مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية المجلد: (٤١) العدد: ٤ (٢٠٢٥) الصفحات: (٢٤١-٢٥٢)

تحري درجة أمان التركين الأنفي بمشاركة الكيتامين والميدازولام أثناء المعالجة السنية للأطفال غير المتعاونين

ولاء نايف*[١]، شذى قوشجي[٢]، فاتن رستم[٣]

[*١] دراسات عليا في طب أسنان الأطفال جامعة دمشق كلية طب الأسنان.

[٢] استاذ في طب أسنان الأطفال جامعة دمشق كلية طب الأسنان.

[٣] استاذ في قسم التخدير الإنعاش جامعة دمشق كلية طب البشري.

الملخص:

المقدمة: إنّ السلوك غير المتعاون في العيادة السنية هو التحدي الأكبر لأطباء أسنان الأطفال، ويعدّ التركين ذو فائدة كبيرة في خفض القلق وفي التدبير السلوكي عند الأطفال، وعلى الرغم من وفرة الأبحاث على الأدوية المركنة؛ إلا أن الدواء المركن "المعياري" لم يتم التوصل إليه بعد، ومن هنا كان توجه هذا البحث نحو دراسة طريقة المشاركة بين الكيتامين والميدازولام لاستخدامها لدى الأطفال غير المتعاونين الذين يحتاجون للمعالجة السنية.

الهدف: هدف هذا البحث إلى تقييم درجة أمان المشاركة بين الكيتامين والميدازولام بالتركين الأنفي في تدبير السلوك عند الأطفال غير المتعاونيين أثناء المعالجة السنية.

المواد والطرائق: أجريت دراسة على ٢٥ طفلاً وطفلةً غير متعاونين وتراوحت أعمارهم بين ٤ إلى ٩ سنوات من مراجعي قسم طب أسنان الأطفال بجامعة دمشق، وطبق عليهم المشاركة بين الميدازولام ٠.٢ ملغ/كغ و٤ ملغ/كغ كيتامين عبر الطريق الأنفي، ورقِبت العلامات الحيوية وأجريت الدراسة الإحصائية باستخدام اختبار T ستيودنت.

النتائج: لم تظهر فروق ذات دلالة إحصائية لقيم العلامات الحيوية وذلك بين مرحلتي قبل وما بعد المعالجة. في حين حدث ارتفاع في قيم الضغط الانقباضي والانبساطي والنبض أثناء العمل. ولكن بقي هذا الارتفاع ضمن المعدلات الطبيعية.

الاستنتاجات: نستنتج من هذه الدراسة، أن المشاركة بين الكيتامين والميدازولام بالتركين الأنفي عند الأطفال غير المتعاونين، هي طريقة آمنة من ناحية العلامات الحيوية (ضغط الدم، والنبض، والإشباع الأوكسجيني، ومعدل التنفس).

الكلمات المفتاحية: التركين، الكيتامين، الميدازولام، الأتروبين، الأطفال.

تاريخ الإيداع: ٢٠٢٢/٥/١١ تاريخ القبول: ٢٠٢٢/٦/٢٨

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

ISSN: 2789-7214 (online)

http://journal.damascusuniversity.edu.sy

Investigation of the safety of nasal sedation with the combination with ketamine and midazolam during dental treatment of uncooperative children

Wala,a Nayef*[1], Shaza kochaji[2], Faten Rostom[3]

1 PhD. Resident, Dep. of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Damascus University, Damascus, Syria
2 Prof. Dep. of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Damascus University, Damascus, Syria
3 Prof. Dep. of Department of Anesthesia and Resuscitation, Faculty of Medicine, Damascus University, Damascus, Syria

Abstract:

Introduction: Non-cooperative behavior in the dental clinic is the biggest challenge for pediatric dentists, and sedation is of great benefit in reducing anxiety and in behavioral management in children, and despite the abundance of research on sedative drugs; However, the "standard" sedative drug has not yet been reached, and hence this research was directed towards studying the method of combination between ketamine and midazolam for use in uncooperative children who need dental treatment.

Objective: The aim of this research was to evaluate the degree of safety of combination of ketamine and midazolam in the management of behavior in non-cooperative children during dental treatment.

Materials and methods: A study was conducted on 25 non-cooperative boys and girls, aged between 4 and 9 years, from the Pediatric Dentistry Department at Damascus University, and the combination of midazolam 0.2 mg/kg and 4 mg/kg ketamine via the nasal route was applied to them. Vital signs were recorded and the statistical study was performed using T Student test.

Results: There were no statistically significant differences in the values of vital signs between the pre- and post-treatment stages. While there was a rise in the values of systolic and diastolic pressure and pulse during work. But this rise remained within the normal rates.

Conclusions: From this study, we conclude that the combination of ketamine and midazolam by nasal sedation in uncooperative children is a safe method in terms of vital signs (blood pressure, pulse, oxygen saturation, and respiratory rate).

Keywords: Sedation, Ketamine, Midazolam, Atropine, Children.

Submitted: 11/5/2022 Accepted: 28/6/2022
Copyright: Damascus University Syria.
The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

المقدمة والمراجعة النظرية:

يتقبل عادة الأطفال ذوي السلوك السوي المعالجة السنية بسرعة، بينما يحتاج بعضهم الآخر إلى إجراءات خاصة من تدبير السلوكية قبل البدء بالمعالجة. يعتبر الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 15شهراً و 6 سنوات هم الأكثر صعوبة في تقبل المعالجة السنية، ويكون ذلك بسبب نقص التجارب السابقة وعدم تطور مهارات التواصل والتأقلم أو عدم وجود حافز للتعاون مع الطبيب. تعتبر الطرق السلوكية هي المفضلة لتدبير سلوكية الطفل، لكنها تكون أحياناً غير ناجحة، فنلجأ عندها إلى مشاركتها مع الطرق الدوائية التي تمكننا من تدبير السلوك عند عدد كبير من الأطفال الذين يعانون من قلق شديد من المعالجة السنية. حيث تعتبر تقنية التركين الواعي Conscious Sedation طريقة آمنة وشائعة الاستخدام لتدبير القلق والخوف لدى الأطفال غير المتعاونين ضمن العيادة السنية (Dentistry 1997)

التركين بالطريق الأنفي: يقصد به إعطاء الدواء المركن عن طريق الأنف حيث يمتص من الشبكة الغنية بالأوعية الدموية التي تقع تحت المخاطية الأنفية.

ميزات التركين بالطريق الأنفي: (Malamed. *et al* 2010)

- بدء التأثير السريع بسبب التوفر الحيوي العالي في البلازما الناتج عن الامتصاص بدون تأثير العبور الكبدي الأولي عند إعطاء الدواء بالطريق الفموي.
- يكون الصحو منه سريع نسبياً.
- تحتاج إلى تعاون أقل من قبل المريض مقارنة مع الطريق الفموي.
- يملك فوائد التطبيق الوريدي مع هامش أمان أكبر وتأثيرات جانبية قليلة.

التركين الأنفي بالمشاركة بين الميدازولام والكيتامين:

تقدم المشاركات الدوائية المستخدمة في التركين الواعي المتوسط، رعاية طبية أكثر نوعية وأكثر أماناً، وذلك لأنها تقلل الحاجة لجرعات عالية مما يقلل من ظهور الآثار الجانبية كالتثبيط التنفسي، بالإضافة إلى أن المشاركات الدوائية تعزز من الفعل التركيني وتسمح بالاستفادة من خصائص جميع الأدوية المستخدمة في هذه المشاركات، أي أنها تعمل على تحسين التأثيرات المرغوبة والتخفيف من التأثيرات السيئة. (Leelatawee wud PL, 2000).

