



Univerzitet u Beogradu
STOMATOLOŠKI FAKULTET
Dr Subotića 8, tel: 2685-288, e-mail: stomfak@rcub.bg.ac.rs



бр.

датум:

На захтев др Марије Милић, Етички одбор Стоматолошког факултета
Универзитета у Београду, на седници одржаној дана 29.11.2012. године, даје

САГЛАСНОСТ

др Марији Милић за спровођење истраживања у оквиру докторске
дисертације под насловом:

**ЕФИКАСНОСТ И БЕЗБЕДНОСТ ИНТРАОРАЛНЕ ЛОКАЛНЕ
АНЕСТЕЗИЈЕ ИЗАЗВАНЕ ПРИМЕНОМ ЛИДОКАИНА (2%) СА КЛОНИДИНОМ
(15 μ г/мл) КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ТИП 2.**

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ ОДБОРА

/проф.др Љиљана Јанковић/

PODACI O MENTORU

Kandidat: dr Marija Milić

Ime i prezime mentora: Dragica Stojić

Zvanje: Redovni profesor, Stomatološka farmakologija, OJ Institutski predmeti, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Spisak radova koji kvalifikuju mentora za vođenje doktorske disertacije:

[1] **Dental pulp blood flow and its oscillations in women with different estrogen status.**

Dzeletovic B, Grga D, Krsljak E, Stratimirovic D, Brkovic B, Stojic D. *J Endod.* 2012 Sep;38(9):1187-91.

[2] **Efficacy and safety of intraseptal and periodontal ligament anesthesia achieved by computer-controlled articaine + epinephrine delivery: a dose-finding study.** Biocanin V, Brkovic B, Milicic B, Stojic D. *Clin Oral Investig.* 2013 Mar;17(2):525-33.

[3] **Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery.** Brkovic BM, Zlatkovic M, Jovanovic D, Stojic D. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan;39(1):36-41.

[4] **Lidocaine+clonidine for maxillary infiltration anaesthesia: parameters of anaesthesia and vascular effects.** Brkovic B, Gardasevic M, Roganovic J, Jovic N, Todorovic L, Stojic D. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Feb;37(2):149-55.

[5] **Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery.** Brkovic B, Todorovic L, Stojic D. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun;34(4):401-6.

Datum:

Dekan fakulteta:

prof. dr Miroslav Vukadinović

PODACI O KOMENTORU

Kandidat: dr Marija Milić

Ime i prezime komentora: Božidar Brković

Zvanje: Docent, Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Spisak radova koji kvalifikuju mentora za vođenje doktorske disertacije:

[1] **Dental pulp blood flow and its oscillations in women with different estrogen status.** Dzeletovic B, Grga D, Krsljak E, Stratimirovic D, Brkovic B, Stojic D. *J Endod.* 2012 Sep;38(9):1187-91.

[2] **Efficacy and safety of intraseptal and periodontal ligament anesthesia achieved by computer-controlled articaine + epinephrine delivery: a dose-finding study.** Biocanin V, Brkovic B, Milicic B, Stojic D. *Clin Oral Investig.* 2013 Mar;17(2):525-33.

[3] **Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery.** Brkovic BM, Zlatkovic M, Jovanovic D, Stojic D. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jan;39(1):36-41.

[4] **Intraseptal vs. periodontal ligament anaesthesia for maxillary tooth extraction: quality of local anaesthesia and haemodynamic response.** Brkovic BM, Savic M, Andric M, Jurisic M, Todorovic L. *Clin Oral Investig.* 2010 Dec;14(6):675-81.

[5] **Lidocaine+clonidine for maxillary infiltration anaesthesia: parameters of anaesthesia and vascular effects.** Brkovic B, Gardasevic M, Roganovic J, Jovic N, Todorovic L, Stojic D. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Feb;37(2):149-55.

[6] **Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery.** Brkovic B, Todorovic L, Stojic D. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun;34(4):401-6.

Datum:

Dekan fakulteta:

prof. dr Miroslav Vukadinović

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

PREDMET ISTRAŽIVANJA

Dijabetes melitus (DM) predstavlja kompleksno metaboličko oboljenje u čijoj osnovi je poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, lipida i proteina usled delimičnog ili potpunog prestanka sekrecije insulina (insulin-zavisni, DM tip I) ili rezistencije perifernih tkiva na insulin (insulin-nezavisni, DM tip II). Pored ova dva oblika, dijabetes se javlja i u formi gestacionog dijabetesa- dijabetes u toku trudnoće, kao i drugih specifičnih tipova (American Diabetes Association, 2010). Smatra se da u 90-95% slučajeva pacijenti oboljevaju od dijabetesa tip 2- DM tip 2 (Vernillo, 2001; Bergman, 2007). Komplikacije koje prate ovu bolest manifestuju se kao makroangiopatija (koronarna bolest srca, okluzivna bolest perifernih arterija ili cerebrovaskularna insuficijencija) i kao mikroangiopatija (neuropatija i nefropatija) (Lichtenauer i sar., 2003). Pacijenti oboleli od DM tip 2 kod kojih su se razvile sistemske komplikacije bolesti pripadaju ASA III kategoriji (Saklad, 1941). Zbog poremećaja u radu više organskih sistema, pacijenti sa dugotrajnim DM predstavljaju pacijente rizika za sve vrste anestezije (Hodgson i sar., 1999; Hebl i sar., 2006; Werdehausen i sar., 2009; Hogan, 2008). Glavni faktori koji čine osnovu rizika za regionalne (blok, sprovodne) anestezije kod ovih pacijenata su poremećaj mikrocirkulacije i sledstvena neuropatija.

U poslednje vreme, čine se napori da se naprave kliničke strategije kako bi se smanjio rizik za primenu regionalnih anestezija, pri čemu je posebna pažnja usmerena na karakteristike rastvora lokalnih anestetika (LA) sa vazokonstriktorom (VK) i periferne neuropatije, kao i njihove interakcije. Toksični efekat lokalnih anestetika može biti direktna posledica neurotoksičnosti samog lokalnog anestetika ili efekta lokalnog anestetika na već oštećene nerve. Naime, studije na kulturi ćelija pokazuju da lokalni anestetici prouzrokuju ćelijsku smrt na dozno- i vremenski- zavisan način (Werdehausen i sar., 2009; Haller i sar., 2006), dok na animalnim modelima studije pokazuju da lokalni anestetici oštećuju nerve već u terapijskim dozama (Lirk i sar., 2006, a). U kliničkim uslovima, primena blok anestezije je praćena prisustvom visokih koncentracija LA u nervnom tkivu (Hogan, 2008), koje prouzrokuju poremećaj kalcijumskog signalnog puta (Gold i sar., 1998) i transdukcijske mehanizme koji mogu dovesti do apoptoze (Haller i sar., 2006; Lirk i sar., 2006, b). Oštećenje nerava lokalnim anestetikom može biti i posledica poremećaja perineuralnog protoka krvi. Ovo, s jedne strane, može nastati kao posledica direktnog oštećenja perineuralnog tkiva iglom kojom se aplikuje LA, i usled prekida krvno- nervne barijere i pojave edema nerva. S druge strane, perineuralna injekcija LA produžava prisustvo većih koncentracija LA što redukuje intraneuralni protok krvi (Hogan, 2008).

