعتماده في المعالجات السريرية بناءً على البيانات المتراكمة حول فعاليته (Notman, den Otter *et al.* 2007, Marren 2011).

لذلك وللمرة الأولى وفي الدراسة الحالية، بما أن DMSO يتغلغل عبر الجزيئات الكاره والمحببة للماء، تم تفضيله من بين معززات النفاذية لمزجه مع كريم EMLA.

- تتميز اللصاقات بمقدرتها على حصر المخدر السطحي في موقع التطبيق تجنباً لانخفاض تركيزه عند امتزاجه مع اللعاب (Al-Melh and Andersson 2007)، والذي يؤدي بدوره



(Singh *et al.* 2011). بما أن نفاذية الغشاء المخاطي الفموي والذي يبلغ قيمة أكبر بمقدار 4 - 4000 مقارنة بنفاذية الجلد (Shaikh, Singh *et al.* 2011) فيعتقد أن هذه اللصاقات الجلدية بإمكانها اختراق الطبقة المتقرنة الحنكية والذوبان في السائل الخلالي وخلق مسامات مجهرية (Lee, Lee *et al.* 2020). كما تم الاستفادة من الإطار المحكم الالتصاق المحيط بلصاقة الإبر المجهرية بإضافة كريم EMLA والتخلص من مساوئ كريم EMLA (للزوجة المنخفضة والطعم المر) (Primosch and Rolland-Asensi 2001, Al-Melh and Andersson 2007) وإتمام الإجراء بخطوة واحدة.

نظراً لصعوبة تصنيعها بهذه التقنية (de Paula, Cereda *et al.* 2012)، وعدم توافر منتج تجاري ضمن الحفرة الفموية، لذلك في هذه الدراسة وللمرة الأولى تم اللجوء إلى منتج تجاري للصاصات الإبر المجهرية المصنعة من polylactic acid ((PLA)) لتطبيقها في قبة الحنك كبديل عن الحقن الحنكي والتي تستخدم عادة وبشكل شائع لعلاج الحالات الجلدية عن طريق تحريض الكولاجين والإيلاستين من خلال المسامات المجهرية المحدثة، (Cohen and Elbuluk 2016) وذلك نظراً للتشابه بين بنية الغشاء المخاطي الفموي والجلد (Shaikh, )

### مناقشة نتائج الدراسة:

أولاً- دراسة الفروق بين المجموعات الخمسة من حيث مقدار التغير في النبض القلبي وفقاً للمرحلة المدروسة:

- أظهرت نتائج هذه الدراسة، عند تطبيق المادة مقارنة بمرحلة ما قبل العمل يوجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعات المستخدمة المذكورة في عينة البحث، وبدراسة قيم المتوسطات الحسابية يُلاحظ أن مقدار التغير في النبض القلبي بين المجموعات كان بالترتيب التالي:

حقن موضعي حنكي تقليدي (9.67) ← كريم EMLA فقط (1.87) ← معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA (0.40) ← لصاقات فموية مع كريم EMLA (-) (2.40) ← لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA (-4.33).

كما أن مقدار التغير في النبض القلبي في مجموعة الحقن الموضعي الحنكي التقليدي كان أكبر منه في مجموعة معزز

النفاذية الكيميائي DMSO مع كريم EMLA، وأن قيم مقدار النبض القلبي تزايدت في مجموعة الحقن الموضعي الحنكي التقليدي وتناقصت في كل من المجموعات المدروسة الثلاث (لصاصات فموية مع كريم EMLA، لصاصات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA، كريم EMLA فقط) على حدة، بالإضافة إلى أن قيم مقدار النبض القلبي تناقصت في مجموعة لصاصات الإبر المجهرية القابلة للذوبان مع كريم EMLA وتزايدت في كل من مجموعة معزز النفاذية الكيميائي DMSO مع كريم EMLA ومجموعة تطبيق كريم EMLA فقط على حدة.