إن الميدازولام من المشتقات البنزوديازيبانية ويعتبر تطبيقه بالطريق الأنفي فعال في إزالة القلق ويمكن الحصول على بداية سريعة وتراكيز بلاسما عالية بعد تطبيق الميدازولام الأنفي.

وفي دراسة ل (IE.Musani *et al.,* 2015) وزملاءه التي أجريت على ٣٠ طفلاً بعمر ٤ – ١٠ سنوات للمقارنة بين التركين الفموي والتركين الأنفي للميدازولام بالمشاركة مع أكسيد النايتروز وقد تميز التركين الأنفي بزمن بدء وصحو سريع بالمقارنة مع التركين الفموي إلا أن الفعالية كانت متشابهة بين الطريقتين.

في رسالة الدكتوراة التي أجريت في جامعة دمشق ل د. خالد قبش (٢٠٠٨) على أطفال غير متعاونين تتراوح أعمارهم بين ٣–٦ سنين لبحث التأثير التركيني للميدازولام العضلي ٠.٢٥ ملغ/كغ، ومقارنته مع الميدازولام الفموي ٠.٥ ملغ/كغ، والميدازولام الأنفي٠.٢ ملغ/كغ، مع وبدون أكسيد النايتروس ٤٠٪، وقد وجد أن نسبة نجاح التركين الأنفي بدون ومع أوكسيد النايتروز (٩٢٪، ٩٢.٣ %).

في حين إن الكيتامين مشتق فينسيكليديني مركن ومخدر وعنصر للتحضير الدوائي قبل الجراحة، وقد اعتمد كمادة آمنة وفعالة ومفيدة بالطريق الفموي إلا أنه بالطريق الفموي يكون التواجد الحيوي فقط بنسبة ١٦٪ وذلك بسبب ضعف الامتصاص من جهة وبسبب الاستقلاب الأولي من جهة ثانية بينما يكون بنسبة حوالي ٩٣٪ بعد الحقن الوريدي أو العضلي. هذا الدواء مخدر عام سريع المفعول لا ينتمي لمجموعة الباربيتورات ويعمل على إنتاج حالة عميقة من تسكين الألم ويحافظ على منعكس بلعومي حنجري طبيعي ونشاط عضلي

هيكلي طبيعي أو يزيده قليلاً وكذلك يسبب تحفيز قلبي وتنفسي وفي بعض الأحيان يحدث همود تنفسي طفيف مؤقت. (Bahetwar SK 2011)

يمكن استخدام الكيتامين عند المرضى المصابين بصدمة وعدم استقرار قلبي وعائي والتجفاف وفشل التنفس والتشنجات القصبية وفقر الدم الشديد واندحاس القلب. ويستخدم للتركين بأمان عند المرضى المصابين بفرط فعالية الطرق الهوائية مثل الربو والمرض الرئوي الانسدادي المزمن مع التشنجات القصبية. في حين يكون مضاد استطباب استخدامه في حالات فرط ضغط الدم غير المسيطر عليه وأمهات الدم البطنية أو الأيمن أو الأيسر. ويجب ألا يتلقى الدواء المرضى المصابون باضطرابات في الجهاز العصبي المركزي، والمصابون بأذيات كرة العين المفتوحة أو زيادة الضغط داخل المقلة، وحالات الانسمام الدرقي.

تشمل الخواص المفضلة للكيتامين: بداية سريعة في التأثير والتسكين والنساوة وسهولة للتطبيق وهامش واسع من الأمان بين جرعاته العلاجية وجرعاته السمية والمحافظة على الوظيفة الوعائية القلبية والتنفس وسلامة المنعكسات الحنجرية، حيث يكون المريض قادر على فتح الفم وله تأثير موسع قصبي واضح، وليس منبهاً لفرط الحرارة الخبيثة ولا يملك أي تأثير على الكبد. أما عن آثاره الجانبية فهي تشمل: زيادة المفرزات التي ربما تقود للسعال وتشنج الحنجرة وزمن الصحو المديد والأهلاسات والأحلام السيئة التي تزعج المريض وأهله.

وفي دراسة ل (Masoud Fallahinejad Ghajari وزملاءه ٢٠١٥) التي أجريت على أطفال بعمر ٣-٦ سنوات وذلك لمقارنة مشاركة الميدازولام والكيتامين بالطريق الفموي ومشاركة الميدازولام والكيتامين بالطريق الأنفي بجرعة ٠.٥ و١٠ ملغ/كغ على التتالي وقد خلص إلى أن المشاركة بين الميدازولام والكيتامين بالطريق الأنفي كانت أكثر فاعلية ولا سيما عند حقن محلول المخدر الموضعي ولكن بعد ٣٠ دقيقة لم يعد هناك فرق بين الطريقتين بالإضافة إلى تسجيل وقت صحو أطول للطريق الأنفي مقابل الطريق الفموي. (Masoud Fallahinejad Ghajari *et al.,* 2015)

في دراسة ل (Bahetwar SK وزملاءه ٢٠١١) التي قارنت التركين الأنفي لكل من الميدازولام و الكيتامين ومشاركتهما عند ٤٥ طفلاً غير متعاونين وقد كان التركين الأنفي بواسطة الكيتامين فعال بنسبة ٨٤٪. (Bahetwar *et al.,* 2011)

وفي دراسة ل (Aktham Shoukry وزملاءه ٢٠١٦) الذي أجرى دراسة عن التهيئة الدوائية بواسطة التركين الأنفي لإجراء القلع عند ١٠٠ طفل بعمر ٥-٨ سنوات حيث تم إعطائهم كل من الميدازولام والكيتامين الأنفي (بجرعة ٠.٥ و٣ ملغ/كلغ) وقد وجد فعالية التركين وتخفيف القلق وسهولة الإجراء مقابل المجموعة التي لم يتم تركينها.

و يهدف مراقبة العلامات الحيوية (الضغط الدموي الأعظمي والأصغري والنبض و معدل التنفس و الإشباع الأوكسجيني) وذلك بحسب التعليمات الناظمة للأكاديمية الأمريكية لطب أسنان الأطفال AAPD للعام ٢٠٠٤، لاكتشاف الآثار الجانبية المبكرة التي يمكن أن تنتج عن أدوية التركين و يقترح مراقبة العلامات الحيوية كل ١٥ دقيقة، و لقد اتفق الخبراء على أن نقص المراقبة المناسبة هو السبب الرئيسي في غالبية الحوادث و الوفيات، لذلك فإن التطبيق الروتيني لأجهزة المراقبة يمكن من تحري التغيرات الفيزيولوجية الدقيقة, و بالتالي أخذ تدابير خاصة قبل تدهور الحالة.(AAPD, 2004).

الهدف من البحث:

تقييم درجة أمان المشاركة بين الميدازولام ٠.٢ ملغ/كغ و٤ ملغ/كغ كيتامين عبر الطريق الأنفي للأطفال غير المتعاونين.

حيث تم اختيار الجرعات بالاعتماد على الدراسات السابقة، بعمر ٤-٩ أثناء المعالجة السنية.