Što se tiče dejstva lokalnih anestetika na nerve oštećene neuropatijom, eksperimentalne studije na modelima životinja sa DM pokazuju da lokalni anestetici u ovim uslovima imaju veću toksičnost. Tako, na primer, Kalichman i Calcutt (1992) su pokazali da 2% lidokain, primenjen za blokadu shijatičnog nerva kod pacova, prouzrokuje umereno

oštećenje nerava kod zdravih životinja, dok kod dijabetičnih životinja prouzrokuje teške degeneracije nerava, iako u trenutku delovanja LA nervni blok nije produžen. Nasuprot tome, nedavna studija Kroin i sar. (2010) pokazuje da lidokain u manjoj koncentraciji, 1%, na sličnom animalnom modelu prouzrokuje bezbednu perifernu blokadu, uz produženje LA bloka u odnosu na kontrolne uslove. Na osnovu ovih oglada, Kroin i sar. (2010) su zaključili da su dijabetični nervi mnogo osetljiviji na dejstvo lokalnog anestetika. S druge strane, postoje podaci da regionalna blokada, paradoksalno, može biti efikasnija na dijabetičnim nervima iz tri razloga (Gebhard, i sar., 2009). Prvo, nervi izmenjeni DM su osetljiviji na dejstvo LA (Kalichman i Calcutt, 1992; Kroin i sar., 2010; Gebhard i sar., 2009); drugo, prostor koji nerv inerviše može da bude delimično neosetljiv usled neuropatije (Gebhard i sar., 2009); i treće, mikroangiopatija može da doprinese usporenoj resorpciji lokalnog anestetika.

Imajući u vidu činjenicu da se dodatkom vazokonstriktora rastvorima LA značajno pojačava i produžava anestezija i smanjuje toksičnost LA, od posebnog je značaja interakcija vazokonstriktora i krvnih sudova sa dijabetičnom mikroangiopatijom. Ovo prvenstveno stoga što je kod dijabetičnih nerava povećan rizik od neuralne ishemije i infarkta usled promena endoneuralnih malih krvnih sudova (Williams i sar., 2009).

Imajući u vidu sve ove rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, Lirk i sar. (2011) su u revijalnom radu, koji se odnosi na regionalne anestezije u velikoj hirurgiji, dali prvi preliminarni vodič za izbor lokalnih anestetika i njihovih koncentracija za efikasne i bezbedne pomenute regionalne anestezije. Po ovim preporukama, terapijske koncentracije lokalnih anestetika treba smanjiti, pogotovu ako je prisutan vazokonstriktor kod pacijenata sa DM.

Za efikasne i bezbedne intraoralne anestezije, kako sprovodne, tako i infiltrativne, takođe je od značaja stanje krvnih sudova i nerava u oralnim tkivima. Poznato je da DM tip I i II oštećuju krvne sudove periodontalnog tkiva, što se manifestuje povećanjem debljine bazalne membrane kapilara u odnosu na fiziološke uslove (Listgarten i sar., 1974). S druge strane, u pulpnom tkivu pacijenata sa DM mnogo je izraženiji obliterativni endarteritis, u odnosu na parodontalno tkivo, stoga što je u zubnoj pulpi kolateralni krvotok ograničen ili ne postoji (Tennenberg i sar., 1999).

S obzirom da mikroangiopatije izazvane DM tip 2 postoje i u oralnim tkivima (rev.-Bender i sar., 2003), treba imati u vidu Lirkov protokol (Lirk i sar., 2011) za pacijente sa DM i regionalne anestezije, da treba upotrebiti LA u manjoj koncentraciji i epinefrin izbegavati kao VK. Imajući u vidu da se efikasne regionalne anestezije u velikoj hirurgiji kod zdravih pacijenata postižu manjim i većim koncentracijama LA (npr. 1% i 2% lidokain), a da su intraoralne lokalne anestezije efikasne kod zdravih pacijenata samo u određenoj koncentraciji (2% lidokain) (Malamed, 2004), za pacijente sa DM tip II od posebnog značaja će biti izbor vazokonstriktora koji se dodaje rastvorima LA. Od ranije je poznato da se klonidin, alfa-2 adrenergički agonist, koristi kao efikasna i bezbedna zamena za epinefrin za infiltrativne i regionalne anestezije u velikoj hirurgiji, posebno stoga što obezbeđuje hemodinamsku stabilnost pacijenta zbog svog centralnog antihipertenzivnog dejstva (Gaumann i sar., 1992; Molnar i sar., 1997; Nishikawa i Dohi, 1990; Eisenach i sar., 1996).

Odkora su publikovani i klinički radovi koji ukazuju na činjenicu da klonidin, primenjen umesto epinefrina u rastvoru lidokaina za intraoralnu lokalnu anesteziju, prouzrokuje podjednako efikasnu, ali kardiovaskularno bezbedniju anesteziju u gornjoj i donjoj vilici zdravih osoba (Brković i sar., 2005; Brković i sar., 2008). S druge strane, Patil i Patil (2012) su pokazali kod kardiovaskularnih pacijenata (ASA II) da je primena klonidina kao vazokonstriktora umesto epinefrina u rastvoru lidokaina za intraoralnu anesteziju hemodinamski mnogo bezbednija.

RADNA HIPOTEZA

Kod pacijenata sa DM tip 2 promenjena je efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije. Podjednako efikasna, ali bezbednija intraoralna sprovodna i infiltraciona anestezija postiže se primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15µg/ml) u odnosu na 2% lidokain sa epinefrinom (1:80 000).

