

UNIVERZITET U BEOGRADU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Vladimir M. Biočanin

**Komparativna analiza kvaliteta
intraparodontalne i intraseptalne anestezije
izazvane artikainom sa epinefrinom
kod zdravih i pacijenata sa
dijabetes melitusom tip 2**

- doktorska disertacija -

Beograd, 2012

Mentor: Doc. dr Božidar Brković, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

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

Članovi komisije:

Prof. dr Ljubomir Todorović, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Milan Jurišić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Siniša Mirković, Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu.

Datum odbrane: _____

Želeo bih da izrazim neizmernu zahvalnost, pre svega mojoj porodici, ocu Miljku, majci Dragici i sestri Jeli, i mojoj ljubavi Ivani, koji su sve vreme bili uz mene i stalno mi pomagali da istrajem na dugom i napornom putu ka sticanju novih znanja. Naročitu ljubav, pažnju i razumevanje, dobio sam od moje bake Bele koja je uvek bila uz mene i pomagala mi u svakom pogledu.

Veliku zahvalnost dugujem mom mentoru doc.dr Božidaru Brkoviću, koji me je uveo u oralnu hirurgiju, nesebično mi delio svoja hirurška znanja i neizmerno mi pomogao u izradi doktorske disertacije. Ogromnu zahvalnost dugujem i mom komentoru, izuzetnoj osobi i stručnjaku, prof.dr Dragici Stojić, koja je svojim savetima i zalaganjem ulila u mene ljubav prema nauci i svesrdno pomagala u izradi moje doktorske disertacije. Takođe, srdačno zahvaljujem čoveku zbog koga sam zavoleo oralnu hirurgiju i koji mi je bio uzor za vreme studija, a kasnije bio jedan od inicijatora da upišem doktorske studije, i svesrdno mi pomogao da ih privedem kraju, profesoru dr Ljubomiru Todoroviću.

Želeo bih istaći da je ova doktorska teza nastala kao rezultat našeg rada na projektu ministarstva prosvete i nauke broj 175021 “*Kontrola bola i molekularni mehanizmi kao faktori regenerativne terapije u stomatologiji kod zdravih i pacijenata sa dijabetes melitusom*” čiji je rukovodilac doc.dr Božidar Brković, a na kom sam bio angažovan kao stipendista ministarstva nauke. Takođe, u realizaciji doktorske disertacije pružile su pomoć i dve inostrane kompanije, pa bih stoga zahvalio francuskoj kompaniji *Septodont*, koja je obezbedila aparate za istraživanje (Anaeject® i Vitality Scanner 2006®) i kompaniji *Colgate*, koja je obezbedila sredstva u cilju pripreme intraoralnih tkiva za ispitivanja.

Ovom prilikom bih se zahvalio i mom velikom prijatelju i prijatelju moje porodice, dekanu Mašinskog fakulteta u Kraljevu, prof. dr Novaku Nediću, koji je bio jedan od glavnih inicijatora da upišem doktorske studije i otisnem se u naučne vode, a kasnije uvek bio uz mene i prateći svaki moj korak, svojim stručnim savetima i iskustvom pomogao mi da dođem do cilja.

Puno hvala i nastavnom kadru i osoblju Klinike za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu, kao i svim kolegama doktorantima, magistrantima i specijalizantima oralne hirurgije na razumevanju i pomoći u realizaciji istraživanja.

UNIVERZITET U BEOGRADU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Vladimir M. Biočanin

**Komparativna analiza kvaliteta
intraparodontalne i intraseptalne anestezije
izazvane artikainom sa epinefrinom
kod zdravih i pacijenata sa
dijabetes melitusom tip 2**

- doktorska disertacija -

Beograd, 2012

REZIME:

Lokalna anestezija u stomatologiji se najčešće postiže standardnim, lokalnim intraoralnim anestezijama kao što su sprovodna i infiltrativna. U izvesnom broju slučajeva, pomenutim anestezijama se ne može obezbediti potpuna bezbolnost. Iz tog razloga, primenom dopunske anestezije, kao što je intraseptalna anestezija (ISA) i intraperiodontalna anestezija (IPA), postiže se adekvatna bezbolnost. Pokazano je da se ove vrste dopunskih anestezija, koje pripadaju intraosealnim anestezijama, mogu koristiti i kao samostalne anestezije. Poseban problem za primenu intraoralnih anestezija, kao i drugih vrsta anestezija, predstavljaju pacijenti sa dijabetes melitusom (DM), zbog postojanja mikrovaskularnih oštećenja krvnih sudova koji ishranjuju nerve i poremećaja u sprovođenju nervnih impulsa.

Cilj: Cilj ove doktorske disertacije bio je da se ispitivanjem dozne zavisnosti 0,4, 0,6 i 0,8 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) (Ar +Ep) odredi efikasna i bezbedna doza ovog anestetika za ISA i IPA primenom kompjuterski kontrolisanog oslobađanja lokalnog anestetika (CCLADS), kako kod zdravih pacijenata, tako i kod pacijenata DM tip 2.

Materijal i metod: U ovoj kliničkoj studiji učestvovalo je 204 zdrava ispitanika (ASA I) i 80 pacijenata sa DM tip 2 (ASA II i III). Zdravi ispitanici su bili podeljeni u 2 velike grupe: ISA (104 ispitanika) i IPA (100 ispitanika). Svaka od ove dve grupe bila je podeljena na po tri podgrupe po 30 anesteziranih zuba, u zavisnosti od primenjene količine Ar + Ep, kako u gornjoj, tako i u donjoj vilici. Ispitivani zubi su bili gornji lateralni sekutić i donji prvi premolar, koji su bili indikovani za ekstrakciju. Primenjene pomoću sistema za kompjuterski kontrolisano oslobađanje lokalnog anestetika (*Computer-Controlled Local Anaesthetic Delivery System - CCLADS*, Anaject®, Septodont, Francuska), kod zdravih ispitanika, doze Ar + Ep su iznosile: 0,4 ml (16 mg + 4 µg), 0,6 ml (24 mg + 6 µg) i 0,8 ml (32 mg + 8 µg). Pacijenti sa DM tip 2 su bili podeljeni takođe u 2 grupe: ISA (38 pacijenata sa ukupno 60 ispitivanih zuba u obe vilice - 30 ispitivanih zuba u svakoj vilici), i IPA (42 pacijenta sa ukupno 60 ispitivanih zuba u obe vilice - po 30 ispitivanih zuba u svakoj vilici). U okviru ovih grupa primenjena je doza Ar + Ep koja se pokazala klinički efikasnom i bezbednom kod zdravih ispitanika. Uspešnost, latentni period i trajanje anestezije pulpe praćeni su električnim testom

stimulacije zubne pulpe (*pulp test*) (Vitality Scanner Model 2006®, Sybron Endo, SAD). Širina anestetičkog polja i trajanje anestezije mekih tkiva mereno je *pinprick* testom. Kardiovaskularni (KV) parametri: sistolni, dijastolni, srednji arterijski krvni pritisak i srčana frekvencija, mereni su pomoću digitalnog merača krvnog pritiska (Wrist Blood Pressure Monitor, Model R3 Intellisense, Prizma, Kragujevac) i monitoring aparatom (Datex-Engstrom AS/3, Helsinki, Finska), pre davanja anestezije, u toku davanja anestezije, kao i 5, 10, 15 i 30 minuta posle primene anestezije.

Rezultati: Posle primene 4% Ar + Ep (1:100,000) u količini od 0,4, 0,6 i 0,8 ml za ISA i IPA pomoću CCLADS kod zdravih pacijenata, anestezija je nastala gotovo trenutno, kako u gornjoj tako i u donjoj vilici, ali bez jasno izražene dozne zavisnosti. Slični rezultati su dobijeni kod pacijenata sa DM tip 2 posle primene 0,6 ml 4% artikaina sa 1:100,000 epinefrina za ISA i IPA pomoću CCLADS. Izvesna dozno-zavisna tendencija u porastu uspešnosti anestezije pulpe gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara kod zdravih ispitanika je postojala za ISA i IPA. Klinički prihvatljiva uspešnost pulpne anestezije – 90%, dobijena je sa ISA u količinama od 0,6 i 0,8 ml Ar + Ep, što nije bio slučaj sa IPA. Kod pacijenata sa DM tip 2, uspešnost ISA zubne pulpe kao i mekih i koštanih tkiva postignute u gornjoj i donjoj vilici primenom 0,6 ml Ar + Ep, značajno se nije razlikovala od uspešnosti IPA i vrlo je slična istom parametru za pomenute anestezije kod zdravih ljudi. Kod zdravih ispitanika trajanje ISA se povećavalo na dozno zavisnan način kako za pulpnu, tako i za anesteziju mekog tkiva, kada je u pitanju donji prvi premolar. Statistički značajna razlika između trajanja ISA i IPA utvrđena je u svim primenjenim količinama Ar + Ep. Što se tiče anestezije gornjeg lateralnog sekutića, utvrđena je dozna zavisnost trajanja pulpne anestezije, ali ne i mekih oralnih tkiva za ISA, dok ovakav odnos za IPA nije zapažen. Širina anestetičkog polja u regionu pripojne gingive i oralne sluznice bila je značajno veća sa ISA nego sa IPA, kako oko gornjeg lateralnog sekutića, tako i oko donjeg prvog premolara. Trajanje i širina anestetičkog polja ISA mekog i koštanog tkiva postignuto primenom 0,6 ml Ar + Ep kod pacijenata sa DM tip 2 bili su značajno veći u odnosu na iste parametre za IPA. Kod zdravih pacijenata nije bilo značajnih promena KV funkcija (sistolnog, dijastolnog, srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvencije) u praćenim vremenskim intervalima (pre primene anestezije, u toku primene anestezije, 5, 10, 15 i 30 minuta posle primene

anestetičkog rastvora) posle primene sve tri doze za ISA ili IPA u gornjoj i donjoj vilici. Praćenjem KV parametara kod pacijenata sa DM tip 2, posle primene 0,6 ml Ar + Ep za ISA u gornjoj vilici, zapaženo je kratkotrajno povećanje svih KV parametara samo u toku davanja, najverovatnije kao posledica brze resorpcije epinefrina posle intraoralne injekcije.

Zaključak: Kod zdravih osoba 0,6 i 0,8 ml 4% artikaina sa 1:100,000 epinefrina, i 0,6 ml 4% artikaina sa 1:100,000 epinefrina kod pacijenata sa DM tip 2, primenjeni pomoću CCLADS, daju klinički efikasnu i bezbednu ISA.

Ključne reči: intraseptalna anestezija, intraperiodontalna anestezija, artikain sa epinefrinom, kardiovaskularni efekti.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF DENTISTRY

Vladimir M. Biočanin

**Comparative analysis of intraperiodontal and
intraseptal anaesthesia quality in healthy
individuals and patients with diabetes
mellitus type 2**

- Doctoral Dissertation —

Belgrade, 2012

SUMMARY

In dentistry, local anesthesia is usually obtained by standard, local intraoral anesthesia, such as block and infiltration. In some cases, complete painless procedure could not be obtained with previously mentioned anesthesia. Therefore, using additional anaesthesia, such as intraseptal (ISA) and periodontal ligament (IPA), adequate pain control is achieved. It has been shown that these two additional anesthesia, which belong to intraosseal anesthesia, could be used as primary anesthesia. Special problem for intraoral anesthesia, and also for other types of anesthesia, are patients with diabetes mellitus type 2 (DM type 2), because they have microvascular damage of blood vessels which feed nerves and diminish nerve impulse conduction.

Aim: The aim of this doctoral dissertation was evaluation of dose dependency among 0,4, 0,6 and 0,8 ml of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine (Ar + Ep) for ISA and IPA, achieved by computer - controlled local anesthetic delivery system (CCLADS), and finding effective and safe dose in healthy individuals and patients with DM type 2.

Material and method: This clinical study included 204 healthy individuals (ASA I) and 80 patients with DM type 2 (ASA II and ASA III). Healthy individuals were divided in two big groups: ISA (104 individuals) and IPA (100 individuals). These two groups were divided into three subgroups of 30 anesthetized teeth, depending on the used dose of Ar + Ep, in upper and lower jaw. Selected teeth, upper lateral incisor and lower first premolar, were indicated for extraction. Used with *Computer – controlled local anesthetic delivery system* (CCLADS, Anaeject®, Septodont, France), in healthy individuals, doses of Ar + Ep were: 0,4 ml (16 mg + 4 µg), 0,6 ml (24 mg + 6 µg) i 0,8 ml (32 mg + 8 µg). Patients with DM type 2 were also divided in two groups: ISA (38 patients with 60 tested teeth in both jaws – 30 teeth each jaw), IPA (42 patients with 60 tested teeth – 30 teeth each jaw). Within these groups (DM type 2 patients), the dose of Ar + Ep which had been shown clinically effective and safe in healthy individuals, was used. Success rate, onset and duration of pulpal anesthesia were recorded with the electric pulp tester (pulp test) (Vitality Scanner Model 2006®, Sybron Endo, USA). The width of anesthetic field and soft tissue anesthesia duration were recorded with *pinprick test*. Cardiovascular (KV) parameters: systolic, diastolic, mean arterial pressure and heart rate,

were measured by digital monitor (Wrist Blood Pressure Monitor, Model R3 Intellisense, Prizma, Kragujevac) and monitoring apparatus (Datex-Engstrom AS/3, Helsinki, Finland), before anesthesia, during anesthesia, such as 5, 10, 15, and 30 minutes after anesthesia.

Results: After use of 4% Ar + 1:100,000 Ep with the doses of 0,4, 0,6 and 0,8 ml for ISA and IPA with CCLADS in healthy individuals, anesthesia was immediate, both, in upper and lower jaw. Similar results were achieved with the patients with DM type 2 after use of 0,6 ml Ar + Ep for ISA and IPA with CCLADS. Some dose dependent tendency existed in the success rate of pulpal anesthesia of upper lateral incisor and lower first premolar in healthy individuals for ISA and IPA. Clinically acceptable success rate of pulpal anesthesia – 90% was achieved with ISA with the doses 0,6 and 0,8 ml Ar + Ep, in contrast with IPA. In DM type 2 patients, success rate of pulpal, soft and bone tissue ISA, achieved in upper and lower jaw using 0,6 ml Ar + Ep, was not significantly different from the success rate of IPA, and was similar to the same anesthetic parameter in healthy individuals. In healthy individuals, duration of ISA increased in dose-related manner for pulpal and soft tissue anesthesia in lower first premolar. Statistically significant difference between ISA and IPA duration was with all used doses of Ar + Ep. As regards of upper lateral incisor, the dose related duration of pulpal anesthesia, but not soft tissue anesthesia, was determined, on the other hand, this relation for IPA was not noted. The width of anesthetic field in the region of attached gingiva and oral mucosa was significantly higher with ISA in comparison to IPA, around upper lateral incisor and lower first premolar both. Duration and width of anesthetic field of soft and bone tissue achieved with 0,6 ml Ar + Ep for ISA, in patients with DM type 2, was significantly higher compared with the same parameters of IPA. In healthy individuals significant changes of KV functions (systolic, diastolic, mean arterial pressure and heart rate) were not observed in recorded time intervals (before anesthesia, 5, 10, 15 and 30 min after anesthesia), after use of three doses for ISA and IPA in upper and lower jaw. Recording the KV parameters in patients with DM type 2, after the use of 0,6 ml Ar + Ep for ISA in upper jaw, showed short-termed increase of all KV parameters only during anesthesia administration, most probably due to fast resorption of epinephrine after intraoral injection.

Conclusion: In healthy individuals 0,6 and 0,8 ml of 4% articaine + 1:100,000 epinephrine, and 0,6 ml of 4% articaine + 1:100,000 epinephrine in patients with DM type 2, both applied with CCLADS, offer effective and safe ISA.

Key words: intraseptal anesthesia, periodontal ligament anesthesia, articaine with epinephrine, cardiovascular effects.

SADRŽAJ

UVOD	1
1. INTRASEPTALNA I INTRAPERIODONTALNA ANESTEZIJA KAO DOPUNSKA ANESTEZIJE	2
2. INTRASEPTALNA I INTRAPERIODONTALNA ANESTEZIJA KAO SAMOSTALNE ANESTEZIJE	4
2.1 Kompjuterski kontrolisano oslobađanje lokalnog anestetika	6
3. FARMAKOKINETIČKE I FARMAKODINAMSKE KARAKTERISTIKE ARTIKAINA I NJEGOV ZNAČAJ U INTRASEPTALNOJ I INTRAPERIODONTALNOJ ANESTEZIJI	7
4. DIJABETES MELITUS KAO FAKTOR RIZIKA ZA INTRAORALNU LOKALNU ANESTEZIJU	12
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	17
RADNA HIPOTEZA	19
MATERIJAL I METOD	21

1. OPŠTA I KLINIČKA POPULACIJA	22
1.1 Zdravi ispitanici	22
1.2 Pacijenti sa DM tip 2	24
2. METODA KOMPJUTERSKI KONTROLISANE PRIMENE LOKALNE ANESTEZIJE	25
3. METODA MERENJA ANESTEZIJE ZUBNE PULPE POMOĆU APARATA ZA VITALITET ZUBA (<i>PULP TEST</i>)	27
4. METODA MERENJA ANESTEZIJE MEKOG TKIVA <i>PINPRICK TESTOM</i>	28
5. KLINIČKI PARAMETRI LOKALNE ANESTEZIJE	29
6. MERENJE KARDIOVASKULARNIH PARAMETARA	30
7. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	30
REZULTATI	32
1. ZDRAVI ISPITANICI	33
1.1 Klinički parametri anestezije kod zdravih ispitanika	35
1.2 Kardiovaskularni parametri	43

2. PACIJENTI SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2	52
2.1 Klinički parametri anestezije kod pacijenata sa DM tip 2	54
2.2 Kardiovaskularni parametri kod pacijenata sa DM tip 2.....	59
DISKUSIJA	65
ZAKLJUČCI	76
LITERATURA	79
SKRAĆENICE	94
BIOGRAFIJA	96

UVOD

1. Intraseptalna i intraperiodontalna anestezija kao dopunske anestezije

Odsustvo bola u toku oralnohirurških intervencija predstavlja jedan od glavnih ciljeva oralne hirurgije, što se u najvećem broju slučajeva postiže primenom lokalnih anestetika. Lokalna anestezija donjih bočnih zuba najčešće se postiže standardnom mandibularnom anestezijom, dok se anestezija donjih frontalnih zuba, kao i zuba u gornjoj vilici postiže primenom infiltracione anestezije. Međutim, u nekim slučajevima, u zavisnosti od vrste anestezije i lokalnog anestetika, kao i anatomskih, patoloških i psiholoških razloga, ove standardne anestezije mogu da budu neuspešne (Meechen 1999). Tako, na primer, Mikesell i sar. (2005) su, koristeći test električne stimulacije pulpe, pokazali da je neuspeh mandibularne anestezije izazvane 2% lidokainom sa epinefrinom (1:100,000), između 9 - 75%, zavisno od zuba (od drugog molara do centralnog sekutića). S druge strane, Dagher i sar. (1997) su pokazali manji stepen neuspeha mandibularne anestezije postignute primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) koji se kretao u intervalu od 10 do 27%, idući od prvog molara do lateralnog sekutića, mereno istim testom. Imajući u vidu mogućnost neuspeha ovih standardnih intraoralnih lokalnih anestezija, veliki broj autora je pokazao da se u tim slučajevima primenom dopunske lokalne anestezije, kao što su intraperiodontalna i intraseptalna, može postići potpuni uspeh anestezije (Childers i sar. 1996, Fan i sar. 2009, Nusstein i sar. 2005).

Intraperiodontalna anestezija predstavlja anesteziju kojom se anestetički rastvor ubrizgava neposredno uz zub, u početni deo periodoncijuma. Odatle anestetik prodire u kost kroz perforacije na lateralnom zidu alveole, difunduje kroz periodoncijum i spongiozni deo kosti i doseže apikalne nerve zuba, a okolna gingiva je anestezirana difuzijom anestetika u to tkivo sa mesta primene (Walton 1986, Tagger i sar. 1994). Ovom anestezijom se postiže potpuna anestezija kosti, periodoncijuma i pulpe zuba koji se anestezira uz ograničeno polje anestezije gingive, a anestetički efekat nastupa gotovo trenutno (Malamed 2004).

Intraseptalna anestezija je anestezija kojom se anestetički rastvor ubrizgava subperiostalno, i direktno u koštano tkivo, u predelu vrha koštanog interdentalnog septuma. U predelu vrha interdentalnog septuma postoje brojne perforacije nutritivnih kanalića kroz koje anestetik prodire, difunduje kroz spongiozni deo kosti i doseže apikalne nerve zuba (Woodmansey 2005). Intraseptalnom anestezijom se uspešno anestezira ograničeni deo gingive i alveolarne kosti, kao i zubna pulpa i periodontalni prostor (Saadoun i Malamed 1985). Posle primene ove anestezije, potpuni anestetički efekat nastaje gotovo trenutno (Saadoun i Malamed 1985, Woodmansey 2005).

Jedna od prednosti ovih dopunskih anestezija je što je količina anestetičkog rastvora značajno manja (0,2 – 0,4 ml) od količine koja se primenjuje za mandibularnu i infiltracionu anesteziju (od 1,5 ml – 2 ml). Takođe, značajno je manja i količina vazokonstriktora – epinefrina, koja se primenjuje za intraseptalnu i intraperiodontalnu anesteziju, koga u 0,2 ml anestetičkog rastvora sa koncentracijom 1:100,000, ima svega 2 µg, a što je značajno manje od maksimalne preporučene doze epinefrina kod zdravih (200 µg) i kod pacijenata sa značajnim kardiovaskularnim bolestima ASA III i ASA IV (40 µg) (Malamed 2004). S druge strane, treba istaći da za obe pomenute dopunske anestezije anestetik ne treba aplikovati u zapaljeno tkivo interdentalnih papila i periodoncijuma, kao i kod mlečnih zuba (Brannstrom i sar. 1984, Malamed 2004).

Nusstein i sar. (2005) su kod bočnih zuba sa pulpitisom u donjoj vilici, posle neuspešne mandibularne anestezije - 2% lidokain sa epinefrinom (1:100,000), primenom 1,4 ml istog rastvora datog intraperiodontalno, postigli uspešnost anestezije od 56%. Isto tako, Childers i sar. (1996) su primenom 0,4 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) intraperiodontalno, posle neuspešne mandibularne anestezije, pokazali značajno veći procenat uspeha anestezije pulpe prvog donjeg molara u odnosu na mandibularnu anesteziju (78% u odnosu na 63%). Isti autori su kao neželjeni efekat, kod jednog pacijenta zapazili znake infekcije na mestu uboda intraperiodontalne anestezije, što je bilo praćeno nastankom paradontalnog džepa dubine 6-8 mm uz radiografski gubitak oko 50% kosti između prvog molara i drugog premolara.