يمكن أن يعزى ذلك بأن الحقن الحنكي هو الأكثر إيلاًماً وهذا ما استدعى إجراء البحث، كما أبدت كلتا المجموعتين (EMLA فقط) و(معزز النفاذية الكيميائي DMSO مع كريم EMLA) مساوئ عند التطبيق (الطعم واللزوجة المنخفضة) وضرورة بقاء الفم مفتوح طيلة مدة التطبيق، بينما تمكنت



لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA (3.73-). معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA (4.13-). حيث أن قيم مقدار النبض القلبي عند السبر الحنكي مقارنةً بمرحلة تطبيق المادة تزايدت في مجموعة تطبيق كريم EMLA فقط وتناقصت في كل من المجموعات المدروسة الثلاث (معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA، لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA، حقن موضعي حنكي تقليدي) على حدة. يمكن أن يفسر ذلك بأن زمن التطبيق المستخدم لمجموعة كريم EMLA (3 دقائق) كان غير كاف بما فيه الكفاية من دون استخدام أحد أنظمة التوصيل. كما اتضح لدينا تفوق مجموعتا أنظمة التوصيل الفيزيائية (الإبر المجهرية) والكيميائية (معزز النفاذية) بتحقيق التخدير خلال زمن مناسب لتقبل الطفل 3 دقائق، حيث أبدأت فعالية مماثلة للحقن الحنكي (المجموعة الشاهدة)، مقارنةً بالأشكال الصيدلانية لأنظمة التوصيل كمجموعة (للصاقات الفموية).

لا يوجد دراسات سريرية سابقة تتضمن دراسة مقدار التغيير في النبض القلبي عند السبر. في حين اتفقت الدراسة الحالية مع دراسة (Daly, Claydon et al. 2021) حيث وضح تفوق تطبيق لصاقة إبرة مجهرية صلبة مع 5 % جل ليدوكائين في تقليل آلام حقن المخدر الموضعي عند المرضى البالغين بالمقارنة مع لصاقة 5 % جل ليدوكائين خالية من الإبر المجهرية واعتمد في دراسته على مقياس التقرير الذاتي VAS، لم يتم الإبلاغ عن أي أحداث سلبية من الفاحص طريق الفم. كما ولم يتم الإبلاغ عن أي عيوب في إبر اللصاقات. كما اتفقت نتائج دراستنا مع دراسة (Chugh, Singh et al. 2021) المتضمنة مجموعة من 102 مشاركاً، حيث تم تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعة تجريبية (استخدم فيها كريم EMLA) بمفرده

مجموعة (لصاقات الإبر المجهرية القابلة للذوبان) التخلص من مساوئ كريم EMLA المزعجة للطفل (الطعم واللزوجة المنخفضة) كما وساهم إغلاق الفم أثناء التطبيق في زيادة تقبلها بالإضافة لعدم انزعاج الطفل من الإبر المجهرية، في حين أبدى الأطفال تقبل أقل لمجموعة (للصاقات الفموية) بالرغم من أنها تملك نفس إيجابيات لصاقات الإبر المجهرية، قد يعود ذلك لسماعتها وإحساس الطفل بها أثناء إغلاق الفم.

- تم الاتفاق مع دراسة (Primosch and Rolland-Asensi 2001) التي قارنت بين لصاقات البنزوكائين واللصاقات الفموية لكريم EMLA، مستخدمة مقياس معدل التغيير في النبض القلبي حيث نفت تفوق اللصاقات العجينية عن لصاقات البنزوكائين في الراحة أثناء التطبيق والتقبل من قبل الطفل. بينما اختلفت النتائج مع دراسة (Svensson and Petersen 1992) والذي أثبت فعالية اللصاقات العجينية (المضاف لها كريم EMLA) في تخفيف الألم قبل الحقن الحنكي عند تطبيقها على المرضى البالغين باستثناء 3 مرضى من أصل 20 الذين أبدوا استيائهم منها بسبب طعمها غير السار حيث حرضت لديهم ردود فعل خفيفة من القيء، وذلك بسبب حجمها الكبير المستخدم 3×3 سم.

- وكذلك عند المقارنة في قيم مقدار التغيير في النبض القلبي عند السبر الحنكي مقارنةً بمرحلة تطبيق المادة وجد فروق دالة إحصائية بين مجموعة تطبيق كريم EMLA فقط وكل من المجموعات المدروسة الثلاث (معزز نفاذية كيميائي DMSO مع كريم EMLA، لصاقات إبر مجهرية قابلة للذوبان مع كريم EMLA، حقن موضعي حنكي تقليدي) على حدة.