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

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

1. ispitati kliničke parametre lokalne anestezije primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15 ug / ml) (L+Klo) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2 (ASA III)
2. ispitati kliničke parametre lokalne anestezije primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) (L+Epi) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2
3. uporediti anestetičku efikasnost u intraoralnoj infiltrativnoj i sprovodnoj anesteziji L+Klo i L +Epi kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2
4. ispitati i uporediti protok krvi kroz zubnu pulpu posle infiltrativne anestezije postignute primenom L+Klo i L+Epi kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2
5. ispitati parametre kardiovaskularne funkcije (srčana frekvencija- SF, sistolni pritisak- SP, dijastolni pritisak- DP, srednji arterijski pritisak- SAP, EKG) posle intraoralne anestezije nastale primenom L+Klo
6. ispitati parametre kardiovaskularne funkcije (SF, SP, DP, SAP, EKG) posle intraoralne anestezije nastale primenom L+Epi
7. uporediti parametre kardiovaskularne funkcije nakon primene intraoralne anestezije L+Klo i L+Epi kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2

NAUČNI DOPRINOS

Nedavno je za regionalne anestezije u velikoj hirurgiji predložen protokol za efikasne i bezbedne pomenute anestezije kod pacijenata sa DM kao rizične grupe pacijenata. S obzirom da za sada nema podataka o efikasnosti i bezbednosti intraoralnih lokalnih anestezija kod pacijenata sa DM tip 2 (ASA III), značajno je ispitati parametre anestezije i bezbednost intraoralnih lokalnih anestezija postignutih primenom L+ Epi, kao i L+Klo, kao bezbednije zamene za L+Epi, kod ovih pacijenata. Dobijeni rezultati mogu biti osnova za klinički racionalne i relevantne preporuke za izbor lokalnog anestetika, vazokonstriktora i njihovih koncentracija za efikasnu i bezbednu intraoralnu lokalnu anesteziju kod pacijenata sa DM tip 2 (ASA III).

MATERIJAL I METOD

U planirano dvostruko-slepo kliničko ispitivanje biće uključeno 160 ispitanika kod kojih je indikovano vađenje zuba u gornjoj vilici, primenom infiltracione anestezije, i vađenje zuba u donjoj vilici, primenom sprovodne (mandibularne) anestezije, na Klinici za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Indikovani zubi za vađenje biće jednokoreni zubi u gonjoj vilici (sekutići, očnjak i premolari) i jednokoreni zubi u donjoj vilici u inervacionoj zoni donjoviličnog nerva (očnjak i premolari). Pre učestvovanja u ovom ispitivanju, svi pacijenti će biti detaljno upozanti sa značajem ove studije, kao i sa samom intervencijom i njenim postoperativnim tokom.

Kako je osnovni cilj ovog istraživanja ispitivanje kvaliteta i bezbednosti primene lokalnog anestetika 2% lidokaina (Lidokain-hlorid[®] amp, Galenika, Srbija) sa vazokonstriktorom epinefrinom (1:80.000) (Lidokain 2% adrenalin[®] amp, Galenika, Srbija) ili klonidinom (Catapressan[®] amp, 150 µg/ml, Boehringer-Ingelheim, Germany) kod zdravih pacijenata i pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (DM 2), ispitanici će biti podeljeni u sledeće grupe:

1. Grupa – **pacijenti sa DM 2 (ASA III)** – ukupno 80 pacijenata

Podgrupe: a) infiltraciona anestezija – lidokain + klonidin (20 pacijenata)

- lidokain + epinefrin (20 pacijenata)

b) sprovodna anestezija – lidokain + klonidin (20 pacijenata)

- lidokain + epinefrin (20 pacijenata)

2. Grupa – **zdravi pacijenti (ASA I)** – ukupno 80 pacijenata

Podgrupe: a) infiltraciona anestezija – lidokain + klonidin (20 pacijenata)

- lidokain + epinefrin (20 pacijenata)

b) sprovodna anestezija – lidokain + klonidin (20 pacijenata)

- lidokain + epinefrin (20 pacijenata)

Svi pacijenti će primiti 2 ml lokalnog anestetika, kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju. Primenjene koncentracije lokalnog anestetika će biti sledeće: 2% lidokain + 1:80.000 epinefrin, i 2% lidokain + 15µg/ml klonidin (pripremljen po protokolu objavljenom u Brkovic et al. Int J Oral Maxillofac Surg 2005; 34: 401-406, i Int J Oral Maxillofac Surg 2008; 37: 149-155).

Praćenje kliničkih parametara lokalne anestezije

Klinički parametri lokalne anestezije koji će se pratiti u ovom ispitivanju su: uspešnost anestezije, latentni period, intenzitet i trajanje anestezije. Intenzitet anestezije će se registrovati nakon završetka vađenja zuba iskazom pacijenta o jačini bola u toku rada, i to primenom vizuelne analogne skale (VAS skala), označenoj linijom dužine 100 mm (0- nema bola, 100 - najjači mogući bol), i numeričkom analognom skalom (NRS), označenoj od 1 do 10 (1- nema bola, 10 – najjači mogući bol). U slučaju da u toku vađenja zuba pacijent oseća intenzivan bol zbog koga je neophodno ubrizgati veću, dodatnu količinu anestezije, ovi pacijenti će biti isključeni iz studije, a anestezija će se smatrati neuspehom. Ostali parametri će se meriti *pinprick testom* i subjektivnim iskazom pacijenata o trnjenju mekog tkiva. Efekat anestezije *pinprick testom*, meriće se uz pomoć sterilne igle promera 27G (MonoJect, Dental Needle, Mansfield, USA) ubodom do kontakta sa koštanim tkivom, u predelu pripojne gingive prvog premolara sa bukalne strane i u predelu pripojne gingive u gornjoj vilici u predelu zuba koji se vadi. Ako do uspeha anestezije ne dođe 10 min od primene anestezije, anestezija će se smatrati neuspehom. Trajanje anestezije će se proveravati svakih 30 min nakon intervencije pojavom reakcije na *pinprick test* do trenutka kada pacijent bude osećao blag kontakt vrha igle i tkiva. Tada će se *pinprick test* koristiti učestalije, na svakih 10 min do trenutka potpunog prestanka anestetikog efekta. Ovaj metod koristiće se i prilikom određivanja širine anestetikog polja merenjem u milimetrima pomoću lenjira i dvokrakog šestara. Isti vremenski intervali koji će se koristiti u okviru *pinprick testa* radi ispitivanja latentnog perioda i trajanja anestezije, primeniće se i prilikom vrednovanja iskaza pacijenta o trnjenju mekog tkiva usana i obraza.

