



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET



**STOJANOVIĆ M. SIMONA**

**ISPITIVANJE EFIKASNOSTI LOKALNE  
ANESTEZIJE PRIMENOM ROPIVAKAINA SA  
DEKSAMETAZONOM U HIRURGIJI DONJEG  
IMPAKTIRANOG UMNJAKA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**NIŠ, 2022.**



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**STOJANOVIĆ M. SIMONA**

**THE STUDY OF EFFICACY OF LOCAL  
ANESTHESIA WITH ROPIVACAINE AND  
DEXAMETHASONE IN LOWER IMPACTED  
WISDOM TOOTH SURGERY**

DOCTORAL DISSERTATION

NIŠ, 2022.

## Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:

Prof.dr Nikola Burić, redovni profesor, oralni i maksilofacijalni hirurg, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet.

Naslov:

**ISPITIVANJE EFIKASNOSTI LOKALNE ANESTEZIJE  
PRIMENOM ROPIVAKAINA SA DEKSAMETAZONOM U  
HIRURGIJI DONJEG IMPAKTIRANOG UMNJAKA**

Rezime:

Cilj studije bio je da se ispita da li perineuralno ubrizgan 1ml/4mg deksametazon, u sklopu sprovodne Gaw-Gates tehnike mandibularne anestezije sa 4ml/0,5% ropivakainom, utiče na kvalitet i produženje perioperativne anestezije i postoperativne analgezije, kao i na otok, trizmus, i smanjenje stresa, mereno koncentracijom salivarnog kortizola, u toku hirurgije impaktiranih mandibularnih umnjaka.

Prospektivna randomizirana studija sprovedena je na 60 ispitanika, podeljenih u 3 grupe od po 20 pacijenata, kod kojih je Gaw-Gates sprovodnom anestezijom ubrizgano: u grupi I – 4ml 0,5% ropivakaina i 1ml/4mg deksametazona; u grupi II – 4ml 0,5% ropivakaina i 1ml/0,9% sterilnog fiziološkog rastvora; a u grupi III – 4ml 0,5% bupivakaina i 1ml/0,9% sterilnog fiziološkog rastvora.

Dužina trajanja perioperativne anestezije i postoperativne analgezije mereni su skalama za bol (subjektivno) i kvalitetom anestezije (objektivno), skalom po Sisku. Postoperativni otok i trizmus, mereni su rastojanjem između kefalometrijskih tačaka lica i interincizalnim rastojanjem. Preoperativna anksioznost utvrđena je pomoću Norman Korahove skale. Salivarni kortizol (određivan ELISA metodom) i hemodinamski parametri praćeni su pre operacije, neposredno posle operacije, i na prvom kontrolnom pregledu.

Rezultati u grupi I pokazali su, subjektivno ( $p=0,003$ ) i objektivno ( $p=0,007$ ), bolji kvalitet intraoperativne anestezije i statistički duže trajanje perioperativne anestezije  $\sim 9h$  ( $p<0,001$ ) i postoperativne analgezije  $\sim 9,5h$  ( $p<0,001$ ), u odnosu na poredene grupe. Zabeležena je statistički manja upotreba ( $p=0,001$ ) analgetika, kao i odsustvo

potrebe za postoperativnim analgeticima – više od 30% u I grupi (p=0,005) u odnosu na poređene grupe. Grupa I imala je statistički manji postoperativni otok (p<0,001) i trizmus (p<0,001), kao i perioperativni stres, sa statističkom nižom vrednošću salivarnog kortizola neposredno posle operacije (p=0,050), u odnosu na poređene grupe.

Na osnovu dobijenih rezultata zaključuje se da je lokalna anestezija sa 4ml/0,5% ropivakainom, uz dodat 1ml/0,4% deksametazon, pokazala značajno bolje delovanje na kvalitet i dužinu trajanja perioperativne anestezije, postoperativne analgezije, kao i smanjenje broja upotrebljenih analgetika.

Naučna oblast:	Stomatologija
Naučna disciplina:	Oralna hirurgija
Ključne reči:	Ropivakain, deksametazon, impaktirani umnjak, anestezija, analgezija, salivarni kortizol
UDK:	616.314-089.5-009.7:615.216.07(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 730
Tip licence Kreativne zajednice:	<b>CC BY-NC-ND</b>

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral  
Supervisor:

Prof. dr Nikola Burić, full profesor, Univeristy of Niš, Faculty of  
Medicine

Title:

**THE STUDY OF EFFICACY OF LOCAL ANESTHESIA WITH  
ROPIVACAINE AND DEXAMETHASONE IN LOWER  
IMPACTED WISDOM TOOTH SURGERY**

Abstract:

The aim of the study was examine whether Dexamethasone (perineural injection, 1ml/4mg) as part of the Gow-Gates mandibular conduction anesthesia (Ropivacaine 4ml/0.5%) affects the quality and duration of both peri- and postoperative anesthesia, as well as swelling, trismus, and decreased stress, measured by salivary cortisol levels, related to the surgical extraction of impacted mandibular wisdom teeth.

A prospective randomized study was conducted in 60 participants, divided into 3 groups of 20 patients who received 4ml of 0.5% Ropivacaine and 1ml / 4mg dexamethasone (*Group I*); 4ml of 0.5% Ropivacaine and 1ml of 0.9% sterile physiological solution (*Group II*); and 4ml of 0.5% Bupivacaine and 1ml of 0.9% sterile physiological solution (*Group III*) respectively.

Perioperative anaesthesia and analgesia were measured subjectively by the participants according to the pain and anaesthesia rating scales and objectively according to the SISK Scale. The postoperative swelling and trismus were measured according to the cephalometric facial points distance and interincisal distance. Preoperative anxiety was measured according to the Norman Corah Scale. Salivary Cortisol levels (measured by ELISA method) and hemodynamic parameters were taken before the procedure, immediately after it and during the first follow-up appointment.

The results showed that *Group I* had a, both subjectively ( $p = 0.003$ ). and objectively ( $p = 0.007$ ), better quality of interoperative anaesthesia and a statistically longer duration of perioperative anaesthesia (~ 9h;  $p < 0.001$ ) and postoperative analgesia (~ 9.5h;  $p < 0.001$ ), compared to the other two groups. Additionally, reduced

consumption of ( $p = 0.001$ ) and increased absence of need for perioperative analgesics ( $p = 0.005$ ), was observed in *Group I*. Furthermore, in comparison to the other two groups, *Group I* had statistically less postoperative swelling ( $p < 0.001$ ) and trismus ( $p < 0.001$ ) and statistically lower levels of salivary Cortisol ( $P = 0.050$ ).

Based on the obtained results, it is concluded that using 4ml of 0.5% of Ropivacaine with the addition of 1 ml of 0.4% Dexamethasone as local aesthesia, had significantly better effect on the quality and length of perioperative anaesthesia and postoperative analgesia; on reducing the postoperative consumption of analgesics; and on the overall homeostasis following the impacted lower wisdom tooth surgery.

Scientific  
Field:

Dental Medicine

Scientific  
Discipline:

Oral surgery

Key Words:

Ropivacaine, dexamethasone, impacted wisdom tooth, anesthesia, analgesia, salivary cortisol

UDC:

616.314-089.5-009.7:615.216.07(043.3)

CERIF  
Classification:

B 730

Creative  
Commons  
License Type:

**CC BY-NC-ND**

*Ova doktorska disertacija je izvedena u saradnji sa mentorom, prof. dr Nikolom Burićem, kome sam iskreno i izuzetno zahvalna na ukazanom poverenju, strpljenju, savetima i neumornoj konstruktivnoj pomoći koju mi je pružio za sve vreme izvođenja doktorske disertacije i celokupnog profesionalnog rada.*

*Srdačnu zahvalnost dugujem prof. dr Tatjani Jevtović Stoimenov i prof. dr Milošu Kostiću, kao i prof. dr Tanji Džopalić na nesebičnoj pomoći u procesu laboratorijske biohemijske analize uzoraka i interpretaciji rezultata.*

*Srdačno se zahvaljujem i uvaženim članovima Komisije, prof. dr Goranu Jovanoviću, prof. dr Aleksi Markoviću i doc. dr Milošu Tijaniću za korisne savete i sugestije, kao i praktičnu podršku i pomoć koje su mi pružili u toku rada i realizacije doktorske disertacije.*

*Iskrenu zahvalnost dugujem svim zaposlenima u na Odeljenju oralne hirurgije Klinike za dentalnu medicinu u Nišu, zbog razumevanja i podrške koju su mi pružali sve vreme tokom moje dosadašnje profesionalne karijere.*

*Moja srdačna zahvalnost ide i dragim koleginicama i drugaricama – dr Branislavi Stojković i dr Milici Petrović, za neizmerno razumevanje i pomoć u toku celokupnog mog studiranja i rada.*

*Konačno, beskrajnu zahvalnost na istinski bezrezervnoj podršci i požrtvovanosti, ljubavi i strpljenju dugujem celokupnoj porodici – suprugu, deci, roditeljima i sestri, bez čije podrške moj rad ne bi imao pravi smisao.*

*Istraživanje u okviru ove doktorske disertacije finansijski je podržano i sprovedeno u sklopu Internog projekta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu „Klinička i bazična istraživanja orofacijalne regije i dentoalveolarnog kompleksa”(evidencioni broj projekta 47).*

**Autor**

**U Nišu, juna 2022.**

## SADRŽAJ

I UVOD .....	11
1. ANATOMOFIZIOLOŠKE I EMBRIOLOŠKE KARAKTERISTIKE NERAVA .....	12
1.1. Anatomofiziološke karakteristike nerava.....	12
1.2. Evolutivni razvoj nervnog sistema.....	14
1.3. Stvaranje i prenos nervnih impulsa .....	15
1.4. Neuroarhitektonska organizacija koja učestvuje u prenosu bolnih informacija u predelu lica i vilica.....	17
2.0. POJAM BOLA .....	20
2.1. Teorija kapije u prenosu bola.....	21
2.2. Neuromedijatori u prenosu bolnih signala .....	22
2.3. Ekscitatori i inhibitori u prenosu bolnih signala .....	25
2.4. Modulacija i modifikacija bolnih signala.....	26
2.4.1. Opidni neuropeptidi.....	27
2.4.2. Neopidni neuropeptidi .....	29
2.5. AKUTNI BOL .....	30
2.6. HRONIČNI BOL .....	31
2.7. BOL POSLE OPERACIJE DONJEG IMPAKTIRANOG UMNJAKA .....	32
3.0. ODGOVOR ORGANIZMA NA HIRURUŠKU TRAUMU.....	34
4.0. KORTIKOSTEROIDI .....	36
5.0. PROCENA BOLA OBJEKTIVNIM METODAMA .....	41
6. LOKALNI ANESTETICI.....	43
6.1. Praistorija i istorija lokalnih anestetika .....	43
6.2. Hemijska struktura i mehanizam dejstva lokalnih anestetika .....	46
6.3. Teorije delovanja lokalnih anestetika.....	50
6.4. Hirlnost lokalnih anestetika.....	51
6.5. Kliničke osobine lokalnih anestetika .....	52
6.5.1. Vazoaktivnost lokalnih anestetika.....	52
6.5.2. Brzina nastupanja anestezije.....	53



6.5.3. Dužina delovanja lokalne anestezije .....	54
6.5.4. Toksične reakcije na lokalne anestetike .....	55
6.5.5. Metabolizam i eliminacija lokalnih anestetika .....	58
6.5.6. Pojava tahifilakse posle primene lokalnih anestetika .....	59
6.5.7. Alergijske reakcije na lokalne anestetičke rastvore.....	60
6.5.8. Ostala zajednička svojstva lokalnih anestetika.....	60
6.6. Lokalni anestetici koji se primenjuju u stomatologiji .....	61
6.6.1. Kratak pregled estarskih lokalnih anestetika .....	61
6.6.2. Kratak pregled amidnih lokalnih anestetika .....	62
6.6.3. Lokalni anestetici dugog dejstva .....	65
6.7. Dodaci lokalnim anestheticima za produženje trajanja anestezije.....	71
6.7.1. VAZOKONSTRIKTORI .....	71
6.7.2. DODATAK PUFERA LOKALNIM ANESTETICIMA .....	72
6.7.3. DEKSAMETAZON DODAT LOKALNOJ ANESTEZIJI .....	73
6.7.4. ALFA <sub>2</sub> AGONISTI KAO DODATAK LOKALNIM ANESTETICIMA .....	74
6.7.5. Magnezijum sulfat.....	75
6.7.6. Hijaluronidaza .....	76
6.7.7. LIPOZOMALNI OBLICI ANESTETIKA.....	76
7.0. ANALGETICI .....	77
8.0. IMPAKTIRANI DONJI UMNJACI.....	80
8.1. Pojam, etiologija i klasifikacija impaktiranih umnjaka.....	80
8.2. Dijagnoza, terapija i komplikacije kod operacije donjih impaktiranih umnjaka .....	86
<b>II POSTAVKA PROBLEMA .....</b>	<b>90</b>
<b>III CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>93</b>
<b>IV MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>97</b>
<b>V REZULTATI.....</b>	<b>115</b>
<b>VI DISKUSIJA.....</b>	<b>139</b>
<b>VII ZAKLJUČAK.....</b>	<b>160</b>

<b>VIII LITERATURA.....</b>	<b>163</b>
<b>IX BIOGRAFIJA AUTORA.....</b>	<b>205</b>
<b>X IZJAVE AUTORA.....</b>	<b>207</b>

# I UVOD

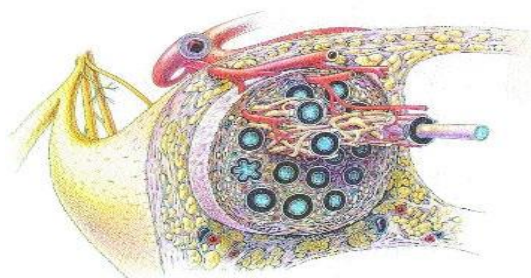
# 1. ANATOMOFIZIOLOŠKE I EMBRIOLOŠKE KARAKTERISTIKE NERAVA

## 1.1. Anatomofiziološke karakteristike nerava

Nervni sistem čoveka predstavlja najprefinjeniji organski sistem, koji je omogućio ljudskoj vrsti da prevaziđe okolnosti koje su ugrožavale opstanak i prilagodi se, odnosno prilagodi sebi uslove sredine u kojoj živi. U osnovi ove sposobnosti stoje složeni psihofiziološki mehanizmi, koji su se i sami menjali i evoluirali kroz interakciju organizma sa spoljašnjom sredinom da bi čovek postao i ostao superiona inteligencija u poređenju sa ostalim živim sistemima na planeti. Nervni sistem čoveka sastoji se od centralnog i perifernog nervnog sistema, pri čemu su voljne radnje i svest u domenu centralnog, a vegetativni mehanizmi, nesvesni deo funkcionisanja ljudskog organizma – u domenu perifernog nervnog sistema. Strah, emotivno praiskonsko upozorenje jedinke na opasnost koja joj može ugroziti integritet, i dalje je prisutan u velikom broju situacija koje se u savremenim uslovima života i razvoja ljudske svesti ne mogu svrstati u opasne.

