

소아 진정 시 구강 점막하로 투여한 Midazolam의 효과에 관한 연구

이화여자대학교 임상치의학대학원 소아치과학교실, *의과대학 예방의학교실

이영은 · 박미경 · 김윤희 · 정상혁* · 백광우

Abstract

The Sedative Effects of Submucosal Midazolam in Children

Young-Eun Lee, Mi-Kung Park, Yun-Hee Kim, Sang-Hyuk Jung*, and Kwang-Woo Baek

Department of Pediatric Dentistry, Ewha Womans University Graduate School of Clinical Dentistry,

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Purpose: This retrospective study assessed the effectiveness of submucosal (SM) midazolam (M), oral chloral hydrate (CH), hydroxyzine (H), and nitrous oxide (N) 99 uncooperative pediatric dental patients over 182 sedation sessions.

Methods: Selection criteria included good medical health (ASA I), from 2 to 6 years of age, uncooperative behavior, and the need for restorations and dental surgery. The children who was administered with CH, H, N was Group 1 (48 case). The children who was administered with CH, H, N, M was Group 2 (51 case). All the patients received oral CH (50-70 mg/Kg), H (1 mg/Kg) and N (less than 50%). Additionally the Group 2 received SM midazolam (0.1-0.2 mg/kg). Behavior response was rated as quiet (Q), crying (C), movement (M), or struggling (S) every 5 minutes through operative procedures. Behavior response rating was assigned to Houpt scale of Overall behavior. Data was analyzed using Chi-Square Test.

Results: The Group 2 had more effective (88.2%) than the Group 1 (68.8%)($P = 0.05$). Also, vomiting response decreased in the Group 2 (94.4%) than those with oral administration of chloral hydrate alone without SM midazolam (77.1%)($P = 0.05$).

Conclusions: SM midazolam improved the quality of sedation and vomiting response. (JKDSA 2005; 5: 101 ~ 106)

Key Words: Chloral hydrate, Conscious sedation, Hydroxyzine, Nitrous oxide, Submucosal midazolam

서 론

책임저자 : 백광우, 서울시 양천구 목동 911-1번지
이화여자대학교 목동병원 소아치과학교실
우편번호: 158-710
Tel: +82-2-2650-2660, Fax: +82-2-2650-5764
E-mail: pedobaek@ewha.ac.kr

최근 인구 감소로 소아에 대한 사회적 관심도가 증가하면서 치과 치료도 안전하고 편안한 방법을 추구하고 있다. 소아는 성인보다 치과 치료에 대해 불안이나 공포를 보이므로 치료가 불가능한 경우가 흔히 나타난다. 이런 경우 주로 약물학적인 방법으로

행동을 조절하여 정상적인 치료를 유도한다. 진정법의 목적은 의식 수준을 최소한으로 억제하면서 환자가 스스로 기도를 유지하며, 신체 자극 및 구두 명령에 적절히 반응할 수 있는 상태로 유도하는 것이다(AAPD guideline, 2004).

그러나 인체마다 반응이 다르므로 같은 용량이라도 진정상태가 치과 치료가 불가능하도록 미약하거나, 의식과 자기 방어용 반사 작용이 소실될 정도로 깊은 진정 상태에 도달하는 경우도 있을 수 있다(Wilson S, 1995). 지난 반세기 동안 이에 대한 연구가 진행되었지만 아직도 가장 안전한 약물과 진정법이라는 결론에 도달하지는 못하였다(Matharu and Ashley, 2005).

최근 미국 소아치과의사학회(AAPD)에서 조사한 결과에 의하면 미국 소아치과 의사들이 많이 사용하는 진정 방법은 Chloral hydrate (CH), Hydroxyzine (H), Nitrous oxide (N)의 조합으로 이루어진 방법이다(Haupt, 2002). Chloral hydrate의 안전성과 진정 효과에 대한 연구는 많이 보고되었으며 그 효과도 입증되었다(D'Agostino and Terndrup, 2000; Nathan, 1987). Hydroxyzine은 진토 작용이 있으며 CH와 병용 투여할 때 상승된 진정 효과를 보인다고 하였다(Avalos-Arenas et al, 1998). 이때 N을 흡입하면 더 좋은 행동을 보인다는 연구가 있다(Wilson et al, 1998).