Praćenje protoka krvi u krvnim sudovima zubne pulpe

Jedan od dodatnih parametara koji će dati uvid u kvalitet i bezbednost postignute lokalne anestezije, odnosiće se i na neinvazivno ispitivanje protoka krvi na nivou zubne pulpe koji se menja zbog vazoaktivnog delovanja lokalnog anestetika (lidokaina sa epinefrinom ili klonidinom) na mestu primene. U ove svrhe koristiće se laser-dopler aparat Periflux System PF 5000 (Perimed, Jarfalla, Švedska). Laserska svetlost, koju proizvodi 1 Mw He-Ne laser, će biti talasne dužine 632,8 nm i prenosi se eferentnim fiber optičkim vlaknom do sonde. Promer sonde će biti 1 mm (415-159 Perimed, Švedska). Pre svakog merenja aparat je kalibrisan pomoću "PF 1000 Calibration Device" (Perimed, Švedska). Prikupljeni podaci biće obrađeni pomoću Perisoft software programa (Version 5.1, Perimed, Švedska) i izraženi u perfuzionim jedinicama (PU). Merenje protoka krvi u zubnoj pulpi vršiće se na vitalnim centralnim sekutićima u gornjoj vilici, pre davanja anestezije i u vremenskim razmacima od 5, 10, 15, 30, 45 i 60 minuta posle davanja anestezije i vađenja susednog zuba na ispitivanoj strani.

Praćenje parametara funkcije kardiovaskularnog sistema

Parametri kardiovaskularne funkcije, i to: sisteolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, srednji arterijski pritisak i srčana frekvencija, registrovaće se u sledećim vremenskim intervalima: pre davanja anestezije, u toku davanja anestezije, 5, 10, 15 i 30 minuta posle davanja anestezije. Ovi parametri pratiće se na monitoring aparatu (Datex-Engstrom AS/3, Finska). Takođe, registrorvanjem elektrokardiograma, pratiće se i promene srčanog ritma, kao i moguće depresije ST segmenata. Pomenuti parametri pratiće se prilikom vađenja zuba i merenja protoka krvi u zubnoj pulpi.

Praćenje parametara analgezije posle vađenja zuba

Praćenje parametara analgezije registrovaće se u periodu od 7 dana posle vađenja zuba. Praćenje parametara analgezije registrovaće sami pacijenti obučeni od strane odgovornog lekara-istraživača, na osnovu istraživačkog upitnika i protokola. Od parametara analgezije pratiće se:

- 1) učestalost i intenzitet bola korišćenjem VAS i NRS skale,
- 2) vreme pojave prvog bola posle vađenja zuba,
- 3) vreme pojave drugog bola i narednih bolova posle primene analgetika,
- 4) vreme uzimanja analgetika (paracetamol 500 mg) i intenzitet bola, određivan VAS i NRS skalom, u trenutku uzimanja analgetika,
- 5) ukupna količina primenjenog analgetika (paracetamol 500 mg) u postoperativnom periodu od 7 dana.

Prva kontrola pacijenata obavljaće se na Klinici za oralnu hirurgiju 24 sati postoperativno, a zatim po potrebi u narednih 7 dana postoperativno. Pratiće se moguća pojava neželjenih efekata i postekstrakcionih komplikacija, kao što su: nastanak alveolitisa, produženog zarastanja rane, krvarenja, bolne osetljivosti rane i stepen utrnutosti inervacione zone.

Statistička obrada podataka

Rezultati će biti izraženi kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija. Za analizu dobijenih razlika između ispitivanih grupa koristiće se statistički program (SPSS 10.0, SPSS, Chicago).

LITERATURA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2010. *Diabetes Care* 2010;33:s11-s61
2. Vernillo AT. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:263-70
3. Bergman SA. Perioperative management of diabetic patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:731-7
4. Lichtenauer UD, Seissler J, Scherbaum WA. Diabetic complications. Micro and macroangiopathic end-organ damage. *Internist* 2003;44:840-6
5. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941;2:281-284
6. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999;88:797-809
7. Hebl JR, Kopp SL, Schroeder DR, et al. Neurologic complications after neuraxial anesthesia or analgesia in patients with preexisting peripheral sensorimotor neuropathy or diabetic polyneuropathy. *Anesth Analg* 2006;103:1294-1299
8. Werdehausen R, Fazeli S, Braun S, et al. Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. *Br J Anaesth* 2009;103:711-718
9. Haller I, Hausott B, Tomaselli B, et al. Neurotoxicity of lidocaine involves specific activation of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not extracellular signal-regulated or c-jun N-Terminal kinases, and is mediated by arachidonic acid metabolites. *Anesthesiology* 2006;105:1024-1033
10. Lirk P, Haller I, Myers RR, et al. Mitigation of direct neurotoxic effects of lidocaine and amitriptyline by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Anesthesiology* 2006;104:1266-1273
11. Hogan QH. Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:435-441
12. Gold MS, Reichling DB, Hampl KF, et al. Lidocaine toxicity in primary afferent neurons from the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:413-421

13. Lirk P, Haller I, Hausot B, et al. The neurotoxic effects of amitriptyline are mediated by apoptosis and are effectively blocked by inhibition of caspase activity. *Anesth Analg* 2006; 102:1728-1733
14. Kalichman MW, Calcutt NA. Local anesthetic-induced conduction block and nerve fiber injury in streptozocin-diabetic rat. *Anesthesiology* 1992;77:941-947
15. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK., et al. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:343-350
16. Gebhard RE, Nielsen KC, Pietrobon R, et al. Diabetes mellitus, independent of body mass index, is associated with a "higher success" rate for supraclavicular brachial plexus blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:404-407
17. Williams BA, Murinson BB, Grable BR, et al. Future considerations for pharmacologic adjuvants in single-injection peripheral nerve blocks for patients with diabetes mellitus. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:445-457
18. Lirk P, Birmingham B, Hogan Q. Regional anesthesia in patients with preexisting neuropathy. *International Anesthesiology Clinics* 2011;49:144-165
19. Listgarten MA, Laster L, Shapiro J, Cohen DW. Vascular basement lamina thickness in the normal and inflamed gingiva of diabetics and nondiabetics. *J Periodontol* 1974;45:676-84
20. Tennenberg SD, Finkenauer R, Dwivedi A. Absence of lipopolysaccharide-induced inhibition of neutrophil apoptosis in patients with diabetes. *Arch Surg* 1999;134:1229-33
21. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endodon* 2003;29:383-389
22. Malamed SF. Clinical action of specific agents. In: Malamed SF, ed: Handbook of local anesthesia 5th ed. St. Louis: Mosby 2004: 55
23. Gaumann D, Forster A, Griessen M, et al. Comparison between clonidine and epinephrine admixture to clonidine in brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992;75:69-74
24. Molnar RR, Davies MJ, Scott DA, et al. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine for cervical plexus block. *Reg Anesth* 1997;22:137-142

25. Nishikawa T, Dohi S. Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 73:853-859
26. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha 2- adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-74
27. Brkovic B, Todorovic L, Stojic D. Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:401-406
28. Brkovic B, Gardasevic M, Roganovic J, Jovic N, Todorovic L, Stojic D. Lidocaine + clonidine for maxillary infiltration anaesthesia: parameters of anaesthesia and vascular effects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37:149-155
29. Patil PM, Patil SP. Is clonidine an adequate alternative to epinephrine as a vasoconstrictor in patients with hypertension? *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:257-262

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Dr Marija Milić je rođena 13.06.1984. godine u Kraljevu. Osnovnu i srednju školu je završila u Raški kao nosilac Vukove diplome. Na Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu upisana je 2003. godine, i diplomirala marta 2009. godine sa prosečnom ocenom 9,76 (devet i 76/100). U toku osnovnih studija učestvovala je na 46., 47., 49. i 50. Kongresu studenata biomedicinskih nauka sa internacionalnim učešćem, kao i na 6. Međunarodnom kongresu Evropskog udruženja studenata stomatologije (EDSA). Pripravnički staž je obavila na klinikama Stomatološkog fakulteta i maja 2010. godine položila stručni ispit. Doktorske studije na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2009. godine na modulu „Klinička istraživanja zasnovana na bazičnim naukama“ i položila sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 9,73 (devet i 73/100).