Osnovna jedinica nervnog sistema je neuron, koji predstavlja visokodiferenciranu genetsku, trofičku i funkcionalnu jedinicu nervnog sistema<sup>1</sup>. Jedna od glavnih osobina neurona je da ima izuzetnu nadražljivost. Takođe, poseduje sposobnost da prenosi nadražaje dalje, na ostale neurone, određenih tkiva i organa koje inerviše. Neuroni su veći u odnosu na ostale ćelije ljudskog organizma, zbog njihove specifične građe i funkcije. Neuron se sastoji od tela, koje ima metaboličku ulogu, i dve vrste nastavaka: dendrita i neurita. Dendriti su mnogobrojni produžeci, locirani na početnom delu neurona, a uloga im je da primaju informacije i prenose ih prema telu nervne ćelije. Broj dendrita može biti različit, pa se tako razlikuju unipolarne nervne ćelije, koje nemaju dendrite; bipolarne, sa dva dendrita; multipolarne (sa velikim brojem dendrita – 10–15). Pseudounipolarni neuroni podsećaju na bipolarne neurone, sa dva nastavka koji se u toku razvoja približavaju jedan drugom, spajaju se i izgrađuju zajedničko stablo, koje se onda račva u obliku slova T, u centralni i periferni produžetak. Od ove vrste neurona izgrađen je trigeminalni ganglion, zatim senzitivni ganglioni moždanih živaca, i senzitivni spinalni ganglioni<sup>2</sup>. Duži nastavci su aksoni ili neuriti, koji sprovode informacije na većoj udaljenosti, prema centralnom nervnom sistemu (afarentni) ili od njega (eferentni). Akson počinje aksonskim brežuljkom, koji

se nastavlja kao kraći inicijalni segment na koji se nadovezuje amijelinski ili mijelinski dugi segment aksona. U odnosu na dužinu, postoje: Goldži tip I dugi aksoni i Goldži tip II kratki aksoni. Akson se završava mnoštvom završnih grančica – telodendrona, koje na svojim krajevima imaju terminalna proširenja, u kojima su smeštene mitohondrije i vezikule sa neurotransmiterima. Terminalna proširenja telodendrona dolaze u kontakt sa drugim neuronima, formirajući anatomo-funkcionalni spoj između nervnih ćelija, sinapsu<sup>3</sup>. Akson se sastoji od električno nadražljive membrane (aksoleme), unutar koje se nalazi aksoplazma. Aksolema je sastavljena od lipida (90%), fosfolipida, lipoproteina i ugljenih hidrata. Proteini, koji se dele na transportne proteine (kanali, pumpe ili nosači) i receptorska mesta, čine oko 10% strukture membrane. Mijelin je lipidni izolator koji oblaže aksone (mijelinska vlakna) u vidu spiralnog omotača od Švanovih (Schwann) ćelija. Između dve Švanove (Schwann) ćelije postoji amijelinski segment – Ranvijerovo suženje, koje se javlja na svakih 0.5–3mm<sup>2</sup>. Kod mijelinskih nervnih vlakana, natrijumski kanali su skoncentrisani na Ranvijerovim suženjima. Amijelinska nervna vlakna takođe poseduju mijelinski omotač, koji oblaže grupu vlakana, ali ne i svako pojedinačno nervno vlakno. Amijelinska nervna vlakna imaju natrijumske kanale duž celog vlakna. Aksolema ima prosečnu debljinu od 70–80 Å (Angstrom – 1/10000µm)<sup>4</sup>. Akson je okružen endoneurijumom, u kome se nalaze krvni sudovi, fibroblasti, mast ćelije itd. Više aksona čini fascikul, koji je okružen perineurijumom, dok je više fascikula okruženo epineurijumom<sup>5</sup>.



Slika 1. Anatomska građa perifernog nerva<sup>6</sup>

Skup aksona koji polaze iz većeg broja centara i povezuju različite delove centralnog nervnog sistema, pripadaju različitim funkcionalnim sistemima i obavljaju složene aktivnosti, naziva se snop (fasciculus). Skup snopova nervnih vlakana čini živac ili nerv. Nervna vlakna nastaju od dugačkih aksona (neurita) i od perifernih produžetaka pseudounipolarnih ćelija i dele na ushodna (afherentna), senzitivna, koja vode impulse prema centralnom nervnom sistemu, i nishodna (eferentna), motorna, koja vode impulse od nervnog sistema do efektornih organa. Periferni živci, prema sadržaju nervnih vlakana, dele se na senzitivne, motorne, mešovite i čulne<sup>2</sup>.

## 1.2. Evolutivni razvoj nervnog sistema

Nervni sistem sa neuroepitelom čulnih organa vodi poreklo od ektoderma. Razvoj nervnog sistema (neurogenesis), dešava se kroz više neurogenetskih procesa: proliferacija, diferencijacija, migracija, stvaranje međućelijskih spojeva i veza, degeneracija i selektivno izumiranje<sup>2</sup>.

Prvi elementi nervnog sistema uočavaju se 16. dana trudnoće. Od sedamnaeste nedelje trudnoće nastaju procesi formiranja nervnih sinapsi – sinaptogezza. Početak mijelinizacije nerava može se primetiti od petog meseca trudnoće<sup>7</sup>. Smatra se da su prvi organizmi imali samo amijelinska nervna vlakna, dok je pojava mijelina evolutivni proces prilagođavanja organizma u cilju preživljavanja i izbegavanja opasnosti od predatora. Mijelin, koji dovodi do brže sprovodljivosti nervnih impulsa, omogućio je lakšu sinhronizaciju i koordinaciju neuromišićnih struktura, kao i bržu reakciju, što je i bila jedna od ključnih stvari u preživljavanju jedinke kroz evoluciju<sup>8</sup>. Za normalan razvoj sistema, za bol, između ostalog, neophodno je harmonično lučenje faktora rasta nerava (Nerve Growth Factor)<sup>9</sup>.

Podela nervnih vlakana izvršena je na osnovu prisustva mijelina. Postoje mijelinska A i B velika, filogenetski mlađa vlakna i amijelinska C, mala, polimodalna, filogenetski najstarija nervna vlakna<sup>10</sup>. Nervna vlakna A tipa dele se na: A $\alpha$  – brza, somatomotorna vlakna; A $\beta$  – vlakna velikog prečnika i visoko mijelinizovana, koja prenose propriocepciju, vibraciju i dodir<sup>11</sup>, A $\gamma$  – ona koja omogućavaju inervaciju mišićnog snopa koji se pruža prema zglobovima; služe za inervaciju receptora zglobova, omogućavajući osećaj tela u prostoru; A $\delta$  – mijelinska vlakna, koja služe za sprovođenje oštrog i kratkotrajnog bola, daju informacije o temperaturi tkiva, kao i

o mogućem oštećenju tkiva. B vlakna su opšta, visceralna aferentna vlakna i preganglijska nervna vlakna autonomnog nervnog sistema. C vlakna prenose tup bol, po tipu žarenja, dugodelujući bol. Bolne senzacije putuju A $\delta$  i C nervnim vlaknima<sup>12</sup>.

### 1.3. Stvaranje i prenos nervnih impulsa

Aksolema je električno nadražljiva nervna membrana između ekstra i intracelularnog prostora. U ekstracelularnom prostoru, sa spoljne strane aksoleme, skoncentrisani su pozitivno naelektrisani joni natrijuma, dok su intracelularno, sa unutrašnje strane aksoleme, skoncentrisani negativno naelektrisani joni kalijuma. Nejednakost u koncentraciji jona, u odnosu na lokaciju prema aksolemi (spoljašna i unutrašnja lokacija), može biti uzrok da aksolema ima mnogostruko veći (50 puta) električni otpor od ekstra i intracelularne tečnosti u stanju mirovanja ćelijske membrane, što sprečava jone Na, K i Cl da difunduju kroz membranu ispod gradijenta koncentracije.

U stanju mirovanja, usled različite koncentracije jona sa spoljašnje i unutrašnje strane membrane, nervno vlakno ima potencijal mirovanja od oko  $-70\text{mV}$ <sup>13</sup>. Kada stimulus dovoljnog intenziteta deluje na nerv, dolazi do sporog prolaska Na jona kroz nervnu membranu, što predstavlja prvu, odnosno indukcionu fazu razvoja akcionog potencijala (spora faza depolarizacije). Sa ulaskom jona natrijuma, dolazi do smanjenja potencijala membrane (na  $-55\text{mV}$ ), što predstavlja kritični nivo ili prag stimulacije. U tom trenutku membrana postaje i do 100 puta propustljivija za jone natrijuma koji naglo prolaze kroz membranu (brza faza depolarizacije). U ovoj fazi dolazi do promene u električnom naboju unutar vlakna, sa pozitivnim nabojem, sa unutrašnje strane membrane ( $+40\text{mV}$ ). Ovakva nagla promena u potencijalu aksoleme dovodi do nastanka električnog impulsa (lokalne struje) na membrani. Ovaj proces predstavlja fazu depolarizacije nerva, koja traje oko 0,3 sekunde<sup>12</sup>.

Posle procesa depolarizacije, sledi proces repolarizacije aksoleme, kada se membrana vraća u početno stanje fiziološkog mirovanja. U toku faze repolarizacije dolazi do smanjenja propustljivosti membrane za jone natrijuma, povećanja propustljivosti za jone kalijuma, i njihovog prolaza pasivnim transportom u skladu sa koncentracionim gradijentom. Određene intracelularne količine natrijuma i ekstracelularne količine kalijuma, preostale posle vraćanja membrane u stanje mirovanja ( $-70\text{mV}$ ) prelaze aktivnim transportom uz pomoć natrijumske

pumpe i uz utrošak energije iz adenozin tri fosfata<sup>14</sup>. Faza repolarizacije traje oko 0,7 sekundi. U toku akcionog potencijala, nerv nije u mogućnosti da reaguje ni na jedan novi nadražaj, što predstavlja apsolutni refraktarni (nenadražljivi) period, sa trajanjem od 0,3 sec. Posle apsolutnog refraktarnog (nenadražljivog) perioda, nastaje relativni refraktarni period, kada samo nadražaj vrlo jakog intenziteta može izazvati novi impuls<sup>4</sup>. Kako se impuls kreće duž aksoleme, dolazi do sukcesivnog javljanja novih naelektrisanja na susednim segmentima nerva, i kretanja impulsa duž nervnog vlakna. Brzina kretanja impulsa duž vlakna, kod mijelinskih vlakana, direktno zavisi od rastojanja između Ranvijerovih suženja. Kod velikih mijelinskih A vlakana, natrijumski kanali su skoncentrisani na Ranvijerovim suženjima i impulsi se prenose skokovito brzo (14,8–120m/s) samo na Ranvijerovim suženjima<sup>15</sup>. Nemijelinska C vlakna imaju natrijumske kanale raspoređene duž čitave površine membrane nervnog vlakna, tako da impuls putuje duž nervnog vlakna sporo (0,5–2m/s)<sup>15</sup>.

Sinapsa je anatomsko-funkcionalni spoj između samih nervnih ćelija ili nervnih ćelija sa mišićnim i epitelnim ćelijama, i može biti ekscitatorna ili inhibitorna. Sinapse se, prema mehanizmu prenosa nadražaja, dele na hemijske i električne. Električne sinapse predstavljaju komunikaciju dva neurona povezana preko jonskih kanala, koji omogućavaju direktan prenos akcionog potencijala sa jednog neurona na drugi. Kao rezultat toga, električne sinapse su mnogo brže od hemijskih<sup>16</sup>. Električne sinapse su ekscitatorne prirode.