وبدراسة قيم المتوسطات الحسابية وجد أن مقدار التغيير في النبض القلبي بين المجموعات كان بالترتيب التالي:

كريم EMLA فقط (1.53) ← لصاقات فموية مع كريم EMLA (-0.67) ← حقن موضعي حنكي تقليدي (-2.53)



مقدار التغير في النبض القلبي بين المجموعات المستخدمة في عينة البحث.

ثانياً- دراسة الفروق بين المجموعات الخمس من حيث مقدار التغير في معدل الأكسجة وفقاً للمرحلة المدروسة:

أظهرت نتائج الدراسة الحالية، عدم وجود فروق دالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في معدل الأكسجة بين المجموعات المستخدمة مهما كانت المرحلة المدروسة في عينة البحث.

#### الاستنتاجات:

- تحقق لصاقات الإبر المجهريّة القابلة للذوبان فعالية تخدير مثلى وتطبيق مريح مقارنة بالمجموعات المتبقية.
- يمتلك كل من لصاقات الإبر المجهريّة القابلة للذوبان ومعرّز النفاذية الكيميائي DMSO القدرة على تحقيق فعالية التخدير بزمان مناسب لتقبل الطفل (3 دقائق) بشكل أفضل من اللصاقات الفموية وكريم EMLA لوحده.

بالجهة الحنكية بمدة تطبيق 10 دقائق مع الحقن التقليدي بالجهة الدهليزية) ومجموعة شاهدة (حقن تقليدي لكلا الجهتين الحنكية والدهليزية)، حيث أشارت نتائج المعتمدة على مقياس التقرير الذاتي VAS إلى أن درجة VAS في المجموعة الشاهدة عند السبر الحنكي، لم تبدي أي ألم أثناء السبر بعد الحقنة الحنكية. ومع ذلك، في المجموعة التجريبية، كان متوسط درجة الألم عند السبر  $(1.50 \pm 0.92)$ ، كما كان أحد المرضى في المجموعة التجريبية يعاني من ألم شديد عند السبر الحنكي وتم إعطاؤه التخدير التقليدي (كما في المجموعة الشاهدة)، في حين لم يبدِ أطفال عينة البحث الحالي أي دلائل لألم غير محتمل استدعت لإعطاء حقنة حنكية تقليدية.

- كما أظهرت النتائج أن قيمة مستوى الدلالة كانت أكبر بكثير من القيمة 0.05 عند القطع مقارنةً بمرحلة السبر، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائية في متوسط

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).