그러나 CH의 다양한 용량에 따른 성공률은 18%에서 90%로 다양하였고 낮은 성공률을 보이는 경우의 대부분은 CH의 용량이 적었다(Nathan, 1987). 적정 수준의 진정을 얻기 위해 CH의 용량을 증가시켜야 하지만 이에 따른 구토와 오심 같은 부작용 발생 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 CH의 용량을 증가시키기보다는 약물의 혼합에 대해 많은 연구가 있었다(Chowdhury et al, 2005; Myers et al, 2004; Webb et al, 2002).

최근 Benzodiazepine 계열의 Midazolam (M)이 다양한 방법으로 소아의 진정법에 많이 사용되고 있다. 약물효과는 항불안, 진정, 최면, 근육이완, 선행성 기억 상실이 나타난다. Midazolam에 대한 연구는 단독 또는 다른 약물과 병행투여하는 방법 등 다양하게 이루어지고 있으며, 또한 여러 투여 경로에 따른 진정 효과에 대해서도 연구가 진행되고 있다(Chowdhury, 2005; Jensen, 2002; Lam et al, 2005; Shapira et al, 2004).

경구 복용은 15분의 발현 시간과 2-6시간 진정 효과를 가지며, 근육주사는 15분 이내 발현되고 경구복용보다 15-80분의 더 짧은 진정 효과를 가진다. Alfonso-Echeverri 등에 따르면 점막하 주사(SM)는 근육 주사와 유사한 작용 경로와 약역동학 기전을 가진다고 한다. 점막하 주사시 최대흡수는 10분이며 근육주사는 20분이나, 개인차를 보이고 SM시 통증을 유발하였다고 한다(Alfonzo-Echeverri et al, 1990).

Griffen은 치과 치료를 받는 122명의 환자에서 M의 점막하 투여한 결과를 발표하였다(Griffin, 2000). 또한 Myers 등은 소아 환자의 의식하 진정시 CH 단독 경구 투여보다 CH를 경구 복용하고 점막하 midazolam을 추가 투여했을 때 행동 양상도 개선되고 더 나은 진정이 이루어졌다고 보고하였다(Myers et al, 2004).

이 연구의 목적은 chloral hydrate (CH), hydroxyzine (H), nitrous oxide (N)를 이용한 진정 시에 midazolam (M)을 구강 점막하(SM)로 투여한 경우와 그렇지 않은 경우에 있어서 보여주는 진정효과와 부작용의 차이를 알아보려고 한다. 부작용은 구토 반응으로 하였다.

대상 및 방법

연구 대상

이화여자대학교 목동병원 소아치과에서 2004년 4월부터 2005년 3월까지 시행된 진정요법 기록지 182 사례를 검토하였다. 이 중 첫째, ASA I 수준의 건강상태를 가진 자, 둘째, 24-72개월 사이의 연령인 자, 셋째, 1/6약 이상의 수복치료 및 외과적 치료가 필요한 자, 넷째, 행동조절이 불가능한 자와 같이 이상의 네 가지 조건을 모두 만족하는 99사례를 선택하였다.

연구 방법

99사례 중 진정을 위해 사용한 약물의 종류에 따라 1군(48사례)과 2군(51사례)으로 나누었다. 1군은 chloral hydrate (CH), hydroxyzine (H), nitrous oxide (N)를 사용한 사례(CH + H + N)이고 2군은 midazolam을 추가 사용한 사례(CH + H + N + M)였다. 1군과 2군의 경우 모두 chloral hydrate (CH, Pocral[®])를 50-70 mg/kg, Hydroxyzine (H, Ucyrax[®])을

1 mg/kg 경구 복용하였으며, N₂O의 농도는 50%를 넘지 않도록 하였다. 2군의 경우에는 추가로 0.1-0.2 mg/kg의 midazolam을 협측 전정에 주사하였다.

치료 전 모든 소아는 전신병력에 대해 문진과 술 전 신체평가를 받았다. 신체평가는 술 전 SpO₂, 심박수, 몸무게, 호흡음과 기도개방성을 검사하였다. 술 전 기록에는 술 전 공복상태와 진정을 위한 금기증 여부를 기록하였다. 소아들은 약 복용 후 대기실에서 줄려하거나 잘 때까지 부모와 함께 대기하였다.