Kod čoveka, akcioni potencijal prenosi se putem hemijskih sinapsi u kojima posreduju neuroaktivne supstance. Kod ovakvih sinapsi u sinaptičkom spoju učestvuju presinaptički i postsinaptički deo, između kojih je sinaptička pukotina. Presinaptički deo je zadebljanje (pupoljak) na terminalnom kraju aksona koje je orijentisano prema sinaptičkoj pukotini i sadrži neurotransmitere. Kada akcioni potencijal stigne do presinaptičkog pupoljka, vezikule sa neurotransmiterima spajaju se sa presinaptičkom membranom i oslobađaju neurotransmitere u sinaptičku pukotinu; odatle neurotransmiteri deluju na postsinaptičku membranu, koja prenosi ili zaustavlja prenos nadražaja na postsinaptičke segmente neurona (ekscitatorne ili inhibitorne sinapse)<sup>2</sup>. Normalno funkcionisanje nervnog sistema podrazumeva dinamičku ravnotežu između procesa ekscitacije i inhibicije nerava.



## 1.4. Neuroarhitektonska organizacija koja učestvuje u prenosu bolnih informacija u predelu lica i vilica

Percepcija bola uključuje složenu kaskadu periferne signalizacije, procesuiranja signala kroz centralni nervni sistem, aktivaciju korteksa i na kraju individualnog bihevioralnog odgovora na prispele impulse<sup>17</sup>. Ne postoji poseban, izolovan nervni put koji je odgovoran isključivo za prenos bola, jer je utvrđivanje signala koji dolaze iz oštećenog tkiva primarna uloga u zaštiti organizma. Bol se može smatrati višedimenzionalnom, polidirekcionom senzacijom.

Glavni nerv koji prenosi senzitivne senzacije iz predela lica i vilica je peti moždani živac – nervus trigeminus. Grlo, jezik, uho i moždane opne još su inervisane granama VII, IX i X moždanog živca. Senzitivne informacije se sa periferije prenose preko perifernih produžetaka pseudounipolarnih ćelija, koje izgrađuju trigeminalni ganglion. U trigeminalnom – Gasser-ovom ganglionu, nalazi se neuron I puta za opšti senzibilitet glave, kao i u senzitivnom ganglionima VII, IX i X moždanog živca. Nadražaje iz sluzokože, kože i dubokih tkiva glave i vrata do ovih senzitivnih gangliona prenose periferni produžeci pseudounipolarnih ćelija, koji predstavljaju senzitivne grane ovih moždanih živaca. Centralni produžeci pseudounipolarnih ćelija trigeminalnog gangliona grade senzitivni koren *radix sensoria nervi trigemini*, dok centralni produžeci pseudounipolarnih ćelija senzitivnih gangliona VII, IX i X moždanog živca, zajedno sa nishodnim granama senzitivnog korena trigeminusa, formiraju kičmeni snop - *tractus spinalis nervi trigeminalis*. Ovi centralni produžeci predstavljaju primarne aferentne neurone (neuron I), i završavaju se u senzitivnim jedrima moždanog stabla (nc. sensorius superior n. trigeminalis i nc. spinalis nervi trigeminalis), u kojima se nalaze sekundarni aferentni neuroni (neuron II)<sup>2</sup>.

Senzitivna jedra *nervusa trigeminusa* u kojima se nalazi sekundarni neuron za prenos senzitivnih informacija iz predela lica i vilica, poređana su u vidu stuba koji se pruža od *tegmentuma mesencephalona* do drugog segmenta kičmene moždine. Ushodne grane centralnih produžetaka pseudounipolarnih ćelija trigeminalnog gangliona idu do glavnog senzitivnog jedra trigeminusa u ponsu (nc. sensorius n. trigeminalis), u kojima je smešten sekundarni neuron (neuron II) senzitivnog puta koji sprovodi opšti epikritički senzibilitet (osećaj dodira i pritiska) iz oblasti lica i vilica. Jedan deo sekundarnog neurona (neurona II) leži u *nucleus spinalis nervi trigeminalis*, koji se u vidu sive mase nastavlja na nc. sensorius (nc. pontinus) n. trigeminalis do

zadnjih rogova sive mase kičmene moždine, u nivou drugog vratnog pršljena. Lateralno od njega, celom dužinom, pruža se *tractus spinalis nervi trigeminalis*, koji grade nishodne grane senzitivnog korena trigeminusa, i centralni produžeci ćelija senzitivnih gangliona VII, IX i X moždanog živca. Spinalno jedro *nervusa trigeminusa* je citološki sastavljeno od tri segmenta: *pars oralis*, *pars interpolaris* i *pars caudalis*. Nervne ćelije koje izgrađuju *pars oralis* i *pars ineterpolaris* slične su ćelijama substancije gelatinose. *Pars caudalis* podseća na zadnje robove kičmene moždine i ima laminarnu građu (lamine I–IV), u kojoj se razlikuju tri sloja ćelija: marginalni, gelatinozni i magnocelularni. Ovde stižu nadražaji bola i temperature iz trigeminalnog jedra, iz oblatsi glave, ali i bol koji prenosi VII, IX i X moždani živac. Neuron koji grade *pars caudalis* prenose uglavnom osećaje finog i grubog dodira. Kaudalni deo spinalnog jedra i gornji cervikalni segmenti zadnjeg roga veoma su važni za sprovođenje nadražaja koji utiču na nociceptivne nadražaje iz zuba, vilica i lica. *Pars interpolaris* prima centralne produžetke pseudouipolarnih ćelija, koji prenose bol iz predela gornje i donje vilice. Nociceptivna C vlakna iz temporomandibularnog zgloba i zuba završavaju se u oralnom delu spinalnog trigeminalnog jedra i delimično u kaudalnoj regiji. Ova senzitivna jedra povezana su sa motornim jedrima trigeminusa, tako da se na ovaj način uspostavljaju mnogobrojni refleksi (kijanje na nadražaj sluzokože nosa, treptaj na dodir rožnjače). Spinalno jedro *nervus trigeminusa* stupa u kontakt sa retikularnom formacijom koja je centar za selekciju informacija (važne sprovodi dalje, nevažne odbacuje)<sup>18</sup>. Retikularna formacija učestvuje u održavanju opšteg nivoa budnosti, i zbog toga ne možemo da spavamo kada nas nešto boli. U *nc. mesencephalicus nervi trigeminalis* stižu proprioceptorna vlakna iz periodoncijuma zuba, zglobne čaure, tvrdog nepca i mastikatornih mišića. Veza ovog jedra sa motornim jedrom trigeminusa obezbeđuje istežanje mišića i funkciju žvakanja.

Veliki ukršteni put, *tractus trigeminotalamicus ventralis*, gradi veliki deo aksona neurona II koji potiču iz *nc. sensorius n. trigeminalis*, dok manji broj aksona, koji polazi iz istog jedra, čini mali, neukršteni snop *tractus trigeminotalamicus dorsalis*. Dorzalni i ventralni trigeminalni trakt formiraju *lemniscus trigeminalis*, koji sprovodi senzitivne informacije iz regiona glave i vrata. *Lemniscus trigeminalis* se završava u *nucleus ventralis posteromedialis thalami*. Signali koji stižu do jedara talamusa i limbičkih struktura (hipotalamus, amigdaloidna jedra, *locus ceruleus*) dolaze do tercijarnog neurona (neurona III), koji se nalazi u *nucleus ventralis posteromedialis* i *nuclei posteriors thalami*. Različite oblasti lica su somatotopički predstavljene

u ventroposteromedijalnom jedru talamusa, koje se proteže do insule koja je deo limbičkog sistema. Aktivacija limbičkog sistema objašnjava afektivnu prirodu bola. Hipotalamus je specifično područje mozga preko koga su povezani autonomni, somatski i endokrini sistem, i u kome se obradom nociceptivnih signala stvara prva percepcija bola<sup>19</sup>. U hipotalamusu bolni nadražaji aktiviraju specifične receptore, što izaziva oslobađanje oksitocina, čijim dejstvom na noradrenergičke i dopaminergičke neurone zadnjih rogova kičmene moždine, dolazi do njihove inhibicije – descedentni put endogene analgezije<sup>20</sup>.

U sklopu talamokortikalnog snopa vlakana (*pedunculus thalami superior*), nalaze se aksoni neurona III, koji prolaze kroz *crus posterior capsulae interna*e i *pars parietalis coronae radiatae* i završavaju se u primarnom somatosenzitivnom polju (area 3,1,2), koje čine *gyrus postcentralis* i zadnja trećina *lobulusa paracentralis* kore velikog mozga<sup>17</sup>. Gotovo najveći deo, najvišeg senzitivnog kortikalnog polja, zazimaju predeli lica i šake, što je i povezano sa gustom mrežom receptora smeštenih u ovim delovima tela, kao i brojnim senzitivnim vlaknima koja iz ovih receptora polaze<sup>18</sup>. U primarnom somatosenzitivnom polju prisutna je jasna somatootička organizacija površine tela, pri čemu su usne vrlo jasno reprezentovane, dok su zubi i vilice slabo prezentovani u kori velikog mozga, najverovatnije zato što nervi iz nekoliko zuba konvergiraju prema trigeminalnim jedrima. Pacijenti kod kojih postoje pulpitični bolovi, nisu u stanju da precizno odrede koji ih zub boli, upravo iz ovih razloga<sup>18</sup>.

Doživljaj bolnog nadražaja, kao svestan osećaj, nastaje u neuronima četvrtog reda, koji se nalaze u somatosenzitivnom delu kore velikog mozga i pridruženim delovima moždane kore. Svi prispeli bolni impulsi se funkcionalno obrađuju u kori velikog mozga, omogućavajući svestan osećaj i doživljaj bolnog nadražaja. Ovakvim mehanizmom obrade bolnih impulsa ostvaruju se diskriminacija, egzaktnost, i tumačenje kvaliteta bolnog nadražaja. Neuralni procesi ovakvog tipa, na kortikalnom nivou, omogućuju kulturnu i etičku kodifikaciju i kontrolu ponašanja i bola, stvarajući mogućnost da se odrede „dozvoljene granice“ ispoljavanja bolnih reagovanja, jer su sva voljna reagovanja na bolne uticaje vođena našom svešću<sup>19</sup>.

## 2.0. POJAM BOLA

Bol se, uz disanje, temperaturu, pritisak i puls, smatra petim vitalnim znakom<sup>21</sup>. Bol je pre svega zaštitni mehanizam, senzorni upozoravajući signal, koji upućuje na fizičku štetnost stimulusa – povredu tkiva, i povezan je sa emocionalnom reakcijom, odnosno osećanjem neprijatnosti, koje je u rasponu od osećaja nelagodnosti do intenzivne patnje<sup>19</sup>. Prema mehanizmu nastanka, razlikuju se: fiziološki nociceptivni bol, koji nastaje dejstvom nekog štetnog stimulusa; patofiziološki nociceptivni, koji nastaje zbog povrede tkiva (praćen je inflamacijom), i neuropatski bol (usled povrede i zapaljenja nerava)<sup>22</sup>. Osim ove tri navedne vrste bolova, postoje još i psihogeni bol (usled emocionalnih uzroka) i idiopatski bol (čije se poreklo ne može utvrditi).

Nocicepcija predstavlja zaštitni proces prepoznavanja, prenosa, obrade i reagovanja na štetne signale<sup>23</sup>. To je proces transdukcije (prijema), transmisije (prenosa) i modulacije bolnog impulsa sa periferije, senzitivnim putevima do viših moždanih centara, gde dolazi do percepcije – razvoja svesti o bolu. Nociceptori su najčešće slobodni nervni završeci ili epitelne ćelije povezane sa neuronima, prisutni u skoro svim tkivima, sa različitim stepenom gustine<sup>24</sup>. Gustina receptora određuje diferencijalnu čulnu sposobnost, na primer, razliku u osećaju bola na vrhu prsta, usnama ili leđima. Nociceptori su primarni aferentni terminalni nervi, koji generišu bolne nadražaje i kategorisani su prema njihovom receptivnom modalitetu i odgovoru na taj nadražaj.

Nociceptori C vlakana su goli nemijelinizovani završeci C aksona, a njihova aktivacija nastaje pod dejstvom jakih mehaničkih, toplotnih i hemijskih nadražaja – zato se ovaj tip receptora naziva još i polimodalnim receptorima. Jaka stimulacija ovih receptora dovodi do toničke kontrakcije mišića koji su u vezi sa površinom u kojoj se receptori nalaze. Stimulusi za ove receptore su najčešće medijatori koji se oslobađaju prilikom zapaljenja<sup>18</sup>. Spor, hronični bol žarenja, po pravilu sa neodređenom lokalizacijom, uglavnom se prenosi amijelinskim C vlaknima tip 4, debljine 0,5 nanometara, sa brzinom sprovođenja 0,5–2 m/s. Nociceptori A nervnih vlakana nalaze se na terminalnim krajevima A $\delta$  aksona, i aktiviraju se mehaničkim stimulusima, kao i ubodima ili toplotnim nadražajima. Nagla aktivacija ovih receptora može izazvati osećaj jakog peckanja i posledičnog povlačenja. Brz, akutni, oštar bol sa jasnom

lokalizacijom, uglavnom se prenosi mijelizovanim A $\delta$  vlaknima tip III, veličine 25 mikrometara, čija je brzina sprovođenja 25m/s.

