

UNIVERZITET U BEOGRADU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marija S. Milić

**EFIKASNOST I BEZBEDNOST
INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE
PRIMENOM LIDOKAINA SA KLONIDINOM
KOD PACIJENATA SA DIJABETES
MELITUSOM TIP 2**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF DENTAL MEDICINE

Marija S. Milić

**EFFICACY AND SAFETY OF LIDOCAINE
WITH CLONIDINE FOR INTRAORAL
LOCAL ANAESTHESIA IN PATIENTS
WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

MENTOR

Prof. dr Dragica Stojić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMENTOR

Prof. dr Božidar Brković, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMISIJA ZA OCENU I ODBRANU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Prof. dr Ljiljana Stojčev-Stajčić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Elena Kršljak, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc. dr Jelena Roganović, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Branislav Bajkin, Klinika za stomatologiju Vojvodine, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Novom Sadu

DATUM ODBRANE

Neizmerno sam zahvalna svojim mentorima, prof. dr Dragici Stojić i prof. dr Božidaru Brkoviću, uz čije sam ogromno znanje, ljubav prema naučnom radu, neprekidnu posvećenost, trud i podršku, napravila prve korake ka nauci i u nauci, iz čega je proistekla ova doktorska disertacija.

Ovim putem želim da zahvalim prof. dr Eleni Kršljak na izuzetnoj saradnji, nesebičnoj pomoći i korisnim smernicama tokom istraživačke faze u izradi ove doktorske disertacije.

Stručnu pomoć iz oblasti endokrinologije i pri odabiru pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 pružile su mi prof. dr Georgina Pudar i asist. dr Marina Anđelić Jelić (Odeljenje za endokrinologiju i bolesti metabolizma, KBC Zvezdara), na čemu sam im izuzetno zahvalna.

Celokupnom osoblju Klinike za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu, kao i kolegama na doktorskim i specijalističkim studijama, zahvaljujem na kolegijalnosti, pomoći i podršci ukazanoj tokom izrade ovog rada.

Dragim prijateljima zahvaljujem što nisu sumnjali u mene kada ja jesam, što su imali strpljenja i vremena za mene i kada nisam mogla da im uzvratim, i što su našli način da konstantno budu uz mene i kada je to izgledalo nemoguće.

Svojoj porodici dugujem mnogo više od neizrecive zahvalnosti, za bezgraničnu ljubav, razumevanje, pažnju i podršku, uvek i u svemu.

Marija S. Milić

EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA SA KLONIDINOM KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2

Uvod Pacijenti sa dijabetes melitusom (DM), zbog pratećih makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija osnovnog oboljenja, koje zahvataju i periferne nerve (dijabetična neuropatija), predstavljaju pacijente rizika za primenu regionalne anestezije. Pokazano je u eksperimentalnim uslovima da lokalni anestetici, u klinički primenljivim koncentracijama, izazivaju veća oštećenja na nervima izmenjenim dijabetičnom neuropatijom, što se u kliničkim uslovima manifestuje promenjenim parametrima regionalne anestezije. Promene koje DM izaziva na krvnim sudovima i nervima su zapažene i u tkivima i organima orofacijalne regije. Za sada nema podataka o parametrima i bezbednosti primene intraoralne lokalne anestezije u uslovima DM.

Ciljevi Ovo istraživanje je imalo za ciljeve da ispita i uporedi efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije postignute primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg / ml) (LC) i 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) (LE) kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, praćenjem kliničkih parametara anestezije zubne pulpe i mekih tkiva, protoka krvi kroz zubnu pulpu, parametara postoperativne analgezije, učestalosti lokalnih neželjenih efekata, kao i parametara kardiovaskularne funkcije u uslovima sa i bez oralnohirurške intervencije.

Materijal i metod Ova prospektivna, dvostruko slepa, randomizovana, kontrolisana klinička studija je izvedena u dva dela. U jednom delu studije učestvovalo je 36 zdravih (ASA I) i 36 ispitanika sa DM tip 2 (ASA II i ASA III), koji su u ukrštenom dizajnu istraživanja bez oralnohirurške intervencije, u razmaku od 14 dana dobili ispitivane anestetičke rastvore (LC i LE) za maksilarnu infiltracionu anesteziju, pri čemu su ispitivani protok krvi kroz zubnu pulpu maksilarnih centralnih sekutića, kao i parametri anestezije zubne pulpe i kardiovaskularne funkcije. U drugom delu studije učestvovalo je 106 zdravih (ASA I) i 127 ispitanika sa DM tip 2 (ASA II i ASA III), koji su prema zdravstvenom statusu, tehnici anestezije (infiltraciona, sprovodna) i vrsti anestetičkog rastvora (LC, LE)

podeljeni u 8 grupa. U ovoj populaciji praćeni su parametri anestezije mekih tkiva i postoperativne analgezije, kao i lokalni neželjeni efekti i kardiovaskularni parametri posle infiltracione i sprovodne primene LC i LE za ekstrakciju jednokorenih zuba u gornjoj i donjoj vilici. Protok krvi kroz zubnu pulpu maksilarnih centralnih sekutića je praćen laser Dopler floumetrijom pre, kao i 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minuta posle primene infiltracione anestezije. Parametri anestezije zubne pulpe su praćeni na osnovu osetljivosti pulpe anestetiziranog zuba na delovanje električnih nadražaja, primenom aparata za ispitivanje vitaliteta. Parametri anestezije mekih tkiva (latentni period, trajanje, širina anestetičkog polja) su mereni na osnovu osetljivosti mekih tkiva na ubod iglom (*pinprick*). Za procenu dubine postignute anestezije u toku ekstrakcije zuba korišćene su vuzuelno-analogni (VAS) i numerička skala (NRS) bola. Kvalitet postoperativne analgezije praćen je na osnovu broja ispitanika koji su osetili bol i broja uzetih analgetika u toku 24h posle ekstrakcije zuba. Od lokalnih neželjenih efekata praćeni su prisustvo hiperalgezije (proverom osetljivosti mekih tkiva na delovanje hladnog nadražaja izazvanog primenom etilen-hlorida) i parestezije (primenom monofilamentnih vlakna za kvantitativno testiranje osetljivosti) tokom 7 dana postoperativno. Parametri kardiovaskularne funkcije (sistolni pritisak, dijastolni pritisak, srčana frekvencija) su mereni pre primene anestetičkog rastvora, kao i 5, 10, 15 i 30 minuta posle primene, digitalnim meračem krvnog pritiska, kao i monitoring aparatom. U istim vremenskim intervalima, kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 je registrovan elektrokardiografski zapis u 12 odvoda.

Rezultati Značajne razlike u dužini latentnog perioda su zapažene unutar grupe zdravih ispitanika, gde su latentni periodi infiltracione anestezije zubne pulpe i sprovodne anestezije mekih tkiva bili značajno kraći posle primene LC u odnosu na LE; kao i između zdravih i DM tip 2 ispitanika, gde je latentni period infiltracione anestezije mekih tkiva bio značajno kraći kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Značajne razlike u trajanju anestezije su uočene unutar grupe DM tip 2 ispitanika gde je infiltraciona anestezija mekih tkiva trajala značajno duže posle primene LE u odnosu na LC; kao i između zdravih i DM tip 2 ispitanika, gde su infiltraciona anestezija mekih tkiva i infiltraciona anestezija zubne pulpe trajale značajno duže kod DM tip 2 ispitanika, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Uočena je pozitivna korelacija trajanja infiltracione anestezije zubne pulpe postignute primenom LE sa

intraoralnom i perifernom neuropatijom, kao i trajanja infiltracione anestezije mekih tkiva sa prisustvom DM tip 2. Širina anestetičkog polja maksilarne infiltracione anestezije je bila značajno veća posle primene LE u odnosu na LC unutar grupe DM tip 2 ispitanika, kao i značajno veća kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Zapažena je pozitivna korelacija između širine anestetičkog polja i prisustva DM tip 2. Dubina postignute anestezije je bila značajno manja unutar grupe zdravih ispitanika posle infiltracione primene LE u odnosu na LC, kao i unutar grupe DM tip 2 ispitanika posle sprovodne primene LE u odnosu na LC; bez značajnih razlika između zdravih i DM tip 2 ispitanika, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju. Značajno niži protok krvi u odnosu na početne vrednosti je uočen od 5. do 45. minuta posle primene LC kod zdravih i kod DM tip 2 ispitanika, kao i posle primene LE kod zdravih ispitanika; dok je kod DM tip 2 ispitanika posle primene LE protok krvi bio značajno snižen od 5. do najmanje 60. minuta. Značajne razlike posle primene LC i LE su uočene unutar grupe DM tip 2 ispitanika, gde je LE značajno više smanjio protok krvi u 45. i 60. minutu u odnosu na LC. Poređenjem protoka krvi između zdravih i DM tip 2 ispitanika, posle primene LE protok krvi je bio značajno niži u 5., 10. i 15. minutu kod zdravih u odnosu na DM tip 2 ispitanike, kao i u 60. minutu kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave. Parametri postoperativne analgezije se nisu značajno razlikovali između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, kao ni između ispitivanih anestetičkih rastvora primenjenih kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju. Postoperativna hiperalgezija je bila značajno više zastupljena posle sprovodne primene LE u odnosu na LC unutar grupe zdravih ispitanika. Parestezija je bila značajno više zastupljena posle infiltracione primene LE u odnosu na LC unutar grupe DM tip 2 ispitanika, kao i posle infiltracione primene LE kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike. Uočena je pozitivna korelacija infiltracione primene LE sa pojavom parestezije i hiperalgezije mekih tkiva. Posle infiltracione primene LC bez oralnohirurške intervencije, značajne promene kardiovaskularnih parametara u odnosu na početne vrednosti su bile: smanjenje sistolnog pritiska i srčane frekvencije od 10. do 30. minuta, i smanjenje dijastolnog pritiska u 30. minutu kod zdravih ispitanika, kao i sniženje sistolnog pritiska u 5; 15. i 30. minutu i dijastolnog pritiska u 30. minutu kod DM tip 2 ispitanika; a posle LE je u 15. minutu uočeno značajno povećanje srčane frekvencije kod DM tip 2 ispitanika.

Unutar grupe zdravih ispitanika, poređenjem LC i LE bez oralnohirurške intervencije, uočeni su: značajno niži sistolni pritisak od 10. do 30. minuta, niži dijastolni pritisak u 5; 10. i 15. minutu i manja srčana frekvencija od 5. do 30. minuta posle primene LC u odnosu na LE. Unutar grupe DM tip 2 ispitanika, zapaženo je značajno povećanje sistolnog pritiska u 5. minutu i srčane frekvencije od 15. do 30. minuta posle primene LE u odnosu na LC, bez oralnohirurške intervencije. Posle infiltracione primene LC sa oralnohirurškom intervencijom, značajne promene kardiovaskularnih parametara u odnosu na početne vrednosti su bile: smanjenje sistolnog pritiska od 10. do 30. minuta, smanjenje dijastolnog pritiska u 30. minutu kod zdravih ispitanika, kao i smanjenje sistolnog pritiska od 15. do 30. minuta i dijastolnog pritiska u 30. minutu kod DM tip 2 ispitanika. Posle primene LE uočeno je značajno povećanje srčane frekvencije u odnosu na početne vrednosti od 5. do 15. minuta kod zdravih, kao i od 5. do 10. minuta kod DM tip 2 ispitanika. Unutar grupe zdravih ispitanika, posle primene LC i LE sa oralnohirurškom intervencijom, zapažene su značajno niže vrednosti sistolnog pritiska u 15. minutu i dijastolnog pritiska od 10. do 30. minuta posle primene LC u odnosu na LE; kao i značajno povećanje srčane frekvencije od 5. do 30. minuta posle primene LE u odnosu na LC. Unutar grupe DM tip 2 ispitanika uočeno je značajno povećanje srčane frekvencije od 5. do 30. minuta posle primene LE u odnosu na LC sa oralnohirurškom intervencijom. Posle sprovedne primene LC u odnosu na početne vrednosti zapaženo je značajno smanjenje sistolnog pritiska od 5. do 30. minuta kod zdravih, kao i od 15. do 30. minuta kod DM tip 2 ispitanika; kao i značajno smanjenje dijastolnog pritiska od 5. do 15. minuta kod zdravih, i od 5. do 30. minuta kod DM tip 2 ispitanika. Posle primene LE u odnosu na početne vrednosti uočeno je značajno povećanje srčane frekvencije od 5. do 15. minuta kod zdravih ispitanika. Unutar grupe zdravih ispitanika vrednosti srčane frekvencije su bile značajno veće posle sprovedne primene LE u odnosu na LC od 5. do 15. minuta. Unutar grupe DM tip 2 ispitanika, vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su bile značajno niže u 15. minutu, a vrednosti srčane frekvencije značajno niže u 10. minutu posle sprovedne primene LC u odnosu na LE.

Zaključak Parametri infiltracione anestezije pulpe (bez oralnohirurške intervencije) i mekih tkiva (sa oralnohirurškom intervencijom), postignute primenom LC i LE, su izmenjeni kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave, dok su parametri sprovedne anestezije mekih tkiva (sa oralnohirurškom intervencijom) slični kod zdravih i DM tip 2

ispitanika posle primene LC i LE. LC u odnosu na LE, u toku infiltracione i sprovodne intraoralne anestezije sa i bez oralnohirurške intervencije postiže stabilnije kardiovaskularne parametre kod zdravih i kod DM tip 2 ispitanika.

Ključne reči intraoralna anestezija, DM tip 2, klonidin, epinefrin, vazokonstriktori, kardiovaskularni parametri

Naučna oblast Stomatološke nauke

Uža naučna oblast Kliničke stomatološke nauke

UDK broj 616.314-089.5:616.379-008.64(043.3)

EFFICACY AND SAFETY OF LIDOCAINE WITH CLONIDINE FOR INTRAORAL LOCAL ANAESTHESIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

Introduction Patients with diabetes mellitus (DM) type 2 are at increased risk for performance of regional anaesthesia, due to macrovascular and microvascular complications of DM, including changes in small blood vessels of peripheral nerves (diabetic neuropathy). Results of experimental studies show that local anesthetics, even in clinically applicable concentrations, cause more pronounced damage to the nerves in the presence of DM, with clinically observable changes in parameters of regional anaesthesia. Neuropathic and microangiopathic changes caused by DM are also observed in the oral cavity tissues of DM patients. To date, there are no available data on efficacy and safety of intraoral local anaesthesia in patients with DM.

Aims The aims of this doctoral dissertation were to test and compare efficacy and safety of intraoral local anaesthesia obtained with 2% lidocaine with clonidine (15 mcg / ml) (LC) and 2% lidocaine with epinephrine (1:80 000) (LE) in healthy and DM type 2 participants, by assessing the parameters of pulpal and soft tissues anaesthesia, pulpal blood flow, parameters of postoperative analgesia, presence of local side effects, as well as parameters of cardiovascular functions in the settings with and without oral surgical procedure.

Material and method This prospective, double blind, randomized, controlled clinical study was performed in two parts. One part of the study included 36 healthy (ASA I) i 36 DM type 2 participants (ASA II i ASA III), who received tested anaesthetic solutions (LC i LE) for maxillary infiltration anaesthesia, in cross over-manner with washout period of 14 days, in the setting without oral surgical procedure. Tested parameters were: pulpal blood flow, parameters of pulpal anaesthesia and cardiovascular functions. Following part of the study involved 106 healthy (ASA I) i 127 DM type 2 patients (ASA II i ASA III), divided into 8 groups according to health status, anaesthesia technique (infiltration, block) and tested anesthetic solution (LC, LE). In this study population the tested parameters were: soft tissue anaesthesia, postoperative analgesia, local side effects and cardiovascular parameters after infiltration and block application of either LC or LE, for extraction of single-rooted teeth in upper and lower jaw. Pulpal blood flow of maxillary central incisors

was measured by laser Doppler flowmetry prior to, as well as 5, 10, 15, 30, 45 and 60 minutes after maxillary infiltration anaesthesia. Pulpal anaesthesia parameters were assessed by sensitivity of anesthetized dental pulp to electric pulp tester. Parameters of soft tissue anaesthesia (onset, duration, anaesthetic field width) were tested by *pinprick*. Anaesthesia intensity was evaluated during tooth extraction by visual analogue scale (VAS) and numerical rating scale (NRS). Postoperative analgesia quality was assessed according to the number of participants who experienced postoperative pain and number of consumed analgesics during 24 hours postoperatively. Local side effects included presence of hyperalgesia (tested by sensitivity of soft tissues to cold stimuli caused by ethylen chloride) and paresthesia (tested by quantitative sensory testing set of monofilaments), and were followed during 7 days postoperatively. Cardiovascular parameters (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate) were monitored before, as well as 5, 10, 15 i 30 minutes after intraoral anaesthesia application, by digital wrist blood pressure monitor and patient monitor. At the same intervals, 12 leads electrocardiogram was recorded.

Results Significant differences in intraoral anaesthesia onset were observed within group of healthy participants, with significantly shorter onset of pulpal infiltration and soft tissue block anaesthesia after LC in comparison with LE; as well as between healthy and DM type 2 participants with significantly shorter soft tissue infiltration anaesthesia onset in DM type 2 participants, regardless of anaesthetic solution used. Significant differences in intraoral anaesthesia duration were observed within DM type 2 participants group, with significantly longer soft tissue infiltration anaesthesia after LE in comparison with LC; as well as between healthy and DM type 2 participants with significantly longer soft tissue infiltration anaesthesia in DM type 2 participants, regardless of anaesthetic solution used. There was positive correlation between LE pulpal anaesthesia duration and intraoral, as well as peripheral neuropathy; and also between duration of soft tissue infiltration anaesthesia and presence of DM. Anaesthetic field width was significantly increased after LE maxillary infiltration in comparison with LC within DM type 2 participants group, as well as in DM type 2 participants in comparison with healthy, regardless of anaesthetic solution used. Also, positive correlation between presence of DM and anaesthetic field width was observed. Intensity of intraoral anaesthesia was significantly less within healthy participants group after LE infiltration anaesthesia in comparison with LC, as well as

within DM type 2 participants group after LE block anaesthesia in comparison with LC. There were no differences regarding this parameter between healthy and DM type 2 participants neither for infiltration, nor for block anaesthesia, regardless of anaesthetic solution used. Pulpal blood flow was significantly reduced in comparison with baseline from 5th to 45th minute after LC in healthy and DM type 2 participants, as well as after LE in healthy participants; while in DM type 2 participants after LE pulpal blood was significantly reduced from 5th to at least 60th minute. Significant differences in pulpal blood flow between LC and LE were observed within DM type 2 participants, with significantly lower blood flow at 45th and 60th minute after LE in comparison with LC. Comparison between healthy and DM type 2 participants revealed significantly lower pulpal blood flow in healthy vs. DM type 2 participants from 5th to 15th minute after LE, as well as in DM type 2 vs. healthy participants at 60th minute after LE. Parameters of postoperative analgesia did not significantly differ neither within nor between groups of healthy and DM type 2 participants, regardless of anaesthesia technique and anaesthetic solution used. Postoperative hyperalgesia was significantly more present within healthy participants after LE block anaesthesia in comparison with LC. Paresthesia was significantly more frequent after LE infiltration anaesthesia in DM type 2 participants when compared to LC within group of DM type 2 participants, as well as when compared to healthy participants. Positive correlation was observed between application of LE infiltration anaesthesia and presence of hyperalgesia, as well as with presence of paresthesia. Significant changes of cardiovascular parameters in comparison with baseline, observed after maxillary infiltration with LC in the setting without oral surgical procedure were: significant decrease of systolic blood pressure and heart rate between 10th and 30th minute, and decrease of diastolic blood pressure at 30th minute in healthy participants; as well as significant decrease of systolic blood pressure at 5th, 15th and 30th minute and decrease of diastolic blood pressure at 30th minute in DM type 2 participants. After LE maxillary infiltration, significantly increased heart rate was observed in DM type 2 participants without oral surgical procedure at 15th minute in comparison with baseline. Within healthy participants group without oral surgical procedure, observed differences between LC and LE were: significant decrease of systolic blood pressure from 10th to 30th minute, decreased diastolic blood pressure from 5th to 15th minute and decreased heart rate from 5th to 30th

minute after LC in comparison with LE. Within DM type 2 participants group without oral surgical procedure, significant increase of systolic blood pressure at 5th minute and increase of heart rate from 15th to 30th minute were observed after LE in comparison with LC. After LC maxillary infiltration in participants with oral surgical procedure, significant changes of cardiovascular parameters in comparison with baseline were: significant decrease of systolic blood pressure from 10th to 30th minute and decrease of diastolic blood pressure at 30th minute in healthy participants group, as well as significant decrease of systolic blood pressure from 15th to 30th minute and decrease of diastolic blood pressure at 30th minute in DM type 2 participants group. After LE maxillary infiltration, in comparison with baseline, significant increase in heart rate was observed from 5th to 15th minute in healthy participants with oral surgical procedure, as well as from 5th to 10th minute in DM type 2 participants. Comparison of cardiovascular parameters within healthy participants group with oral surgical procedure showed significantly lower systolic blood pressure at 15th minute and diastolic blood pressure from 10th to 30th minute after LC infiltration in comparison with LE, as well as significantly higher heart rate from 5th to 30th minute after LE in comparison with LC. Within DM type 2 participants with oral surgical procedure, significantly higher heart rate was observed from 5th to 30th minute after LE in comparison with LC. After block anaesthesia obtained with LC in the setting with oral surgical procedure, significant changes in comparison with baseline were: decrease of systolic blood pressure from 5th to 30th minute in healthy participants, and from 15th to 30th minute in DM type 2 participants; as well as decrease of diastolic blood pressure from 5th to 15th minute in healthy, and from 5th to 30th minute in DM type 2 participants. After block anaesthesia obtained with LE, significant increase in heart rate was observed in healthy participants with oral surgical procedure from 5th to 15th minute in comparison with baseline. Within healthy participants group, heart rate was significantly higher from 5th to 15th minute after block anaesthesia obtained with LE in comparison with LC. Within DM type 2 participants group, significantly lower diastolic blood pressure at 15th minute and lower heart rate at 10th minute were observed after LC block anaesthesia in comparison with LE.

Conclusions Parameters of infiltration anaesthesia of pulp (without oral surgical procedure) and soft tissues (with oral surgical procedure), obtained with LC and LE, are

changed in DM type 2 participants when compared to healthy participants, while parameters of soft tissues block anaesthesia (with oral surgical procedure) are similar in DM type 2 and healthy participants regardless of local anaesthetic solution applied. More stable hemodynamic parameters (with and without oral surgical procedure) are obtained after LC infiltration and block anaesthesia in comparison with LE in healthy, as well as in DM type 2 participants.

Keywords intraoral anaesthesia, DM type 2, clonidine, epinephrine, vasoconstrictors, cardiovascular parameters

Scientific field Dental Sciences

Specific scientific field Clinical Dental Sciences

UDC 616.314-089.5:616.379-008.64(043.3)

SADRŽAJ

UVOD	1
DIJABETES MELITUS I IMPLIKACIJE OD ZNAČAJA ZA LOKALNU ANESTEZIJU	2
Komplikacije dijabetes melitusa	2
Intraoralne komplikacije DM	3
Mehanizmi nastanka dijabetičnih komplikacija	6
DIJABETES MELITUS I PARAMETRI LOKALNE ANESTEZIJE	7
DIJABETES MELITUS I KARDIOVASKULARNI PARAMETRI U TOKU LOKALNE ANESTEZIJE	11
DIJABETES MELITUS I TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA	14
KLINIČKI VODIČ: PRINCIPI ZA PRIMENU LOKALNE ANESTEZIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM	17
Definicija	17
Poželjne karakteristike	17
Vrste	18
Faze u procesu formiranja	19
Pretraživanje dokaza	20
Analiza dokaza	20
Principi pravljenja preporuka	21
Sadržaj	22

Dosadašnji prilozi za klinički vodič za primenu lokalne anestezije u uslovima

DM	23
HIPOTEZA	24
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	26
MATERIJAL I METOD	28
ETIČKI STANDARD	29
DIZAJN ISTRAŽIVANJA	29
ISPITIVANA POPULACIJA I KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE I ISKLUČIVANJE ISPITANIKA	31
PROTOK KRVI KROZ ZUBNU PULPU	32
Merenje protoka krvi kroz pulpu centralnih sekutića	32
Priprema ispitanika	33
PARAMETRI ANESTEZIJE ZUBNE PULPE.....	34
PARAMETRI ANESTEZIJE MEKIH TKIVA	35
PARAMETRI POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE	37
LOKALNI NEŽELJENI EFEKTI INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE	37

TEHNIKE LOKALNE ANESTEZIJE I VAĐENJA ZUBA.....	38
KARDIOVASKULARNI PARAMETRI	39
UPOTREBLJENI ANESTETIČKI RASTVORI.....	40
STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	40
REZULTATI	42
I) PROTOK KRVI KROZ ZUBNU PULPU, PARAMETRI PULPNE ANESTEZIJE I KARDIOVASKULARNI PARAMETRI POSLE MAKSILARNE INFILTRACIONE ANESTEZIJE BEZ ORALNOHIRURŠKE INTERVENCIJE KOD ZDRAVIH I DOBROVOLJACA SA DM TIP 2	43
ISPITANICI: DIJAGRAM TOKA ISTRAŽIVANJA I DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE	44
PROTOK KRVI KROZ ZUBNU PULPU.....	47
PARAMETRI ANESTEZIJE ZUBNE PULPE.....	49
KARDIOVASKULARNI PARAMETRI	50
KORELACIJE PRISUSTVA INTRAORALNE I SISTEMSKE NEUROPATIJE SA PROTOKOM KRVI KROZ ZUBNU PULPU, PARAMETRIMA PULPNE ANESTEZIJE I PARAMETRIMA KARDIOVASKULARNE FUNKCIJE	54

**II) PARAMETRI ANESTEZIJE MEKIH TKIVA I POSTOPERATIVNE
ANALGEZIJE, LOKALNI NEŽELJENI EFEKTI I
KARDIOVASKULARNI PARAMETRI POSLE INFILTRACIONE I
SPROVODNE PRIMENE LC I LE ZA EKSTRAKCIJU
JEDNOKORENIH ZUBA KOD ZDRAVIH I ISPITANIKA SA**

DM TIP 2	55
ISPITANICI: DIJAGRAM TOKA ISTRAŽIVANJA I DEMOGRAFSKI PODACI	56
PARAMETRI ANESTEZIJE MEKIH TKIVA	60
Infiltraciona anestezija	60
Sprovodna anestezija	61
PARAMETRI POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE	63
LOKALNI NEŽELJENI EFEKTI	65
KARDIOVASKULARNI PARAMETRI	67
<i>Infiltraciona anestezija</i>	67
Sistolni pritisak	67
Dijastolni pritisak	68
Srčana frekvencija	69
Elektrokardiogram	71
<i>Sprovodna anestezija</i>	71
Sistolni pritisak	71
Dijastolni pritisak	72
Srčana frekvencija	73
Elektrokardiogram	74

KORELACIJE:

A. DEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA SA PARAMETRIMA ANESTEZIJE MEKIH TKIVA I LOKALNIM NEŽELJENIM EFEKTIMA

B. IZMEĐU LOKALNIH NEŽELJENIH EFEKATA I PARAMETARA ANESTEZIJE MEKIH TKIVA.....75

DISKUSIJA76

ZAKLJUČCI93

LITERATURA100

BIOGRAFIJA112

U V O D

DIJABETES MELITUS I IMPLIKACIJE OD ZNAČAJA ZA LOKALNU ANESTEZIJU

Komplikacije dijabetes melitusa

Dijabetes melitus (DM) je složen hronični poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina, čija je osnovna karakteristika povećan nivo glukoze u krvi (hiperglikemija), usled autoimunog ili idiopatskog oštećenja endokrinog pankreasa i smanjene ili potpuno odsutne sekrecije insulina (DM tip 1); ili usled promenjenog odgovora ciljnih tkiva na sekretovani insulin (DM tip 2). Pored toga, ovaj poremećaj se može javiti i u drugom ili trećem trimestru trudnoće - gestacioni dijabetes, kao i usled bolesti egzokrinog pankreasa i imunoloških, infektivnih ili oštećenja pankreasa izazvanih lekovima i drugim hemijskim supstancama (specifični tipovi dijabetesa) (ADA, 2014). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2014. godinu, od dijabetesa boluje oko 9% svetske populacije starije od 18 godina, pri čemu 90-95% slučajeva boluje od DM tip 2. U faktore koji značajno doprinose nastanku ovog tipa dijabetesa ubrajaju se: gojaznost, starosno doba, smanjena fizička aktivnost, pušenje, hipertenzija, dislipidemija, kao i genetska i rasna/etnička predispozicija (ADA, 2015).

Hronična hiperglikemija je ključni faktor za nastanak komplikacija koje prate ovu bolest, a koje se manifestuju kao makroangiopatije (koronarna bolest srca, okluzivna bolest perifernih arterija) ili mikroangiopatije (neuropatija, nefropatija, retinopatija) (Lichtenauer i sar., 2003, Arnold i sar., 2013). Makroangiopatske promene su posledica ateroskleroze, koja sama po sebi nije specifična za DM, ali se kod obolelih karakteriše ranijim nastankom, izraženijim promenama u zidu krvnog suda i bržom progresijom. Aterosklerotske promene su najčešće u zidovima koronarnih arterija i uzrok su koronarne arterijske bolesti, koja se klinički može manifestovati kao stabilna angina pectoris ili akutni koronarni sindrom (nestabilna angina pectoris, infarkt miokarda), stanja koja su najčešći uzrok smrtnosti kod obolelih od DM tip 2 (u oko 80% slučajeva). Dijabetična neuropatija se javlja kod više od 50% obolelih (Edwards i sar., 2008; Tesfaye i sar., 2010), pri čemu su neuropatske promene već prisutne kod oko 10% pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze DM (Deli i sar., 2013), i manifestuje se različitim kliničkim

formama, pri čemu su periferna senzitivno-motorna neuropatija i autonomna neuropatija najučestalije. Periferna dijabetična neuropatija, čiji se nastanak pripisuje metaboličkim i mikrovaskularnim poremećajima usled hronične hiperglikemije, oštećuje prvo najduža nervna vlakna i manifestuje se simetričnom distribucijom promena koje zahvataju distalne delove donjih, a potom i gornjih ekstremiteta (Tesfaye i sar., 2010). Neuropatijom su zahvaćena i najmanja amijelinska nervna vlakna, što za posledicu ima pojavu neuropatskog bola i progresivni gubitak nervnih vlakana. Kardiovaskularna autonomna neuropatija, klinički najvažnija forma dijabetične autonomne neuropatije, nastaje usled oštećenja vegetativnih nerava koji inervišu srce i krvne sudove, i manifestuje se tahikardijom u miru, ortostatskom hipotenzijom i tzv. "tihom" ishemijom miokarda. Zbog visokog rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija kod obolelih od DM, smatra se da pojava bola u grudima, bez obzira na lokalizaciju, uvek potiče od miokarda, dok se ne dokaže suprotno; dok neobjašnjiv umor, konfuzija, malaksalost i mučnina uvek treba da pobude sumnju na "tihi" infarkt miokarda (Vinik i Erbas, 2001; Vinik i sar., 2003).

Intraoralne komplikacije DM

Poznato je da učestalost i karakteristike intraoralnih komplikacija DM zavise od tipa bolesti. Imajući u vidu činjenicu da su od oralnih bolesti karijes i parodontalna oboljenja najznačajnija po rasprostranjenosti i uticaju na kvalitet života, bitno je istaći da se parodontalna oboljenja smatraju šestom komplikacijom DM (Loe, 1993), pored već pomenute neuropatije, nefropatije, retinopatije, koronarne arterijske bolesti i okluzivne bolesti perifernih arterija. Ostale intraoralne komplikacije DM, koje imaju značajne implikacije za intraoralnu lokalnu anesteziju su: kserostomija, žarenje i pečenje u usnoj duplji (glosodinija), poremećaj čula ukusa (disgeuzija), gubitak zuba i disfunkcija temporomandibularnog zgloba, kao i pojava bola u inervacionoj zoni trigeminalnog nerva. Ovo stoga što su pomenute komplikacije u najvećoj meri posledica dijabetične neuropatije i delom mikroangiopatije.

Kserostomija, kao posledica disfunkcije pljuvačnih žlezda u uslovima DM, vezana je za promene na autonomnim nervnim vlaknima, kao i na dovodnim i intraglandularnim

krvnim sudovima pljuvačnih žlezda. Istraživanje Sandberga i Wikblada (2003) pokazuje da skoro 30% pacijenata sa DM tip 2 i znacima periferne neuropatije ima simptome kserostomije, dok su Moore i sar. (2001) ustanovili značajnu pozitivnu korelaciju između periferne neuropatije i kserostomije, kao i smanjenog protoka nestimulisane i stimulisane pljuvačke kod pacijenata sa DM tip 1. Klinička studija Newricka i sar. (1991) pokazala je da je kod ispitanika sa DM i prisutnom autonomnom neuropatijom značajno smanjen protok stimulisane parotidne pljuvačke u odnosu na ispitanike sa DM bez autonomne neuropatije, kao i u odnosu na zdrave. Autori su zaključili da su zapažene promene posledica neuropatije parasimpatičkih nerava koji inervišu parotidnu žlezdu. Merenjem protoka krvi kroz submandibularnu žlezdu pacova sa eksperimentalno izazvanim DM, Anderson i Garrett (2004) su pokazali da je endotelno zavisna vazodilatacija intraglandularnih krvnih sudova izazvana električnom stimulacijom parasimpatičkih i simpatičkih nerava, poremećena kod dijabetičnih životinja u odnosu na zdrave. Roganović i sar. (2011) su na modelu izolovane parotidne arterije dijabetičnog kunića pokazali značajno manji endotelno-zavisni vazodilatatorni efekat acetylholina u odnosu na kontrolne životinje. Farmakološkom analizom, autori su utvrdili da je zapažena promena posledica dijabetesom izazvane endotelne disfunkcije, koja se manifestuje smanjenom aktivnošću eNOS (enzim koji sintetiše NO u endotelu) usled povećanog nivoa iNOS (enzim koji stvara NO u uslovima DM), i sledstvenog povećanja oksidativnog stresa u krvnim sudovima.

Pozitivna korelacija između periferne dijabetične neuropatije i osećaja žarenja i pečenja u usnoj duplji kod pacijenata sa DM tip 1 pokazana je u studiji Moora i sar. (2007), dok su Arap i sar. (2010) pokazali da su ovi simptomi među najučestalijima kod pacijenata sa DM tip 2 i perifernom neuropatijom. U kliničkim studijama Le Flocha i sar. (1990, 1992) primenom elektrogustometrije pokazano je da je kod 94% pacijenata sa DM tip 1 i prisutnom perifernom neuropatijom, bila u značajnom stepenu izražena disgeuzija, koja se u toku petogodišnjeg opservacionog perioda značajno povećala.