2. Intraseptalna i intraperiodontalna anestezija kao samostalne anestezije

Obe anestezije, intraseptalna i intraperiodontalna, za određene vrste intervencija u restaurativnoj stomatologiji, parodontologiji i oralnoj hirurgiji, primenjuju se i kao samostalne anestezije. Tako su, na primer, Malamed i Saadoun (1985), primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:50,000) za samostalnu intraseptalnu anesteziju, na uzorku od 100 pacijenata za parodontološko-hirurške intervencije (režanj operacija, kiretaža parodontalnih džepova, amputacija korena), postigli uspešnu anesteziju od 92–98%. U ovim uslovima, trajanje anestezije pulpe je bilo 30-60 minuta, dok je širina anestezirane pripojne gingive iznosila 21-25 mm. Marin (1987) je kod više od 300 pacijenata primenjujući intraseptalnu anesteziju (2% lidokain sa epinefrinom (1:50,000) za vađenje zuba, manje oralno hirurške intervencije, preparaciju zuba za krunice i za endodontski tretman zuba, postigao uspešnu anesteziju u 96%. Brković i sar. (2010) su pokazali uspešnost samostalne intraseptalne anestezije od oko 89% za nekomplikovane ekstrakcije gornjih lateralnih sekutića. Nasuprot intraseptalnoj, intraperiodontalna anestezija primenjena kao samostalna, pokazuje izrazitu varijabilnost u uspešnosti. Tako, na primer, primenom testa električne stimulacije pulpe, je pokazano da je intraperiodontalna anestezija donjih bočnih zuba uspešna od 18-87 % (White i sar. 1988, Moore i sar. 1987, Schleder i sar. 1988, Berlin i sar. 2005), a gornjih zuba od 18% u predelu lateralnih sekutića do 79% u predelu molara (White i sar. 1988). Pokazano je da prosečno trajanje intraperiodontalne anestezije, mereno pomenutim testom, iznosi od 4-20 minuta (Moore i sar. 1987, White i sar. 1988, Meechen 2002).

Prednosti intraseptalne i intraperiodontalne anestezije, kao samostalnih tehnika, u odnosu na standardne sprovodne i infiltracione anestezije su, pored manje količine upotrebljenog anestetika i vazokonstriktora, i izostanak neželjene anestezije mekog tkiva velikog dela usne duplje, zatim brz nastanak anestetičkog efekta i nemogućnost povrede većih krvnih sudova. Iz ovih razloga obe pomenute intraosealne anestezije su bezbednije u odnosu na

standardne kod pacijenata sa poremećajem krvarenja (Meechan 1992, Malamed 2004). S druge strane, klinički značajan neželjeni efekat intraperiodontalne anestezije je pojava bakterijemije, čak u 97% slučajeva, što je značajno više u poređenju sa pojavom bakterijemije nakon infiltracione anestezije kod koje se bakterijemija registruje u 16% slučajeva (Roberts i sar. 1998). U eksperimentima na majmunima, Brannstrom i sar. (1984) su uočili pojavu hipoplazije gleđi stalnih zuba (zuba zamenika) posle primene intraperiodontalne anestezije kod mlečnih zuba. U studiji na psima, Roahen i Marshall (1990) su pokazali da primena intraperiodontalne anestezije može izazvati lokalizovanu eksternu resorpciju korena. S druge strane, Walton i Garnick (1982) su kod majmuna pokazali da je primena intraperiodontalne anestezije bezbedna za parodontijum i da su histološke promene koje nastaju reverzibilne i posledica su injekcione procedure. Takođe, ispitujući bezbednost primene intraperiodontalne anestezije na pulpno tkivo pasa i majmuna, pokazano je da njena primena ne izaziva nikakve histološke promene na pulpi u poređenju sa pulpama zuba koji nisu bili anestezirani (Peurach 1985, Roahen i Marshall 1990).

Lokalni anestetici primenjeni intraosealno za postizanje ova dva tipa anestezije, pokazuju poseban farmakokinetički profil, jer najvećim delom odlaze u sistemska cirkulaciju, zbog bogatstva krvnih sudova u koštanom tkivu. Stoga, ovakvim načinom primene, moguće je značajno umanjiti bezbednost primene lokalnih anestetika i sledstveno tome, olakšati nastanak neželjenih kardiovaskularnih efekata. Pored toga, imajući u vidu da se anestetik za intraperiodontalnu anesteziju najčešće primenjuje brizgalicom pod pritiskom, dodatno se uvećava mogućnost pojave poremećaja kardiovaskularnih funkcija. Tako na primer, Smith i Pashley (1986) su pokazali u eksperimentima na psima, da posle primene 0,3 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) intraperiodontalno, značajno raste srčana frekvencija (od 10-20%) i pada krvni pritisak (od 20-25%). Kvantitativno isti poremećaj kardiovaskularnih funkcija, autori su zapazili kada su istu količinu pomenutog anestetika primenili intravenski. Saadoun i Malamed (1985) su zapazili pojavu palpitacija i tremora kod nekih pacijenata posle primene 2% lidokaina sa epinefrinom (1:50,000) za intraseptalnu anesteziju, pomoću brizgalice pod pritiskom. Takođe, Brković i sar. (2010) su zapazili značajan porast srčane frekvencije u 10., 15. i 30. minutu posle intraseptalne i

intraparodontalne primene 0,8 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000), datog brizgalicom pod pritiskom. S druge strane, treba imati u vidu da je lokalni neželjeni efekat primene anestetika za intraperiodontalnu anesteziju, brizgalicom pod pritiskom, i pojava resorpcije korena zuba i kosti usled moguće pojačane osteoklastične aktivnosti (Roahen i Marshall 1990, Pertot i Dejou 1992).

2.1. Kompjuterski kontrolisano oslobađanje lokalnog anestetika

Savremeni pristup u lokalnoj primeni lekova je primena preparata sa kontrolisanim oslobađanjem, koji omogućuju oslobađanje stalnih koncentracija leka u toku određenog vremenskog perioda. U stomatologiji, na primer, tetraciklini se aplikuju lokalno u gingivalni džep u obliku preparata sa kontrolisanim oslobađanjem za lečenje parodontopatija. Što se tiče lokalnih anestetika, od nedavno se koristi *kompjuterski kontrolisano oslobađanje lokalnog anestetika (Computer controlled local anaesthetic delivery system- CCLADS)*. Velika prednost ovakvog načina primene lokalnih anestetika jeste u tome što se može primeniti veća količina anestetika od preporučenih 0,2 ml po korenu zuba za intraperiodontalnu anesteziju (Malamed 2004), i to bez neželjenih kardiovaskularnih efekata (Nusstein i sar. 2004). Berlin i sar. (2005) su pokazali da je trajanje anestezije pulpe donjeg prvog molara pomoću kompjuterski kontrolisanog oslobađanja 1,4 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) 34 minuta, a 31 minut na isti način primenom 1,4 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000). Sa druge strane, ovako dugotrajna anestezija zubne pulpe se ne postiže primenom lokalnog anestetika za intraperiodontalnu anesteziju pomoću brizgalice pod pritiskom. Naime, Moore i sar (1987) su pokazali da primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) za intraperiodontalnu anesteziju, datog pomoću brizgalice pod pritiskom, anestezija pulpe donjih premolara traje oko 10 minuta. Takođe, White i sar. (1988) su pokazali da intraperiodontalna primena 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) prouzrokuje anesteziju pulpe gornjih i donjih zuba koja traje od 4 - 10 minuta. Klinička studija Hochmana (2007) pokazala je da se kompjuterski kontrolisanim oslobađanjem anestetika može primeniti veća količina anestetičkog rastvora za intraperiodontalnu anesteziju nego standardnim načinom davanja anestezije. U ovoj studiji, maksimalna preporučena doza je

0,9 ml za jednokorene zube i ne više od 1,8 ml za višekorene zube, ako se primenjuje 2% lidokain, dok je maksimalna preporučena doza 0,5 ml za jednokorene zube i 0,9 ml za višekorene zube ako se koristi 4% lokalno-anestetički rastvor. Imajući u vidu da, za sada, postoji samo jedna pomenuta studija o preporučenoj količini lokalnog anestetika primenjenog sistemom kompjuterskog oslobađanja, još uvek nije poznata optimalna doza anestetika za intraseptalnu i intraperiodontalnu anesteziju.

Druga značajna prednost primene sistema za kompjutersko oslobađanje lokalnog anestetika je ta što je bol prilikom ubrizgavanja anestetičkog rastvora značajno manji u odnosu na standardni način primene lokalnog anestetika injekcijom (Yenisey 2009, Loomer i Perry 2004, Hochman i sar. 1997).

Imajući u vidu da se ovakav način primene lokalnih anestetika od skora koristi, retke su studije koje ukazuju na moguće lokalne neželjene efekte ovakvog načina primene. U jednoj od takvih studija na svinjama, pokazano je da 1 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) primenjenog sistemom sa kompjuterskim oslobađanjem za intraperiodontalnu anesteziju, prouzrokuje samo ograničenu zapaljensku reakciju u toku prva 24 časa koja se redukuje u narednih 7 dana posle primene (Froum i sar. 2000).

3. Farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike artikaina i njegov značaj u intraseptalnoj i intraperiodontalnoj anesteziji

Za uspeh postignute anestezije, pored pravilnog izbora tehnike anesteziranja, od značaja je i izbor lokalnog anestetika. Imajući u vidu činjenicu da su intraperiodontalna i intraseptalna anestezija po načinu primene intraosealne anestezije, za ove anestezije najbolji izbor predstavlja artikain, kao anestetik koji najbolje difunduje kroz kost u odnosu na sve ostale lokalne anestetike (Vree i Gielen 2005, Oertel i sar. 1997). Artikain hidrohlorid (4- metil - 3 [2 - (propilamino) propionamido] - 2-tiofenkarboksilna kiselina,

metil estar hidrohlorid) je amidni lokalni anestetik, jedinstven po tome što sadrži tiofenski prsten koji mu povećava liposolubilnost. Danas se smatra da pored tiofenskog prstena, veoma važnu ulogu u izraženoj liposolubilnosti artikaina igra i činjenica da ovaj anestetik vezuje vodonik, čime se olakšava njegov prolazak kroz lipidni sloj ćelijske membrane (Skjevik i sar. 2011). Važan strukturni element artikaina je postojanje i estarske grupe zbog čega je njegov metabolizam pod dejstvom enzima pseudoholin-esteraze u krvi vrlo brz i intenzivan (90%) (Oertel i sar. 1997). Primarni metabolit artikaina je artikainska kiselina koja je neaktivna. Artikain i njegovi metaboliti se eliminišu iz organizma preko bubrega. Maksimalna koncentracija artikaina u serumu posle submukozne primene 80 mg 4% artikaina se postiže za 10-15 minuta od aplikacije, nezavisno od koncentracije epinefrina (Oertel i sar. 1997). Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) artikaina iz seruma je relativno kratko i iznosi oko 20 minuta (Oertel i sar. 1997), što je od izuzetnog značaja za bezbednost njegove primene. Važno je istaći da je metabolizam artikaina kod zdravih ljudi nezavisan od godina i zato kod starijih pacijenata nije potrebno smanjivati dozu artikaina datog za lokalnu anesteziju (Oertel i sar. 1999). Artikain ima relativno nisku konstantu disocijacije ($pK_a = 7.8$), dobru efikasnost i jačinu od 1,5 u odnosu na lidokain za koji jačina iznosi 1 (Malamed 2004). Slična anestetička efikasnost, ali i veća terapijska širina, omogućuju da se artikain u odnosu na druge amidne lokalne anestetike može primeniti u većim koncentracijama (Oertel i sar. 1997). Artikain pokazuje slična vazodilatatorna svojstva lidokainu (Malamed 2004). Maksimalna preporučena doza artikaina je 7 mg/kg kod odraslih (500 mg), a kod dece 5mg/kg. Ukupna maksimalna doza artikaina kod zdravih odraslih osoba je 7 ampula 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), dok je maksimalna preporučena doza 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) 13 ampula (Malamed 2004).

Veliki broj kontrolisanih kliničkih studija pokazuje značajnu efikasnost 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), što je razlog da se artikain danas vrlo često koristi za infiltracione i sprovodne intraoralne lokalne anestezije. Nakon infiltracione anestezije u gornjoj vilici, izazvane 4% artikainom sa epinefrinom (1:100,000) i 2% lidokainom sa epinefrinom (1:100,000), uspeh anestezije pulpe gornjeg lateralnog sekutića je bio značajno veći sa artikainom u poređenju sa lidokainom (88% u odnosu na 66%), dok kod

prvog molara nije bilo značajne razlike u uspešnosti anestezije pulpe (78% i 73%) (Evans i sar. 2008). Srinisvan i sar. (2009) su pokazali 100% uspešnost anestezije posle bukalne infiltracije 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) kod gornjih bočnih zuba sa pulpitisom, dok je značajno manja uspešnost od 80% u predelu prvog premolara i svega 30% u predelu prvog molara, bila nakon primene 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000). S druge strane, Vahatalo i sar. (1993) su pokazali da nema razlike u uspešnosti anestezije pulpe gornjeg lateralnog sekutića primenom 0,6 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:200,000) i 0,6 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80,000) za infiltracionu anesteziju. Krzeminski i sar. (2011) su pokazali 100% uspeh anestezije pulpe nakon infiltracione anestezije u predelu gornjih sekutića 4% artikainom sa epinefrinom (1:100,000), kao i sa 0,5% ropivakainom. Isti autori su pokazali da je latentni period bio značajno kraći, a trajanje anestezije pulpe i mekog tkiva duže posle primene 0,5% ropivakaina u odnosu na 4% artikain sa epinefrinom (1:100,000). Costa i sar. (2005) su pokazali da je latentni period značajno kraći, a trajanje anestezije pulpe duže primenom 1,8 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000 i 1:200,000) u odnosu na 2% lidokain sa epinefrinom (1:100,000), za infiltracionu anesteziju u predelu bočnih zuba gornje vilice.

Imajući u vidu značajnu difuziju artikaina kroz koštano tkivo, značajni su nalazi Uckana i sar. (2006) koji su pokazali da je primena 2 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) samo za bukalnu infiltraciju dovoljna za bezbolnu ekstrakciju zuba gornje vilice, bez dodatne anestezije nepčane sluznice. Takođe, Lima-Junior i sar. (2009) su pokazali da primena 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) omogućava bezbolne ekstrakcije gornjih umnjaka samo bukalnom infiltracijom, bez potrebe za dodatnom palatinalnom anestezijom. Usled izražene difuzije kroz tkivo, artikain u koncentraciji 4% i 2% sa epinefrinom (1:100,000), može izazvati prolazne neželjene diplopije ako se primeni za infiltraciju u bočnom segmentu gornje vilice, usled difuzije kroz donju očnu pukotinu direktno u orbitu. Štaviše, ovaj neželjeni efekat uočen je i posle sprovodne anestezije gornjih zubnih grana, najverovatnije kao posledica direktne difuzije preko pterigopalatinske jame i sfenopalatinskog otvora do orbite (Magliocca i sar. 2006, Penarrocha-Diago i sar. 2000). Smatra se da su ove diplopije prolaznog karaktera.

Kontrolisane kliničke studije o efikasnosti primene 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) za mandibularnu anesteziju, pokazuju sledeće. Uporedno ispitivanje efikasnosti 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) i 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) za mandibularnu anesteziju, pokazuje da je uspešnost ove anestezije podjednaka kod oba primenjena anestetika (Mikesell i sar. 2005). Tortamano i sar. (2009) su kod donjih bočnih zuba sa pulpitisom, postigli sličan uspeh mandibularne anestezije primenom 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) (uspešnost 65%) i primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) (uspešnost 70%). Analizirajući ostale parametre anestezije, Rebolledo i sar. (2007) su uočili značajno duže trajanje anestezije i kraći latentni period posle primene 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) u odnosu na 2% lidokain sa epinefrinom (1:100,000), za mandibularnu anesteziju. Tofoli i sar. (2003) su pokazali da nema značajne razlike u anestetičkim parametrima nakon mandibularne anestezije izazvane 4% artikainom sa različitim koncentracijama epinefrina (1:100,000 i 1:200,000).

Imajući u vidu već pomenutu izuzetnu farmakokinetičku karakteristiku artikaina-dobro prodiranje kroz koštano tkivo, mnogobrojne kliničke studije su utvrdile efikasnost bukalne infiltracione primene 4% artikaina sa epinefrinom za anesteziju bočnih zuba donje vilice. Naime, Kanaa i sar. (2006) su pokazali veću uspešnost anestezije pulpe prvog donjeg molara posle bukalne infiltracije 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) u poređenju sa 2% lidokainom sa epinefrinom (1:100,000). Isto tako, Robertson i sar. (2007) su pokazali značajno veću uspešnost anestezije pulpe donjih bočnih zuba posle bukalne infiltracije 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) (75-92%) u odnosu na 2% lidokain sa epinefrinom (1:100,000) (45-67%). Na značajan lokalni anestetički efekat artikaina ukazale su i kliničke studije u kojima je upoređivana efikasnost bukalne infiltracije u donjoj vilici i mandibularne sprovodne anestezije izazvane artikainom. S tim u vezi, uspešnost anestezije pulpe prvog donjeg molara je bila podjednaka posle bukalne infiltracije ili mandibularne anestezije, obe izazvane 4% artikainom sa epinefrinom (1:100,000) (Jung i sar. 2008). Takođe, Corbett i sar. (2008) nisu uočili značajnu razliku u uspešnosti anestezije pulpe prvog donjeg molara nakon bukalne infiltracije 4%

artikaina sa epinefrinom (1:100,000) (oko 70%), i nakon mandibularne anestezije 2% lidokainom sa epinefrinom (1:80,000) (oko 56%).

Često, u kliničkim uslovima, posle neuspešne mandibularne anestezije, primenjuje se artikain bukalnom infiltracijom za postizanje potpune anestezije. Haase i sar. (2008) su pokazali značajno veću uspešnost anestezije pulpe prvog donjeg molara kada je posle mandibularne anestezije 4% artikainom sa epinefrinom (1:100,000) primenjen isti anestetik za dodatnu bukalnu infiltraciju (uspeh 88%) u odnosu na dodatnu bukalnu infiltraciju sa 2% lidokainom sa epinefrinom (1:100,000) (uspeh 71%). Isto tako, Matthews i sar. (2009) su nakon neuspešne mandibularne anestezije 2% lidokainom sa epinefrinom (1:100,000), kod donjih bočnih zuba sa pulpitisom, posle dodatne bukalne infiltracije 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), postigli uspešnost anestezije od 58%.

Za sada postoji samo jedna klinička studija koja se odnosi na efekat artikaina sa epinefrinom za dopunsku intraperiodontalnu anesteziju. Fan i sar. (2009) su pokazali da je posle neuspešne mandibularne anestezije, izazvane primenom 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), kod pacijenata sa pulpitisom prvog donjeg molara, dodatna intraperiodontalna anestezija istog anestetika u količini od 0,4 ml, bila uspešna u oko 83% slučajeva.

Imajući u vidu neželjene efekte artikaina primenjenog za sprovodne i infiltracione intraoralne anestezije, kliničke studije ukazuju na sledeće. U velikoj multicentričnoj studiji na 1325 pacijenata, Malamed i sar. (2001) su ispitujući neželjene efekte 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) (882 pacijenta) i 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) (443 pacijenta), pokazali sličnu frekvenciju neželjenih efekata. Isti autori su u grupi sa artikainom pokazali da su najčešći neželjeni efekti, istina sa vrlo niskom frekvencijom pojave, bili: parestezija (0,9%), hiperestezijske (0,7%), glavobolja (0,55%) i infekcija, bol i svrab sa po manje od 0,5%. Studija Herscha i sar. (2006) na 14 zdravih ispitanika, kod kojih je 4% artikain sa epinefrinom (1:100,000 i 1:200,000) dat u nešto većoj dozi od 12,6 ml u odnosu na preporučenu maksimalnu dozu od 11,9 ml, nije

prouzrokovala značajne neželjene efekte. Međutim, pomenuti autori su ukazali da 4% artikain sa epinefrinom dat u koncentraciji od 1:100,000 dovodi do pojačanog srčanog rada i povećanja sistolnog pritiska za 10 mmHg posle davanja mandibularne i infiltracione anestezije u odnosu na anestetik koji sadrži manju koncentraciju vazokonstriktora od 1:200,000. S druge strane, Elad i sar. (2008) su kod kardiovaskularnih bolesnika poredili bezbednost intraoralne primene 1,8 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:200,000) u odnosu na 1,8 ml 2% lidokaina sa epinefrinom (1:100,000) i pokazali da nije zabeležen ni jedan ozbiljan neželjeni efekat ni u jednoj od ispitivanih grupa.

Jedna od sistemskih komplikacija koja može da nastane posle primene 4% artikaina jeste methemoglobinemija (Malamed 2004). Produkcija methemoglobina posle primene artikaina je dozno zavisna (Malamed 2004). Iz tog razloga davanje artikaina je kontraindikovano kod pacijenata sa kongenitalnom methemoglobinemijom (Haas 2002, Malamed 2004).

Poznato je da lokalni anestetički rastvori veće koncentracije kao što su 4% artikain i 4% prilokain mogu da izazovu perifernu neuropatiju (Malamed 1997). U retrospektivnoj studiji, koja je obuhvatila dvadesetjednogodišnji period, Hass i Lennon (1995) su pokazali da je učestalost parestezija najveća posle primene 4% rastvora artikaina i prilokaina za mandibularnu anesteziju, najverovatnije kao posledica neurotoksičnosti primenjenih doza lokalnog anestetika. Hillerup i Jensen (2006) su pokazali da je čak 54% svih parestezija posle primene mandibularne anestezije bilo povezano sa primenom 4% artikaina.

4. Dijabetes melitus kao faktor rizika za intraoralnu lokalnu anesteziju

Šećerna bolest (diabetes mellitus) je veoma rasprostranjena u svetu i smatra se da danas oko 5-7% svetske populacije boluje od ove bolesti. Najčešći oblici šećerne bolesti su :

1. dijabetes melitus tip 1 (insulin zavisni)
2. dijabetes melitus tip 2 (insulin nezavisni).

Smatra se da oko 90-95% obolelih od šećerne bolesti boluje od dijabetes melitusa tip 2 (DM tip 2). Ovaj oblik bolesti se karakteriše kombinacijom insulinske rezistencije i progresivnog oštećenja β -ćelija Langerhansovih ostrvaca pankreasa, dok kod dijabetes melitusa tipa-1 postoji nedostatak insulina i kompenzatorno pojačana produkcija glukoze, kao posledica pojačane glukogenolize i glukoneogeneze. Ova bolest dovodi do oštećenja brojnih organskih sistema, pre svega kao posledica promena na velikim i malim krvnim sudovima. Tako su najizraženije komplikacije ove bolesti: na kardiovaskularnom sistemu - ateroskleroza i infarkt miokarda, bubrezima - nefropatija i bubrežna insuficijencija, očima - dijabetična retinopatija, i perifernim nervima - dijabetična polineuropatija. Promene u usnoj duplji kod pacijenata sa dijabetes melitusom su brojne: kserostomija usled promena na vegetativnim nervima i krvnim sudovima pljuvačnih žlezda, oralna kandidijaza, oralne ulceracije, lihen planus, „*fetor ex ore*“ na aceton, češća pojava karijesa zuba, izraženi gingivitis i parodontopatije, poremećaji ukusa i sindrom pečenja i žarenja usled periferne neuropatije (Lamster i sar. 2008, Kidambi i sar. 2008, Negrato i sar. 2010). Interesantan je nalaz Little i Fallace-a (2007) koji su u odrasloj populaciji od 2000 stomatoloških pacijenata ustanovili da 40-70 pacijenata ima dijabetes, štaviše, kod polovine od njih ova bolest nije bila ranije dijagnostikovana.