## 2.1. Teorija kapije u prenosu bola

Dorzalni rog kičmene moždine je podeljen na lamine (Rexedove laminae), između kojih postoje brojne interneuronske veze. Lamina II je poznata kao *substantia gelatinosa* i proteže se od trigeminalnog jedra u meduli do *filum terminale* na kaudalnom kraju kičmene moždine. Nociceptivna C vlakna završavaju se u lamini II, dok se A $\delta$  vlakna završavaju u laminama I i V. Nenociceptivna A $\beta$  vlakna prenose lagani dodir, i vibracije ulaze u kičmenu moždinu medijalno od dorzalnog roga i prolaze bez direktne sinapse, ali daju kolaterale koje stupaju u kontakt sa interneuronima dorzalnih rogova. A $\beta$  vlakna takođe direktno prave sinapse sa terminalima nemijelinizovanih C vlakana u lamini II. Lamine II i V su važne oblasti za modulaciju i lokalizaciju bola. Nociceptivna A $\gamma$  i C vlakna i nenociceptivna A $\beta$  vlakna su preko svojih kolaterala međusobno povezana sa telima lokalnih interneurona zadnjih rogova kičmene moždine. Aksoni interneurona oslobađaju enkefaline, koji inhibišu krajeve primarnih aferentnih neurona na presinaptičkom nivou i stupaju u kontakt sa sekundarnim neuronima. Ova interakcija se ogleda u tome da stimulacija velikih nenociceptivnih A $\beta$  vlakana dovodi do ekscitacije inhibitornih enkefalinergičkih interneurona, koji povećavaju prenos nenociceptivnih, a smanjuju prenos nociceptivnih bolnih signala iz malih A $\delta$  i C vlakana. Na ovaj način, dorzalni rogovi preko svojih interneurona, po mehanizmu zatvaranja kapije za nociceptivne signale, sprečavaju dalji prenos bola na nivou kičmene moždine. Uprkos nedostacima u predstavljanju neuronske arhitekture, teorija kontrole kapije trenutno je jedina teorija koja tako tačno objašnjava fizičke i psihološke aspekte bola<sup>25</sup>. Na ovom principu ublažavanja bolova zasnovana je fizikalna metoda transkutane električne stimulacije (TENS).

## 2.2. Neuromedijatori u prenosu bolnih signala

Svaki tip hirurške intervencije, pa i oralnohirurška operacija donjeg impaktiranog umnjaka, praćen je destrukcijom mekog i koštanog tkiva, sa posledičnom pojavom inflamacije oštećenog tkiva, čiji su glavni simptomi bol i preosetljivost. Na periferiji, u samom oštećenom tkivu, proinflamatorni medijatori intenziviraju nadražljivost nociceptora tako da je potreban manji intenzitet stimulusa da ih aktivira, što dovodi do periferne senzibilizacije<sup>26</sup>. Oslobođeni neuropeptidi iz nadraženih senzornih nerava olakšavaju i potenciraju sinaptički prenos bolnih impulsa, koji amplificirani i pojačani stižu do CNS-a, što dovodi do nastanka centralne senzibilizacije<sup>27</sup>.

U inflamiranom tkivu dolazi do stvaranja i oslobađanja medijatora zapaljenja, koji dovode do promena u vaskularnom i nervnom sistemu<sup>28</sup>. Medijatori zapaljenja oslobađaju se iz endotelnih ćelija, trombocita, leukocita, ćelija imunog sistema, ali i iz samih nervnih vlakana i dovode do pojačane osetljivosti tkiva – hiperalgezije. Smatra se da su glavne supstance koje senzibilizuju nociceptore i dovode do hiperalgezije tkiva sledeće:

Arahidonska kiselina – nezasićena masna kiselina sa 20 (grč. eicosa) atoma ugljenika, nastaje iz fosfolipida ćelijske membrane pod dejstvom fosfolipaze A<sub>2</sub>, koja se aktivira zbog povrede ili infekcije tkiva<sup>29</sup>. Oslobođena arahidonska kiselina deluje na aktivnost ciklookigenaze i lipooksigenaze i dovodi do stvaranja eikosanoida, u koje spadaju prostanoidi (nastaju ciklooksigenaznim putem): prostaglandin (PG) – PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2-α</sub>, PGA<sub>2</sub>, PGB<sub>2</sub>, prostaciklini – PGI<sub>2</sub>, tromboksani – TXA<sub>2</sub> i TXB<sup>30</sup> i leukotrieni (nastaju lipooksigenaznim putem). Prostaglandini su endogene algezičke supstance koje deluju samostalno, ali istovremeno potenciraju dejstvo drugih algezičkih supstanci<sup>31</sup>. Najizraženiju nociceptivnu aktivnost ima prostaglandin (PGE<sub>2</sub>), koji deluje preko specifičnih receptora i dovodi do oslobađanja supstancije P iz mnogobrojnih nervnih završetaka, i tako učestvuje u nastanku hiperalgezije<sup>32</sup>. Telo i aksoni primarnih senzornih neurona sadrže receptore (receptori vezani za G-protein) za koje se vezuje PGE<sub>2</sub>. Utvrđeno je da satelitske glijalne ćelije koje okružuju trigeminalne neurone proizvode PGE<sub>2</sub> u slučaju povrede ili upale tkiva<sup>33</sup>. Leukotrieni su proizvodi belih krvnih znaca (polimorfonuklearnih leukocita) i smatraju su primarnim endogenim medijatorima inflamacije. Imaju, pre svega, značajnu ulogu u alergijskom odgovoru organizma<sup>34</sup>.

Serotonin (5 hidroksitriptamin) – oslobađa se iz trombocita i mastocita oštećenog tkiva. Serotonin senzibilizira nervne završetke na nociceptivnu aktivnost bradikina i ima ulogu neurotransmitera<sup>35</sup>. Histamin, bradikinin i prostaglandini svrstavaju se u grupu biološki aktivnih masnih kiselina<sup>36</sup>.

Histamin – vazoaktivni amin koji povećava propustljivost ćelijske membrane za kalcijum i dovodi do lakšeg nastanka i prenosa bolnih impulsa.

Bradikinin (kalidin 1) – proinflamatorni peptid i jedna od najmoćnijih endogenih supstanci koje izazivaju bol. Stvara se u plazmi, posle povrede krvnog suda, i kao neželjeni proizvod u toku aktiviranja stepenastog procesa koagulacije<sup>37</sup>. Dovodi do oslobađanja prostaciklina PGI<sub>2</sub> i prostaglandina PGF<sub>2</sub>, iz koga nastaju ostali prostaglandini, i uzrokuje izraženu vazodilataciju arteriola i vazokonstrikciju venula. Takođe, dovodi do stvaranja edema<sup>38</sup>. Bradikinin izaziva hemotaksu leukocita i direktno stimuliše nociceptivne nervne završetke, vezivanjem za receptore vezane za G-protein, koje imaju nervne ćelije. Deluje i na sniženje temperaturnog praga aktivacije ovih receptora, čime doprinosi nastanku alodinije. Osim toga, bradikinin (kalidin 1) može izazvati povećanje količine pozitivno naelektrisanih jona kalcijuma u ćelijama mozga, što dovodi do oslobađanja ekscitatornog neurotransmitera-glutamata, a tako i do centralne senzibilizacije<sup>38</sup>.

Interleukini – nazvani su još i leukocitni pirogeni ili endogeni leukocitni faktori. Oslobađaju se iz humanih monocita i makrofaga, kao odgovor na različite antigene stimulse, i moduliraju odgovor tkiva na zapaljenje. Interleukini utiču na oslobađanje imunoglobulina, komplementa; promovišu oslobađanje leukocita iz koštane srži; dovode do leukocitoze i hiperpireksije. Interleukini (IL1, IL6, IL8) su vrsta citokina, sekretornih proteina i signalnih molekula koji se oslobađaju iz fagocita i različitih imunokompetentnih ćelija. Kao posrednici, vezivanjem za tirozin kinazne receptore koje imaju senzorni neuroni, indirektnim putem utiču na aktivnost senzornih neurona i mogu da stimulišu oslobađanje prostaglandina<sup>39</sup>.

Supstancija P – neurotransmiter koji se nalazi u visokim koncentracijama u CNS-u, naročito u hipokampusu i neokorteksu, i u velikom broju ganglija dorzalnih rogova kičmene moždine, odakle se jedno sa drugim kotransmiterima transportuje do aksonskih terminala u različitim tkivima. Oslobodena iz aksonskog terminala pod uticajem nokse, supstancija P izaziva

vazodilataciju i neurogenu upalu, koja predstavlja lokalni inflamatorni odgovor na određene vrste infekcije ili povrede<sup>40</sup>.

Kalcitonin genski zavisni peptid (CGRP) – široko je rasprostranjen u oblastima centralnog i perifernog nervnog sistema<sup>41</sup>. Utvrđeno je se da se oslobađa iz ćelija trigeminalnog gangliona kao kotransmiter sa supstancijom P<sup>42</sup>. Peptid, povezan sa genom za kalcitonin (CGRP), oslobađa se iz senzornih A $\delta$  i C vlakana<sup>43</sup> i deluje kao mikrovaskularni vazodilatator koji ima snagu ~10 puta veću od najjačih prostaglandina, što čini CGRP najmoćnijim mikrovaskularnim vazodilatatorom<sup>44</sup>. Utvrđeno je da je CGRP uključen u fenomen poznat kao tahifilaksa ili desenzibilizacija. Studije koje su istraživale desenzibilizaciju signala pokazale su da su odgovori posredovani preko cirkularnog AMP u različitim tipovima ćelija zaista oslabljeni nakon drugog izlaganja CGRP<sup>45</sup>.

Faktor rasta nerava (Nerve Growth Factor) NGF – spada u familiju neutrofina, proteina koji regulišu razvoj i regeneraciju neurona i deluju na neurone, povećavajući njihov senzibilitet za ostale neuroaktivne supstance. Faktor rasta nerava (NGF) proizvode Švanove ćelije i fibroblasti. NGF dovodi do akutne degranulacije mastocita sa oslobađanjem brojnih proteinaza, citokina i amina, uključujući 5-hidroksitriptamin i histamin<sup>46</sup>. NGF se može direktno vezati za tirozin kinazne receptore na perifernim terminalima primarnih senzornih neurona<sup>47</sup> i dovesti do njihove senzibilizacije. U dorzalnim rogovima kičmene moždine i trigeminalnim neuronima, NGF reguliše ekspresiju nekoliko funkcionalno važnih proteina, uključujući neurotransmitere i receptore za jonske naponske kanale<sup>48</sup>. Pod dejstvom NGF povećava se nivo supstancije P i CGRP<sup>49</sup>. Povećane koncentracije NGF postoje kod inflamatornog i neuropatskog bola<sup>50</sup>, delujući na voltažno zavisne natrijumske kanale. Promene izazvane delovanjem NGF imaju veliki uticaj na ekscitabilnost nociceptivnih neurona, koji pokazuju spontanu aktivnost pod dejstvom NGF i odsustvo aktivnosti bez dejstva NGF<sup>51</sup>.

Faktori transkripcije, nuklearni faktor beta NF $\beta$  i aktivatorski protein AP1 – pokazali su se ključnim za indukciju gena uključenih u inflamaciju<sup>52</sup>. Mnoštvo imunoregulatornih gena koji kodiraju citokine, receptore citokina, hemotaktičke proteine ili adhezione molekule, kao što su interleukini IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ , hemotaktički protein makrofaga, interferon (IFN), sadrže NF $\beta$  i/ili AP1 mesta u svojim promoterima ili regulatornim regionima<sup>52</sup>.



### 2.3. Ekscitatori i inhibitori u prenosu bolnih signala

Aminokiseline su kao neurotransmiteri zastupljene u CNS-u više od svih ostalih neurotransmitera. Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter u nervnom sistemu i igra ključnu ulogu u nociceptivnoj obradi i modulaciji bola. Glutamatni receptori su široko eksprimirani u centralnom i perifernom nervnom sistemu i posreduju u izraženoj neuronskoj ekscitabilnosti i pojačanom sinaptičkom prenosu<sup>53</sup>. Delovanje glutamata je posredovano preko jonotropnih i metabotropnih receptora. Jonotropni glutamatni receptori su jonski kanali uključeni u brzi sinaptički odgovor na glutamat. Jonotropni receptori direktno zatvaraju jonske kanale i podeljeni su u tri glavne potklase: AMPA, kainat i NMDA, nazvane prema vrsti sintetičkih agonista koji ih aktiviraju (-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksasolepropionska kiselina, kainat, i N-metil-D-aspartat)<sup>54</sup>. Metabotropni glutamatni receptori su receptori vezani za G protein, koji su odgovorni za spor neuromodulatorni odgovor na glutamat i posreduju u nastanku centralne senzibilizacije koja leži u stvaranju hroničnog bola<sup>55</sup>. Posledica nadražaja ovih receptora je ekscitacija spinotalamičkih i drugih neurona ushodnog trakta koji prenose nociceptivne informacije prema višim centrima. Istraživanjem aspartatskih receptora utvrđeni su tačni neurobiološki mehanizmi i regionalna neuronska kola koja su uključena u bol i anksioznost, i njihovu međusobnu anatomsko-funkcionalnu vezu u mozgu. Povećano prisustvo aspartata utvrđeno je u različitim regionima mozga kod hroničnog bola<sup>56</sup>. Inhibitorni neuropeptidi i ekscitatorni modulatori menjaju efekte ekscitatornih neurotransmitera. CGRP potencira efikasnost ekscitatornog prenosa i dovodi čak i do nocifenzivnog ponašanja, na modelu pacova (pacovi se samopovređuju, grizu se, grebu).