٢.المواد والطرائق:Materials and Methods

١.٢ تصميم الدراسة: Study Design

دراسة سريرية تجريبية معشاة على الأطفال غير المتعاونين المراجعين لقسم طب الأسنان الأطفال في كلية طب الأسنان– جامعة دمشق. تعتمد على تقييم أمان نظام تركيني عن طريق تقييم العلامات الحيوية أثناء الإجراءات العلاجية المختلفة للأطفال غير المتعاونين في العيادة السنية.

حصل على موافقة مجلس الكلية في كلية طب الأسنان رقم /٢٨١/ تاريخ ٢٠١٧/٣/٧ وموافقة مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /١٥٥٨/ تاريخ ٢٠١٧/٤/١٨.

٢.٢ العينة: Sample Selection

ستتألف عينة البحث من ٢٥ طفلاً وطفلةً، تتراوح أعمارهم بين (٩–٤) سنوات للأطفال غير المتعاونين، وتم احتساب حجم العينة اعتماداً على الدراسات السابقة وباستخدام برنامج G. power، سيتم اختيارهم من بين مراجعي قسم طب أسنان الأطفال في جامعة دمشق وفق الشروط التالية:

١–طفل سليم صحياً (ASA 1) (ASA 2) حسب تصنيف جمعية المخدرين الأمريكيين، وبدون أي اضطراب جهازي، ولا يوجد لديه أي مضاد استطباب سواء للتخدير الموضعي أو لإعطاء الميدازولام أو الكيتامين.

٢– تلقى محاولتين فاشلتين على الأقل في التدبير السلوكي.

٣– الطفل لا يعاني من أي حساسية أو رشح أو إنتان في الطرق التنفسية العليا أو التهاب لوزات وبلعوم.

٤– يحتاج لمعالجة سنية (بتر لب pulpotomyعلى اثنتين من الأرحاء المؤقتة)، تتضمن التخدير الموضعي وتطبيق الحاجز المطاطي وتشغيل القبضة.

٥– ألا يكون الطفل قد تلقى أدوية تؤثر على التقييم التركيني مثل المسكنات بأنواعها، مضادات القلق، مضادات الذهان ومضادات الهيستامين وذلك خلال الـ ٤٨ ساعة التي تسبق المعالجة.

٦– ويشخص الطفل بأنه غير متعاون بأن يبدي ردود فعل سلوكية سلبية تجاه إجراءات المعالجة السنية، بحيث يكون تصنيف الأطفال ضمن سلبي مطلق أو سلبي حسب تصنيف Salvivo-Tinawi.

عندما يستوفي الطفل شروط الانضمام إلى الدراسة وبعد أن نشرح للأهل وبشكل مبسط الإجراءات التي سيتم اتخاذها، والفوائد المرجوة، يتم الحصول على موافقتهم قبل بدء العمل.

حيث سيعطى الأطفال غير المتعاوينين في هذه المجموعة مشاركة بين الميدازولام ٠.٢ ملغ/كغ والكيتامين ٤ ملغ /كغ والأتروبين ٠.٠١ ملغ/كغ المطبقين بالطريق الأنفي.

٣.٢ أدوات ومواد البحث:

–**الميدازولام:** أمبولات الميدازلام amb معد للحقن، حيث يؤخذ المقدار المحدد من الميدازولام حسب الجرعات المحددة بواسطة محقنة مدرجة ويوضع في جهاز ارذاذ من أجل الاستخدام الأنفي.

–**الكيتامين:** أمبولات الكيتامين amb معد للحقن، حيث يؤخذ المقدار المحدد من الكيتامين حسب الجرعات المحددة في كل مجموعة بواسطة محقنة مدرجة ويوضع في جهاز ارذاذ من أجل الاستخدام الأنفي.

–الأتروبين: أمبولات الأتروبين amb معد للحقن، حيث يؤخذ المقدار المحدد من الأتروبين حسب الجرعات المحددة في كل مجموعة بواسطة محقنة مدرجة ويوضع في جهاز ارذاذ من أجل الاستخدام الأنفي.

المخدر الموضعي: ليدوكائين ٢٪ مع مقبض وعائي على شكل أمبولات سعة ١.٨مل.

المخدر الموضعي السطحي: بنزوكائين ٢٠٪، حائز على موافقة ADA.

مجموعة من الأدوية الإسعافية: (أدرينالين١:١٠٠٠, كورتيزون، فلومازينيل معاكس البنزوديازيبينات)

الأدوات:

١-جهاز قياس العلامات الحيوية:BCI TM,Advisor,USA يتألف من شاشة مبرمجة واسعة وكفة موصولة إلى وحدة نفخ آلية وتفريغ للهواء متحكم به الكترونياً، يعطي الضغط الأعظمي Systolic Blood Pressure (SBP) والضغط الأصغري Diastolic Blood Pressure (DBP) ومزود بمؤشر لخطأ المقياس والبطارية، ويتصل به مقياس الأكسجة النبضي pulse oximeter (مقياس الإشباع الأوكسجيني والنبض الإصبعي) والذي يقيس قيم الإشباع الأوكسجيني Oxygen Saturation(SPO2) ومعدل النبض Pulse Rate (PR) باستمرار ويعطي تنبيهاً صوتياً لدى انخفاض قيم الإشباع إلى ما دون ٩٠٪.

٢- محاقن بلاستكية للمعايرة وبخاخ للارذاذ الأنفي.

٣-أدوات فحص نبوذة، والأدوات اللازمة لإجراء المعالجات السنية المختلفة (محقنة، رؤوس أبر، قبضة ذات دوران سريع، سنابل متعددة الأشكال....).

طريقة العمل:

-التقييم قبل العمل: Pre-Operative Assesment

قبل إعطاء أي نظام دوائي، سيتم الحصول على موافقة خطية من قبل الأهل، وإجراء تقيم صحي للطفل بالاعتماد على تصنيف الحالة الصحية للمريض وفقاً لجمعية المخدرين الأمريكيين ASA الذي تم وصفه عام ١٩٦٢ (وسنعتمد في اختيار عينة الاطفال الذين ينتمون إلى تصنيفASA1 و ASA2)، وبعدها سيتم قياس وزن الطفل، وإعطاء للتعليمات قبل وبعد التركين ثم سيتم أخذ العلامات الحيوية قبل العمل متضمنة:

ضغط الدم الأساسي ومعدل النبض PR والإشباع الأكسجينيSpO2 ومعدل التنفسRR من أجل الحصول على

القراءات المعيارية:

حيث سيتم تعليق مقياس الضغط إلى ذراع الطفل العلوية اليمنى ووضع مجس مقياس النبض والتأكسج في إبهام اليد اليسرى، مع الإيحاء للطفل بأننا نقيس قوة عضلات يده وإصبعه، ومعدل التنفس من خلال حركات الصدر وقد قام بحسابها طبيب التخدير.

طريقة إعطاء الدواء: يجب ألا يأكل الطفل لمدة ٦ ساعات، و بدون شرب سوائل قبل ساعتين على الأقل من إعطاء الدواء (Shapira 2004).

من أجل إعطاء الميدازولام و الكيتامين سيتم السحب من الأمبولة المقدار الدوائي بواسطة محقنة Syringe بلاستيكية سيرنغ و ذلك اعتماداً على وزن الطفل ٠,٢ ملغ /كغ ميدازولام و ٠,٥ ملغ /كغ كيتامين و الأتروبين ٠.٠١ ملغ/كغ، و يتم حقن المحلول في منخري الطفل بالتناوب حتى انتهاء الجرعة كاملة و قد أنجز ذلك من قبل طبيب التخدير، و يترك الطفل مع أهله إلى حين بدء العمل (Silver 1994).