Imajući u vidu opšte stanje pacijenata sa dijabetes melitusom, kao i propratne komplikacije, ovi pacijenti mogu predstavljati rizičnu grupu, kako za primenu opštih anestetika, tako i za primenu lokalnih anestetika. Na osnovu opšteg zdravstvenog stanja i prema stepenu rizika za anesteziju, svi potencijalni pacijenti su prema Američkom udruženju anesteziologa (**ASA - američko udruženje anesteziologa**), podeljeni na 6 grupa :

ASA 1 – potpuno zdravi pacijenti

ASA 2 – pacijenti sa blagim i dobro kontrolisanim sistemskim oboljenjima (npr. pacijenti sa dobro kontrolisanim insulin nezavisnim dijabetes melitusom, prehipertenzijom, epilepsijom, astmom ili poremećajima štitne žlezde, kao i trudnoća, aktivne alergije i pacijenti iz ASA 1 grupe sa izraženom anksioznošću kada su u pitanju stomatološke intervencije)

ASA 3- pacijenti sa ozbiljnim sistemskim oboljenjima koja im ograničavaju fiziološko funkcionisanje (npr. pacijenti sa istorijom angine pektoris, infarktom miokarda, cerebrovaskularnim insultom, kongestivnom srčanom bolešću duže od 6 meseci, hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i pacijenti sa kontrolisanim insulin zavisnim dijabetom ili hipertenzijom)

ASA 4- pacijenti sa ozbiljnim sistemskim oboljenjima koja predstavljaju konstantnu opasnost po život (npr. pacijenti sa nestabilnom anginom pektoris, miokardnim infarktom ili cerebrovaskularnim inzultom u proteklih 6 meseci, teška srčana slabost, teški oblici hronične opstruktivne bolesti pluća, nekontrolisani dijabetes, hipertenzija, epilepsija ili poremećaji funkcije štitne žlezde)

ASA 5- moribundni pacijenti kod kojih se očekuje da će umreti u naredna 24h sa ili bez hitnog lečenja

ASA 6- klinički mrtvi pacijenti od kojih se uzimaju organi za transplantaciju.

Pacijenti sa DM tip 2 sa dobro kontrolisanom glikemijom, prema stepenu rizika za anesteziju, svrstani su u ASA 2 grupu, dok su pacijenti sa DM sa izraženim komplikacijama svrstani u ASA 3 grupu (Saklad 1941). Poznato je da su intraoralne komplikacije dijabetesa značajne za intraoralnu anesteziju usko povezane sa perifernom neuropatijom i mikroangiopatijom (Keene 1975, Janket i sar. 2008).

Trajanje i intenzitet anestezije u velikoj meri zavisi od vazoaktivnog delovanja lokalnog anestetika na krvne sudove na mestu njegove primene. Kod pacijenata obolelih od DM tip 2 prisutna je mikroangiopatija perifernih krvnih sudova gingive, praćena zadebljanjem i smanjenjem elastičnosti zida krvnog suda, smanjenjem njegovog lumena i pojavom endotelne disfunkcije (Keene 1975, Janket i sar. 2008). Takođe je pokazano da u krvnim sudovima palatinalne sluznice postoji zadebljanje intime i depoi mukopolisaharida u „*tunici adventiciji*“ (Keene 1972 i 1975). Bender i sar. (2003) su pokazali da u zubnoj pulpi pacijenata sa šećernom bolešću postoje promene na malim i većim krvnim sudovima, naročito zadebljanje bazalne membrane, koje utiče na leukotaksu polimorfonuklearnih leukocita i celularnih elemenata imunog sistema. Ove promene su najizraženije u centralnoj zoni pulpe. Na modelu pacova sa eksperimentalno izazvanim dijabetes melitusom, Tesseromatis i sar. (2009) su pokazali postojanje inflamacije u „*lamini propriji*“ gingive i u predelu papila, kao i zadebljanje zida arteriola. Sve ove promene na nivou krvnih sudova oralne sluznice mogu biti uzrok dužeg zadržavanja anestetika u mekom tkivu i produženog anestetičkog efekta, ali sa druge strane, zbog produžene vazokonstrikcije i sledstvene ishemije, mogu da olakšaju nastanak ili pojačaju oštećenje perifernih nerava (Kadoi 2010).

Dijabetična neuropatija je prisutna kod čak 50-70% pacijenata obolelih od šećerne bolesti i u direktnoj je vezi sa trajanjem ove bolesti i regulacijom glikemije, a često je već prisutna kad se postavi dijagnoza DM tip 2 (Sinnreich i sar. 2005, Codario 2010). Behse i sar. (1977) su na pacijentima sa DM tip 2, kod kojih je bila prisutna neuropatija, pokazali da je usporenje prenosa nervnih impulsa od 20-30% uglavnom posledica gubitka nervnih vlakana. Takođe, isti autori su pokazali da postoje i promene na endoneuralnim krvnim sudovima u vidu zadebljanja perivaskularnog prostora i bazalne membrane. Hebl i sar. (2006) su pokazali da kod pacijenata koji se leče od dijabetične polineuropatije postoji značajno veći rizik od pojave neuroloških disfunkcija i oštećenja perifernih nerava posle primene sprovodnih anestezija (spinalna, epiduralna i kombinovana spinalna i epiduralna). Ova studija je takođe pokazala da je najčešći neželjeni efekat pomenutih anestezija parestezija u oko 8% slučajeva. Kalichman i Calcutt (1992) su na modelu pacova sa eksperimentalno izazvanim dijabetesom pokazali da posle primene 2% i 4%

lidokaina dolazi do značajno veće degeneracije aksona u poređenju sa nervima zdravih pacova. Na istom eksperimentalnom modelu dijabetesa, Kroin i sar. (2010) su pokazali da je trajanje anestezije išijadičnog nerva posle primene lidokaina, čistog ili u kombinaciji sa epinefrinom ili klonidinom, duže kod životinja sa dijabetesom nego kod kontrolnih životinja. Smatra se da je neurotoksičnost visokih doza lokalnih anestetika posledica ishemičnih promena, jer sami lokalni anestetici oštećuju nerv i smanjuju nervima kontrolisan protok krvi, pri čemu treba imati u vidu da lokalni anestetici deluju na nerve već oštećene hroničnom hipoksijom (Kadoi 2010). S druge strane, kao moguća komplikacija kod pacijenata sa dijabetes melitusom može da bude i efekat kateholaminskih vazokonstriktora na nivo glikemije. Interesantan je nalaz Tily i Thomas (2007) koji su pokazali da posle primene 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80,000) kod pacijenata sa dijabetes melitusom koji nisu uzeli svoju terapiju pre oralno-hirurške intervencije, postoji značajno povećanje glikemije u odnosu na pacijente koji su tu terapiju uzeli.

**CILJEVI
ISTRAŽIVANJA**

Imajući u vidu da do sada nema podataka o efikasnosti primene 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) za intraseptalnu i intraperiodontalnu anesteziju kao samostalnih anestezija, i sa druge strane činjenicu da pacijenti sa DM tip 2 predstavljaju rizične pacijente za lokalnu anesteziju, o čemu za intraoralnu anesteziju nema podataka, postavljeni su sledeći ciljevi:

1. odrediti optimalnu količinu artikaina (4%) sa epinefrinom (1:100,000) ispitivanjem dozno-zavisnog efekta ovog anestetika kod zdravih pacijenata kod kojih je indikovano vađenje zuba iz ortodontskih razloga ili vađenje parodontopatičnih zuba primenom IPA i ISA,
2. ispitati parametre kardiovaskularne funkcije kod zdravih pacijenata sa pomenutim indikacijama za vađenje zuba, posle primene različitih količina artikaina (4%) sa epinefrinom (1:100,000) za IPA i ISA,
3. odrediti kliničke parametre lokalne anestezije posle primene optimalne količine artikaina (4%) sa epinefrinom (1:100,000) za IPA i ISA kod pacijenata koji se leče od DM tip 2, a kod kojih je indikovano vađenje parodontopatičnih zuba ili zuba iz ortodontskih razloga,
4. ispitati parametre kardiovaskularne funkcije posle primene optimalne količine artikaina (4%) sa epinefrinom (1:100,000) za IPA i ISA, kod pacijenata koji se leče od DM tip 2, prilikom vađenja parodontopatičnih zuba ili zuba indikovanih za vađenje iz protetskih razloga.

RADNA HIPOTEZA

Klinički uspešna i podjednako bezbedna ISA i IPA postiže se primenom optimalne količine 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) pomoću CCLADS, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

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

1. Opšta i klinička populacija

Klinička ispitivanja efekata 4% artikaina sa 1:100,000 epinefrinom (Ar + Ep) (Septanest®, Septodont, Francuska), primenjenog pomoću aparata za kontinuirano kontrolisano ubrizgavanje anestetika za intraseptalnu (ISA) i intraperiodontalnu (IPA) anesteziju, obavljena su na Klinici za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U ovom kliničkom ispitivanju učestvovali su zdravi ispitanici i pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2 (DM tip 2) kod kojih je bilo indikovano vađenje zuba u gornjoj i donjoj vilici. Svi ispitanici su dali pismenu saglasnost da učestvuju u ispitivanju, pošto im je detaljno objašnjena svrha, značaj i celokupan postupak ovog istraživanja. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta u Beogradu (broj uverenja 36/3) i obavljeno po principima *dobre kliničke prakse*.

Ispitivanja efekata anestezije obavljena su na intaktnim, vitalnim gornjim lateralnim sekutićima i donjim prvim premolarima koji su bili indikovani za vađenje iz protetskih i/ili ortodontskih razloga. Izabrani zubi su bili iz obe vilice, zbog različitih karakteristika kosti gornje i donje vilice i mogućeg uticaja koštane strukture na efekat ISA i IPA. Ovi zubi su odabrani zato što imaju sličnu zapreminu korenova, a sledstveno tome i podjednaku veličinu periodoncijuma i intraseptalnog prostora.

1.1 Zdravi ispitanici

Grupu zdravih ispitanika (ASA I status) činilo je ukupno 204 pacijenta između 18 i 75 godina starosti, nepušači, sa očuvanim vitalitetom zubne pulpe i zdravom pripojnom gingivom donjeg prvog premolara i gornjeg lateralnog sekutića, bez prisutnih stomatoloških radova ili stomatoloških ispuna na pomenutim zubima gde je planirano da se ispituju parametri anestezije. Imajući to u vidu, iz ispitivanja su isključeni svi zubi sa dijagnostikovanom karijesnom lezijom, stomatološkim radom, inflamiranom gingivom, abradirani zubi, kao i zubi sa prethodnom traumom (anamnestički podatak o traumi) ili

zubi uzročnici dentogene infekcije. Iz ispitivanja su isključeni i pacijenti koji su prethodno učestvovali u bilo kojim kliničkim ispitivanjima, zatim pacijenti kod kojih je urađena neka od stomatoloških intervencija, dat anestetik ili dat bilo koji drugi lek 48 sati pre ispitivanja. Ispitivanje je obavljeno u prostoriji izdvojenoj za te svrhe.

U okviru svake grupe, ispitivan je odnos doze i efekta lokalnog anestetika na kvalitet postignute ISA i IPA primenom 3 različite doze - 0,4 ml, 0,6 ml i 0,8 ml 4% Ar + Ep (1:100,000) da bi se, na osnovu dobijenih rezultata, mogla da odredi efikasna i relativno bezbedna doza artikaina sa epinefrinom za klinička ispitivanja kod pacijenata sa DM tip 2. Imajući u vidu pomenute količine Ar + Ep, ukupna doza anestetika po ispitivanom zubu je bila: 16mg artikaina + 4µg epinefrina (0,4 ml), 24mg epinefrina + 6µg epinefrina (0,6 ml) ili 32mg artikaina + 8µg epinefrina (0,8 ml). Ekstrakcije zuba kod ovih pacijenata urađene su 30 min posle primene ISA i IPA, primenom dodatne anestezije, ako je to bilo potrebno.

Zdravi ispitanici su bili podeljeni u 2 osnovne grupe zavisno od vrste anestezije koja je primenjena, i to dve grupe ispitanika za gornju vilicu (ISA i IPA za gornji lateralni sekutić) i dve grupe ispitanika za donju vilicu (ISA i IPA za donji prvi premolar). Svaka od pomenutih grupa sastojala se od 3 podgrupe na osnovu tri primenjene količine, odnosno doze Ar + Ep:

1. ISA – 104 ispitanika (ukupno 180 ispitivanih zuba u obe vilice): po 30 ispitivanih zuba u svakoj od tri podgrupe u gornjoj vilici i po 30 zuba u svakoj od tri podgrupe u donjoj vilici,
2. IPA – 100 ispitanika (ukupno 180 ispitivanih zuba u obe vilice): po 30 ispitivanih zuba u svakoj od tri podgrupe u donjoj vilici i po 30 zuba u svakoj od tri podgrupe u gornjoj vilici.

1.2 Pacijenti sa DM tip 2

U grupu pacijenata sa DM tip 2, ukupno 80, uključeni su, takođe, pacijenti između 18 i 75 godina starosti, nepušači, kod kojih je bilo indikovano vađenje parodontopatičnih zuba iz protetskih razloga i/ili ortodontskih razloga. Ispitivani zubi su imali očuvan vitalitet zubne pulpe i fiziološki uredan nalaz mekog tkiva gingive i sluznice donjeg prvog premolara i gornjeg lateralnog sekutića. Takođe, kao kriterijum za odabir pacijenata bio je i nalaz pomenutih zuba koji je pokazao odsustvo stomatoloških radova na njima. Iz ispitivanja su isključeni pacijenti kojima je u prethodnih 48h rađena bilo kakva stomatološka intervencija, primenjen anestetik ili su uzimali analgetik. U grupu pacijenata sa DM tip 2, izabrani su pacijenti kod kojih je prethodnim pregledom interniste endokrinologa potvrđeno prisustvo DM tip 2, sa glikemijom koja je bila ≤ 10 mmol/l i koji su lečeni najmanje 5 godina pre ovog ispitivanja. Kod ovih pacijenata su, takođe, dijagnostikovane i sistemske komplikacije, odnosno oboljenja koja prate DM tip 2, i to lekovima kontrolisana arterijska hipertenzija i angina pektoris. Imajući to u vidu, ova grupa pacijenata sa DM tip 2 i pratećim drugim sistemskim oboljenjima klasifikovana je kao ASA III grupa pacijenata rizika (Saklad 1941). Ispitivanja su obavljena u jutarnjim časovima nakon što su pacijenti uzeli svoju redovnu terapiju i doručkovali, u klimatizovanoj prostoriji, izolovanoj od ostalih pacijenata.

Kod ovih pacijenta data je količina 4% Ar + Ep (1:100,000) za koju je prethodno ispitivanje dozno-zavisnog anestetičkog efekta na zdravim ispitanicima pokazalo da je najmanja količina anestetika koja može da izazove uspešnu lokalnu anesteziju, a koja je bezbedna za intraoralnu injekcionu primenu u okviru IPA i ISA.

Grupa pacijenata sa DM tip 2 je bila podeljena u 2 osnovne grupe zavisno od anestezije koja je primenjena – ISA i IPA. Obe grupe, odnosno anestezije, primenjene su i u gornjoj i u donjoj vilici, pa je, stoga, postojalo ukupno 4 podgrupe ispitanika, pacijenata sa DM tip 2:

1. ISA – 38 pacijenata sa DM tip 2 (ukupno 60 ispitivanih zuba u obe vilice): po 30 ispitivanih zuba u dve podgrupe,

2. IPA – 42 pacijenta sa DM tip 2 (ukupno 60 ispitivanih zuba u obe vilice): po 30 ispitivanih zuba u dve podgrupe.

2. Metoda kompjuterski kontrolisane primene lokalne anestezije

Anestetički rastvor je aplikovan pomoću aparata za kontinuirano ubrizgavanje anestezije (*computer-controlled local anaesthetic delivery system-CCLADS*, Anaeject®, Septodont, Francuska), konstantnom brzinom (*ravnomeran režim rada aparata*) od 0,005 ml/s (*Low speed*). Aparat poseduje mogućnost da radi u dva različita režima rada, pri čemu je za istraživanja bio namenjen tzv. *constant mod*, kod koga se klip aparata od početka do kraja ubrizgavanja kreće i gura gumu sa zadnje strane ležišta za karpulu konstantnom brzinom, bez obzira na otpor koji postoji u tkivu. Takođe, ovaj aparat poseduje mogućnost izbora jedne od tri brzine kretanja klipa, tj. ubrizgavanja anestetičkog rastvora (*L-najmanja brzina, M – srednja i H- najveća brzina*). Ova najmanja brzina (L) je i predviđena za intraperiodontalnu tehniku anestezije, koja je korišćena u ovom ispitivanju za davanje ISA i IPA (Slika 1).



Slika 1. Anaeject®, Septodont, Francuska

Korišćene su kratke igle promera 30G i dužine 12 mm (Dental Needle®, Septodont, Francuska) za obe tehnike anestezije. Za svaki pojedinačni zub koji je anesteziran korišćene su nove igle, kako bi se sprečila oštećenja tkiva usled deformacije vrha igle.

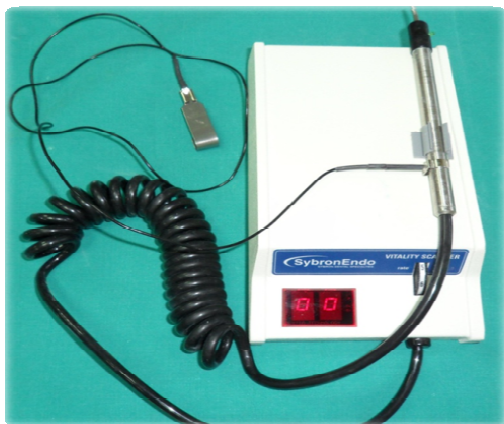
Mesto uboda za ISA je bilo 2-3 mm ispod/iznad vrha interdentalne papile sa obe strane ispitivanog zuba. Igla je uvođena pod pravim uglom u odnosu na gingivu do kontakta sa kosti, nakon čega je aplikovan anestetik pomoću aparata za kontrolisano oslobađanje („*Low speed*“ i „*constant*“ režim rada). Bledilo gingive oko mesta uboda (usled ishemije zbog dejstva vazokonstriktora), bilo je znak da je anestetik adekvatno deponovan.

Mesto uboda za IPA je bio predeo gingivalnog sulkusa, na bukomezijalnoj i bukodistalnoj strani korena ispitivanog zuba, gde je igla uvođena pod uglom od 30 stepeni u odnosu na uzdužnu osovinu zuba, do ulaska igle u intraperiodontalni prostor (otpor na putu igle usled kontakta igle sa korenom zuba ili koštanim zidom alveole), nakon čega je anestetik deponovan, takođe pomoću aparata za kontrolisano oslobađanje („*Low speed*“ i „*constant*“ režim rada).

Posle primene ISA i IPA praćeni su i mogući lokalni neželjeni efekti na mestu aplikacije anestetika kod zdravih ispitanika i pacijenata sa DM tip 2.

3. Metoda merenja anestezije zubne pulpe pomoću aparata za vitalitet zuba (*pulp test*)

Latentni period, trajanje i uspeh anestezije pulpe, mereni su električnim *pulp testom*, tj. aparatom za ispitivanje vitaliteta zuba (Vitality Scanner Model 2006®, Sybron Endo, SAD) (Slika 2). Merenje latentnog perioda i trajanja anestezije je vršeno odmah nakon ubrizgavanja anestetičkog rastvora, i zatim na svaka 2 minuta, sve do prestanka dejstva anestezije. Procena uspeha anestezije pulpe procenjivana je postizanjem maksimalnog efekta koji je registrovan na aparatu. Pre davanja anestetika, kontrolne vrednosti vitaliteta zuba utvrđene su ispitivanjem vitaliteta kontrolnog zuba. Kao kontrolni zub uzet je očnjak sa suprotne strane, pošto je to zub koji je obično, zbog svoje morfologije, ređe zahvaćen patološkim promenama u pulpi i parodontijumu, pa se stoga, u odnosu na preostale zube, najduže zadržava vitalnim u ustima pacijenata.



Slika 2. Vitality Scanner Model 2006®,
Sybron Endo, SAD

Pre početka merenja vitaliteta, bilo je potrebno podesiti točak za pojačavanje jačine struje na aparatu, a zatim postaviti sondu u aparat i fiksirati metalni nastavak na usnu pacijenta,

ili, alternativno, u ruku pacijenta. Posle toga, ispitivani zub je bio izolovan koferdamom i posušen vazduhom iz pustera ili sterilnom gazom. Potom je vrh sonde uronjen u malu količinu fluoridnog gela (Fluorogal forte®, Galenika, Beograd) i plasiran na zub (za frontalne zube preporučeno je da to bude incizalna trećina vestibularne površine, a za bočne srednja trećina). Radi izbegavanja dobijanja lažno pozitivnih rezultata, od važnosti je bilo izbeći kontakt sonde sa gingivom. Istovremeno kada se ostvario dobar kontakt sonde i zuba, aparat se uključuje i počinje da se povećava intenzitet struje, do trenutka kada je pacijent osetio električni stimulus u vidu peckanja, žarenja ili blagog bola u zubu. Tada je na displeju registrovana vrednost intenziteta struje koja odgovara stepenu vitaliteta zuba. Aparat se automatski isključivao 10-15 sekundi nakon završetka testiranja.

4. Metoda merenja anestezije mekog tkiva *pinprick testom*

Anestezija mekih tkiva je merena *pinprick testom*, uz pomoć sterilne igle promera 27G (MonoJect®, Dental Needle, Mansfield, SAD). *Pinprick test* je izvođen u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa bukalne strane, kao i u predelu sluzokože nepca, ili lingvalne strane u predelu ispitivanog zuba. *Pinprick test* je korišćen za merenje dužine delovanja anestezije uspostavljanjem kontakta vrha igle i periosta, odnosno kosti, neposredno posle davanja anestezije, a zatim na svakih 5 minuta u prvih 20 minuta, a zatim na svaka 2 minuta do potpunog povratka bolne osetljivosti na ubod vrha igle. Širina anestetičkog polja je, takođe, ispitivana *pinprick testom* i merena fleksibilnim lenjirom, 5 minuta posle date anestezije, u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne i oralne strane. Anestezija mekih tkiva je smatrana uspešnom kada pacijent nije osetio bol na mestu uboda igle.

5. Klinički parametri lokalne anestezije

Klinički parametri lokalne anestezije praćeni su posle primene ISA i IPA u predelu vitalnog gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, kod 204 zdrava ispitanika i 80 pacijenata sa DM tip 2. Klinički parametri lokalne anestezije su ispitivani primenom aparata za ispitivanje vitaliteta zuba (*pulp test*) i *pinprick* testa.

Uspešnost anestezije, tj. procenat uspešnosti potpunih anestezija, podrazumevala je potpuno odsustvo reakcije pacijenta na dve uzastopne maksimalne stimulacije (80 μ A) pulpe zuba (gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara) aparatom za ispitivanje vitaliteta zuba.