Periferna i parasimpatička autonomna neuropatija predstavljaju nezavisan faktor rizika za nastanak temporomandibularne disfunkcije i gubitak zuba u populaciji starijih pacijenata sa dugotrajnim DM tip 2 (Collin i sar., 2000). Moore i sar. (1998) su pokazali da je kod

pacijenata sa DM tip 1 periferna dijabetična neuropatija bila značajno zastupljenija kod pacijenata koji su delimično ili u potpunosti izgubili zube, u poređenju sa pacijentima koji su imali sve zube. Povezanost dijabetične periferne neuropatije i gubitka zuba ustanovljena je i kod pacijenata sa DM tip 2 (Sandberg i Wikblad, 2003). Pored periferne neuropatije, gubitku zuba značajno doprinose i mikroangiopatske promene u potpunim tkivima u uslovima DM. Histološkom analizom strukturnih promena u uzorcima gingive pacijenata obolelih od DM tip 1 i tip 2, pokazane su izražene promene u vaskularizaciji subepitelnog vezivnog tkiva sa smanjenim brojem i suženim lumenom kapilarnih krvnih sudova, karakteristike dijabetične mikroangiopatije (Balakhonov i sar, 2006). Edem i proliferacija endotelnih ćelija sa zadebljanjem kapilarnog zida krvnih sudova u subepitelnom vezivnom tkivu gingive uočeni su kod pacijenata sa loše kontrolisanim DM tip 1 (Seppälä i sar., 1997).

Senzitivne manifestacije periferne dijabetične neuropatije se u početku bolesti ispoljavaju pojavom bola, koji se može manifestovati kao spontani bol, alodinija (osećaj bola pri delovanju nadražaja koji nisu bolni) i hiperalgezija (pojačan osećaj bola pri delovanju bolnih nadražaja) (Benbow i sar., 1994). Bolni simptomi su posledica degeneracije i poremećene regeneracije nervnih vlakana, a u kasnijim fazama bolesti, zbog progresivnog gubitka nervnih vlakana, dolazi do postepenog slabljenja i gubitka osećaja za bol (Yagihashi i sar., 2007). Takođe, postoje dokazi da se iste vremenski zavisne promene mogu javiti na trigeminalnim nervima u DM (Casellini i Vinik, 2007; Troger i sar., 1999). U vezi sa tim, Rodella i sar. (2000) su na eksperimentalnom modelu DM kod pacova pokazali da se orofacijalna hiperalgezija, u vidu sniženog praga za bol pri delovanju visoke temperature - 45°C, javlja 8 nedelja posle indukcije DM kod životinja netretiranih insulinom, dok ove promene nisu uočene kod zdravih i životinja tretiranih insulinom. Primenom nešto više temperature - 50°C na eksperimentalnom modelu dijabetesa kod miša, značajno niži prag za bol se javlja već u drugoj nedelji DM u odnosu na zdrave kontrole (Xie i sar., 2015). Nones i sar. (2013) su u studiji sa petonedeljnim praćenjem kod pacova sa eksperimentalno izazvanim DM pokazali da se orofacijalna hiperalgezija na topli nadražaj javlja već u prvoj nedelji posle indukcije DM, na hladni nadražaj u drugoj nedelji, i da zapažena hiperalgezija traje do kraja eksperimentalnog perioda. Klinička studija Arapa i sar. (2010) pokazala je visoku učestalost pojave spontanog orofacijalnog

bola (55.2%) kod pacijenata sa DM tip 2 i perifernom neuropatijom. Takođe, autori su kvantitativnim testovima osetljivosti na termičke, mehaničke i bolne nadražaje utvrdili da pacijenti DM tip 2 imaju značajno viši prag nadražaja za bol u inervacionoj zoni maksilarnog nerva, koji je u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima glikemije i glikozilisanog hemoglobina.

Mehanizmi nastanka dijabetičnih komplikacija

Hronična hiperglikemija je jedan od najznačajnijih faktora rizika za nastanak neuropatije, pri čemu se najteži oblici ove komplikacije javljaju pri visokim vrednostima glikemije u manifestnom dijabetesu, iako su neuropatska oštećenja prisutna i u predijabetičnom stadijumu (Dyck i sar., 2011). Hronična hiperglikemija koja dovodi do oštećenja ćelija na nekoliko načina, jer se povećan intraćelijski nivo glikoze reguliše različitim metaboličkim procesima. Prekomerna glikoliza može da dovede do poremećaja u transportnom elektronskom lancu mitohondrija i stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala (Vincent i sar., 2004). Povećan metabolizam glikoze preko poliolskog puta povećava ćelijsku osmolarnost i doprinosi nastanku oksidativnog stresa (Obrosova, 2005), dok heksozaminski metabolički put oštećuje ćelije pokretanjem inflamatornih procesa (Vincent i sar., 2011). Hronična hiperglikemija dovodi i do vezivanja reaktivnih ugljenohidratnih grupa za proteine, lipide i nukleinske kiseline, pri čemu nastaju završni produkti glikozilacije (AGEs - *Advanced Glycation End Products*), koji remete biološke funkcije ćelije (Duran-Jimenez i sar., 2009). Vezivanjem za receptore na ćelijskoj membrani, završni produkti glikozilacije pokreću inflamatorni signalni put, aktiviraju NADPH oksidaze i sledstveni mehanizam nastanka oksidativnog stresa (Vincent i sar., 2007).

Disfunkcija endotela je takođe faktor od značaja za nastanak kako makroangiopatskih, tako i mikroangiopatskih komplikacija DM. Glavna uloga endotela je u održavanju vaskularne homeostaze stvaranjem supstanci koje regulišu tonus i integritet krvnih sudova, vaskularnu propustljivost, hemostazu, angiogenezu, proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i remodelovanje zida krvnog suda (Tritto i Ambrosio, 1999). Uticaj endotela na vaskularni tonus se zasniva na uravnoteženoj produkciji faktora koji dovode do endotelno-zavisne

vazodilatacije (NO, prostaciklin, hiperpolarišući faktor endotelnog porekla) i vazokonstrikcije (endotelin-1, prostaglandin E2, tromboksan A2). U regulisanju vaskularnog tonusa ključnu ulogu ima NO, koji se u endotelnim ćelijama sintetise pod dejstvom endotelnog enzima NO – sintetaze (eNOS) (Moncada i Higgs, 2006). Hronična hiperglikemija, slobodne masne kiseline i insulinska rezistencija u DM različitim mehanizmima dovode do strukturnih i funkcionalnih promena u endotelu. Već pomenutim aktiviranjem poliolskog i heksozaminskog metaboličkog puta, stvaranjem završnih produkata glikozilacije, kao i aktiviranjem protein kinaze C, hiperglikemija i slobodne masne kiseline izazivaju oksidativni stres, apoptozu i povećanu vaskularnu propustljivost, oštećujući različite tipove ćelija u zidovima krvnih sudova (Brownlee, 2005). Završni produkti glikozilacije smanjuju ekspresiju eNOS i stvaranje NO, uz povećanu produkciju endotelina - 1 u endotelnim ćelijama (Moncada i Higgs, 2006). U uslovima insulinske rezistencije dolazi do aktivacije mitogen-aktiviranih protein kinaza (MAPK), što takođe prouzrokuje povećano stvaranje endotelina - 1, dok istovremeno prestaje stimulatorni uticaj insulina na stvaranje NO (Sena i sar., 2013). Kao posledica smanjene produkcije NO, izostaje njegov vazodilatatorni efekat i dolazi do poremećaja ravnoteže među endotelnim vazoaktivnim faktorima, pri čemu prevladava efekat endotelnih vazokonstriktora nad vazodilatatorima, što je osnovna karakteristika endotelne disfunkcije (Kolluru i sar., 2012).

DIJABETES MELITUS I PARAMETRI LOKALNE ANESTEZIJE

Prisustvo neuropatije u DM može značajno da utiče na promenu osetljivosti senzitivnih i motornih nerava na delovanje lokalnih anestetika (LA), dok prisustva mikroangiopatija utiče na usporenu resorpciju LA i sledstveno produženje njegovog efekta.

U *in vivo* studiji na eksperimentalnom modelu DM (Kalichman i Calcutt, 1992), pokazano je da primena 1% prokaina neposredno u blizini shijatičnog nerva, prouzrokuje značajno duži motorni blok kod životinja sa DM nego kod zdravih. Na istom animalnom modelu, Kroin i sar. (2010) su primenom *pinprick* testa pokazali 1% lidokain, kao i 0,5% ropivakain značajno produžavaju senzitivni blok shijatičnog nerva kod životinja sa DM u

poređenju sa zdravim životinjama. Na modelu pacova sa genetski izazvanim DM tip 2 i neuropatijom, Lirk i sar. (2012) su pokazali da je posle primene 2% lidokaina za blokadu shijatičnog nerva, motorni blok značajno duže trajao kod dijabetičnih pacova u odnosu na zdrave kontrole. Autori su zaključili da je produženo trajanje anestezije kod pacova posledica subkliničke dijabetične neuropatije, s obzirom na to da je histološkom analizom pokazana slaba neurotoksičnost primenjenog lidokaina. Na istom animalnom modelu, Lirk i sar. (2015) su pratili uticaj početne i dugotrajne dijabetične neuropatije na parametre blok anestezije shijatičnog nerva. Posle perkutane primene 2% lidokaina za blokadu shijatičnog nerva, autori su pokazali da nije bilo značajne razlike u dužini trajanja motornog bloka između dijabetičnih pacova sa početnim stadijumom neuropatije i zdravih pacova. S druge strane, u uslovima dugotrajne neuropatije, motorni blok je trajao značajno duže kod dijabetičnih pacova sa kontrolisanim i nekontrolisanim DM, u poređenju sa zdravim kontrolama. U kliničkim uslovima, Cuvillon i sar. (2013) su pokazali da, posle primene 20 ml ropivakaina (4,75 mg/ml), sprovodna anestezija shijatičnog nerva traje značajno duže kod pacijenata sa DM tip 2 sa minimalnim oštećenjem nerava, u poređenju sa kontrolnim pacijentima. U istraživanju Sertoza i sar. (2013) pacijenti sa DM su, prema vrednostima glikozilisanog hemoglobina (HbA1c), bili podeljeni 3 grupe: kontrolisani DM, slabo kontrolisani DM i loše kontrolisani DM. Posle primene smeše anestetičkih rastvora 2% prilokaina i 0,5% levobupivakaina (10 ml 2% prilokaina i 10 ml 0,5% levobupivakaina) za sprovodnu anesteziju shijatičnog nerva, autori su pokazali da su latentni period i trajanje senzitivnog i motornog bloka značajno duži kod pacijenata sa visokim nivoima HbA1c i loše kontrolisanim DM, u odnosu na ostale dve grupe. O parametrima intraoralne lokalne anestezije u uslovima DM za sada nema podataka.

Imajući u vidu činjenicu da vazokonstriktori prisutni u rastvorima LA značajno menjaju pojedine parametre lokalne anestezije, od posebnog su značaja nalazi o efektima vazokonstriktora u uslovima mikroangiopatije i sledstvene neuropatije izazvane DM.

Epinefrin, neselektivni alfa- i beta-adrenergički agonist, je najčešće korišćeni vazokonstriktor u rastvorima LA, koji vazokonstriktorni efekat ostvaruje vezivanjem za alfa - adrenergičke receptore u zidu krvnog suda u blizini mesta primene. Usled kontrakcije glatkih mišićnih ćelija u zidu krvnog suda smanjuje se protok krvi, što za posledicu ima

smanjenu resorpciju i sistemska toksičnost LA, uz pojačan i produžen anestetički efekat. Vazokonstriktorni efekat epinefrina uočen je i na krvnim sudovima perifernih nerava. Myers i Heckman (1989) su laser Dopler floumetrijom pratili protok krvi kroz krvne sudove shijatičnog nerva pacova i pokazali da 20 minuta posle primene čistog epinefrina (200 mcg; 1:200 000) direktno u predelu nerva, protok krvi kroz nervne krvne sudove za 30% manji u odnosu na bazalnu vrednost. Autori su takođe uočili da se u tom vremenskom periodu protok značajno više smanjuje, i to za 48% ukoliko se epinefrin (1:200 000) primeni sa 1% lidokainom, odnosno za 78% sa 2% lidokainom. Istom metodom za praćenje protoka krvi, Partridge (1991) je pokazao da 60 minuta posle primene, rastvor epinefrina (1:200 000) sa 2% lidokainom redukuje protok krvi kroz shijatični nerv pacova za 60% u odnosu na početnu vrednost.

Iako je epinefrin, do danas, najčešće korišćeni vazokonstriktor u rastvorima LA, zbog njegovih beta-adrenergičkih efekata, posebno kod pacijenata rizika, u poslednjih dvadesetak godina se kao bezbednija zamena najčešće koristi klonidin.

Dodavanjem klonidina, selektivnog alfa - 2 adrenergičkog agonista, rastvorima LA za regionalne blok anestezije u opštoj hirurgiji, značajno se produžava trajanje anestezije i poboljšava kvalitet postoperativne analgezije. Ovaj efekat se delom postiže vezivanjem klonidina za alfa 2 - adrenoceptore u zidu krvnog suda, sa sledstvenom vazokonstrikcijom; a takođe postoje podaci da, pored alfa 2-adrenergičke aktivnosti, klonidin svoj efekat može da ostvari i direktnim delovanjem na nervno tkivo. Talke i sar. (2001) su kod zdravih dobrovoljaca pokazali da posle intravenske primene, klonidin (0,3 ng/ml) smanjuje protok krvi kroz kožu podlaktice usled vazokonstrikcije brahijalne arterije, aktivacijom alfa-2 adrenergičkih receptora u glatkim mišićnim ćelijama zida ovog krvnog suda. Direktni dokaz o vazokonstriktornom delovanju klonidina na krvne sudove značajne za intraoralnu lokalnu anesteziju dali su Brković i sar. (2008). Naime, ovi autori su pokazali da klonidin na izolovanoj humanoj infraorbitalnoj arteriji povećava, na dozno-zavisani način (10^{-7} - 10^{-5} M), tonus glatkih mišićnih ćelija u zidu krvnog suda i da uočeni vazokonstriktorni efekat ne zavisi od prisustva endotela. U kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, posle primene 1% lidokaina i 1% lidokaina sa klonidinom (10 mcg/ml) za terminalnu anesteziju završnih grana površnog peronealnog nerva, Kopacz i Bernards (2001) su primenom

mikrodijalize pratili koncentraciju lidokaina u uzorcima tkivne tečnosti, dobijenim neposredno sa mesta deponovanja LA rastvora. Autori su ustanovili da je, u prvih 60 minuta opservacionog perioda, koncentracija lidokaina u tkivu značajno veća posle primene 1% lidokaina sa klonidinom u odnosu na čist 1% lidokain, i zaključili da je u ovoj fazi opservacionog perioda povećana koncentracija lidokaina u tkivu najverovatnije posledica alfa - adrenergičkog efekta klonidina i sledstvene vazokonstrikcije sa usporenom resorpcijom lokalnog anestetika. Značajno duže trajanje anestezije senzitivnih vlakana posle primene 1% lidokaina sa klonidinom autori nisu mogli u potpunosti da objasne vazokonstriktornim efektom klonidina, s obzirom na to da je na kraju opservacionog perioda od 180 minuta koncentracija lidokaina u tkivu bila manja u poređenju sa 1% lidokainom.

U *in vitro* uslovima, direktnom električnom stimulacijom demijelinizovanog vagusnog nerva kunića posle izlaganja različitim koncentracijama klonidina, Gaumann i sar. (1992) su pokazali da klonidin ispoljava dozno-zavisni anestetički efekat, koji se manifestuje smanjenom amplitudom akcionog potencijala C vlakana i usporenom propagacijom nervnog impulsa. Istom metodom, na izolovanom demijelinizovanom shijatičnom nervu pacova u *in vitro* uslovima, Woo Leem i sar. (2000) su ustanovili da idazoksan, specifični alfa-2 adrenergički antagonist, ne utiče na klonidinom izazvano smanjenje amplitude i usporavanje propagacije akcionog potencijala duž A i C vlakana, i zaključili da anestetički efekat klonidina nije posredovan aktivacijom alfa-2 adrenoceptora. U *in vivo* studiji Kroina i sar. (2004), pokazano je da u klonidin primenjen sa 1% lidokainom za blok anesteziju shijatičnog nerva, na dozno-zavisan način značajno produžava trajanje senzitivnog bloka u poređenju sa čistim lidokainom. Autori su uočili da sistemska intraperitonealna i lokalna primena adrenergičkih antagonista prazosina (alfa-1 antagonist) i johimbina (alfa-2 antagonist) ne utiče na parametre anestezije postignute lidokainom sa klonidinom, ali da je u prisustvu specifičnog aktivatora jonskih kanala, koji omogućava depolarizaciju nervne membrane, trajanje senzitivnog bloka značajno smanjeno. Shodno tome, autori su zaključili da klonidin produžava trajanje anestezije blokiranjem membranskih jonskih kanala i produžavanjem perioda nenadražljivosti nervne membrane.

Imajući u vidu različite mehanizme kojima epinefrin i klonidin potenciraju efekat LA, više studija se bavilo poređenjem parametara lokalne anestezije postignute rastvorima LA sa

ovim vazokonstriktorima. Posle blok anestezije brahijalnog nervnog pleksusa pokazano je da, iako nema razlike u dužini latentnog perioda, analgezija merena subjektivnim iskazom pacijenta o pojavi prvog bola, značajno duže traje posle primene 0,25% bupivakaina sa klonidinom (0,15 mg) u odnosu na 0,25% bupivakain sa epinefrinom (0,2 mg) (Eledjam i sar., 1991). U kliničkoj studiji Molnara i sar. (1997), posle primene 1,5% lidokaina sa klonidinom (5 mcg/ml) ili epinefrinom (5 mcg/ml) za blok anesteziju vratnog nervnog pleksusa, autori su proverom osetljivosti inervacione zone na delovanje hladnih nadražaja ustanovili da nema značajne razlike u latentnom periodu i dužini trajanja anestezije između primenjenih rastvora. Brković i sar. (2005) su u dvostruko-slepom kliničkom istraživanju poredili parametre intraoralne mandibularne blok anestezije postignute 2% lidokainom sa klonidinom (15 mcg/ml) i 2% lidokainom sa epinefrinom (12,5 mcg/ml) kod pacijenata indikovanih za hirurško vađenje donjih impaktiranih umnjaka. Primenom *pinprick* testa i subjektivnim iskazom pacijenta o utrnulosti mekih tkiva, pokazano je da nema značajne razlike u dužini latentnog perioda i trajanju anestezije mekih tkiva posle primene 2% lidokaina sa klonidinom u odnosu na 2% lidokain sa epinefrinom. Ista grupa autora (Brković i sar., 2008) je pokazala da nema razlike u parametrima lokalne anestezije između 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) i 2% lidokaina sa epinefrinom (12,5 mcg/ml), posle primene za intraoralnu maksilarnu infiltracionu anesteziju prilikom ekstrakcije gornjih impaktiranih umnjaka.

DIJABETES MELITUS I KARDIOVASKULARNI PARAMETRI U TOKU LOKALNE ANESTEZIJE

Poznato je da bezbednosni profil lokalnih anestetika i vazokonstriktora koji im se dodaju, u velikoj meri zavisi od stanja kardiovaskularnih funkcija, koje zbog prisustva makrovaskularnih komplikacija mogu da budu značajno promenjene u uslovima DM.

Značajno je napomenuti da se promene kardiovaskularnih funkcija, izazvane epinefrinom prisutnim u sastavu LA, uočavaju i kod zdravih osoba. Tako, na primer, Knoll-Kohler i sar. (1989) su pokazali da se kod zdravih dobrovoljaca, posle infiltracione primene 2 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100 000) u gornjoj vilici, nivo epinefrina u krvi i srčana

frekvencija značajno povećavaju u odnosu na primenu iste količine 2% lidokaina bez vazokonstriktora. Prilikom hirurškog vađenja impaktiranih umnjaka kod zdravih pacijenata, Dionne i sar. (1984) su pratili nivo epinefrina u krvi i stanje kardiovaskularnih funkcija posle primene 5,4 ml rastvora 2% lidokaina i iste količine 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100 000) za mandibularnu blok i maksilarnu infiltracionu anesteziju. Pokazano je da je nivo epinefrina u krvi značajno viši 5 minuta posle primene 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100 000), dok posle primene 2% lidokaina nisu uočene značajne promene. U istoj studiji, povećan nivo epinefrina u krvi posle primene lidokaina sa vazokonstriktorom, praćen povećanjem srčane frekvencije, zapažen je i u grupi pacijenata koji su preoperativno pripremljeni diazepamom, tako da su autori ovaj efekat pripisali isključivo egzogeno unetom epinefrinu. Istraživanje Nakamure i sar. (2001) pokazuje da primena 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) za intraoralnu lokalnu anesteziju kod zdravih normotenzivnih pacijenata, pored značajnog porasta nivoa epinefrina u krvi i vrednosti srčane frekvencije, dovodi i do povećanja sistolnog pritiska.

U studiji Abraham-Inpijna i sar. (1988), pokazano je da primena 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) za intraoralnu lokalnu anesteziju kod zdravih i pacijenata sa hipertenzijom, dovodi do značajnog porasta sistolnog pritiska i da je porast značajno više izražen kod pacijenata sa hipertenzijom u poređenju sa zdravim pacijentima. Autori su uočili da se kod 7,5% pacijenata sa hipertenzijom, posle primene lokalne anestezije, javljaju značajni poremećaji u srčanom ritmu. Kod pacijenata sa poremećajem kardiovaskularne funkcije (koronarna arterijska bolest, aritmija, hipertenzija), Blinder i sar. (1998) su kontinuiranim elektrokardiografskim praćenjem promena srčanog rada posle primene 5,4 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100 000) za intraoralnu infiltracionu ili sprovodnu anesteziju, uočili kod skoro 40% pacijenata tahikardiju, aritmiju ili depresiju ST segmenta na postoperativnom elektrokardiogramu. S druge strane, dos Santos-Paul i sar. (2015) su ustanovili da u periodu od 60 minuta, primena iste količine 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100 000) za infiltracionu anesteziju u gornjoj vilici kod pacijenata sa kontrolisanim DM tip 2 i koronarnom bolesti srca, ne dovodi do značajnih promena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvencije u odnosu na pacijente koji su dobili 2% lidokain. Autori su takođe pokazali kontinuiranim praćenjem nivoa glikemije u toku 24 časa, da nema značajnog porasta nivoa glikoze u krvi kod pacijenata sa

kontrolisanim DM tip 2 posle primene 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100 000), kao ni kod onih koji su dobili čist 2% lidokain, a značajne razlike nije bilo ni između ispitivanih grupa. Suprotno tome, Tily i Thomas (2007) su posle primene 1,8 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) za infiltracionu i sprovodnu anesteziju, pokazali da kod pacijenata sa loše kontrolisanim DM tip 2 dolazi do značajnog porasta nivoa glikemije u periodu od 10 minuta posle ekstrakcije zuba u odnosu na pacijente sa kontrolisanim DM. Primenom iste količine 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) kod pacijenata sa kontrolisanim DM tip 2, Haji i sar. (2012) su ustanovili da je nivo glikoze u krvi bio značajno viši 10 i 20 minuta posle anestezije u odnosu na pacijente koji su dobili 2% lidokain bez vazokonstriktora.

Veliki broj kliničkih studija, u kojima je klonidin korišćen kao vazokonstriktor umesto epinefrina za postizanje sprovodnih anestezija u velikoj hirurgiji, je pokazao da rastvori LA sa klonidinom daju stabilnije kardiovaskularne parametre u toku anestezije, za razliku od kombinacije LA sa epinefrinom. Sistemski primenjen klonidin, kao alfa 2-agonist, ima značajan centralni antihipertenzivni efekat koji je posledica aktivacije presinaptičkih alfa 2-adrenoceptora na simpatičkim neuronima vazomotornog centra i sledstvene inhibicije oslobađanja noradrenalina, medijatora simpatičkog nervnog sistema (Vongpatanasin i sar., 2011). Naime, u toku spinalne anestezije rastvor LA sa vazokonstriktorom može lako da dospe u cerebrospinalnu tečnost, i na taj način primenjeni klonidin može da ispolji centralni antihipertenzivni efekat. Boico i sar. (1992) su pokazali da su vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i srčane frekvence, značajno niži posle primene 0,5% bupivakaina sa klonidinom (0,15 mg) za spinalnu anesteziju, u poređenju sa čistim 0,5% bupivakainom. Stabilni kardiovaskularni parametri zapaženi su i posle primene klonidina sa LA za druge vrste lokalne anestezije, gde ne postoji značajna sistemska resorpcija klonidina. Naime, Molnar i sar. (1997) su u kliničkoj studiji pratili stabilnost kardiovaskularnih parametara posle primene 1,5% lidokaina sa klonidinom (5 mcg/ml) i 1,5% lidokaina sa epinefrinom (5 mcg/ml) za blok anesteziju vratnog nervnog pleksusa, u ustanovili da 1,5% lidokain sa epinefrinom dovodi do značajnog povećanja srčane frekvencije u odnosu na 1,5% lidokain sa klonidinom. Primena 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) kod zdravih pacijenata za intraoralnu mandibularnu blok anesteziju, praćena je značajno nižim vrednostima srčane frekvencije 5 minuta posle

anestezije i u toku hirurškog vađenja donjih impaktiranih umnjaka u poređenju sa 2% lidokainom sa epinefrinom (12,5 mcg/ml), koji značajno povećava srčanu frekvenciju u pomenutom opservacionom periodu (Brković i sar., 2005). Značajno smanjene vrednosti srčane frekvencije uočene su kod zdravih pacijenata 10 minuta posle primene iste količine 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) za intraoralnu maksilarnu infiltracionu anesteziju, u poređenju sa 2% lidokainom sa epinefrinom (12,5 mcg/ml) (Brković i sar., 2008). Kod pacijenata sa kontrolisanom hipertenzijom, Patil i sar. (2012) su pokazali da u periodu od 10 minuta posle primene za intraoralnu maksilarnu infiltracionu anesteziju, 2% lidokain sa epinefrinom (12,5 mcg/ml) značajno povećava vrednosti sistolnog pritiska i srčane frekvencije u odnosu na početne vrednosti i u odnosu sa 2% lidokain sa klonidinom (15 mcg/ml), dok u grupi pacijenata koji su dobili lidokain sa klonidinom nije bilo značajnih promena kardiovaskularnih parametara u odnosu na početne vrednosti.

DIJABETES MELITUS I TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA

Periferna neuropatija kao posledica mikroangiopatije, i postojeći kardiovaskularni poremećaji kao posledica makroangiopatije u DM, predstavljaju glavne faktore povećanog rizika kod primene LA. Povećanom riziku s jedne strane direktno mogu da doprinesu LA svojim toksičnim dejstvom na neuropatijom izmenjene senzitivne nerve, i s druge strane prisutni vazokonstriktori u rastvoru LA mogu da utiču poremećene kardiovaskularne funkcije dijabetičnih pacijenata.

Neurotoksični efekat zavisi od primenjene koncentracije LA i dužine izloženosti nervnog vlakna njegovom delovanju (Selander, 1993). Tako na primer, u *in vitro* studiji na ćelijama dorzalnog gangliona pacova, Gold i sar. (1998) su pokazali da lidokain uzrokuje apoptozu ćelija na dozno-zavisan način, dok su Werdehausen i sar. (2009) na kulturi ćelija humanog neuroblastoma, dokazali da i drugi amidni lokalni anestetici (bupivakain, ropivakain, mepivakain, artikain) pokazuju isti dozno-zavisni efekat u koncentracijama koje se klinički primenjuju. U *in vitro* studiji na izolovanim senzitivnim neuronima dorzalnih ganglija pacova, 1% lidokain prouzrokuje apoptozu, pri čemu ovaj efekat direktno zavisi od vremena izlaganja tkiva lokalnom anestetiku (Haller i sar., 2006). U *in vivo* uslovima

posle blok anestezije shijatičnog nerva pacova, toksični efekat lidokaina aplikovanog subfascijalno u koncentraciji značajno većoj od kliničkih (15%), histološki se manifestuje teškim oštećenjima u vidu degeneracije i demijelinizacije nervnih vlakana (Lirk i sar., 2006).

Mehanizmi neurotoksičnosti LA su višestruki i uključuju povećanje intraćelijske koncentracije kalcijuma sa poremećajem intraćelijskog signalnog puta, aktivaciju mitogen-aktiviranih protein kinaza (MAPK) i oštećenje mitohondrija (Gerner i Strichartz, 2008). Naime, u *in vitro* studiji na izolovanim senzitivnim neuronima dorzalnih ganglija pacova, Gold i sar. (1998) su pokazali da lidokain dozno-zavisno povećava intraćelijsku koncentraciju slobodnog kalcijuma. Autori su pokazali da se posle potapanja ćelija u BAPTA rastvor, koji vezuje slobodni kalcijum oslobođen iz intraćelijskih depoa, značajno smanjuje neurotoksični efekat lidokaina uz istovremeno povećan stepen preživljavanja nervnih ćelija. Johnson i sar. (2002) su u *in vitro* uslovima na izolovanim senzitivnim neuronima dorzalnih ganglija pacova pokazali da u periodu od 60 minuta lidokain na dozno-zavisan način (u koncentracijama od 2,5% i 5%) prouzrokuje lizu ćelijske membrane i nekrozu ćelija usled trajno povećane intraćelijske koncentracije kalcijuma. *In vitro* studija Lirka i sar. (2006) na senzitivnim neuronima dorzalnih ganglija pacova, pokazala je da 1% lidokain dovodi do depolarizacije membrane mitohondrija, što za posledicu ima aktivaciju p38 mitogen-aktivirane protein kinaze (p38-MAPK) i apoptozu. Sličan mehanizam neurotoksičnosti lidokaina, depolarizacija membrane mitohondrija sa oslobađanjem citohroma C, faktora koji aktivira mehanizam apoptoze, pokazan je u *in vitro* studiji Johnsona i sar. (2004) na kulturi ćelija dorzalnog ganglionu pacova pri različitim koncentracijama lidokaina (1%, 5%).

Postoje podaci da postojeća oštećenja perifernih nerava, izazvana traumom, ishemijom ili metaboličkim faktorima (DM), potenciraju neurotoksični efekat LA (Selander, 1993). Imajući u vidu činjenicu da su kliničke i subkliničke forme dijabetične neuropatije praćene aktivacijom propapoptotske p38 MAPK, smatra se da je povećana neurotoksičnost LA najverovatnije posledica sinergizma u povećanju aktivnosti p38 MAPK od strane kako DM, tako i LA (Haller i sar., 2006, Price i sar., 2004). Kalichman i Calcutt (1992) su na modelu dijabetičnog pacova pokazali da 2% lidokain, primenjen za blokadu shijatičnog

nerva, prouzrokuje umereno histološko oštećenje kod zdravih životinja, dok kod dijabetičnih životinja prouzrokuje tešku degeneraciju i demijelinizaciju nervnih vlakana. Nasuprot tome, lidokain u manjoj koncentraciji (1%), na istom animalnom modelu, izaziva međusobno slične histopatološke promene na nervnim vlaknima zdravih i dijabetičnih životinja (Kroin i sar., 2010).

Imajući u vidu da epinefrin ispoljava efekte na krvnim sudovima nervne mikrocirkulacije, od značaja je njegov uticaj na mikrorangiopatijom izmenjene nervne krvne sudove u dijabetičnoj neuropatiji. Na modelu eksperimentalno izazvanog DM kod pacova sa neuropatijom, Kroin i sar. (2012) su pokazali da senzitivni i motorni blok shijatičnog nerva posle primene 1% lidokaina sa epinefrinom (1:200 000) značajno duže traje kod životinja sa loše kontrolisanim DM, u odnosu na zdrave i na životinje sa dugoročnom kontrolisanim DM. Na istom animalnom modelu, histološkom analizom shijatičnog nerva uočeni su znaci umerene aksonalne degeneracije posle primene 1% lidokaina sa epinefrinom (1:200 000), dok čist 1% lidokain nije izazvao histološke promene. Autori su ustanovili značajnu pozitivnu korelaciju između obima histološkog oštećenja shijatičnog nerva i dužine trajanja blok anestezije (Kroin i sar., 2010).

Vazokonstriktorni alfa-2 efekat klonidina, kao i direktan uticaj na nervno tkivo može da bude od značaja u prisustvu mikroangiopatskih promena na perifernim nervima u DM. Na modelu eksperimentalno izazvanog DM kod pacova (Kroin i sar., 2010) pokazano je da klonidin (7,5 mcg/ml) sa 1% lidokainom značajno produžava trajanje senzitivnog i motornog bloka shijatičnog nerva u odnosu na čist 1% lidokain, dok su histološkom analizom nervnih vlakana uočeni znaci umerene aksonalne degeneracije.

Za sada nema podataka o uticaju lokalnih anestetika sa vazokonstriktorima na parametre intraoralne lokalne anestezije u uslovima DM.

KLINIČKI VODIČ: PRINCIPI ZA PRIMENU LOKALNE ANESTEZIJE KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM

Definicija

U savremenoj medicini klinički vodiči služe kao smernice lekarima i pacijentima za donošenje racionalnih izbora u lečenju bolesti; pojedincima ili grupama za procenu i unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite, lakšu raspodelu sredstava i resursa izdvojenih za zdravstvenu negu; kao i da se smanji rizik za nastanak krivične odgovornosti zbog neadekvatne zdravstvene nege. Postoji više definicija kliničkih vodiča u zavisnosti od toga ko ih definiše, ali u principu svi vodiči imaju i zajedničke odrednice. Klinički vodič se sastoji od sistematično formiranih preporuka, koje imaju za cilj da pomognu lekaru i pacijentu u donošenju odluka o odgovarajućem lečenju u specifičnim kliničkim situacijama (Institute of Medicine, 1992). Preporuke za lečenje pacijenata se baziraju na najpouzdanijim dostupnim dokazima, i od značaja su za kliničare, pacijente i one koji brinu o njima (NICE, 2014). Pored skupa preporuka o najprikladnijem postupku tretiranja određene bolesti, klinički vodič sadrži i sažetak dokaza koji podržavaju date preporuke, kao i opis postupka njihovog formiranja, uključujući i način kako su dokazi interpretirani i analizirani. Klinički vodiči zapravo predstavljaju vezu između naučnog istraživanja i kliničke prakse. Naučni dokazi i klinička procena mogu da se kombinuju sistematično, u cilju formiranja validnih i primenljivih preporuka za odgovarajuće lečenje, koje bi trebalo da usmere lekare i pacijente ka postizanju boljeg ishoda u lečenju i manjih troškova lečenja (Institute of Medicine, 1992).

Poželjne karakteristike

U principu, svaki klinički vodič bi trebalo da se zasniva na osam karakteristika (Institute of Medicine, 1992). Prvih četiri se odnose na njegov sadržaj: validnost, pouzdanost, klinička primenljivost i klinička fleksibilnost; a preostale četiri se odnose na postupak formiranja

vodiča, i to su: jasnoća, multidisciplinarni postupak, provera i dokumentovanje. Validnost podrazumeva da primena kliničkog vodiča dovodi do željenog ishoda (zdravstvenog ili finansijskog), zbog koga je vodič i napravljen. U proceni validnosti analizira se smisao i kvalitet dokaza na osnovu kojih je vodič formiran, način na koji su dokazi ocenjivani, kao i veza između dokaza i preporuka vodiča. U okviru ove osobine, uz svaku preporuku vodič bi trebalo da sadrži i opis jačine dokaza i procenu stručnjaka, na kojima se preporuka zasniva. Pouzdanost vodiča se ogleda u tome da sa istim dokazima i metodološkim postupkom, druga grupa stručnjaka donese iste preporuke; odnosno da se u istim kliničkim situacijama preporuke vodiča primenjuju dosledno od strane različitih lekara. Klinička primenljivost podrazumeva da se vodič odnosi na precizno definisanu populaciju pacijenata, što mora biti jasno navedeno. U okviru kliničke fleksibilnosti, vodič bi trebalo da sadrži specifične ili najčešće očekivane izuzetke u odnosu na primenu predloženih preporuka, kao i način na koji se razmatra pacijentov odnos prema predloženim preporukama. Jasnoća u procesu formiranja podrazumeva da vodič mora biti napisan nedvosmisleno, sa precizno definisanim terminima i predstavljen na način koji je logičan i lak za praćenje. U okviru multidisciplinarnog postupka u formiranju vodiča, neophodno je uključiti predstavnike ciljne populacije kojoj je vodič namenjen, što je najčešće u toku procesa analize preliminarne verzije vodiča. Vodič takođe mora sadržati i iskaz o vremenskom periodu kada bi trebalo da bude proveren zbog eventualnih izmena, u skladu sa postojanjem ili nedostatkom novih kliničkih dokaza ili prihvaćenih profesionalnih stavova. Konačno, postupak primenjen za formiranje vodiča, učesnici, upotrebljeni dokazi, prihvaćeni stavovi i metode analize moraju biti detaljno opisani i dokumentovani. Svaka od karakteristika utiče na verovatnoću da vodič bude prihvaćen kao pouzdan i koristan, kao i na mogućnost da se njegovom primenom postigne željeni ishod.