**γ Aminobuterna kiselina (GABA)** i glicin su najrasprostranjeniji inhibitorni NT u CNS-u. Gama-aminobutirna kiselina (GABA) je dominantni ekscitatorni neurotransmiter tokom fetalnog života. Oko rođenja, postaje glavni inhibitorni neurotransmiter. GABA-ergičke sinapse veoma su brojne u mozgu (čak 1/3 sinapsi u mozgu)<sup>57,58</sup>. U somatosenzornom sistemu, GABA-ergički silazni putevi potiču iz lokusa ceruleusa (LC), nucleus raphe-magnus (NRM) i periakveduktalne sive mase (PAG) i završavaju se u kičmenoj moždini<sup>59</sup>. Gama-aminobuterna kiselina (GABA) igra ulogu „kontrabalansa“ protiv pojačanog sinaptičkog prenosa u kičmenoj moždini, posredstvom glutamata<sup>59,60</sup>. GABA-ergični putevi, pre svega, doprinose modulaciji

ravnoteže između ekscitatornog i inhibitornog tonusa u sinaptičkom prenosu nociceptivnih signala prema mozgu, koje GABA inhibira na nivou interneurona.

**Glicin** je inhibitorni neurotransmiter u kičmenoj moždini i moždanom stablu, gde se vezuje i aktivira glicinske receptore i izaziva hiperpolarizaciju neurona<sup>61</sup>. Inhibičijski glicinergički neuroni i receptori nalaze se u celom CNS-u, ali je većina skoncentrisana u dorzalnog rogu kičmene moždine, posebno u lamini III<sup>62</sup>, gde koči neuronsku aktivnost u malim spinalnim interneuronima. Ovi glicinergički neuroni doprinose inhibiciji nociceptivne signalizacije i imaju važnu ulogu u razdvajanju nociceptivnih i nenociceptivnih signala<sup>63</sup>. Disfunkcija glicinergičkog sistema doprinosi neuropatskom i inflamatornom bolu. Glicin, takođe, može delovati kao ekscitatorni neurotransmiter kroz CNS, gde deluje kao koagonist sa glutamatom na podtipu NMDA jonotropnih glutamatnih receptora i izaziva depolarizaciju neurona<sup>64</sup>.

## **2.4. Modulacija i modifikacija bolnih signala**

Opisivanje bola kao „iskustva“ razdvaja bol od „nocicepcije“. Nocicepcija je neuronski proces koji uključuje transdukciju i prenos štetnog stimulusa do mozga putevima za bol. Bol je rezultat složene interakcije između sistema signalizacije, modulacije iz viših centara i jedinstvene percepcije pojedinca. Naše telo ima ugrađeni fiziološki, biohemijski mehanizam za kontrolu bola. Nervna vlakna u dorzalnim rogovima kičmene moždine, moždanom stablu i perifernim tkivima oslobađaju neuromodule i endogene opioide. Neuromodulacija predstavlja proces u kome neuropeptidi i druge neuroaktivne materije menjaju sinaptički prenos nociceptivnih signala. Modulacija predstavlja reverzibilne promene u ekscitabilnosti primarnih čulnih i centralnih neurona, posredovane modifikacijom receptora i jonskih kanala, i aktivacijom intracelularne signalno-transdukcione kaskade<sup>11</sup>. Neuropeptidi uključeni u proces neuromodulacije mogu delovati na presinaptičkom nivou, kada se menja količina oslobođenog neurotransmitera, ili na postsinaptičkom nivou, kada se menja reakcija neurona na klasični neurotransmiter. Modifikacija predstavlja dugotrajne promene u ekspresiji neurotransmitera, receptora i jonskih kanala, kao i citoarhitektonsku reorganizaciju, promene u strukturi, povezanosti i preživljavanju neurona, što rezultira promenama u normalnom odgovoru na bolni stimulus.

U centralnom nervnom sistemu postoje regije koje imaju ključnu ulogu u modulaciji bolnih signala:

1. U dorzalnim rogovima kičmene moždine nalazi se spinalna regija, gde se, prema teoriji kapije, putem enkefalinergičkih interneurona dešava primarna modulacija dolazećih bolnih signala, koji u punom obimu, prigušeni ili pojačani, umnoženi, stižu do centralnog neurona. Dominantnu ulogu u mehanizmu modulacije bola imaju A $\beta$ -vlakna, čijim se stimulisanjem aktiviraju ćelije želatinozne supstance, koje zatvaraju kapiju za transmisiju bola (nociceptivnih impulsa)<sup>25,65</sup>.

2. Periakvaduktalna siva masa, u kojoj se nalazi obilje endogenih opioidnih peptida, aktivira descendenti kontrolni sistem analgezije, koji deluje na trigeminalne i spinalne neurone<sup>66</sup>. U periakvaduktalnu sivu masu dospevaju signali iz talamusa, hipotalamusa, korteksa i spinothalamičnog trakta. Antinociceptivni neuroni iz ovog područja aktiviraju ćelije *nucleus raphe magnus*-a, koji se projektuju do kičmene moždine i blokiraju prenos bolnih signala u ćelijama dorzalnih rogova kičmene moždine.

3. *Nucleus raphe magnus* i retikularna formacija<sup>67</sup> – u kojima su glavne prenosne supstance noradrenalin i serotonin, glavni neurotransmiteri uključeni u descendntnu inhibiciju bolnih signala. Stimulacija *raphe* jedara dovodi do jake analgezije i smatra se da serotonin oslobođen ovom stimulacijom aktivira inhibitorne interneurone, čak snažnije od noradrenalina, i tako blokira put bolnog signala.

Svi neuroaktivni peptidi koji mogu modilirati neuronsku aktivnost podeljeni su na opioidne i neopioide peptide.

#### **2.4.1. Opioidni neuropeptidi**

**Opioidni neuropeptidi** blokiraju prenos bolnih signala. Ovde spadaju endorfini, enkefalini i dinorfini, endomorfini i nociceptini. Opioidi značajno menjaju bihevioralne reakcije na bol i fizičko opterećenje, i daju im emocionalni smisao<sup>19</sup>. Smanjen unos hrane povećava broj opioidnih receptora i nivo endogenih opioida, dok povećan unos hrane deluje obrnuto<sup>19</sup>.

Endorfini su najjači endogeni opioidi i deluju na ublažavanje gotovo svake vrste bola. Beta-endorfin je najrasprostranjeniji, a nastaje u prednjem režnju hipofize iz prekursora proopiomelanokortina, iz koga nastaju još i adenokortikotropni i melanostimulišući hormon<sup>68</sup>. To je intracelularni opioid, koga još mogu da sintetišu ćelije imunog sistema, jer poseduju transkripte mRNK za proopiomelanokortin<sup>69</sup>. Specifičnost ovog endogenog opioida je visok afinitet za  $\mu$ -opioidne receptore, i otežana razgradnja, zahvaljujući njegovoj otpornosti na dejstvo proteolitičkih enzima, što mu omogućava dugotrajan efekat. Beta-endorfini u perifernom nervnom sistemu učestvuju u sistemu endogene analgezije vezivanjem za  $\mu$ -opioidne receptore na presinaptičkim membranama, što onemogućava oslobađanje supstancije P, koja je ključni protein u prenosu bola. U perifernom nervnom sistemu  $\mu$ -opioidni receptori su prisutni na centralnim završecima primarnih aferentnih neurona, na senzornim nervnim vlaknima i u ganglionima dorzalnih korenova kičmene moždine<sup>70</sup>. Beta-endorfini mogu delovati i na postsinaptičkim membranama. U centralnom nervnom sistemu,  $\beta$ -endorfini se na sličan način vezuju  $\mu$ -opioidne receptore i ispoljavaju svoje primarno dejstvo na presinaptičkim nervnim završecima. Međutim, umesto da inhibiraju supstancu P, oni ispoljavaju svoj analgetski efekat inhibiranjem oslobađanja GABA, inhibitornog neurotransmitera, što dovodi do povećane proizvodnje dopamina. Dopaminergički neuroni su najčešće povezani sa voljnim centrima limbičkog sistema – „centar za nagrađivanje“, koji je odgovoran za osećaj prijatnosti i relaksacije<sup>71</sup>. Na ovaj način,  $\beta$ -endorfin sistemski utiče na ublažavanje bolova, održavanje homeostaze organizma i doprinosi stabilnosti u ponašanju<sup>19</sup>.

Dinorfini mogu delovati kao neurotransmiteri i neurohormoni. Nastaju iz prekursora prodinorfina, ali se zna da, osim u suzbijanju bola, mogu imati ulogu u nastanku disforije pod dejstvom kortikotropin oslobađajućeg faktora (CRF), koji izaziva oslobađanje dinorfina. Osim toga, mogu delovati stimulatorno na bradikininske receptore i odigrati ulogu u nastanku neuropatskog bola. Njihovi fiziološki mehanizmi delovanja su vrlo slabo ispitani i često oprečni<sup>72</sup>.

Enkefalini su neurotransmiteri specifičnih nervnih vlakana u mozgu i menjaju senzorne informacije koje se odnose na bol i emocije. Oni deluju u na  $\delta$  i  $\mu$  opioidne receptore. Utvrđeno je da su enkefalini povezani sa funkcijom mozga u toku odgovora na stres, posebno u regijama hipokampusa i prefrontalnog korteksa<sup>73</sup>. Oni igraju ulogu u stanju poznatom kao „stresom

indukovana analgezija“, odnosno smanjenju bola u toku stresne situacije, ili reakciji organizma „bori se ili nestani”<sup>19</sup>. U enkefalinergičkom sistemu koji sprečava bol, pojačana aktivnost u A $\beta$  vlaknima u dorzalnim korenovima kičmene moždine može da izazove presinaptičku inhibiciju aktivnosti – depolarizaciju u završecima malih C vlakana, tj. nenociceptivni nadražaji iz A $\beta$  vlakana zatvaraju kapiju za prenos nociceptivnih nadražaja iz C vlakana – „Gate control theory”<sup>65</sup>.

Endomorfini se najjače vezuju za inhibitorne  $\mu$ -opioidne receptore, koji deluju na zatvaranje jonskih kanala za kalcijum i otvaranje jonskih kanala za kalijum u membranama neurona. Blokada ulaska kalcijuma i olakšan izlazak kalijumovih jona kroz nervnu membranu sprečava depolarizaciju neurona, inhibira stvaranje akcionih potencijala i umanjuje aktivnost ekscitacionih neurona. Endomorfina-2 je prisutan u velikoj količini u dorzalnim rogovima kičmene moždine povezanim sa trigeminalnim primarnim aferentnim neuronima<sup>74</sup>. Endomorfina-2 je prisutan u primarnim aferentnim vlaknima, gde može da služi kao endogeni ligand za presinaptičke i postsinaptičke  $\mu$ -opioidne receptore i kao glavni modulator percepcije bola.

Nociceptin (Orphanin-1, heptadekapeptid) nije klasičan opioid koji deluje preko opioidnih receptora, već preko nociceptinskih orfaninskih receptora OPI. On ima oprečne uloge, jer može dovesti i do nastanka hiperalgezije, odnosno može dovesti do smanjenog vezivanja beta endorfina za opioidne receptore, ali može delovati i analgetički, ako je primenjen supraspinalno. Svojstva nociceptina nisu dovoljno ispitana, ali se zna da inhibira formiranje cikličnog AMP, zatvara jonske kanale za Ca<sup>2+</sup>, otvara kanale za K<sup>+</sup> što rezultuje smanjenjem nervne ekscitabilnosti<sup>75</sup>. Postoji i određena povezanost plazma nivoa nociceptina sa prisustvom bola kod pacijenata<sup>76</sup>.

#### **2.4.2. Neopioidni neuropeptidi**

Neopioidni neuropeptidi zastupljeni su u različitim organskim sistemima kao humoralni regulatori, u koje se ubrajaju sekretin, gastrični intestinalni peptid, vazoaktivni intestinalni peptid, holecistokinin, neurotenzin, neuropeptid Y, somatostatin, peptid povezan sa kalcitoninskim genom itd. Pod dejstvom stresa, dolazi do povećanog lučenja neuropeptida Y, vrlo jakog stimulatora apetita<sup>19</sup>.