Latentni period za anesteziju pulpe, tj. vreme koje protekne od momenta ubrizgavanja anestetickog rastvora do početka dejstva anestezije, je bio period od završetka ubrizgavanja anestetickog rastvora do momenta kada pacijent nije reagovao na maksimalnu stimulaciju ispitivanog zuba električnim *pulp testom* (80 μ A).

Trajanje anestezije pulpe, procenjivano *pulp testom*, bio je vremenski period između početne i krajnje maksimalne vrednosti stimulacije zubne pulpe (80 μ A) na čiji stimulus pacijent nije reagovao.

Latentni period za anesteziju mekih tkiva, tj. period od završetka ubrizgavanja anestetickog rastvora do pojave potpune neosetljivosti mekih tkiva na bol, određivan je *pinprick testom*, u predelu pripojne gingive sa bukalne strane gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara.

Trajanje anestezije mekih tkiva, bio je period od početka potpune neosetljivosti pripojne gingive sa vestibularne strane na *pinprick test* nakon davanja anestezije, do prve pojave oštrog bola na *pinprick test*.

Širina anestetičkog polja, tj. veličina predela anestetiziranog tkiva, određivana je posle primene ISA i IPA anestezije u predelu gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, na pripojnoj gingivi i oralnoj sluznici sa bukalne i palatinalne ili lingvalne strane, *pinprick testom*.

6. Merenje kardiovaskularnih parametara

Kardiovaskularni (KV) parametri: sistolni, dijastolni, srednji arterijski krvni pritisak i srčana frekvencija, mereni su pomoću digitalnog merača krvnog pritiska (Wrist Blood Pressure Monitor, Model R3 Intellisense, Prizma, Kragujevac) i monitoring aparatom (Datex-Engstrom AS/3, Helsinki, Finska), pre davanja anestezije, u toku davanja anestezije, kao i 5, 10, 15 i 30 minuta posle primene anestezije. Digitalni aparat za merenje krvnog pritiska i srčane frekvencije je postavljan oko zgloba leve šake, pri čemu je pacijent ruku držao tako da aparat bude u nivou srca, a šaka stoji ispruženih prstiju, dok je monitoring aparatom beležen pored prethodno pomenutih KV funkcija i elektrokardiogram.

7. Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišćen je statistički paket SPSS, verzija 18.0. Utvrđeni nivo značajnosti bio je $p < 0,05$, a korišćeni su sledeći parametrijski i neparametrijski testovi u zavisnosti od distribucije rezultata ispitivane populacije:

1. **Hi-kvadrat test** je korišćen da bi se utvrdila razlika u distribuciji pola i uspeha pulpne anestezije između ispitivanih grupa, kako kod zdravih, tako i kod pacijenata sa DM tip 2.

2. **Kruskal-Wallisovim testom** je analizirana značajnost između ispitivanih grupa u godinama starosti pacijenata, telesnoj masi i trajanju anestezije pulpe, kao i u širini anestetičkog polja kod zdravih ispitanika.
3. **Mann-Whitney U-test** je korišćen za ispitivanje razlika u širini utrnulosti oralne i palatinalne mukoze između ispitivanih grupa pacijenata sa DM tip 2, kao i za analizu razlika u parametrima KV funkcije kod zdravih ispitanika.
4. Statistički značajna razlika između ispitivanih grupa praćena je i **Studentovim t-testom**, i to kod pacijenata sa DM tip 2, kada su u pitanju godine pacijenata, telesna masa, trajanje anestezije mekih tkiva, širina anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane, pripojne gingive sa lingvalne strane, kao i KV parametri kod dijabetičnih pacijenata.
5. **ANOVA i post hoc test Bonferroni** su korišćeni da se utvrdi razlika između grupa zdravih ispitanika u trajanju anestezije mekog tkiva i širini anestezije pripojne gingive sa vestibularne i lingvalne strane i palatinalne mukoze.

Kardiovaskularni parametri su prikazani grafički - **Boxplot** analizom, koja je podrazumevala:

- podatke koji su prezentovani kao medijana (horizontalna linija u sandučetu)
- *kutija* (sandučće) koje predstavlja 75 –tih centila,
- linije koje idu od kutija gore i dole, tzv. *kanapi* i predstavljaju statistički opseg,
- *tačke i zvezdice* predstavljaju tzv. *autlajere* (ekstremne vrednosti).

REZULTATI

1. Zdravi ispitanici

Kod zdravih ispitanika praćeni su efekti tri različite doze (0,4 ml, 0,6 ml i 0,8 ml) 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) datog za ISA i IPA gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, prilikom njihovog vađenja.

Prikazani rezultati pokazuju uporedne kliničke efekte primenjenih doza 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), koji se odnose na sledeće parametre:

- uspeh anestezije pulpe (*pulp test*),
- latentni period i trajanje anestezije pulpe i mekih tkiva (*pulp test, pinprick test*),
- širinu anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne sluznice sa vestibularne strane, nepčane sluznice i pripojne gingive sa lingvalne strane (*pinprick test*),
- parametre kardiovaskularne funkcije (sistolni, dijastolni, srednji arterijski pritisak i srčana frekvencija).

Komparativna analiza karakteristika ispitanika, tj. distribucije po polu, godina pacijenata i njihove telesne mase, nije pokazala statističku značajnu razliku između grupa ispitanika kod kojih je anesteziran gornji lateralni sekutić (tabela 1), kao i donji prvi premolar (tabela 2). Posle primene ISA i IPA nisu zabeleženi značajni lokalni neželjeni efekti i komplikacije.

Tabela 1. Karakteristike zdravih ispitanika sa anestezirom gornjim lateralnim sekutićem

	ISA			IPA		
	Doze (artikain + epinefrin)					
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
N	30	30	30	30	30	30
Starost pacijenta* ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	25,7 \pm 8,7	30,8 \pm 13,7	30,0 \pm 11,1	26,4 \pm 9,2	38,5 \pm 16,3	28,7 \pm 11,6
Muškarci/žene**	14/16	13/17	17/13	17/13	18/12	10/20
Telesna masa /kg* ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	79 \pm 14,3	73 \pm 12,7	81,5 \pm 15,5	80,6 \pm 14,2	82,8 \pm 17,6	69,1 \pm 13,3

N-broj anestezirom zuba
 *Kruskal-Wallis test
 **Chi-Square test

Tabela 2. Karakteristike zdravih ispitanika sa anestezirom donjim prvim premolarom

	ISA			IPA		
	Doze (artikain + epinefrin)					
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
N	30	30	30	30	30	30
Starost pacijenta* ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	24,4 \pm 6,6	28,3 \pm 9,9	25,2 \pm 5,3	29,0 \pm 12,0	31,0 \pm 13,0	28,9 \pm 12,8
Muškarci/žene**	13/17	15/15	15/15	17/13	13/17	13/17
Telesna masa /kg* ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	78,6 \pm 3,8	69,9 \pm 6,8	70,4 \pm 9,8	73,2 \pm 5,7	82,1 \pm 12,8	78,3 \pm 14,2

N-broj anestezirom zuba
 *Kruskal-Wallis test
 **Chi-Square test

1.1 Klinički parametri anestezije kod zdravih ispitanika

Uspešnost anestezije

Uspeh anestezije gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, praćen *pulp* testom, kod zdravih ispitanika, prikazan je u tabeli 3. Dobijeni rezultati uspešnosti anestezije pokazuju da u obe ispitivane grupe nije prisutan dozno zavisian efekat Ar + Ep. Imajući u vidu analizu uspeha anestezije u okviru ispitivanih doza, Ar + Ep je postigao visok procenat uspešnosti ISA za gornji lateralni sekutić. Uspešnost anestezije donjeg prvog premolara takođe nije pokazala dozno zavisian efekat primenjenih doza Ar + Ep u obe ispitivane grupe. Statistički značajna razlika je uočena između ISA i IPA donjeg prvog premolara posle primene 0,6 ml Ar + Ep (tabela 3).

Tabela 3. Uspešnost intraseptalne (ISA) i intraperiodontalne (IPA) anestezije gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara

	ISA			IPA		
	Doze (artikain + epinefrin)					
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
Uspešnost gornji lat. sekutić (N)	83,3% (25/30)	90,0% (27/30)	93,3% (28/30)	66,7% (20/30)	70,0% (21/30)	73,3% (22/30)
Uspešnost donji prvi premolar (N)	73,0% (22/30)	90,0% (27/30)	90,0% (27/30)	50,0% (15/30)	63,3% ^a (19/30)	70,0% (21/30)

značajnost između grupa:

^ap<0,05: ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml (Chi-Square test)

Latentni period

Početak delovanja anestezije, kako za ISA, tako i za IPA, bio je trenutak. U pogledu ovog parametra treba istaći da je anestezija delovala odmah posle završetka ubrizgavanja anestetika sistemom kontinuirane, kontrolisane primene Ar + Ep kod svih ispitanika, bez obzira da li je ovaj parametar meren *pulp* testom ili *pinprick* testom (rezultati nisu prikazani u tabeli).

Trajanje anestezije pulpe i mekih tkiva

Za trajanje anestezije pulpe vrednovan je period od početka potpune neosetljivosti zuba do pojave prve reakcije zuba na maksimalnu električnu stimulaciju (*pulp* testom). Trajanje anestezije mekih tkiva vrednovano je u predelu pripojne gingive gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara sa vestibularne strane. Za trajanje anestezije mekih tkiva uzet je period od početka potpune neosetljivosti pripojne gingive pa do pojave oštrog bola izazvanog primenom *pinprick* testa.

Naši rezultati su pokazali dozno zavisani efekat trajanja anestezije pulpe gornjeg lateralnog sekutića postignute artikainom sa epinefrinom za ISA. Nasuprot tome, Ar + Ep dat za IPA nije pokazao dozno zavisani efekat anestezije pulpe gornjeg lateralnog sekutića (tabela 4). Intraseptalna anestezija gornjeg lateralnog sekutića postignuta dozama 0,6 i 0,8 ml, statistički je značajno duže trajala u odnosu na primenjene doze date za IPA. Kada je u pitanju trajanje anestezije mekih tkiva, dozno zavisani efekat Ar + Ep za ISA i IPA nije uočen u predelu gornjeg lateralnog sekutića. Značajna razlika između ISA i IPA je prisutna posle primene 0,8 ml Ar + Ep (tabela 4).

Tabela 4. Trajanje anestezije pulpe i mekih tkiva gornjeg lateralnog sekutića

Trajanje anestezije	ISA			IPA		
	Doze (artikain + epinefrin)					
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
pulpe/min ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	11,0 \pm 10,2 ^a	15,9 \pm 9,2 ^a	28,4 \pm 17,0	9,5 \pm 10,9	10,1 \pm 12,3 ^{c, d}	13,9 \pm 9,7 ^d
(N)	(25)	(27)	(28)	(20)	(21)	(22)
mekih tkiva/min ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	47,1 \pm 13,1 ^b	67,7 \pm 12,4	78,5 \pm 18,3	44,8 \pm 21,5	54,8 \pm 16,9	55,9 \pm 18,0 ^e
(N)	(25)	(27)	(28)	(20)	(21)	(22)

značajnost unutar grupe:

^ap<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; 0,6ml vs. 0,8ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^bp<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

^cp<0,05: 0,6ml vs. 0,8 ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

značajnost između grupa:

^dp<0,05: ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^ep<0,05: ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

Dozno zavisan efekat trajanja ISA bio je prisutan kako za trajanje anestezije pulpe, tako i za trajanje anestezije mekih tkiva donjeg prvog premolara. Statistički značajno duže je trajala ISA u odnosu na IPA kada je Ar + Ep primenjen u dozama od 0,6 i 0,8 ml (tabela 5).

Tabela 5. Trajanje anestezije pulpe i mekih tkiva donjeg prvog premolara

Trajanje anestezije	ISA			IPA		
	Doze (artikain + epinefrin)					
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
pulpe/min ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	9,4 \pm 12,0 ^a	14,7 \pm 10,7 ^a	24,2 \pm 17,0	6,2 \pm 8,7	9,2 \pm 11,8 ^c	10,4 \pm 9,3 ^c
(N)	(22)	(27)	(27)	(15)	(19)	(21)
mekih tkiva/min ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	40,6 \pm 13,9 ^b	54,4 \pm 10,2 ^b	70,0 \pm 18,1	29,6 \pm 16,0	39,5 \pm 14,8 ^d	40,4 \pm 19,2 ^d
(N)	(22)	(27)	(27)	(15)	(19)	(21)

značajnost unutar grupe:

^ap<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; 0,6ml vs. 0,8ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^bp<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; 0,6ml vs. 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

značajnost između grupa:

^cp<0,05: ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^dp<0,05: ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

Širina anestetičkog polja

Klinički parametar anestezije - širina anestetičkog polja - određivan je na poziciji pripojne gingive i oralne mukoze u gornjoj i donjoj vilici u predelu ispitivanih zuba. Ovaj parametar je ispitivan primenom *pinprick* testa.

Širina anestetičkog polja pripojne gingive, oralne mukoze sa vestibularne strane i palatinalne mukoze u predelu gornjeg lateralnog sekutića

Rezultati prikazani u tabeli 6 ne pokazuju dozno zavisian odnos anestetičkog efekta primenjenih doza Ar + Ep datog za ISA, kada je u pitanju anestezija pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane gornjeg lateralnog sekutića. Značajno šire anestetičko polje registrovano je posle primene ISA u odnosu na IPA, kako u predelu pripojne gingive, tako i u predelu oralne mukoze ispitivanog zuba. S tim u vezi, najširi anestetizirani predeo pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane, koji iznosi oko 33 mm, zabeležen je posle primene 0,6 ml i 0,8 ml Ar + Ep, datog za ISA (tabela 6).

Kao i sa vestibularne strane, ispitivani anestetik nije prouzrokovao dozno zavisian efekat anestezije palatinalne sluznice. Značajna razlika je uočena prilikom poređenja primenjenih doza ovog anestetika između ISA i IPA, čime je pokazano značajno šire polje anestezije palatinalne sluznice posle primene 0,6 ml i 0,8 ml Ar + Ep, datog za ISA (tabela 6).

Tabela 6. Širina anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane i palatinalne mukoze (gornji lateralni sekutić)

Širina anestezije	ISA			IPA		
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
Pripojna gingiva/mm (X±SD)	23±8,4 ^a	32±4,9	33±6,7	18±9,1 ^d	23±5,2 ^f	25±11,0 ^f
(N)	(25)	(27)	(28)	(20)	(21)	(22)
Oralna mukoza/mm (X±SD)	20,6±12,5 ^b	33,3±5,4	33,5±7,0	12,2±10,0 ^{e-g}	20,6±8,8 ^g	21,9±12,1 ^g
(N)	(25)	(27)	(28)	(20)	(21)	(22)
Palatinalna mukoza/mm (X±SD)	9,5±4,9 ^c	16,3±3,8	17,0±3,8	8,2±6,1	12,0±4,0 ^h	9,5±8,3 ^h
(N)	(25)	(27)	(28)	(20)	(21)	(22)

značajnost unutar grupe:

^a p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

^b p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^c p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

^d p<0,05: 0,4ml vs. 0,8ml; (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

^e p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

značajnost između grupa:

^f p<0,05: ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

^g p<0,05: ISA 0,4ml vs. IPA 0,4ml; ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^h p<0,05: ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

Širina anestetičkog polja pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane i pripojne gingive sa lingvalne u predelu donjeg prvog premolara

Ispitivanja širine anestetičkog polja u donjoj vilici u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane donjeg prvog premolara, takođe nisu pokazala dozno zavisani efekat Ar + Ep, datog za ISA i IPA. Iako dobijeni rezultati pokazuju trend u povećanju širine anestetičkog polja shodno povećanju doze anestetika, značajno najmanji predeo anestetiziranog tkiva uočen je posle primene najmanje doze artikaina sa epinefrinom (0,4 ml) i to posebno posle primene IPA. Primena ISA značajno povećava širinu anestetiziranog predela pripojne gingive i oralne mukoze u donjoj vilici, i značajno se razlikuje u odnosu na širinu predela anestetiziranog posle primene sve tri doze IPA (tabela 7). Artikain sa epinefrinom nije pokazao dozno zavisani efekat ni prilikom ispitivanja širine pripojne gingive sa lingvalne strane u predelu donjeg prvog premolara. Statistički značajna razlika je ipak uočena između značajno šire zone anestetizirane pripojne gingive sa lingvalne strane posle primene ISA u odnosu na IPA, posle primene sve tri doze Ar + Ep (tabela 7).

Tabela 7. Širina anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane i pripojne gingive sa lingvalne strane (donji prvi premolar)

Širina anestezije	ISA			IPA		
	Doze (artikain +epinefrin)					
	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml
Pripojna gingiva/mm (X±SD)	24,8±8,1 ^a	31,9±5,1	32,9±4,4	14,5±8,3 ^{d,g}	21,4±8,1 ^g	22,4±11,9 ^g
(N)	(22)	(27)	(27)	(15)	(19)	(21)
Oralna mukoza/mm (X±SD)	24,0±8,3 ^b	30,7±5,4	32,5±4,8	11,2±9,0 ^{e,h}	18,3±8,0 ^h	18,3±13,6 ^h
(N)	(22)	(27)	(27)	(15)	(19)	(21)
Lingvalna pripojna gingiva/mm (X±SD)	18,6±10,0 ^c	27,2±4,8	24,0±3,6	7,8±8,4 ^{f,i}	16,3±8,6 ⁱ	12,1±9,0 ⁱ
(N)	(22)	(27)	(27)	(15)	(19)	(21)

značajnost unutar grupe:

^a p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^b p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^c p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

^d p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; 0,4ml vs. 0,8ml; (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^e p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

^f p<0,05: 0,4ml vs. 0,6ml; (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

značajnost između grupa:

^g p<0,05: ISA 0,4ml vs. IPA 0,4ml; ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

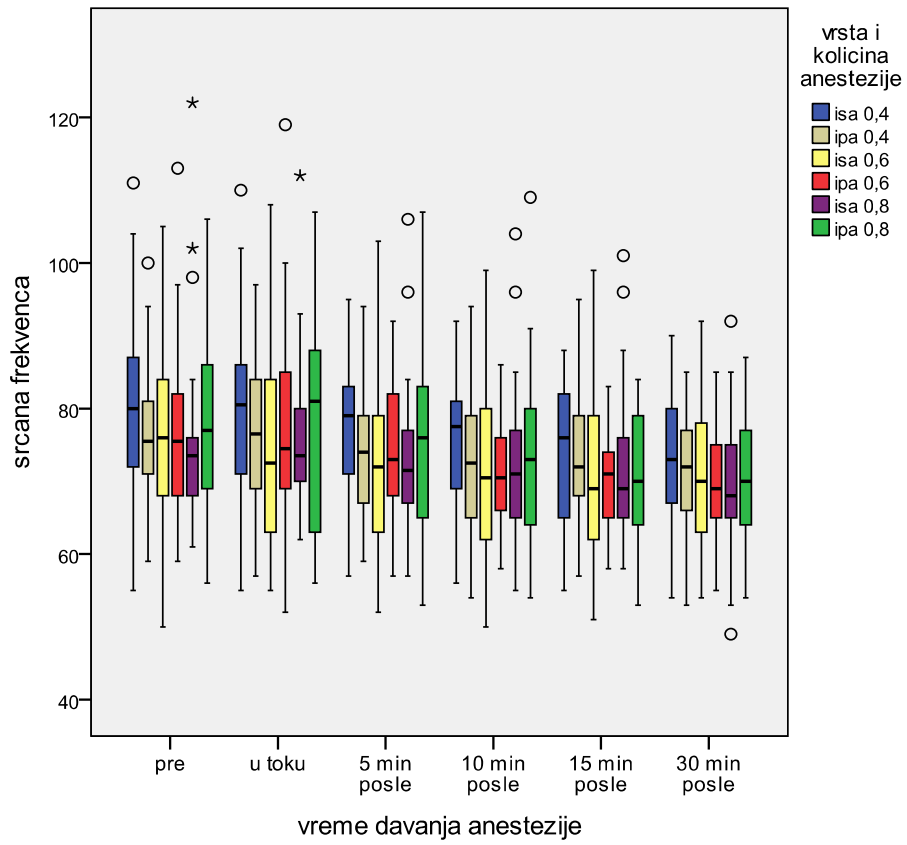
^h p<0,05: ISA 0,4ml vs. IPA 0,4ml; ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test)

ⁱ p<0,05: ISA 0,4ml vs. IPA 0,4ml; ISA 0,6ml vs. IPA 0,6ml; ISA 0,8ml vs. IPA 0,8ml (ANOVA, Post Hock Bonferroni test)

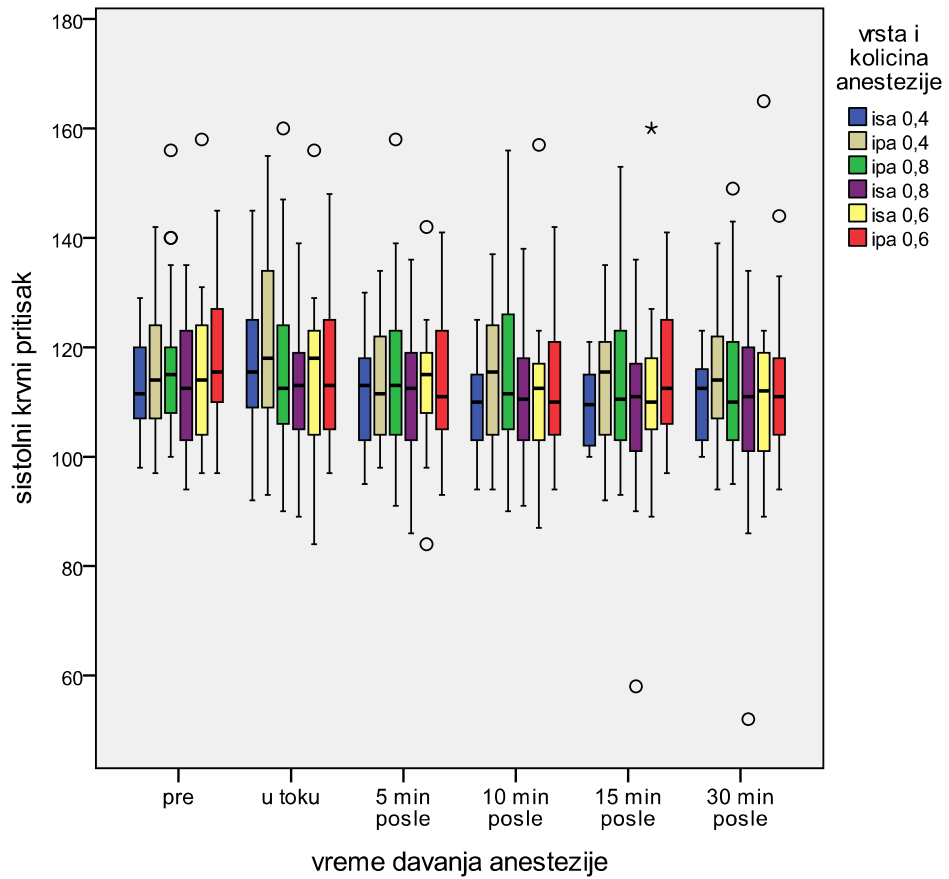
1.2 Kardiovaskularni parametri

Kod svih ispitanika su praćeni parametri kardiovaskularne funkcije (sistolni, dijastolni, srednji arterijski pritisak i srčana frekvencija) 5 minuta pre davanja anestezije, u toku anesteziranja, 5, 10, 15 i 30 minuta nakon anesteziranja.