## Reference:

1. Al-Melh, M. A. and L. Andersson (2007). **"Comparison of topical anesthetics (EMLA/Oraqix vs. benzocaine) on pain experienced during palatal needle injection."** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology **103**(5): e16-e20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331753/>
2. Asokan, A., A. P. Rao, G. Mohan, N. V. Reddy and K. Kumar (2014). **"A pain perception comparison of intraoral dental anesthesia with 26 and 30 gauge needles in 6-12-year-old children."** Journal of Pediatric Dentistry/May-Aug **2**(2). <https://jpdent.org/storage/upload/pdfs/1598435385/>
3. Badcock, M. and M. McCullough (2007). **"Palatal anaesthesia for the removal of maxillary third molars as practised by oral and maxillofacial surgeons in Australia and New Zealand."** Australian dental journal **52**(4): 329-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18265690/>
4. Badenoch-Jones, E. and T. Lincoln (2016). **"Palatal injection for removal of maxillary teeth: is it required? A systematic review."** International Journal of oral and maxillofacial surgery **45**(10): 1283-1292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256010/>
5. Bågesund, M. and P. Tabrizi (2008). **"Lidocaine 20% patch vs lidocaine 5% gel for topical anaesthesia of oral mucosa."** International Journal of Paediatric Dentistry **18**(6): 452-460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18341564/>
6. Barcohana, N., D. F. Duperon and M. Yashar (2003). **"The relationship of application time to EMLA efficacy."** Journal of dentistry for children **70**(1): 51-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
7. Borle, R. M. (2014). **Textbook of oral and maxillofacial surgery**, JP Medical Ltd. <https://www.amazon.com/Textbook-Maxillofacial-Surgery-Neelima-Malik/dp/9385999877/>
8. Chilakamuri, S., S. Nirmala and S. Nuvvula (2020). **"The effect of pre-cooling versus topical anesthesia on pain perception during palatal injections in children aged 7-9 years: a randomized split-mouth crossover clinical trial."** Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine **20**(6): 377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409366/>
9. Chugh, A., S. Singh, S. Khatana, S. Gaur, A. K. Patnana, V. Chugh and P. Kumar (2021). **"The Clinical Efficacy of EMLA as a Topical Anesthetic Agent Instead of Palatal Injection During Maxillary Dental Extractions: A Randomized Controlled Trial."** Journal of Maxillofacial and Oral Surgery: 1-6. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12663-021-01633-x>
10. Cohen, B. E. and N. Elbuluk (2016). **"Microneedling in skin of color: a review of uses and efficacy."** Journal of the American Academy of Dermatology **74**(2): 348-355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26549251/>
11. Creighton, R. L. and K. A. Woodrow (2019). **"Microneedle-mediated vaccine delivery to the oral mucosa."** Advanced healthcare materials **8**(4): 1801180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30537400/>
12. Cui, L., Z. Zhang, J. Huang, D. Yin and L. Xu (2018). **"Extraction of permanent maxillary teeth without palatal injection: a meta-analysis."** Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology **126**(4): e187-e195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753696/>
13. Daly, S., N. C. Claydon, R. G. Newcombe, J. Seong, M. Addy and N. X. West (2021). **"Randomised controlled trial of a microneedle patch with a topical anaesthetic for relieving the pain of dental injections."** Journal of dentistry **107**: 103617. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33636242/>
14. Daneshkazemi, A., S. M. Abrisham, P. Daneshkazemi and A. Davoudi (2016). **"The efficacy of eutectic mixture of local anesthetics as a topical anesthetic agent used for dental procedures: A brief review."** Anesthesia, essays and researches **10**(3): 383. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158957/>
15. Dasaraju, R. K. and S. Nirmala (2020). **"Comparative efficacy of three topical anesthetics on 7-11-year-old children: a randomized clinical study."** Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine **20**(1): 29-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158957/>



16. Davidovich, E., A. Wated, J. Shapira and D. Ram (2013). **"The influence of location of local anesthesia and complexity/duration of restorative treatment on children's behavior during dental treatment."** Pediatric dentistry **35**(4): 333-336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24654414/>
17. de Camargo Smolarek, P., L. S. da Silva, P. R. D. Martins, K. da Cruz Hartman, M. C. Bortoluzzi and A. C. R. Chibinski (2021). **"The influence of distinct techniques of local dental anesthesia in 9-to 12-year-old children: randomized clinical trial on pain and anxiety."** Clinical Oral Investigations **25**(6): 3831-3843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715064/>
18. de Paula, E., C. M. Cereda, L. F. Fraceto, D. R. de Araujo, M. Franz-Montan, G. R. Tofoli, J. Ranali, M. C. Volpato and F. C. Groppo (2012). **"Micro and nanosystems for delivering local anesthetics."** Expert opinion on drug delivery **9**(12): 1505-1524. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140102/>
19. De Waard-van der Spek, F. B., G. M. Van Den Berg and A. P. Oranje (1992). **"EMLA cream: an improved local anesthetic. Review of current literature."** Pediatric dermatology **9**(2): 126-131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1603740/>
20. Dhawan, P. and G. Dhawan (2011). **"Topical anesthetics: How effective are they."** Int J Dent Clinic **3**: 11-13. <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/47866823/>
21. Franz-Montan, M., D. Baroni, G. Brunetto, V. R. V. Sobral, C. M. G. da Silva, P. Venâncio, P. W. Zago, C. M. S. Cereda, M. C. Volpato and D. R. de Araújo (2015). **"Liposomal lidocaine gel for topical use at the oral mucosa: characterization, in vitro assays and in vivo anesthetic efficacy in humans."** Journal of liposome research **25**(1): 11-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24807821/>
22. Franz-Montan, M., E. De Paula, F. Groppo, A. Silva, J. Ranali and M. Volpato (2012). **"Liposomal delivery system for topical anaesthesia of the palatal mucosa."** British journal of oral and maxillofacial surgery **50**(1): 60-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21106282/>
23. Franz-Montan, M., L. N. d. M. Ribeiro, M. C. Volpato, C. M. S. Cereda, F. C. Groppo, G. R. Tofoli, D. R. de Araújo, P. Santi, C. Padula and E. de Paula (2017). **"Recent advances and perspectives in topical oral anesthesia."** Expert opinion on drug delivery **14**(5): 673-684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554455/>
24. Gholami, M., A. Banihashemrad, A. Mohammadzadeh and F. Ahrari (2021). **"The Efficacy of 4% Articaine Versus 2% Lidocaine in Inducing Palatal Anesthesia for Tooth Extraction in Different Maxillary Regions."** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **79**(8): 1643-1649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757745/>
25. Gümüş, H. and M. Aydinbelge (2020). **"Evaluation of effect of warm local anesthetics on pain perception during dental injections in children: a split-mouth randomized clinical trial."** Clinical oral investigations **24**(7): 2315-2319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31650314/>
26. Gunasekaran, S., G. Babu and V. Vijayan (2020). **"Local anaesthesia in pediatric dentistry—An overview."** Journal of Multidisciplinary Dental Research **6**(1): 16-21. <https://www.researchgate.net/publication/344134168>
27. Gupta, S., A. Kumar, A. K. Sharma, J. Purohit and J. S. Narula (2018). **"Sodium bicarbonate": an adjunct to painless palatal anesthesia."** Oral and Maxillofacial Surgery **22**(4): 451-455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30324508/>
28. Jamali, Z., E. Najafpour, Z. E. Adhami, A. S. Deljavan, N. A. Aminabadi and S. Shirazi (2018). **"Does the length of dental procedure influence children's behavior during and after treatment? A systematic review and critical appraisal."** Journal of dental research, dental clinics, dental prospects **12**(1): 68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732024/>