Vrste

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) vodiči se dele na: vodiče za brzo savetovanje, standardne vodiče, kompletne vodiče, kompilacije vodiča i prilagođene vodiče (WHO, 2012). Vodiči za brzo savetovanje su namenjeni za neposredna urgentna stanja koja ugrožavaju javno zdravlje i formiraju se u kratkom vremenskom roku.

Standardni vodiči su najčešća forma vodiča i njihove preporuke se odnose na određeni aspekt nekog zdravstvenog problema. Kompletni vodiči u potpunosti pokrivaju sve aspekte određenog zdravstvenog stanja, kao što su dijagnoza, terapijski postupci, praćenje, kontrola i uticaj na javno zdravlje. Kompilacije vodiča se formiraju od svih aktuelnih preporuka vezanih za određeni zdravstveni problem, koje su dostupne u datom trenutku iz različitih izvora, bez procesa donošenja novih preporuka. Prilagođeni vodiči su oni koji su namenjeni za primenu u određenoj kliničkoj situaciji, ali mogu biti prilagođeni za primenu u nekoj drugoj specifičnoj, najčešće urgentnoj situaciji.

Faze u procesu formiranja

Postupak pravljenja kliničkog vodiča započinje odabirom teme i formiranjem grupe učesnika u ovom procesu. Prilikom odabira teme, u obzir se uzima značaj predloženog kliničkog problema, dobrobit koja se očekuje pravljenjem kliničkog vodiča, kao i dostupnost dokaza ili postojećih vodiča koji se bave istim problemom.

Definisanje obima kliničkog vodiča je sledeća faza, koja podrazumeva precizno određivanje sledećih parametara: opšte svrhe kliničkog vodiča, korisnika kojima je vodič namenjen, zdravstvenog stanja ili problema koji će biti razmatran, ciljne populacije pacijenata na koje se vodič odnosi, aspekata zdravstvene delatnosti u kojima će se preporuke vodiča primenjivati, dijagnostičkih postupaka, terapijskih postupaka, očekivanog ishoda i mogućnosti pacijentovog izbora.

U daljem postupku izrade kliničkog vodiča, u sledećoj fazi je neophodno formulisati ključna pitanja, na koja preporuke vodiča treba da daju odgovore. Za formulisanje ključnih pitanja, koja treba da budu precizna, jasna i strogo u okviru obima kliničkog vodiča, primenjuje se tzv. *PICO* obrazac. *PICO* obrazac omogućava da svako pitanje pokriva četiri osnovne komponente: pacijente/populaciju (*Patients/ Population*), intervenciju (*Intervention*), kontrolnu grupu (*Comparison*) i ishod (*Outcome*) (Vermeulen i sar., 2014).

Pretraživanje dokaza

Da bi se dobili odgovori na ključna pitanja iz prethodne faze, pristupa se sledećoj fazi koja se odnosi na pretraživanje izvora i odabir dokaza, a započinje pretraživanjem postojećih kliničkih vodiča koji daju odgovore na ista ključna pitanja. Potom se, na osnovu ključnih pitanja, formiraju ključne reči ili termini za pretraživanje i započinje se sa pretraživanjem literature. Pretraživanje mora biti sveobuhvatno kako bi dovelo do formiranja adekvatnih preporuka, i vrši se sledećim redosledom: pregledni radovi/meta-analize, randomizovane kontrolisane studije, nerandomizovane studije, opservacione studije i prikazi slučaja. Takođe, preporučuje se da se u pretraživanje uključe samo recenzirane publikacije sa dostupnim celim tekstovima, dok bi trebalo izbegavati klinička istraživanja koja nisu publikovana i publikacije za koje je dostupan samo sažetak (Vermeulen i sar., 2014).

Analiza dokaza

Ovu fazu čine četiri glavna koraka: odabir studija od značaja, procena njihovog kvaliteta, sažimanje rezultata i stepenovanje dokaza. Ocena kvaliteta odabranih dokaza je neophodna kako bi se preporuke zasnivale na dokazima najvišeg kvaliteta. Sažimanje dokaza se vrši pomoću tabele dokaza, u kojoj se lako mogu uočiti sličnosti i razlike između analiziranih studija. Tabele treba da sadrže ključne podatke o ispitivanoj populaciji, intervenciji, kontrolnoj grupi i ishodima. Posle sažimanja dokaza, određuje se nivo njihove vrednosti, koji ne govori o nivou važnosti određene preporuke, već o jačini dokaza koji joj idu u prilog. Ukoliko je viši nivo vrednosti dokaza na kojima se preporuka zasniva, veća je verovatnoća da će primena preporuke dovesti do željenog ishoda. Najčešće se primenjuju sledeća 4 nivoa vrednosti dokaza:

Nivo 1: podaci dobijeni iz većeg broja randomizovanih studija ili meta-analiza

Nivo 2: podaci dobijeni iz jedne randomizovane studije ili iz velikog broja nerandomizovanih studija

Nivo 3: podaci dobijeni iz retrospektivnih studija, studija slučaja

Nivo 4: mišljenja eksperta

Dodatno, nivo kvaliteta dokaza se vrednuje kao visok (++) , umeren (+) ili nizak (-) (Vermeulen i sar., 2014).

Principi pravljenja preporuka

Posle odabira i sumiranja dokaza, dostupni dokazi se kombinuju i sažimaju u preporuke. Preporuke su zapravo iskazi, koji uglavnom predlažu način postupanja u određenim okolnostima. Prema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) sistemu, preporuke se klasifikuju kao „jake“ i „slabe“. Jaka preporuka se zasniva na ubedenju da željeni ishod postignut njenom primenom prevazilazi neželjene efekte. Jake preporuke koje se zasnivaju na dokazima visokog kvaliteta će biti primenljive kod većine pacijenata kojima su i namenjene. Imajući u vidu individualne specifičnosti pacijenata i kliničkih okolnosti, nije moguće da preporuka bude primenljiva kod apsolutno svih pacijenata u svakoj kliničkoj situaciji. Jačina preporuke, odnosno jačina dokaza na kojima se ona zasniva ne utiče direktno na prioritet njene primene i pridržavanja. Preporuka sadrži odgovor na ključno pitanje i treba da bude formulisana tako da pruža dovoljno detaljne informacije i da bude razumljiva bez korišćenja dodatnih referenci. Pored toga, preporuka mora biti napisana nedvosmisleno, jasno definisana i lako primenljiva u kliničkoj praksi. Da bi se sve navedeno postiglo, koristi se „pravilo pet W“:

who *does* - ko čini

what - šta

for whom - za koga

when - kada

and which way - i kako

Sadržaj

Vodiči se najčešće sastoje iz 3 dela: uvodni deo, deo koji se odnosi na ključna pitanja i opšti deo (Vermeulen i sar., 2014).

Uvodni deo je dalje podeljen na deo koji se odnosi na potrebe za vodičem i deo koji se odnosi na obim kliničkog vodiča. Deo o potrebama za vodičem sadrži podatke o učestalosti oboljenja ili stanja, varijacije koje se javljaju u kliničkoj praksi, nedostatke postojećeg načina lečenja, pojedinačne i socijalne troškove lečenja i eventualno, prethodne verzije kliničkog vodiča. Deo o obimu kliničkog vodiča sadrži podatke o: svrsi vodiča, temama i ishodima koje vodič uključuje i ne uključuje, ciljnoj populaciji i ciljnim korisnicima vodiča.

U delu koji se odnosi na ključna pitanja, logičnim redosledom se iznose ključna pitanja sa preporukama koje sadrže odgovore. Za svako ključno pitanje se navodi: samo pitanje, objašnjenje sa sažetkom odabranih kliničkih dokaza, glavni zaključak koji se može izvući iz priloženih dokaza, preporuke sa stepenom jačine i korišćene reference.

Opšti deo sadrži: listu skraćenica, rečnik, spisak članova grupe za pravljenje vodiča sa izjavama o sukobu interesa, preporuke za buduća istraživanja, detaljan opis metodologije korišćene u procesu izrade vodiča, spisak recenzenata, odnos sa drugim sličnim dokumentima, kao i strategije za povećanje dostupnosti i primene vodiča.

Sažetak svih datih preporuka se dodaje vodiču kao poseban dokument. Ova verzija sadrži najvažnije delove vodiča, odnosno ključna pitanja i preporuke.

Finalni koraci u pravljenju vodiča podrazumevaju analizu preliminarne verzije vodiča od strane njegovih budućih korisnika i odobrenje od strane pacijenata, odnosno populacije na koju se odnosi. U narednom koraku, definitivna verzija vodiča mora da se učini pristupačnom i dostupnom, da bi konačno počela da se primenjuje u kliničkoj praksi, što je predmet strategija koje se formiraju sa ovim ciljem. Najčešće se sažeta verzija vodiča publikuje u relevantnom časopisu, a informacije su dostupne i putem elektronske pošte, internet stranica kao i na naučnim skupovima. Izuzetno je važno da se vodič ažurira posle

određenog vremena, u vremenskom periodu koji je naveden u samom vodiču, a u skladu sa postojanjem novih naučnih i kliničkih dokaza (Vermeulen i sar., 2014).

Dosadašnji prilozi za klinički vodič za primenu lokalne anestezije u uslovima DM

Pacijenti sa DM, zbog komplikacija koje izaziva bolest (neuropatija, nefropatija, retinopatija, koronarna arterijska bolest, cerebrovaskularna insuficijencija), predstavljaju rizičnu grupu pacijenata za lečenje drugih bolesti od kojih boluju. Poznato je da je za lečenje nekih komplikacija DM, kao što je dijabetično stopalo, neophodna primena lokalne anestezije. Kako za sada ne postoje vodiči za primenu regionalne anestezije u uslovima DM, važno je istaći da je u medicini to započeo Lirk sa saradnicima (Lirk i sar., 2006, Haller i sar., 2006, Lirk i sar., 2012, Lirk i sar., 2015). Na osnovu svojih i drugih istraživanja na ćelijskim kulturama, animalnim modelima i kliničkoj populaciji (Kalichman i Calcutt, 1992, Kroin i sar., 2010, Werdehausen i sar., 2009, Gebhard i sar., 2009, Hebl i sar., 2006), Lirk i sar. (2011) su napravili revijalni rad kao prilog za budući klinički vodič za regionalnu anesteziju u uslovima postojećih neuropatija ili rizika od nastanka istih. Autori su predložili smanjenje koncentracije lokalnih anestetika, smanjenje koncentracije ili izbegavanje primene epinefrina kao vazokonstriktora, ili njegovu zamenu bezbednijim vazokonstriktorom; kao i primenu tehnika anestezije kojima se izbegava intraneuralna primena lokalnog anestetika.

Značajno je istaći da ovakvih pokušaja za pravljenje vodiča za intraoralnu lokalnu anesteziju u stomatologiji nema. U ovoj doktorskoj disertaciji daće se po prvi put klinički dokazi, proistekli iz randomizovane dvostruko-slepe kontrolisane studije, za budući klinički vodič za intraoralnu lokalnu anesteziju kod pacijenata sa DM.

HIPOTEZA

Parametri intraoralne lokalne anestezije (latentni period, dužina trajanja, širina anestetičkog polja, intenzitet) su izmenjeni kod ispitanika sa DM tip 2 u odnosu na zdrave ispitanike.

Lidokain sa klonidinom postiže stabilnije kardiovaskularne parametre u odnosu na lidokain sa epinefrinom posle infiltracione i sprovodne intraoralne lokalne anestezije kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2.

**CILJEVI
ISTRAŽIVANJA**

Imajući u vidu da za sada postoje samo podaci o rizičnosti regionalnih anestezija u velikoj hirurgiji u odnosu na pacijente sa DM, a da takvih podataka nema za intraoralnu anesteziju, postavili smo sledeće ciljeve doktorske teze:

1. ispitati kliničke parametre lokalne anestezije postignute primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg / ml) (LC) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2
2. ispitati kliničke parametre lokalne anestezije primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) (LE) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2
3. uporediti anestetičku efikasnost intraoralne infiltracione i sprovodne anestezije postignute primenom LC i LE kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2
4. ispitati i uporediti protok krvi kroz zubnu pulpu posle infiltracione maksilarne anestezije postignute primenom LC i LE kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2
5. ispitati parametre kardiovaskularne funkcije (srčana frekvencija, sistolni pritisak, dijastolni pritisak, EKG) posle intraoralne anestezije postignute primenom LC kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, sa i bez oralnohirurške intervencije
6. ispitati parametre kardiovaskularne funkcije (srčana frekvencija, sistolni pritisak, dijastolni pritisak, EKG) posle intraoralne anestezije postignute primenom LE kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, sa i bez oralnohirurške intervencije
7. uporediti parametre kardiovaskularne funkcije posle primene LC i LE za intraoralnu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, u uslovima sa i bez oralnohirurške intervencije
8. ispitati i uporediti učestalost lokalnih neželjenih efekata posle primene LC i LE za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2

M A T E R I J A L
I
M E T O D

ETIČKI STANDARD

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za oralnu hirurgiju, u periodu od juna 2012. godine do decembra 2015. godine, uz dozvolu Etičkog odbora (br. 36/16) Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi ispitanici su u pisanoj formi i usmenim putem informisani o ciljevima istraživanja, dobrobiti i eventualnim rizicima. Pre početka istraživanja, od svih uključenih ispitanika dobijen je informisani pristanak u pisanoj formi, u skladu sa principima Helsinške deklaracije. Ispitanici su mogli da prekinu učešće u bilo kojoj fazi istraživanja, na sopstveni zahtev, ili na zahtev lekara istraživača ukoliko je utvrđeno da se nisu u potpunosti pridržavali protokola istraživanja.

DIZAJN ISTRAŽIVANJA

Istraživanje koje je predmet ove doktorske disertacije je sprovedeno iz dva dela. U jednom delu istraživanja, u kliničkim uslovima posle maksilarne infiltracione lokalne anestezije, praćeni su vazokonstriktorni efekti klonidina i epinefrina u sastavu lokalnih anestetičkih rastvora, kao i parametri anestezije zubne pulpe i kardiovaskularne funkcije kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, bez oralnohirurške intervencije. Ovaj deo istraživanja je sproveden kao prospektivna, randomizovana, kontrolisana, dvostruko-slepa i ukrštena klinička studija. Ispitanici su bili podeljeni u dve istraživačke grupe prema zdravstvenom statusu:

- a) zdravi ispitanici (Z) i
- b) ispitanici sa DM tip 2 (DM)

U obe grupe su, u ukrštenom dizajnu sa razmakom od 14 dana, primenjeni sledeći lokalni anestetički rastvori za maksilarnu infiltracionu anesteziju:

1. lidokain sa klonidinom (LC) i
2. lidokain sa epinefrinom (LE).

U planiranju istraživanja, broj ispitanika je određen na osnovu pilot studije i utvrđeno je da je, za jačinu studije od 80%, pri stepenu statističke značajnosti od 0,05 i sa ciljem da se

registruje razlika od 20% u dužini trajanja pulpne anestezije između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, bilo potrebno uključiti 27 ispitanika po grupi.

Drugi deo kliničkog istraživanja se odnosio na praćenje parametara intraoralne lokalne anestezije, postoperativne analgezije, lokalnih neželjenih efekata i parametara kardiovaskularne funkcije, posle primene ispitivanih lokalnih anestetičkih rastvora za ekstrakciju jednokorenih zuba kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2. Ova faza kliničkog istraživanja je dizajnirana kao prospektivna, kontrolisana, dvostruko-slepa randomizovana studija, i registrovana je u međunarodnoj bazi kliničkih istraživanja ClinicalTrials.gov (NCT02371759). Zdravi ispitanici, kao i ispitanici sa DM tip 2 su bili podeljeni u po 4 grupe:

- a) zdravi ispitanici (Z)
 1. infiltraciona maksilarna anestezija (I) - lidokain sa klonidinom (LC)
 2. infiltraciona maksilarna anestezija (I) - lidokain sa epinefrinom (LE)
 3. sprovodna mandibularna anestezija (S) - lidokain sa klonidinom (LC)
 4. sprovodna mandibularna anestezija (S) - lidokain sa epinefrinom (LE)

- b) ispitanici sa DM tip 2 (DM)
 5. infiltraciona maksilarna anestezija (I) - lidokain sa klonidinom (LC)
 6. infiltraciona maksilarna anestezija (I) - lidokain sa epinefrinom (LE)
 7. sprovodna mandibularna anestezija (S) - lidokain sa klonidinom (LC)
 8. sprovodna mandibularna anestezija (S) - lidokain sa epinefrinom (LE)

Za registrovanje razlike od 20% u dužini trajanja anestezije mekih tkiva između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, za ovaj deo istraživanja bilo je potrebno uključiti 24 ispitanika po grupi, kako bi jačina studije iznosila 80% pri stepenu statističke značajnosti od 0,05.

Redosled primene lokalnih anestetika određen je randomizacijom, odnosno slučajnim izborom lokalnog anestetika izvlačenjem njegovog naziva iz zatvorene koverta (lidokain - klonidin ili lidokain - epinefrin), uz pomoć lekara koji nije učestvovao u izvođenju istraživanja, sakupljanju i obradi podataka.

ISPITIVANA POPULACIJA I KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE I ISKLJUČIVANJE ISPITANIKA

U ovom istraživanju učestvovali su zdravi i ispitanici oboleli od DM tip 2, pacijenti Klinike za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Prema klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa (*American Society of Anesthesiologists - ASA*), zdravi ispitanici su pripadali ASA I kategoriji; dok su ispitanici sa DM tip 2, u odnosu na prisustvo makroangiopatskih i mikroangiopatskih sistemskih komplikacija dijabetes melitusa, bili klasifikovani kao ASA II (bez sistemskih komplikacija) ili ASA III kategorija (sa sistemskim komplikacijama).

Opšti kriterijumi za učestvovanje u istraživanju su bili: starost ispitanika između 18 i 65 godina uz prisustvo jednog ili više jednokorenih zuba u gornjoj vilici (sekutići, očnjaci, premolari) i/ili donjoj vilici (očnjaci, premolari), indikovanih za nekomplikovanu ekstrakciju uz primenu maksilarne infiltracione ili mandibularne sprovodne intraoralne lokalne anestezije, zbog dijagnostikovane parodontopatije, neuspešnog endodontsko-hirurškog lečenja, iz protetskih ili ortodontskih razloga.

Dodatni kriterijum za uključivanje ispitanika sa DM tip 2 bio je prisustvo kontrolisanog dijabetes melitusa, sa nivoom glikozilisanog hemoglobina $HbA1c \leq 8\%$, što je potvrđeno nalazom nadležnog specijaliste endokrinologije.

Posebni kriterijumi za zdrave i ispitanike sa DM tip 2, utvrđeni za ispitivanje vazokonstriktornog efekta klonidina i epinefrina i parametara anestezije zubne pulpe, su bili: prisustvo punog zubnog niza u gornjoj vilici i vitalnih centralnih sekutića sa intaktnim krunicama, klinički zdravim parodontcijumom i dubinom gingivalnog sulkusa do 2 mm, bez restaurativnih nadoknada, znakova abrazije, prethodnog ortodontskog pomeranja i anamnestički potvrđene traume, kao i bez patoloških nalaza u pulpnoj komori i parodontcijumu na retroalveolarnom radiogramu.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja su bili: alergija na sastojke anestetičkih rastvora, zloupotreba alkohola, konzumiranje narkotika, prisustvo infekcije u orofacijalnoj regiji,

izvršena stomatološka intervencija u prethodnih 24 h, konzumiranje analgetika u prethodnih 24 h, trudnoća i dojenje, i oboljenja jetre i/ili bubrega.

Pored uobičajenih demografskih podataka koji su se odnosili na sve ispitanike (starost, pol, telesna masa), za ispitanike sa DM tip 2 dodatno su beleženi podaci o dužini trajanja dijabetesa, nivou jutarnje glikemije, vrednostima glikozilisanog hemoglobina (HbA1c), vrsti terapije (dijeta, oralni hipoglikemici, insulin) i prisustvu mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija DM tip 2, dobijeni na osnovu anamnestičkih podataka i medicinskog kartona ispitanika. Takođe, kliničkim pregledom je utvrđivano prisustvo znakova intraoralne neuropatije na osnovu istovremenog prisustva kserostomije i disfunkcije temporomandibularnog zgloba sa gubitkom zuba (Collin i sar., 2000; Moore i sar., 2001).

PROTOK KRVI KROZ ZUBNU PULPU

Vazokonstriktorni efekat klonidina i epinefrina na krvnim sudovima zubne pulpe praćen je merenjem protoka krvi kroz pulpu centralnih sekutića u gornjoj vilici, posle maksilarne infiltracione anestezije, primenom laser Dopler floumetrije.

Merenje protoka krvi kroz pulpu centralnih sekutića

Protok krvi kroz pulpu gornjih centralnih sekutića meren je laser Dopler floumetrom (PeriFlux System PF 5001®; Perimed, Jarfalla, Švedska). Helijum - neonski laser snage 1 mW, koji se nalazi u aparatu, emituje svetlost talasne dužine 632,8 nm. Emitovana svetlost se prenosi do površine zuba putem eferentnog fiberoptičkog vlakna u sondi aparata. Vrh sonde, kružnog oblika i promera 1 mm (407-2; Perimed), bio je postavljen u direktni kontakt sa posušenom površinom gleđi, pod pravim uglom u odnosu na uzdužnu osovinu krunice ispitivanog zuba. Prema Doplerovom efektu, emitovana svetlost se odbija od struktura sa kojima dolazi u kontakt, pri čemu se talasna dužina odbijene svetlosti menja ako se objekat kreće, a ostaje nepromenjena ako objekat miruje. Odbijena svetlost se

pomoću aferentnog fiberoptičog vlakna u istoj sondi prenosi do fotodetektora aparata, čiji softver računa razliku u talasnoj dužini emitovane i odbijene svetlosti. Dobijena razlika se izražava semikvantitativo, u tzv. perfuzionim jedinicama (*Perfusion Units - PU*). Jedine pokretne strukture prisutne u krunici zuba su krvne ćelije zubne pulpe, te se na osnovu talasne dužine svetlosti odbijene od njih dobija uvid u protok krvi kroz zubnu pulpu (*Pulpal Blood Flow - PBF*). Pre registrovanja protoka krvi, aparat je bio kalibrisan postavljanjem sonde u standardni koloidni rastvor za kalibraciju (Perimed Motility Standard®; Jarfalla, Švedska) do pojave standardom utvrđene vrednosti od 250 PU na monitoru aparata. Protok krvi kroz zubnu pulpu ispitivanog centralnog sekutića je meren neposredno pre anesteziranja, kao i 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minuta posle aplikovanja anestetika. Trajanje pojedinačnog merenja je bilo podešeno na 180 sekundi, a zapisi su automatski sačuvani i obrađeni (Perisoft version 2,50; Perimed, Stockholm, Švedska) na personalnom računaru, direktno povezanom sa aparatom.

Priprema ispitanika

Kako bi se obezbedio stabilan i precizan položaj sonde laser Dopler floumetra na površini krunice centralnog sekutića, za svakog ispitanika individualno su izrađeni splintovi od providnog akrilata (Schen-Dental; Iserlohn, Nemačka), koji su obuhvatali krunice zuba gornje vilice od prvog premolara sa desne strane do prvog premolara sa leve strane. U predelu krunice ispitivanog centralnog sekutića, 2 mm od gingivalne ivice splinta okruglim čeličnim borerom je napravljen kružni otvor promera 1,5 mm, u koji je postavljen fiksator sonde laser Dopler floumetra (pH 07-6; Perimed). Suvo radno polje je obezbeđeno vatarolnoma i sisaljkom, a okolna gingiva je pre postavljanja splinta izolovana tamno plavom koferdam gumom.

Pre primene anestetika, ispitanicima je dato uputstvo da najmanje 10 minuta sede mirno u stomatološkoj stolici, u poluležećem položaju sa rukama u supinaciji. Sva merenja su obavljena od strane istog istraživača, u posebno pripremljenoj prostoriji sa konstantnom temperaturom sredine. Druga serija merenja je za svakog ispitanika, posle 14 dana, izvođena u isto doba dana.

Neposredno pre primene anestetika, određivana je kiselost (pH vrednost) ispitivanih anestetičkih rastvora pomoću pH merača (Mi 150 pH/Temperature Bench Meter®; Martini Instruments, Belgija).

PARAMETRI ANESTEZIJE ZUBNE PULPE

Parametri anestezije zubne pulpe su praćeni kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2 posle intraoralne maksilarne infiltracione anestezije, na gornjem centralnom sekutiću na kome je praćen i protok krvi kroz zubnu pulpu. Osetljivost pulpe anesteziranog zuba na delovanje električnih nadražaja različitog intenziteta praćena je primenom aparata za ispitivanje vitaliteta (Vitality Scanner Model 2006®, SybronEndo, Orange, SAD). Na vrh sonde aparata nanošena je mala količina fluoridnog gela (Fluorogal Forte®, Galenika, Srbija) kako bi se obezbedilo prenošenje električnog impulsa sa sonde na površinu krunice zuba. Sonda je postavljena u direktni kontakt sa posušenom gleđi ispitivanog zuba, u predelu srednje trećine labijalne površine krunice. Indiferentna elektroda aparata je postavljena u ugao usana ispitanika, ili alternativno u šaku ispitanika. Pomeranjem prekidača na aparatu podešavan je intenzitet električnog impulsa u mikroamperima, koji je prikazivan na monitoru u vidu broja čija je maksimalna vrednost 80. Ispitanicima je bilo dato uputstvo da ukažu na moment kada u ispitivanom zubu osećaju bol, osećaj trnjenja ili peckanja, kako bi intenzitet električnog nadražaja u tom trenutku bio zabeležen.

Pre primene lokalnog anestetika, za ispitivani zub i kontrolni kontralateralni zub (centralni sekutić suprotne strane), određivana je bazalna vrednost vitaliteta pulpe, uzeta kao srednja vrednost tri ponovljena merenja za svaki zub.

Latentni period anestezije zubne pulpe je predstavljao vreme, izraženo u minutima, od momenta kada se završi ubrizgavanje lokalnog anestetika do trenutka kada aparat prvi put registruje maksimalnu vrednost električnog nadražaja (80) bez iskaza ispitanika o bolu, trnjenju ili peckanju, i meren je na svakih 60 sekundi.

Dužina trajanja anestezije zubne pulpe predstavljala je vreme koje protekne između prve i poslednje maksimalne vrednosti (80) i merena je na svaka 2 minuta sem u toku merenja protoka krvi.

Anestezija zubne pulpe je smatrana **uspešnom** ako su registrovane bar dve uzastopne maksimalne vrednosti električnog nadražaja (80), bez reakcije ispitanika. Pošto je protok krvi kroz pulpu meren od 5. do 8. minuta posle primene anestezije, uspešnost anestezije nije registrovana u tom periodu. Ukoliko prva maksimalna vrednost (80) bez reakcije ispitanika nije bila registrovana u 8. minutu, anestezija je smatrana neuspešnom i ispitanik nije učestvovao dalje u istraživanju.

PARAMETRI ANESTEZIJE MEKIH TKIVA

Parametri anestezije mekih tkiva praćeni su kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 prilikom ekstrakcije zuba, posle primene ispitivanih anestetičkih rastvora za intraoralnu maksilarnu infiltracionu ili mandibularnu sprovodnu anesteziju.

Za određivanje latentnog perioda, trajanja anestezije mekih tkiva i širine anestetičkog polja, korišćen je *pinprick* test, kao i subjektivni iskaz pacijenta o utrnulosti mekih tkiva. *Pinprick* test se izvodio proverom bolne osetljivosti mekih tkiva anestezirane regije prilikom kontakta vrha sterilne igle promera 27G (MonoJect[®], Dental Needle, Mansfield, SAD) i periosta, u regiji pripojne gingive sa vestibularne strane. Za maksilarnu infiltracionu anesteziju, *pinprick* test je izvođen u regiji pripojne gingive anesteziranog zuba, dok je za mandibularnu sprovodnu anesteziju osetljivost proveravana u zoni pripojne gingive između očnjaka i prvog premolara.

Uspešnost anestezije mekih tkiva je određivana na osnovu prisustva potpune utrnulosti mekih tkiva bez bolne reakcije na *pinprick* test, kao i potrebe za dodatnom količinom lokalnog anestetika u slučaju pojave bola u toku vađenja zuba.

Latentni period anestezije mekih tkiva je predstavljao vreme od trenutka kada se završi ubrizgavanje anestetika do trenutka kada ispitanik ne oseća bol prilikom primene *pinprick*

testa, i meren je na svakih 60 sekundi. Takođe, latentni period je dodatno meren i na osnovu subjektivnog iskaza ispitanika, kao vreme koje protekne od završetka ubrizgavanja anestetika do trenutka kada ispitanik oseti potpunu utrnulost mekih tkiva.

Trajanje anestezije mekih tkiva je mereno vremenom koje protekne od trenutka postizanja uspešne anestezije, do trenutka pojave oštrog bola primenom *pinprick* testa, mereno na svakih 5 minuta do potpunog povratka osetljivosti mekih tkiva. Takođe, trajanje anestezije mekih tkiva je mereno i na osnovu subjektivnog iskaza ispitanika, kao vreme koje protekne od momenta postizanja potpunog trnjenja do momenta potpunog povratka osetljivosti mekog tkiva. Ukoliko je trajanje anestezije mekih tkiva na osnovu subjektivnog iskaza bilo duže od opservacionog perioda od 120 minuta, ispitanicima je bilo dato uputstvo da u kućnim uslovima zabeleže vreme kada je u potpunosti prestao osećaj trnjenja.

Širina anestetičkog polja je određivana *pinprick* testom posle infiltracione maksilarne anestezije, u predelu pripojne gingive anesteziiranog zuba sa vestibularne strane, 5 minuta posle početka delovanja anestezije. Mesta uboda, mezijalno i distalno od anesteziiranog zuba, na kojima je ispitanik osetio oštar bol na ubod igle, ograničavala su širinu anesteziiranog tkiva čija je veličina potom merena fleksibilnim lenjirom.

Intenzitet (dubina) postignute anestezije procenjivana je na osnovu subjektivnog iskaza ispitanika o prisustvu i intenzitetu bola u toku ekstrakcije zuba, primenom vizuelno analogne skale (VAS) i numeričke skale (NRS) bola. Vizelna analogna skala je predstavljena linijom dužine 100 mm, čiji je jedan kraj obeležen cifrom 0 i iskazom „*nema bola*“, dok je drugi kraj obeležen brojem 100 i iskazom „*najjači mogući bol*“. Ispitanicima je objašnjeno da, ukoliko osećaju bol u toku ekstrakcije zuba, njegov intenzitet u odnosu na označene ekstremne vrednosti obeleže povlačenjem uspravne crte na skali. Intenzitet bola je izražavan rastojanjem u milimetrima između vrednosti 0 i crte koju je povukao ispitanik. Numerička skala bola se sastojala od linije dužine 100 mm, podeljene na 11 jednakih delova dužine 10 mm, obeleženih brojevima od 0 do 10. Početni deo skale obeležen sa 0 je takođe bio označen iskazom „*nema bola*“, dok je drugi kraj skale obeležen sa 10 bio označen iskazom „*najjači mogući bol*“. Pacijenti su, u odnosu na dve ekstremne vrednosti, zaokruživali numeričku vrednost koja je odgovarala intenzitetu bola u toku ekstrakcije

zuba. Prema Gerbershagenu i sar. (2011), vrednosti u opsegu od 0 do 4 odgovaraju blagom, dok vrednosti veće od 4 odgovaraju umerenom do jakom intenzitetu akutnog bola izazvanog oralnohirurškom intervencijom.

PARAMETRI POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE

Parametri postoperativne analgezije su praćeni u prvih 24 sata posle ekstrakcije zuba. Ispitanici su dobijali štampani formular sa uputstvima o beleženju podataka o pojavi postoperativnog bola i ukupnom broju uzetih analgetika tokom 24 h. Takođe, ispitanicima je savetovano da za kontrolu postoperativnog bola uzimaju tablete paracetamola (Paracetamol, tabl. 500 mg, per os) po potrebi.

LOKALNI NEŽELJENI EFEKTI INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE

Lokalni neželjeni efekti u anesteziranoj regiji su praćeni svakodnevno prvih sedam dana posle vađenja zuba. Od neželjenih efekata praćeno je prisustvo hiperalgezije i parestezije mekih tkiva anestezirane regije.

Hiperalgezija je definisana kao pojačana bolna osetljivost na delovanje bolnog nadražaja. Prisustvo postoperativne hiperalgezije mekih tkiva, koja su bila izložena delovanju lokalne anestezije, ispitivano je kvalitativnim testom osetljivosti na delovanje hladnog nadražaja. Na sterilnu kuglicu vate nanošen je etilen-hlorid u spreju do trenutka stvaranja ledenih kristala, a zatim je kuglica u toku nekoliko sekundi postavljena u direktan kontakt sa mekim tkivom pripojne gingive i oralne mukoze, koje je bilo obuhvaćeno širinom anestetičkog polja u toku delovanja anestezije. Isti postupak je primenjivan i na suprotnoj strani vilice, na mekim tkivima koja nisu bila izložena delovanju anestezije. Imajući u vidu uticaj hirurške traume na bolnu osetljivost mekih tkiva u prvom postoperativnom danu, prisustvo hiperalgezije mekih tkiva je praćeno od drugog do sedmog postoperativnog dana. Ukoliko je ispitanik u periodu između drugog i sedmog postoperativnog dana osećao

intenzivniji bol na strani koja je bila izložena delovanju anestezije, smatrano je da je hiperalgezija prisutna.

Parestezija podrazumeva promenjen senzibilitet u inervacionoj zoni određenog nervnog vlakna koji se najčešće manifestuje kao osećaj trnjenja, probadanja ili peckanja mekih tkiva. Prisustvo postoperativne parestezije posle delovanja lokalne anestezije praćeno je na osnovu subjektivnog osećaja i iskaza ispitanika o produženom trnjenju, probadanju ili peckanju mekih tkiva po prestanku delovanja anestezije; kao i primenom monofilamentnih vlakna iz Semmes-Weinstein seta vlakana za kvantitativno testiranje osetljivosti (Aesthesio[®] Precision Tactile Sensory Evaluator, DanMic Global, San Jose, CA, SAD). Vlakno najmanje mase čiji je dodir i pritisak ispitanik osetio pre davanja anestezije (2 g, 4 g, 6 g, 8 g, 10 g), korišćeno je za postoperativno testiranje osetljivosti na dodir i pritisak između prvog i sedmog postoperativnog dana. Vlakno je postavljano pod pravim uglom u direktan kontakt sa mekim tkivom u zoni pripojne gingive i oralne mukoze, koje su bile obuhvaćene širinom anestetičkog polja. Na tkivo je, u trajanju od nekoliko sekundi, vršen blag pritisak vlaknom do njegovog savijanja. Ukoliko pacijent nije osetio dodir i pritisak izazvan vlaknom tokom postoperativnog praćenja, smatrano je da je prisutna parestezija mekih tkiva koja su bila izložena delovanju lokalnog anestetika.