سيتم قياس كل من مقدار الضغط الانقباضي و مقدار الضغط الانبساطي و مقدار النبض القلبي و مقدار معدل الإشباع الأكسجيني ومقدار معدل التنفس في ست مراحل مختلفة (قبل العمل، أثناء التخدير، عند البدء بالعمل، أثناء العمل (تم اعتماد متوسط القيم المقاسة كل ٥ دقائق أثناء المعالجة)، في نهاية العمل، عند الصحو) لكل حالة من حالات التركين الناجحة في عينة البحث، و قد تم حساب مقدار التغير في قيم كل من المتغيرات المتعلقة بالعلامات الحيوية المذكورة في كل من المراحل (أثناء التخدير، عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل، عند الصحو) لكل حالة من حالات التركين الناجحة في عينة البحث وفقاً للمعادلة التالية:

مقدار التغير في قيمة المتغير المدروس في كل مرحلة لكل حالة = قيمة المتغير المدروس نفسه في المرحلة نفسها – قيمة المتغير المدروس نفسه قبل العمل مباشرةً لحالة التركين نفسها

وبعد الانتهاء من المعالجة التأكد من العلامات الحيوية. وكانت تقيّم العلامات الحيوية لكل طفل عند انتهاء المعالجة مع ملاحظة أنه قد لا تنطبق العلامات الحيوية المسجلة قبل التركين تماماً مع تلك المسجلة بعد التركين، ويبقى هناك مدى طبيعي مقبول هو:

- o ضغط الدم: ± ٢٠ مم زئبقي / ± ١٠ مم زئبقي عن المعياري.
- o معدل القلب والنظم: ± ١٥ نبضة / دقيقة عن المعياري
- o التنفس: ± ٣ أنفاس / دقيقة عن المعياري.

كما كان سجلت الاختلاطات في حال حدوثها في استمارة البحث الخاصة بالطفل وتم الاتصال بأهل الطفل مساء يوم المعالجة لتحديد فيما إذا كان المريض قد عانى من الإقياء، الحمى، أوأية استجابات غير معتادة بعد العمل المنجز.

النتائج:

أولاً – وصف العينة:

كانت عينة البحث مؤلفةً من ٢٥ طفلاً وطفلةً، حيث توزعت عينة البحث حسب جنس الطفل إلى ١٨ ذكر (٧٢.٠%)، ٧ أنثى (٢٢.٠%). تراوحت أعمارهم بين ٤ و٩ سنة، بينما تراوحت أوزانهم من ١٥ إلى ٢٨ كغ. خضع كل طفل وطفلة في عينة البحث إلى تركين أنفي بمشاركة الكيتامين والميدازولام.

ثانياً: دراسة كل من المتغيرات العلامات الحيوية في عينة البحث:

وجدنا أن متوسط الضغط الانقباضي (١٠٣.٣١) مم زئبقي والضغط الانبساطي (٦٥.٤٦) مم زئبقي قبل العمل مباشرة ليرتفع خلال العمل ويعود ليعود لينخفض عند الصحو ويصبح (١٠٣.٠٨) مم زئبقي بالنسبة للضغط الانقباضي و(٦٥.٢٣) مم زئبقي بالنسبة للضغط الانبساطي الجدول رقم (١) والشكل (١) و (٢). عند المقارنة في قيم مقدار الضغط الانقباضي بين كل من المرحلتين (قبل العمل مباشرةً، أثناء التخدير) و كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل) على حدة، و عند المقارنة بين المرحلتين (عند البدء بالعمل، أثناء العمل)، و عند المقارنة بين المرحلة (عند الصحو) و كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل) توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار الضغط الانقباضي بين المراحل المذكورة في عينة البحث، و بدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم مقدار الضغط الانقباضي في كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل) كانت أكبر منها في كل من المرحلتين (قبل العمل مباشرةً، أثناء التخدير)، و أن قيم مقدار الضغط الانقباضي أثناء العمل كانت أكبر منها عند البدء بالعمل، و أن قيم مقدار الضغط الانقباضي عند الصحو كانت أصغر منها في كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل). الجدول رقم (٢)

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار الضغط الانقباضي بين المراحل المعنية في عينة البحث.

يبين الجدول رقم (٢) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ عند المقارنة في قيم مقدار الضغط الانبساطي بين المرحلة (قبل العمل مباشرةً) و كل من المرحلتين (عند البدء بالعمل، أثناء العمل)، وعند المقارنة بين المرحلتين (أثناء التخدير، أثناء العمل)، وعند المقارنة بين المرحلة (عند الصحو) و كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل)، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار الضغط الانبساطي بين المراحل المذكورة في عينة البحث، و بدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم مقدار الضغط الانبساطي في كل من المرحلتين (عند البدء بالعمل، أثناء العمل) كانت أكبر منها قبل العمل مباشرةً، و أن قيم مقدار الضغط الانبساطي أثناء العمل كانت أكبر منها أثناء التخدير،

و أن قيم مقدار الضغط الانبساطي عند الصحو كانت أصغر منها في كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل).

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار الضغط الانبساطي بين المراحل المعنية في عينة البحث

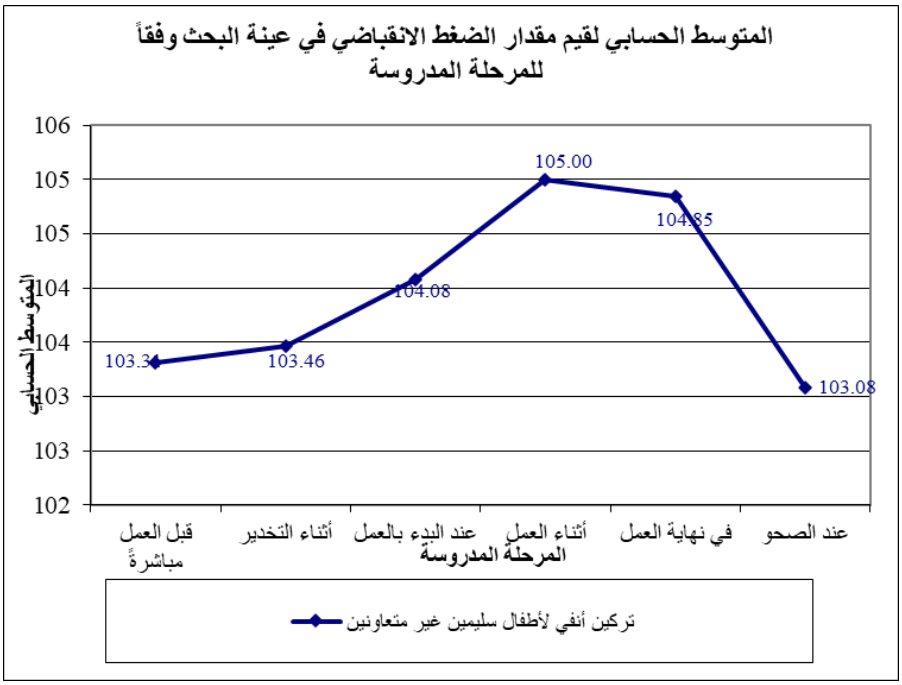
جدول رقم (١) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم الضغط الانقباضي والانبساطي والنبض القلبي والإشباع الأكسجيني ومعدل التنفس في المراحل الست المدروسة في عينة البحث.

