

Nastavno - naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Na šestoj redovnoj sednici Nastavno - naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 29. 05. 2018. godine, imenovana je komisija (odluka broj 3/38) u sastavu:

Prof. dr Goran Vujašković, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beograd

Prof. dr Dinka Mucić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beograd

Prof. dr Miroslav Andrić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beograd

Prof. dr Dragan Mašulović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom **MORFOLOŠKE
KARAKTERISTIKE NUTRITIVNIH KANALA ALVEOLARNOG I NEPČANOG
NASTAVKA GORNJE VILICE I NJIHOV ANATOMSKI ODNOS SA VELIKOM
NEPČANOM ARTERIJOM I NERVOM,**

Kandidat: dr Dejan Četković

Mentor: Prof. dr Božidar Brković.

Imenovana Komisija je proučila doktorsku disertaciju i podnosi Nastavno - naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dejana Četkovića pod nazivom **MORFOLOŠKE
KARAKTERISTIKE NUTRITIVNIH KANALA ALVEOLARNOG I NEPČANOG**

NASTAVKA GORNJE VILICE I NJIHOV ANATOMSKI ODNOS SA VELIKOM NEPČANOM ARTERIJOM I NERVOM je napisana na 98 strana na kojima je prikazano 9 tabela, 42 slike, 3 grafikona i 88 referenci iz savremene, značajne naučne literature. Disertacija sadrži: rezime na srpskom i engleskom jeziku, uvod, hipotezu, ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke, literaturu, upotrebljene skraćenice, biografiju i priložene objavljene radove sa rezultatima iz doktorske disertacije.

U **Uvodu** su precizno prikazani anatomske osteološke aspekte tela i nastavaka gornje vilice sa obrazloženjem inervacionih zona i vaskularizacije dva nastavka, alveolarnog i nepčanog. S tim u vezi, poseban osvrt je dat na anatomske topografije alveolarnog i nepčanog nastavka, definišući poziciju i odnose velike nepčane arterije i nerva, kao i odnos osnovnog stabla arterije i nerva i njenih bočnih grana. Ukazano je da je učestalost pojave bočnih grana velike nepčane arterije najznačajniji u predelu premolara. Kako su dosadašnja ispitivanja strukture alveolarnog nastavka pokazala prisustvo brojnih perforacija na površini kompaktne kosti, ukazano je na postojanje specifičnih perforacija kompaktne kosti alveolarnog nastavka u predelu premolara sa palatinalne strane, koje bi mogle da imaju funkciju nutritivnih otvora i kanala za prolazak krvnih sudova i nervnih vlakana iz palatinalne mukoze i periosta.

Poseban osvrt je dat na prikaz metoda koje se koriste u savremenim anatomskim istraživanjima intraoralnog koštanog i mekog tkiva, koja, pored disekcije i histološke analize, obuhvataju i multislajnsnu i mikro kompjuterizovanu tomografiju.

Pošto su rezultati anatomskih istraživanja bazirani na njihovoj primenjivosti u kliničkoj praksi, razmatrani su i komparativno analizirani klinički efekti intraoralne sprovodne anestezije prednjih i srednjih gornjih zubnih grana postignute pristupom sa palatinalne strane u predelu nutritivnih kanala, a za koju je poznato da, uz primenu 4% artikana sa epinefrinom, postiže

uspešnost pulpne anestezije sekutića, očnjaka i premolara gronje vilice. S tim u vezi, dat je i precizan opis tehnike, kao novine u stomatološkoj anestezilogiji.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani: Ispitati i uporediti morfološke karakteristike, učestalost i položaj koštanih nutritivnih kanala i kortikalnu poroznost alveolarnog i nepčanog nastavka gornje vilice sa nepčane strane obostrano; ispitati morfološke karakteristike, učestalost, položaj i odnos bočnih grana velike nepčane arterije i velikog nepčanog nerva u odnosu na koštane nutritivne kanale alveolarnog i nepčanog nastavka gornje vilice; ispitati kliničke i kardiovaskularne parametre sprovodne anestezije prednjih i srednjih gornjih zubnih grana pristupom sa nepčane strane u predelu nutritivnih kanala posle primene 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000) aparatom za kontinuiranu i kontrolisanu primenu anestetičkog rastvora i uporediti sa standardnim načinom primene anestetika karpul brizgalicom.