TEHNIKE LOKALNE ANESTEZIJE I VAĐENJA ZUBA

Maksilarna infiltraciona anestezija je izvođena supraperiostalnim ubrizgavanjem 1,5 ml ispitivanog lokalnog anestetika u projekciji vrha korena zuba indikovanog za ekstrakciju ili za praćenje protoka krvi kroz zubnu pulpu, 2 mm u pokretnoj sluzokoži vestibuluma gornje vilice. Takođe, kod zuba indikovanih za vađenje, za terminalnu anesteziju gingive sa palatinalne strane igla je uvođena u meko tkivo na prelazu horizontalnog dela tvrdog nepca u alveolarni nastavak, 1,5 do 2 cm od anatomskog vrata zuba, gde je deponovano dodatnih 0,5 ml anestetika.

Mandibularna sprovodna anestezija je izvođena standardnom tehnikom sa intraoralnim pristupom. Pri maksimalno otvorenim ustima ispitanika, igla je uvođena u

ptorigomandibularni prostor na sredini rastojanja između prednje ivice vilične grane i pterigomandibularnog nabora, 1 cm iznad griznih površina donjih bočnih zuba, odnosno 2 cm iznad nivoa bezubog alveolarnog grebena, iz pravca premolara suprotne strane vilice. Pri kontaktu sa kosti unutrašnje strane vilične grane u pterigomandibularnom prostoru, posle aspiracije deponovano je 1,5 ml lokalnog anestetika za sprovodnu anesteziju donjeg zubnog nerva, a zatim 0,5 cm medijalnije još 0,5 ml za sprovodnu anesteziju jezičnog nerva.

Rastvor lokalnog anestetika je ubrizgavan tokom 60 sekundi, plastičnom brizgalicom za jednokratnu upotrebu, zapremine 2,5 ml (Nipro[®], Zaventem, Belgija), bez posebnih oznaka u skladu sa dvostruko-slepim dizajnom istraživanja. Za maksilarnu infiltracionu anesteziju korišćena je igla dimenzija 0,45 x 13 mm i promera 26 G (Vogt Medical Vertrieb[®], Karlsruhe, Nemačka), dok je za mandibularnu sprovodnu anesteziju korišćena igla bila dimenzija 0,5 x 30 mm i promera 22 G (Vogt Medical Vertrieb[®], Karlsruhe, Nemačka).

Nekomplikovana ekstrakcija zuba je vršena stomatološkim kleštima i polugama, uz minimalnu traumu i maksimalno čuvanje integriteta mekog i koštanog tkiva, bez uklanjanja koštanog tkiva i/ili pravljenja retencionih mesta. Ekstrakcija gornjih jednokorenih zuba je vršena između 5. i 10. minuta posle davanja anestezije, dok je ekstrakcija donjih jednokorenih zuba vršena 10 minuta posle davanja anestezije. Po završenoj ekstrakciji zuba, vršena je uobičajena obrada ekstrakcione rane sa kontrolom hemostaze. Ispitanicima su data uputstva koja su se odnosila na očekivani postoperativni tok.

KARDIOVASKULARNI PARAMETRI

Sistolni arterijski pritisak, dijastolni arterijski pritisak i srčana frekvencija mereni su digitalnim meračem krvnog pritiska (Wrist Blood Pressure Monitor[®], Model R3 Intellisense, Prizma, Kragujevac) kao i monitoring aparatom (Datex-Engstrom AS/3[®], Helsinki, Finska). Prilikom merenja protoka krvi kroz zubnu pulpu, kao i prilikom ekstrakcije zuba, kardiovaskularni parametri su registrovani pre davanja anestezije, kao i 5,

10, 15 i 30 minuta posle anestezije. U istim vremenskim intervalima, kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 je registrovan elektrokardiografski zapis. Elektrode elektrokardiografa (300G-CONTEC Electrocardiograph[®], Contec Medical Systems, Japan) su postavljane na gornje i donje ekstremitete ispitanika i registrovan je zapis u 6 ekstremitetnih odvoda: 3 standardna bipolarna i 3 pojačana unipolarna odvoda. Takođe, na prednjoj strani grudnog koša, postavljano je 6 elektroda za prekordijalne odvode. U prekordijalnim V5 i V6 odvodima praćeni su eventualni znaci poremećaja ritma i ishemije miokarda leve komore, u vidu odstupanja od fiziološkog trajanja i izgleda ST segmenta na elektrokardiogramu.

UPOTREBLJENI ANESTETIČKI RASTVORI

Za postizanje lokalne anestezije, korišćen je standardni anestetički rastvor 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80.000) (Lidokain-adrenalin 2%[®], amp. 2 ml, Galenika, Beograd, Srbija). Anestetički rastvor 2% lidokaina sa klonidinom (0.15 mg/ml) dobijen je sporim dodavanjem 30 mcg klonidin-hlorida iz ampule od 1ml (Catapresan[®], amp. 150 mcg/ ml, Boehringer Ingelheim, Barselona, Španija) u ampulu od 2 ml 2% lidokaina (Lidokain-hlorid 2%[®], Galenika, Beograd, Srbija) pomoću kalibrisane pipete.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prikupljeni podaci su statistički obrađeni u SPSS programu, verzija 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, SAD). Demografski podaci su poređeni primenom Man Whitney U testa, Studentovog t-testa za nezavisne uzorke, kao i Hi-kvadrat testom. Razlike u vrednostima protoka krvi i pratećih kardiovaskularnih parametara bez oralnohirurške intervencije su testirane primenom dvofaktorske analize varijanse (ANOVA) sa ponovljenim merenjima, pri čemu su glavni faktori bili grupa i vreme merenja. Za poređenja protoka krvi i kardiovaskularnih parametara unutar ispitivanih grupa, u odnosu na početne vrednosti, primenjena je jednofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima uz Bonferroni *post hoc* analizu. Poređenja protoka krvi i kardiovaskularnih parametara između ispitivanih grupa vršena su

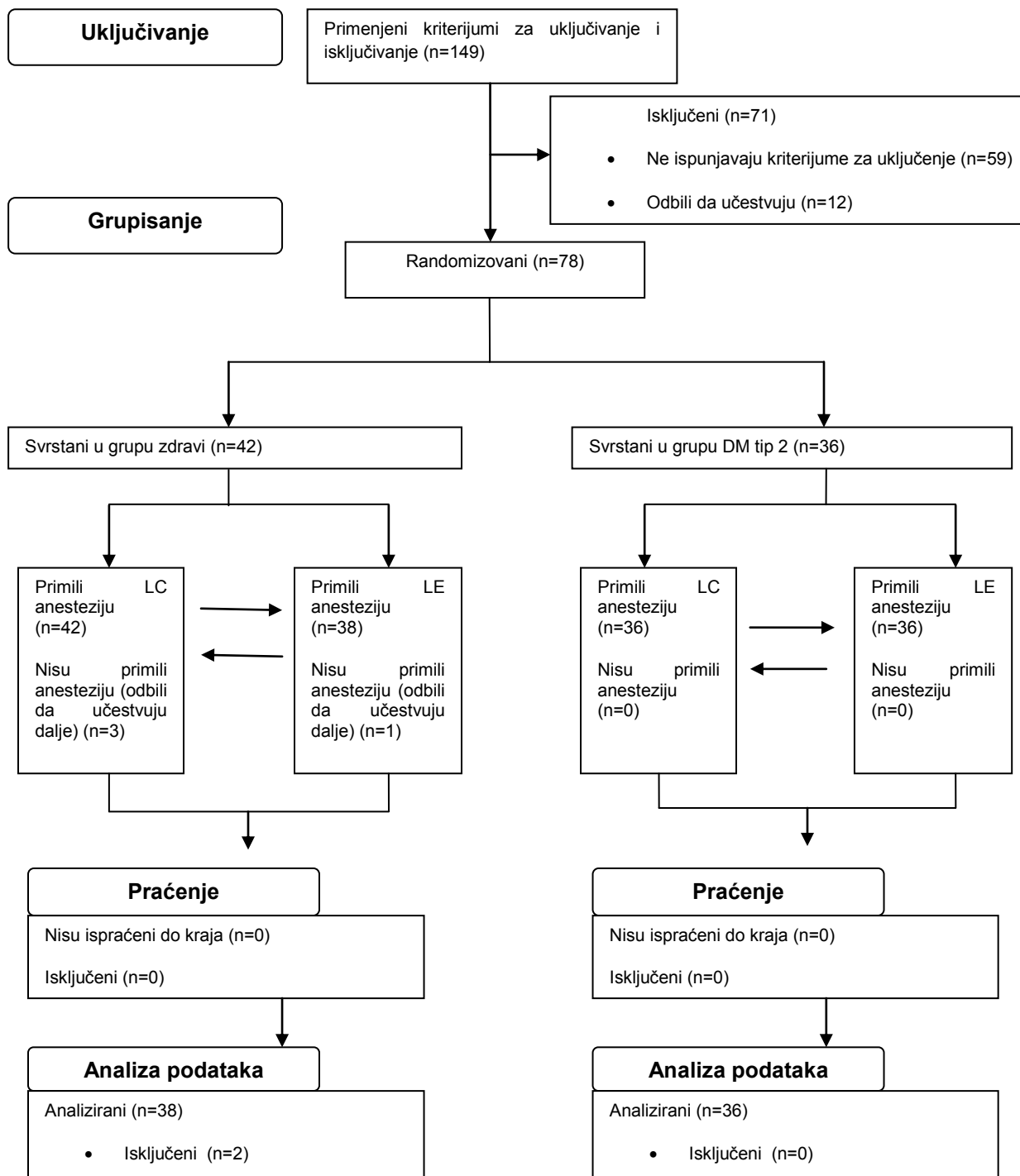
primenom jednofaktorske ANOVE sa Tuckey *post hoc* testom. Statistička analiza kardiovaskularnih parametara posle primene anestetičkih rastvora za ekstrakciju zuba vršena je primenom Kruskal Wallis testa i Man Whitney U testa za poređenja između grupa, dok su za poređenja unutar grupa korišćeni Friedman test i Wilcoxon Sign Rank test, sa Bonferroni-Holm korekcijom. Za poređenje latentnog perioda anestezije pulpe između ispitivanih grupa korišćeni su Wilcoxon Sign Rank test ekvivalentnih parova i Man Whitney U test, dok je dužina trajanja anestezije pulpe poređena primenom Studentovog t-testa, kako za nezavisne, tako i za vezane uzorke. Parametri anestezije mekih tkiva, parametri postoperativne analgezije i učestalost lokalnih neželjenih efekata su poređeni između grupa primenom Man Whitney U testa i Hi-kvadrat testa. Za utvrđivanje korelacija između demografskih karakteristika ispitanika, parametara anestezije pulpe, anestezije mekih tkiva, postoperativne analgezije i kardiovaskularne funkcije, kao i lokalnih neželjenih efekata, korišćen je Pearson test.

REZULTATI

**I) PROTOK KRVI KROZ ZUBNU PULPU,
PARAMETRI ANESTEZIJE ZUBNE PULPE
I KARDIOVASKULARNE FUNKCIJE
POSLE MAKSILARNE INFILTRACIONE
ANESTEZIJE KOD ZDRAVIH I
ISPITANIKA SA DM TIP 2 BEZ
ORALNOHIRURŠKE INTERVENCIJE**

ISPITANICI: DIJAGRAM TOKA ISTRAŽIVANJA I DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

Dizajn i način izvođenja kliničkog dela istraživanja koji se odnosio na praćenje protoka krvi kroz zubnu pulpu, kao i na parametre pulpne anestezije i kardiovaskularne funkcije posle maksilarne infiltracione anestezije kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, prikazani su u dijagramu toka istraživanja (Grafik 1). Kriterijumi za uključivanje i isključivanje su primenjeni na 149 ispitanika, od kojih je 78 bilo uključeno u proces randomizacije i svrstano u grupu zdravih (n=42) ili DM tip 2 (n=36) ispitanika. U grupi zdravih, 4 ispitanika su prekinula učešće u istraživanju na sopstveni zahtev, dok su 2 ispitanika isključena u toku analize dobijenih podataka zbog njihove nepotpunosti. U grupi DM tip 2 svi ispitanici su ispratili protokol istraživanja. Konačan broj ispitanika sa uspešnom pulpnom anestezijom je iznosio 36 po grupi, što je omogućilo statističku snagu studije od 100%, u odnosu na preliminarno određenu snagu od 80% sa uzorkom od 27 ispitanika po grupi.



Grafik 1. Dijagram toka istraživanja na populaciji zdravih i DM tip 2 ispitanika randomizovanih za primenu LC ili LE za maksilarnu infiltracionu anesteziju (CONSORT Statement 2010 Flow Diagram from Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for parallel group randomized trials. J Pharmacol Pharmacother. doi: 10.4103/0976-500X.72352)

Demografske karakteristike ovog dela ispitivane populacije prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Demografske karakteristike ispitivane populacije

Parametri	Ispitanici	
	Zdravi	DM tip 2
N	36	36
Starost (god) ^a	39,06±4.47*	42,80±4.31
Masa (kg) ^a	70,47± 13,09	71,00±9,58
N muškaraca/žena ^b	19/17	18/18
Trajanje dijabetesa (god)	NA	4,36 ±3,02
Terapija DM tip 2 (N (%))		
insulin	NA	4 (11,1)
oralni hipoglikemici	NA	32 (88,9)
dijeta	NA	36 (100)
HbA1c (medijana, %)	NA	7,1
Jutarnja glikemija (mmol/l) pre prve /druge anestezije ^a		7,39±0.84/7,58±0.80
Komplikacije dijabetesa (N (%))		
retinopatija	NA	3 (8,3)
neuropatija	NA	14 (38,9)
nefropatija	NA	0 (0)
koronarna arterijska bolest	NA	15 (41,7)
arterijska hipertenzija	NA	27 (75)
Intraoralna neuropatija (N (%))	0 (0)	21 (58,3)

N broj ispitanika, HbA1c glikozilisani hemoglobin, NA nije primenljivo

*p<0,05, ^a Studentov t-test za nezavisne uzorke, ^b Hi kvadrat test

Neznatna, ali statistički značajna razlika u godinama je uočena između zdravih i ispitanika sa DM tip 2. Poređenjem ostalih parametara nisu uočene statistički značajne razlike između grupa, sem u parametrima specifičnim za DM tip 2. Vrednosti glikozilisanog hemoglobina (HbA1c) kod ispitanika sa DM tip 2 su bile između minimalne vrednosti 6,8 % i maksimalne vrednosti 7,6 %. Vrednosti jutarnje glikemije, merene kod ispitanika sa DM tip 2 pre dobijanja ispitivanih anestetika, nisu se značajno razlikovale. Skoro 60% ispitanika sa DM tip 2 je imalo znake intraoralne neuropatije, dok je kod približno 40% ispitanika na osnovu podataka iz medicinske dokumentacije utvrđeno prisustvo periferne neuropatije. Ispitanici sa DM tip 2 su, zbog prisustva kardiovaskularnih komplikacija DM,

bili na terapiji antihipertenzivima (ACE inhibitori) i antiaritmikima (beta blokatori) (podaci nisu prikazani).

PROTOK KRVI KROZ ZUBNU PULPU

Za statističku analizu podataka o protoku krvi kroz zubnu pulpu, prvo je urađena dvofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, koja je pokazala statistički značajne razlike u protoku krvi kroz zubnu pulpu (PBF) između poređenih grupa ($p=0,037$) tokom opservacionog vremena merenja ($p<0,001$), sa značajnom interakcijom između pomenutih faktora ($p<0,001$). Dobijeni rezultati su omogućili dalju statističku analizu protoka krvi kroz zubnu pulpu unutar, kao i između ispitivanih grupa (Tabela 2).

Poređenjem PBF u okviru ispitivanih grupa, u odnosu na početnu vrednost zapaženo je značajno smanjenje protoka krvi od 5. do 45. minuta posle primene anestezije i kod zdravih i kod ispitanika sa DM tip 2, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Samo u DM-LE grupi PBF je ostao značajno niži u odnosu na početnu vrednost u 60. minutu, na kraju opservacionog perioda. U Z-LC grupi PBF je bio značajno smanjen u odnosu na početnu vrednost u 5. minutu za 25,74%, u 10. minutu za 32,70%, u 15. minutu za 38,82%, u 30. minutu za 30,59% i u 45. minutu za 19,83%; dok je u Z-LE grupi smanjenje iznosilo 34,77% posle 5 minuta, 44,31% posle 10 minuta, 48,63% posle 15 minuta, 34,32% posle 30 minuta i 16,82% posle 45 minuta, u odnosu na početnu vrednost. U DM-LC grupi PBF je bio značajno smanjen posle 5 minuta za 14,63%, posle 10 minuta za 23,45%, posle 15 minuta za 33,87%, posle 30 minuta za 24,85% i posle 45 minuta za 14,03%; dok su u DM-LE grupi značajna smanjenja PBF uočena za 15,22% u 5. minutu, za 24,08% u 10. minutu, za 31,60% u 15. minutu, za 36,99% u 30. minutu, za 35,65% u 45. minutu i za 36,99% u 60. minutu u odnosu na početne vrednosti (Tabela 2).

Tabela 2. Protok krvi kroz zubnu pulpu

Vreme merenja (min)	Ispitanici				p ^b	p ^a		
	Zdravi (N=36)		DM tip 2 (N=36)			Grupa	Vreme	Interakcija
	Z-LC	Z-LE	DM-LC	DM-LE				
0	4,74± 1,45	4,40±1,33	4,99±1,61	5,19±1,66	0,094			
5	3,52±1,60*	2,87±1,16* [#]	4,26±1,41*	4,40±1,63*	0,001			
10	3,19± 1,57*	2,45±1,05* [#]	3,82±1,32*	3,94±1,72*	0,001			
15	2,90± 1,23*	2,26±0,98* [#]	3,30±1,36*	3,55±1,52*	0,001	0,037	<0,001	<0,001
30	3,29± 1,34*	2,89±1,13*	3,75±1,53*	3,27±1,37*	0,065			
45	3,80± 1,12*	3,66±1,25*	4,29±1,59* [#]	3,34±1,30*	0,025			
60	4,57± 1,37	4,31±1,37	4,79±1,83 [#]	3,27±1,29* [#]	0,005			
p ^c	0,001	<0,001	0,005	<0,001				

Vrednosti izražene kao srednja vrednost ± standardna devijacija, u perfuzionim jedinicama (PU)

N broj ispitanika, Z zdravi ispitanici, DM dijabetes melitus tip 2 ispitanici, LC lidokain sa klonidinom, LE lidokain sa epinefrinom

^a dvofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima za glavne faktore (grupa, vreme merenja) i njihovu interakciju;

^b jednofaktorska ANOVA, Tuckey *post hoc* (*p<0,05; Z-LE vs. DM-LE u 5. min, 10. min i 15. min; DM-LE vs. Z-LE u 60. min; DM-LC vs. DM-LE u 45. min i 60. min);

^c jednofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, Bonferroni *post hoc* (*p<0,05; 0 (početno) vs. vreme merenja)

Posle primene LE, značajno veća redukcija PBF je uočena kod zdravih u odnosu na DM tip 2 ispitanike posle 5, 10 i 15 minuta, dok je u 60. minutu smanjenje PBF bilo značajno veće kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave. Posle primene LC, nisu uočene značajne razlike u redukciji PBF između zdravih i ispitanika sa DM tip 2. Poređenjem PBF posle primene LC i LE, značajno veće smanjenje protoka je pokazano posle primene LE u 45. i 60. minutu kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na LC (Tabela 2).

PARAMETRI ANESTEZIJE ZUBNE PULPE

Latentni period anestezije zubne pulpe bio je značajno kraći u Z-LC grupi, i to za 18,61% u poređenju sa Z-LE grupom. Trajanje anestezije zubne pulpe kod zdravih ispitanika bilo je značajno duže u Z-LE grupi, za 10,43%, u poređenju sa Z-LC grupom. Kod ispitanika sa DM tip 2 nisu uočene statistički značajne razlike u latentnom periodu i dužini trajanja anestezije zubne pulpe postignute pimenom LE i LC. Trajanje anestezije zubne pulpe je bilo značajno duže kod ispitanika sa DM tip 2 u poređenju sa zdravima, i to za 33,97% posle LC, odnosno za 27,78% posle LE anestezije (Tabela 3).

Tabela 3. Parametri anestezije zubne pulpe

Parametri (min)	Ispitanici				p
	Zdravi (N=36)		DM tip 2 (N=36)		
	Z-LC	Z-LE	DM-LC	DM-LE	
Latentni period	4,03±1,36*	4,78±1,07	4,56±1,13	5,06±1,19	0,012
Trajanje	31,06±5,36*	34,30±6,32*	41,61±5,57	43,83±5,47	<0,05

Vrednosti izražene kao srednja vrednost ± standardna devijacija

N broj ispitanika, Z zdravi ispitanici, DM dijabetes melitus tip 2 ispitanici, LC lidokain sa klonidinom, LE lidokain sa epinefrinom

*p<0,05 latentni period Z-LC vs. Z-LE (Wilcoxon Sign Rank test); trajanje Z-LC vs. DM-LC, Z-LE vs. DM-LE (Studentov t-test za nezavisne uzorke)

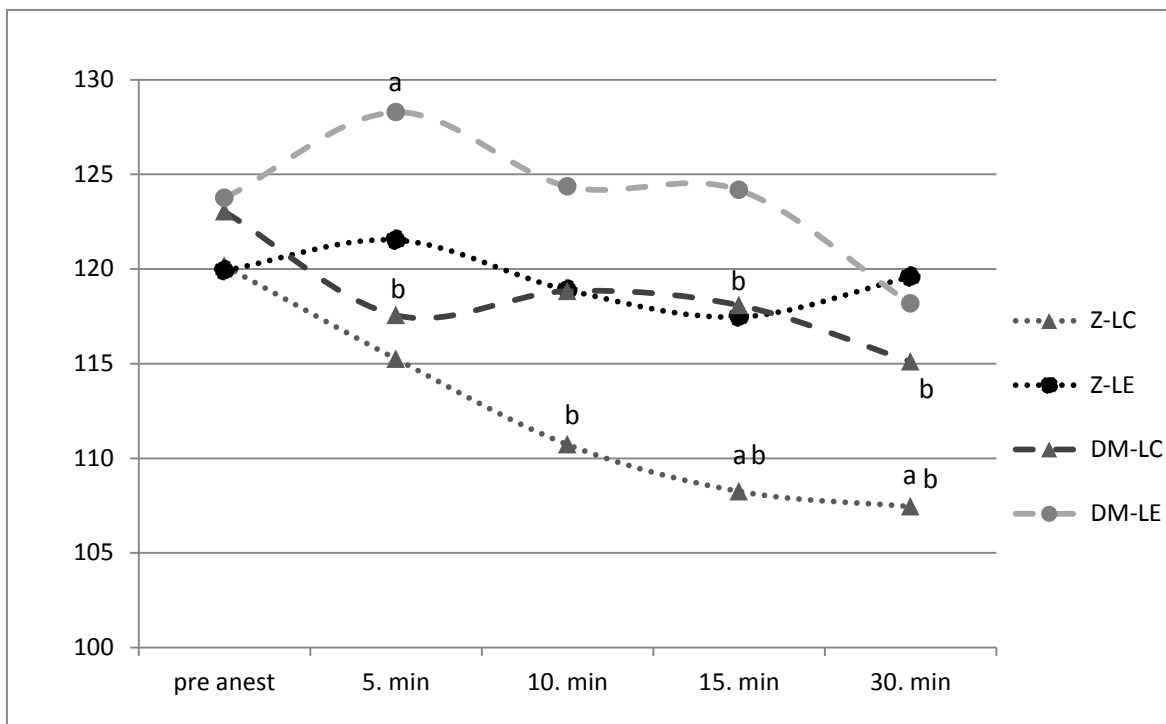
KARDIOVASKULARNI PARAMETRI

Za analizu kardiovaskularnih parametara prvo je urađena dvofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, koja je za sistolni arterijski pritisak, dijastolni arterijski pritisak i srčanu frekvenciju pokazala statistički značajan efekat vremena ($p < 0,001$) i grupe ($p < 0,001$), kao i značajnu interakciju glavnih faktora za sistolni pritisak i srčanu frekvenciju (podaci nisu prikazani) Dalja analiza se odnosila na poređenje parametara kardiovaskularne funkcije unutar, kao i između ispitivanih grupa.

Analiza kardiovaskularnih parametara unutar ispitivanih grupa je pokazala da je posle primene LC, u grupi zdravih ispitanika, sistolni pritisak bio značajno niži posle 10 minuta za 7,86%, posle 15 minuta za 9,91% i posle 30 minuta za 10,59% u odnosu na početnu vrednost. Takođe, sistolni pritisak je bio značajno niži u odnosu na početnu vrednost i u DM-LC grupi za 4,45% u 5. minutu, za 4,02% u 15. minutu, i za 6,43% u 30. minutu (Grafik 2).

Poređenjem ispitivanih anestetičkih rastvora, LE i LC, vrednosti sistolnog pritiska su bile značajno niže u Z-LC grupi u poređenju sa Z-LE od 15. do 30. minuta, dok su značajno više vrednosti sistolnog pritiska zapažene u DM-LE grupi u 5. minutu, u poređenju sa DM-LC grupom (Grafik 2).

Grafik 2. Promene sistolnog krvnog pritiska tokom opservacionog perioda



Z-LC (••▲••), Z-LE (•••••), DM-LC (—▲—), DM-LE (—●—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, LC Lidokain sa klonidinom, LE Lidokain sa epinefrinom

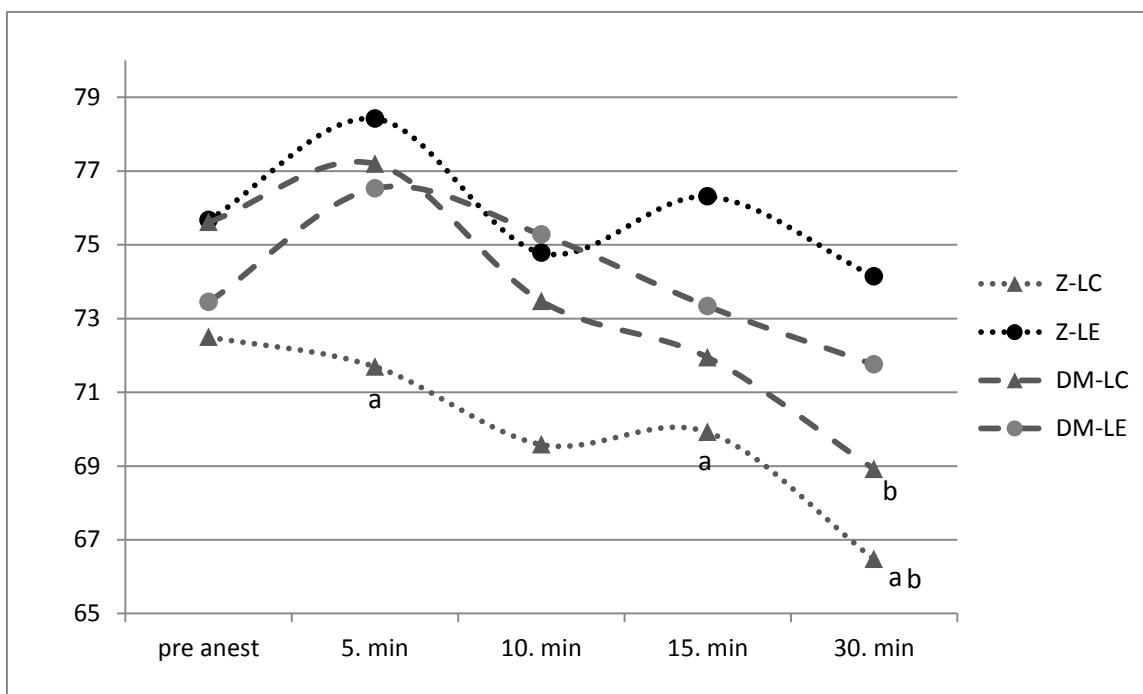
^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (jednofaktorska ANOVA, Tuckey post hoc): 5. min DM-LC vs. DM-LE ($p = 0,014$); 15. min Z-LC vs. Z-LE ($p = 0,001$); 30. min Z-LC vs. Z-LE ($p < 0,001$)

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (jednofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, Bonferroni post hoc): Z-LC 10. min ($p = 0,001$), 15. min ($p < 0,001$), 30. min ($p < 0,001$); DM-LC 5. min ($p = 0,001$), 15. min ($p = 0,002$), 30. min ($p < 0,001$); DM-LE 30. min ($p = 0,039$)

Kada je dijastolni pritisak u pitanju, poređenja unutar ispitivanih grupa su pokazala da je ovaj parametar bio značajno niži u odnosu na početnu vrednost u 30. minutu, za 8,32% u Z-LC grupi, kao i za 8,85% u DM-LC grupi (Grafik 3).

Poređenja između ispitivanih grupa su pokazala da je u Z-LC grupi dijastolni pritisak bio značajno niži u poređenju sa Z-LE grupom 5, 15 i 30 minuta posle primene anestezije (Grafik 3).

Grafik 3. Promene dijastolnog arterijskog pritiska tokom opservacionog perioda



Z-LC (●▲●●), Z-LE (●●●●), DM-LC (-▲-), DM-LE (-●-)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, LC lidokain sa klonidinom, LE lidokain sa epinefrinom

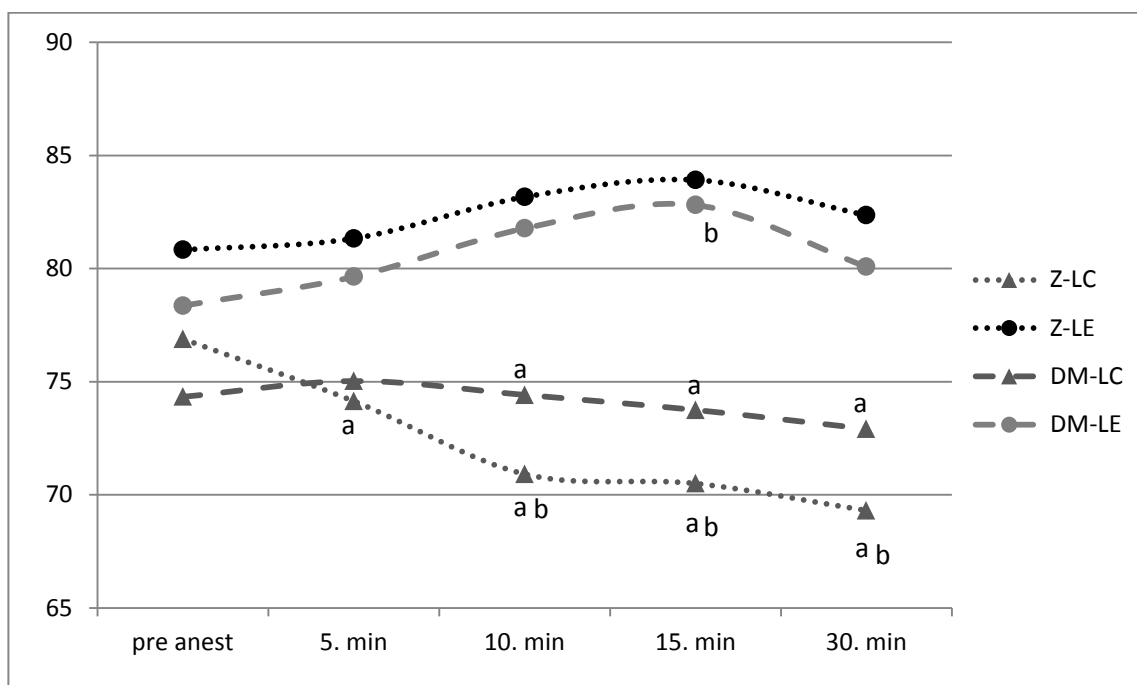
^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (jednofaktorska ANOVA, Tuckey post hoc): 5. min Z-LC vs. Z-LE ($p=0,039$), 15. min Z-LC vs. Z-LE ($p=0,047$), 30. min Z-LC vs. Z-LE ($p=0,003$).

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (jednofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, Bonferroni post hoc): Z-LC 30. min ($p < 0,001$); DM-LC 30. min ($p=0,001$).

Poređenja vrednosti srčane frekvencije unutar grupa u odnosu na početnu vrednost, pokazala su da je u Z-LC grupi srčana frekvencija bila značajno niža u 10. minutu za 7,76%, u 15. minutu za 8,31% , i u 30. minutu za 9,86%. Suprotno tome, u DM-LE grupi srčana frekvencija je bila značajno viša u 15. minutu u odnosu na početnu vrednost, za 5,67% (Grafik 4).

Razlike u srčanoj frekvenciji između grupa su bile značajne od 5. do 30. minuta između Z-LC i Z-LE grupa; kao i između DM-LC i DM-LE grupa od 15. do 30. minuta (Grafik 4).

Grafik 4. Promene u srčanoj frekvenciji u toku opservacionog perioda



Z-LC (●▲●), Z-LE (●●●), DM-LC (-▲-), DM-LE (-●-)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, LC lidokain sa klonidinom, LE lidokain sa epinefrinom

^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (jednofaktorska ANOVA, Tuckey post hoc): 5. min Z-LC vs. Z-LE ($p=0,032$), 10. min Z-LC vs. Z-LE ($p < 0,001$), DM-LC vs. DM-LE ($p=0,038$); 15. min Z-LC vs. Z-LE ($p < 0,001$), DM-LC vs. DM-LE ($p=0,006$); 30. min Z-LC vs. Z-LE ($p < 0,001$), DM-LC vs. DM-LE ($p=0,040$).

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početnoo vs. vreme merenja) (jednofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima, Bonferroni post hoc): Z-LC 10. min ($p < 0,001$), 15. min ($p < 0,001$), 30. min ($p < 0,001$); DM-LE 15. min ($p=0,002$).

KORELACIJE PRISUSTVA INTRAORALNE I SISTEMSKE NEUROPATIJE SA PROTOKOM KRVI KROZ ZUBNU PULPU, PARAMETRIMA ANESTEZIJE ZUBNE PULPE I KARDIOVASKULARNE FUNKCIJE

Značajne korelacije između praćenih parametara kod ispitanika sa DM tip 2 su prikazane u Tabeli 4. Pozitivna korelacija je uočena između prisustva intraoralne i periferne neuropatije. Pored toga, pozitivna korelacija je postojala i između dužine trajanja anestezije zubne pulpe, postignute primenom LE i prisustva kako intraoralne, tako i periferne neuropatije. S druge strane, između PBF i prisustva intraoralne i periferne neuropatije nije ustanovljena značajna korelacija, kao ni između prisustva periferne neuropatije i parametara kardiovaskularne funkcije (rezultati nisu prikazani).