	قبل العمل	أثناء التخدير	عند البدء بالعمل	أثناء العمل	في نهاية العمل	عند الصحو	قيمة مستوى الدلالة
الضغط الانقباضي	٢,٨٧±١٠٣,٣١	٢,٦٧±١٠٣,٤٦	٢,٩٠±١٠٤,٠٨	٢,٩٠±١٠٥,٠٠	٣,٠٥±١٠٤,٨٥	٣,٦٤±١٠٣,٠٨	**0.001**
الضغط الانبساطي	٣,٦٠±٦٥,٤٦	٣,٤٥±٦٥,٦٩	٣,٠٧±٦٦,٠٨	٢,٩٩±٦٦,٤٥	٣,١٨±٦٦,٣٨	٣,٣٠±٦٥,٢٣	**0.001**
النبض القلبي	١٢,٤٧±٩٣,٩٢	١٣,٢٨±٩٥,٣١	١٣,٣٢±٩٧,٨٥	١٣,٢٠±١٠٤,٨٢	١٤,٥٣±١٠٨,١٥	١٠,٧١±٩٥,٨٥	**0.002**
الإشباع الأكسجيني	١,٠٤±٩٧,٠٨	٠,٩٣±٩٦,٧٧	٠,٦٠±٩٦,٧٧	٠,٦٢±٩٦,٧١	٠,٨٢±٩٧,٠٠	٠,٨٢±٩٧,٠٠	0.061
معدل التنفّس	٢,٤١±٢٢,١٥	٢,١٥±٢٢,١٥	١,٧٤±٢٢,٧٧	١,٧٤±٢٢,٥٥	١,٧٥±٢١,٩٢	١,٧١±٢٢,٠٨	**0.000**

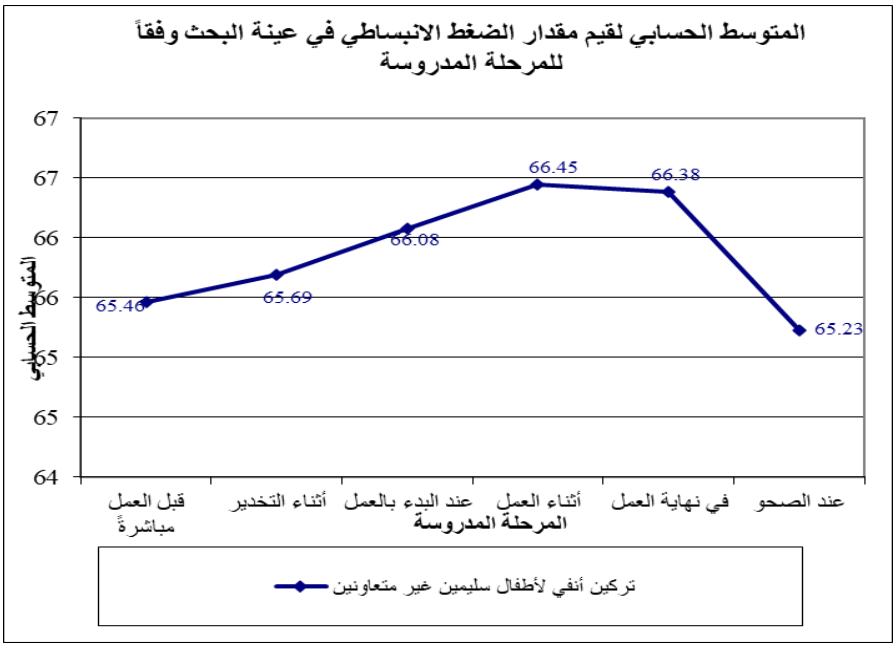
نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة:

جدول رقم (٢) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم مقدار الضغط الانقباضي والانبساطي والنبض القلبي والإشباع الأكسجيني ومعدل التنفس بين المراحل الست المدروسة في عينة البحث وفقاً لنظام التركين المستخدم.

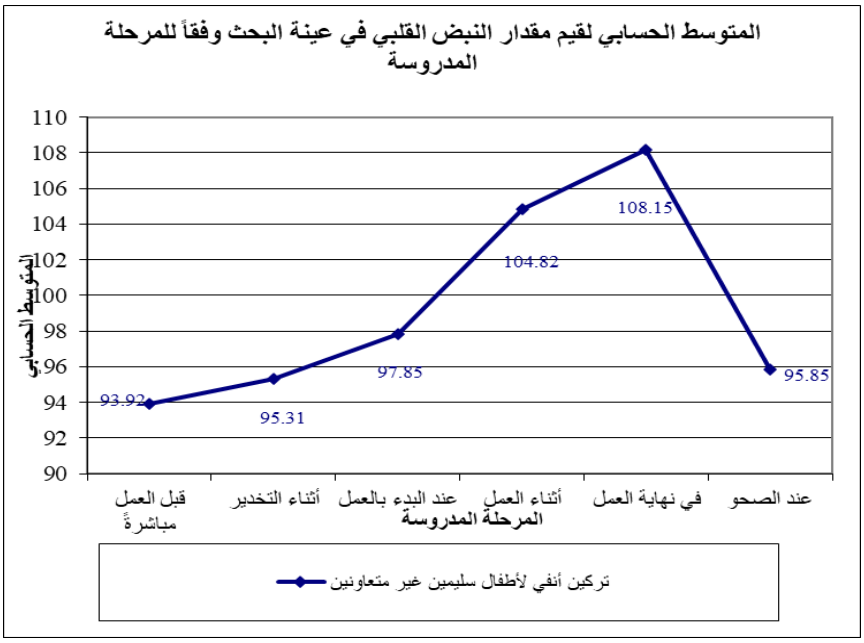
	الضغط الانقباضي		الضغط الانبساطي		النبض القلبي		الإشباع الأكسجيني		معدل التنفّس	
	الفرق بين المتوسطين	قيمة مستوى الدلالة	الفرق بين المتوسطين	قيمة مستوى الدلالة	الفرق بين المتوسطين	قيمة مستوى الدلالة	الفرق بين المتوسطين	قيمة مستوى الدلالة	الفرق بين المتوسطين	قيمة مستوى الدلالة
أثناء التخدير – قبل العمل مباشرةً	0.15	0.436	0.23	0.190	1.38	**0.008**	−0.31	0.264	0	1.000
عند البدء بالعمل – قبل العمل مباشرةً	0.77	**0.002**	0.62	**0.040**	3.92	**0.000**	−0.31	0.264	0.62	0.151
أثناء العمل – قبل العمل مباشرةً	1.69	**0.002**	0.99	**0.034**	10.89	**0.000**	−0.36	0.160	0.39	0.305
في نهاية العمل – قبل العمل مباشرةً	1.54	**0.006**	0.92	0.060	14.23	**0.000**	−0.08	0.794	−0.23	0.553
عند الصحو – قبل العمل مباشرةً	−0.23	0.513	−0.23	0.461	1.92	**0.017**	−0.08	0.753	−0.08	0.808
عند البدء بالعمل – أثناء التخدير	0.62	**0.025**	0.38	0.096	2.54	**0.000**	0	1.000	0.62	0.055
أثناء العمل – أثناء التخدير	1.54	**0.005**	0.76	**0.035**	9.51	**0.000**	−0.06	0.757	0.39	0.195
في نهاية العمل – أثناء التخدير	1.38	**0.019**	0.69	0.056	12.85	**0.000**	0.23	0.387	−0.23	0.461
عند الصحو – أثناء التخدير	−0.38	0.406	−0.46	0.111	0.54	0.592	0.23	0.387	−0.08	0.776
أثناء العمل – عند البدء بالعمل	0.92	**0.005**	0.37	0.189	6.97	**0.000**	−0.06	0.733	−0.22	0.319
في نهاية العمل – عند البدء بالعمل	0.77	0.065	0.31	0.337	10.31	**0.000**	0.23	0.082	−0.85	**0.005**
عند الصحو – عند البدء بالعمل	−1.00	**0.012**	−0.85	**0.014**	−2.00	0.061	0.23	0.337	−0.69	**0.044**
في نهاية العمل – أثناء العمل	−0.15	0.547	−0.06	0.707	3.34	**0.004**	0.29	0.170	−0.63	**0.001**
عند الصحو – أثناء العمل	−1.92	**0.001**	−1.22	**0.000**	−8.97	**0.000**	0.29	0.238	−0.47	0.120
عند الصحو – في نهاية العمل	−1.77	**0.002**	−1.15	**0.001**	−12.31	**0.000**	0	1.000	0.15	0.584