그 후 치료실로 이동시켜 Papoose board (Clark Association, Charlton City, MA)에 신체를 고정시켰다. Full face mask를 이용하여 100% O₂, 점차 N₂O 농도를 증가시키면서 심박수와 동맥혈 산소포화도를 감시하기 위해 Pulse oximeter (Nellcor Co, Hayward, CA)를 장착했다. 환자의 진정 상태가 양호하면 Full face mask를 Nasal hood로 교체하고, 50% 정도의 N₂O를 3-6 L/min 속도로 흡입시켰다. 상악 유구치부의 협측 전정 부위에 도포 마취와 국소마취를 시행한 후 5 cc syringe를 이용하여 midazolam을 점막하 주사하였다(0.1-0.2 mg/kg). Midazolam을 점막하 주사한 부위에는 치료를 시행하지 않았다.

치료를 시행하는 동안 보조자는 환자의 생징후, 행동 상태, 구토 증세를 감시하고 기록하였다. 생리적 측정값은 5분 간격으로 기록하였다. 치료 중 환자의 행동은 4가지(Q, quiet; C, crying without struggling; M, movement without crying; S, struggling and crying)로 구분하여 매 5분마다 기록하였다.

술 중 기록된 Q, C, M, S와 같은 행동이 있는 경우 이 빈도수와 치료 시간, 치료 내용을 이용하여 Houpt scale로 전체적인 행동을 평가하였다(Houpt, 1989)(Table 1). Houpt scale의 Overall behavior가 1-4 점일 경우를 진정효과가 없는 경우로, 5-6점일 경우

를 진정효과가 있는 경우로 분류하였다. Scale 4의 경우는 계획하였던 치료가 모두 이루어지기는 하였으나 환자가 자주 깨거나 여러 번 치료가 중단된 경우로 진정효과가 없는 것으로 보았다.

구토 반응은 한번이라도 구토를 한 경우를 구토 반응이 있는 경우로, 한번도 구토를 하지 않은 경우를 구토 반응이 없는 경우로 하였다. 이 외에 환자에 대한 변수로 성별, 나이, 몸무게를 약물과 관련된 변수로 각각의 약물 용량을 조사하였다. 조사된 변수는 단일 변량 분석하였으며, 1군과 2군의 진정 효과와 구토 반응을 비교하기 위하여 Chi-Square Test를 하였다.

결 과

이 연구에 포함된 환자는 총 99명으로 1군(CH + H + N) 48명, 2군(CH + H + N + M) 51명이다. 1군과 2군의 남자와 여자, 평균 연령 및 몸무게, 평균 CH 및 midazolam의 용량은 Table 2와 같다.

1군과 2군의 진정 효과를 비교하였을 때 1군의 경우 진정 효과 있음이 68.8%, 진정 효과 없음이 31.2%였고, 2군의 경우 진정 효과 있음이 88.2%, 진정 효과 없음이 11.8%로 2군의 경우에서 더욱 효과적이다(P < 0.05, Chi-Square Test). 1군과 2군의 구토 반응을 비교하였을 때 1군의 경우 22.9%, 2군의 경우 5.9%로 2군의 경우가 구토 반응이 더 적었다(P < 0.05, Chi-Square Test)(Table 3).

고 찰

이 연구는 이미 시행한 진정법을 후향적으로 조사한 연구이다. 따라서 연구 대상이 된 환자들의 연령

Table 1. Rating Scale for Overall Behavior

Excellent - no crying or movement	6	진정 효과 있음
Very good - some limited crying or movement (e.g., during anesthesia or mouth prop insertion)	5	진정 효과 있음
Good - difficult but all treatment performed	4	진정 효과 없음
Fair - treatment interrupted but eventually all completed	3	진정 효과 없음
Poor - treatment interrupted, only partial treatment completed	2	진정 효과 없음
Aborted - no treatment rendered	1	진정 효과 없음

Table 2. The Results from Univariate Analysis of Patients and Drug Characteristic between Group 1 and Group 2

	1군 (CH + H + N)	2군 (CH + H + N + M)	P value
성			
남	22	24	0.903
여	26	27	
연령(개월)	38.3 ± 13.7	42.9 ± 19.8	0.183
몸무게(kg)	14.4 ± 2.4	16.2 ± 4.4	0.014
CH 용량(mg/kg)	61.2 ± 6.9	58.6 ± 7.8	0.080
midazolam 용량 (mg/kg)	0	0.175 ± 0.071	0.000

mean ± SD.