Tabela 4. Statistički značajne vrednosti koeficijenta Pirsonove korelacije intraoralne neuropatije i periferne neuropatije sa dužinom trajanja anestezije zubne pulpe

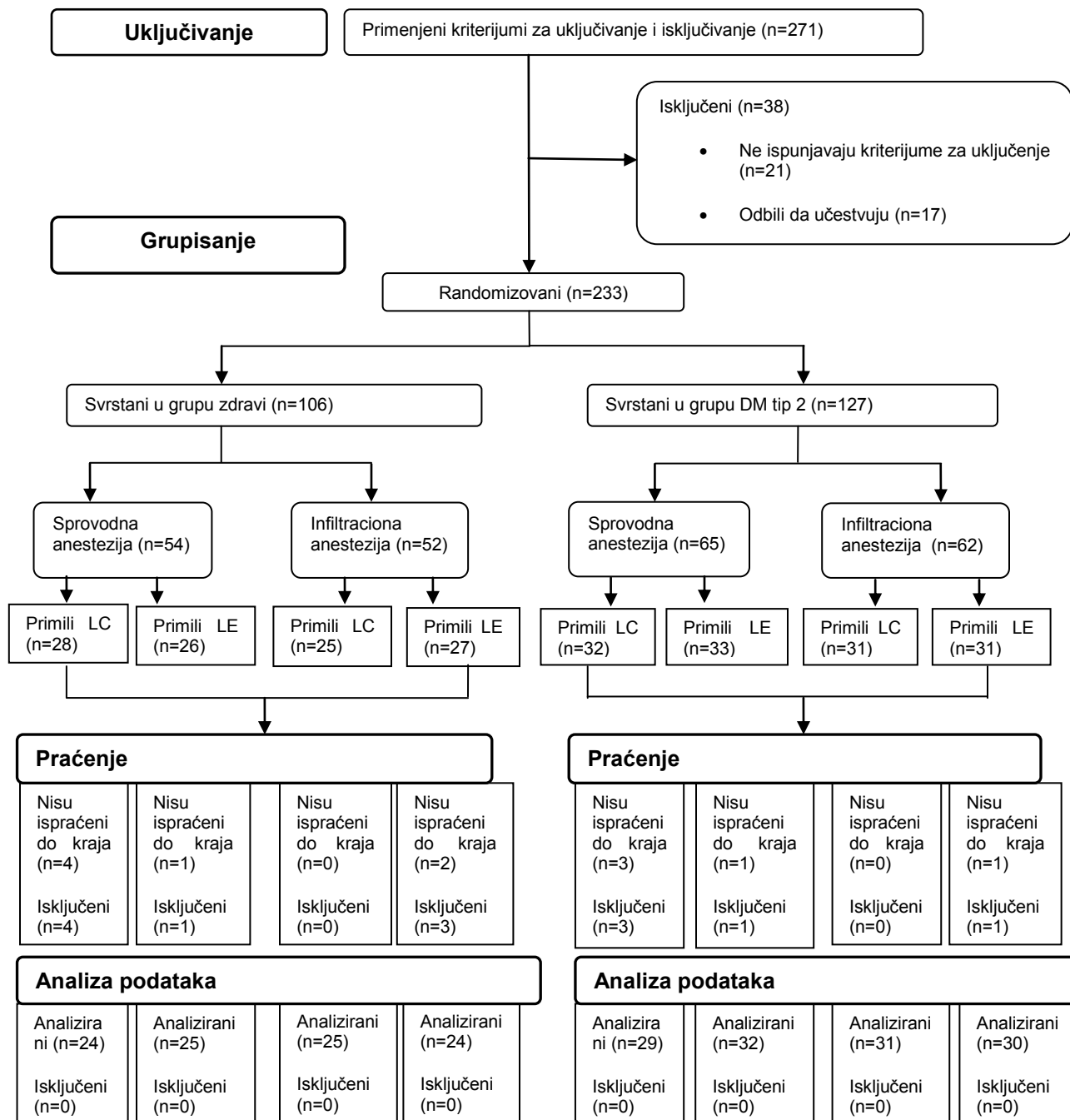
Testirani parametri	vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije	<i>p</i>
Intraoralna neuropatija x periferna neuropatija	,915	0.002
Intraoralna neuropatija x trajanje LE anestezije zubne pulpe	,641	<0.001
Periferna neuropatija x trajanje LE anestezije zubne pulpe	,657	<0.001

LE lidokain sa epinefrinom

**II) PARAMETRI ANESTEZIJE MEKIH TKIVA
I POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE,
LOKALNI NEŽELJENI EFEKTI I
KARDIOVASKULARNI PARAMETRI
POSLE INFILTRACIONE I SPROVODNE
PRIMENE LC I LE ZA EKSTRAKCIJU
JEDNOKORENIH ZUBA KOD ZDRAVIH I
ISPITANIKA SA DM TIP 2**

ISPITANICI: DIJAGRAM TOKA ISTRAŽIVANJA I DEMOGRAFSKI PODACI

Dizajn i način izvođenja kliničkog dela istraživanja koji se odnosio na praćenje parametara anestezije mekih tkiva, kardiovaskularne funkcije, postoperativne analgezije, kao i lokalnih neželjenih efekata posle primene ispitivanih anestetika za infiltracionu i sprovodnu anesteziju pri ekstrakciji zuba kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, prikazani su u dijagramu toka istraživanja (Grafik 5). Kriterijumi za uključivanje i isključivanje su primenjeni na 271 ispitaniku i ukupno 233 ispitanika su grupisana prema zdravstvenom statusu u zdrave ili ispitanike sa DM tip 2. Od ukupno 106 zdravih ispitanika randomizovanih da dobiju LE ili LC, 54 su dobili sprovodnu anesteziju, dok su 52 ispitanika dobila infiltracionu anesteziju. Ispitanika sa DM tip 2 je bilo ukupno 127, od čega su 65 ispitanika dobili sprovodnu, a 62 ispitanika infiltracionu LE ili LC anesteziju. Kod ispitanika sa DM tip 2, zbog nepotpunog pridržavanja uputstava u postoperativnom toku, iz grupe DM-SLC su isključena 3 ispitanika, iz grupe DM-SLE 1 ispitanik i iz grupe DM-ILE 2 ispitanika. Iz istih razloga, kod zdravih ispitanika iz grupe Z-SLC su isključena 4 ispitanika, iz grupe Z-SLE 1 ispitanik i iz grupe Z-ILE 3 ispitanika. Dodatno je iz grupe Z-ILE isključen još 1 ispitanik zbog nepotpunih podataka u istraživačkom kartonu.



Grafik 5. Dijagram toka istraživanja na populaciji zdravih i DM tip 2 ispitanika randomizovanih za primenu LC ili LE za maksilarnu infiltracionu i mandibularnu sprovednu anesteziju (CONSORT Statement 2010 Flow Diagram from Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for parallel group randomized trials. J Pharmacol Pharmacother. doi: 10.4103/0976-500X.72352)

Demografske karakteristike ispitivane populacije prikazane su u Tabeli 5 za infiltracionu anesteziju, i u Tabeli 6 za sprovodnu anesteziju. Značajne razlike između DM tip 2 i zdravih ispitanika koji su dobili infiltracionu anesteziju su primećene u zastupljenosti polova, starosti i telesnoj masi. Unutar grupe DM tip 2 ispitanika, značajno duže trajanje dijabetesa i veće vrednosti glikemije uočene su kod ispitanika randomizovanih za primenu LE u poređenju sa ispitanicima kod kojih je primenjen LC. Od kardiovaskularnih komplikacija DM, uočena je visoka učestalost hipertenzije (57,3% ispitanika) i koronarne arterijske bolesti (42,6% ispitanika). Kod 34,4% ispitanika sa DM tip 2 bila je prisutna periferna neuropatija, dok su znaci intraoralne neuropatije uočeni kod 50,8% ispitanika (Tabela 5).

Tabela 5. Demografske karakteristike zdravih i ispitanika sa DM tip 2, randomizovanih za primenu infiltracione LE ili LC anestezije

Parametri	Grupe			
	Z-ILE (N=25)	Z-ILC (N=24)	DM-ILE (N=32)	DM-ILC (N=29)
Pol (N,muški/ženski) ^a	10/15	15/9	11/21	7/22 [#]
Starost (god) ^b	53,09±14,64	49,23±17,19	66,87±9,66 [#]	63,21±9,46 [#]
Masa (kg) ^b	71,01±12,08	79,50±15,22 [*]	85,84±14,76 [#]	78,72±11,19
Parametri DM ^a	NA	NA		
Trajanje (god)			9,77±7,62	6,83±4,59 [*]
Glikemija (mmol/L)			9,66±4,02	8,12±3,01 [*]
HbA1c (%)			7,63±1,72	7,42±1,25
Terapija (n/N)	NA	NA		
Dijeta			31/32	22/29
OH			30/32	28/29
Insulin			8/32	2/29
Komplikacije (n/N)	NA	NA		
Hipertenzija			19/32	16/29
Koronarna arterijska bolest			14/32	12/29
Neuropatija			12/32	9/29
Intraoralna neuropatija (n/N)	NA	NA	17/32	14/29

n broj dijagnostikovanih ispitanika, *N* ukupan broj ispitanika, *Z* zdravi ispitanici, *DM* DM tip 2 ispitanici, *ILE* infiltraciona anestezija lidokain sa epinefrinom, *ILC* infiltraciona anestezija lidokain sa klonidinom, *HbA1c* glikozilisani hemoglobin, *OH* oralni hipoglikemici

^aHi kvadrat test, ^b Mann Whitney U test (vrednosti prikazane kao srednja vrednost ± standardna devijacija)

[#]p<0,05 Z-ILE vs. DM-ILE, Z-ILC vs. DM-ILC, *p<0,05 Z-ILE vs. Z-ILC, DM-ILE vs. DM-ILC

Analizom demografskih podataka za sprovodne anestezije uočena je značajna razlika u starosti kod DM tip 2 ispitanika randomizovanih za primenu LC u odnosu na zdrave ispitanike. Unutar grupe DM tip 2 ispitanika nije bilo značajne razlike u parametrima specifičnim za DM. Zapažena je visoka učestalost kardiovaskularnih komplikacija DM, pri čemu je hipertenzija bila prisutna kod 70,5%, a koronarna arterijska bolest kod 44,2% ispitanika. Periferna neuropatija je bila dijagnostikovana kod 36,1% ispitanika, dok je 55,7% njih imalo znake intraoralne neuropatije (Tabela 6).

Tabela 6. Demografske karakteristike zdravih i ispitanika sa DM tip 2 randomizovanih za primenu sprovodne LE ili LC anestezije

Parametri	Grupe			
	Z-SLE (N=24)	Z-SLC (N=25)	DM-SLE (N=31)	DM-SLC (N=30)
Pol (N, muški/ženski)	10/14	9/15	17/14	14/16
Starost (god) ^b	53,36±16,29	48,59±13,51	61,87±9,53	62,47±10,05 [#]
Masa (kg)	71,59±7,81	74,59±9,64	79,45±17,34	75,03±11,53
Parametri DM	NA	NA		
Trajanje (god)			9,27±6,09	9,57±5,51
Glikemija (mmol/L)			8,35±2,49	7,55±2,53
HbA1c (%)			7,97±1,50	8,00±1,30
Terapija (n/N)	NA	NA		
Dijeta			30/31	30/30
OH			30/31	29/30
Insulin			4/31	4/30
Komplikacije (n/N)	NA	NA		
Hipertenzija			17/31	26/30
Koronarna arterijska bolest			13/31	14/30
Neuropatija			10/31	12/30
Intraoralna neuropatija (n/N)	NA	NA	18/31	16/30

n broj dijagnostikovanih ispitanika, *N* ukupan broj ispitanika, *Z* zdravi ispitanici, *DM* DM tip 2 ispitanici, *SLE* sprovodna anestezija lidokain sa epinefrinom, *SLC* sprovodna anestezija lidokain sa klonidinom, *HbA1c* glikozilisani hemoglobin, *OH* oralni hipoglikemici

^a Hi kvadrat test, ^b Mann Whitney U test (vrednosti prikazane kao srednja vrednost ±standardna devijacija)

[#]p<0,05 Z-SLE vs. DM-SLE, Z-SLC vs. DM-SLC, *p<0,05 Z-SLE vs. Z-SLC, DM-SLE vs. DM-SLC

Ispitanici sa DM tip 2 su, zbog prisustva kardiovaskularnih komplikacija, pored redovne terapije za DM bili i na terapiji antihipertenzivima (ACE inhibitori) i antiaritmici (beta blokatori) (podaci nisu prikazani).

PARAMETRI ANESTEZIJE MEKIH TKIVA

Infiltraciona anestezija

Parametri infiltracione anestezije mekih tkiva kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 prikazani su u Tabeli 7. Uspešnost infiltracione anestezije kod svih analiziranih ispitanika je bila potpuna, pošto je kod svih analiziranih ispitanika postignut latentni period i nije bilo potrebe za dodatnim količinama anestetika u toku ekstrakcije zuba. Kod ispitanika sa DM tip 2 uočen je značajno kraći latentni period određen *pinprick* testom u odnosu na zdrave ispitanike, bez obzira na primenjeni anestetički rastvor. Na osnovu subjektivnog iskaza pacijenta, latentni period je bio značajno kraći kod ispitanika sa DM tip 2 posle LC u poređenju sa LE. Trajanje infiltracione anestezije određeno *pinprick* testom, kao i na osnovu subjektivnog iskaza, nije se značajno razlikovalo između zdravih ispitanika poređenjem LE i LC (Tabela 7).

Unutar grupe ispitanika sa DM tip 2, infiltraciona anestezija merena *pinprick* testom je značajno duže trajala (za 37,9%) posle primene LE u odnosu na LC. Značajno duže trajanje infiltracione anestezije kod ovih ispitanika (za 55,8%) zabeleženo je i subjektivnim iskazom ispitanika. Nadalje, kod ispitanika sa DM tip 2 uočeno je značajno duže trajanje anestezije u odnosu na zdrave posle LE i to za 59% mereno *pinprickom*, kao i za 66,3% na osnovu subjektivnog iskaza ispitanika.

Širina anestetičkog polja je bila značajno veća kod ispitanika sa DM tip 2 u poređenju sa zdravima, bez obzira na primenjeni anestetički rastvor. Unutar grupe ispitanika sa DM tip 2, širina anestetičkog polja je bila značajno veća posle LE anestezije u poređenju sa LC.

Analiza intenziteta postignute anestezije unutar grupe zdravih ispitanika je pokazala da je bol u toku ekstrakcije zuba bio prisutan kod 8,4% ispitanika posle primene LC, kao i kod 16% ispitanika posle primene LE, bez statistički značajne razlike. Unutar grupe DM tip 2 ispitanika, bol u toku ekstrakcije zuba je bio prisutan kod 6,9% ispitanika posle primene LC i kod 3,2% ispitanika posle primene LE, pri čemu ova razlika nije bila statistički značajna. Značajna razlika u odnosu na ovaj parametar nije uočena ni poređenjem zdravih i DM tip 2 ispitanika, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Intenzitet bola meren

VAS i NRS skalom je bio značajno veći unutar grupe zdravih ispitanika posle primene LE u odnosu na LC (Tabela 7).

Tabela 7. Parametri anestezije mekih tkiva kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle primene LE i LC za infiltracionu anesteziju

Parametri anestezije	Grupe			
	Z-ILE (N=25)	Z-ILC (N=24)	DM-ILE (N=32)	DM-ILC (N=29)
Latentni period (<i>pinprick</i> , min)	2,83±0,83	2,77±1,11	2,16±1,08 [#]	1,76±0,87 [#]
Latentni period (subjektivno, min)	1,91±0,83	1,91±1,10	2,11±0,97	1,52±0,74 [*]
Trajanje (<i>pinprick</i> , min)	114,74±39,72	108,82±27,76	182,09±57,86 [#]	132,48±91,86 [*]
Trajanje (subjektivno, min)	89,57±36,37	86,82±22,89	148,25±110,42 [#]	95,83±70,60 [*]
Širina anestetičkog polja (mm)	24,52±0,95	23,81±1,07	35,19±1,67 ^{#*}	27,07±1,06 [#]
VAS (min-max, mm)	0-26 [*]	0-4	0-9	0-12
NRS (min-max)	0-3 [*]	0-1	0-1	0-1
n	4	2	1	2

Vrednosti latentnog perioda, trajanja anestezije, širine anestetičkog polja prikazane kao srednja vrednost±standardna devijacija

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, ILE infiltraciona anestezija lidokain sa epinefrinom, ILC infiltraciona anestezija lidokain sa klonidinom, N ukupan broj ispitanika u grupi, VAS vizuelno analogna skala, NRS numerička skala, n broj ispitanika koji su osetili bol u toku ekstrakcije zuba

[#]p<0,05 Z-ILE vs. DM-ILE, Z-ILC vs. DM-ILC (Mann Whitney U test), ^{*}p<0,05 Z-ILE vs. Z-ILC, DM-ILE vs. DM-ILC (Mann Whitney U test)

Sprovodna anestezija

Uspešnost sprovodne anestezije kod svih analiziranih ispitanika je bila potpuna, pošto je kod svih analiziranih ispitanika postignut latentni period anestezije, i nije bilo potrebe za dodatnim količinama lokalnog anestetika u toku ekstrakcije zuba. Značajno duži latentni period sprovodne anestezije je uočen posle primene LE u odnosu na LC kod zdravih ispitanika, kako na osnovu *pinprick* testa, tako i na osnovu subjektivnog iskaza ispitanika. Značajne razlike u dužini trajanja anestezije nisu uočene poređenjem zdravih i ispitanika sa

DM tip 2, kao ni poređenjem primenjenih anestetičkih rastvora unutar grupe zdravih, kao i unutar grupe DM tip 2 ispitanika.

Analiza intenziteta postignute anestezije unutar grupe zdravih ispitanika je pokazala da je bol u toku ekstrakcije zuba bio prisutan kod 4% ispitanika posle primene LC, kao i kod 25% ispitanika posle primene LE, pri čemu ova razlika nije bila statistički značajna. Značajna razlika u odnosu na ovaj parametar nije uočena ni unutar grupe DM tip 2 ispitanika, gde je bol u toku ekstrakcije zuba bio prisutan kod 6,6% ispitanika posle primene LC i kod 25,8% ispitanika posle primene LE. Poređenjem zdravih i DM tip 2 ispitanika nije uočena značajna razlika intenzitetu postignute anestezije, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Intenzitet bola meren primenom VAS i NRS je bio značajno veći kod DM tip 2 ispitanika posle primene LE u odnosu na LC (Tabela 8).

Tabela 8. Parametri anestezije mekih tkiva kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle primene LE i LC za sprovodnu anesteziju

Parametri anestezije	Grupe			
	Z-SLE (N=24)	Z-SLC (N=25)	DM-SLE (N=31)	DM-SLC (N=30)
Latentni period (<i>pinprick</i> , min)	6,36±2,13*	4,59±2,58	5,45±2,64	5,27±2,12
Latentni period (subjektivno, min)	4,64±1,89*	2,77±1,60	3,58±2,69	3,77±1,71
Trajanje (<i>pinprick</i> , min)	172,91±68,93	155,59±60,75	195,35±68,99	173,27±70,44
Trajanje (subjektivno, min)	140,64±59,08	125,50±60,21	146,97±59,83	148,37±67,55
VAS (min-max, mm)	0-23	0-9	0-19*	0-1
NRS (min-max)	0-2	0-1	0-4*	0-2
N	6	1	8	2

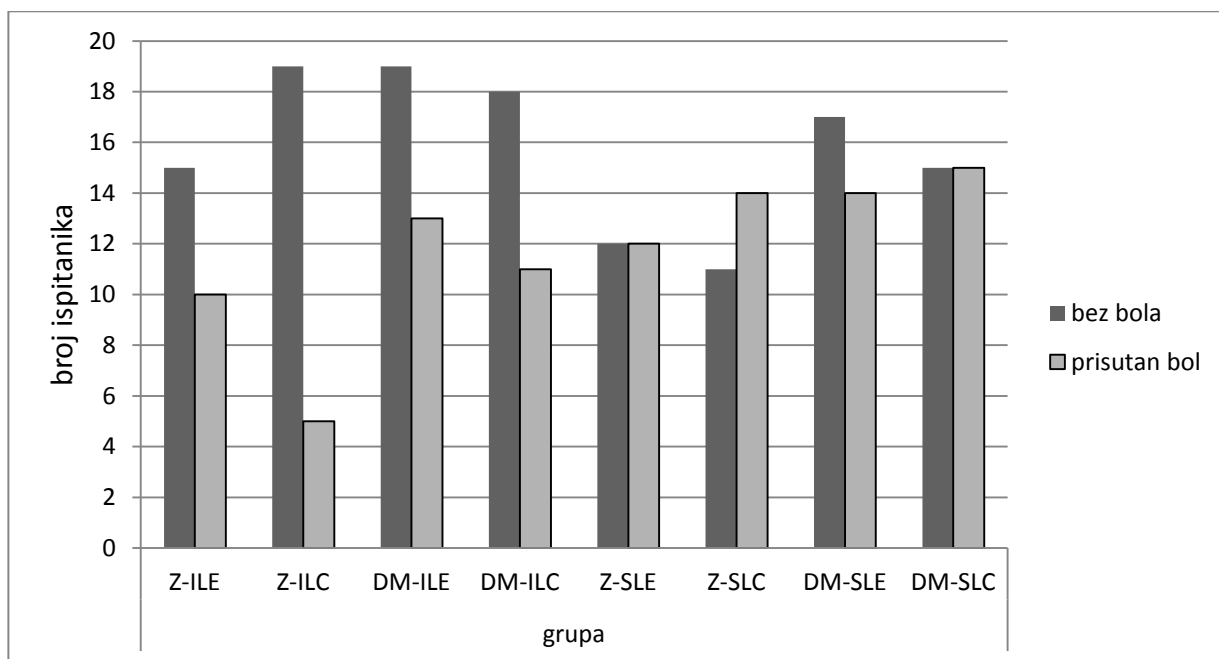
Vrednosti latentnog perioda i trajanja anestezije prikazane kao srednja vrednost±standardna devijacija Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, SE sprovodna anestezija lidokain sa epinefrinom, SC sprovodna anestezija lidokain sa klonidinom, N ukupan broj ispitanika u grupi, VAS vizuelno analogna skala, NRS numerička skala, n broj ispitanika koji su osetili bol u toku ekstrakcije zuba

#p<0,05 Z-SLE vs. DM-SLE, Z-SLC vs. DM-SLC (Mann Whitney U test), *p<0,05 Z-SLE vs. Z-SLC, DM-SLE vs. DM-SLC (Mann Whitney U test)

PARAMETRI POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE

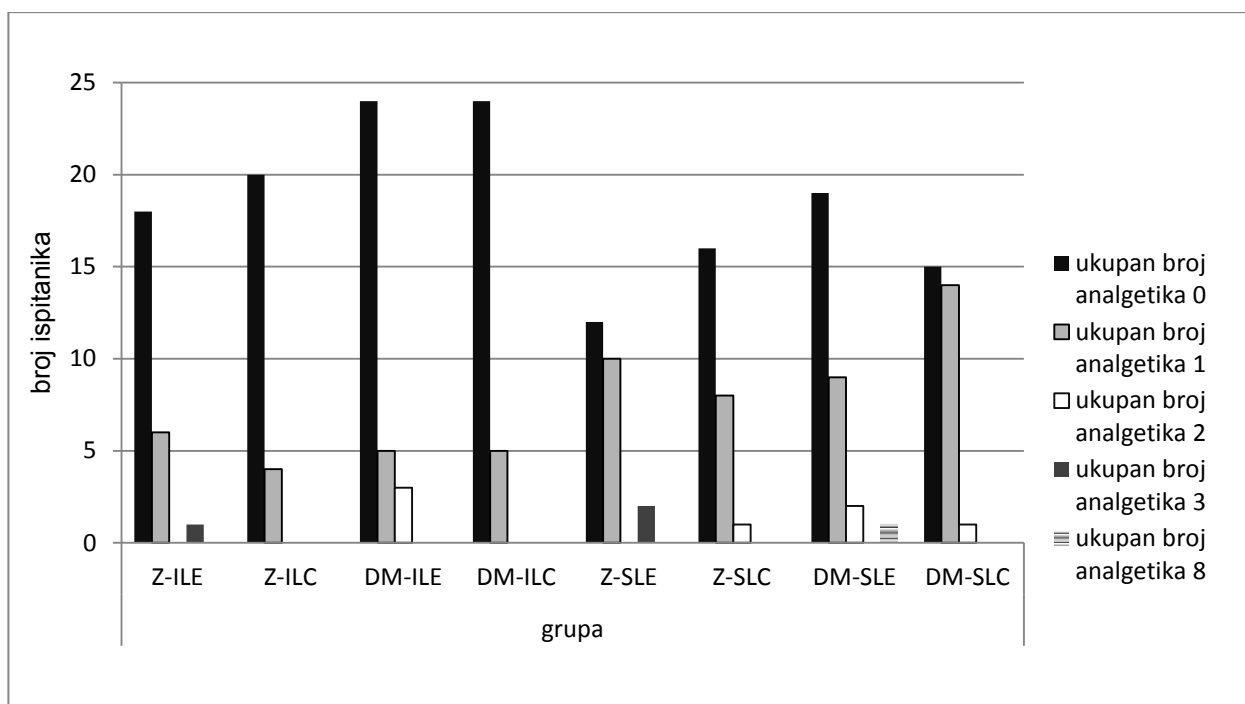
Statistička analiza parametara postoperativne analgezije poređenjem broja ispitanika kod kojih se pojavio bol posle vađenja zuba, pokazuje da nema značajne razlike između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, kao ni između ispitivanih anestetičkih rastvora primenjenih kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu lokalnu anesteziju (Grafik 6).

Grafik 6. Pojava bola posle ekstrakcije zuba kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle primene LE i LC za infiltracionu i sprovodnu anesteziju



Ukupan broj uzetih analgetika u periodu od 24 časa postoperativno prikazan je na Grafiku 7. Nema statistički značajne razlike između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, kao ni između ispitivanih anestetičkih rastvora primenjenih kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju u odnosu na ovaj parametar (Grafik 7).

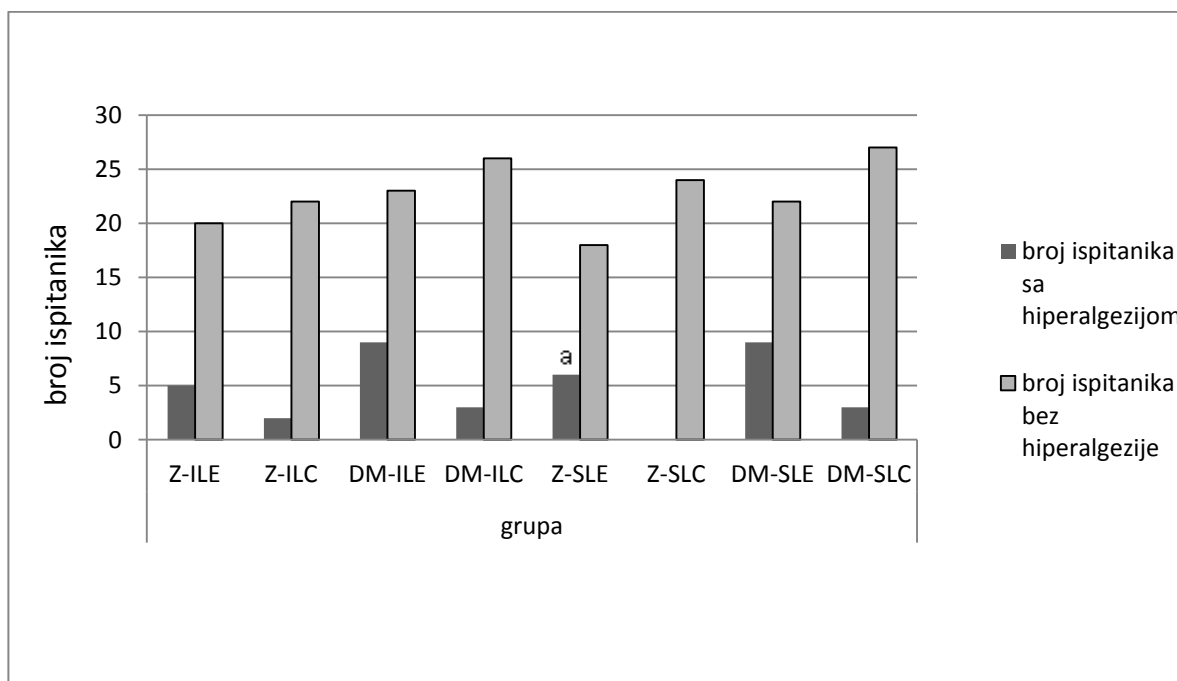
Grafik 7. Ukupan broj uzetih analgetika u postoperativnom periodu



LOKALNI NEŽELJENI EFEKTI

Prisustvo hiperalgezije u opservacionom periodu od 7 dana kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle ekstrakcije zuba u infiltracionoj i sprovodnoj anesteziji postignutoj primenom LE i LC prikazano je na Grafiku 8. Postoperativna hiperalgezija je bila značajno više prisutna kod zdravih ispitanika koji su dobili LE za sprovodnu anesteziju (25,0% ispitanika) u poređenju sa zdravim ispitanicima koji su dobili LC za sprovodnu anesteziju (0,0% ispitanika).

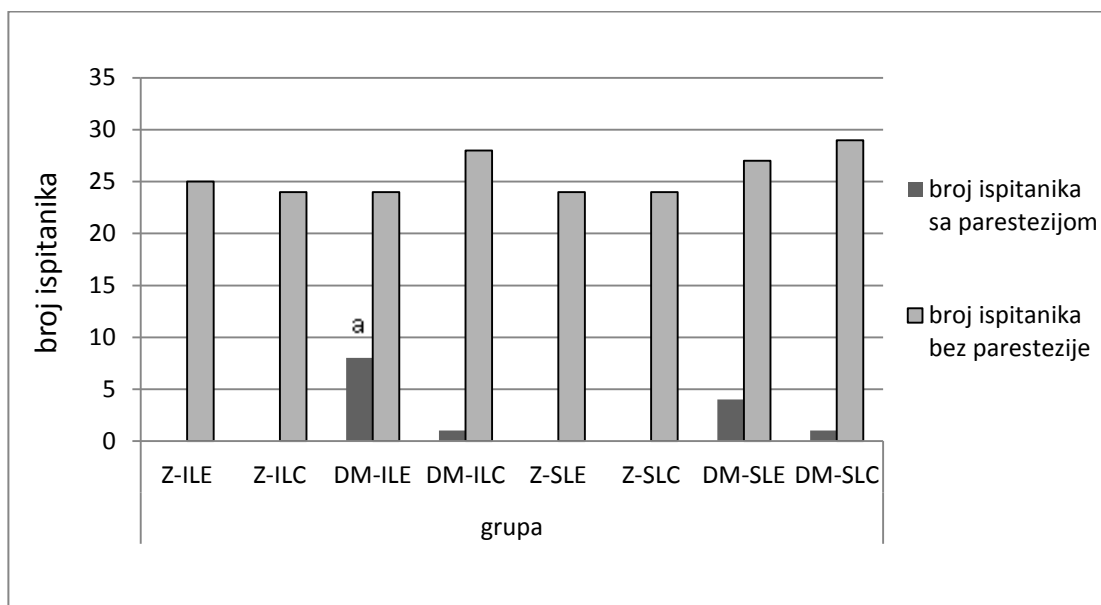
Grafik 8. Prisustvo hiperalgezije u postoperativnom periodu kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle infiltracione i sprovodne anestezije postignute primenom LE i LC



^ap<0,05 (Hi- kvadrat test), Z-SLE vs. Z-SLC

Postoperativna parestezija je bila značajno više zastupljena posle infiltracione anestezije postignute primenom LE kod ispitanika sa DM tip 2 (25,0%) u odnosu na zdrave ispitanike (0,0%), kao i u odnosu na DM tip 2 ispitanike posle primene LC za infiltracionu anesteziju (3,4%) (Grafik 9).

Grafik 9. Prisustvo parestezije u postoperativnom periodu kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle infiltracione i sporovodne anestezije postignute primenom LE i LC



^ap<0,05 (Hi- kvadrat test); DM-ILE vs. DM-ILC, DM-ILE vs. Z-ILE

KARDIOVASKULARNI PARAMETRI

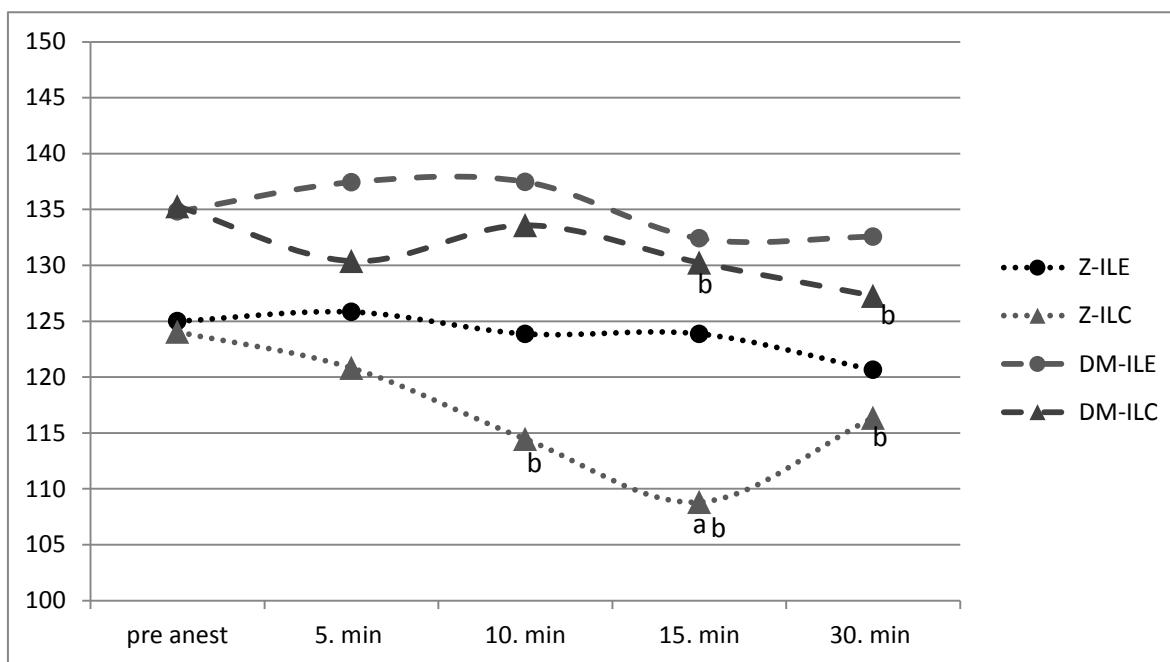
Infiltraciona anestezija

Sistolni pritisak

Poređenja unutar ispitivanih grupa su pokazala da su vrednosti sistolnog pritiska bile značajno niže u odnosu na početnu vrednost posle primene LC za infiltracionu anesteziju, i to kod zdravih ispitanika za 7,30% posle 10 minuta, za 12,19% posle 15 minuta i za 5,69% posle 30 minuta; kao i kod ispitanika sa DM tip 2 posle 15 minuta za 4,41% i posle 30 minuta za 6,62%. Posle primene LE nisu uočene značajne promene u vrednostima sistolnog krvnog pritiska u odnosu na početnu vrednost unutar grupa kako kod zdravih, tako i kod ispitanika sa DM tip 2 (Grafik 10).

Poređenjem vrednosti sistolnog pritiska posle primene LC i LE za infiltracionu anesteziju, uočeno je da je kod zdravih ispitanika sistolni pritisak bio značajno niži u 15. minutu posle primene LC u odnosu na LE, dok kod ispitanika sa DM tip 2 nisu uočene značajne razlike u sistolnom pritisku posle primene ispitivanih lokalnih anestetika. (Grafik 10).