Tahikinini (*tachy* – brz) su neopoidni peptidi koji olakšavaju prenos bolnih senzacija. Tipičan predstavnik je supstancija P, prvi otkriveni tahikinin, posle koga su otkriveni neurokinini A i B. Ovi tahikinini uključeni su u više fizioloških procesa, što pokazuje njihova široka rasprostranjenost. Na periferiji, funkcionišu kao potencijalni regulatori cirkulacije, vaskularne permeabilnosti, salivacije, gastrointestinalne pokretljivosti, crevne sekrecije, mokrenja i leukocitne aktivnosti. Za supstanciju P kasnije je utvrđeno da je neurotransmitter, neuromodulator i imunomodulator. Supstancija P je rasprostranjena u CNS-u, gde koegzistira sa serotoninom, dopaminom i noradrenalinom. U perifernom nervnom sistemu ona je neurotransmitter u sklopu prve sinapse primarnih sezornih neurona u dorzalnim rogovima kičmene moždine, gde oni grade sinapse sa različitim interneuronima, uključujući enkefalinergičke inhibitorne interneurone, koji deluju već na presinaptičkom nivou, smanjujući oslobađanje supstancije P i smanjuju ili čak zaustavljaju prenos bolnih impulsa (*Gate control theory*)<sup>18</sup>.

## 2.5. AKUTNI BOL

Akutni bol se definiše kao „bol nedavnog početka“ koji ima prepoznatljivu i uzročno-posledičnu vezu sa povredom ili bolešću, i može mu se predvideti trajanje, odnosno trebalo bi da se povuče tokom procesa zarastanja, koji obično traje do 3 meseca, posle čega se smatra da je bol hroničan ili perzistentan<sup>11,77</sup>. Akutni bol ima prvenstveno zaštitni karakter i predstavlja odbrambenu reakciju organizma na dejstvo faktora koji preti da naruši njegov integritet. Osećaj bola varira u zavisnosti od intenziteta, kvaliteta i trajanja stimulusa. Organizam pokreće kaskadu odbrambenih mehanizama kao što su nocicepcija, zapaljenje i remodeliranje nervnih ćelija u borbi protiv infekcije, i sa ciljem da ograniči oštećeno tkivo. Proinflamatorni agensi, prostaglandini, citokini, hemokini i neurotrofini (Nerve Growth Factor, Brain Derived Growth Factor) izazivaju senzibilizaciju perifernih i centralnih nerava kako bi pojačali svest o bolu i prevenirali dalju povredu pogođene regije. Rezultat bolnog iskustva je pokretanje kaskade senzorno-diskriminativnih, motivaciono-afektivnih i modulatornih procesa u pokušaju da se ograniči ili zaustavi bol. U normalnim uslovima, bolni stimulusi se smanjuju kako zarastanje ozleđenog tkiva napreduje, sve dok osećaj bola ne bude minimalan i u potpunosti nestane. Funkcionalne studije mozga ukazuju na to da je talamus pre svega aktiviran kod akutnog bola, dok su cingulum i prefrontalni korteks angažovani kod hroničnog bola<sup>56</sup>.

## 2.6. HRONIČNI BOL

Jedan od najjačih faktora rizika za nastanak hroničnog postoperativnog bola je intenzitet akutnog bola posle operacije<sup>11,78</sup>. Prema podacima, hronični bol pogađa 2,2% pacijenata posle operacije impaktiranih umnjaka<sup>79</sup>. Uporni, intenzivan bol aktivira sekundarne mehanizme i na periferiji i u centralnom nervnom sistemu, koji izazivaju alodiniju, hiperalgeziju, i hiperpatiju.

Procenjuje se da neka vrsta hroničnog bola pogađa 20% svetske populacije. Hronični bol traje dugo posle nastanka bolesti ili oštećenja tkiva, preko šest meseci, gubeći ulogu signala upozorenja i mora se smatrati bolešću *per se*. Jedna od glavnih karakteristika je nepredvidiva dužina. Pacijenti koji pate od hroničnog bola ne samo da doživljavaju pojačanu reakciju na bolni stimulus – hiperalgezija, već reaguju i na stimulus koji po svojoj prirodi ne izazivaju bol – alodinija. Ovi procesi dovode do emocionalnih i kognitivnih oštećenja koja često rezultiraju anksioznošću i depresijom<sup>80,81</sup>. Hronični bol u početku izaziva periferna senzibilizacija u primarnim senzornim neuronima, zbog delovanja proinflamatornih medijatora usled povrede tkiva ili oštećenja nerva. Periferna senzibilizacija praćena je aktivacijom više intracelularnih signalnih puteva, uključenih u indukciju i/ili održavanje periferne senzibilizacije i upornog bola. Prvo, brza posttranslaciona regulacija ovim signalnim putevima dovodi do fosforilacije i hiperaktivnosti kanala  $\text{Na}^+$  u primarnim nociceptivnim neuronima, izazivajući perifernu senzibilizaciju i hiperalgeziju. Spora transkripciona ili translaciona regulacija ovim putevima vodi do povećane sinteze jonskih kanala ( $\text{Na}^+$  kanala) i neuromodulatora (npr. supstancija P) u nociceptorima, održavajući perifernu senzibilizaciju i uporni bol<sup>39</sup>. Zbog nadražaja nerava dolazi do pojačane aktivnosti kalcijumskih kanala u dorzalnim rogovima kičmene moždine. Aktivnost kalcijumskih kanala dovodi do oslobađanja ekscitatornog neurotransmitera glutamata, koji je glavni neurotransmiter u A delta i C vlaknima. Povećana količina glutamata aktivira NMDA receptore za koje se on vezuje, dolazi do pobuđenosti sekundarnog neurona, koji šalje amplificirane senzorne signale prema CNS-u i dovodi do centralne senzibilizacije. Ovako produžena bolna aktivnost dovodi do izmene neuronske citoarhitekture mikroglije<sup>11</sup>. Na ovaj način nastaje finalni osećaj bola koji je odvojen od periferne aktivnosti i koji perzistira i kada bolni stimuli na periferiji prestanu.

Modulacija aferentnih impulsa pomoću mehanizma za otvaranje kapije i dinamička uloga mozga u obradi informacija vezanih za bol pružili su fiziološku osnovu za ranije neobjašnjive, „bizarne“ bolne sindrome, npr. „fenomen fantomskog uda“, za koji se smatralo da je u domenu psihopatologije<sup>82</sup>. Ova teorija imala je značajan doprinos u terapiji hroničnog bola, i razvoju fizikalnih metoda, kao što je transkutana električna stimulacija (TENS) i razvoj drugih vidova hirurške neuromodulacije (presecanje nerava na određenim segmentima).

U specijalizovani sistem obrade bola u CNS-u uključene su senzorno-diskriminativne, motivacione afektivne i kognitivno-evaluativne dimenzije doživljaja subjektivnog bola. Na primer, pozitivno raspoloženje, razdraganost, duboko disanje, mogu delovati tako da se zatvori ili delimično zatvori kapija, dok snažne emocije poput straha, anksioznosti i očekivanja najgoreg otvaraju kapiju. Anksioznost, depresija, zabrinutost i drugi psihološki faktori, za koje se smatralo da su „reakcije na bol“, počeli su da se posmatraju kao sastavni deo obrada informacija vezanih za bol.

## **2.7. BOL POSLE OPERACIJE DONJEG IMPAKTIRANOG UMNJAKA**

Operacija donjeg impaktiranog umnjaka praćena je akutnim bolom koji čak 93% pacijenata definiše kao jak<sup>83</sup>. Osećaj koji pacijent doživi u perioperativnom periodu zavisi od faktora kao što su: starost pacijenta, pol, psihološki status i težina i trajanje hirurške intervencije. Najintenzivnij bol javlja se u prvih 3–12 sati posle operacije<sup>83,84</sup>.

Prvi postoperativni dan je praćen najintenzivnijim bolovima, čak i posle minimalnih hirurških procedura<sup>85</sup>. Povreda tkiva kao posledica operacije dovodi do iste neuroaksijalne transmisije signala kao odgovor na traumu tkiva. Ovaj odgovor podrazumeva inflamaciju tkiva sa pojavom proinflamatornih medijatora i algogenih supstanci: prostaglanina (PGE2, PGI2), bradikinina, interleukina (IL1, IL 6, IL8), serotonina, i drugih medijatora koji senzibiliju nociceptivna A $\delta$  i C-vlakna. U oštećenom tkivu dolazi do razvoja pojačane bolne reakcije na stimulse, poznate još kao hiperalgezija<sup>86</sup>. Ona nastaje zbog povećane osetljivosti (senzitivacije) nociceptora, odnosno njihovog sniženog praga nadražaja za bol. Hiperalgezija ne nastaje samo na mestu oštećenja tkiva (primarna hiperalgezija) koje je posledica povećane osetljivosti nociceptora (periferna senzitivacija), već i na okolnom neoštećenom tkivu (sekundarna hiperalgezija). Rezultat ove aktivnosti je smanjenje praga nadražaja za bol i povećana brzina



neuronskog pražnjenja<sup>87</sup>. Sekundarna hiperalgezija je posledica centralne senzitivacije, i nastaje zbog povećane ekscitabilnosti nociceptornih neurona kičmene moždine (neuroni II reda)<sup>88</sup> ili neurona spinotalamičkog/trigeminalotalamičkog puta. U oba slučaja normalni bolni stimulus izaziva mnogo jači osećaj bola. Centralna senzitivacija nastaje zbog fosforilacije N-metil-D-aspartata (NMDA) receptora, u neuronima zadnjih rogova kičmene moždine. To izaziva povećanje njihove senzitivnosti na glutamat (ekscitatorni neurotransmiter), a usled toga na nivou ovih neurona nastaje povećanje ekscitabilnosti, povećanje veličine njihovih receptivnih polja, i povećanje preuzimanja i umnožavanja svih ulaznih signala (nenociceptornih i nociceptornih).

Bolni impulsi na svom putu prema CNS-u prolaze kroz trigeminalni ganglion, do glavnog senzornog jedra u ponsu, a onda ipsilateralnim spinalnim trigeminalnim traktom idu descendentno i spajaju se sa sekundarnim neuronima spinalnog trigeminalnog jedra. Kaudalni deo spinalnog jedra i gornji cervikalni segmenti dorzalnih rogova kičmene moždine veoma su važni za sprovođenje nociceptivnih nadražaja iz zuba, vilica i lica. U spinalnom jedru nervusa trigeminusa nalazi se velika koncentracija opioidnih receptora, na kojima se ispoljava delovanje endogenih opioida, pre svega enkefalina, kao i endomorfina<sup>74</sup>.

Sekundarni neuroni iz spinalnog jedra n. trigeminusa povezani su sa retikularnom formacijom koja je mesto selekcije prispelih informacija, pri čemu značajne informacije nastavljaju da se prenose dalje trigeminotalamičkim traktom ili *lemniscus trigeminalis*-om, i na kraju stižu u kontralateralna ventroposteromedijalna jedra talamusa. Spinotalamički trakt i jedan deo trigeminotalamičkog trakta dolaze do intralaminarnih i ostalih jedara medijalnog talamusa. Jedra talamusa šalju dufuzne talamokortikalne projekcije, najviše prema frontalnom regionu, u kome se prispele informacije konačno prepoznaju kao bolne<sup>18</sup>.

### 3.0. ODGOVOR ORGANIZMA NA HIRURUŠKU TRAUMU

Hirurški zahvat po definiciji predstavlja potencijalnu pretnju fizičkom integritetu organizma, sa očekivanim stepenom bola, i zato pacijenti imaju strah od hirurške procedure ili ispoljavaju simptome psihološke traume posle hirurškog tretmana<sup>89</sup>. Endokrini, metabolički i psihološki odgovor na povredu i inflamaciju, posle hirurške procedure, sastoji se od raznovrsnih fizioloških promena, koje se zajedno mogu označiti kao hirurški stresni odgovor. Ako bol bilo koje vrste traje duže ili ga kognitivno-evolucionim mehanizmi jedinke prepoznaju kao pretnju, onda kod pacijenta izaziva stres. Stres predstavlja adaptacioni mehanizam organizma sa ciljem očuvanja normalne homeostaze<sup>19</sup>. Hipotalamus je ključna struktura limbičkog sistema koja objedinjuje autonomni, somatski i endokrini sistem, i igra najznačajniju ulogu u ekspresiji nagonskih i emocionalnih oblika ponašanja. Glavnu ulogu u endokrinoj reakciji organizma na stres ima grupa parvocelularnih projekcionih neurona u paraventricularnom jedru hipotalamusa<sup>90</sup>. Stresogeni faktori deluju na ove neurone, koji oslobađaju kortikotropin oslobađajući faktor (corticotropin realizing factor-CRH) u portni krvotok hipofize. CRF neposredno deluje na lučenje adenokortikotropnog hormona (ACTH) i povećanje oslobađanja kortizola iz kore nadbubrega. Ova osovina je u fiziologiji poznata kao hipotalamo-hipofizna (pituitarna) – nadbubrežna (adrenalna) osovina: HPA-CRH-ACTH- kortizol, koja deluje na principu negativne povrtane sprege. ACTH nastaje cepanjem propiomelanokortina (POMC), iz koga još nastaju i  $\beta$  endorfin i melanostimulišići hormon (MSH)<sup>91</sup>. Sekundarno se javlja povećano oslobađanje neuropeptida Y, koji utiče na stimulaciju apetita, i supstancije P, koja stimuliše bolne senzacije. Hipersekrecija kortizola može da nastane zbog bola usled urođene odbrambene reakcije organizma ili zbog multimodalnih senzornih doživljaja – straha<sup>92</sup>.