U poglavlju **Materijal i metode** pregledno su date karakteristike anatomskog istraživanja koje je uključivalo osteološki, histološki i disekcioni metod analize. Posebno su prikazani metodi analize ispitivanih osteoloških uzoraka gornje vilice radiološkim metodama, odnosno primenom multislajsne i mikro kompjuterizovane tomografije. Pored toga, jasno su definisani protokoli za izvođenje kliničkog istraživanja anestetičkih i hemodinamskih efekata sprovodne anestezije prednjih i srednjih gornjih zubnih grana pristupom sa nepčane strane u predelu nutritivnih kanala po principima *Dobre kliničke prakse*. U statističkoj obradi podataka navedeni su svi racionalno upotrebljeni statistički testovi.

Rezultati su prikazani u dva poglavlja, kao rezultati anatomskog istraživanja i kao rezultati kliničkog istraživanja. Prikazani rezultati prate postavljene ciljeve. U okviru anatomskog istraživanja, prikazan je osteološki nalaz reljefa, otvora i žlebova registrovanih na alveolarnom

i nepčanom nastavku gornje vilice, kao i prikaz specifičnih morfoloških karakteristika na pomenutim nastavcima. Primenom multislajsne i mikro kompjuterizovane tomografije, definisana je struktura i lokalizacija neurovaskularnih otvora u predelu alveolarnog i nepčanog nastavka i korelirana sa demografskim podacima ispitivanih osteoloških uzoraka. S tim u vezi, komparativno su prikazani i rezultati poroznosti bukalnog i palatinalnog korteksa. Disekcijom i histološkom analizom, pokazani su rezultati trodimenzionalne strukture velike nepčane arterije i nerva, njihovih bočnih grana i topografskog opisa sa neurovaskularnim kanalima u predelu nepca.

Rezultati kliničkog istraživanja su prvo opisani dijagramom toka istraživanja i demografskim karakteristikama ispitanika po principu *Consort statementa*. Komparativno su prikazani uspešnost pulpne anestezije, latentni period i njeno trajanje posle kontrolisane kontinuirane primene 4% artikaina sa epinefrinom u poređenju sa standardnim načinom primene tj. karpul brizgalicom, datih u predelu nepca za sprovodnu anesteziju prednjih i srednjih gornjih zubnih grana. Klinička efikasnost anestezije prikazana je za sekutiće, očnjak i premolare. Takođe, posle primene pomenute anestezije, kontinuirano ili standardnim načinom, dati su i rezultati promena hemodinamskih parametara.

U **Diskusiji** je naučnom analizom dobijenih rezultata utvrđeno da se, pored primene standardnih metodoloških postupaka u anatomskim istraživanjima, kao što su disekcione metode i histološke analize, primenom kompjuterizovane tomografije sa mikro preseccima jasno može da utvrdi pozicija, učestalost, morfologija i struktura neurovaskularnih kanala u predelu alveolarnog i nepčanog nastavka gornje vilice. Takođe, sa aspekta topografske anatomije predela nepca, diskutovan je i disekcioni nalaz velike nepčane arterije i nerva, sa posebnim osvrtom na strukturu njihovih bočnih grana i njihov odnos sa neurovaskularnim kanalima nepca. Analiza komparativnih rezultata o kliničkoj uspešnosti sprovodne anestezije prednjih i

srednjih gornjih zubnih grana pristupom sa nepčane strane, kontinuiranom kontrolisanom primenom artikaina sa epinefrinom kao anestetikom, pokazuje da je ispitivana kombinacija anestetika i načina primene klinički efikasna u postizanju uspešne intraoralne anestezije pulpe očnjaka i drugog premolara u odnosu na standardni način primene anestezije u predelu nepca. Istovremeno, dobijeni rezultati su povezani sa nalazima dosadašnjih savremenih istraživanja u ovoj oblasti.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata predstavljeni su **zaključci** koji daju jasne odgovore na postavljene ciljeve.

U **literaturi** su navedene relevantne, savremene i značajne naučne reference, koje su citirane u radu.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Radiološka analiza neurovaskularnih nepčanih kanala, pomoću multislajsne kompjuterske tomografije je pokazala češće prisustvo kanala većeg prečnika u predelu nepčanog nastavka i graničnoj zoni kod osoba ženskog u odnosu na osobe muškog pola.