Grafik 10. Promene sistolnog krvnog pritiska posle primene LE i LC za infiltracionu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2



Z-ILC (●▲●), Z-ILE (●●●), DM-ILC (—▲—), DM-ILE (—●—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, ILC infiltraciona anestezija lidokain sa klonidinom, ILE infiltraciona anestezija lidokain sa epinefrinom

^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (Kruskal Wallis test, Man Whitney U post hoc): 15. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p = 0,007$).

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (Friedman test, Wilcoxon Sign Rank post hoc sa Bonferroni-Holm korekcijom): Z-ILC 10. min ($p = 0,005$), 15. min ($p < 0,001$), 30. min ($p = 0,005$); DM-ILC 15. min ($p = 0,015$), 30. min ($p < 0,001$).

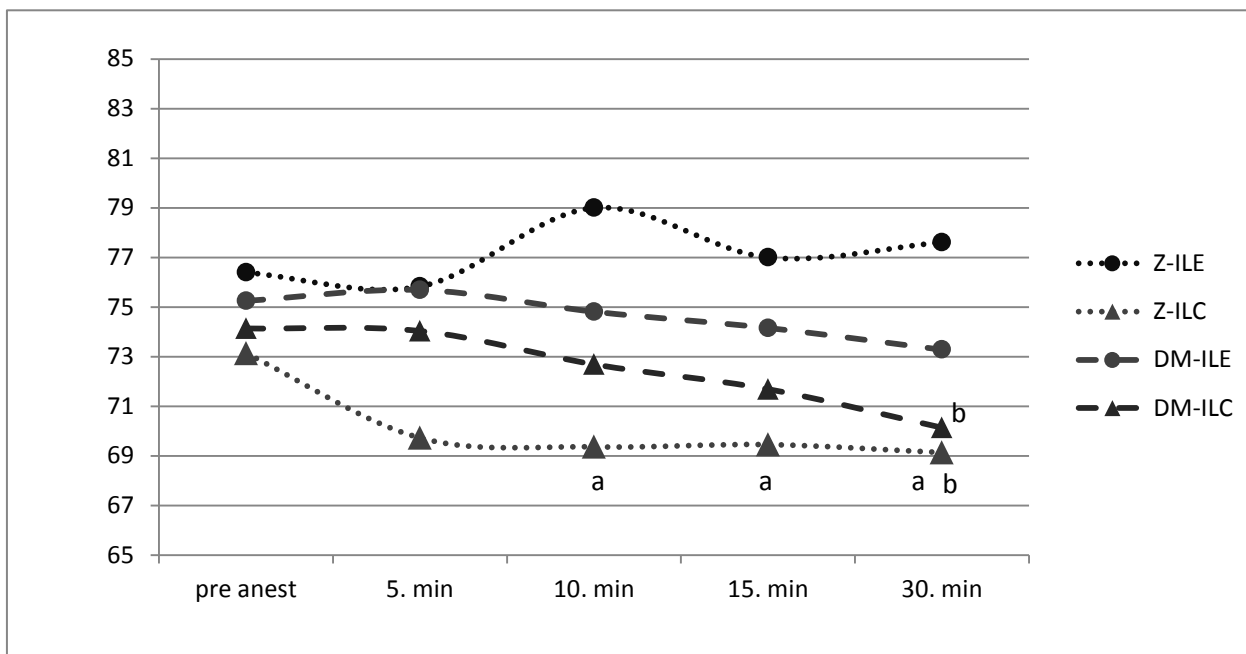
Dijastolni pritisak

Posle infiltracione anestezije, unutar ispitivanih grupa vrednosti dijastolnog pritiska su bile značajno smanjene u odnosu na bazalnu vrednost u 30. minutu posle primene LC, kod zdravih za 5,48% i kod ispitanika sa DM tip 2 za 5,41% (Grafik 11).

Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su bile značajno niže kod zdravih ispitanika 10., 15. i 30. minuta posle primene LC u poređenju sa LE, dok kod ispitanika sa DM tip 2 nisu

uočene značajne razlike u dijastolnom pritisku posle primene ispitivanih anestetičkih rastvora (Grafik 11).

Grafik 11. Promene dijastolnog krvnog pritiska posle primene LE i LC za infiltracionu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2



Z-ILC (••▲••), Z-ILE (•••••), DM-ILC (—▲—), DM-ILE (—•—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, ILC infiltraciona anestezija lidokain sa klonidinom, ILE infiltraciona anestezija lidokain sa epinefrinom

^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (Kruskal Wallis test, Man Whitney U post hoc): 10. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p = 0,013$), 15. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p = 0,039$), 30. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p = 0,010$).

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početnoo vs. vreme merenja) (Friedman test, Wilcoxon Sign Rank post hoc sa Bonferroni-Holm korekcijom): Z-ILC 30. min ($p = 0,009$); DM-ILC 30. min ($p = 0,007$)

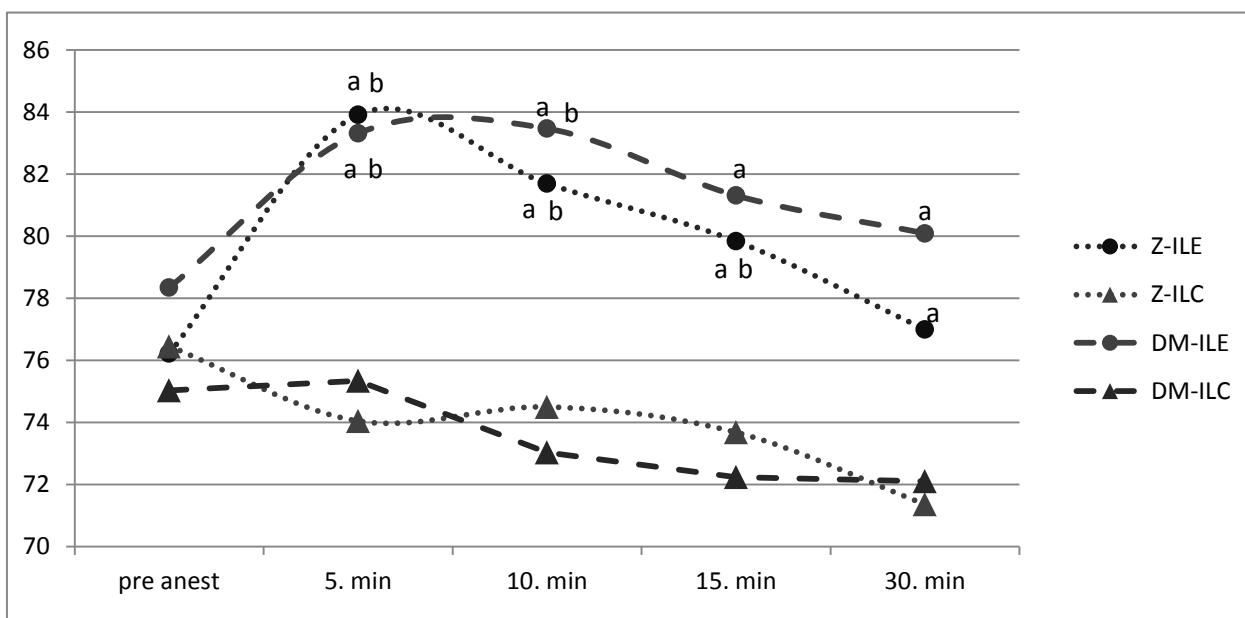
Srčana frekvencija

Analiza promena srčane frekvencije u odnosu na početnu vrednost je pokazala značajan porast ovog parametra posle primene LE kod zdravih ispitanika, i to u 5. minutu za 9,21% , u 10. minutu za 6,58% i u 15. minutu za 4,05%; kao i posle primene LE kod ispitanika sa

DM tip 2 u 5. minutu za 5,06% i 10. minutu za 6,33% u odnosu na bazalnu vrednost (Grafik 12).

Vrednosti srčane frekvencije su bile značajno više posle infiltracione anestezije postignute primenom LE u odnosu na LC, od 5. do 30. minuta i kod zdravih i kod ispitanika sa DM tip 2 (Grafik 12).

Grafik 12. Promene srčane frekvencije posle primene LE i LC za infiltracionu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2



Z-ILC (●▲●), Z-ILE (●●●), DM-ILC (—▲—), DM-ILE (—●—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, ILC infiltraciona anestezija lidokain sa klonidinom, ILE infiltraciona anestezija lidokain sa epinefrinom

^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (Kruskal Wallis test, Man Whitney U post hoc): 5. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p=0,002$), DM-ILC vs. DM-ILE ($p=0,005$); 10. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p=0,015$), DM-ILC vs. DM-ILE ($p < 0,001$); 15. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p=0,030$), DM-ILC vs. DM-ILE ($p=0,010$); 30. min Z-ILC vs. Z-ILE ($p=0,025$), DM-ILC vs. DM-ILE ($p=0,005$)

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (Friedman test, Wilcoxon Sign Rank post hoc sa Bonferroni-Holm korekcijom): Z-ILE 5. min ($p=0,010$), 10. min ($p=0,015$), 15. min ($p=0,035$), 30. min ($p=0,025$); DM-ILE 5. min ($p=0,005$), 10. min ($p=0,005$)

Elektrokardiogram

Analizom elektrokardiograma dobijenog u toku opservacionog perioda od 30 minuta, kod zdravih i DM tip 2 ispitanika nisu uočene značajne promene u odnosu na početni zapis pre davanja infiltracione anestezije, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora.

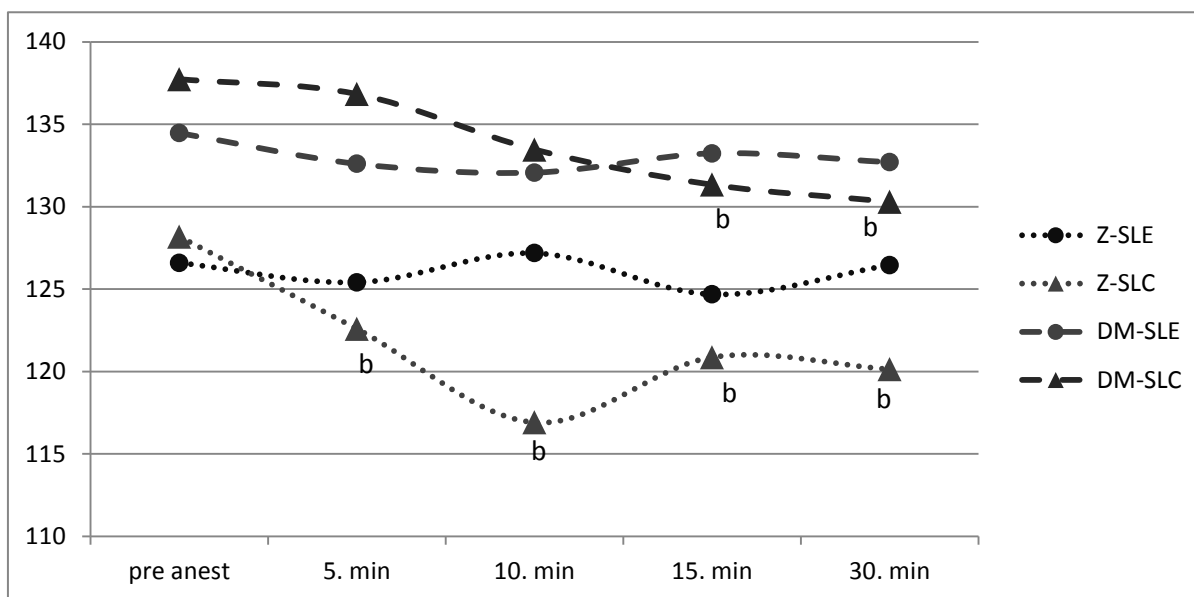
Sprovodna anestezija

Sistolni pritisak

Značajne promene sistolnog pritiska unutar grupa su uočene posle primene LC, sa značajno nižim vrednostima u Z-SLC grupi i to: za 4,69% posle 5 minuta, za 9,38% posle 10 minuta, i za 6,25% u 15. minutu i 30. minutu, u odnosu na početnu vrednost. Značajno sniženje sistolnog pritiska uočeno je i kod DM tip 2 ispitanika za isti anestetik, LC, i to za 3,50% u 15. minutu i za 5,59% u 30. minutu u odnosu na početnu vrednost. Posle primene LE nisu uočene značajne promene u vrednostima sistolnog krvnog pritiska unutar grupa kod zdravih i kod ispitanika sa DM tip 2, u odnosu na početnu vrednost (Grafik 13).

Komparativna analiza sistolnog pritiska posle primene za sprovodnu anesteziju nije pokazala značajne razlike između primenjenih anestetičkih rastvora unutar grupe zdravih, kao ni unutar grupe ispitanika sa DM tip 2 (Grafik 13).

Grafik 13. Promene sistolnog krvnog pritiska posle primene LE i LC za sprovodnu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2



Z-SLC (●▲●●), Z-SLE (●●●●), DM-SLC (—▲—), DM-SLE (—●—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, SLC sprovodna anestezija lidokain sa klonidinom, SLE sprovodna anestezija lidokain sa epinefrinom

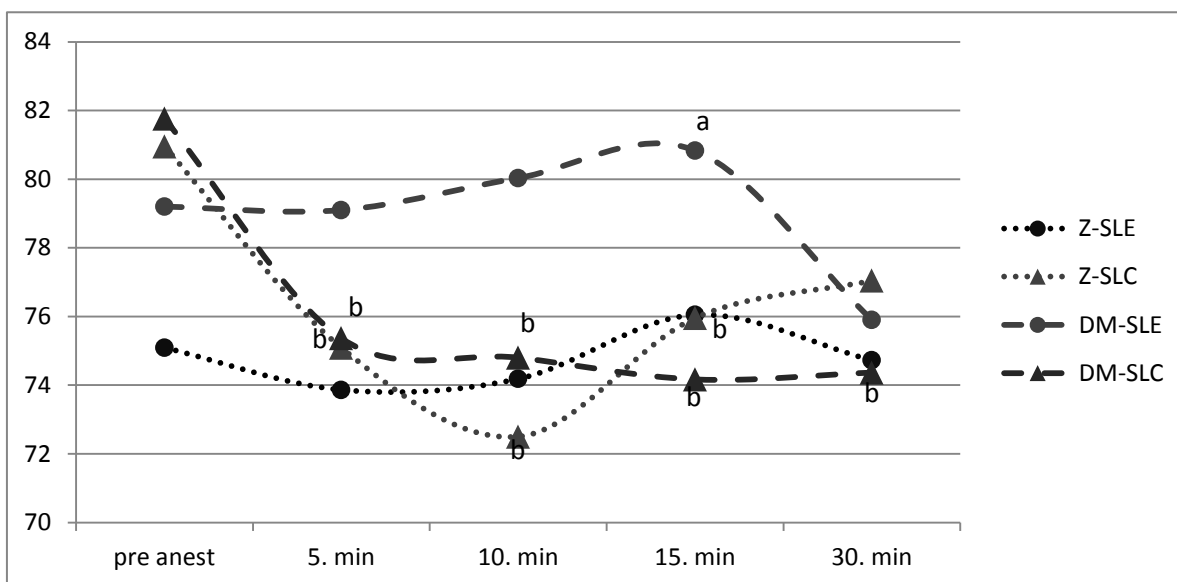
^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (Friedman test, Wilcoxon Sign Rank post hoc sa Bonferroni-Holm korekcijom): Z-SLC 5. min ($p=0,005$), 10. min ($p=0,005$), 15. min ($p < 0,001$), 30. min ($p < 0,001$); DM-SLC 15. min ($p=0,005$), 30. min ($p < 0,001$)

Dijastolni pritisak

Analiza unutar ispitivanih grupa je pokazala značajno niži dijastolni krvni pritisak kod zdravih ispitanika posle primene LC i to u 5. minutu za 8,54%, u 10. minutu za 11,58% i u 15. minutu za 7,32% u odnosu na početnu vrednost. Takođe, dijastolni pritisak je bio značajno snižen posle primene LC kod DM tip 2 ispitanika, za 9,6% u 5. i 10. minutu i za 10,8% u 15. i 30. minutu u odnosu na početnu vrednost (Grafik 14).

Pad dijastolnog krvnog pritiska je bio značajno više izražen 15 minuta posle primene LC u odnosu na LE kod ispitanika sa DM tip 2 (Grafik 14).

Grafik 14. Promene dijastolnog krvnog pritiska posle primene LE i LC za sprovodnu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2



Z-SLC (●▲●), Z-SLE (●●●), DM-SLC (—▲—), DM-SLE (—●—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, SLC sprovodna anestezija lidokain sa klonidinom, SLE sprovodna anestezija lidokain sa epinefrinom

^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (Kruskal Wallis test, Man Whitney U post hoc): 10. min DM-SLE vs. Z-SLE ($p=0,003$); 15. min DM-SLC vs. DM-SLE ($p=0,014$), DM-SLE vs. Z-SLE ($p=0,006$)

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (Friedman test, Wilcoxon Sign Rank post hoc sa Bonferroni-Holm korekcijom): Z-SLC 5. min ($p=0,005$), 10. min ($p=0,015$), 15. min ($p=0,040$); DM-SLC 5. min ($p=0,025$), 10. min ($p=0,010$), 15. min ($p=0,015$), 30. min ($p=0,015$)

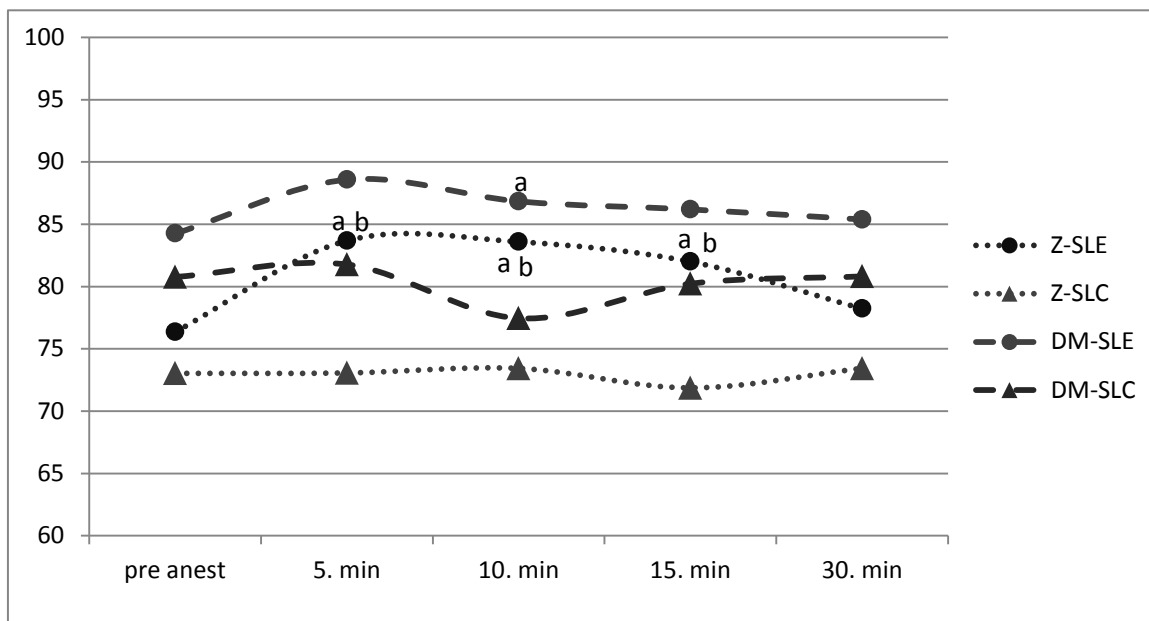
Srčana frekvencija

Posle sprovodne anestezije, značajno povećanje srčane frekvencije, za 11,3% u odnosu na početne vrednosti je uočeno kod zdravih ispitanika posle primene LE, od 5. do 15. minuta posle primene.

Značajno veće vrednosti srčane frekvencije su uočene kod zdravih ispitanika koji su primili LE u poređenju sa LC i to 5, 10 i 15 minuta posle primene anestezije, dok su kod ispitanika

sa DM tip 2 vrednosti srčane frekvencije su bile značajno niže 10 minuta posle primene LC anestezijske, u odnosu na LE (Grafik 15).

Grafik 15. Promene srčane frekvencije posle primene LE i LC za sprovodnu lokalnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2



Z-SLC (●▲●), Z-SLE (●●●), DM-SLC (—▲—), DM-SLE (—●—)

Z zdravi ispitanici, DM DM tip 2 ispitanici, SLC sprovodna anestezija lidokain sa klonidinom, SLE sprovodna anestezija lidokain sa epinefrinom

^a $p < 0,05$ poređenja između grupa (Kruskal Wallis test, Man Whitney U post hoc): 5. min Z-SLE vs. Z-SLC ($p < 0,001$), DM-SLE vs. Z-SLE ($p = 0,004$); 10. min Z-SLE vs. Z-SLC ($p < 0,001$), DM-SLE vs. Z-SLE ($p < 0,001$), DM-SLE vs. DM-SLC ($p = 0,011$); 15. min Z-SLE vs. Z-SLC ($p < 0,001$), DM-SLE vs. Z-SLE ($p = 0,001$); 30. min DM-SLE vs. Z-SLE ($p = 0,046$)

^b $p < 0,05$ poređenja unutar grupa (početno vs. vreme merenja) (Friedman test, Wilcoxon Sign Rank post hoc sa Bonferroni-Holm korekcijom): Z-SLE 5. min ($p < 0,001$), 10. min ($p < 0,001$), 15. min ($p < 0,001$)

Elektrokardiogram

Analizom elektrokardiograma dobijenog u toku opservacionog perioda od 30 minuta, kod zdravih i DM tip 2 ispitanika nisu uočene značajne promene u odnosu na početni zapis pre primene sprovodne anestezije, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora.

KORELACIJE:

A. DEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA SA PARAMETRIMA ANESTEZIJE MEKIH TKIVA I LOKALNIM NEŽELJENIM EFEKTIMA

B. IZMEĐU LOKALNIH NEŽELJENIH EFEKATA I PARAMETARA ANESTEZIJE MEKIH TKIVA

Značajne korelacije između demografskih parametara, parametara lokalne anestezije mekih tkiva i postoperativnih neželjenih efekata prikazane su u Tabeli 9.

Tabela 9. Statistički značajne vrednosti Pirsonovog koeficijenta korelacije između demografskih karakteristika, parametara anestezije mekih tkiva i postoperativnih lokalnih neželjenih efekata

Testirani parametri		Pirsonov koeficijent korelacije	p
Prisustvo DM	trajanje infiltracione anestezije (<i>pinprick</i>)	0,237	0,001
	trajanje infiltracione anestezije (subjektivno)	0,173	0,012
	širina anestetičkog polja	0,439	<0,001
	parestezija	0,228	<0,001
Trajanje DM	hiperalgezija	0,306	<0,001
	parestezija	0,290	0,001
Glikemija	hiperalgezija	0,338	<0,001
	parestezija	0,261	0,004
Periferna neuropatija	hiperalgezija	0,675	<0,001
	parestezija	0,631	<0,001
Hiperalgezija	ILE	0,231	0,010
	Parestezija	0,478	<0,001
Parestezija	Širina anestetičkog polja	0,332	<0,001
	ILE	0,245	0,006

DM dijabetes melitus tip 2, *ILE* infiltraciona anestezija lidokain sa epinefrinom

DISKUSIJA

Rezultati ove prospektivne, kontrolisane, dvostruko slepe randomizovane kliničke studije se odnose na efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije postignute primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) i 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2. U studiji su efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije postignute pomenutim anestetičkim rastvorima praćene u uslovima bez i sa oralnohirurškom intervencijom. Ovo je omogućilo, s jedne strane, da se kvalitet anestezije podrobno ispita analizom anestezije zubne pulpe, za čije je postizanje potreban najveći intenzitet anestezije, i sa druge strane, da se ispita uticaj različitih vrsta stresa, posebno oralnohirurškog, na kardiovaskularne parametre u toku anestezije.

U delu istraživanja koji je izveden u uslovima bez oralnohirurške intervencije praćeni su parametri anestezije zubne pulpe, vazoaktivni efekat primenjenih vazokonstriktora na krvnim sudovima zubne pulpe i kardiovaskularne funkcije. Rezultati prikazani u dijagramu toka istraživanja pokazuju da je procesom randomizacije prema zdravstvenom statusu ovaj deo ispitivane populacije podeljen u dve grupe (zdravi i DM tip 2 ispitanici), koje su za konačnu analizu podataka imale isti broj ispitanika. Sa takvim uzorkom i ukrštenim dizajnom studije, na osnovu trajanja pulpne anestezije kao parametra, potvrđena je statistički snaga studije od 100%, što našim rezultatima daje visoko značajnu pouzdanost. Na osnovu demografskih podataka, kao što su pol i telesna masa ispitanika, ispitivane grupe su pokazale homogenost. Značajna razlika u demografskim karakteristikama je uočena u starosti ispitanika, koja je kod zdravih u proseku iznosila oko 39 godina, dok je kod ispitanika sa DM tip 2 bila oko 43 godine. Razlika u godinama između zdravih i ispitanika sa DM tip 2 je očekivana, s obzirom na to da je prisustvo DM tip 2 karakteristično za starije životno doba. Zbog starosnog doba ispitanika sa DM tip 2 u ovom delu istraživanja, nije uočeno prisustvo dugotrajnog DM tip 2, koji je u proseku trajao oko 4 godine, sa dobrom metaboličkom kontrolom. Dijabetična periferna neuropatija, kao mikrovaskularna komplikacija DM, je bila zastupljena kod skoro 40% ispitanika. S obzirom na dužinu trajanja DM tip 2, ovaj podatak je u skladu sa podacima Callaghana i sar. (2012), koji ukazuju da oko 10% pacijenata ima simptome neuropatije u momentu postavljanja dijagnoze DM, dok se kod više od 50% njih neuropatija javlja u sledećih nekoliko godina. Kako je za lokalnu anesteziju kod DM pacijenata jedan od najznačajnijih faktora prisustvo periferne neuropatije u usnoj duplji (intraoralna neuropatija), u našem

radu su kao kriterijumi za dijagnostikovanje intraoralne neuropatije uzeti istovremeno prisustvo temporomandibularne disfunkcije, kserostomije i gubitak zuba na šta je ukazano ranije (Collin i sar., 2000; Moore i sar., 2001). U ovom delu ispitivane populacije, znaci intraoralne neuropatije su bili prisutni kod skoro 60% DM tip 2 ispitanika. Imajući u vidu smo bezbednost primene lokalnih anestetika sa vazokonstriktorom pratili kardiovaskularne parametre tokom intraoralne lokalne anestezije, značajan je nalaz da je u grupi ispitanika sa DM tip 2 koronarna arterijska bolest je bila zastupljena kod oko 40% ispitanika, dok je najučestalija komplikacija bila hipertenzija sa 75% ispitanika, što je u saglasnosti sa podatkom da su kardiovaskularne komplikacije najčešće prisutne komplikacije u dijabetesu (ADA, 2015).

U drugom delu istraživanja, sa oralnohirurškom intervencijom, su praćeni parametri anestezije mekih tkiva i postoperativne analgezije, kao i parametri kardiovaskularne funkcije i lokalni neželjeni efekti. Ispitivana populacija je procesom randomizacije prema zdravstvenom statusu, tehnici intraoralne lokalne anestezije i primenjenom anestetičkom rastvoru podeljena na ukupno 8 grupa, pri čemu je broj ispitanika sa DM tip 2 bio nešto veći u odnosu na zdrave. Broj zdravih ispitanika u grupama je određen na osnovu minimalnog broja ispitanika za statističku snagu studije od 80%, pri čemu je kao parametar od značaja uzeta dužina trajanja anestezije. Kako bi se povećala preciznost podataka dobijenih u populaciji ispitanika sa DM tip 2, broj ispitanika sa DM tip 2 u grupama je bio veći u odnosu na zdrave ispitanike. Analiza demografskih podataka ispitanika randomizovanih da dobiju infiltracionu anesteziju je pokazala da su prisutne razlike u polovima, starosti i telesnoj masi između ispitivanih grupa. Kod DM tip 2 ispitanika koji su dobili LC bila je značajno veća zastupljenost ženskog pola u odnosu na zdrave ispitanike koji su dobili isti anestetik. Analiza starosti ispitanika pokazala je da su DM tip 2 ispitanici bili značajno stariji, u proseku 14 godina, u odnosu na zdrave. Kada je u pitanju telesna masa, ispitanici sa DM tip 2 koji su dobili LE imali značajno veću telesnu masu u odnosu na zdrave ispitanike koji su dobili isti anestetik. Pošto su starije životno doba i gojaznost faktori udruženi sa pojavom DM tip 2, a učestalost ovog tipa dijabetesa je veća kod osoba ženskog pola (ADA, 2015), uočene razlike su očekivane. Poređenjem demografskih karakteristika unutar grupe ispitanika sa DM tip 2, uočena je homogenost po pitanju pola, starosti i mase ispitanika. Analizom parametara specifičnih za prisustvo DM,

primećeno su značajno duže trajanje dijabetesa i značajno veće vrednosti glikemije kod ispitanika koji su dobili LE u odnosu na one koji su dobili LC. Međutim, bez obzira na razliku u dužini trajanja DM tip 2 i metaboličkom statusu, ispitivane grupe su bile homogene kada su u pitanju vrsta terapije DM i učestalost mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija značajnih za primenu lokalne anestezije. U ovom delu ispitivane populacije, hipertenzija je bile prisutna kod skoro 60% ispitanika, dok je oko 40% ispitanika imalo koronarnu arterijsku bolest. Periferna neuropatija bila prisutna kod oko 35% ispitanika, dok je intraoralna neuropatija bila zastupljena kod oko 50% ispitanika. Populacija ispitanika randomizovanih da dobiju sprovodnu anesteziju je bila više homogena sa aspekta starosti, telesne mase i distribucije po polovima kada su ispitanici poređeni u odnosu na zdravstveni status, kao i u odnosu na vrstu anestetičkog rastvora koji su dobili. Zapaženo je jedino da su ispitanici sa DM tip 2 koji su dobili LC bili značajno stariji, za oko 14 godina, u odnosu na zdrave ispitanike koji su dobili isti anestetik. Poređenja unutar grupe ispitanika sa DM tip 2 su pokazala homogenost kada su u pitanju trajanje, metabolička kontrola i terapija DM tip 2, kao i prisustvo kardiovaskularnih komplikacija i periferne neuropatije. I u ovoj grupi ispitanika zapažena je visoka učestalost hipertenzije (oko 70%) i koronarne arterijske bolesti (oko 40%). Periferna neuropatija je bila dijagnostikovana kod 36% ispitanika, dok je približno 56% ispitanika imalo znake intraoralne neuropatije.

Za procenu efikasnosti primene LC i LE kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 analizirani su sledeći parametri: latentni period, trajanje i uspešnost anestezije mekih tkiva (sa oralnohirurškom intervencijom) i zubne pulpe (bez oralnohirurške intervencije), kao i postoperativna analgezija (sa oralnohirurškom intervencijom). Latentni period lokalne anestezije kod zdravih osoba zavisi od više faktora, pre svega od lokalne kiselosti u tkivu gde se anestetik deponuje (tkivni pH), konstante disocijacije lokalnog anestetika (pKa), blizine mesta deponovanja lokalnog anestetika u odnosu na nervno vlakno, kao i građe samih nervnih vlakana, pri čemu su tanja amijelinska nervna vlakna osetljivija na delovanje anestetika. Koncentracija lokalnog anestetika i liposolubilnost takođe mogu uticati na dužinu trajanja latentnog perioda (Haas, 2002; Malamed, 2013b). U uslovima dijabetesa melitusa latentni period lokalne anestezije može da bude izmenjen usled prisustva samog oboljenja. Naime, poznato je da dijabetes melitus remeti aktivnost jonskih kanala za

natrijum i kalijum na ćelijskim membranama nervnih ćelija, menjajući nivo praga nadražaja ćelijske membrane i brzinu sprovođenja impulsa u nervnim vlaknima, odnosno ćelijske mehanizme koji utiču na latentni period anestezije (Misawa i sar., 2009; Kitano i sar., 2004). Poređenjem latentnog perioda zdravih i ispitanika sa DM tip 2, na osnovu električnog pulp testa, pinprick testa i subjektivnog iskaza ispitanika, naši rezultati pokazuju da ne postoji značajna razlika u dužini latentnog perioda infiltracione anestezije zubne pulpe, kao i sprovodne anestezije mekih tkiva, nezavisno od primenjenog anestetika. S druge strane, latentni period infiltracione anestezije mekih tkiva meren *pinprick* testom je bio značajno kraći kod ispitanika sa DM tip 2 u odnosu na zdrave, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Činjenica da latentni period zavisi od pH sredine, konstante disocijacije lokalnog anestetika, kao i građe nervnih vlakana (mala amijelinska i velika mijelinska) (Malamed, 2013b), a da je razlika u latentnom periodu između zdravih i DM tip 2 ispitanika uočena samo za infiltracionu anesteziju mekih tkiva, ukazuje na to da je DM uticao na mala amijelinska vlakna gornjeg zubnog pleksusa, ali ne i na stablo donjeg zubnog nerva, s obzirom na to da je pH sredine faktor isti za sve ispitanike sa DM i da je disocijacija 2% lidokaina u takvoj sredini ista. U prilog ovome govori naš rezultat da je postojala pozitivna korelacija između prisustva DM i pojave parestezije posle infiltracione anestezije mekih tkiva, dok kod zdravih ispitanika pojava parestezije nije uočena. U retrospektivnoj studiji Gebharda i sar. (2009) uspešnost supraklavikularne brahijalne pleksus anestezije je bila značajno veća kod pacijenata sa DM u poređenju sa pacijentima bez DM, pri čemu su autori kao moguće razloge naveli prisustvo neuropatije koja dodatno smanjuje osetljivost tkiva i povećanu osetljivost nerava u DM na delovanje lokalnih anestetika. Zanimljivo je istaći da Cuvillon i sar. (2013) nisu uočili značajne razlike u dužini latentnog perioda mekih tkiva, merenog *pinprick* testom, između zdravih i ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2, poredeći parametre regionalne anestezije (blok shijatičnog nerva) postignute ropivakainom (20 ml; 4,75 mg/ml).

Poređenjem latentnog perioda unutar grupe zdravih ispitanika, značajna razlika je uočena za infiltracionu anesteziju zubne pulpe, kao i za sprovodnu anesteziju mekih tkiva, gde je kraći latentni period primećen posle primene lidokaina sa klonidinom u odnosu na lidokain sa epinefrinom. Poznato je da niži pH rastvora lokalnog anestetika uslovljava duži latentni period intraoralne lokalne anestezije usled većeg stepena disocijacije lokalnog anestetika

(Malamed, 2013b). Uočena razlika je najverovatnije posledica veće pH vrednosti rastvora lidokaina sa klonidinom (pH 6,76) u odnosu na rastvor lidokaina sa epinefrinom (pH 5,12). Interesantan je nalaz Brkovića i sar. (2005) koji su u studiji na zdravim pacijentima, na osnovu subjektivnog iskaza pacijenta, takođe pokazali da je latentni period sprovodne anestezije postignute sa 2 ml 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) bio značajno kraći u poređenju sa 2 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (12,5 mcg/ml). U istoj studiji, korišćenjem *pinprick* testa, autori nisu zapazili razliku u latentnom periodu anestezije postignute pomenutim anestheticima, i nisu dali objašnjenje za to. Poređenjem latentnog perioda posle primene LC i LE za infiltracionu anesteziju mekih tkiva, naši rezultati pokazuju da nema značajne razlike u dužini trajanja latentnog perioda. Nepostojanje razlike u latentnom periodu posle primene LC i LE (u količinama i koncentraciji kao u našoj studiji) za infiltracionu anesteziju mekih tkiva kod pacijenata bez DM pokazali su Brković i sar. (2008) i Patil i sar. (2012).