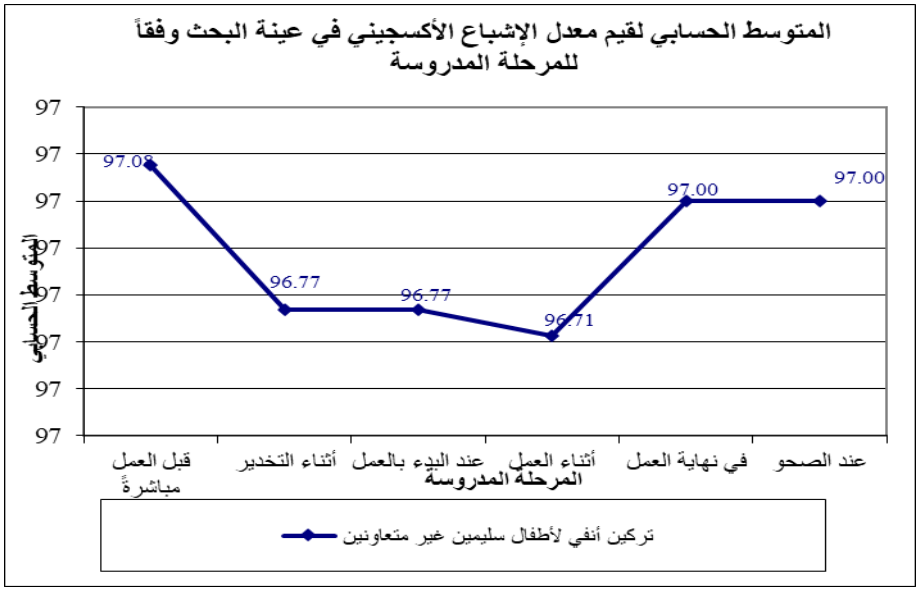
الشكل رقم (١) يبين المتوسط الحسابي لقيم مقدار الضغط الانقباضي في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة



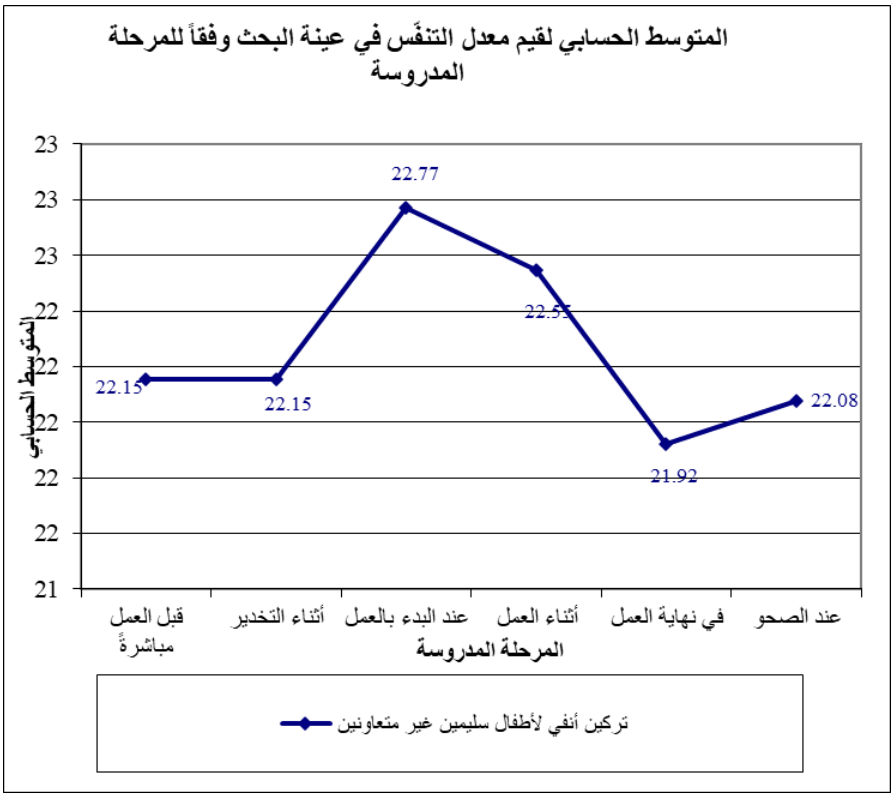
الشكل رقم (٢) يبين المتوسط الحسابي لقيم مقدار الضغط الانبساطي في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة



الشكل رقم (٣) يبين المتوسط الحسابي لقيم مقدار الضغط النبض القلبي في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة



الشكل رقم (٤) يبين المتوسط الحسابي لقيم مقدار الإشباع الأكسجيني في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة



الشكل رقم (٥) يبين المتوسط الحسابي لقيم معدل التنفس في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة

كان متوسط النبض القلبي قبل العمل مباشرة مع الانحراف المعياري (٩٣.٩٢±١٢.٤٧) نبضة، ليصبح عند الصحو (٩٥.٨٥±١٠.٧١) نبضة، الجدول رقم (١) والشكل رقم (٣). يبين الجدول رقم (٢) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥ عند المقارنة بين المرحلة (عند الصحو) وكل من المرحلتين (أثناء التخدير، عند البدء بالعمل)، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار النبض القلبي بين المراحل المذكورة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار النبض القلبي بين المراحل المعنية في عينة البحث، وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم مقدار النبض القلبي تزايدت في المراحل (أثناء التخدير، عند البدء بالتخدير، أثناء العمل، في نهاية العمل) وتناقصت عند الصحو في عينة البحث.

قبل البدء بالعمل مباشرة، كان متوسط الإشباع الأكسجيني (٩٧.٠٨) ويعود ليصبح (٩٧.٠٠) عند الصحو كما هو ظاهر بالجدول رقم (١) والشكل رقم (٤). في حين يبين الجدول رقم (٢) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥ بالنسبة لجميع المقارنات الثنائية المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم معدل الإشباع الأكسجيني بين المراحل الست المدروسة (قبل العمل مباشرةً، أثناء التخدير، عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل، عند الصحو) في عينة البحث.