과 체중에서 넓은 분포를 보이며, 치료의 양과 내용도 다양하였다. 진정법의 실패를 정의하는 기준은 객관적이기 어려우므로 진정 효과 있음과 진정 효과 없음으로 평가하여 비교하였다. 진정 효과 있음과 진정 효과 없음을 구분하기 위해 진정법 시행 동안 나타난 환자의 행동, 치료 내용과 치료 시간 등을 고려하여 Houpt의 overall behavior scale를 사용하여 점수화하였다. 예를 들어 계획하였던 치료를 모두 마친 경우에도 환자의 진정상태가 적절치 못해 술자가 치료를 시행하기 어렵거나 치료시간이 연장된 경우에는 진정 효과 없음으로 간주하였다.

이 연구에서 chloral hydrate (CH), hydroxyzine (H)과 nitrous oxide (N)를 이용한 소아 진정시 midazolam (M)을 추가 사용한 경우의 진정 효과 있음이 88.2%, 추가 사용하지 않은 경우의 진정 효과 있음이 68.8%로 M의 점막하 투여로 보다 효과적인 진정에 도달할 수 있다는 것을 알 수 있다($P < 0.05$, Chi-Square Test).

1군과 2군에서 모두 CH 용량은 연령과 성별에 관계없이 50-70 mg/kg 사이에서 다양한 분포를 보였다. CH 평균 용량은 1군은 61.2±6.9 (mg/kg), 2군은 58.6±7.8 (mg/kg)으로 두 군 사이에 사용한 용량에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P = 0.080$). 2군의 M을 추가로 사용은 1군보다 CH가 저용량 투여에 따른 것이라 예상하였지만 두 군 간의 CH의 용량에서 큰 차이는 보이지 않으므로 2군의 CH의 저

Table 3. The Statistics about Effect of Sedation and Vomiting Response between Group 1 and Group 2 (%)

		1군 (CH + H + N)	2군 (CH + H + N + M)	P value
진정 효과	유	33 (68.8)	45 (88.2)	0.026
	무	15 (31.2)	6 (11.8)	
구토 반응	무	37 (77.1)	48 (94.1)	0.020
	유	11 (22.9)	3 (5.9)	
계		48 (100.0)	51 (100.0)	

용량으로 인해 추가로 M을 사용하게 되었다고 볼 수는 없다.

실제로 진정의 수준은 약물의 용량뿐 아니라 환자의 생리적 활동 정도, 감정 상태, 협조도, 위장관 상태 등에 의해서도 많은 영향을 받으므로 동일한 용량으로 동일한 환자에게서도 다양한 진정이 이루어진다(Webb and Moore, 2002).

CH를 이용한 경구 진정방법의 성공률은 18%에서 90%로 다양하며, 낮은 성공률을 보이는 경우의 대부분은 저용량(50 mg/kg)의 CH와 관계가 있는 것으로 보고 있다(Nathan, 1987). 이 연구에서 1, 2군의 CH 용량은 50-70 mg 사이에 고루 분포하였으며 60 mg 이상의 CH를 경구 투여한 경우가 절반 이상이었다. 이는 60 mg 이상의 CH의 경구 투여도 환자에 따라 적정 수준의 진정을 이루기가 쉽지 않으며, 이는 낮은 성공률이 단순히 CH의 저 용량과 관계있지 않음을 의미한다. 또한 환자에 따라 적절한 CH의 용량이 다양하며, 그 용량을 예상하기가 어렵다는 걸 알 수 있다.