Primenom mikro kompjuterizovane tomografije, nepčani korteks je pokazao nešto veću totalnu poroznost nego bukalni. Kvantifikacija posmatranih kanala pokazala je da ih je značajno više u palatinalnoj, nego u bukalnoj kortikalnoj kosti. Srednja širina kanala koji prolaze celu debljinu korteksa (kompletnih kanala), bila je značajno veća kod kanala u palatinalnom korteksu, u odnosu na kanale u bukalnom korteku.

Disekcionim nalazom neurovaskularnog snopa pokazano je da u sulkusu, nakon nekoliko milimetara puta, velika nepčana arterija daje bočne, a u terminalnom delu i završne grane. Ovi ogranci su bili dvojaki, tj. medijalni i lateralni. Lateralne grane su bile veće, vidljivije i jače

razgranate od medijalnih. Najjača lateralna grana pravilu se kretala ka alveoli očnjaka. Zapažena su dva tipa ramifikacije. U prvom tipu, najpre se odvajala najjača lateralna grana, očnjačka grana, dok je najjača medijalna grana, nastajala od prednjeg dela arterije, što je registrovano u 70% preparata. U drugom tipu, najjača medijalna grana nastajala je iza očnjačke arterije, učestalošću od 30%. Disekcioni nalaz velikog nepčanog nerva je pokazao da se njegove bočne i završne grane odvajaju znatno medijalnije u odnosu na arterijske, neposredno po prolasku kroz *foramen palatinum majus*, a zatim se u vidu „metlice“ dele na manje ogranke u predelu neurovaskularnih kanala.

Na histološkim preparatima jasno su uočeni koštani neurovaskularni (nutritivni) kanali. Bilo ih je od 1 do 5 po uzorku. Oni su počinjali u vidu ulegnuća u površinskoj kompakti alveolarnog i nepčanog nastavka, a zatim su dublje prodirali u kost. Kružni ili ovalni ulaz u kanal imao je prečnik između 90,28 μm i 1230,62 μm (srednja vrednost=753,34 μm). Prečnik samog kanala u kompakti kretao se od 88,12 μm do 903,04 μm (srednja vrednost=622,93 μm). U kanalima se se nalazili manja arterija, živčani ogranak, snopovi kolagenih vlakana i povremeno grupe masnih ćelija.

Rezultati kliničke studije pokazali su značajno veću uspešnost pulpne anestezije lateralnog sekutića u odnosu na centralni sekutić i lateralnog sekutića u odnosu na prvi premolar posle kontrolisane kontinuirane primene artikaina sa epinefrinom. Značajna razlika registrovana je, u istom uslovima, i između anestezije pulpe očnjaka i centralnog sekutića, očnjaka i prvog premolara. Komparativna analiza kontrolisane, kontinuirane primene i standardne tehnike davanja artikaina sa epinefrinom je pokazala statistički bolju uspešnost pulpne anestezije očnjaka i drugog premolara i stabilnije parametre kardiovaskularne funkcije posle primene kontinuiranog sistema ubrizgavanja.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije

Evidentan je nedostatak studija koje objašnjavaju morfološku osnovu varijabilne efikasnosti sprovodne anestezije za prednje i srednje gornje zubne grane pristupom sa palatinalne strane (Blanton and Jeske, 2003, Lee i sar. 2004). Do sada je pokazano da uspešnost anestezije postignute ovom tehnikom pokazuje umerenu do nisku efikasnost, spori početak pulpalne anestezije i njeno kratko trajanje, što evidentno ukazuje na neefikasnu pulpalnu anesteziju u kliničkoj praksi (Velasco i Soto 2012). S druge strane, skorašnja istraživanja Tolentino i sar. (2015), bila su usmerena na procenu efikasnosti AMSA anestezije na meka tkiva bukalne strane alveolarnog grebena u toku parodontalnog terapijskog postupka u gornjoj vilici, u odnosu na efekat standardne infiltracione, supraperiostalne tehnike anestezije sa bukalne strane u vestibulumu. U tu svrhu, analizirane su radiološkim metodama morfološke karakteristike kosti, kao što su prisustvo kanala koji prolaze kroz celu debljinu korteksa, zatim učestalost kanala i njihova morfologija, kao i poroznost i debljina palatinalnog korteksa. Distribucija nutritivnih kanala u odnosu na alveole zuba nije pokazala statistički značajnu razliku, što je u skladu sa rezultatom koji su objavili Shokranh i sar. (2016), u kliničkoj studiji posle primene 3% mepivakaina. Autori su dobili sličan uspeh aplikujući anestetik na tri različita mesta pri izvođenju AMSA anestezije: prednje mesto aplikacije (između očnjaka i prvog premolara), uobičajeno mesto aplikacije (između premolara), i zadnja regija aplikacije (između drugog premolara i prvog molara). Palatinalni korteks je u regiji aplikacije AMSA anestezije bio deblji od bukalnog, što je u korelaciji sa ranijim istraživanjima (Casseta M, 2013), ali pokazuje slično ili čak malo veću totalnu poroznost, kao i blago veću povezanost pora. Nedavna studija Saraf i sar. (2016), pokazala je veću efikasnost 4% artikaina sa epinefrinom u odnosu na 2% lidokain sa epinefrinom za AMSA tehniku. Nadalje kompjuterski kontrolisani sistem ima sposobnost da, laganom kontinuiranom aplikacijom, povećava pritisak potreban za difuziju anestetika kroz nutritivne kanale, mikro kanale i pore, pri čemu i smanjuje neprijatnost palatinalne injekcije

prilikom ubrizgavanja rastvora (Tolentino i sar.2015, Fukayama 2003, Patel i Wuehrman 1976). Značajno veću uspešnost anestezije zubne pulpe u opsegu od lateralnog sekutića do drugog premolara, registrovali su i Lee i sar. (2004) posle kontinuirane primene 1,4 ml 2% lidokaina sa epinefrinom 1: 100,000. Unutargrupna analiza je pokazala najveću uspešnost pulpne anestezije za lateralni sekutić i očnjak, a najnižu uspešnost za centralni sekutić i prvi premolar bez obzira na način primene artikaina. Ovi rezultati bi mogli da se objasne anatomskim karakteristikama anestezirane regije, imajući u vidu da vestibularni koren prvog premolara može da bude inervisan akcesornim grančicama gornjeg zadnjeg alveolarnog nerva (Haesmman PA 1984).

Disekciona metoda je pokazala blizak odnos arterije i nerva, što su potvrdila i druga istraživanja (Fu i sar. 2011, Yu i sar. 2004). Ustanovili smo, nadalje, da je prosečan prečnik početnog dela arterije 1,8 mm nakon izlaska iz velikog palatinalnog otvora. Dobijeni rezultati prečnika arterije u ovoj studiji su bili nešto manji od rezultata Klosek i Rungruang (2009), koji navode prosečnu vrednost dijametra arterije od 2,6 mm. Međutim, prema podacima drugih autora, prečnik ovog krvnog suda je svega 0,6 mm - 0,8 mm (Dridi i sar. 2008). Veliki značaj u definisanju sadržaja neurovaskularnih kanala nepca ima i podatak u kojoj meri i u kojoj regiji nepčana arterija daje svoje bočne grane. S tim u vezi, Klosek i Rungruang (2009) smatraju da je najizraženija ramifikacija arterije kod osoba ženskog pola u nivou prvog i drugog molara (43%) i prvog premolara (38%), a kod muškaraca u visini drugog i trećeg molara (32%) i prvog i drugog premolara (56%). Prema rezultatima drugih autora (Yu i sar. 2014), najčešći model ramifikacije *a. palatinae major* bio je tip s medijalnim stablom i lateralnom (očnjačkom) granom (41,7%). Odstojanje ove lateralne grane od nivoa cementno-gleđnog dela drugog premolara bilo je 13,91 mm, prvog premolara 11,12 mm, a očnjaka 9,04 mm (Kim i sar. 2014, Yu i sar. 2014). S obzirom na pomenute ramifikacije, interesantna je i klasifikacija Lee i sar. (2014), koja obuhvata četiri tipa morfoloških karakteristika velike nepčane arterije. Prvi tip, koji je zapažen