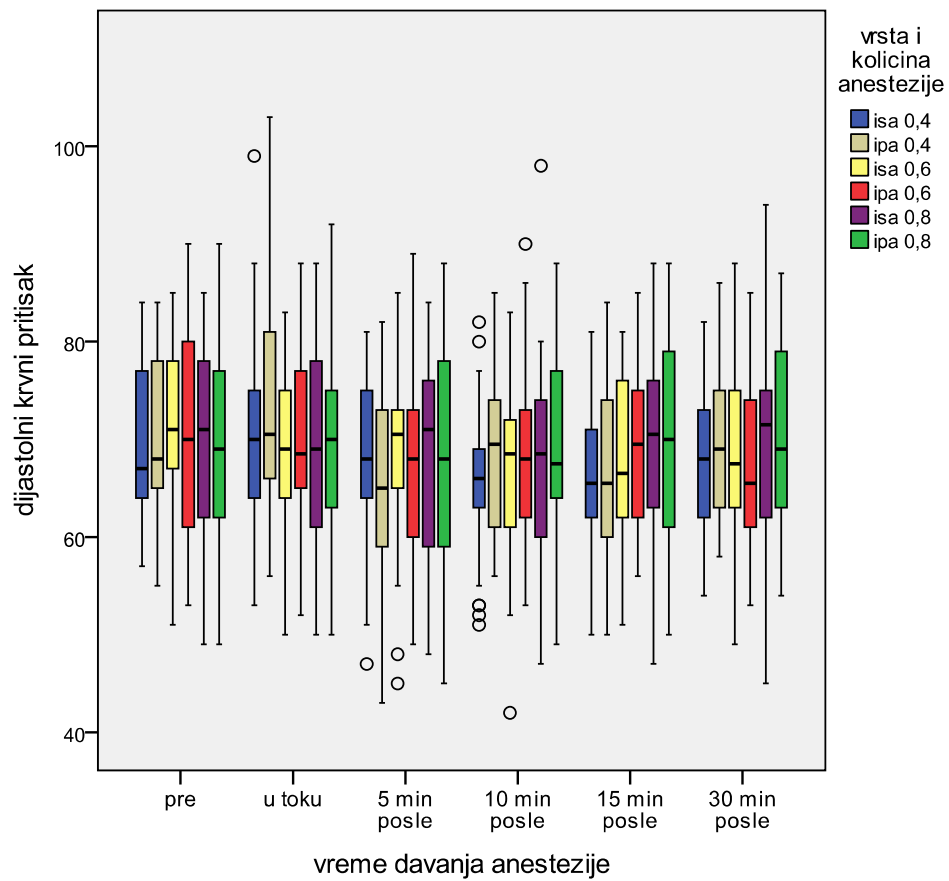
Na grafikonima 1 - 4 prikazani su parametri KV funkcije kod svih ispitivanih grupa zdravih pacijenata. Parametri KV funkcije su u ispitivanom periodu bili stabilni bez prisutne statistički značajne razlike između dobijenih vrednosti ovih parametara u praćenim vremenskim intervalima posle primene ISA i IPA gornjeg lateralnog sekutića. Statistički značajna razlika u promenama srčane frekvencije, sistolnog, dijastolnog, kao i srednjeg arterijskog pritiska, nije se značajno menjala ni kada je primenom ISA i IPA anesteziran donji prvi premolar (grafikoni 5 - 8).



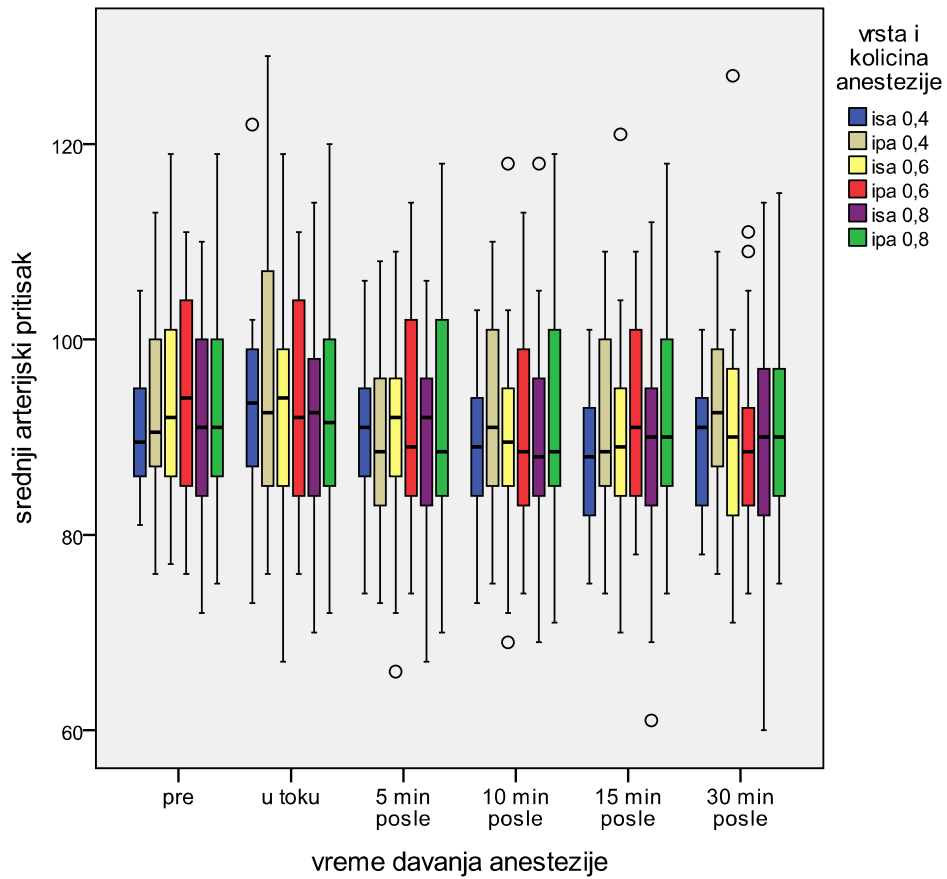
Grafikon 1. Promene srčane frekvencije posle ISA i IPA (gornji lateralni sekutić)



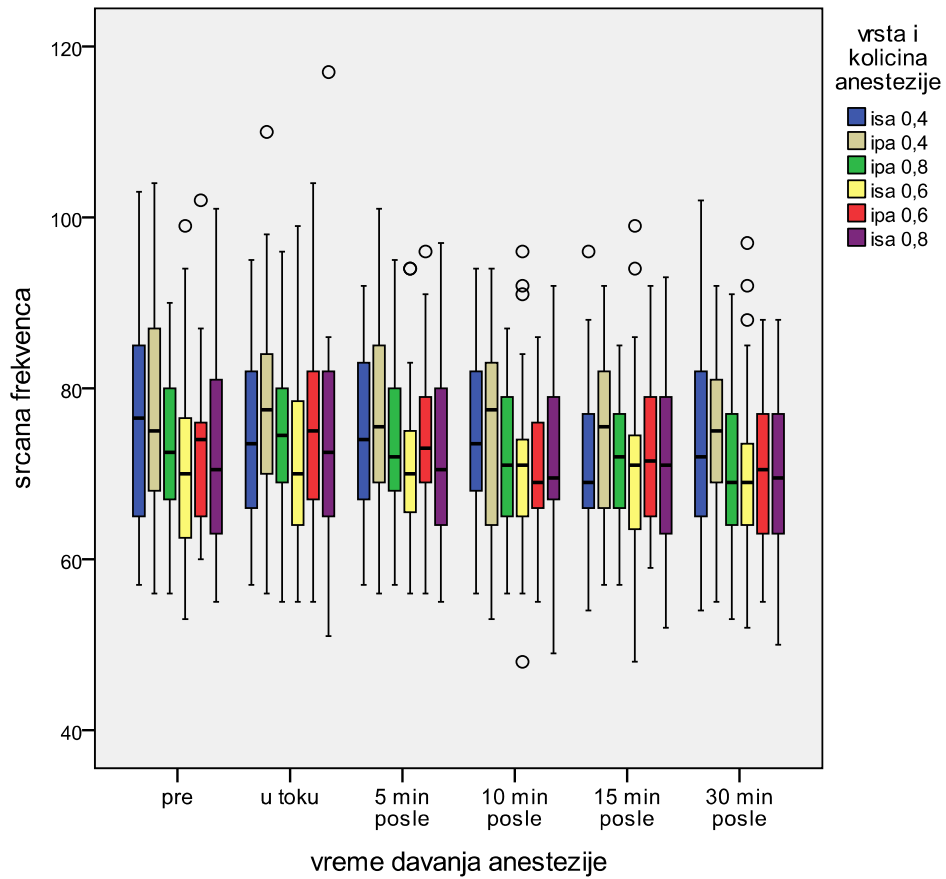
Grafikon 2. Promene sistolnog krvnog pritiska posle ISA i IPA (gornji lateralni sekutić)



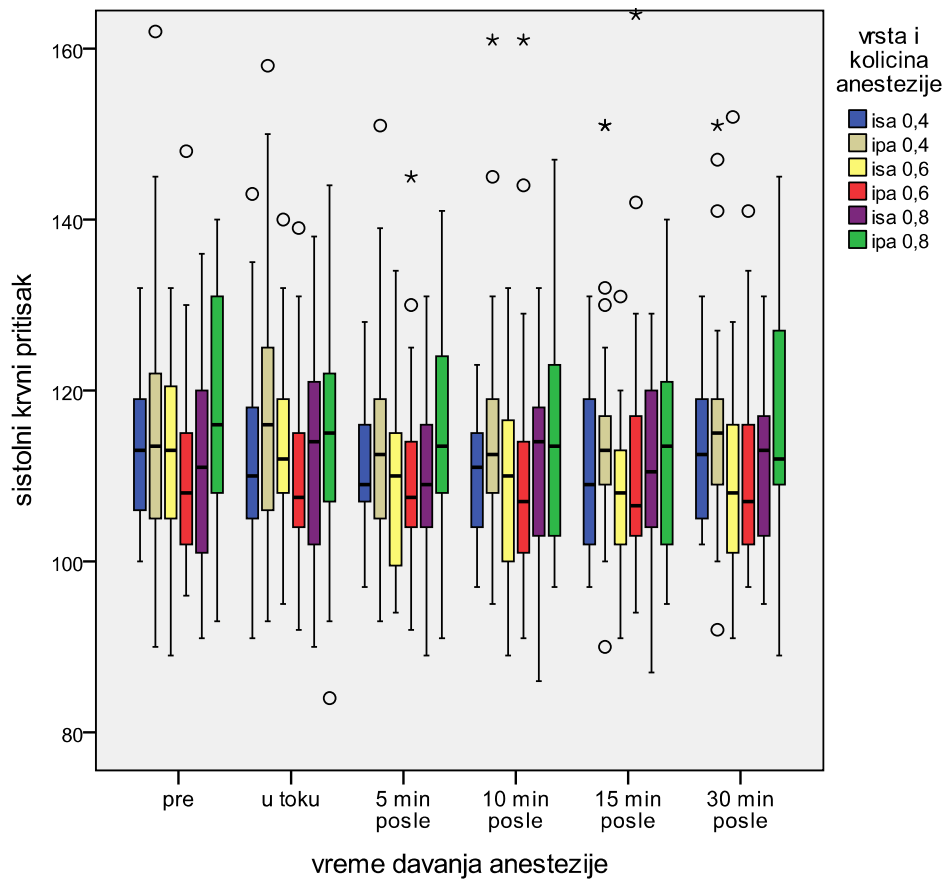
Grafikon 3. Promene dijastolnog krvnog pritiska posle ISA i IPA (gornji lateralni sekutić)



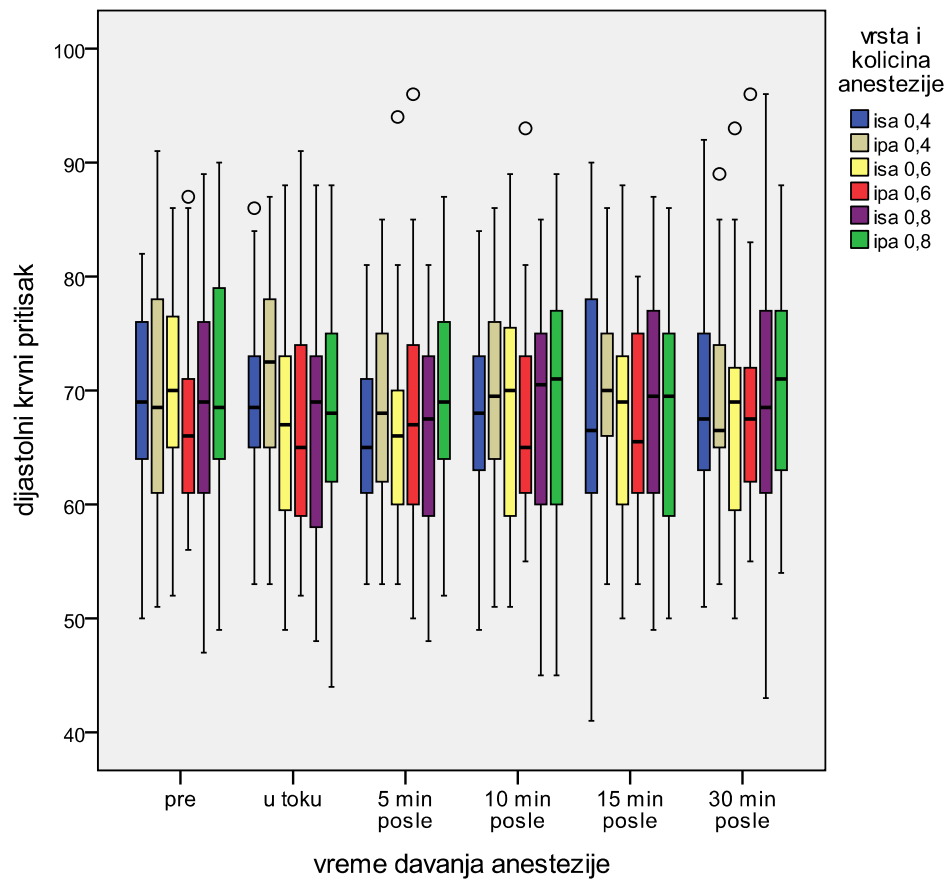
Grafikon 4. Promene srednjeg arterijskog pritiska posle ISA i IPA (gornji lateralni sekutić)



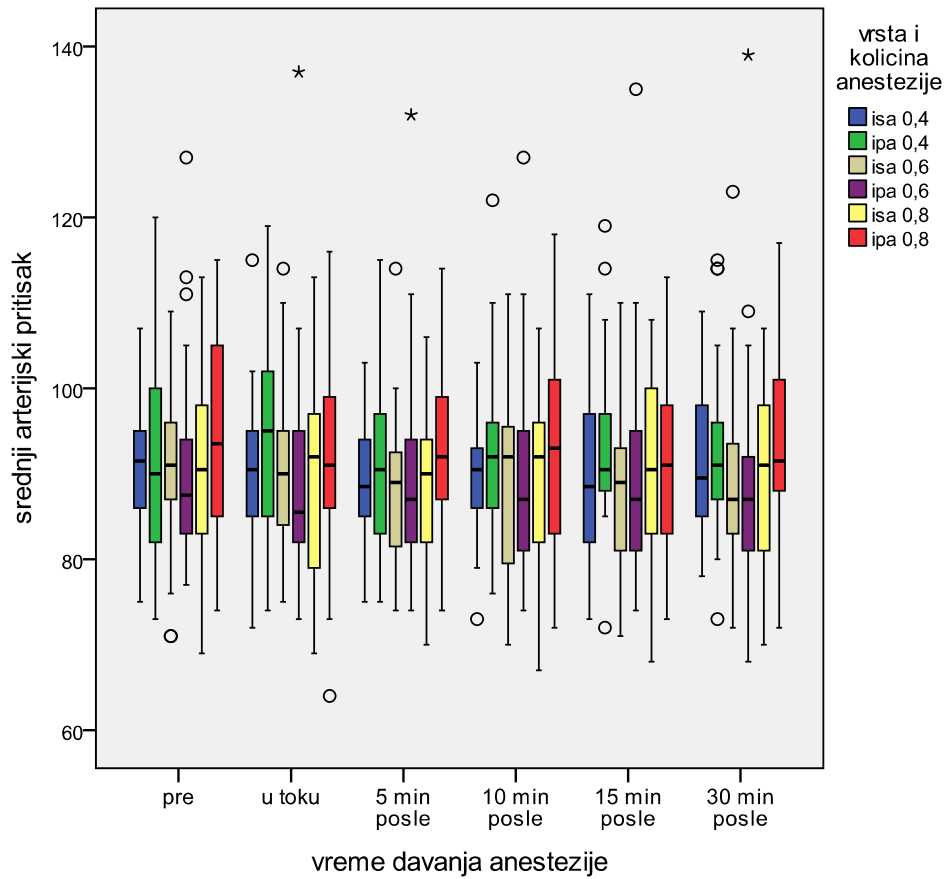
Grafikon 5. Promene srčane frekvencije posle ISA i IPA (donji prvi premolar)



Grafikon 6. Promene sistolnog krvnog pritiska posle ISA i IPA (donji prvi premolar)



Grafikon 7. Promene dijastalnog krvnog pritiska posle ISA i IPA (donji prvi premolar)



Grafikon 8. Promene srednjeg arterijskog pritiska posle ISA i IPA (donji prvi premolar)

2. Pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2

Kod pacijenata sa DM tip 2 praćeni su klinički parametri ISA i IPA datih za vađenje gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara. Na osnovu dobijenog rezultata dozno-zavisnog ispitivanja efekta 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) datog za ISA i IPA, korišćena je doza od 0,6 ml ovog anestetika.

Praćeni klinički parametri intraoralne anestezije date intraseptalno ili intraperiodontalno, bili su:

- uspeh anestezije pulpe (*pulp test*),
- uspeh anestezije koštanog i mekog tkiva praćeno iskazom pacijenta o potpunoj bezbolnosti prilikom vađenja zuba (VAS skala),
- latentni period anestezije pulpe i mekog tkiva i trajanje anestezije mekog tkiva (*pulp test* i *pinprick test*),
- širina anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne sluznice sa vestibularne strane, nepčane sluznice i pripojne gingive sa lingvalne strane (*pinprick test*),
- parametri kardiovaskularne funkcije (sistolni, dijastolni, srednji arterijski pritisak i srčana frekvencija).

Pacijenti sa DM tip 2, odnosno njihova distribucija po polu, starosti i telesnoj masi, nisu pokazali statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa – intraseptalne i intraperiodontalne anestezije, bez obzira da li su zubi vađeni u gornjoj ili donjoj vilici (tabele 8 i 9). U grupi ovih pacijenata, posle primene ISA i IPA nisu registrovani značajni neželjeni efekti na mestu primene anestezije.

Tabela 8. Karakteristike pacijenata sa DM tip 2 prilikom vađenja gornjeg lateralnog sekutića u intraseptalnoj (ISA) i intraperiodontalnoj (IPA) anesteziji

	ISA	IPA
	Doze (artikain + epinefrin)	
	0,6 ml	0,6 ml
N	30	30
Starost pacijenta* ($X \pm SD$)	58,1 \pm 12,5	60,0 \pm 7,3
Muškarci/žene**	13/17	15/15
Telesna masa /kg* ($X \pm SD$)	81,0 \pm 14,3	76,7 \pm 10,7

N-broj anesteziranih zuba
 *t- test
 ** Chi-Square test

Tabela 9. Karakteristike pacijenata sa DM tip 2 prilikom vađenja donjeg prvog premolara u intraseptalnoj (ISA) i intraperiodontalnoj (IPA) anesteziji

	ISA	IPA
	Doze (artikain + epinefrin)	
	0,6 ml	0,6 ml
N	30	30
Starost pacijenta* ($X \pm SD$)	59,7 \pm 11,4	61,5 \pm 6,9
Muškarci/žene**	14/16	14/16
Telesna masa /kg* ($X \pm SD$)	79,9 \pm 16,4	76,0 \pm 10,0

N-broj anesteziranih zuba
 *t- test
 ** Chi-Square test

2.1 Klinički parametri anestezije kod pacijenata sa DM tip 2

Uspešnost anestezije

Uspešnost anestezije pulpe postignute prilikom ISA i IPA gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, praćeno *pulp* testom kod pacijenata sa DM tip 2, prikazana je u tabeli 10. Iako je uspešnost anestezije gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, merena pulp testom, bila veća posle ISA (80-90%) u odnosu na IPA (70%), dobijeni rezultati nisu pokazali statistički značajnu razliku. Statistički značajna razlika nije uočena ni prilikom praćenja uspešnosti ISA i IPA anestezije kod pacijenata sa DM tip 2 kod kojih je ovaj parametar procenjivan iskazom pacijenta o potpunom odsustvu bola u toku vađenja zuba, mereno VAS skalom (tabela 11).

Tabela 10. Uspešnost anestezije pulpe kod pacijenata sa DM tip 2 posle intraseptalne (ISA) i intraperiodontalne (IPA) anestezije praćeno *pulp* testom

	ISA	IPA
	Doze (artikain + epinefrin)	
	0,6 ml	0,6 ml
Uspešnost gornji lat. sekutić (N)	90,0% (27/30)	70,0% (21/30)
Uspešnost donji prvi premolar (N)	80,0% (24/30)	70,0% (21/30)
Chi-Square test		

Tabela 11. Uspešnost anestezije koštanog tkiva i gingive kod pacijenata sa DM tip 2 posle intraseptalne (ISA) i intraperiodontalne (IPA) anestezije praćeno iskazom o bezbolnoj ekstrakciji zuba (VAS skala)

	ISA	IPA
	Doze (artikain + epinefrin)	
	0,6 ml	0,6 ml
Uspešnost gornji lat. sekutić (N)	100,0% (30/30)	93,3% (28/30)
Uspešnost donji prvi premolar (N)	93,3% (28/30)	70,0% (21/30)
Chi-Square test		

Latentni period

Početak delovanja ISA i IPA bio je trenutno, odnosno anestezija pulpe zuba i mekih tkiva nastala je neposredno posle završetka ubrizgavanja anestetika sistemom CCLADS kod pacijenata sa DM tip 2 (rezultati nisu prikazani u tabeli).

Trajanje anestezije mekog tkiva

Za trajanje anestezije mekog tkiva vrednovan je period od početka potpune neosetljivosti mekog tkiva gingive do pojave prve reakcije tkiva na *pinprick* test. Primenom 0,6 ml Ar + Ep za ISA gornjeg lateralnog sekutića postignuto je statistički značajno duže trajanje anestezije mekog tkiva (60,5 min) u odnosu na IPA (46,2 min) kod pacijenata sa DM tip 2 (tabela 12).

Isto tako, ISA je postigla značajno duže trajanje anestezije mekog tkiva (55,8 min) donjeg prvog premolara u odnosu na IPA, prilikom njegove ekstrakcije kod pacijenata sa DM tip 2 (tabela 12).