تـراوح متوسـط قـيم معـدل التـنفس بـين قبـل العمـل مباشـرة (٢٢.١٥) ويعود ليصبح عند الصحو (٢٢.٠٨) في الجدول رقم (١) والشكل رقم (٥). في حين يبين الجدول رقم (٢) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة ٠.٠٥ عند المقارنة في قيم مقدار معدل التنفّس بين المرحلتين (عند البدء بالعمل، عند الصحو)، و عند المقارنة في قيم مقدار معدل التنفّس بين المرحلة (في نهاية العمل) و كل من المرحلتين (عند البدء بالعمل، أثناء العمل)، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار معدل التنفّس بين المراحل المذكورة في عينة البحث، و بدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم مقدار معدل التنفّس عند الصحو كانت أصغر منها عند البدء بالعمل، و نستنتج أن قيم مقدار معدل التنفّس في نهاية العمل كانت أصغر منها في كل من المرحلتين (عند البدء بالعمل، أثناء العمل)، في عينة البحث. أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥٪ لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار معدل التنفّس بين المراحل المعنية في عينة البحث.

المناقشة:

إن الألم والخوف والتوتر والغضب هي من أكثر المشاعر التي قد يصادفها اختصاصي أسنان الأطفال أثناء معالجة الأطفال وإن تدبير سلوك هؤلاء الأطفال لا يمكن فصله عن جودة عمل الطبيب، وعلى الرغم من أن أكثر الأطفال غير المتعاونين يمكن تكييفهم بطرائق التدبير السلوكية الاعتيادية إلا أن البعض لا يمكن تكيفه وفي هذه الحالة يكون التدبير الدوائي للطفل مفيداً ويتراوح من التركين المتوسط إلى التخدير العام. (*Corcuera-Flores et al,2016*) (*Wilson et al., 2014*)

هدف هذا البحث إلى اختبار درجة أمان التركين الأنفي بمشاركة الكيتامين والميدازولام من أجل تدبير السلوك عند الأطفال السليمين وغير المتعاونين خلال الإجراءات العلاجية المختلفة لهم في العيادة السنية.

وقد تضمنت عينة الدارسة المنجَزة ٢٥ طفلاً وطفلةً من مراجعي قسم طب أسنان الأطفال بجامعة دمشق ممن هم بحاجة إلى معالجة وحدة سنية على الأقل.

مناقشة نتائج البحث:

بعد جمع معطيات الدراسة، وإجراء التحاليل الإحصائية المناسبة للنتائج تمّت مناقشتها ومقارنتها بالتفصيل.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن قيم مقدار الضغط الانقباضي أثناء العمل كانت أكبر منها عند البدء بالعمل، وعند الصحو كانت أصغر منها في كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل). وأن قيم مقدار الضغط الانبساطي أثناء العمل كانت أكبر منها أثناء التخدير، وعند الصحو كانت أصغر منها في كل من المراحل (عند البدء بالعمل، أثناء العمل، في نهاية العمل).

ربما السبب في حدوث تغيرات في قيم الضغط إلى أن تأثير الكيتامين المُحرض للنظام- القلبي الوعائي والمحيطي بشكلٍ مباشرٍ وغير مباشر، وبالتالي هو يعمل على زيادة الضغط. (Cohen *et al.,* 2015) (Drugs., 2019a) (Green *et al.,* 2011)

تتفق نتائج هذا البحث مع دراسات كل من Narendra وزملائه على أطفال بأعمارٍ بين ١ – ١٠ سنوات، وMehran وزملائه على أطفال غير متعاونين وبأعمارٍ تتراوح بين ٣ – ٦ سنوات، فقد ذكروا أن قيم الضغط الدموي للأطفال ارتفعت بعد التركين عن القيم الأساسية، ومن ثم عاودت الانخفاض مع اقتراب نهاية المعالجة. (Narendra *et al.,* 2015) (Mehran *et al.,* 2017)

عند مستوى الثقة ٩٥٪ توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم مقدار النبض القلبي بين المراحل المعنية في عينة البحث، وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم مقدار النبض القلبي تزايدت في المراحل (أثناء التخدير،

عند البدء بالتخدير، أثناء العمل، في نهاية العمل) وتناقصت عند الصحو في عينة البحث.

هذا التغير في قيم النبض وإن كان هاماً إحصائياً لم يكن هاماً سريرياً إذ بقي ضمن الحدود السريرية الطبيعية عند الفئة العمرية المُضمنة في هذه الدراسة.

يمكن تعليل تلك الزيادة في قيم النبض أولاً بتأثير الكيتامين المُحرض للجهاز القلبي الوعائي، وثانياً بمشاركة الأتروبين وهو أيضاً محرض قلبي وعائي، مما يعمل على زيادة النبض (Cohen *et al.,* 2015) (Drugs., 2019a) (Green *et al.,* 2011)

واتفقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة Mehran وزملائه في دراستهم على أطفال تتراوح أعمارهم بين 6 - 3 سنوات، حيث كانت هناك زيادة في قيم النبض بعد التركين الأنفي بالكيتامين عن القيم الأساسية المُسجلة قبل العمل، ومن ثم عاودت للانخفاض مع نهاية العمل. (Mehran *et al.,* 2017)

إن مراقبة الإشباع الأوكسجيني خلال التركين إلى جانب معدل التنفس ذات أهميةٍ كونها تزودنا بالدليل بأن جهود تنفس المريض تعطي التأكسج الدموي المناسب، وبالتالي تمنحنا تقييماً دقيقاً لكفاية جهود التهوية (Brand *et al.,* 1998) (Henry *et al.,* 1995) .

لذا تؤكد الأكاديمية الأمريكية لطب أسنان الأطفال في التعليمات الناظمة على ضرورة المراقبة السريرية المستمرة للإشباع الأوكسجيني بالإضافة إلى معدل التنفس لدى الأطفال الذين يتلقون إجراءات علاجية تحت التركين، وتسجيله كل 10 دقائق أثناء التركين المعتدل، وكل 5 دقائق خلال التركين العميق (AAPD,2016)

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة ٠.٠٥ بالنسبة لجميع المقارنات الثنائية المدروسة، أي لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط قيم معدل الإشباع الأكسجيني بين المراحل المدروسة في عينة البحث.

وهذا قد يكون بسبب السلوك الايجابي للأطفال العينة حيث أن السلوك السلبي وحركة المريض يعطي قراءات خاطئة لنقص الإشباع الأكسجيني.(Wilson, 1995) (Malamed,2018)

لم يذكر الأطفال المعالجين ولا أهلهم حدوث أية آثار جانبية للأدوية كالأهلاسات والأحلام المزعجة.

تؤكد تلك النتائج أيضاً أن نوعية مواد التركين والمشاركات المستخدمة في هذه الدراسة، ومدى السلامة والأمان الذي تميزت بهما.

تتفق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسات كل من قبش و Gilchrist وزملائه، حيث لم يحدث لديهم انخفاض في قيم الإشباع الأوكسجيني (Gilchrist *et al.,* 2007) (قبش2008) بينما حدث نقص أكسجة لدى حالة واحدة في دراسة بارودي، حيث انخفض فيها الإشباع الأوكسجيني إلى 95 % و لم يكن لها أية اختلاطات مهمّة سريرياً، و قد عزاها الباحث لاسترخاء المريض نتيجة التأثير التركيني للميدازولام و الاسترخاء العضلي للطرق الهوائية، مما أثر بشكلٍ طفيفٍ على عدد مرات تنفس المريض، و على سعة الأوكسجين في خضاب الدم (بارودي، 2002)وأيضاً أظهر مريضٌ واحدٌ في دراسة Narendra و زملائه انخفاضاً في الإشباع الأوكسجيني بعد إعطاء الميدازولام الأنفي، وأرجع ذلك إلى أن الميدازولام يثبط استجابة المستقبِّل الكيميائي لنقص الأكسجة(Narendra *et al.,* 2015)

واتفقت نتائج هذا البحث مع دراسة-Velasco García وزملائه، ودراسة Narendra وزملائه، ودراسة Mehran وزملائه، الذين ذكروا أن الإشباع الأوكسجيني لم ينخفض لدى المرضى دون ال 96 % عند التركين بالكيتامين الأنفي (Garcia-Velasco *et al.,* 1998) (Narendra *et al.,* 2015) (Mehran *et al.,* 2017.)