Ispitivanja latentnog perioda unutar grupe DM tip 2 ispitanika pokazala su da se ovaj parametar anestezije ne razlikuje posle primene LC i LE za infiltracionu anesteziju zubne pulpe, sprovodnu anesteziju mekih tkiva (*pinprick*, subjektivno) i infiltracionu anesteziju mekih tkiva (*pinprick*). Imajući u vidu da latentni period anestezije između ostalog zavisi od pH sredine, moguće je da povećana kiselost tkivnih tečnosti u uslovima dijabetes melitusa više utiče na rastvore sa većim pH (lidokain sa klonidinom) usporavajući početak delovanja anestetika, i da zato nije uočen kraći latentni period posle primene LC u odnosu na LE, koji je zapažen kod zdravih ispitanika za infiltracionu anesteziju zubne pulpe i sprovodnu anesteziju mekih tkiva. Značajno kraći latentni period posle primene LC u odnosu na LE uočen je jedino na osnovu subjektivnog iskaza DM tip 2 ispitanika kod infiltracione anestezije mekih tkiva.

U kliničkim uslovima, trajanje infiltracione i sprovodne anestezije primenjene za ekstrakciju zuba ispitivano je *pinprick* testom i na osnovu subjektivnog iskaza ispitanika. Infiltraciona anestezija mekih oralnih tkiva je trajala značajno duže kod ispitanika sa DM tip 2 u odnosu na zdrave, nezavisno od primenjene smeše, LC ili LE. Dobijeni rezultat je od posebnog značaja zato što se po prvi put upoređuje parametar trajanja infiltracione anestezije kod zdravih i pacijenata sa dijabetesom. U vezi sa tim, značajan je rezultat da postoji pozitivna

korelacija između prisustva DM i trajanja infiltracione anestezije mekih tkiva. Komparativni radovi o infiltracionoj anesteziji kod zdravih i pacijenata sa DM za sada ne postoje. Što se tiče trajanja infiltracione anestezije mekih tkiva kod zdravih ispitanika, naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima Brkovića i sar. (2008). Naime, u dvostruko slepom kliničkom istraživanju, autori su pokazali je da je trajanje anestezije mekih tkiva postignuto primenom 2 ml 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) slično kao i posle primene iste količine 2% lidokaina sa epinefrinom (12,5 mcg/ml) za infiltracionu anesteziju kod zdravih pacijenata. S druge strane, Patil i Patil (2012) su primenom istih količina 2 ml 2% lidokaina sa klonidinom (15 mcg/ml) i 2% lidokaina sa epinefrinom (12,5 mcg/ml) za infiltracionu maksilarnu anesteziju dobili slično trajanje anestezije, iako su ovaj parametar ispitivali na populaciji hipertenzivnih pacijenata. Poređenjem trajanja anestezije unutar grupe ispitanika sa DM tip 2, zapaženo je da je trajanje infiltracione anestezije mekih tkiva duže posle primene LE nego posle primene LC. U vezi sa tim, značajni su naši rezultati da postoji pozitivna korelacija između primene LE za infiltracionu anesteziju i pojave parestezije i hiperalgezije, kao i da je učestalost postoperativne parestezije bila značajno više zastupljena kod DM tip 2 ispitanika koji su dobili LE u odnosu na LC. Naime, poznato je da ovi neželjeni efekti, hiperalgezija i parestezija, odražavaju oštećenja perifernih nerava izazvana dijabetesom. Dužina trajanja sprovodne anestezije mekih tkiva posle primene lidokaina sa klonidinom i lidokaina sa epinefrinom se nije značajno razlikovala između zdravih i ispitanika sa DM. Takođe, kada se uporedi trajanje sprovodne anestezije postignute primenjenim lokalnim anestetičkim rastvorima unutar grupe zdravih, kao i DM tip 2 ispitanika, nema razlike između LC i LE. Ovi rezultati ukazuju na mogućnost da donji zubni nerv nije značajno oštećen dijabetes melitusom koji traje i do 10 godina, kao što je to slučaj kod naših ispitanika. Ovde takođe treba istaći da su po prvi put u našoj studiji dobijeni rezultati o trajanju sprovodne intraoralne anestezije kod ispitanika sa DM tip 2. Dosadašnje komparativne studije o sprovodnim anestezijama u uslovima DM su rađene uglavnom na animalnim modelima, a u kliničkim uslovima ispitivana je sprovodna anestezija značajna za opštu medicinu. Tako na primer, na modelu eksperimentalno izazvanog dijabetesa kod pacova, značajno duže trajanje senzitivne blok anestezije je zapaženo kod životinja sa DM u odnosu na zdrave kontrolne životinje posle spinalne primene kako čistog 2% lidokaina, tako i 2% lidokaina

sa epinefrinom (100 mcg/ml). U istoj studiji spinalna anestezija je trajala značajno duže kod DM životinja u odnosu na zdrave i posle primene 0,75% bupivakaina, kako čistog, tako i sa epinefrinom (100 mcg/ml) (Kroin i sar., 2012b). Kalichman i Calcutt (1992) su na modelu eksperimentalno izazvanog dijabetesa kod pacova zapazili značajno duže trajanje motornog bloka shijatičnog nerva kod životinja sa dijabetesom u odnosu na zdrave kontrole, posle primene 0,5 ml 1% prokaina, ali ne i posle primene iste količine 1% lidokaina. U nedavnoj studiji Lirka i sar. (2015) na modelu genetski izazvanog DM tip 2 kod dijabetičnog pacova, primećeno je značajno duže trajanje motornog bloka shijatičnog nerva kod dijabetičnih životinja da dugotrajnim DM u odnosu na životinje sa kratkotrajnim DM i u odnosu na zdrave kontrole posle primene 0,2 ml 2% lidokaina. Kroin i sar. (2010) su na modelu eksperimentalno izazvanog dijabetesa kod pacova, pokazali da kako 1% lidokain, tako i smeša 1% lidokaina i klonidina (7,5 mcg/ml), kao i smeša 1% lidokaina sa epinefrinom (5 mcg/ml) značajno produžuju trajanje blok anestezije shijatičnog nerva kod životinja sa DM u poređenju zdravim životinjama. Na istom animalnom modelu, pokazano je da kod životinja sa loše kontrolisanim DM i perifernom neuropatijom senzitivni blok shijatičnog nerva postignut smešom 1% lidokaina sa epinefrinom (5 mcg/ml) traje značajno duže u odnosu na životinje sa dugotrajno kontrolisanim DM i neuropatijom, kao i u odnosu na zdrave životinje (Kroin i sar., 2012a). Na modelu genetski izazvanog DM tip 2 kod pacova, senzitivni blok shijatičnog nerva traje značajno duže kod životinja sa DM i subkličnom neuropatijom u odnosu na kontrolne životinje, posle primene 2% lidokaina (Lirk i sar., 2012). Rezultati malobrojnih kliničkih studija koje se bave primenom regionalne anesteziju u uslovima DM potvrđuju nalaze pomenutih studija na animalnim modelima. Naime, Echevarria i sar. (2008) su zapazili značajno duže trajanje spinalne anestezije kod pacijenata sa DM u odnosu na pacijente bez dijabetesa, posle primene 0,5% bupivakaina sa epinefrinom. Takođe, blok anestezija shijatičnog nerva je značajno duže trajala kod pacijenata sa DM tip 2 u odnosu na pacijente bez DM posle primene ropivakaina (4,75 mg/ml, 20 ml)(Cuvillon i sar., 2013). Kod pacijenata sa dobro, loše i jako loše kontrolisanim dijabetesom, Sertoz i sar. (2013) su uočili značajno duže trajanje anestezije kod pacijenata sa jako loše kontrolisanim DM u odnosu na ostale dve grupe, poređenjem ovog parametra posle blok anestezije shijatičnog nerva postignute smešom lokalnih anestetika (10 ml 2% prilokaina i 10 ml 0,5% bupivakaina).

Trajanje lokalne anestezije zavisi od koncentracije i vazodilatatornih karakteristika lokalnih anestetika, i posebno od vazokonstriktorne moći vazokonstriktora koji je dodat lokalnom anestetiku. Za bližu analizu pomenutih faktora od značaja za kliničko trajanje infiltracione i sprovodne anestezije, u posebnom delu istraživanja ispitivali smo anesteziju zubne pulpe i protok krvi kroz zubnu pulpu na zdravim i DM tip 2 ispitanicima bez oralnohirurške intervencije, posle infiltracione anestezije postignute primenom LC i LE u gornjoj vilici. Lidokain sa epinefrinom je smanjio protok krvi kroz zubnu pulpu tokom 45 minuta kod zdravih, i tokom najmanje 60 minuta kod ispitanika sa DM tip 2, sa značajno dužim trajanjem anestezije zubne pulpe kod DM tip 2 ispitanika u poređenju sa zdravima. S druge strane, značajna redukcija protoka krvi kroz zubnu pulpu sa LC je uočena tokom 45 minuta i u grupi zdravih i kod ispitanika sa DM tip 2, sa značajno produženim trajanjem anestezije zubne pulpe kod ispitanika sa dijabetesom. S obzirom na to da je ustanovljeno da je lidokain slab vazodilatator u oralnim tkivima (Malamed, 2013a), i da je u ovom istraživanju korišćen 2% lidokain sa različitim vazokonstriktorima, klonidinom i epinefrinom, razlike koje se odnose na trajanje anestezije zubne pulpe i mekih tkiva, kao i na protok krvi kroz zubnu pulpu su najverovatnije posledica aktivnosti primenjenih vazokonstriktora, kao i uticaja samog DM tip 2. Vazokonstrikcija izazvana epinefrinom je rezultat aktivacije alfa-1 i alfa-2 adrenoceptora, dok je posle primene klonidina rezultat selektivnog dejstva klonidina na alfa-2 adrenoceptore na krvnim sudovima anestezirane regije. Uzevši u obzir oba faktora, produženo trajanje anestezije pulpe i smanjenje protoka krvi kroz zubnu pulpu, može se smatrati da je produženo trajanje anestezije zubne pulpe sa LE posledica isključivo vezivanja epinefrina za alfa-1 adrenoceptore i sledstvene vazokonstrikcije u obe grupe ispitanika, dok su pojačan vazokonstriktorni efekat i produženo trajanje anestezije zubne pulpe kod ispitanika sa dijabetesom najverovatnije posledica endotelne disfunkcije krvnih sudova izazvane dijabetes melitusom. Naime, pokazano je u *in vitro* i *in vivo* humanim studijama da je vazokonstriktorni efekat norepinefrina, alfa-1 adrenergičkog agonista, pojačan u uslovima dijabetes melitusa zbog endotelne disfunkcije, odnosno nemogućnosti endotela da stvara faktore odgovorne za vazodilataciju i sledstvenog preovladavanja vazokonstriktora (Sivitz i sar., 2007; Fleischhacker i sar., 1999). Naš rezultat da je u grupi DM tip 2 ispitanika redukcija protoka krvi usled vazokonstrikcije pod dejstvom klonidina kratkotrajnija (45 minuta) u odnosu na

epinefrin čiji je efekat dugotrajniji (najmanje 60 minuta) ukazuje na mogućnost da se vazokonstriktorni efekti klonidina i epinefrina razlikuju po svojoj zavisnosti od endotela. Naime, Brković i sar. (2008) su na izolovanim ljudskim infraorbitalnim arterijama (u zoni anestezije gornje vilice) pokazali da klonidin izaziva njihovu endotelno-nezavisnu vazokonstrikciju. Imajući u vidu pomenutu činjenicu da DM izaziva endotelnu disfunkciju, onda naš rezultat da je vazokonstriktorni efekat klonidina kratkotrajniji u odnosu na epinefrin na nivou krvnih sudova zubne pulpe u uslovima DM govori u prilog tome da klonidin i na krvnim sudovima zubne pulpe izaziva endotelno-nezavisnu vazokonstrikciju, dok epinefrin izaziva endotelno-zavisnu vazokonstrikciju. Značajno produženo trajanje anestezije zubne pulpe posle primene LC kod ispitanika sa DM tip 2 u odnosu na zdrave, iako u tom periodu nije redukovan protok krvi kroz pulpu, ukazuje na to da, pored vazokonstriktornog efekta, klonidin i drugim mehanizmima utiče na produženje anestezije zubne pulpe. Gauman i sar. (1992) su u *in vitro* studiji ustanovili da klonidin blokira nastanak akcionih potencijala na C nervnim vlaknima vagusnog nerva kunića, pojačavajući anestetički efekat izazvan lidokainom. Takođe, utvrđeno je da klonidin ima periferni antinociceptivni efekat usled vezivanja za alfa-2 adrenoceptore i sledstvenog oslobađanja supstanci sličnih enkefalinu (Nakamura i Fereira, 1998). Antinociceptivni efekat klonidina na nervima dentalne pulpe pokazali su Hargreaves i sar. (2003) u *in vitro* studiji na modelu goveđe zubne pulpe, gde je ustanovljeno da klonidin inhibira kapsaicinom indukovano oslobađanje medijatora inflamacije, CGRP (*calcitonin gen-zavisnog peptida*). Kroin i sar. (2004) su u *in vivo* studiji na modelu pacova pokazali da klonidin izaziva hiperpolarizaciju ćelijske membrane nervne ćelije i da je taj mehanizam, a ne alfa adrenergički efekat, odgovoran za produženo trajanje blok anestezije shijatičnog nerva postignute lidokainom. U prilog pretpostavci da je produženo trajanje anestezije zubne pulpe kod ispitanika sa DM tip 2 kako sa LC, tako i sa LE u vezi sa promenama na krvnim sudovima i nervima izazvanim dijabetesom govori i naš rezultat o postojanju značajne pozitivne korelacije između prisustva DM i trajanja anestezije. Produženo trajanje anestezije zubne pulpe kod ispitanika sa dijabetes melitusom predstavlja neželjeni efekat zbog promena u mikrocirkulaciji zubne pulpe izazvanih dijabetesom. S obzirom na to da naši rezultati pokazuju pozitivnu korelaciju periferne i intraoralne neuropatije sa produženim trajanjem anestezije zubne pulpe samo za lidokain sa epinefrinom, može se reći da lidokain sa

klonidinom omogućava bezbednije uslove za primenu intaoralne anestezije sa aspekta očuvanja mikrocirkulacije zubne pulpe, koja je već izmenjena u prisustvu dijabetes melitusa.

Širina anestetičkog polja je u našem radu određivana merenjem veličine zone anesteziranog mekog tkiva posle infiltracione maksilarne anestezije. Ovaj parametar lokalne anestezije zavisi od količine i koncentracije lokalnog anestetika, prisustva vazokonstriktora, kao i od primenjene tehnike anestezije. Naši rezultati pokazuju da je poređenjem zdravih i ispitanika sa DM tip 2, značajno veća širina anestetičkog polja uočena kod ispitanika sa dijabetesom, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Unutar grupe zdravih ispitanika, nije uočena značajna razlika u širini anestetičkog polja poređenjem LC i LE, dok je unutar grupe ispitanika sa DM tip 2 značajno šire anestetičko polje zapaženo posle primene LE u poređenju sa LC. S obzirom na to da je istom tehnikom anestezije primenjena ista količina 2% lidokaina kod svih ispitanika, dobijeni rezultati su najverovatnije posledica dejstva primenjenih vazokonstriktora i prisustva DM. U prilog ovome govori naš rezultat da postoji pozitivna korelacija između prisustva DM i širine anestetičkog polja. Povećanje širine anestetičkog polja kod DM tip 2 ispitanika posle primene LE je najverovatnije posledica pojačanog vazokonstriktornog efekta epinefrina na krvnim sudovima izmenjenim endotelnom disfunkcijom i produženog zadržavanja lokalnog anestetika u tkivu, dok je kod LC pored vazokonstrikcije, najverovatnije prisutan i direktan efekat klonidina na nervno tkivo (Gaumann i sar., 1992, Nakamura i Fereira, 1998).

Intenzitet postignute anestezije je u našem radu praćen u toku ekstrakcije jednokorenih zuba gornje i donje vilice i meren je primenom VAS i NRS, za koje je pokazano da su pouzdane za određivanje intenziteta akutnog bola (Breivik i sar., 2000). Naši rezultati pokazuju da u toku ekstrakcije zuba nije bilo značajne razlike u intenzitetu postignute infiltracione anestezije između zdravih i ispitanika sa DM tip 2. Unutar grupe zdravih ispitanika, značajno veći intenzitet bola u toku ekstrakcije zuba zapažen je posle primene LE u odnosu na LC, pri čemu je maksimalna obeležena vrednost intenziteta bola na NRS iznosila 3. S druge strane, unutar grupe ispitanika sa DM tip 2 nije uočena značajna razlika u intenzitetu postignute anestezije poređenjem LC i LE. Kada je u pitanju intenzitet

sprovodne anestezije, on se nije značajno razlikovao između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora. Značajna razlika u intenzitetu anestezije nije uočena unutar grupe zdravih ispitanika poređenjem LC i LE. Unutar grupe ispitanika sa DM tip 2, značajno veći intenzitet bola je zapažen posle primene LE u poređenju sa LC, pri čemu je 4 bila najveća obeležena vrednost NRS. Zapažena razlika između LC i LE se najverovatnije može pripisati činjenici da se efekat klonidina, značajan za dubinu anestezije, ne postiže samo vazokonstrikcijom, već i drugim mehanizmima (Gaumann i sar., 1992, Nakamura i Ferreira, 1998; Hargreaves i sar., 2003). S obzirom na to da vrednosti NRS u intervalu od 0 do 4 odgovaraju blagom intenzitetu akutnog bola izazvanog oralnohirurškim intervencijama (Gerbershagen i sar., 2011), prema ovom načinu gradiranja bol koji su naši ispitanici osetili bi mogao da se smatra bolom slabog intenziteta.

Postoperativna analgezija je važan parametar za procenu kvaliteta postignute anestezije naročito posle intervencija u oralnoj hirurgiji, i u našem radu postoperativna analgezija je procenjivana na osnovu broja ispitanika koji su imali potrebu za analgeticima, kao i broja uzetih analgetika u postoperativnom periodu. Pouzdan i prihvaćen model za praćenje i kontrolu postoperativnog bola u stomatologiji je hirurška ekstrakcija donjih trećih molara koja je obično praćena bolom umerenog do jakog intenziteta (Singla i sar., 2014). U našem radu procena postoperativne analgezije je vršena posle vađenja jednokorenih zuba gornje i donje vilice stoga što je za populaciju ispitanika sa DM tip 2, starosnog doba od oko 65. godina, karakterističan gubitak većeg broja zuba uključujući i treće molare; kao i da bismo dobili homogene i pouzdane rezultate vezane istovremeno za ekstrakciju zuba kao oralnohiruršku intervenciju, anesteziju zubne pulpe kao pokazatelja postignute maksimalne dubine anestezije i protok krvi kroz zubnu pulpu. Posle ekstrakcije zuba u infiltracionoj anesteziji, broj ispitanika koji su imali potrebu za analgetikom, kao i broj uzetih analgetika se nisu značajno razlikovali između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, kao ni unutar ispitivanih grupa (nema razlike između LC i LE) kako kod zdravih, tako i kod DM tip 2 ispitanika. Kada je u pitanju ekstrakcija zuba u sprovodnoj anesteziji, pomenuti parametri za procenu postoperativne analgezije se nisu značajno razlikovali između zdravih i DM tip 2 ispitanika, a značajna razlika nije uočena ni poređenjem LC i LE kako unutar grupe zdravih, tako i unutar grupe ispitanika sa DM tip 2. Imajući u vidu da intenzitet postoperativnog bola zavisi u prvom redu od veličine hirurške traume, koja je u našoj

studiji bila značajno manja u odnosu na model trećih molara za ispitivanje postoperativne analgezije, onda je razumljivo da nema razlike između zdravih i DM tip 2 ispitanika.

Uspešnost anestezije je u direktnoj vezi sa dubinom postignute anestezije i u našem radu je merena potrebom za dodatnom količinom lokalnog anestetika u toku ekstrakcije zuba. Analiza uspešnosti infiltracione anestezije je pokazala da nema značajnih razlika između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, kao ni unutar grupe zdravih i grupe DM tip 2 ispitanika kada se porede LC i LE. Uspešnost sprovodne anestezije se nije značajno razlikovala između zdravih i DM tip 2 ispitanika. Značajne razlike nisu uočene ni u uspešnosti unutar grupe zdravih i grupe DM tip 2 ispitanika poređenjem LC i LE. Imajući u vidu činjenicu da u odnosu na ovaj parametar anestezije nema razlike između zdravih i DM tip 2 ispitanika, LC i LE, kao i vrste anestezije (infiltracione i sprovodne), može se reći da DM ne utiče značajno, kao i da se klonidin i epinefrin ne razlikuju u odnosu na kliničku uspešnost intraoralnih anestezija za ekstrakciju jednokorenih zuba.

Kardiovaskularna bezbednost lokalnih anestetika primenjenih sa simpatomimetičkim vazokonstriktorima je od posebnog značaja kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, s obzirom na prisustvo mikrovaskularnih i makrovaskularnih sistemskih komplikacija, uključujući hipertenziju i koronarnu bolest srca. Ovo posebno stoga, što simpatomimetici kao što je epinefrin, pored poželjnog alfa adrenergičkog efekta (vazokonstrikcija) poseduju i beta 1 efekat (stimulacija srčanog rada), kao neželjeni efekat. S druge strane, klonidin kao alfa 2 agonist nema ovaj neželjeni efekat na srcu. S druge strane, takođe treba imati u vidu, kao poseban rizik kod pacijenata sa DM, da bilo kakav stres pre, u toku ili posle oralnohirurške intervencije može da poveća nivo endogenog epinefrina. Što se tiče reakcija na stres, prema Meehanu i sar. (2002) posle maksilarne infiltracione anestezije, merenja kardiovaskularnih parametara neposredno posle primene anestetika mogu da odraze stresnu reakciju na injekcionu primenu anestetičkog rastvora, merenja 10 minuta posle davanja anestezije uticaj samog primenjenog anestetika, dok merenja u toku oralnohirurške intervencije odražavaju efekat hirurške traume na hemodinamske parametre. Imajući u vidu da smo u ovom radu kardiovaskularne parametre pratili kod dobrovoljaca (zdravi i DM tip 2) bez oralnohirurške intervencije, kao i kod ispitanika (zdravi i DM tip 2) posle oralnohirurške intervencije, treba imati u vidu i sledeće: dobijeni rezultati

kardiovaskularnih parametara u prvoj grupi su pre svega odraz stresa usled injekcione primene anestetičkog rastvora, samog rastvora anestetika sa vazokonstriktorom i prisustva DM, dok u drugoj grupi pored ovoga treba imati u vidu i uticaj stresa zbog oralnohirurške intervencije. U svim ovim slučajevima, svaki pomenuti stres je praćen oslobađanjem endogenog epinefrina koji može imati uticaja na izmerene kardiovaskularne parametre.

Kada se porede promene kardiovaskularnih parametara posle primene anestetičkog rastvora u odnosu na njihov nivo pre primene, analiza rezultata prvo pokazuje da između zdravih i ispitanika sa DM tip 2 nema razlike u kardiovaskularnim parametrima pre primene anestetičkog rastvora (početni nivo), što ukazuje da je terapija kardiovaskularnih komplikacija kod DM tip 2 ispitanika uspešna. Značajne promene kardiovaskularnih parametara u toku LC infiltracione anestezije kod zdravih ispitanika bez oralnohirurške intervencije bile su: značajno sniženje sistolnog pritiska (od 10. do 30. minuta posle primene anestezije), sniženje dijastolnog pritiska (u 30. minutu posle primene anestezije) i sniženje srčane frekvencije (od 10. do 30. minuta posle primene anestezije), a kod DM tip 2 ispitanika bez oralnohirurške intervencije: značajno sniženje sistolnog (od 5. do 30. minuta posle primene anestezije) i dijastolnog pritiska (u 30. minutu posle primene anestezije). U toku iste anestezije sa oralnohirurškom intervencijom, kod zdravih ispitanika značajno sniženje je zapaženo za sistolni (od 10. do 30. minuta posle davanja anestezije) i dijastolni pritisak (u 30. minutu posle davanja anestezije), a slične promene su zapažene i kod DM tip 2 ispitanika. Jedina promena kardiovaskularnih parametara posle infiltracione primene rastvora LE bez oralnohirurške intervencije zapažena je kod ispitanika sa DM tip 2 – povećanje srčane frekvencije u 15. minutu posle primene anestetičkog rastvora. Infiltraciona primena LE za oralnohiruršku intervenciju dovela je do povećanja srčane frekvencije od 5. do 15. minuta posle primene anestezije kako kod zdravih, tako i kod DM tip 2 ispitanika.

Kada se porede dobijene vrednosti kardiovaskularnih parametara između LC i LE, za infiltracionu anesteziju bez oralnohirurške intervencije, značajni rezultati su: LC u odnosu na LE kod zdravih ispitanika postiže značajno niži sistolni (od 15. do 30. minuta) i dijastolni pritisak (u 5; 15. i 30. minutu), kao i manju srčanu frekvenciju (od 5. do 30. minuta); dok LE u odnosu na LC kod DM tip 2 ispitanika prouzrokuje veći sistolni pritisak

(u 5. minutu) i veću srčanu frekvenciju (od 15. do 30. minuta). Rezultati dobijeni sa oralnohirurškom intervencijom pokazuju da LC u odnosu na LE kod zdravih ispitanika prouzrokuje značajno niži sistolni (u 15. minutu) i dijastolni pritisak (od 10. do 30. minuta); dok LE u odnosu na LC i kod zdravih i kod DM tip 2 ispitanika prouzrokuje značajno veću srčanu frekvenciju (od 5. do 30. minuta).

Statistički značajne razlike u kardiovaskularnim parametrima pre i posle primene rastvora LC za sprovodnu anesteziju sa oralnohirurškom intervencijom su: kod zdravih ispitanika značajno sniženje sistolnog (od 5. do 30. minuta posle davanja anestezije) i dijastolnog pritiska (od 5. do 15. minuta posle davanja anestezije); slične promene su zapažene i u grupi ispitanika sa DM tip 2. Posle sprovodne primene rastvora LE jedina značajna razlika kardiovaskularnih parametara u odnosu na vrednosti pre primene je povećanje srčane frekvencije (od 5. do 15. minuta posle primene) kod zdravih ispitanika. Kada se porede dobijene vrednosti kardiovaskularnih parametara izazvane sprovodnom primenom rastvora LC i LE, zapaža se da LE u odnosu na LC izaziva značajno veću srčanu frekvenciju (od 5. do 15. minuta) kod zdravih ispitanika, a LC u odnosu na LE značajno niže vrednosti dijastolnog pritiska (u 15. minutu) i srčane frekvencije (u 10. minutu) od DM tip 2 ispitanika.

Naši rezultati poređenja kardiovaskularnih parametara posle infiltracione primene rastvora LC i LE su značajni za razmatranje, kako uticaja egzogeno datog epinefrina i klonidina, tako i mogućeg uticaja endogenog epinefrina oslobođenog u toku stresa, koji je veći u uslovima sa oralnohirurškom intervencijom, a što je od posebnog značaja za DM tip 2 ispitanike koji kao komplikaciju imaju kardiovaskularna oboljenja. U vezi sa tim, od značaja je klinička studija Lippa i sar. (1993) na zdravim stomatološkim pacijentima kod kojih je bila indikovana hirurška obrada parodontalnih džepova i kod kojih je primenjen 4% artikain sa epinefrinom (1:100 000) obeleženim izotopom vodonika, za infiltracionu i sprovodnu anesteziju. Posle infiltracione primene 4% artikaina sa epinefrinom, prva maksimalna koncentracija egzogenog obeleženog epinefrina u krvi uočena je u 6. minutu, a posle sprovodne anestezije je bila u 4. minutu. Druga maksimalna koncentracija egzogeno unetog obeleženog epinefrina zapažena je neposredno po početku stomatološke intervencije (u 8. minutu). Srednja koncentracija ukupnog epinefrina u krvi je uvek bila

veća od koncentracije primenjenog epinefrina. Analizom korelacija između egzogeno primenjenog i ukupnog epinefrina u krvi, autori su zaključili da je na porast koncentracije ukupnog nivoa epinefrina u krvi uticao egzogeno primenjeni obeleženi epinefrin, dok pomenuta stomatološka intervencija nije uticala na ukupni nivo epinefrina u krvi. U vezi naših rezultata prvo treba reći da su sve zapažene promene kardiovaskularnih parametara rezultat dejstva vazokonstriktora (klonidina i epinefrina), jer je lokalni anestetik u oba slučaja bio 2% lidokain, kao i mogućeg uticaja endogenog epinefrina oslobođenog usled različitih vrsta stresova: strah od intervencije, stres od injekcije anestetičkog rastvora, stres izazvan oralnohirurškom intervencijom. Zapaženo povećanje srčane frekvencije posle infiltracione primene rastvora LE već od 5. minuta posle primene kod zdravih i DM tip 2 ispitanika može se pripisati dejstvu resorbovanog egzogeno primenjenog epinefrina (Lipp i sar., 1993), ali isto tako i mogućem povećanju endogenog epinefrina usled straha od intervencije i injekcione primene anestezije. Činjenica da povećanje srčane frekvencije sa LE traje do 15. minuta kako kod zdravih, tako i kod DM tip 2 ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom ukazuje najverovatnije na efekte endogeno izlučenog epinefrina zbog prisutnog stresa zbog oralnohirurške intervencije. Interesantan je i naš nalaz da se u grupi bez oralnohirurške intervencije povećanje srčane frekvencije posle primene LE javlja tek u 15. minutu kod DM tip 2 ispitanika, a ono može biti rezultat egzogeno unetog epinefrina ili endogeno oslobođenog epinefrina usled straha od injekcione primene anestetičkog rastvora. Pri tome ova promena se uočava kasnije, tek u 15. minutu, najverovatnije zbog toga što beta blokatori (redovna terapija kardiovaskularnih oboljenja kod DM tip 2 ispitanika) efikasno do 15. minuta blokiraju efekat epinefrina, dok je u slučaju hirurške intervencije porast endogenog epinefrina zbog hirurške traume takav da beta blokatori ne mogu efikasno da ga blokiraju pa se promena srčane frekvencije uočava već od 5. minuta. Činjenica da LE u odnosu na LC posle infiltracione primene prouzrokuje značajno povećanje srčane frekvencije kod zdravih i DM tip 2 ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom i kod DM tip 2 ispitanika bez oralnohirurške intervencije ukazuje na značajno bezbedniji profil klonidina kao vazokonstriktora. S kliničkog aspekta, ovo je značajan nalaz jer je srčana frekvencija kardiovaskularni parametar koji je najosetljiviji na dejstvo epinefrina (Pallasch, 1998). Ovo potvrđuje i činjenica da kod zdravih ispitanika bez oralnohirurške intervencije klonidin prouzrokuje statistički značajno

sniženje srčane frekvencije u odnosu na epinefrin. Ovi efekti epinefrina na srčanu frekvenciju kako kod zdravih, tako i kod DM tip 2 ispitanika posledica su njegovog sistemskog beta-1 efekta, koji klonidin kao selektivni alfa-2 agonist nema. S druge strane, značajni su i nalazi da klonidin kao u odnosu na početne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, tako i u odnosu na efekte epinefrina na ova dva parametra, značajno snižava sistolni i dijastolni krvni pritisak kod zdravih i DM tip 2 ispitanika bez i sa oralnohirurškom intervencijom u infiltrativnoj, kao i posle sprovodne anestezije. Ovaj nalaz, koji inače ukazuje da klonidin sniženjem krvnog pritiska u ovim uslovima ne izaziva hipotenziju, takođe ukazuje na dobru bezbednost klonidina u odnosu na epinefrin, čiji efekat na srčanu frekvenciju mnogo značajnije može da utiče na kardiovaskularnu homeostazu kod DM tip 2 pacijenata. Zapaženi efekti klonidina (snižene vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, smanjena srčana frekvencija) kod zdravih i ispitanika sa dijabetes melitusom su najverovatnije posledica centralnog delovanja i adrenergičke stimulacije tonusa vagusnog nerva (Unnerstal i sar., 1984).

ZAKLJUČCI

1. Komparativna analiza latentnog perioda unutar grupe zdravih i ispitanika sa DM tip 2 pokazuje da je unutar grupe zdravih ispitanika latentni period infiltracione anestezije zubne pulpe i sprovodne anestezije mekih tkiva značajno kraći posle primene LC u odnosu na LE, dok je latentni period infiltracione anestezije mekih tkiva sličan posle primene LC i LE; unutar grupe ispitanika sa DM tip 2 latentni period infiltracione anestezije zubne pulpe, kao i infiltracione i sprovodne anestezije mekih tkiva je sličan posle primene LC i LE.
2. Komparativna analiza latentnog perioda između zdravih i DM tip 2 ispitanika pokazuje da je latentni period infiltracione anestezije zubne pulpe i sprovodne anestezije mekih tkiva je sličan kod zdravih i DM tip 2 ispitanika nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora; dok je latentni period infiltracione anestezije mekih tkiva značajno kraći kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora.
3. Komparativna analiza trajanja anestezije unutar grupe zdravih i ispitanika sa DM tip 2 pokazuje da je unutar grupe zdravih ispitanika trajanje infiltracione anestezije zubne pulpe, kao i infiltracione i sprovodne anestezije mekih tkiva slično posle primene LC i LE; unutar grupe DM tip 2 ispitanika trajanje infiltracione anestezije zubne pulpe i sprovodne anestezije mekih tkiva je slično posle primene LC i LE, dok je trajanje infiltracione anestezije mekih tkiva značajno duže posle primene LE u odnosu na LC.
4. Komparativna analiza trajanja anestezije između zdravih i DM tip 2 ispitanika pokazuje da je trajanje infiltracione zubne pulpe i infiltracione anestezije mekih tkiva je značajno duže kod DM tip 2 ispitanika u poređenju sa zdravima kako posle primene LC, tako i posle primene LE; trajanje sprovodne anestezije mekih tkiva je slično kod zdravih i DM tip 2 ispitanika posle primene oba anestetička rastvora.
5. Pokazana je pozitivna korelacija između prisustva intraoralne neuropatije i periferne neuropatije kod ispitanika sa DM tip 2, kao i pozitivna korelacija između

trajanja anestezije zubne pulpe postignute primenom LE i prisustva kako intraoralne, tako i periferne neuropatije kod DM tip 2 ispitanika.

6. Pokazana je pozitivna korelacija prisustva DM tip 2 sa trajanjem infiltracione anestezije mekih tkiva, kao i sa pojavom parestezije mekih tkiva; postoji pozitivna korelacija između infiltracione primene LE i kako pojave parestezije, tako i pojave hiperalgezije mekih tkiva.
7. Širina anestetičkog polja infiltracione anestezije mekih tkiva je slična posle primene LC i LE kod zdravih ispitanika, dok je značajno veća posle primene LE u odnosu na LC kod ispitanika sa DM tip 2. Širina anestetičkog polja maksilarne infiltracione anestezije je značajno veća kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave posle primene oba anestetička rastvora.
8. Pokazana je pozitivna korelacija širine anestetičkog polja infiltracione maksilarne anestezije sa prisustvom DM tip 2.
9. Intenzitet postignute maksilarne infiltracione anestezije je značajno manji posle primene LE u odnosu na LC kod zdravih ispitanika, dok je podjednak kod ispitanika sa DM tip 2. Intenzitet postignute sprovodne anestezije je posle primene LC i LE sličan kod zdravih ispitanika, dok je značajno manji posle primene LE u odnosu na LC kod DM tip 2 ispitanika. Intenzitet postignute infiltracione i sprovodne anestezije se ne razlikuje značajno između zdravih i ispitanika sa DM tip 2, nezavisno od primenjenog anestetičkog rastvora.
10. LC i LE posle maksilarne infiltracione anestezije značajno smanjuju protok krvi kroz zubnu pulpu centralnih sekutića između 5. i 45. minuta posle primene kod zdravih ispitanika; kod DM tip 2 ispitanika značajno smanjenje protoka krvi prisutno je posle LC od 5. do 45. minuta posle primene, a posle LE od 5. do najmanje 60. minuta posle primene.