Kao student osnovnih i doktorskih studija bila je stipendista Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije. Za postignuti uspeh u toku studiranja nagrađena je 2010. godine od strane Colgate-a, generalnog sponzora Stomatološkog fakulteta. Od 2011. godine učesnik je na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod nazivom „Kontrola bola i molekularni mehanizmi kao faktori regenerativne terapije u stomatologiji kod zdravih i pacijenata sa dijabetes melitusom“ (175021).

Obaveštenje pacijentu o ispitivanju protoka krvi kroz zub

Svaki zub, iz koga nije izvađen živac, ima u sebi pored živca i krvni sud koji služi za ishranu zuba. Kada se da lokalna anestezija, da bi se stomatološka intervencija izvela bez bola, onda ona utiče na to koliko krvi može da protekne kroz krvni sud u zubu i u kojoj meri će se kontrolisati bol. Ovo je od posebnog značaja za pacijente koji boluju od šećerne bolesti, jer kod njih ova bolest je praćena oštećenjem sitnih krvnih sudova svuda u organizmu. Iz tog razloga je značajno uporediti protok krvi kroz zubnu pulpu kod zdravih i pacijenata sa šećernom bolesti, da bi se moglo predvideti u kojoj meri je lokalna anestezija efikasna kod pacijenata sa šećernom bolesti.

Za sada nema dovoljno podataka o tome da li anestezija, koju ćete da dobijete radi vađenja zuba, povećava ili smanjuje protok krvi kroz krvni sud zuba. Obaveštavamo Vas da će merenje protoka krvi kroz Vaš sekutić, na istoj strani kao i zub koji vadimo, biti urađeno aparatom koji meri protok, i to: pre davanja anestezije i nekoliko puta posle davanja anestezije. Merenje se izvodi tako da će na Vaš zub biti prislonjen vrh instrumenta koji se zove sonda za merenje protoka, u trajanju od 3 minuta.

Ovaj postupak nikako ne može da ugrozi Vaše zdravlje i ne utiče na zdravlje Vaših zuba.

Ukoliko budete imali bilo kakav problem ili pitanje posle ove anestezije, obratite se dr Božidaru Brkoviću, dr Mariji Milić ili dežurnom lekaru, Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet Beograd, na tel : 011- 2685 824 lok. 109.

Doc. dr Božidar Brković
specijalista oralne hirurgije

dr Marija Milić
student doktorskih studija

SAGLASNOST PACIJENTA
za ispitivanje protoka krvi pulpe zuba primenom laser-dopler aparata

Ja, _____, rođen-a _____, saglasan-a sam da dobrovoljno učestvujem u kliničkom ispitivanju protoka krvi u krvnim sudovima pulpe gornjeg centralnog sekutića posle davanja lokalne anestezije 2% lidokaina (Lidokain-hlorid 2%, Galenika, Srbija) sa klonidinom (15µg/ml) (Catapressan, Boehringer Ingelheim, Germany), ili 2% lidokaina sa adrenalinom 1:80 000 (Lidokain 2% adrenalin, Galenika, Srbija) za vađenje susednog zuba u gornjoj vilici. Infiltrativna anestezija će biti primenjena zbog zuba koji su indikovani za vađenje iz protetskih ili ortodontskih razloga, ili zbog parodontopatije. Ovo ispitivanje je deo kliničkog ispitivanja za izradu doktorske teze pod nazivom *Efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije izazvane primenom lidokaina sa klonidinom kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2*.

Prethodno sam informisan-a da je ovo kliničko ispitivanje neinvazivno i da se odnosi na praćenje protoka krvi primenom sonde laser-dopler aparata koja će biti prislonjena na krunu vitalnog gornjeg centralnog sekutića. Upoznat-a sam sa mogućim nelagodnostima i neželjenim efektima u toku i posle primene anestezije, kao i verovatnoćom da se one jave. Detaljno mi je objašnjen sam značaj ovog ispitivanja kao i postupak planirane tehnike anestezije i primene lokalnog anestetika i dobio-la sam odgovore na sva moja pitanja.

Upoznat sam da je moguće da se planirani postupak prekine u bilo kom trenutku, na moj zahtev ili zahtev lekara istraživača.

Prihvatam predloženi postupak i potvrđujem da sam terapeuta, u skladu sa svojim saznanjima, detaljno upoznao-la sa svojim zdravstvenim stanjem.

Datum _____

(potpis pacijenta)

(potpis terapeuta)

ISTRAŽIVAČKI KARTON

Redni broj pacijenta: _____

Ime i prezime: _____

Adresa: _____

Kontakt telefon: _____

Datum rođenja: _____

Pol: **M** **Ž**

Telesna masa: _____ kg

Zdravstveno stanje pacijenta:

- 1) zdrav ispitanik
- 2) Diabetes mellitus tip II

Anestezija: 1. Lidokain+Adrenalin (1,5 ml)

2. Lidokain+Klonidin (1,5 ml)

Zub: _____

1. kardiovaskularni parametri

Parametri	pre davanja anestezije	5 min po davanju anest.	10 min po davanju anestezije	15 min po davanju anestezije	30 min po davanju anestezije	45 min po davanju anestezije	60 min po davanju anestezije
SAP							
DAP							
HR							

2. protok krvi kroz pulpu

Protok krvi kroz pulpu (PU)	pre davanja anestezije	5 min po davanju anestezije	10 min po davanju anestezije	15 min po davanju anestezije	30 min po davanju anestezije	45 min po davanju anestezije	60 min po davanju anestezije

3. pulp test

pre anestezije _____

kontrolni zub (_____)_____

nakon davanja anestezije:

2 min _____

32 min _____

4 min _____

34 min _____

6 min _____

36 min _____

8 min _____

38 min _____

10 min _____

40 min _____

12 min _____

42 min _____

14 min _____

44 min _____

16 min _____

46 min _____

18 min _____

48 min _____

20 min _____

50 min _____

22 min _____

52 min _____

24 min _____

54 min _____

26 min _____

56 min _____

28 min _____

58 min _____

30 min _____

60 min _____

Obaveštenje pacijentu za davanje anestezije i vađenje zuba

Da bi se stomatološke intervencije izvele bezbolno, neophodna je primena lokalnog anestetika. Postoji mogućnost da u toku ovog istraživanja primite anesteziju koja je potencijalno bezbednija za primenu kod pacijenata rizika, kao što su oboleli od šećerne bolesti. Ovo istraživanje je od značaja, bilo da ste zdravi ili da bolujete od šećerne bolesti, jer zbog oštećenja nerava i krvnih sudova u toku šećerne bolesti, lokalna anestezija ne mora biti potpuno efikasna kao kod zdravih.