Tabela 12. Trajanje anestezije mekih tkiva gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara kod pacijenata sa DM tip 2 u intraseptalnoj (ISA) i intraperiodontalnoj (IPA) anesteziji

Trajanje anestezije mekih tkiva (min)	ISA	IPA
	Doze (artikain + epinefrin)	
	0,6 ml	0,6 ml
Gornji lat. sekutić (X±SD)	60,5±14,2 ^a	46,2±14,3
(N)	(27)	(21)
Donji prvi premolar (X±SD)	55,8±14,3 ^a	45,8±11,8
(N)	(24)	(21)

^a P<0,05 (t- test)

Širina anestetičkog polja

Merenje širine anestetičkog polja rađeno je u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane u gornjoj i donjoj vilici u predelu ispitivanih zuba, kao i u predelu palatinalne mukoze u gornjoj i lingvalne pripojne gingive u donjoj vilici.

Značajno šira zona anestezije pripojne gingive sa vestibularne strane gornjeg lateralnog sekutića registrovana je posle primene ISA (oko 34 mm) u odnosu na IPA (oko 20 mm) kod pacijenata sa DM tip 2. Takođe, statistički značajna razlika je uočena i u širini anestezirane oralne mukoze posle primene ISA (oko 31 mm), u odnosu na IPA (oko 17 mm) (tabela 13). Kod svih pacijenata u obe ispitivane grupe zapažena je i anestezija palatinalne mukoze. Statistički značajno šire polje anestezije palatinalne mukoze zabeleženo je posle primene ISA (18,2 mm), u poređenju sa IPA (11,8 mm) (tabela 13).

Tabela 13. Širina anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane i palatinalne mukoze gornjeg lateralnog sekutića kod pacijenata sa DM tip 2 u intraseptalnoj (ISA) i intraperiodontalnoj (IPA) anesteziji

Širina anestezije	ISA	IPA
	Doze (artikain +epinefrin) 0,6 ml	0,6 ml
Pripojna gingiva/mm (X±SD)	34,4±12,2 ^a	19,9±5,6
(N)	(27)	(21)
Oralna mukoza/mm (X±SD)	30,8±11,2 ^a	16,8±5,0
(N)	(27)	(21)
Palatinalna mukoza/mm (X±SD)	18,2±8,6 ^b	11,8±4,0
(N)	(27)	(21)

^ap<0,05 (t- test)

^bp<0,05 (Mann-Whitney U-test)

Slični rezultati su dobijeni i prilikom analize ovog parametra u predelu mekog tkiva donjeg prvog premolara. Primena Ar + Ep u količini od 0,6 ml za ISA pokazala je statistički značajno šire polje anestezije u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane donjeg prvog premolara u odnosu na istu količinu anestetika datog za IPA (tabela 14). Značajno šire polje anestezije lingvalne pripojne gingive registrovano je posle primene ISA (oko 24 mm), u odnosu na IPA (oko 16 mm) (tabela 14).

Tabela 14. Širina anestetickog polja u predelu pripojne gingive i oralne mukoze sa vestibularne strane i pripojne gingive sa lingvalne strane donjeg prvog premolara kod pacijenata sa DM tip 2 u intraseptalnoj (ISA) i intraperiodontalnoj (IPA) anesteziji

Širina anestezije	ISA	IPA
	Doze (artikain +epinefrin) 0,6 ml	0,6 ml
Pripojna gingiva/mm (x±SD)	34,2±8,5 ^a	21,4±6,3
(N)	(24)	(21)
Oralna mukoza/mm (x±SD)	33,2±8,7 ^a	18,5±5,3
(N)	(27)	(21)
Lingvalna pripojna gingiva/mm (x±SD)	24,1±9,9 ^a	16,2±6,4
(N)	(24)	(21)

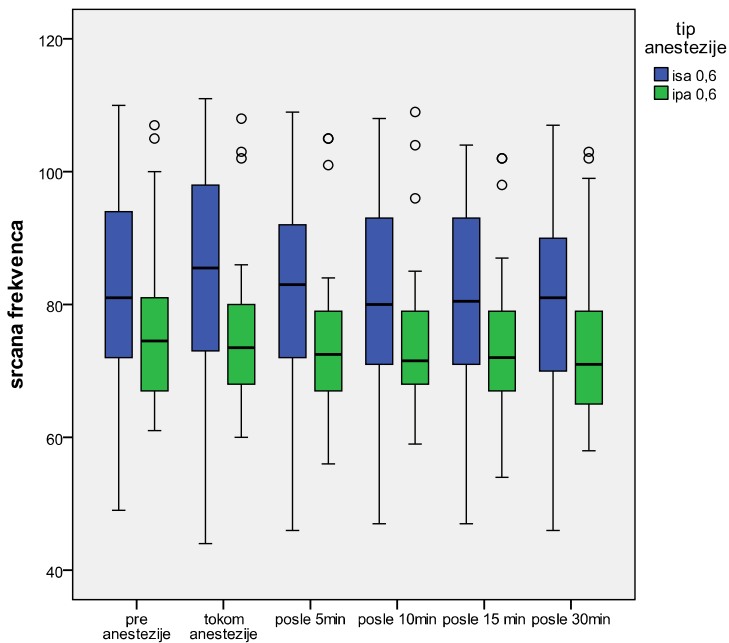
^ap<0,05 (t- test)

2.2 Kardiovaskularni parametri kod pacijenata sa DM tip 2

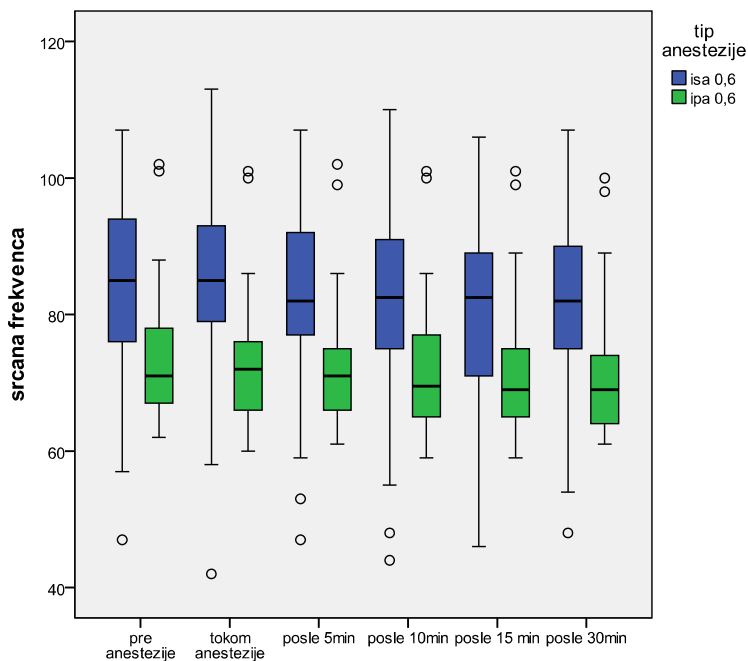
Kod pacijenata sa DM tip 2 srčana frekvencija pre primene Ar + Ep (kontrolni nivo) za ISA i ekstrakcije zuba u gornjoj vilici je bila 83, a u toku primene anestetika kao i 10, 15 i 30 min posle primene anestetika je bila značajno različita i iznosila je redom 85, 81, 81 i 81 u minutu (grafikon 9). Pre ISA i ekstrakcije zuba u donjoj vilici, srčana frekvencija je bila 82, i značajno se smanjila u 15. minutu posle primene anestezije i iznosila je 80/min (grafikon 10). Kontrolni nivo sistolnog krvnog pritiska pre ISA i ekstrakcije zuba u gornjoj vilici je bio 132 mmHg, i značajno je povećan u toku primene anestetika (140 mmHg), dok je u 10., 15. i 30. min posle primene značajno smanjen i iznosio je redom 128, 128 i 127 mmHg (grafikon 11). Kontrolna vrednost sistolnog pritiska pre ISA kad je u pitanju bila intervencija na donjim zubima je bila 133 mmHg i značajno je povećana samo u toku primene anestetika (137 mmHg), dok je 5 min posle bila značajno smanjena u odnosu na kontrolnu vrednost i iznosila 129 mmHg (grafikon 12). Promene kontrolnog nivoa dijastolnog pritiska (75 mmHg) zapažene su samo u toku primene ISA u gornjoj vilici (78 mmHg) (grafikoni 13 i 14). Srednji arterijski pritisak pre primene ISA u gornjoj vilici je iznosio 104 mmHg i značajno je povećan u toku primene anestetika (109 mmHg), dok je posle 10., 15. i 30. minuta bio značajno smanjen i iznosio je redom 101, 101 i 100 mmHg (grafikon 15). Kontrolni nivo srednjeg arterijskog pritiska (104 mmHg) koji je pratio intervenciju u donjoj vilici značajno je različit samo u 5. minutu posle primene anestetika (101 mmHg) (grafikon 16).

Kontrolna vrednost srčane frekvencije kod pacijenata sa DM tip 2 pre primene anestetika za IPA i ekstrakcije zuba u gornjoj vilici, bila je 76 u minutu, a značajno manja u 5., 10., 15. i 30. minutu posle primene Ar + Ep i iznosila je, redom, 74, 74, 74 i 73 u minutu (grafikon 9). Vrednost srčane frekvencije pre davanja IPA za ekstrakciju donjih zuba iznosila je 74 u minutu, dok je u 10., 15. i 30. minutu bila značajno manja u odnosu na kontrolnu vrednost i iznosila je redom, 72, 71 i 71 u minutu (grafikon 10). Kontrolni nivo sistolnog krvnog pritiska pre IPA i ekstrakcije zuba u gornjoj vilici je bio 131 mmHg, i značajno je smanjen u 5., 10., 15. i 30. min posle primene i iznosio je redom 126, 126,

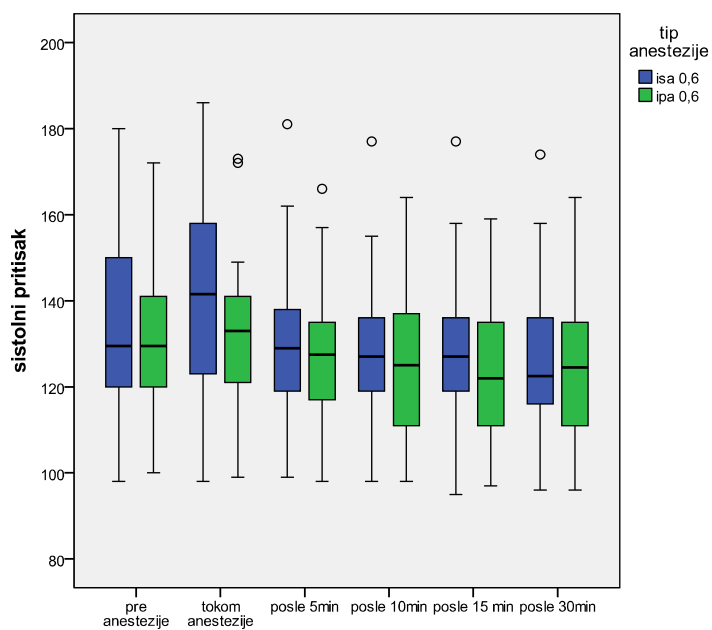
124 i 124 mmHg (grafikon 11). Za ekstrakcije zuba u IPA u donjoj vilici kontrolna vrednost sistolnog pritiska je bila 125 mmHg i značajno je bila različita od vrednosti sistolnog pritiska 10, 15 i 30 minuta posle primene anestezije i iznosila je redom 123, 121 i 119 mmHg (grafikon 12). Kontrolni nivo dijastolnog pritiska pre IPA i ekstrakcije zuba u gornjoj vilici bio je 77 mmHg, i bio je značajno manji u 10., 15. i 30. minutu posle primene Ar + Ep (redom 74, 73 i 73 mmHg) (grafikon 13). Pre primene IPA u donjoj vilici za ekstrakciju zuba, kontrolna vrednost dijastolnog pritiska iznosila je 74 mmHg, i bila je značajno različita od dobijenih vrednosti u 10., 15. i 30. minutu posle anestezije, koje su iznosile redom 72, 72 i 71 mmHg (grafikon 14). Kontrolna vrednost srednjeg arterijskog pritiska pre primene IPA u gornjoj vilici (104 mmHg), značajno je bila manja u 5., 10., 15. i 30. minutu posle primene anestetika i iznosila je redom 100, 100, 99 i 98 mmHg (grafikon 15). Srednji arterijski pritisak pre IPA za ekstrakciju zuba u donjoj vilici bio je 99 mmHg, i značajno se razlikovao od vrednosti dobijenih u 10., 15. i 30. minutu posle primene anestetika i iznosio je redom 98, 97 i 95 mmHg (grafikon 16).



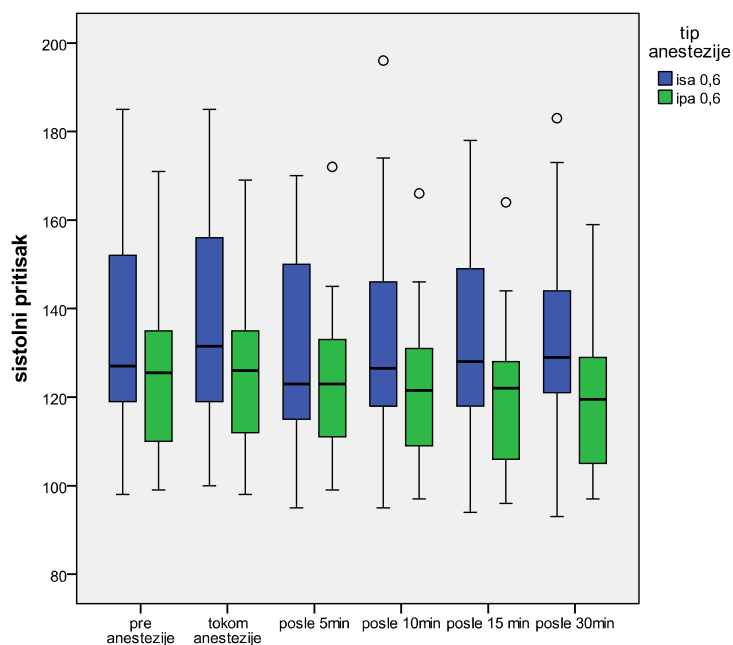
Grafikon 9. Promene srčane frekvencije kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija gornjeg lateralnog sekutića)



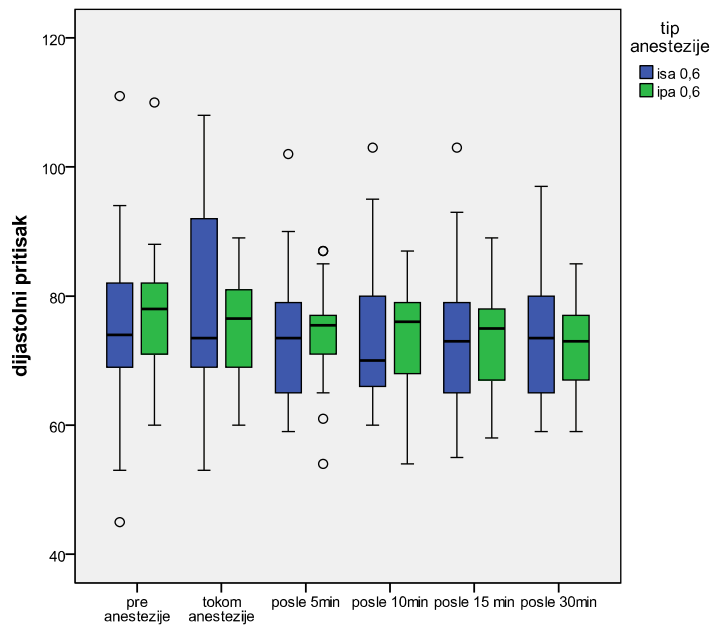
Grafikon 10. Promene srčane frekvencije kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija donjeg prvog premolara)



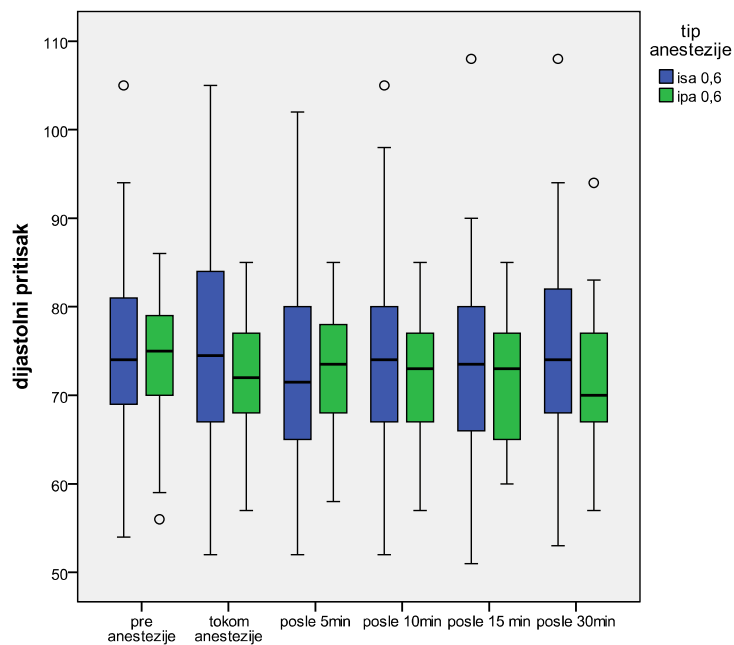
Grafikon 11. Promene sistolnog krvnog pritiska kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija gornjeg lateralnog sekutića)



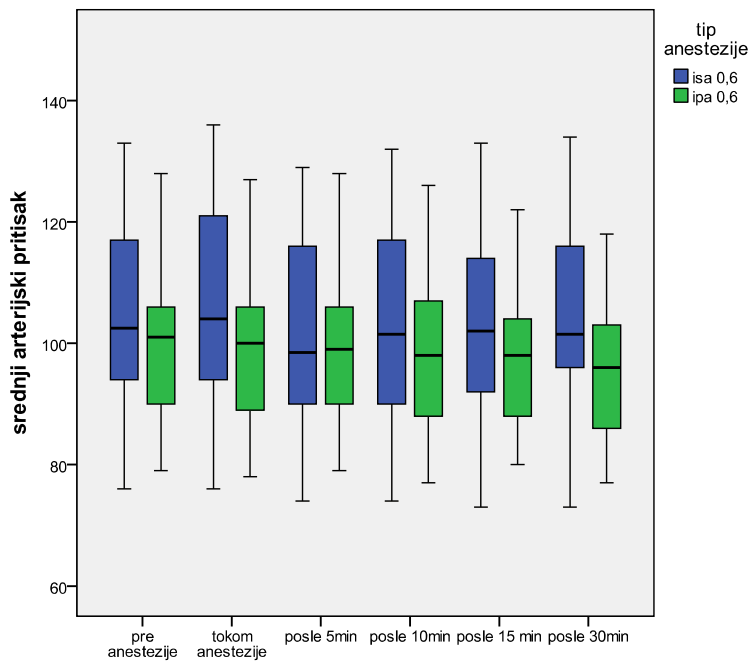
Grafikon 12. Promene sistolnog krvnog pritiska kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija donjeg prvog premolara)



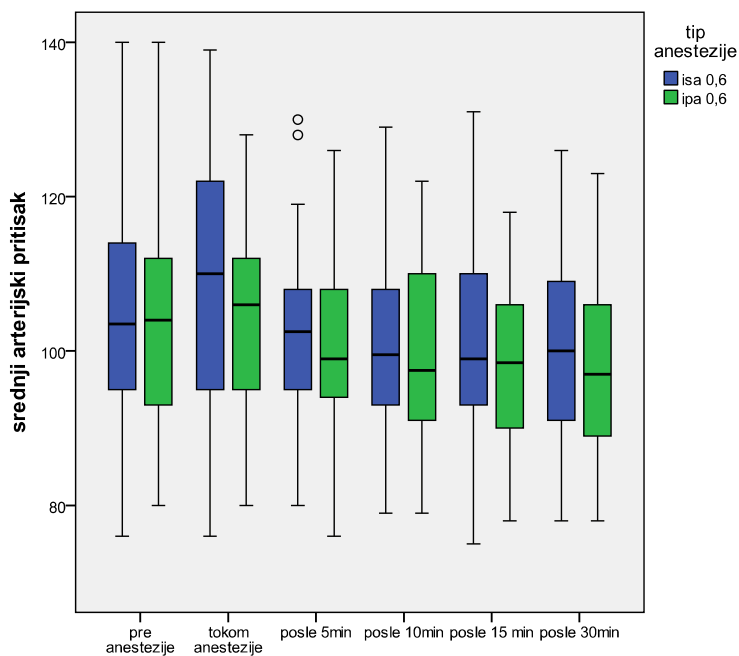
Grafikon 13. Promene dijastolnog krvnog pritiska kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija gornjeg lateralnog sekutića)



Grafikon 14. Promene dijastolnog krvnog pritiska kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija donjeg prvog premolara)



Grafikon 15. Promene srednjeg arterijskog pritiska kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija gornjeg lateralnog sekutića)



Grafikon 16. Promene srednjeg arterijskog pritiska kod pacijenata sa DM tip 2 posle ISA i IPA (ekstrakcija donjeg prvog premolara)

DISKUSIJA

U ovoj kliničkoj studiji, po prvi put je ispitivana dozna zavisnost i karakteristike lokalnog anestetičkog efekta Ar + Ep za ISA i IPA primenom aparata za kompjuterski kontrolisano oslobađanje lokalnog anestetičkog rastvora kod zdravih ispitanika.

Latentni period, kao vreme koje protekne od primene lokalnog anestetika do postizanja potpune anestezije, zavisi od više faktora. To su količina, koncentracija, konstanta disocijacije (pK_a) anestetika, difuziona konstanta samog anestetika i anatomske karakteristike tkiva. Primenom veće koncentracije anestetika, postiže se kraći latentni period zbog brže difuzije većeg broja molekula lokalnog anestetika. S druge strane, anestetici veće liposolubilnosti mogu imati kratkotrajniji latentni period i u manjim primenjenim količinama. Takođe, anestetički rastvori koji imaju niži pK_a imaju kraći latentni period. Važno je istaći da što se anestetik deponuje bliže nervima malog promera, to se anestezija brže postiže (Malamed 2004).