Istovremeno sa aktivacijom HPA osovine nastaje i aktivacija noradrenergičkih puteva u moždanom stablu, *nucleus tractus solitarius*-u i *locus ceruleus*-u. S obzirom na to da je aktivacija HPA osovine i noradrenergičkog sistema posledica delovanja istih faktora stresa, ova dva sistema sinhronizovano funkcionišu. U paraventricularnom jedru hipotalamusa prvocelularni neuroni mogu biti stimulisani, osim noradrenergičkog sistema, i stres senzitivnim neuronima hipotalamusa iz limbičkog sistema, što se naziva limbički stresni put<sup>19</sup>.

Priroda uzroka stresa koji deluje na organizam određuje mogući mehanizam odbrane organizma. Uzroci koji izazivaju sistemski stres, kao što su hipoksija, hipovolemija, hipertemija, hipoglikemija, koji direktno ugrožavaju homeostazu, direktno deluju na paraventricularno jedro hipotalamusa, bez uključivanja kognitivne komponente, stvaraju sistemski stres, koji brzo dovodi do uspostavljanja narušene homeostaze organizma.

Limbički stresni put aktivira se indirektno, pod dejstvom snažnih emocija, straha, patnje ili bola i pobuđuje parvocelularne neurone paraventricularnog jedra talamusa, koji se aktiviraju posredstvom noradrenalina, serotonina, acetilholina ili glutamata. Na ovaj način nastaje emocionalni ili mentalni procesovani stres, čija posledica je aktiviranje HPA osovine, sa sekrecijom glikokortikoida<sup>19</sup>. U normalnim uslovima na dnevnom nivou izluči se oko 15–20 µg/ml kortizola<sup>93</sup>, od čega se polovina ukupne dnevne doze izluči u ranim jutarnjim časovima. Najveći nivo kortizol dostiže između 8 i 9 časova, da bi se tokom dana smanjivao – do najmanje koncentracije sat ili dva po početku spavanja<sup>93,94</sup>. Kortizol utiče na osetljivost nervnog sistema, održava vaskularnu reaktivnost, reguliše procenat krvnih zrnaca i reguliše odgovor na stres. Nadbubrežna žlezda ima mogućnost da sintetiše 150-300 µg/ml kortizola dnevno u uslovima povećanog fizičkog i mentalnog stresa. Devedeset procenata izlučenog kortizola vezuje se za kortizol-vezujuće globuline krvi. Veći deo (65%) se vezuje za kortikosteroid – vezujući globulin (transkortin), oko 30% kortizola vezuje se za albumine, dok 3–15% kortizola ostaje u nevezanom (slobodnom) metabolički aktivnom obliku<sup>95</sup>. Slobodna, nevezana forma kortizola biološki je aktivan oblik hormona i pretvara se u kortizon. Kortizol ima malu molekulsku težinu – oko 362 Daltona i lipofilan je; iz tog razloga biološki aktivni nevezani kortizol ulazi u ćelije pasivnom difuzijom, što mu omogućava prisustvo u svim telesnim tečnostima. Odmah po izloženosti stresu, u roku od pet minuta nivo adenokortikotropnog hormona raste, dok se porast kortizola u krvi pojavljuje za 5–20 minuta, i dostiže maksimum za 10–30 min<sup>95</sup>. Dva-tri minuta nakon pojave u krvi, dolazi do transfera slobodnog kortizola u pljuvačku slobodnom difuzijom nevezanog kortizola kroz acinusne ćelije pljuvačnih žlezda. Njegova koncentracija je otprilike dve trećine nevezanog kortizola u serumu. Oko 15% pljuvačkog kortizola je vezano za transkortin, normalnu komponentu nekontaminirane parotidne pljuvačke. Lokalne koncentracije glukokortikoida u tkivu su modulirane enzimom 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenazom, koji konvertuje kortizol u kortizon<sup>96</sup>.

Za zdravlje je veoma važno ograničavanje, tj. prestanak aktivnosti HPA sistema, kada uzrok stresa prestane da deluje ili kada se narušena homeostaza ponovo uspostavi, što se odigrava hormonskim povratnim (*feedback*) mehanizmom i nervnim inhibicijskim putevima.

## 4.0. KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi su klasa steroidnih hormona koji se proizvode u kori nadbubrežne žlezde, kao i sintetički analozi ovih hormona. Dele se na glukokortikoide – čiji je predstavnik kortizol, koji nastaje u zoni fascikulati kore nadbubrega, mineralokortikoide – čiji je predstavnik aldosteron, koji nastaje u zoni glomerulozi, i polne hormone – koji nastaju u zoni fascikulati i zoni reticularis. Ovi hormoni utiču na mnogobrojne fiziološke procese, kao što su: odgovor na stres, imunološki i inflamatorni odgovor organizma, metabolizam ugljenih hidrata i proteina, koncentraciju elektrolita u krvi i ponašanje<sup>92</sup>.

Kortikosteroidi (KS) je klinički naziv za prirodne ili sintetičke hormone sa izraženom glukokortikoidnom aktivnošću. Hemijski KS su jedinjenja sa 21 atomom ugljenika koja imaju ciklopentanoperhidro-fenantensko (steroidno) jezgro i prvi ih je sintetički izolovao dr *William C. Kendall*, koji je kasnije (zajedno sa *Dr. Phillip S. Hench* i *Tadeus Reichstein*), dobio Nobelovu nagradu za medicinu. Godine 1948. *Hench* i sar. uspešno koriste kortizon i adrenokortikotropni (kortikotropin) hormon za smanjenje zapaljenskog procesa kod reumatoidnog artritisa<sup>96,97</sup>. Posle ovog otkrića, naučnici su shvatili da biološka svojstva glukokortikoida mogu biti kvantitativno i selektivno izmenjena supstitucijom određenih hemijskih grupa i manjim konfiguracionim promenama u molekularnoj strukturi<sup>98</sup>. Godine 1957. Art i sar.<sup>99</sup> sintetišu deksametazon (9-alfa-fluoro, 16-alfa-metilprednizolon) koji je sintetički analog metilprednizolona sa dodatom metil grupom na 16 atomu ugljenika i dodatim atomom fluora na 9 atomu ugljenika. Dodatak fluora ovoj poziciji značajno je uvećao antiinflamatornu aktivnost novog jedinjenja. Uvođenje kortikosteroida u terapiju smatra se jednim od deset najznačajnijih otkrića u modernoj medicini.

Proizvodnja sintetičkih KS započeta je od polovine prošlog veka. Kod njih su farmaceutskim tehnološkim postupcima minimalizovani metabolički, mineralokortikoidni efekti, a pojačani antiinflamatorni i imunosupresivni efekti. Sintetički KS se klasifikuju prema jačini i dužini delovanja, kao i prema trajanju supresije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine. Potentnost i trajanje efekata predstavljaju se uporednom dozom u odnosu na hidrokortizon.

Naglašeno je da veće doze kortikosteroida u kraćem vremenu uzimanja utiču povoljnije na održavanje normalne HPA osovine, nego manje doze u dužem periodu uzimanja<sup>93</sup>.

Utvrđeni mehanizam delovanja prirodnih i sintetičkih KS je intraćelijski – genomski. KS difunduje kroz membranu ćelije, vezuje za glukokortikoid vezujuće intracelularne receptore, koje imaju skoro sve ćelije ljudskog organizma, dovodi do konformacione promene u receptoru, i tako nastali kompleks translocira se u jedro i veže se kao homodimer na DNA sekvenci poznatoj kao „kortikosteroid reagujući element“<sup>100</sup>. Ovaj kompleks dovodi do aktivacije transkripcionih faktora u jedru, koji menjaju strukturu hromatina (proces transaktivacije), čime se olakšava ili inhibira sastavljanje bazalnog transkripcijskog mehanizma za inicijaciju sinteze RNK i proteina<sup>101</sup>. Na ovaj način dolazi do transrepresije – promene u regulaciji ekspresije gena<sup>102</sup>. Genomski efekat KS ispoljava se kroz kraći ili duži latentni period. Početak dejstva sistemskih kortikosteroida je često odložen za 3–8 sati, bez obzira na put davanja.

Drugi mogući nepotpuno ispitani mehanizam delovanja KS je delovanje brzim negenomskim putem, preko nekoliko signalnih procesa<sup>103</sup>. Negenomski efekti su nedovoljno istraženi i uključuju nespecifične interakcije sa ćelijskom membranom, ili specifične interakcije sa citosolnim glukokortikoidnim receptorom<sup>104</sup>. Na makrofagima tretiranim 30 minuta deksametazonom, primećena je direktna aktivacija različitih inflamatornih signalnih puteva koji uključuju NF- $\kappa$ B i protein kinaze aktivirane mitogenom<sup>105</sup>. Direktni efekti KS na inflamatorne puteve takođe su primećeni u imunim ćelijama, pre svega neutrofilima, gde je akutno izlaganje od 5 minuta metilprednizolonu ili hidrokortizonu značajno inhibiralo degranulaciju neutrofila, što ukazuje na receptor nezavisno negenomsko delovanje. Negenomski efekti se prvenstveno ispoljavaju kod lokalne i topikalne primene KS. Topikalno primenjeni KS dovode do brze, vidljive vazokonstrikcijekapilara u dermisu<sup>106</sup>, koja se manifestuje kao bledilo kože. Međutim, česta lokalna upotreba KS može dovesti do pojave poznate kao tahifilaksa. Tahifilaksa je brzo opadajuća reakcija organizma na primenu leka posle ponovljene upotrebe. Ponovljena upotreba više ne dovodi do vazokonstrikcije kapilara u dermisu, što zahteva veće doze ili češću primenu steroida da bi se postigli prethodni rezultati. Prethodna sposobnost vazokonstrikcije krvnih sudova vraća se u normalu posle prekida terapije.

Glavni terapijski mehanizam delovanja sintetičkih sistemskih KS zasniva se na genomskom delovanju. Transkripcioni faktor za specifične gene može da stimuliše ili inhibira

njihovu ekspresiju. Ovo predstavlja ćelijski mehanizam regulatornih efekta KS na imuni sistem, uključujući efekte na citokine. Proinflamatorni medijatori koji su kodirani genima koji sadrže vezne regione za transkripcioni faktor beta (TNF- $\beta$ ), i predstavljaju metu za imunosupresivnu kortikosteroidnu terapiju<sup>107</sup>. Sistemsko delovanje KS ispoljava se pojačanom sintezom endogenog proteina lipokortina, koji se oslobađa cepanjem prekursora proopiomelanokortina iz prednjeg režnja hipofize. Lipokortin inhibira fosfolipazu A<sub>2</sub> i stvaranje arahidonske kiseline iz fosfolipida ćelijskih membrana. Ova akcija rezultira smanjenjem proizvodnje medijatora upale, kao što su leukotrieni, prostaciklini, prostaglandini i trombeksan A<sub>2</sub>, iz raznovrsnih tipova ćelija uključenih u inflamatorne procese, kao što su endotel, makrofagi, T-limfociti, mastociti, dendritične ćelije i neutrofilni leukociti. Glukokortikoidi deluju negativno na regulaciju gena za kodiranje interleukina 1 (IL-1), faktora nekroze tumora- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-2 receptora, intercelularni adhezioni molekul-1<sup>108</sup>.

Suzbijanje svih faza upalnog procesa je glavno dejstvo KS. Oni deluju na smanjenje kapilarne dilatacije, leukocitne migracije i fagocitoze, smanjenje ukupnog broja cirkulišućih limfocita, bazofila, eozinofila i monocita, i inhibicije stvaranja granulacionog tkiva redukcijom proliferacije fibroblasta i sinteze kolagena. Njihova glavna uloga u smanjenju inflamatornog odgovora je da inhibira proizvodnju vazoaktivnih supstanci kao što su prostaglandini i leukotrieni, kao i smanjenje broja hemijskih atraktanata kao što su citokini. Postoji i generalizovano smanjenje lučenja lipolitičkih i proteolitičkih enzima kao što su fosfolipaza, kolagenaza i elastaza. Budući da se delovanje KS javlja unutarćelijski, efekti traju čak i kada se njihovo prisustvo u plazmi ne registruje<sup>93</sup>.

Prvi objavljeni članak o upotrebi KS u oralnoj hirurgiji datira iz 1952. godine<sup>109</sup>. Dokazano je da primena KS smanjuje pojavu i stepen razvoja postoperativnih komplikacija u velikom broju hirurških grana, uključujući i oralnu hirurgiju. Lokalno primenjen deksametazon može ispoljiti citoprotektivno dejstvo u slučaju citotoksičnog delovanja lokalnog anestetika<sup>110</sup>. Sistemski primenjeni KS utiču na smanjenje proinflamatornih medijatora, vazoaktivnih materija i transudaciju tečnosti, ublažavajući postoperativne sekvele posle operacije donjeg impaktiranog umnjaka<sup>111–112</sup>.

Kortikosteroidi koji se sistemski koriste klasifikuju se prema potenciji, mineralokortikoidnim efektima i dužini supresije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine. Potencija je izražena u odnosu na hidrokortizon i koristi se za procenu uporednih doza. Kortikosteroidi su, prema dužini delovanja, klasifikovani na: KS kratkog dejstva, srednje dugog ili dugog dejstva u odnosu na supresiju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne osovine.