Pošto za sada nema dovoljno podataka o tome kakav se kvalitet anestezije postiže na ovaj način, mi ćemo to ispitati prilikom vađenja Vašeg zuba. Obaveštavamo Vas i o tome da će okolno meko tkivo biti neosetljivo oko 90 minuta posle davanja anestezije. Takođe, nakon prestanka dejstva anestezije, možete osetiti blag bol prolaznog karaktera u predelu desni oko izvađenog zuba. Vi možete u bilo kom trenutku da odustanete od planiranog ispitivanja.

Ukoliko budete imali bilo kakav problem ili pitanje posle ove anestezije, obratite se dr Božidaru Brkoviću, dr Mariji Milić ili dežurnom lekaru, Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet Beograd, na tel : 011- 2685 824 lok. 109.

Doc. dr Božidar Brković
specijalista oralne hirurgije

dr Marija Milić
student doktorskih studija

SAGLASNOST PACIJENTA
za davanje lokalnog anestetika i vađenje zuba

Ja, _____, rođen-a _____, saglasan-a sam da dobrovoljno učestvujem u kliničkom ispitivanju efekata lokalnog anestetika 2% lidokaina (Lidokain hlorid 2%, Galenika, Srbija) sa klonidinom (15µg/ml) (Catapressan, Boehringer Ingelheim, Germany), ili 2% lidokaina sa adrenalinom 1: 80. 000 (Lidokain 2% adrenalin, Galenika, Srbija) u količini od 2ml, datog uobičajenom tehnikom anesteziranja zuba gornje i donje vilice. Zubi koji će biti anestezirani indikovani su za vađenje iz protetskih ili ortodontskih razloga, ili zbog parodontopatije. Ovo ispitivanje je deo kliničkog ispitivanja za izradu doktorske teze pod nazivom *Efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije izazvane primenom lidokaina sa klonidinom kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.*

Prethodno sam informisan-a da se kliničko ispitivanje odnosi na praćenje efekata anestezije na zubima koji su indikovani za vađenje. Upoznat-a sam sa mogućim nelagodnostima i neželjenim efektima u toku i posle primene anestezije, kao i verovatnoćom da se one jave. Detaljno mi je objašnjen sam značaj ovog ispitivanja kao i postupak planirane tehnike anestezije i primene lokalnog anestetika i dobio-la sam odgovore na sva moja pitanja.

Upoznat sam da je moguće da se planirani postupak prekine u bilo kom trenutku, na moj zahtev ili zahtev lekara istraživača.

Prihvatam predloženi postupak i potvrđujem da sam terapeuta, u skladu sa svojim saznanjima, detaljno upoznao-la sa svojim zdravstvenim stanjem.

Datum _____

(potpis pacijenta)

(potpis terapeuta)

ISTRAŽIVAČKI KARTON

Redni broj _____

Generalije:

❖ Ime i prezime pacijenta _____

❖ Godina rođenja _____ Pol **M** **Ž**

❖ Kontakt telefon _____

❖ Telesna masa (kg) _____

❖ Pušač **DA** **NE**

Tip anestezije:

- 1) Infiltraciona
- 2) Sprovodna (blok)

Lokalni anestetik:

- 1) Lidokain + Adrenalin (2 ml)
- 2) Lidokain + Klonidin (2 ml)

Pacijenti:

- 1) Zdrav ispitanik
- 2) Diabetes mellitus tip 2

❖ Glikemija _____

❖ Dužina trajanja dijabetesa _____

❖ Terapija: ☐ dijeta
☐ oralni hipoglikemici _____
☐ insulin _____

❖ Prateća sistemska oboljenja:

❖ Promene u usnoj šupljini

- ☐ kserostomija
- ☐ poremećaj čula ukusa
- ☐ karijes
- ☐ gingivitis
- ☐ parodontopatija
- ☐ oralna kandidijaza
- ☐ žarenje, pečenje, trnjenje
- ☐ mukozitis

Zub _____

Stomatološka dijagnoza _____

Parametri lokalne anestezije

1) Uspešnost anestezije **DA** **NE**

2) Vreme aplikovanja anestetika _____

3) Početak delovanja anestezije (pin-prick) _____

(utrnulost mekih tkiva) _____

4) Širina anestetičkog polja (mm) _____

5) Prisustvo bola u toku ekstrakcije zuba (intenzitet anestezije)

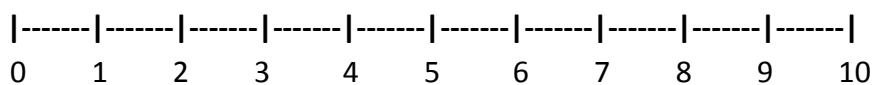
a) **VAS**

0 _____ **100**

nema bola

najjači mogući bol

b) **NRS**



6) Uspostavljena hemostaza: **DA** **NE**

7) Dužina trajanja anestezije: (pin-prick) _____
(subjektivno) _____

Kardiovaskularni parametri

Parametri	pre davanja anestezije	u toku davanja anestezije	5 min nakon davanja anestezije	10 min nakon davanja anestezije	15 min nakon davanja anestezije	30 min nakon davanja anestezije
SBP						
DBP						
MAP						
HR						
Depresija ST segmenta (mm)						