이런 점에서 구강 협점막 하로 M을 추가 투여하는 방법은 많은 장점을 가진다. 점막하 주사는 근육 주사와 유사한 경로의 약물 작용을 가지며 점막하 주사시 M의 발현 시간은 15분 이내로 짧다(Alfonzo-Echeverri et al, 1990). 따라서 CH 복용에 의해 이루어진 진정 수준이 얇은 경우 M의 점막하 주사로 적정한 진정 수준으로 유도할 수 있으며 그 수준에 빠르게 도달할 수 있다. 또한 경구 복용 약물로 이미

진정이 어느 정도 이루어진 후 그 진정 수준에 따라 M을 소량 추가 투여하게 되므로 적절한 진정 수준으로 점적할 수 있으므로 치과의사가 치료 과정에 맞추어 진정 수준을 조절할 수 있다.

CH의 경구 복용으로 어느 정도 진정이 이루어진 상태에서 점막하 주사를 함으로써 환자의 협조가 크게 필요치 않다. 또한 점막하 주사 방법은 진료 과정 중 침윤 마취를 많이 시행하는 치과 의사들에게 기술적으로 친숙한 방법이라는 장점도 있다.

Myers et al에 따르면 CH를 경구 복용하고 점막하 M의 추가 투여한 2-5세의 환자의 평균 heart rate와 respiratory rate, blood pressure가 정상 범위에 있다고 보고하였다(Myers et al, 2004). 실제 2군에서 산소 포화도가 크게 감소하거나 호흡 저하 등의 문제가 발생한 경우는 없었다. 이는 CH로 이루어진 진정 수준을 평가하며 midazolam을 추가 투여하므로 CH의 과용량으로 인한 과진정 유발 위험성을 감소시킬 수 있다.

구토는 CH 복용하였을 때 나타나는 가장 흔한 부작용이며 주로 CH의 높은 용량(60 mg/kg 이상)과 관계가 있다. N₂O를 사용하는 경우에도 고농도의 N₂O (50% 이상)를 흡입시키거나 장시간(1시간 이상) 사용하는 경우, 농도 증감을 자주하는 경우 구토 유발 가능성이 커진다(Malamed, 2003).

1군과 2군의 구토 반응에 대해 비교하였을 때 M을 추가 투여한 2군에서 유의할 만한 차이로 구토 반응이 적었다. 이는 2군이 1군보다 CH의 용량에서 유의할 만한 차이는 없지만 환자의 과도한 저항과 울음의 빈도가 감소하고 보다 안정적으로 진정이 이루어졌다는 점에서 구토 유발이 적었던 것으로 보인다. 또한 1군에서는 환자가 깨거나 움직이는 경우 환자를 진정시키기 위해 N₂O의 농도를 증가시킴으로써 N₂O 농도에 잦은 변화를 주었으나 2군에서는 치료 시간 내내 N₂O의 농도를 50% 이하에 고정시키고 변화를 주지 않았던 점도 구토 유발을 감소시키는 요소가 되었을 것으로 생각된다.

Midazolam은 호흡과 심혈과 기능을 최소로 억제하며, 혈장 내 국소 마취 수준을 높이는 작용도 없다(Kupietzky and Houpt, 1993; Jones et al, 1994). Meperidine에 비해 짧은 작용시간과 CH에는 나타나지 않는 선행성 기억 상실의 효과를 보이는 진정제로서의 약물학적 장점을 가진다(Garty et al 1985). 사용 방

법에 있어서도 M 단독 또는 다른 약물들과 병행 투여하는 방법과 경구 복용, 근육주사, 비강 내 투여 등 다양한 투여 방법이 있다. 이 연구는 CH와 M의 병용투여와 M의 점막하 주사 방법을 이용한 임상 사례로서 이의 장점과 효과에 대해서 알 수 있었다.

그러나 점막하 주사 방법에 따른 부작용과 위험성에 대한 연구는 아직 미흡하였다. Midazolam은 barbiturate나 alcohol과 같은 약물과 함께 사용시 CNS 억제 효과가 증대되어 기도 폐쇄나 저호흡증 등의 부작용이 발생할 위험성이 커질 수 있다. Chloral hydrate의 대사산물로 Trichloroethanol이 생기는데 이는 알콜과 유사한 물질이다. 따라서 CH와 M의 병행 사용 시에는 호흡 억제 유발 가능성이 증가되므로 더욱 주의가 필요하며 blood pressure와 CO₂ 감시가 추천된다(Myers et al, 2004).