Naši rezultati pokazuju da posle primene 4% Ar + Ep (1:100,000) u količini od 0,4, 0,6 i 0,8 ml za ISA i IPA anestezija nastaje gotovo trenutno, kako u gornjoj, tako i u donjoj vilici, ali bez jasno izražene dozne zavisnosti. Ovo je najverovatnije posledica kako načina primene – CCLADS, tako i mesta primene lokalnog anestetika. Naime, CCLADS zbog vremenski kontrolisanog oslobađanja količine anestetika od 0,4, 0,6 i 0,8 ml, u toku 80, 120 odnosno 160 s, omogućuje da u ovim vremenskim periodima nastane anestezija. Stoga, ovim načinom primene, izmereni latentni period – od završetka aplikacije do pojave efekta, je minimalan u odnosu na klasičnu primenu brizgalice pod pritiskom. S druge strane, imajući u vidu da je efikasna koncentracija artikaina za intraoralnu anesteziju 4%, da je njegov particioni koeficijent (liposolubilnost) 52, a pK_a 7,8 (Malamed 2004), moglo se očekivati da sa ovakvim karakteristikama artikain postigne anesteziju neposredno posle završetka njegove primene CCLADS. Interesantno je istaći da 2% lidokain + Ep u koncentracijama 1:50,000 i 1:100,000, primenjen za IPA, ima kratak latentni period (Dower i Barniv 2004, Walton 1990, White i sar. 1988, Walton i Abbott 1981). Korišćenjem aparata za CCLADS, Berlin i sar. (2005) su pokazali da

latentni period za Ar + Ep za IPA donjeg prvog molara, iznosi 1,3 min. Može se pretpostaviti da je naš mnogo kraći latentni period posledica brže anestezije jednokorenog donjeg prvog premolara i gornjeg lateralnog sekutića. Ovi rezultati ukazuju na mogućnost da latentni period anestetika, primenjenog pomoću CCLADS, zavisi i od vrste zuba koji se anestezira (mesto aplikovanja). Takođe, značajno je istaći da se i korišćenjem drugog načina intraosealne primene lokalnih anestetika, kao što je brizgalica pod pritiskom, postiže kratkotrajni latentni period. Tako, na primer, Saadoun i Malamed (1985) su pokazali da latentni period posle primene 2% lidokaina + Ep (1:50,000) pomoću brizgalice pod pritiskom za ISA u gornjoj i donjoj vilici, iznosi oko 10 s. Sličan rezultat, latentni period od 20-30 s, su dobili Brković i sar. (2010) posle primene 0,8 ml 2% lidokaina + Ep (1:100,000) za ISA gornjeg lateralnog sekutića istom metodom.

Uspešnost anestezije je parametar koji označava učestalost potpunih anestezija koje omogućuju bezbolan rad, i izražava se procentom. Ovaj parametar lokalne anestezije je klinički prihvatljiv kada je veći od 90% (Ray 1973). Uspešnost anestezije zavisi od faktora kao što su, sa jedne strane, karakteristike samog anestetika: vrsta, količina i koncentracija lokalnog anestetika, vazoaaktivni efekat anestetika ili moguće prisustvo vazokonstriktora i, s druge strane, tehnika anestezije intraoralnog tkiva i mesto aplikacije (Malamed 2004).

Trajanje anestezije je parametar lokalne anestezije koji zavisi od više faktora. Jedan od najznačajnijih je procenat vezivanja anestetika za proteine plazme; što se anestetik više vezuje za proteine plazme, anestezija traje duže (Malamed 2004). Tako, na primer, anestetici sa dugotrajnim dejstvom se u značajnom procentu vezuju za proteine plazme: bupivakain 95% i levobupivakain >97%, u odnosu na anestetike srednje dužine trajanja, kao što su lidokain 65% i artikain 70% (Malamed 1997, Oertel i sar. 1997, McClean i sar. 1998, Foster i sar. 2000, Leone i sar. 2008). Na trajanje anestezije utiče i prisustvo vazokonstriktora u anestetičkom rastvoru, kao i vaskularizacija i pH tkiva (Malamed 2004, Sisk 1992). Osim ovih faktora, na trajanje anestezije pulpe zuba kao i mekih oralnih tkiva, utiču: tehnika anestezije, pravilna primena anestetika, anatomske varijacije

u lokalizaciji nerava, kao i individualne varijacije u odgovoru organizma na lokalni anestetik (Malamed 2004).

Naši rezultati pokazuju da, iako ne postoji značajan odnos između primenjene količine Ar + Ep i uspešnosti pulpne anestezije gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara za ISA i IPA, primenjenih sa CCLADS, postoji izvesna tendencija u porastu uspešnosti anestezije. Klinički prihvatljiva uspešnost pulpne anestezije – 90%, dobijena je sa ISA u količinama od 0,6 i 0,8 ml Ar + Ep, što nije bio slučaj sa IPA. Činjenica je da je za bezbolne stomatološke intervencije na pulpnom tkivu neophodna kompletna i duboka anestezija pulpe, ali ne i za intervencije na alveolarnoj kosti i na mekim oralnim tkivima (Moore i sar. 1987, Malamed 2004). Dobijeni rezultati takođe pokazuju da se samo trajanje ISA povećava na dozno zavisani način, kako za pulpnu, tako i za anesteziju mekog tkiva, kada je u pitanju donji prvi premolar. Značajno je istaći da statistički značajna razlika između trajanja ISA i IPA postoji u svim primenjenim količinama Ar + Ep. Što se tiče anestezije gornjeg lateralnog sekutića, utvrđena je dozna zavisnost trajanja pulpne anestezije, ali ne i mekih oralnih tkiva za ISA, dok ovakav odnos za IPA nije zapažen. Interesantno je istaći da do sada nema podataka o kvalitetu ISA i IPA sa ovako malim količinama 0,4, 0,6 i 0,8 ml Ar + Ep, primenjenim pomoću CCLADS. Jedino je Berlin i sar. (2005) primenom veće doze, 1,4 ml Ar + Ep pomoću CCLADS za IPA dobio uspešnost anestezije od 74% i trajanje od $28,1 \pm 18,4$ min anestezije pulpe drugog donjeg premolara. U poređenju sa našim rezultatima, bar kada je u pitanju 0,8 ml Ar + Ep za donji prvi premolar (trajanje pulpne anestezije – $13,9 \pm 9,7$ min, uspešnost – 73,3%), evidentno je da veća količina (1,4 ml) ovog rastvora anestetika povećava samo trajanje, ali ne i uspešnost IPA. Značajno je uporediti uspešnost i trajanje IPA i ISA dobijene u našoj kliničkoj studiji sa uspešnošću drugih lokalnih anestetika za istu vrstu anestezije. Tako, na primer, White i sar. (1988) su primenom 0,4 – 0,6 ml 2% lidokaina + Ep (1:100,000) brizgalicom pod pritiskom, postigli uspešnost IPA donjih prvih premolara od 63%, što je identično sa našim rezultatima za uspešnost IPA (63%), postignutim dozom 0,6 ml 4% Ar + Ep (1:100,000), primenom CCLADS. U odnosu na naše rezultate, Schleder i sar. (1988) su primenom 0,4 – 0,6 ml 2% lidokaina + Ep (1:100,000) brizgalicom pod pritiskom za IPA, postigli veću uspešnost pulpne anestezije donjih

premolar (87%), dok su Moore i sar. (1987) primenom iste metodologije postigli uspešnost IPA od oko 79%. S druge strane, White i sar. (1988) su postigli svega 39% uspeha IPA gornjeg lateralnog sekutića primenom 2% lidokaina + Ep (1:100,000) brizgalicom pod pritiskom, što je značajno manje od rezultata koji smo mi dobili primenom Ar + Ep sa CCLADS (uspeh od 67% - 73%). Primenjujući 2% lidokain + Ep (1:100,000) za IPA za različite procedure (ekstrakcije zuba, restaurativne, periodontalne tretmane, brušenje zuba i endodonciju), Malamed (1982) je postigao uspešnost od oko 93%. Takođe, od značaja je pomenuti da je primenom 2% lidokaina + Ep u koncentracijama od 1:50,000 do 1:100,000 za ISA korišćenjem brizgalice pod pritiskom, postignut visok procenat uspešnosti anestezije (od 89- 98%) (Saadoun i Malamed 1985, Marin 1987, Brković i sar. 2010). Interesantan je nalaz Saadouna i Malameda (1985) koji su primenom 2% lidokaina + Ep (1:50,000) za ISA, takođe brizgalicom pod pritiskom, zapazili trajanje pulpne anestezije od 30-60 min, što je nešto duže u odnosu na naše rezultate dobijene primenom Ar + Ep sa CCLADS. Ovo je najverovatnije posledica činjenice da su prethodno pomenuti autori u svojoj studiji koristili epinefrin u znatno većoj koncentraciji (1:50,000) u odnosu na koncentraciju epinefrina koju smo mi koristili (1:100,000). Naime, u brojnim studijama je pokazano da je trajanje anestezije značajno duže posle primene anestetika sa većim koncentracijama vazokonstriktora u anestetičkom rastvoru (Johnson i sar. 1985, Kaufman i sar. 1984, Schleder i sar. 1988).

Moguće kliničke implikacije naših rezultata su da se ISA kao primarna anestezija može koristiti ne samo za ekstrakcije zuba i parodontalnu hirurgiju, već i za endodontske procedure, dok je IPA dovoljna samo za one stomatološke intervencije koje ne zahtevaju potpunu anesteziju zubne pulpe. Veća uspešnost i duže trajanje ISA koje pokazuju naši rezultati, verovatno je posledica, prvo, činjenice da je sa ISA cela količina lokalnog anestetika aplikovana u samu alveolarnu kost, i drugo, jedinstvenih farmakokinetičkih karakteristika artikaina – brzo i kompletno prodiranje kroz alveolarnu kost (Vree i Gielen 2005). S druge strane, kako je injekciono mesto za IPA obično zapaljeno parodontalno tkivo, bez obzira na prethodnu jednoseansnu parodontološku pripremu, čini se da je manja uspešnost IPA rezultat smanjene efikasnosti artikaina usled njegove disocijacije u zapaljenom tkivu (Walton i Garnick 1982). Na kraju, imajući u vidu činjenicu da se Ar +

Ep za IPA aplikuje direktno u periodontalno tkivo, čija je vaskularizacija najvećim delom lokalizovana u gingivalnoj trećini periodoncijuma (Birn 1966, Garfunkel i Sciaky 1971), može se pretpostaviti da vazokonstrikcija ovog predela izazvana epinefrinom, redukuje prodiranje lokalnog anestetika unutar alveolarne kosti.

Širina anestetičkog polja je parametar koji zavisi od biohemijskih svojstava molekula anestetika kao što je pK_a , i pH tkiva u koje se anestetik ubrizgava, zatim od farmakokinetičkih svojstava lokalnog anestetika da proдре do nerva, kao i od tehnike lokalne anestezije i prisustva vazokonstriktora (Ray 1973). Opsežnost hirurške intervencije u mnogome zavisi od širine anestetičkog polja.

Naši rezultati pokazuju da je širina anestetičkog polja u predelu pripojne gingive i oralne sluznice značajno veća sa ISA nego sa IPA, kako oko gornjeg lateralnog sekutića, tako i oko donjeg prvog premolara. Ovo je najverovatnije posledica bolje penetracije anestetičkog rastvora kroz meka tkiva u toku ISA, jer anestetički rastvor deponovan subperiostalno u predelu interdentalnog septuma, može direktno da anestezira susedno gingivalno tkivo (Saadoun i Malamed 1985). Ograničena anestetizirana površina oko gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara, dobijena sa ISA i IPA, može biti od velike kliničke koristi imajući u vidu izostanak neželjene anestezije mekih oralnih tkiva, koja inače prati infiltracionu i sprovodnu anesteziju (Meechen 1992).

U terapijskim koncentracijama u kojima se primenjuju za intraoralnu lokalnu anesteziju, najveći broj anestetika, u koje spada i artikain, deluje vazodilatatorno na mestu aplikovanja. To je razlog što se svi ovi anestetici sa lokalnim vazodilatatornim svojstvima primenjuju zajedno sa vazokonstriktorom – epinefrinom ili felipresinom. Naime, vazokonstriktori smanjuju resorpciju lokalnog anestetika, čime se značajno pojačava i produžava trajanje anestezije, a istovremeno se smanjuje i toksičnost lokalnog anestetika. Takođe je od značaja da u terapijskim koncentracijama, vazokonstriktori u izvesnom stepenu doprinose lokalnoj hemostazi (Malamed 2004, Brown i sar. 2005). Pokazano je da je primena lokalnog anestetika sa epinefrinom za infiltrativnu i sprovodnu intraoralnu anesteziju povremeno praćena značajnim promenama KV funkcija kod pacijenata sa

hipertenzijom, srčanim oboljenjima i hipokalijemijom (Sisk 1992, Niwa i sar. 2001, Madrid i sar. 2003, Malamed 2004). Takođe, do značajnog porasta srčane frekvencije i sistolnog krvnog pritiska, kao i epinefrina u krvi, može doći i kod mladih, potpuno zdravih pacijenata, posle intraoralnog aplikovanja lokalnog anestetika sa epinefrinom (Goldstein i sar. 1982, Dionne i sar. 1984, Knoll-Koler i sar. 1989). Troullos i sar. (1987) su zapazili značajan porast sistolnog krvnog pritiska (15%) i srčane frekvencije (33%) posle primene 8 ampula 2% lidokaina + Ep (1:100,000) primenom standardnih tehnika intraoralne anestezije kod mladih, zdravih pacijenata (ASA I). Opisan je i slučaj atrijalne fibrilacije posle primene 3,6 ml 2% lidokaina + Ep (1:100,000) za infiltracionu anesteziju gornjih premolara kod anksioznog pacijenta (Manani i sar. 2008). Promene KV parametara su takođe zapažene i posle primene intraosealnih anestezija - IPA i ISA, pomoću brizgalice pod pritiskom (Saadoun i Malamed 1985, Malamed 2004, Brković i sar. 2010). Rizik za poremećaj KV funkcija je veći kod intraosealne (ISA i IPA) primene lokalnih anestetika, nego kod submukozne (sprovodne i infiltrativne), stoga što zbog bogate vaskularizacije koštanog tkiva vilica posle primene lokalnog anestetika sa vazokonstriktorom pomoću brizgalice pod pritiskom, dolazi do brzog prodora vazokonstriktora u sistemsku cirkulaciju. U principu, smatra se da intraosealna primena lokalnog anestetika imitira njegovu sistemsku primenu. Interesantan je podatak da su Smith i Pashley (1983) i Pashley (1986) u studijama na psima pokazali da je primena 0,3 ml 2% lidokaina + Ep (1:100,000) za IPA pomoću brizgalice pod pritiskom, praćena značajnim povećanjem srčane frekvencije i padom krvnog pritiska. Ove studije su od posebnog značaja stoga što je u njima pokazano da su pomenute promene KV funkcija posle IPA slične KV promenama nastalim posle intravenske primene istog anestetika. S druge strane, primenom aparata za kompjuterski kontrolisano oslobađanje lokalnog anestetika za IPA, Nusstein i sar. (2004) su pokazali da nema promene srčane frekvencije u posmatranim vremenskim intervalima: pre, za vreme i posle primene 1,4 ml 2% lidokaina + Ep (1:100,000). Imajući u vidu značaj IPA kao dopunske i samostalne anestezije sa jedne strane, i s druge strane mali broj podataka, posebno ako se uzme u obzir kao samostalna anestezija, od značaja za bezbednu primenu lokalnih anestetika sa vazokonstriktorom su naši rezultati koji se odnose na KV efekte Ar + Ep kod zdravih ispitanika. Ovi rezultati pokazuju da nema značajnih promena KV funkcija (sistolnog,

dijastolnog, srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvencije) u praćenim vremenskim intervalima (5 minuta pre primene anestezije, u toku primene anestezije, 5, 10, 15 i 30 minuta posle primene anestetičkog rastvora) posle primene sve tri doze IPA gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara.

Poznato je da je ISA po načinu delovanja zapravo intraosealna anestezija (Malamed 2004) i da su, usled brze resorpcije vazokonstriktora u sistemsku cirkulaciju, mogući neželjeni efekti na KV sistemu (Replegle i sar. 1999). Slično kao posle primene Ar + Ep za IPA, nisu zapažene značajne promene KV funkcija niti posle primene pomenutih doza Ar + Ep za ISA, kako u gornjoj tako i donjoj vilici. Imajući u vidu malobrojnost podataka koji se odnose na IPA postignutu primenom CCLADS (Nusstein i sar. 2004), kao i potpuno odsustvo istih podataka za ISA, naši rezultati ukazuju da je klinički bezbednija primena lokalnih anestetika za ISA i IPA pomoću aparata za CCLADS nego njihovom primenom pomoću brizgalice pod pritiskom. Od posebnog je značaja što se u našem slučaju to odnosi na ISA i IPA kao samostalne anestezije.

Imajući u vidu činjenicu da pacijenti sa DM tip 2 predstavljaju rizične pacijente za bilo koju vrstu anestezije, rezultati dobijeni na zdravim osobama poslužili su kao osnova za izbor efikasne i bezbedne doze koja iznosi 0,6 ml Ar + Ep za ISA i IPA. Izabrana doza Ar + Ep korišćena je za anesteziju potrebnu za ekstrakciju gornjih lateralnih sekutića i donjih prvih premolara kod pacijenata sa DM tip 2.

Faktori koji utiču na rizičnost lokalnih anestetika kod pacijenata sa DM tip 2 su mikrovaskularne i neuropatske promene izazvane dijabetesom. Naime, pokazano je da usled postojanja mikrovaskularnih oštećenja krvnih sudova koji ishranjuju nerve, dolazi do ishemije nerava (Nukada 1986), zbog čega se javljaju poremećaji u sprovođenju nervnih impulsa (Tuck i sar. 1984, Cameron i sar. 1991, Kadoi 2010). Drugi mehanizam koji dovodi do oštećenja Švanovih ćelija (mijelina) i pojave neuropatija je hiperglikemija, koja uslovljava metaboličke poremećaje na nivou tih ćelija (Cameron i Cotter 1994, Dyck i sar. 1996). U studiji na pacovima sa eksperimentalno izazvanim dijabetesom, Kalichman i Calcut (1992) su zapazili pojavu edema u išijadičnim nervima posle primene

2% i 4% lidokaina i zaključili da zbog dijabetične neuropatije najverovatnije treba redukovati količinu lokalnih anestetika. Na modelu pacova sa eksperimentalno izazvanim dijabetom, pokazana je redukcija prenosa nervnih impulsa za 26%, kao direktna posledica smanjenog protoka krvi i sledstvene ishemije nerva izazvane hroničnom hiperglikemijom (Cameron i sar. 1991). Hronična hipoksija koja prati mikroangiopatije u DM tip 2 takođe značajno utiče na pojačanu osetljivost nerava na toksično dejstvo lokalnih anestetika (Kadoi 2010). Primena regionalnih anestezija kod pacijenata sa DM pored rizika od pojave infekcije i promena KV parametara, nosi sa sobom rizik od egzacerbacije periferne neuropatije (McAnulty i sar. 2000).

Naši rezultati pokazuju da kod pacijenata sa DM tip 2 u trajanju oko 5 godina, uspešnost ISA zubne pulpe kao i mekih i koštanih tkiva postignute u gornjoj i donjoj vilici primenom 0,6 ml Ar + Ep, značajno se ne razlikuje od uspešnosti IPA. Dobijeni rezultati kod pacijenata sa DM tip 2, u odnosu na ovaj parametar ISA i IPA, vrlo su slični rezultatima kod zdravih ljudi. Takođe je pokazano da je trajanje i širina anestetičkog polja ISA mekog i koštanog tkiva postignuto primenom 0,6 ml Ar + Ep kod pacijenata sa DM tip 2 značajno veća u odnosu na iste parametre za IPA. Značajno je istaći da zapažena razlika u pomenutim parametrima ISA i IPA kod pacijenata sa DM tip 2 se zapaža i kod zdravih ljudi. Imajući u vidu činjenicu da su zapažene razlike između ISA i IPA postignute primenom 0,6 ml Ar + Ep kod pacijenata sa DM tip 2, slične kao kod zdravih ljudi, može se pretpostaviti da stanje mikrocirkulacije u mekom i koštanom oralnom tkivu kod pacijenata sa petogodišnjim DM tip 2 nije značajno izmenjeno u odnosu na zdrave osobe.

Imajući u vidu činjenicu da posle primene ISA i IPA brizgalicama pod pritiskom mogu nastati značajne promene KV funkcija (Saadoun i Malamed, 1985; Brković i sar. 2010) i da su te promene manje izražene posle primene CCLADS (Nusstein i sar. 2004), od značaja je bilo ispitati u kojoj meri se KV parametri menjaju posle primene ISA i IPA kod pacijenata sa DM tip 2. Rezultati dobijeni praćenjem KV parametara, kao što su srčana frekvencija, sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak, kod pacijenata sa DM tip 2, pokazuju da se posle primene 0,6 ml Ar + Ep za ISA značajno povećanje u ovim

parametrima zapaža u toku primene anestetika i isto tako značajno sniženje ovih parametara se zapaža 10, 15 i 30 min posle primene (razlika u odnosu na parametre pre primene anestezije). Treba istaći da u principu, značajnih promena ipak nije bilo posle primene ISA u donjoj vilici za 10, 15 i 30 min posle anestezije. S druge strane, primena iste količine Ar + Ep za IPA nije praćena promenama u pomenutim KV parametrima u toku primene anestetika, ali su svi ovi parametri značajno sniženi u 10., 15., i 30. minutu posle primene anestetika. Imajući u vidu činjenicu da u principu svi pacijenti sa DM tip 2 u našoj studiji pored ove bolesti imaju i lekovima kontrolisanu hipertenziju ili anginu pektoris, zapažene KV promene izazvane ISA i IPA najverovatnije su posledica ovih sistemskih oboljenja. Ovo, tim pre, što ISA i IPA izazvane primenom Ar + Ep kod zdravih osoba nisu bile praćene značajnim KV promenama.

Imajući u vidu da se promene KV parametara nastalih u toku primene lokalne anestezije pripisuju prvenstveno fiziološkom i psihološkom stresu usled tehnike primene lokalnog anestetika (Elad i sar. 2008), zapaženo povećanje KV parametara, prvenstveno u gornjoj vilici u toku primene ISA, ali ne i IPA, moglo bi se pripisati traumatičnijem načinu primene ISA u odnosu na IPA. Međutim, kako je u toku izvođenja ISA zapaženo manje manipulisanje iglom prilikom njenog potiskivanja kroz tkivo, za razliku od IPA, to se stres nastao usled traume u toku primene ISA ne može smatrati glavnim uzrokom zapaženih promena. S druge strane, imajući u vidu činjenicu da ISA predstavlja intraosealnu primenu anestetika koja je praćena većom sistemskom resorpcijom lokalnog anestetika i vazokonstriktora (Malamed 2004), pre se može pretpostaviti da su zapažene promene KV parametara u toku primene ISA posledica neposredne resorpcije epinefrina ovakvim načinom primene. Imajući u vidu da su ove promene kratkotrajne, i vezane samo za gornju vilicu, teško je pretpostaviti od kakvog su kliničkog značaja na nivou cele populacije pacijenata sa DM tip 2, imajući u vidu da je naš rezultat dobijen na 30 pacijenata. Interesantno je istaći da je Lilienthal (1976) pokazao da je intraosealna injekcija pod pritiskom, 3% prilokaina u kombinaciji sa epinefrinom (1:200,000) praćena značajnim povećanjem srčane frekvencije koja se, istina, brzo vraća na vrednosti pre injekcije (5 minuta). U istom radu je pokazano da oktapresin, kao vazokonstriktor dodat prilokainu, nema takvih efekata. Imajući u vidu činjenicu da su svi KV parametri posle

IPA, i neki posle ISA, u vremenskom periodu koji predstavlja vreme posle hirurške intervencije – 10, 15 i 30 minuta posle primene anestetika, u principu manji u odnosu na kontrolne nivoe tih parametara, može se pretpostaviti da je to posledica mirovanja posle intervencije. Kako u istim opservacionim vremenima kod zdravih ljudi nema promena KV parametara, nastale promene kod pacijenata sa DM tip 2 najverovatnije su posledica povećane senzibilnosti njihovog KV sistema.