Parametri analgezije

1) Vreme pojave prvog bola _____

2) Vreme uzimanja prvog analgetika _____

3) Intenzitet bola pri uzimanju prvog analgetika

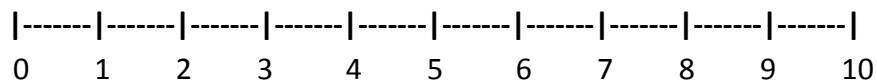
a) **VAS**

0 _____ 100

nema bola

najjači mogući bol

b) **NRS**



4) Vreme uzimanja drugog analgetika_____

5) Intenzitet bola pri uzimanju drugog analgetika

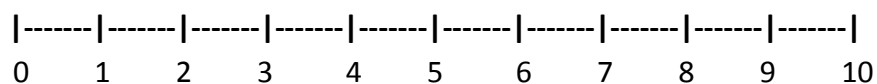
a) **VAS**

0 100

nema bola

najjači mogući bol

b) NRS



6) Dodatni analgetici: vreme uzimanja _____
ukupan broj _____

7) Lokalne komplikacije:

- ❖ alveolit
- ❖ produženo zarastanje rane
- ❖ bolna osetljivost regije
- ❖ utrnulost
- ❖ infekcija rane

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na II redovnoj sednici u školskoj 2012/2013. godini, Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta u Beogradu je 11.12.2012. godine imenovalo komisiju u sastavu:

1. Prof. dr Dragica Stojić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Doc. dr Božidar Brković, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Siniša Mirković, Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

za ocenu podobnosti prijavljene teme doktorske disertacije pod nazivom **EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA (2%) SA KLONIDINOM (15µg/ml) KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

Kandidat: dr Marija Milić

Mentor: Prof. dr Dragica Stojić

Komentor: Doc. dr Božidar Brković

Imenovana komisija je proučila obrazloženje predložene teme doktorske disertacije i podnosi Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ O OCENI PREDLOGA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

A. Biografski podaci o kandidatu

Dr Marija Milić je rođena 13.06.1984. godine u Kraljevu. Osnovnu i srednju školu je završila u Raški kao nosilac Vukove diplome. Na Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu upisana je 2003. godine, i diplomirala marta 2009. godine sa prosečnom ocenom 9,76 (devet i 76/100). U toku osnovnih studija učestvovala je na 46., 47., 49. i 50. Kongresu

studenata biomedicinskih nauka sa internacionalnim učešćem, kao i na 6. Međunarodnom kongresu Evropskog udruženja studenata stomatologije (EDSA). Pripravnički staž je obavila na klinikama Stomatološkog fakulteta i maja 2010. godine položila stručni ispit. Doktorske studije na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2009. godine na modulu „Klinička istraživanja zasnovana na bazičnim naukama“ i položila sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 9,73 (devet i 73/100).

Kao student osnovnih i doktorskih studija bila je stipendista Fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije. Za postignuti uspeh u toku studiranja nagrađena je 2010. godine od strane Colgate-a, generalnog sponzora Stomatološkog fakulteta. Od 2011. godine učesnik je na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod nazivom „Kontrola bola i molekularni mehanizmi kao faktori regenerativne terapije u stomatologiji kod zdravih i pacijenata sa dijabetes melitusom“ (175021).

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Rad u međunarodnom časopisu

Biočanin V, Milić M, Brajković D, Brković B, Stojić D, Todorović L. Efficacy of Computer-Controlled Articaine Delivery for Supplemental Intraoral Anesthesia. *Balk J Stom*, 2011; 15:11-14

Saopšteni rad na međunarodnom kongresu

Biočanin MV, Milić SM, Brajković OD, Brković MB, Stojić MD. Computer-Controlled Articaine Delivery for Intraseptal and Periodontal Ligament Anaesthesia. *45. Meeting of the Continental European Division of the International Association for Dental Research (CED-IADR) with the Scandinavian Division (NOF)*, Budimpešta, septembar 2011.

C. Obrazloženje teme

- 1. Naučna oblast-** Bazične stomatološke nauke
- 2. Predmet rada-** Predložena disertacija dr Milić za predmet rada ima ispitivanje efikasnosti i bezbednosti intraoralne lokalne anestezije postignute primenom lidokaina (2%) sa klonidinom (15µg/ml) u odnosu na lidokain (2%) sa epinefrinom (1:80 000), kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (DM tip 2)

- 3. Naučni cilj istraživanja-** Ciljevi predložene disertacije su: 1. Ispitati kliničke parametre lokalne anestezije primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15 ug / ml) (L+Klo) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2 (ASA III); 2. Ispitati kliničke parametre lokalne anestezije primenom 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80 000) (L+Epi) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2; 3. Uporediti anestetičku efikasnost u intraoralnoj infiltrativnoj i sprovodnoj anesteziji L+Klo i L +Epi kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2; 4. Ispitati i uporediti protok krvi kroz zubnu pulpu posle infiltrativne anestezije postignute primenom L+Klo i L+Epi kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2; 5. Ispitati parametre kardiovaskularne funkcije (srčana frekvencija- SF, sistolni pritisak- SP, dijastolni pritisak- DP, srednji arterijski pritisak- SAP, EKG) posle intraoralne anestezije nastale primenom L+Klo; 6. Ispitati parametre kardiovaskularne funkcije (SF, SP, DP, SAP, EKG) posle intraoralne anestezije nastale primenom L+Epi; 7. Uporediti parametre kardiovaskularne funkcije nakon primene intraoralne anestezije L+Klo i L+Epi kod zdravih i pacijenata sa DM tip 2.
- 4. Metode istraživanja-** U planiranom dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju učestvovaće 160 pacijenata Klinike za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta, kod kojih je indikovano vađenje zuba u gornjoj vilici, primenom infiltracione anestezije, i vađenje zuba u donjoj vilici, primenom sprovodne (mandibularne) anestezije. Ispitanici će biti podeljeni u dve grupe. Prva grupa će obuhvatiti 80 pacijenata obolelih od DM tip 2 sa podgrupama: a) infiltraciona anestezija – lidokain + klonidin (20 pacijenata) i lidokain + epinefrin (20 pacijenata) i b) sprovodna anestezija – lidokain + klonidin (20 pacijenata) i lidokain + epinefrin (20 pacijenata). Druga grupa će obuhvatiti 80 zdravih pacijenata, raspoređenih po identičnim podgrupama. Svi pacijenti će primiti 2 ml pomenutih rastvora, kako za infiltracionu, tako i za sprovodnu anesteziju. Klinički parametri lokalne anestezije koji će se pratiti u ovom ispitivanju su: uspešnost anestezije, latentni period, intenzitet i trajanje anestezije, i to primenom vizuelne analogne skale (VAS skala), numeričkom analognom skalom (NRS) i *pin prick* testom. Neinvazivno ispitivanje protoka krvi na nivou zubne pulpe intaktnih centralnih sekutića posle primene lokalnog

anestetika (lidokaina sa epinefrinom ili klonidinom) meriće se laser Dopler aparatom (Periflux System PF 5000, Perimed, Jarfalla, Švedska). Parametri kardiovaskularne funkcije: sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak, srednji arterijski pritisak, srčana frekvencija i ekg zapis, pratiće se na monitoring aparatu (Datex-Engstrom AS/3, Finska). Parametre postoperativne analgezije, kao što su učestalost i intenzitet postoperativnih bolova i broj uzetih analgetika, registrovaće sami pacijenti obučeni od strane odgovornog lekara-istraživača, na osnovu istraživačkog upitnika i protokola u periodu od 7 dana posle vađenja zuba. Predložene metode istraživanja su adekvatne i daće objektivne rezultate.