또한 점막하 주사 방법은 경구 복용과는 다른 경로의 흡수 경로를 가지며 빠른 흡수를 보이는 만큼 더욱 세밀한 주의를 필요로 한다. 향후 CH와 M의 병용투여와 M의 점막하 주사 방법에 대한 안전성 및 효과에 대한 객관적이고 정확한 평가가 필요하다.

결론적으로 chloral hydrate, hydroxyzine과 nitrous oxide를 이용한 소아 진정시 midazolam을 점막하 추가 주사한 경우 적인 진정 효과가 상승되고 구토 반응이 줄어든 결과는 매우 고무적이며 앞으로 보다 더 세분화된 기준 하에 전향적인 연구를 하면 더욱 객관적인 결과를 얻을 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Malamed SF: Sedation. 4th ed. St Louis, Mosby. 2003, pp 258-61.
- Alfonzo-Echeverri E, Troutman KC, George W: Absorption and elimination of midazolam by submucosal and intramuscular routes. *Anesth Prog* 1990; 37: 277-81.
- American Academy of Pediatric Dentistry: Clinical guideline on elective use of minimal, moderate, and deep sedation and general anesthesia for pediatric dental patients, reference manual 2004-2005.
- Avalos-Arenas V, Moyao-Garcia D, Nava-Ocampo AA, Zayas-Carranza RE, Fragoso-Rios: Is chloral hydrate/hydroxyzine a good option for paediatric dental outpatient sedation? *Curr Med Res Opin* 1998; 14: 219-26.
- Chowdhury J, Vargas KG: Comparison of chloral hy-

- drate, meperidine, and hydroxyzine to midazolam regimens for oral sedation of pediatric dental patients. *Pediatr Dent* 2005; 27: 191-7.
- D'Agostino J, Terndrup TE: Chloral hydrate versus midazolam for sedation of children for neuroimaging: a randomized clinical trial. *Pediatr Emerg Care* 2000; 16: 1-4.
- Garty M, Ben-Zvi Z, Hurwitz A. Opioid effects on lidocaine disposition and toxicity in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234: 391-4.
- Griffin JW: Submucosal Sedation 5-year pilot study [abstract]. *Anesth Prog* 2000; 47: 88.
- Haupt M: Project USAP 2000-Use of sedative agents by pediatric dentists: a 15-year follow-up survey. *Pediatr Dent* 2002; 24: 289-94.
- Haupt M, Manetas C, Joshi A, Desjardins P: Effects of chloral hydrate on nitrous oxide sedation of children. *Pediatr Dent* 1989; 11: 26-9.
- Jensen B: Benzodiazepine sedation in paediatric dentistry. *Swed Dent J Suppl.* 2002; (153): 1-45. Review
- Jones RD, Visram AR, Kornberg JP, Irwin MG, Guna-wardene WM: Premedication with oral midazolam in children-an assessment of psychomotor function, anxiolysis, sedation and pharmacokinetics. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22: 539-44.
- Kupietzky A, Haupt MI: Midazolam: a review of its use for conscious sedation of children. *Pediatr Dent* 1993; 15: 237-41.
- Lam C, Udin RD, Malamed SF, Good DL, Forrest JL: Midazolam premedication in children: a pilot study comparing intramuscular and intranasal administration. *Anesth Prog* 2005; 52: 56-61.
- Matharu LM, Ashley PF: Sedation of anxious children undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18; (2): CD003877. Review.
- Myers G, Maestrello C, Mourino A, Best A: Effect of submucoal midazolam on behavior and physiologic response when combined with oral chroal hydrate and nitrous oxide sedation: *Pediatr Dent* 2004; 26: 37-43.
- Nathan JE: Management of the refractory young child with chloral hydrate: dosage selection. *J Dent Child* 1987; 54: 22-9.
- 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: 492-6.
- Webb MD, Moore PA: Sedation for pediatric dental patients. *Dent Clin North Am* 2002 Oct; 46: 803-14, xi. Review.
- Wilson S, Matusak A, Casamassimo PS, Larsen P: The effects of nitrous oxide on pediatric dental patients sedated with chloral hydrate and hydroxyzine. *Pediatr Dent* 1998; 20: 253-8.
- Wilson S: A review of important elements in sedation study methodology. *Pediatr Dent* 1995; 17: 406-12.