11. LE izaziva veće smanjenje protoka krvi kroz zubnu pulpu od 45. do 60. minuta u odnosu na LC kod DM tip 2 ispitanika. Posle primene LE, smanjenje protoka krvi kroz zubnu pulpu je značajno veće kod zdravih u odnosu na DM tip 2 ispitanike od 5. do 15. minuta, kao i kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave ispitanike u 60. minutu.
12. Oba primenjena anestetička rastvora, LC i LE, postižu sličnu postoperativnu analgeziju kod zdravih i DM tip 2 ispitanika, kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju.
13. Učestalost postoperativne hiperalgezije je značajno veća posle sprovodne primene LE u odnosu na LC kod zdravih ispitanika, dok kod DM tip 2 ispitanika nema razlike posle sprovodne primene LE i LC; učestalost postoperativne hiperalgezije se ne razlikuje značajno posle infiltracione primene LC i LE kako kod zdravih, tako i kod DM tip 2 ispitanika.
14. Učestalost postoperativne parestezije je značajno veća posle infiltracione primene LE u odnosu na LC kod DM tip 2 ispitanika, kao i posle primene LE kod DM tip 2 ispitanika u odnosu na zdrave; učestalost postoperativne parestezije se ne razlikuje značajno posle sprovodne anestezije u ispitivanim grupama, bez obzira na primenjeni anestetički rastvor.
15. Sistolni pritisak kod ispitanika bez oralnohirurške intervencije je značajno niži u odnosu na početne vrednosti posle infiltracione primene LC od 10. do 30. minuta kod zdravih ispitanika, kao i u 5; 15. i 30. minutu kod DM tip 2 ispitanika.
16. Sistolni pritisak kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom je značajno niži u odnosu na početne vrednosti posle infiltracione primene LC od 10. do 30. minuta kod zdravih ispitanika, kao i od 15. do 30. minuta posle primene kod DM tip 2 ispitanika.

17. Vrednosti sistolnog pritiska kod ispitanika bez oralnohirurške intervencije su značajno niže posle infiltracione primene LC u odnosu na LE od 15. do 30. minuta kod zdravih ispitanika, dok su značajno veće u 5. minutu posle infiltracione primene LE u odnosu na LC kod DM tip 2 ispitanika.
18. Vrednosti sistolnog pritiska kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom su značajno niže posle infiltracione primene LC u odnosu na LE u 15. minutu kod zdravih ispitanika, dok kod DM tip 2 ispitanika nema razlike u vrednostima sistolnog pritiska posle infiltracione primene LE i LC.
19. Dijastolni pritisak kod ispitanika sa i bez oralnohirurške intervencije je značajno niži u odnosu na početne vrednosti posle infiltracione primene LC u 30. minutu, kako kod zdravih ispitanika, tako i kod ispitanika sa DM tip 2; u odnosu na početne vrednosti, infiltraciona primena LE kod ispitanika sa i bez oralnohirurške intervencije ne menja značajno vrednosti dijastolnog pritiska kod zdravih i DM tip 2 ispitanika.
20. Vrednosti dijastolnog pritiska kod ispitanika bez oralnohirurške intervencije su značajno niže posle infiltracione primene LC u odnosu na LE posle 5, 15 i 30 minuta kod zdravih ispitanika, dok se kod DM tip 2 vrednosti dijastolnog pritiska ne razlikuju posle primene LC i LE.
21. Vrednosti dijastolnog pritiska kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom su značajno niže posle infiltracione primene LC u odnosu na LE od 10. do 30. minuta kod zdravih ispitanika, dok kod DM tip 2 ispitanika nema značajne razlike posle primene LC i LE.
22. Srčana frekvencija kod ispitanika bez oralnohirurške intervencije je posle infiltracione primene LC značajno niža u odnosu na početne vrednosti od 10. do 30.

minuta kod zdravih ispitanika, dok je posle infiltracione primene LE značajno veća u 15. minutu kod DM tip 2 ispitanika.

23. Srčana frekvencija kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom je posle infiltracione primene LE značajno veća u odnosu na početne vrednosti od 5. do 15. minuta kod zdravih ispitanika, kao i od 5. do 10. minuta kod DM tip 2 ispitanika; u odnosu na početne vrednosti, infiltraciona primena LC ne menja značajno vrednosti srčane frekvencije kod zdravih i DM tip 2 ispitanika.

24. Vrednosti srčane frekvencije kod ispitanika bez oralnohirurške intervencije su značajno niže posle infiltracione primene LC u odnosu na LE od 5. do 30. minuta kod zdravih ispitanika, dok su značajno više posle infiltracione primene LE u odnosu na LC od 15. do 30. minuta kod DM tip 2 ispitanika.

25. Vrednosti srčane frekvencije kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom su značajno više posle infiltracione primene LE u odnosu na LC od 5. do 30. minuta kod zdravih ispitanika, kao i od 5. do 30. minuta kod DM tip 2 ispitanika.

26. Posle sprovedne primene LC, sistolni pritisak je značajno niži u odnosu na početne vrednosti od 5. do 30. minuta kod zdravih, kao i od 15. do 30. minuta kod DM tip 2 ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom; dijastolni pritisak je značajno niži u odnosu na početne vrednosti od 5. do 15. minuta kod zdravih, kao i od 5. do 30. minuta kod DM tip 2 ispitanika.

27. Posle sprovedne primene LE, srčana frekvencija je značajno veća u odnosu na početne vrednosti od 5. do 15. minuta kod zdravih ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom, dok kod DM tip 2 ispitanika nema značajnih promena u odnosu na početne vrednosti.

28. Vrednosti sistolnog pritiska se ne razlikuju značajno posle sprovodne primene LC i LE kod zdravih, kao i kod DM tip 2 ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom; vrednosti dijastolnog krvnog pritiska su značajno niže posle sprovodne primene LC u odnosu na LE u 15. minutu kod DM tip 2 ispitanika; vrednosti srčane frekvencije su značajno veće posle sprovodne primene LE u odnosu na LC od 5. do 15. minuta kod zdravih ispitanika, dok su značajno niže posle sprovodne primene LC u odnosu na LE u 10. minutu kod DM tip 2 ispitanika.
29. Elektrokardiografski zapis srčane funkcije se ne menja značajno tokom 30 minuta posle primene LC i LE kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju kod zdravih ispitanika i kod ispitanika sa DM tip 2, sa oralnohirurškom intervencijom.

L I T E R A T U R A

1. ABRAHAM-INPIJN, L., BORGMEIJER-HOELEN, A. & GORTZAK, R. A. T. 1988. Changes in blood pressure, heart rate and electrocardiogram during dental treatment with use of local anesthesia. *J Am Dent Assoc*, 116, 531-6.
2. ADA 2014. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37, S81-S90.
3. ADA 2015. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. *Diabetes Care*, 38, S8-S16.
4. ANDERSON, L. C. & GARRETT, J. R. 2004. Neural regulation of submandibular gland blood flow in the streptozotocin-diabetic rat: evidence for impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Arch Oral Biol*, 49, 183-191.
5. ARAP, A., SIQUEIRA, S. R. D. T., SILVA, C. B., TEIXEIRA, M. J. & SIQUEIRA, J. T. T. 2010. Trigeminal pain and quantitative sensory testing in painful peripheral diabetic neuropathy. *Arch Oral Biol*, 55, 486-93.
6. ARNOLD, R., KWAI, N. C. G. & KRISHNAN, A. V. 2013. Mechanisms of axonal dysfunction in diabetic and uraemic neuropathies. *Clinical Neurophysiology*, 124, 2079-90.
7. BALAKHONOV, L. V., NEPOMNYASHCHIKH, L. M., AIDAGULOVA, S. V., BAKAREV, M. A. & VLASOVA, L. F. 2006. Structural reactions of the buccal mucosa in diabetic parodontopathy. *Bull Exp Biol Med*, 142, 581-584.
8. BENBOW, S. J., CHAN, A. W., BOWSHER, D., MACFARLANE, I. A. & WILLIAMS, G. 1994. A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med*, 11, 17-21.
9. BLINDER, D., MANOR, Y., SHEMESH, J. & TAICHER, S. 1998. Electrocardiographic changes in cardiac patients having dental extractions under a local anesthetic containing a vasopressor. *J Oral Maxillofac Surg*, 56, 1339-1402.
10. BOICO, O., BONNET, F. & MAZOIT, J. X. 1992. Effects of epinephrine and clonidine on plasma concentrations of spinal bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand*, 36, 684-8.

11. BREIVIK, E. K., BJORNOSON, G. A. & SKOVLUND, E. 2000. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*, 1, 22-28.
12. BRKOVIC, B., GARDASEVIC, M., ROGANOVIC, J., JOVIC, N., TODOROVIC, L. & STOJIC, D. 2008. Lidocaine + clonidine for maxillary infiltration anaesthesia: parameters of anaesthesia and vascular effects. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37, 149-155.
13. BRKOVIC, B., TODOROVIC, L. & STOJIC, D. 2005. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34, 401-6.
14. BROWNLEE, M. 2005. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54, 1615-25.
15. CALLAGHAN, B. C., CHENG, H. T., STABLES, C. L., SMITH, A. L. & FELDMAN, E. L. 2012. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 11, 521-534.
16. CASELLINI, C. M. & VINIK, A. I. 2007. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocr Pract*, 13, 550-66.
17. COLLIN, H., NISKANEN, L., UUSITUPA, M., TÖYURY, J., COLLIN, P., KOIVISTO, A., VIINAMÄKI, H. & MEURMAN, J. H. 2000. Oral symptoms and signs in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. A focus on diabetich neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 90, 299-305.
18. CUVILLON, P., REUBRECHT, V., ZORIC, L., LEMOINE, L., BELIN, M., DUCOMBS, O., BIRENBAUM, A., RIOU, B. & LANGERON, O. 2013. Comparison of subglutal sciatic nerve block duration in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Br J Anaesth*, 110, 823-830.
19. DELI, G., BOSNYAK, E., PUSCH, G., KOMOLY, S. & FEHER, G. 2013. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*, 98, 267-80.
20. DIONNE, R. A., GOLDSTEIN, D. S. & WIRDZEK, P. R. 1984. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg*, 63, 640-646.

21. DOS SANTOS-PAUL, M. A., NEVES, I. L. I., NEVES, R. S. & RAMIRES, J. A. F. 2015. Local anesthesia with epineprine is safe and effective for oral surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease: a prospective randomized study. *Clinics*, 70, 185-9.
22. DURAN-JIMENEZ, B., DOBLER, D. & MOFFATT, S. 2009. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. *Diabetes*, 58, 2893-903.
23. DYCK, P. J., ALBERS, J. W., ANDERSEN, H., AREZZO, J. C., BIESSELS, G. J., BRIL, V. & AL, E. 2011. Diabetic polineuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*, 27, 620-8.
24. ECHEVARRIA, M., HACHERO, A., MARTINEZ, A., RAMALLO, E., GARCIA-BERNAL, D., RAMOS, M. & FERNANDEZ, A. 2008. Spinal anaesthesia with 0.5% isobaric bupivacaine in patients with diabetes mellitus: teh influence of CSF composition on sensory and motor block. *Europeaj Journal of Anaesthesiology*, 25, 1014-1019.
25. EDWARDS, J. L., VINCENT, A. M., CHENG, H. T. & FELDMAN, E. L. 2008. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ter*, 120, 1-34.
26. ELEDJAM, J. J., DESCHODT, J., VIEL, E. J., LUBRANO, J. F., CHARAVEL, P., D'ARTHIS, F. & DU CAILAR, J. 1991. Brachial plexus block with bupivacaine: eeffects of added alpha-adrenergic agonists: comparison between clonidine and epinephrine. *Can J Anesth*, 38, 870-5.
27. FLEISCHHACKER, E., ESENABHALU, V. E., SPITALER, M., HOLZMANN, S., SKRABAL, F., KOIDL, B., KOSTNER, G. M. & GRAIER, W. F. 1999. Human diabetes is associated with hyperreactivity of vascular smooth muscle cells due to altered subcellular Ca²⁺ distribution. *Diabetes*, 48, 1323-1330.
28. GAUMANN, D. M., BRUNET, P. C. & JIROUNEK, P. 1992. Clonidine enchances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg*, 74, 719-725.
29. GEBHARD, R. E., NIELSEN, K. C., PIETROBON, R., MISSAIR, A. & WILLIAMS, B. A. 2009. Diabetes mellitus, independent of body mass index, is

- associated with "higher success" rate for supraclavicular brachial plexus blocks. *Reg Anesth Pain Med*, 34, 404-407.
30. GERBERSHAGEN, H. J., ROTH AUG, J., KALKMAN, C. J. & MEISSNER, W. 2011. Determination of moderate-to-severe postoperative pain of the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *British Journal of Anaesthesia*, 107, 619-626.
 31. GERNER, P. & STRICHARTZ, G. R. 2008. Sensory and motor complications of local anesthetics. *Muscle Nerve*, 37, 421-425.
 32. GOLD, M. S., REICHLING, D. B., HAMPL, K. F. & ET, A. L. 1998. Lidocaine toxicity in primary afferent neurons from the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 285, 413-421.
 33. HAAS, D. A. 2002. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. *J Can Dent Assoc*, 68, 546-551.
 34. HAJI, I. U. H., SIDDIQ, M., RAO, S., RAI, G., HIREGOUDAR, J. S. & PITALE, U. 2012. Study on blood glucose concentration in patients with diabetes undergoing dental extraction under local anesthesia with and without adrenaline. *J Bssic Clin Physiol Pharamacol*, 23, 169-71.
 35. HALLER, I., HAUSOTT, B., TOMASELLI, B., KELLER, K., KLIMASCHEWSKI, L., GERNER, P. & LIRK, P. 2006. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology*, 105, 1024-1033.
 36. HARGREAVES, K. M., JACKSON, D. L. & BOWLES, W. R. 2003. Adrenergic regulation of capsaicin-sensitive neurons in dental pulp. *J Endod*, 29, 397-399.
 37. HEBL, J. R., KOPP, S. L., SCHROEDER, D. R. & AL, E. 2006. Neurologic complications after neuraxial anesthesia and analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg*, 103, 1294-1299.
 38. INSTITUTE OF MEDICINE 1992. Introducton. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*. 1st ed. Washington DC: The National Academies Press.

39. JOHNSON, M. E., SAENZ, J. A. & ET, A. L. 2002. Effects of local anesthetic on neuronal cytoplasmatic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology*, 97, 1466-1476.
40. JOHNSON, M. E., UHL, C. B., SPLITTER, K.-H., WANG, H. & GORES, G. J. 2004. Mitochondrial injury and caspase activation by the local anesthetic lidocaine. *Anesthesiology*, 101, 1184-1194.
41. KALICHMAN, M. W. & CALCUTT, N. A. 1992. Local anesthetic-induced conduction block and nerve fiber injury in streptozotocin-diabetic rats. *Anesthesiology*, 77, 941-947.
42. KITANO, Y., KUWABARA, S., MISAWA, S., OGAWARA, K., KANAI, K., KIKKAWA, Y., YAGUI, K. & HATTORI, T. 2004. The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetics. *Ann Neurol*, 56, 462-467.
43. KNOLL-KÖHLER, E., FRIE, A., BECKER, J. & OHLENDORF, D. 1989. Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. *J Dent Res*, 68, 1098-1101.
44. KOLLURU, G. K., BIR, S. C. & KEVIL, C. G. 2012. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling and wound healing. *Int J Vasc Med*, 1-30.
45. KOPACZ, D. J. & BERNARDS, C. M. 2001. Effect of on lidocaine clearance *in vivo*. *Anesthesiology*, 95, 1371-6.
46. KROIN, J. S., BUVANENDRAN, A., BECK, D. R., TOPIC, J. E., WATTS, D. E. & TUMAN, K. J. 2004a. Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats is mediated *via* the hyperpolarisation-activated cation current, not by alpha-adrenoceptors. *Anesthesiology*, 101, 488-94.
47. KROIN, J. S., BUVANENDRAN, A., BECK, D. R., TOPIC, J. E., WATTS, D. E. & TUMAN, K. J. 2004b. Clonidine prolongation of lidocaine analgesia after sciatic nerve block in rats is mediated *via* the hyperpolarisation - activated cation current, not by alpha - adrenoceptors. *Anesthesiology*, 101, 488-494.
48. KROIN, J. S., BUVANENDRAN, A., TUMAN, K. J. & KERNS, J. M. 2012a. Effect of acute versus continuous glycemic control on duration of local anesthetic sciatic nerve block in diabetic rats. *Reg Anesth Pain Med*, 37, 595-600.

49. KROIN, J. S., BUVANENDRAN, A., TUMAN, K. J. & KERNS, J. M. 2012b. Safety of local anesthetics administered intrathecally in diabetic rats. *Pain Medicine*, 13, 802-807.
50. KROIN, J. S., BUVANENDRAN, A., WILLIAMS, D. K., WAGENAAR, B., MORIC, M., TUMAN, K. J. & KERNS, J. M. 2010. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. *Reg Anesth Pain Med*, 35, 343-340.
51. LE FLOCH, J. P., LE LIEVRE, G., LABROUE, M., PEYNEGRE, R. & PERLEMUTER, L. 1992. Early detection of diabetic patients at risk of developing degenerative complications using electric gustometry: a five-year follow-up study. *Eur J Med*, 1, 208-14.
52. LE FLOCH, J. P., LE LIEVRE, G., VERROUST, J., PHILIPPON, C., PEYNEGRE, R. & PERLEMUTER, L. 1990. factors related to electric taste threshold in type 1 diabetic patients. *Diabet Med*, 7, 526-531.
53. LICHTENAUER, U. D., SEISSLER, J. & SCHERBAUM, W. A. 2003. Diabetic complications. Micro and macroangiopathic end-organ damage. *Internist*, 44, 840-6.
54. LIPP, M., DICK, W., DAUBLAENDER, M., FUDER, H. & STANTON-HICKS, M. 1993. Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia, *Regional Anesthesia* 18, 6-12.
55. LIRK, P., BIRMINGHAM, B. & HOGAN, Q. 2011. Regional anesthesia in patients with preexisting neuropathy. *Int Anesthesiol Clin*, 49, 144-165.
56. LIRK, P., FLATZ, M., HALLER, I., HAUSOTT, B., BLUMENTHAL, S., STEVENS, M. F., SUZUKI, S., KLIMASCHEWSKI, L. & GERNER, P. 2012. In Zucker diabetic fatty rats, subclinical diabetic neuropathy increases in vivo lidocaine block duration but not in vitro neurotoxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 37, 601-606.
57. LIRK, P., HALLER, I., MYERS, R. R. & ET, A. L. 2006. Mitigation of direct neurotoxic effects of lidocaine and amitriptyline by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Anesthesiology*, 104, 1266-1273.
58. LIRK, P., VERHAMME, C., BOECKH, R., STEVENS, M. F., TEN HOOPE, W., GERNER, P., BLUMENTHAL, S., DE GIROLAMI, U., VAN SCHAIK, I. N.,

- HOLLMAN, M. W. & PICARDI, S. 2015a. Effects of early and late diabetic neuropathy on sciatic nerve block duration and neurotoxicity in Zucker diabetic fatty rats. *British Journal of Anaesthesia*, 114, 319-326.
59. LIRK, P., VERHAMME, C., BOECKH, R., STEVENS, M. F., TEN HOOPE, W., GERNER, P., BLUMENTHAL, S., DE GIROLAMI, U., VAN SCHAIK, N., HOLLMAN, M. W. & PICARDI, S. 2015b. Effects of early and late diabetic neuropathy on sciatic nerve block duration and neurotoxicity in Zucker diabetic fatty rats. *Br J Anaesth*, 114, 319-26.
60. LOE, H. 1993. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16, 329-34.
61. MALAMED, S. F. 2013a. Clinical action of specific agents. *In: MALAMED, S. F. (ed.) Handbook of local anesthesia*. 6th ed. St Louis, Missouri: Elsevier.
62. MALAMED, S. F. 2013b. Neurophysiology. *In: MALAMED, S. F. (ed.) Handbook of local anesthesia*. 6th ed. St Louis, Missouri: Elsevier.
63. MEECHAN, J. G., PARRY, G., RATTRAY, D. T. & THOMASON, J. M. 2002. Effects of dental local anaesthetics in cardiac transplant patients. *Br Dent J*, 192, 161-163.
64. MISAWA, S., SAKURAI, K., SHIBUYA, K., ISOSE, S., KANAI, K., OGINO, J., ISHIKAWA, K. & KUWABARA, S. 2009. Neuropathic pain is associated with increased nodal persistent Na⁺ currents in human diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 14, 279-284.
65. MOLNAR, R. R., DAVIES, M. J., SCOTT, D. A., SILBERT, B. S. & MOONEY, P. H. 1997. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine for cervical pelxus block. *Regional Anesthesia*, 22, 137-42.
66. MONCADA, S. & HIGGS, E. A. 2006. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol*, 147, S193-S201.
67. MOORE, P. A., GUGGENHEIMER, J., ETZEL, K. R., WEYANT, R. J. & ORCHARD, T. 2001. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92, 281-291.

68. MOORE, P. A., GUGGENHEIMER, J. & ORCHARD, T. 2007. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 21, 397-402.
69. MOORE, P. A., WEYANT, R. J., MONGELUZZO, M. B., MYERS, D. E., ROSSIE, K. & GUGGENHEIMER, J. 1998. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assesment of tooth loss and edentulism. *J Public Health Dent*, 58, 135-142.
70. NAKAMURA, M. & FERREIRA, H. S. 1998. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin - like substance. *Eur J Pharmacol*, 146, 223-228.
71. NAKAMURA, Y., MATSUMURA, K., MIURA, K., KUROKAWA, H., ABE, I. & TAKATA, Y. 2001. Cardiovascular and sympathetic responses to dental surgery with local anesthesia. *Hypertens Res*, 24, 209-214.
72. NEWRICK, P. G., BOWMAN, C., GREEN, D., O'BRIEN, I. A. D., PORTER, S. R., SCULLY, C. & CORRALL, R. J. M. 1991. Parotid salivary secretion in diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetic Compl*, 5, 35-37.
73. NICE 2014. Introduction and overview. *Developing NICE guidelines: the manual*. National Institute for Health and Care Excellence
74. NONES, C. F. M., REIS, C. R., ALVES JESUS, C. H., DA LUZ VERONES, D. A., CUNHA, J. M. & CHICHORRO, J. G. 2013. Orofacial sensory changes after streptozotocin-induced diabetes in rats. *Brain Res*, 1501, 56-67.
75. OBROSOVA, I. G. 2005. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. *Antioxid Redox Signal*, 7, 1543-52.
76. PALLASCH, T. 1998. Vasoconstrictors and the heart. *J Calif Dent Assoc*, 26, 668-673.
77. PATIL, P. M. & PATIL, S. P. 2012. Is clonidine an adequate alternative to epinephrine as a vasoconstrictor in patients with hypertension? *J Oral Maxillofac Surg*, 70, 257-62.
78. PRICE, S. A., AGTHONG, S., MIDDLEMAS, A. B. & TOMLINSON, D. R. 2004. Mitogen-activated protein kinase p38 mediates reduced nerve conduction velocity in experimental diabetic neuropathy: Interactions with aldose reductase. *Diabetes*, 53, 1851-1856.

79. RODELLA, L., EZZANI, R., CORSETTI, G. & BIANCHI, R. 2000. Nitric oxide involvement in the trigeminal hyperalgesia in diabetic rats. *Brain Res*, 865, 112-5.
80. ROGANOVIC, J., RADENKOVIC, M., TANIC, N., TANIC, N., PETROVIC, N. & STOJIC, D. 2011. Impairment of acetylcholine - mediated endothelium - dependent relaxation in isolated parotid artery of the alloxan - induced diabetic rabbit. *Eur J Oral Sci*, 119, 352-360.
81. SANDBERG, G. E. & WIKBLAD, K. F. 2003. Oral dryness and peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.*, 17, 192-8.
82. SELANDER, D. 1993. Neurotoxicity of local anesthetics: animal data. *Reg Anesth.*, 18, 461-8.
83. SENA, C. M., PEREIRA, A. M. & SEIÇA, R. 2013. Endothelial dysfunction- A major mediator of diabetic vascular disease. *Bioch Bioph Acta*, 1832, 2216-2231.
84. SEPPÄLÄ, B., SORSA, T. & AINAMO, J. 1997. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes. *J Periodontol*, 68, 1237-1245.
85. SERTOZ, N., DENIZ, M. N. & AYANOGLU, H. O. 2013. Relationship between glycosylated hemoglobin level and sciatic nerve block performance in diabetic patients. *Foot Ankle Int*, 34, 85-90.
86. SINGLA, N. K., DESJARDINS, P. J. & CHANG, P. D. 2014. A comparison of the clinical and experimental characteristics of four acute surgical pain models: Dental extraction, bunionectomy, joint replacement and soft tissue surgery. *Pain*, 155, 441-456.
87. SIVITZ, W. I., WAYSON, S. M., BAYLESS, M. L., SINKEY, C. A. & HAYNES, W. G. 2007. Obesity impairs vascular relaxation in human subjects: hyperglycemia exaggerates adrenergic vasoconstriction arterial dysfunction in obesity and diabetes. *J Diabetes Complications*, 21, 149-157.
88. TALKE, P. O., LOBO, E. P., BROWN, R. & RICHARDSON, C. A. 2001. Clonidine-induced vasoconstriction in awake volunteers. *Anesth Analg*, 93, 271-6.
89. TESFAYE, S., BOULTON, A. J., DYCK, P. J., FREEMAN, R., HOROWITZ, M., KEMPLER, M. & AL, E. 2010. Diabetic neuropathies: update on definitions,

- diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care*, 33, 2285-93.
90. TILLY, F. E. & THOMAS, S. 2007. Glycemic effect of administration of epinephrine-containing local anaesthesia in patients undergoing dental extraction, a comparison between healthy and diabetic patients. *Int Dent J*, 57, 77-83.
91. TRITTO, I. & AMBROSIO, G. 1999. Spotlight on microcirculation: an update. *Cardiovasc Res*, 42, 600-606.
92. TROGER, J., HUMPEL, C., KREMSER, B., KRALINGER, M., KUNZE, C., W., P. & KIESELBACH, G. 1999. The effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on substance P and calcitonin gene-related peptide expression in rat trigeminal ganglion. *Brain Res*, 842, 84-91.
93. UNNERSTAL, J. R., KOPAJTIC, T. A. & KUCHAR, M. J. 1984. Distribution of alpha 2 agonist binding sites in rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res Rev*, 319, 69-101.
94. VERMEULEN, N., D'ANGELO, A., DE SUTTER, P. & NELEN, W. L. D. M. 2014. *Manual for ESHRE guideline development*. 2 ed.: European Society for Human Reproduction and Embryology.
95. VINCENT, A. M., CALLAGHAN, B. C., SMITH, A. L. & FELDMAN, E. L. 2011. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*, 7, 573-83.
96. VINCENT, A. M., PERRONE, I., SULLIVAN, K. A. & AL, E. 2007. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology*, 148, 548-58.
97. VINCENT, A. M., RUSSELL, J. W., LOW, P. & FELDMAN, E. L. 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*, 25, 612-28.
98. VINIK, A. I. & ERBAS, T. 2001. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*, 68, 928-944.
99. VINIK, A. I., MASER, R. E., MITCHELL, B. D. & FREEMAN, R. 2003. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*, 26, 1553-1579.

100. VONGPATANASIN, W., KARIO, K., ATLAS, S. A. & VICTOR, R. G. 2011. Central Sympatholytic Drugs. *J Clin Hypertens*, 13, 658-61.
101. WERDEHAUSEN, R., FAZELI, S., BRAUN, S. & ET, A. L. 2009. Apoptosis induction by different local anesthetics in a neuroblastoma cell line. *Br J Anaesth*, 103, 711-718.
102. WHO 2012. Introduction. In: WHO (ed.) *WHO Handbook for Guideline Development* Geneva: WHO Press.
103. WOO LEEM, Y., CHOI, Y., MIN HAN, S., YOON, M. J., SIM, J. Y. & WOON LEEM, S. 2000. Conduction block by clonidine is not mediated by alpha 2-adrenergic receptors in rat sciatic nerve fibers. *Reg Anesth Pain Med*, 25, 620-5.
104. XIE, H. Y., XU, F., LI, Y., ZENG, Z. B., ZNAHG, R., XU, H. J., QIAN, N. S. & ZHANG, Y. G. 2015. Increases in PKC gamma expression in trigeminal spinal nucleus is associated with orofacial thermal hyperalgesia in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Chem Neuroanat*, 63, 13-19.
105. YAGIHASHI, S., YAMAGISHI, S. & WADA, R. 2007. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract*, 77, S184-S189.

BIOGRAFIJA

Marija S. Milić

Marija S. Milić je rođena 13. 06. 1984. godine u Kraljevu, Republika Srbija. Osnovnu školu i gimnaziju je završila u Raški, kao nosilac Vukove diplome. Školske 2003/2004. godine je upisala Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, gde je diplomirala marta 2009. godine sa prosečnom ocenom 9,76. Doktorske akademske studije na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisala školske 2009/2010. godine i položila sve ispite predviđene planom i programom studija sa prosečnom ocenom 9,73. Kao student osnovnih i doktorskih akademskih studija bila je stipendista Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Dobitnik je nagrade generalnog sponzora Stomatološkog fakulteta (Colgate) za postignuti uspeh na osnovnim studijama. Od 2011. godine zaposlena je kao istraživač na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije br. 175021, pod nazivom „Kontrola bola i molekularni mehanizmi u regenerativnoj terapiji u stomatologiji kod zdravih i pacijenata sa dijabetes melitusom“. Bavi se naučnoistraživačkim radom iz oblasti stomatološke anesteziologije i oralne hirurgije.

Bibliografija

Publikovani radovi:

1. **Milic MS**, Brkovic B, Krsljak E, Stojic D. Comparison of pulpal anesthesia and cardiovascular parameters with lidocaine with epinephrine and lidocaine with clonidine after maxillary infiltration in type 2 diabetic volunteers. Clin Oral Invest (in press). 2015; DOI 10.1007/s00784-015-1610-5 (M21)
Oblast: Dentistry, Oral Surgery & Medicine

2. Brković B, Andrić M, Čalasan D, **Milić M**, Stepić J, Vučetić M, Brajković D, Todorović L. Efficacy and safety of 1% ropivacaine for postoperative analgesia after lower third molar surgery: a prospective, randomized, double-blinded clinical study. *Clin Oral Investig* (in press). 2016; DOI 10.1007/s00784-016-1831-2 (M21)
Oblast: Dentistry, Oral Surgery & Medicine
3. Brajkovic D, Brkovic B, **Milic M**, Biocanin V, Krsljak E, Stojic D. Levobupivacaine vs. bupivacaine for third molar surgery: quality of anaesthesia, postoperative analgesia and local vascular effects. *Clin Oral Invest.* 2014; 18:1481-1488 (M21)
Oblast: Dentistry, Oral Surgery & Medicine
4. Biočanin V, **Milić M**, Vučetić M, Bačević M, Vasović D, Živadinović M, Četković D, Čalasan D, Brković B. Apical root-end filling with tricalcium silicate-based cement in a patient with diabetes mellitus: a case report. *Vojnosanit Pregl* (in press). DOI: 10.2298/VSP150606137B (M23)
Oblast: Medicine, general and internal
5. Brajkovic D, Biocanin V, **Milic M**, Vucetic M, Petrovic R, Brkovic B. Quality of analgesia after lower third molar surgery : a randomized, double-blind study of levobupivacaine, bupivacaine and lidocaine with epinephrine. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(1):50-56 (M23)
Oblast: Medicine, general and internal
6. Biocanin V, **Milic M**, Brajkovic D, Brkovic B, Stojic D. Efficacy of Computer-Controlled Articaine Delivery for Supplemental Intraoral Anaesthesia. *Balk J Stom.* 2011; 15:11-14 (M52)

Saopštenja sa međunarodnih skupova:

1. Todorovic VS, Vasovic M, **Milic MS**. Oral rehabilitation of a patient with systemic lupus erythematosus using implant-supported fixed dentures: a case report. *J Clin Period.* 2015; 42 (S17), p.395, abstract P1080. 8th Conference of the European Federation of Periodontology (EuroPerio 8), jun 2015., London, UK (M34) – poster prezentacija

2. **Milic M**, Todorovic V, Vucetic M, Bacevic M, Brkovic B. Principals of oral surgical treatment in patients with factor V Leiden: report of two cases. Abstract book, p. 190, abstract PP 196. 19th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS), april 2014., Beograd, Srbija (M34) – oralna poster prezentacija
3. Todorovic V, Vasovic M, **Milic M**, Kokovic V, Andric M. Efficacy of fentanyl transdermal patch in pain control after lower third molar surgery. Abstract Book, p. 193, abstract PP 202. 19th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS), april 2014., Beograd, Srbija (M34) – oralna poster prezentacija
4. Brajkovic D, Biocanin V, **Milic M**, Vucetic M, Brkovic B. Levobupivacaine, bupivacaine and lidocaine with epinephrine: analgesia after lower third molar surgery. Abstract book, p. 53, abstract OP 61. 19th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS), april 2014., Beograd, Srbija (M34) – oralna prezentacija
5. **Milic MS**, Biocanin V, Brkovic B, Krsljak E, Stojic D. Pulpal blood flow: effects of vasoconstrictors from local anesthetic solutions. J Dent Res, Vol 92 (Spec Iss B): 85 (CED-IADR), 2013 (www.iadr.org). 46th Meeting of the Continental European Division of the International Association for Dental Research (CED-IADR) with the Scandinavian Division (NOF), septembar 2013., Firenca, Italija (M34) – oralna poster prezentacija
6. Biocanin V, **Milic MS**, Brajkovic D, Brkovic B, Stojic D. Computer-Controlled Articaine Delivery for Intraseptal and Periodontal Ligament Anaesthesia. J Dent Res, Vol 90 (Spec Iss B): 0357 (CED-IADR), 2011 (www.iadr.org). 45th Meeting of the Continental European Division of the International Association for Dental Research (CED-IADR) with the Scandinavian Division (NOF), septembar 2011., Budimpešta, Mađarska (M34) – oralna poster prezentacija

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марија С. Милић

Број индекса 4006/2009

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ ИНТРАОРАЛНЕ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ
ПРИМЕНОМ ЛИДОКАИНА СА КЛОНИДИНОМ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС
МЕЛИТУСОМ ТИП 2

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 13.06.2016.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора МАРИЈА С. МИЛИЋ

Број индекса 4006/2009

Студијски програм ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ

Наслов рада ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ ИНТРАОРАЛНЕ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ПРИМЕНОМ ЛИДОКАИНА СА КЛОНИДИНОМ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2

Ментор ПРОФ. ДР ДРАГИЦА СТОЈИЋ, ПРОФ. ДР БОЖИДАР БРКОВИЋ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 13.06.2016.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ ИНТРАОРАЛНЕ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ
ПРИМЕНОМ ЛИДОКАИНА СА КЛОНИДИНОМ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС
МЕЛИТУСОМ ТИП 2

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 13.06.2016.

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.