- 5. Aktuelnost problematike u svetu-** U poslednje vreme, u svetu se čine naponi da se za pacijente sa DM naprave klinički protokoli za izvođenje regionalnih anestezija. U vezi sa tim, posebna pažnja je usmerena na efikasan i bezbedan izbor lokalnog anestetika (LA), vazokonstriktora (VK) i njihovih koncentracija, u odnosu na neuropatije i vaskulopatije, značajne komplikacije DM. Veći broj radova na animalnim modelima sa eksperimentalno izazvanim DM, pokazuje da LA u ovim uslovima imaju veću toksičnost, ali i da, paradoksalno, mogu biti efikasniji. Ovo stoga što su nervi izmenjeni dijabetesom osetljiviji na dejstvo LA, prostor koji nerv inerviše je delimično neosetljiv zbog neuropatije, i što mikroangiopatija doprinosi usporenoj resorpciji LA (Kroin i sar., 2010; Gebhard i sar., 2009). Od posebnog je značaja interakcija između VK (iz rastvora LA) i krvnih sudova sa dijabetičnom mikroangiopatijom. Williams i sar. (2009) su pokazali da je kod dijabetičnih nerava povećan rizik od neuralne ishemije i infarkta usled promena endoneuralnih krvnih sudova. Nedavno su Lirk i sar. (2011) dali prvi preliminarni vodič za izbor LA sa VK i njihovih koncentracija za efikasne i bezbedne regionalne anestezije u velikoj hirurgiji. Imajući u vidu da takvih preporuka nema za izbor anestetika i VK za intraoralnu anesteziju kod pacijenata sa DM tip 2, od značaja je ispitati efikasnost i bezbednost "zlatnog standarda" u intraoralnoj anesteziji (L+Epi) u odnosu na L+Klo, posebno stoga što se klonidin već preporučuje kao bezbednija zamena za epinefrin kod kardiovaskularnih bolesnika. Istraživanja u okviru predložene disertacije treba da daju

osnove za formiranje terapijskog vodiča za efikasan i bezbedan izbor lokalnih anestetika sa VK i njihovih koncentracija kod pacijenata sa DM tip 2.

- 6. Zaključak-** Imajući u vidu da za sada ne postoji klinički vodič za izbor LA sa VK za intraoralnu anesteziju kod pacijenata sa DM tip 2, doktorska disertacija dr M. Milić pod naslovom „Efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije primenom lidokaina (2%) sa klonidinom (15µg/ml) kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2“, daće osnove za klinički racionalne i relevantne preporuke za izbor VK, epinefrina i/ili klonidina, i njihovih koncentracija u rastvoru sa 2% lidokainom, za efikasnu i bezbednu intraoralnu lokalnu anesteziju kod pacijenata sa DM tip 2 (ASA III). Komisija predlaže da se iz naslova koji je kandidat predložio izostave samo naznačene koncentracije LA i VK, tako da naslov glasi „Efikasnost i bezbednost intraoralne lokalne anestezije primenom lidokaina sa klonidinom kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2“.

Datum:

Članovi komisije:

(Prof. dr Dragica Stojić)

(Doc. dr Božidar Brković)

(Prof. dr Siniša Mirković)

Na osnovu člana 50. Statuta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu Nastavno naučno veće Stomatološkog fakulteta, na IV redovnoj sednici u školskoj 2012/13. godini, održanoj 05.03.2013. godine, donelo je sledeću

O D L U K U

Usvaja se pozitivan izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme doktorske disertacije **dr Marije Milić** pod korigovanim nazivom **EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA SA KLONIDINOM KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2.**

Utvrđuje se da kandidat može pristupiti radu na doktorskoj disertaciji pod korigovanim nazivom, pod uslovom da se sa izveštajem komisije i odlukom ovog Veća saglasi Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Za mentora kandidatu imenuje se prof. dr Dragica Stojić, a za komentora doc. dr Božidar Brković.

Odluku dostaviti:

- Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu
- Imenovanom/oj,
- Mentoru,
- Komentoru,
- Veću,
- Odseku za nastavu,
- Pisarnici.

Referent kadrovskog odseka
Violeta Rastović

Dekan
Stomatološkog fakulteta

Prof. dr Miroslav Vukadinović

Fakultet STOMATOLOŠKI

Broj zahteva _____

članu 6. i članu 7. stav 1. ovog pravilnika)

25.06..2012

(Datum)

UNIVERZITET U BEOGRADU

STRUČNO VEĆE ZA MEDICINSKE

NAUKE

(Naziv stručnog veća kome se zahtev upućuje, aglasno

Beograd,
Studentski trg br.1

ZAHTEV

za davanje saglasnosti na korekciju naslova teme doktorske disertacije

„EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA (2%) SA KLONIDINOM (15mg/ml) KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2“

Molimo da, shodno članu 57. st.3. Zakona o univerzitetu ("Službeni glasnik RS" br. 21/02), date saglasnost Na predlog teme doktorske disertacije:

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

NAUČNA OBLAST

ORALNA HIRURGIJA

PODACI O KANDIDATU:

1. Ime, ime jednog od roditelja i prezime kandidata:

MILIĆ SLOBODAN MARIJA

2. Naziv i sedište fakulteta na kome je stekao visoko obrazovanje:

STOMATOLOŠKI FAKULTET U BEOGRADU

3. Godina diplomiranja: **2009**

4. Naziv magistarske teze kandidata: _____ /

5. Naziv fakulteta na kome je magistarska teza odbranjena: _____ /

6. Godina odbrane magistarske teze: _____ /

7. Naziv fakulteta na kome je kandidat završio doktorske studije: _____ /

odsek, smer ili grupa _____ /

Godina završetka doktorskih studija: _____ /

Obaveštavamo vas da je

Nastavno naučno veće

(naziv nadležnog tela fakulteta)

na sednici održanoj

05.03.2013.god.

doktorske disertacije.

razmotrilo predloženu temu i zaključilo da je tema podobna za izradu

DEKAN FAKULTETA

Prof. dr Miroslav Vukadinović

Prilog:

1. Predlog teme doktorske disertacije sa obrazloženjem,
2. Akt nadležnog tela fakulteta o podobnosti teme za izradu doktorske disertacije.