u 41,7%, obuhvata glavno stablo arterije, kao i njegovu medijalnu i lateralnu, očnjačku granu, koje se odvajaju od prednjeg dela arterije. U drugom tipu (33,3%) medijalna grana odvaja se posteriorno, neposredno ispred *foramen palatinum majusa*, a zatim se pruža napred, lateralno od spomenutog palatinalnog grebena, zajedno sa glavnim stablom arterije. Kod trećeg tipa (16,7%), na ovom mestu se odvaja lateralna, očnjačka grana, dok medijalni ogranak nastaje mnogo kasnije. Najzad, u četvrtom tipu (8,3%) medijalna grana odvaja se posteriorno (kao kod drugog tipa), ali se zatim usmerava mnogo medijalnije od navedenog grebena. Naši rezultati pokazuju nešto drugačiji topografski odnos. Naime, ustanovili smo odvajanje medijalnih i lateralnih bočnih grana, pri čemu su lateralne grane bile većeg prosečnog prečnika i razgranatije. Najjača lateralna grana po pravilu se pružala ka alveoli očnjaka (očnjačka arterija). Na našim disekcionim preparatima u 70 % uzoraka prvo se odvajala očnjačka grana, dok se najjača medijalna grana odvajala anteriorno od nje, takođe iz prednjeg dela arterije. U drugom tipu grananja najjača medijalna bočna grana odvajala se posteriorno od zadnjeg dela arterije, sa učestalošću od 30%. Disekcijom su izdvojene i manje arterije, koje su se odvajale od lateralnih bočnih grana i ulazile u neurovaskularne (nutritivne) kanale. Veliki nepčani nerv izlazi kroz *foramen palatinum majus*, te odmah skreće napred i prolazi duž *sulcus palatinus majora*, kroz njegov medijalni deo, što je u saglasnosti sa predhodno objavljenim rezultatima (Hopkins 2016). Međutim, naša disekciona analiza je pokazala, da je njegov način ramifikacije drugačiji je od grananja istoimene arterije. Pokazano je, da za razliku od grana arterije koje se od glavnog krvnog suda odvajaju sukcesivno, odvajanje primarnih i sekundarnih ogranaka nerva je na kraćem rastojanju, tako da živac sa svojim ograncima liči na "metlicu" i usmeren je prema neurovaskularnim kanalima nepca.

D. Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Dejan Četković, Marija Milić, Vladimir Biočanin, Ivana Brajić, Dejan Čalasan, Katarina Radović, Rade Živković, Božidar Brković. Efficacy and safety of 4% articaine with epinephrine for anterior middle superior alveolar nerve block comparing computer-controlled and conventional anesthetic delivery: prospective, randomized, cross-over clinical study. *Vojnosanit Pregl* 2018, DOI 10.2298/VSP170511013ZC.

2. Dejan Četković, Svetlana Antić, Đorđe Antonijević, Božidar Brković, Ksenija Djukić, Goran Vujašković, Marija Đuric. Nutrient canals and porosity of bony palate: a basis for biological plausibility of the anterior middle superior alveolar nerve block. *The Journal of the American Dental Association* 2018 (In press) doi.org/10.1016/j.adaj.2018.05.015.

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE NUTRITIVNIH KANALA ALVEOLARNOG I NEPČANOG NASTAVKA GORNJE VILICE I NJIHOV ANATOMSKI ODNOS SA VELIKOM NEPČANOM ARTERIJOM I NERVOM**, dr Dejana Četkovića, predstavlja značajan i originalan naučni doprinos u anatomske analizi morfoloških karakteristika alveolarnog i nepčanog nastavka. U radu su primenjene savremene eksperimentalne metode za analizu strukture neurovaskularnih kanala kosti i potvrđen njihov značaj u kliničkoj praksi. Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja, sa precizno definisanim ciljevima, originalnim naučnim pristupom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličanim zaključcima.

Na osnovu svega napred navedenog, i imajući u vidu objavljeni rad iz oblasti doktorske disertacije, Komisija predlaže Nastavno - naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta

u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod naslovom **MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE NUTRITIVNIH KANALA ALVEOLARNOG I NEPČANOG NASTAVKA GORNJE VILICE I NJIHOV ANATOMSKI ODNOS SA VELIKOM NEPČANOM ARTERIJOM I NERVOM** dr Dejana Četkovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora stomatoloških nauka.

U Beogradu, 18. juna 2018. godine

Članovi komisije:

Prof. dr Goran Vujašković

Prof. dr Dinka Mucić

Prof. dr Miroslav Andrić

Prof. dr Dragan Mašulović