29. Janani, K. and M. Kumar (2018). **"Comparison of Pain Perception with Conventional syringe and Insulin Syringe during Greater Palatine Nerve Block."** Drug Invention Today **10**(7). <https://www.researchgate.net/publication/327222484/>
30. Janjua, O. S., U. Luqman, M. W. Ibrahim and I. Shah (2012). **"Transpapillary versus palatal injection technique for maxillary tooth extractions."** J Coll Physicians Surg Pak **22**(3): 143-146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414352/>
31. Kageyama, I., S. Maeda and K. Takezawa (2021). **"Importance of anatomy in dental implant surgery."** Journal of Oral Biosciences **63**(2): 142-152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524607/>
32. Kang, Y. H. (2017). **"Development of a Transdermal Microneedle Patch for Conscious Sedation in Pediatric Dentistry,"** University of Toronto (Canada). <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/79100/1/>
33. Kumar, M., R. Chawla and M. Goyal (2015). **"Topical anesthesia."** Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology **31**(4): 450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702198/>
34. Lee, B.-M., C. Lee, S. F. Lahiji, U.-W. Jung, G. Chung and H. Jung (2020). **"Dissolving microneedles for rapid and painless local anesthesia."** Pharmaceutics **12**(4): 366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316406/>
35. Lee, H.-S. (2016). **"Recent advances in topical anesthesia."** Journal of dental anesthesia and pain medicine **16**(4): 237-244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879311/>
36. Madadian, M. A. and T. Renton (2019). **"Local anaesthesia in dentistry—achieving effective painless injections."** Dental Update **46**(9): 837-846. <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/>
37. Maia, F., C. A. Lemos, E. de Souza Andrade, S. de Moraes, B. do Egito Vasconcelos and E. Pellizzer (2021). **"Does the use of topical anesthetics reduce the perception of pain during needle puncture and anesthetic infiltration? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials."** International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391592/>
38. Marren, K. (2011). **"Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs."** The Physician and sportsmedicine **39**(3): 75-82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22030943/>
39. Mittal, M., S. Sharma, A. Kumar, R. Chopra and D. Srivastava (2015). **"Comparison of anesthetic efficacy of articaine and lidocaine during primary maxillary molar extractions in children."** Pediatric Dentistry **37**(7): 520-524. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26883609/>
40. Munshi, A., A. Hegde and R. Latha (2001). **"Use of EMLA®: is it an injection free alternative?"** Journal of Clinical Pediatric Dentistry **25**(3): 215-219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12049081/>
41. Nayak, R. and P. Sudha (2006). **"Evaluation of three topical anaesthetic agents against pain: A clinical study."** Indian Journal of Dental Research **17**(4): 155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17217210/>
42. Notman, R., W. K. den Otter, M. G. Noro, W. J. Briels and J. Anwar (2007). **"The permeability enhancing mechanism of DMSO in ceramide bilayers simulated by molecular dynamics."** Biophysical journal **93**(6): 2056-2068. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349507714601>
43. Nusstein, J., S. Lee, A. Reader, M. Beck and J. Weaver (2004). **"Injection pain and postinjection pain of the anterior middle superior alveolar injection administered with the Wand® or conventional syringe."** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology **98**(1): 124-131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15243483/>
44. Omar, M. M., O. A. Hasan and A. M. El Sisi (2019). **"Preparation and optimization of lidocaine transferosomal gel containing permeation enhancers: a promising approach for enhancement of skin permeation."** International journal of nanomedicine **14**: 1551. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880964/>