ZAKLJUČCI

1. Posle primene 4% Ar + Ep (1:100,000) u količini od 0,4, 0,6 i 0,8 ml za ISA i IPA pomoću CCLADS kod zdravih pacijenata, anestezija nastaje gotovo trenutno, kako u gornjoj tako i u donjoj vilici, ali bez jasno izražene dozne zavisnosti.
2. Iako ne postoji značajan odnos između primenjene količine Ar + Ep i uspešnosti anestezije pulpe gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara za ISA i IPA, posle primene ove kombinacije sa CCLADS, postoji izvesna tendencija u porastu uspešnosti anestezije. Klinički prihvatljiva uspešnost pulpne anestezije – 90%, dobijena je sa ISA u količinama od 0,6 i 0,8 ml Ar + Ep, što nije bio slučaj sa IPA.
3. Trajanje ISA se povećava na dozno zavisnan način, kako za pulpnu, tako i za anesteziju mekog tkiva, kada je u pitanju donji prvi premolar. Statistički značajna razlika između trajanja ISA i IPA postoji u svim primenjenim količinama Ar + Ep. Što se tiče anestezije gornjeg lateralnog sekutića, utvrđena je dozna zavisnost trajanja pulpne anestezije, ali ne i mekih oralnih tkiva za ISA, dok ovakav odnos za IPA nije zapažen.
4. Širina anestetičkog polja u regionu pripojne gingive i oralne sluznice značajno je veća sa ISA nego sa IPA, kako oko gornjeg lateralnog sekutića, tako i oko donjeg prvog premolara.
5. Kod zdravih pacijenata nema značajnih promena kardiovaskularnih funkcija (sistolnog, dijastolnog, srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvencije) u praćenim vremenskim intervalima (5 minuta pre primene anestezije, u toku primene anestezije, 5, 10, 15 i 30 minuta posle primene anestetičkog rastvora) posle primene sve tri doze za ISA ili IPA gornjeg lateralnog sekutića i donjeg prvog premolara.

6. Kod pacijenata sa DM tip 2 u trajanju oko 5 godina, uspešnost ISA zubne pulpe kao i mekih i koštanih tkiva postignute u gornjoj i donjoj vilici primenom 0,6 ml Ar + Ep pomoću CCLADS, značajno se ne razlikuje od uspešnosti IPA. Ovaj parametar ISA i IPA je vrlo sličan istom parametru za pomenute anestezije kod zdravih ljudi.
7. Trajanje i širina anestetičkog polja ISA mekog i koštanog tkiva postignuto primenom 0,6 ml Ar + Ep pomoću CCLADS kod pacijenata sa DM tip 2 značajno je veća u odnosu na iste parametre za IPA. Zapažena razlika u pomenutim parametrima ISA i IPA kod pacijenata sa DM tip 2 se zapaža i kod zdravih ljudi.
8. Praćenjem kardiovaskularnih parametara kod pacijenata sa DM tip 2, posle primene 0,6 ml Ar + Ep pomoću CCLADS za ISA u gornjoj vilici, zapaža se kratkotrajno povećanje svih KV parametara samo u toku davanja, što je najverovatnije posledica brze resorpcije epinefrina posle intraoralne injekcije.
9. Glavni zaključak prikazanih rezultata je da izabrana efikasna i bezbedna doza 4% Ar + Ep 1:100,000 primenjenog pomoću CCLADS za ISA kao samostalnu anesteziju, kod zdravih osoba iznosi 0,6 i 0,8 ml, a kod pacijenata sa DM tip 2 iznosi 0,6 ml.

L I T E R A T U R A

1. Behse F, Buchtal F, Carlsen F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1977; 40: 1072-1082.
2. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. Review. *J Endod* 2003; 29(6): 383-389.
3. Berlin J, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 361-366.
4. Birn H. The vascular supply of the periodontal membrane. *J Periodont Res* 1966; 1(1): 51-68.
5. Brannstrom M, Lindskog S, Nordenvall. Enamel hypoplasia in permanent teeth induced by periodontal ligament anesthesia of primary teeth. *JADA* 1984; 109(5): 735-736.
6. Brković BM, Savić M, Andrić M, Jurišić M, Todorović Lj. Intraseptal vs. periodontal ligament anaesthesia for maxillary tooth extraction: quality of local anaesthesia and haemodynamic response. *Clin Oral Invest* 2010; 14: 675-681.
7. Brown RS, Rhodus NL. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100(4): 401-408.
8. Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1991; 261(1): E1-E8.

9. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10(3): 189-224.
10. Childers M, Reader A, Nist R, Beck M, Meyers W. Anesthetic efficacy of the periodontal ligament injection after an inferior alveolar nerve block. *J Endod* 1996; 22(6): 317- 320.
11. Codario RA. Type 2 diabetes, pre-diabetes, and the metabolic syndrome,ed. 2. New York: Humana Press; 2010.
12. Corbett IP, Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. Articaine infiltration for anesthesia of mandibular first molars. *J Endod* 2008; 34: 514-518.
13. Costa CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Tortamano N. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. *Quintessence Int* 2005; 36: 197-201.
14. Dagher FB, Yared G, Machtou P. An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod* 1997; 23(3): 178-180.
15. Dione RA, Goldstein DS, Wirdzek PR. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg* 1984; 63: 640-646.
16. Dower JS, Barniv ZM. Periodontal ligament injection: review and recommended technique. *Gen Dent* 2004; 56: 527-543.
17. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 1181-1193.

18. Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200 000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100 000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double-blind study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 725-730.
19. Evans G, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod* 2008; 34(4): 389-393.
20. Fan S, Chen W, Pan C, Huang Z, Xian M, Yang Z et al. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2009; 108: e89-e93.
21. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59(3): 551-579.
22. Froum SJ, Tarnow D, Caiazzo A, Hochman MN. Histologic response to intraligament injections using a computerized local anesthetic delivery system. A pilot study in mini-swine. *J Period* 2000; 71: 1453-1459.
23. Garfunkel A, Sciaky I. Vascularization of the periodontal tissues in the adult laboratory rat. *J Dent Res* 1971; 50: 880-887.
24. Goldstein DS, Dione RA, Sweet J, Gracely R, Brewer B, Gregg R, Keiser H. Circulatory, plasma catecholamine, cortisol, lipid, and psychological responses to a real-life stress (third molar extractions): effects of diazepam sedation and of inclusion of epinephrine with the local anesthetic. *Psychosomatic Medicine* 1982; 44(3): 259-272.

25. Haase A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M. Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *JADA* 2008; 139: 1228-1235.
26. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(9): 546-551.
27. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995; 61(4): 319-320, 323-326, 329-330.
28. Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, Horlocker TT. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg* 2006; 103: 1294-1299.
29. Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, Secreto S, Moore PA, Peterson C et al. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100 000 and 1:200 000 epinephrine. *JADA* 2006; 137(11): 1562-1571.
30. Hillerup S, Jensen R. Nerve injury caused by mandibular block analgesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 437-443.
31. Hochman MN. Single-tooth anesthesia: pressure-sensing technology provides innovative advancement in the field of dental local anesthesia. *Compendium* 2007; 28(4): 186-193.
32. Hochman M, Chiarello D, Hochman CB, Lopatkin R, Pergola S. Computerized local anesthetic delivery vs. traditional syringe technique. *NJSDJ* 1997; 63(7): 24-29.

33. Janket S, Jones JA, Meurman JH, Baird AE, Dyke TE. Oral infection, hyperglycemia, and endothelial dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(2): 173-179.
34. Johanson GK, Hlava GL, Kalkwarf KL. A comparison of periodontal intraligamental anesthesia using etidocaine HCL and lidocaine HCL. *Anesth Prog* 1985; 32(5): 202-205.
35. Jung IY, Kim JH, Kim ES, Lee CY, Lee SJ. An evaluation of buccal infiltrations and inferior alveolar nerve blocks in pulpal anesthesia for mandibular first molars. *J Endod* 2008; 34: 11-13.
36. Kadoi Y. Anesthetic considerations in diabetic patients. Part I: preoperative considerations of patients with diabetes mellitus. *J Anesth* 2010; 24: 739-747.
37. Kalichman MW, Calcutt NA. Local anesthetic-induced conduction block and nerve fiber injury in streptozotocin-diabetic rats. *Anesthesiology* 1992; 77: 941-947.
38. Kanaa MD, Whitworth JM, Corbet IP, Meechan JG. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. *J Endod* 2006; 32: 296-298.
39. Kaufman E, LeResche L, Sommers E, Dworkin SF, Truelove EL. Intraligamentary anesthesia: a double – blind comparative study. *J Am Dent Assoc* 1984; 108(2): 175-178.
40. Keene J. An alteration in human diabetic arterioles. *J Dent Res* 1972; 51: 569.

41. Keene J. Arteriosclerotic changes within the diabetic oral vasculature. *J Dent Res* 1975; 54: 77-82.
42. Kidambi S, Patel SB. Diabetes mellitus - Consideration for dentistry. *JADA* 2008; 139: 8S-18S.
43. Knoll-Kohler E, Frie A, Becker J, Ohlendorf D. Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. *J Dent Res* 1989; 68(6): 1098-1101.
44. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK, Wagenaar B, Moric M, Tuman KJ et al. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. *Regional Anesth Pain Med* 2010; 35(4): 343-350.
45. Krzeminski TF, Gilowski L, Wiench R, Plocica I, Kondzielnik P, Sielanczyk A. Comparison of ropivacaine and articaine with epinephrine for infiltration anaesthesia in dentistry-a randomized study. *Inter Endod J* 2011; 44(8): 746-751.
46. Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *JADA* 2008; 139: 19S-24S.
47. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008; 79: 92-105.
48. Lilienthal B. Cardiovascular responses to intraosseous injections of prilocaine containing vasoconstrictors. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1976; 42(5): 552-558.
49. Lima-Junior JL, Dias-Ribeiro E, Araujo TN, Ferreira-Rocha J, Honfi-Junior ES, Sarmiento CF et al. Evaluation of the buccal vestibule-palatal difusión of 4%

- articaine hydrochloride in impacted maxillary third molar extractions. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2009; 14(3): E129-132.
50. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Dental management of the medically compromised patients, ed.7. St. Louis: C.V. Mosby; 2007.
51. Loomer PM. Computer-controlled delivery versus syringe delivery of local anesthetic injections for therapeutic scaling and root planning. *JADA* 2004; 135: 358- 365.
52. Madrid C, Courtois B, Vironneau M. Recommendations to use vasoconstrictors in dentistry and oral surgery. *Med Bucc Chir Bucc* 2003; 9(2): 1-30.
53. Magliocca KR, Kessel NC, Cortright GW. Transient diplopia following maxillary local anesthetic injection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 730-733.
54. Malamed SF. Handbook of local anesthesia, ed. 5. St. Louis: C.V. Mosby; 2004.
55. Malamed SF. The periodontal ligament (PDL) injection: an alternative to inferior alveolar nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1982; 53(2): 117-121.
56. Malamed SF, Ganon S, Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *JADA* 2001; 132: 177-185.
57. Manani G, Facco E, Casiglia E, Cancian M, Zanette G. Isolated atrial fibrillation (IAF) after local anaesthesia with epinephrine in an anxious dental patient. *Br Dent J* 2008; 205: 539-541.
58. Marin MK. Intraseptal anesthesia in the general dental practice. *Compendium* 1987; 8: 202-209.

59. Matthews R, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. Articaine for supplemental buccal mandibular infiltration anesthesia in patients with irreversible pulpitis when the inferior alveolar nerve block fails. *J Endod* 2009; 35: 343-346.
60. McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM. Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br J Anaesth* 2000; 85(1): 80-90.
61. McClellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56(3): 355-362.
62. Meechen JG. A comparison of ropivacaine and lidocaine with wpinwphrine for intraligamentary anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 469-473.
63. Meechen JG. How to overcome failed local anaesthesia. *Br Dent J* 1999; 186(1): 15-20.
64. Meechen JG. Intraligamentary anaesthesia. *J Dent* 1992; 20: 325-332.
65. Mecchen JG. Supplementary routes to local anaesthesia. *Int Endod J* 2002; 35: 885-896.
66. Mikesell PM, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve block. *J Endod* 2005; 31(4): 265-270.
67. Moore KD, Reader A, Meyers WJ, Beck M, Weaver J. A comparison of the periodontal ligament injection using 2% lidocaine with 1:100 000 epinephrine and saline in human mandibular premolars. *Anesth Prog* 1987; 34: 181-186.
68. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2010; 2: 3.

69. Niwa H, Sugimura M, Satoh Y, Tanimoto A. Cardiovascular response to epinephrine-containing local anesthesia in patients with cardiovascular disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:610-616.
70. Nukada H. Increased susceptibility to ischemic damage in streptozotocin-diabetic nerve. *Diabetes* 1986; 35: 1058-1061.
71. Nusstein J, Claffey E, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic effectiveness of the supplemental intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system in patients with irreversible pulpitis. *J Endod* 2005; 31(5): 354-358.
72. Nusstein J, Berlin J, Reader A, Beck M, Weaver JM. Comparison of injection pain, heart rate increase, and postinjection pain of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Anesth Prog* 2004; 51: 126-133.
73. Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33(6): 417-425.
74. Oertel R, Ebert U, Rahn R, Kirch W. The effects of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 524-528.
75. Pashley DH. Systemic effects of intraligamentary injections. *J Endod* 1986; 12(10): 501-504.
76. Penarrocha-Diago M, Sanchos-Bielsa JM. Ophthalmologic complications after intraoral local anesthesia with articaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 21-24.

77. Pertot WJ, Dejou J. Bone and root resorption. Effect of the force developed during periodontal ligament injections in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 74(3): 357-365.
78. Peurach JC. Pulpal response to intraligamentary injection in the cynomolgus monkey. *Anesth Prog* 1985; 32(2): 73-75.
79. Ray K. Local anaesthesia in dental surgery. In: Green RA, Copland MP. *Anaesthesia and Analgesia in Dentistry*. 1st ed, London: H.K.Lewis and Co.Ltd, 1973, pp 309-311.
80. Rebolledo AS, Molina ED, Aytes LB, Escoda CG. Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted coger third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2007; 12(2): E139-144.
81. Replogle K, Reader A, Nist R, Beck M, Weaver J, Meyers W. Cardiovascular effects of intraosseous injections of 2 percent lidocaine with 1:100 000 epinephrine and 3 percent mepivacaine. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 649-657.
82. Roahen JO, Marshall JF. The effects of periodontal ligament injection on pulpal and periodontal tissues. *J Endod* 1990; 16(1): 28-33.
83. Roberts GJ, Simmons NB, Hewitt PB. Bacteraemia following local anaesthetic injections in children. *Br Dent J* 1998; 185: 295-298.
84. Roberts GJ, Simmons NB, Longhurst P. Odontogenic bacteraemia and intraligamental analgesia. *Br Dent J* 1992; 173(6): 195.

85. Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *JADA* 2007; 138: 1104-1112.
86. Saadoun AP, Malamed S. Intraseptal anesthesia in periodontal surgery. *JADA* 1985; 111: 249-256.
87. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2: 281-284.
88. Schleder JR, Reader A, Beck M, Meyers WJ. The periodontal ligament injection: a comparison of 2% lidocaine, 3% mepivacaine, and 1:100 000 epinephrine to 2% lidocaine with 1:100 000 epinephrine in human mandibular premolars. *J Endod* 1988; 14(8): 397-404.
89. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck JB. Diabetic neuropathies, Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *The Neurologist* 2005; 11: 63-79.
90. Sisk AL. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesth Prog* 1992; 39: 187-193.
91. Skjevik AA, Haug BE, Lygre H, Teigen K. Intramolecular hydrogen bonding in articaine can be related to superior bone tissue penetration: a molecular dynamics study. *Biophys Chem* 2011; 154: 18-25.
92. Smith NG, Pashley DH. Periodontal ligament injection: evaluation of systemic effects. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1983; 56(6): 571-574.
93. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan CS, Padmini G. Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine and 2% lidocaine for maxillary buccal infiltration in

- patients with irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 133-136.
94. Tagger M, Tagger E, Sarnat H. Periodontal ligament injection: spread of the solution in the dog. *J Endod* 1994; 20(6): 283-287.
95. Tesseromatis C, Kotsiou A, Parara H, Vairaktaris E, Tsamouri M. Morphological changes of gingival in streptozotocin diabetic rats. *Int J Dent* 2009; 2009: 1-4.
96. Tily FE, Thomas ST. Glycemic effect of administration of epinephrine-containing local anaesthesia in patients undergoing dental extraction, a comparison between healthy and diabetic patients. *Int Dent J* 2007; 57: 77-83.
97. Tofoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Volpato MC, Groppo FC, Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1:100 000 or 1:200 000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 2003; 50: 164-168.
98. Tortamano IP, Siviero M, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL. A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod* 2009; 35(2): 165-168.
99. Troullos ES, Goldstein DS, Hargreaves KM, Dionne RA. Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesth Prog* 1987; 34(1): 10-13.
100. Tuck RP, Schmelzer JD, Low PA. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* 1984; 107: 935-950.

101. Uckan S, Dayangac E, Araz K. Is permanent maxillary tooth removal without palatal injection possible? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 733-735.
102. Vahatalo K, Antila H, Lehtinen R. Articaine and lidocaine for maxillary infiltration anesthesia. *Anesth Prog* 1993; 40: 114-116.
103. Vree TB, Gielen MJ. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. *Best Practise & Clinical Anaesthesiology* 2005; 19(2): 293-308.
104. Walton RE. Distribution of solutions with the periodontal ligament injection: clinical, anatomical, and histological evidence. *J Endod* 1986; 12(10): 492-500.
105. Walton RE. The periodontal ligament injection as a primary technique. *J Endod* 1990; 16(2): 62-66.
106. Walton RE, Garnick JJ. The periodontal ligament injection: histologic effects on the periodontium in monkeys. *J Endod* 1982; 8(1): 22-26.
107. Walton RE, Abbott BJ. Periodontal ligament injection: a clinical evaluation. *J Am Dent Assoc* 1981; 103(4): 571-575.
108. White JJ, Reader A, Beck M, Meyers WJ. The periodontal ligament injection: a comparison of efficacy in human maxillary and mandibular teeth. *J Endod* 1988; 14(10): 508-514.
109. Woodmansey K. Intraseptal anesthesia: a review of a relevant injection technique. *Gen Dent* 2005; 53(6): 418-420.

110. Yenisey M. Comparison of the pain levels of computer-controlled and conventional anesthesia techniques in prosthodontic treatment. *J Appl Oral Sci* 2009; 17(5): 414-420.

SKRAĆENICE:

Ar artikain
Ar + Ep 4% artikain sa epinefrinom (1:100,000)
ASA American Society of Anesthesiologists (klasifikacija)
CCLADS Computer-Controlled Local Anaesthetic Delivery System
DM dijabetes melitus (šećerna bolest)
Epepinefrin (adrenalin)
Ggejdž (broj igala koji može da stane u krug promera 1 mm)
IPAintraparodontalna anestezija
ISA intraseptalna anestezija
KV kardiovaskularni
μA mikro amper
mg miligram
mmHg milimetara živinog stuba

μg mikrogram
pH ph vrednost kiselosti
pKa konstanta disocijacije
$t_{1/2}$ poluvreme eliminacije
VAS vizuelna analogna skala

BIOGRAFIJA

Vladimir M. Biočanin rođen je 13.09.1982. godine u Kraljevu. Osnovnu školu „Vuk Karadžić“ u Ribnici završio je kao nosilac Vukove diplome i đak generacije. Srednju medicinsku školu - smer zubni tehničar, završio je takođe, kao nosilac Vukove diplome i đak generacije. Godine 2001. upisao je Stomatološki fakultet u Beogradu, koji je završio 2006. godine kao prvi u generaciji sa prosečnom ocenom 9,48 i proglašen je za najboljeg studenta generacije. Upisao je doktorske studije na Stomatološkom fakultetu u Beogradu 2008. godine. Bio je stipendista Ministarstva za nauku Republike Srbije od prve godine doktorskih studija.

Bio je saradnik (mladi istraživač) na projektu „Biološke osnove oralno-hirurških zahvata“ broj 156039 (rukovodilac projekta prof. dr Ljubomir Todorović), kao i na projektu „Kontrola bola i molekularni mehanizmi kao faktori regenerativne terapije u stomatologiji kod zdravih i pacijenata sa dijabetes melitusom“ broj 175021 (rukovodilac projekta doc.dr Božidar Brković). Od marta 2012. zaposlen je kao saradnik u nastavi na Fakultetu medicinskih nauka u Kragujevcu za užu naučnu oblast Parodontologija.

Objavljeni i prezentovani radovi:

- „*Efficacy of Computer-Controlled Articaine Delivery for Supplemental Intraoral Anesthesia*“ 15th BAAS, Tessaloniki 2010.- usmena prezentacija,
- „*Computer-Controlled Articaine Delivery for Intraseptal and Periodontal Ligament Anaesthesia*“ 45 th Meeting of the Continental European Division of the International Association for Dental Research (CED-IADR) with the Scandinavian Division, Budapest 2011. – usmena i poster prezentacija,
- Biočanin V, Milić M, Brajković D, Brković B, Stojić D, Todorović Lj. Efficacy and Safety of Computer-Controlled Articaine Delivery for Supplemental Intraoral Anaesthesia. Balk J Stom 2011; 15: 11-14. (M52)

- Biocanin V, Brkovic B, Milicic B, Stojic D. Efficacy and safety of intraseptal and periodontal ligament anaesthesia achieved by computer-controlled articaine + epinephrine delivery: a dose-finding study. Clin Oral Invest, In Press 2012 (M21)

Vladimir Biočanin

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Владимир Биочанин
број уписа 2 / 2008

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА КВАЛИТЕТА ИНТРАПЕРИОДОНТАЛНЕ
И ИНТРАСЕПТАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ИЗАЗВАНЕ АРТИКАЦИОМ СА ЕДИМЕФИНОМ
КОД ЗДРАВИХ И ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2

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

Потпис докторанда

У Београду, 06.06.2012.

Владимир Биочанин

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Владимир Биочанин

Број уписа 2 / 2008

Студијски програм ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Наслов рада КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА КАЛИТЕТА ИНТРАЛЕАУДАНАЛНЕ И ИНТРАСЕРТИЛАНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ
ИЗАЗВАНЕ АРТФИЦИЈАЛНИМ СА ЕЛЕКТРИЧНОМ КОД ЗРАЧНИХ И ПИЧИТЕНИТА СА ДИЈАБЕТОС МЕНИБУСОМ ТИП 2

Ментор Др. др. БОШУДАР БРКОВИЋ

Потписани Владимир Биочанин

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања 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 докторанда

У Београду, 06.06. 2012.

Владимир Биочанин

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА КВАЛИТЕТА ИНТРАПЕРИОДОНТАЛНЕ И ИНТРАСЕПТАЛНЕ
АНЕСТЕЗИЈЕ ИЗАЗВАНЕ АРТКАЦИОМ СА ЕЛИЦЕФИНОМ КОД ЗАРАВИХ И ПАЦИЈЕНАТА С
ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС 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 Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 06. 06. 2012.

Василија Билоганић