من خلال نتائج دراستنا نستنتج أن قيم مقدار معدل التنفّس عند الصحو كانت أصغر منها عند البدء بالعمل، ونستنتج أن قيم مقدار معدل التنفّس في نهاية العمل كانت أصغر منها في كل من المرحلتين (عند البدء بالعمل، أثناء العمل)، في عينة البحث.

لم ندرس في هذه المقالة فعالية التركين ولم نقيس مستوى التركين التي وصل اليها الأطفال (باستخدام مشعرات التركين المعتمدة مثل مقياس PSSS (Pediatric sedation state scale)، لأننا نتحرى عن أمان المشاركة بين الكيتامين والميدازولام بالطريق الأنفي عند الأطفال السليمين غير المتعاونين.

مما يدل أنَّ المشاركة بين الكيتامين والميداوزولام عن طريق الأنفي طريقة آمنة حيث أن جميع المتغيرات التي تتعلق بالعلامات الحيوية ترتفع ضمن الحدود الطبيعية ثم تعود لقيمها النظامية بعد الانتهاء من المعالجة، دون وجود أية اختلاطات أو آثار سلبية وهذا يتفق مع الدراسات السابقة (Ghajari MF, 2015) (*et al.* 2011 ,Bahetwar)

الاستنتاجات: نستنتج من هذه الدراسة، أن المشاركة بين الكيتامين والميدازولام بالتركين الأنفي عند الأطفال غير المتعاونين، هي طريقة آمنة من ناحية العلامات الحيوية (ضغط الدم، والنبض، والإشباع الأوكسجيني، ومعدل التنفس)

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

References:

1. Dentistry, A. A. o. P. (1997). "Guidelines for the elective use of pharmacologic sedation and deep sedation in pediatric dental patients." Pediatr Dent 19: 48-52.
2. MALAMED , Q. C. 2010. Sedation: "A guide to patient management", Mosby Year Book.
3. IE Musani, NV Chandan. 2015. A comparison of the sedative effect of oral versus nasal midazolam combined with nitrous oxide in uncooperative children. European Archives of Paediatric Dentistry, Springer
4. Bahetwar SK, Pandey RK, Saksena AK, Chandra G. 2011. A Comparative Evaluation of Intranasal Midazolam, Ketamine and their Combination for Sedation of Young Uncooperative Pediatric Dental Patients: A Triple Blind Randomized Crossover Trial. J Clin Pediatr Dent 35(4): 415–420
5. P Leelataweewud 1, W F Vann Jr, D C Dilley, W J Lucas. 2000. The physiological effects of supplemental oxygen versus nitrous oxide/oxygen during conscious sedation of pediatric dental patients. Pediatr Dent .22(2):125-33.
6. Masoud Fallahinejad Ghajari1. 2015. Comparison of Oral and Intranasal Midazolam/Ketamine Sedation in 3–6-year-old Uncooperative Dental Patients. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect 2015; 9(2):61-65.
7. Shoukry AD, bakr MM, Mekhemer S, Yassin S. 2016. Evaluation of patient controlled sedation (PCS) during surgical removal of impacted lower third molars. Medical Science and Discovery; 3(1): 7-15
8. AAPD 2004. Clinical guideline on the elective use of minimal, moderate, and deep sedation and general anasthesia for pediatric dental patients. pediatr Dent, 26, 95-103.
9. CORCUERA-FLORES, J.-R., SILVESTRE-RANGIL, J., CUTANDO-SORIANO, A. & LÓPEZ-JIMÉNEZ, J. 2016. Current methods of sedation in dental patients-a systematic review of the literature. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 21, e579.
10. WILSON, T. D., MCNEIL, D. W., KYLE, B. N., WEAVER, B. D. & GRAVES, R. W. 2014. Effects of conscious sedation on patient recall of anxiety and pain after oral surgery. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 117, 277-282.
11. COHEN, L., ATHAIDE, V., WICKHAM, M. E., DOYLE-WATERS, M. M ,.ROSE, N. G. & HOHL, C. M. 2015. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. Annals of emergency medicine, 65, 43-51. e2.
12. DRUGS. 2019a. Atropine Injection.prescribing information, side effects and uses.Available: https://www.drugs.com/cdi/atropine-injection.html [Accessed 11/6/2019].
13. GREEN, S .M., ROBACK, M. G., KENNEDY, R. M. & KRAUSS, B. 2011. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. Annals of emergency medicine, 57, 449-461.
14. MEHRAN, M., TAVASSOLI-HOJJATI, S., AMELI, N. & ZEINABADI, M. S. 2017. Effect of Intranasal Sedation Using Ketamine and Midazolam on Behavior of 3–6 Year-Old Uncooperative Children in Dental Office: A Clinical Trial. Journal of Dentistry (Tehran, Iran ,) 1, 14
15. NARENDRA, P., NAPHADE, R. W., NALLAMILLI, S. & MOHD, S. 2015. A comparison of intranasal ketamine and intranasal midazolam for pediatric premedication .Anesthesia, essays and researches, 9, 213.
16. BRAND, H., GORTZAK, R. & ABRAHAM-INPIJN, L. 1995. Anxiety and heart rate correlation prior to dental checkup. International dental journal, 45, 347-351.
17. HENRY, R., RUANO, N., CASTO, D. & WOLF, R. 1998. A pharmacokinetic study of midazolam in dogs: nasal drop vs. atomizer administration. Pediatric dentistry, 20, 321-326.
18. AAPD 2016b. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: update 2016. American Academy of Pediatric Dentistry. Pediatr Dent;38(4):E13-E39.

19. GILCHRIST, F., CAIRNS, A. & LEITCH, J. 2007. The use of intranasal midazolam in the treatment of paediatric dental patients. Anaesthesia, 62, 1262-1265.
20. GARCIA-VELASCO, P., ROMAN, J., DE HEREDIA BELTRÁN, B., METJE, T., VILLALONGA, A. & VILAPLANA, J. 1998. Nasal ketamine compared with nasal midazolam in premedication in pediatrics. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion, 45, 122-125.
21. Ghajari MF• Ansari G• Soleymani AA• Shayeghi S• Ardakani FF. 2015. Comparison of Oral and Intranasal Midazolam/Ketamine Sedation in 3–6-year-old Uncooperative Dental Patients. J Dent Res Dent Clin Dent Prospect; 9(2):61-65

٢٢. بارودي، قصي: التركين الواعي عند الأطفال الصغار باستخدام الكيتامين الفموي والميدازولام الأنفي بالمشاركة مع أكسيد النايتروس، ماجستير,٢٠٠٢, جامعة دمشق.

٢٣.قبش, خالد مصطفى: تقويم فعالية التركين العضلي عند الأطفال باستخدام الميدازولام مقارنة مع التركين الفموي والأنفي مع وبدون أكسيد النايتروس، دكتوراه,٢٠٠٨,جامعة دمشق.