45. Primosch, R. E. and G. Rolland-Asensi (2001). **"Comparison of topical EMLA 5% oral adhesive to benzocaine 20% on the pain experienced during palatal anesthetic infiltration in children."** Pediatric Dentistry **23**(1): 11-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11242723/>
46. Rathi, N. V., A. A. Khatri, A. G. Agrawal, N. R. Thosar and S. G. Deolia (2019). **"Anesthetic efficacy of buccal infiltration articaine versus lidocaine for extraction of primary molar teeth."** Anesthesia Progress **66**(1): 3-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883236/>
47. Ray, I. J. R. and C. D. Hodges (2015). **Composition and method for compounded therapy, Google Patents.** <https://patents.google.com/patent/US20150359768A1/en>
48. Reed, K. L., S. F. Malamed and A. M. Fonner (2012). **"Local anesthesia part 2: technical considerations."** Anesthesia progress **59**(3): 127-137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23050753/>
49. San Chong, B., J. Miller and S. Sidhu (2014). **"Alternative local anaesthetic delivery systems, devices and aids designed to minimise painful injections—a review."** Endod Pract Today **8**: 7-22. <https://qmro.qmul.ac.uk/xmlui/handle/123456789/19214>
50. Serrano-Castañeda, P., J. J. Escobar-Chavez, I. M. Rodríguez-Cruz, L. M. Melgoza and J. Martinez-Hernandez (2018). **"Microneedles as enhancer of drug absorption through the skin and applications in medicine and cosmetology."** Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences **21**: 73-93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510800/>
51. Shaikh, R., T. R. R. Singh, M. J. Garland, A. D. Woolfson and R. F. Donnelly (2011). **"Mucoadhesive drug delivery systems."** Journal of pharmacy and Bioallied Sciences **3**(1): 89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255397/>
52. Sharma, U. (2017). **"Palatal ulceration: A local anesthetic complication."** Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research (KLEU) **10**(1): 94. <https://www.researchgate.net/publication/330590523/>
53. Shehab, L. A., B. Basheer and K. Baroudi (2015). **"Effectiveness of lidocaine Denti patch® system versus lidocaine gel as topical anesthetic agent in children."** Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry **33**(4): 285. <https://www.jisppd.com/article.asp?issn=0970-4388>
54. Svensson, P. and J. Petersen (1992). **"Anesthetic effect of EMLA occluded with Orahesive oral bandages on oral mucosa. A placebo-controlled study."** Anesthesia progress **39**(3): 79. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1308377/>
55. Sunder, G. T. P., T. P. Shetty, B. Bylapudi, V. Shetty, C. Castellion, A. Rai, A. Karikal and P. Shetty (2020). **"Effectiveness of the Greater Palatine Nerve Block for Anaesthetising Anterior Palate: A Prospective Study."** Journal of Clinical & Diagnostic Research **14**(7). <https://jcdcr.net/articles/PDF/13815/43673/>
56. Tirupathi, S. P., S. Rajasekhar, P. Tummakomma, A. A. Gangili, A. R. A. Khan, M. Khurramuddin and U. Purumandla (2020). **"Auto-controlled Syringe vs Insulin Syringe for Palatal Injections in Children: A Randomized Crossover Trial."** The Journal of Contemporary Dental Practice **21**(6): 605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025926/>
57. Vickers, E. R., N. Marzbani, T. M. Gerzina, C. McLean, A. Punnia-Moorthy and L. Mather (1997). **"Pharmacokinetics of EMLA cream 5% application to oral mucosa."** Anesthesia progress **44**(1): 32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9481979/>