Trajanje aktivnosti nije u korelaciji sa trajanjem efekata, verovatno zbog unutarćelijskog mehanizma delovanja. Pošto je mehanizam delovanja kortikosteroida unutarćelijski, efekti se zadržavaju i posle primene KS koji se više ne registruju u cirkulaciji. Početak dejstva sistemskih KS je odložen za 3–8 sati, bez obzira na put davanja. Dužina delovanja različitih sintetičkih kortikosteroida prikazana je u Tabeli 1.

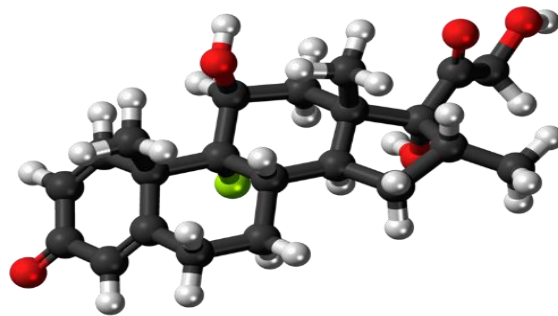
Tabela 1. Uporedni efekti doza kortikosteroida i dužina delovanja

GENERICKO IME KORTIKOSTEROIDA	Antiinflamatorna aktivnost	Poluživot (u satima)	Uporedna doza sa jednakim antiinflamatornim efektom (mg)
Kortizol (Hidrokortizon)	1(0,8)	8-12h	20mg
Prednizolon (Pronizon)	3-5	12-36h	5mg
Metilprednizolon	3-5	12-3h	4mg
Triamcinolon	3-5	12-36h	4mg
Betametazon	20-30	36-54h	0,6mg
Dexametazon (Deksazon)	20-30	36-54h	0,75mg

Deksametazon je jedan od najpotentnijih kortikosteroida. Biološki poluživot i registrovanje u plazmi je oko 3 sata, dok su efekti 36–54, moguće i do 72 sata posle primene. Deksametazon se vezuje za protein plazme u mnogo manjoj meri nego drugi kortikosteroidi. Hepatičnim metabolizmom, glukuronidacijom i sulfatizacijom pretvara se u neaktivne

metabolite, i izlučuje se najvećim delom putem urina 65%, u roku od 24 sata, dok se 3% izlučuje u nepromenjenom obliku.

Upotrebu KS treba oprezno razmatrati kod pacijenata sa čirom na želucu, aktivnom virusnom infekcijom, akutnim glaukomom, osteoporozom i određenim vrstama psihoza kao što su psihoneuroze i euforija. S oprezom ih treba koristiti i kod trudnica i dece. Apsolutne kontraindikacije su očni herpes, tuberkuloza, primarni glaukom, akutna psihoza i alergije na kortikosteroide.



Slika 2. Strukturna formula deksametazona<sup>113</sup>



## 5.0. PROCENA BOLA OBJEKTIVNIM METODAMA

Bol je kompleksniji osećaj od drugih somatosenzornih senzacija, kao što su dodir i vibracija, pošto stepen osećaja bola može varirati u zavisnosti od psiholoških faktora. Stepem subjektivnog bola zavisi od količine pažnje ili odvrćanja pažnje od bolnog stimulusa<sup>114</sup>. Bol ne postoji ako je emocionalni faktor 0 (*No brain, no pain*)<sup>19</sup>, ali psihološko stanje i količina pažnje usmerene na mogući bol utiču na to da se pacijent žali na bol i kada nema stimulusa<sup>82</sup>.

Objektivizacija bola je vrlo kompleksna, jer se radi o strogo individualnoj senzaciji. Postoje pokušaji da se preko mernih skala predstavi intenzitet bola. Takođe, postoje humoralni markeri, čijim se detektovanjem u različitim telesnim fluidima može uočiti promena njihove koncentracije koja bi mogla biti povezana sa bolom.

Telesni fluidi u kojima se najčešće mogu meriti potencijalni humoralni markeri za bol su: cerebrospinalna tečnost, krv i pljuvačka. Iz cerebrospinalne tečnosti mere se: bioaktivni peptid – nociceptin i nocistatin ili cistatin C, opiodi kao što je  $\beta$ -endorphin itd. Određivanje humoralnih markera bola moguće je iz krvi, na osnovu serumskog kortizola ili  $\beta$ -enorfina. Iz pljuvačke je moguće odrediti nivo alfa amilaze, salivarnog kortizola, sekretornog Ig A, testosterona, hromatogranina A, kao i rastvorljivih frakcija receptora II za TNF $\alpha$  (sTNF $\alpha$ RII) ili nivoa supstancije P<sup>115</sup>.

Pljuvačku kao medijum za merenje salivarnog kortizola prvi su upotrebili Shanon i Prigamore 1960 godine<sup>116</sup>. Određivanje nivoa kortizola u krvi, koje se najviše koristilo ranije, može dovesti do lažno pozitivnih rezultata, jer uzimanjem krvi iz vene pacijent je dodatno uznemiren. Osim toga, kortizol iz seruma ili plazme predstavlja ukupni kortizol, a ne slobodan, biološki aktivan. Salivarni kortizol dobija se neinvazivnom metodom sakupljanja pljuvačke i služi za procenu izmena nivoa endogenog kortizola sa tačnošću i visokom prihvatljivošću od strane pacijenata u studijama koje se bave procenom bola koji je povezan sa stresom<sup>117</sup>. Kortizol je stabilan u pljuvački, a na sobnoj temperaturi uzorak se može čuvati do četiri nedelje bez bilo kakve značajne promene u nivou kortizola. U slučaju potrebe dužeg skaldištenja, mora se zamrzavati na  $-20^{\circ}\text{C}$ <sup>95</sup>. Temperaturne razlike ne utiču na koncentraciju salivarnog kortizola<sup>118</sup>.

Kliničke merne skale za bol kojima se određuje intenzitet bola, generalno se mogu podeliti na vizuelno analogne, numeričke i kategoričke (grafičke, verbalne). Najčešće korišćene su vizuelno analogne skale (VAS). Ovu skalu je prvi upotrebio Frojd u psihologiji, 1923. godine, a u nauku su je uveli Hayes i sar. 1921. godine<sup>119</sup>. Poznata je duž od 100 mm, gde je 0 potpuna bezbolnost, a 100 najgori mogući bol koji je pacijent osetio.

Numeričku skalu (NRS) prvi put je upotrebio Downie, 1978. godine.<sup>120</sup> Numerička skala za bol podrazumeva duž na kojoj su ucrtane vrednosti od 1-10, 1-20 ili 0-100<sup>120</sup>. Opis bola kod ovih skala je: 0 – bezbolno, 1-3 – blag bol, 4-6 – umereni bol, 7-10 – jak bol. Broj 10 označava najjači intenzitet bola koji je pacijent ikada osetio. Obično se koristi kod pacijenata starijih od 9 godina.

Verbalne skale postoje za opis različitih nivoa bola. Obično su podeljene na 6 nivoa. Von Bayer-ova skala kombinuje izraz lica sa verbalnim opisom bola na jednoj od 6 ponuđenih slika, koje imaju i numeričku vrednost<sup>121</sup>. Upotrebljava se za procenu bola kod dece.

Grafički prikaz bola – pacijentu se traži da nacrtaja regiju koja ga boli. Tako se možemo orijentisati da li se radi o psihogenoj prirodi bola (velike, difuzne površine govore o psihološkoj, emocionalnoj komponenti bola) ili o organskom bolu (jasno ograničene manje površine)<sup>19</sup>.

Osim skala, postoje brojni upitnici za procenu intenziteta i kvaliteta bola. Najpoznatiji je McGill-ov upitnik od 78 reči koje opisuju bol<sup>122</sup>. Pacijent zaokružuje reč koja najbliže opisuje njegov bol. Ovaj upitnik sadrži četiri grupe pitanja na osnovu kojih se pravi gradacija trenutnog bola i indeks kvaliteta bola.

Kako je bol strogo individualna varijabla, jer je jasno da je posledica neurofizioloških aspekata i emocija, neki autori su pokušali da ovu neuroemocionalnu jednačinu prikažu matematičkim izrazom koji bi odredio intenzitet bola<sup>19</sup>:

$$P = E \times N$$

Bol (P) se može opisati kao proizvod emocija (E) i neurofizioloških faktora (N). Emocije mogu biti predstavljene raznim sociopsihološkim faktorima,  $E = a + b + c$ , a neurofiziološki faktor predstavlja proizvod intenziteta i dužine trajanja bolnog stimulusa  $N = J + f$ <sup>19</sup>.

Zbog razumljivosti i jasne interpretacije rezultata, VAS I NMRS su skale koje se najčešće predlažu za objektivizaciju bola.

## 6. LOKALNI ANESTETICI

### 6.1. Praistorija i istorija lokalnih anestetika

Suočavajući se sa bolom i strahom od bola od samog početka civilizacije, čovek je stalno tragao za načinom i sredstvima koja bi mu pomogla u eliminaciji ovog izuzetno neprijatnog, često i neizdrživog osećaja. Arheološke iskopine nekropola su otkrile da su drevni Egipćani još pre 2500 godina p.n.e. koristili metodu kompresije nerava sa ciljem da eliminišu bol, dok arheološki nalazi pokazuju da su stari Kinezi u te svrhe 1000 godine p.n.e. primenjivali akupunkturu i njoj slične neurostimulacione metode<sup>117,123</sup>. Asirci i Vavilonci, kao i drugi pranakrodi, za ublažavanje osećaja bola koristili su različite rastvove i biljne ekstrakte kojima su premazivali bolne delove tela.

Vrlo je verovatno da se jedan od najstarijih pisanih zapisa o primeni supstanci koje su mogle da dovedu do smanjenja bolnih senzacija na mestu aplikacije nalazi u Homerovoj „Ilijadi“, u kojoj je opisano da je Patroklo nakon uklanjanja vrha strele iz tela ranjenika, na ranu stavljao gorki koren<sup>124</sup>.

Pisani zapisi iz stare Grčke pokazuju da su Aristotel, Skribonije Largus i Galen smatrali da riba danas poznata kao „torpedo raža“ dovodi do utrnulosti ekstremiteta i drugih delova tela, te da je zbog toga pogodna za ublažavanje bola. Sve do ranog srednjeg veka za ublažavanje bolnih osećaja, uključujući one nastale prilikom medicinskih zahvata, upotrebljavani su makov sok i alkoholne tinkture, tada poznate kao „uspavljujući napici“. Međutim, vađenje zuba, kao jedina stomatološka intervencija u to vreme, izvodilo se bez bilo kakvog anesteziiranja pacijenata, zbog čega su komplikacije u vidu zalomljenih i zaostalih korenova zuba bili više pravilo nego izuzetak.

U toku XVI veka, jedan od poznatih španskih lekara, Nikolas Bautisa Alfaró, publikovao je 1574. godine tekst koji je opravdavao upotrebu koke, odnosno kokaina, koju su u to vreme koristili stanovnici Južne Amerike, tadašnje španske kolonije<sup>125</sup>. Peruanski vojni lekar Moreno y Maiz, u doktorskoj disertaciji, 1868. godine, opisuje dejstvo kokaina na eksperimentalne

životinje, i diskretno navodi na značaj lokalnog anestetičkog dejstva kokaina. Istraživač Bazil fon Anrep sa Univerziteta u Virzburgu, u radu objavljenom 1880. godine, zaključio je da se kokain može koristiti u hirurgiji kao anestetik<sup>126</sup>. Zigmund Frojd je jula 1884. godine napravio monografiju o kokainu<sup>127</sup>. Etar, čija se sinteza vezuje za *Valerius Cordus*-a i 1540. godinu, kao i „gas smejavac“, čija se sinteza vezuje za 1771. godinu i hemičara *Joseph Priestly*-a, decenijama su koristili nadrilekari za demonstriranje bezbolnog vađenja zuba. Ovo su ujedno i jedni od prvih zvaničnih zapisa o upotrebi sredstava za suzbijanje bola prilikom vađenja zuba. Etil-hlorid je pronađen u 18. veku, kada je opisana i njegova upotreba pri drenaži submukoznog apscesa, mada je već tada naglašeno da se on može koristiti samo za kratkotrajnu anesteziju. Anestetičko svojstvo etarskih para otkrio je 1818. godine Faradej, a prvi su ih upotreбили američki lekari 1842. godine, za anesteziiranje prilikom vađenja zuba.

Smatra se da je termin „lokalna anestezija“ prvi upotrebio James Young Simpson u svom članku iz 1848. godine<sup>128</sup> i njen intezivni razvoj kreće od druge polovine 19. veka, kada su paralelno sa traganjem pogodnih lekova, otkriveni i prvi pogdoni špricevi koji su mogli da omogućće ciljano deponovanje supstance sa anestetičnim svojstvima u blizini nervnih tkiva, a što bi obezbedilo uslove za postizanje lokalne anestezije. Veliki napredak, u vidu mogućnosti da se neka supstanca ubrizga u ljudsko telo, omoguććena je inovacijom hirurga Charles Gabriel Prevas, koji je svojim radom u Lionu proizveo 1852. šuplju iglu od srebra koju je stavljao na staklenu brizgalicu od 1,5mL; dalji napredak u razvoju igala za parenteralni unos lekova, ostvario je Škotlandćanin Alexander Wood, koji je 1853. godine izumeo iglu od metalne legure<sup>129</sup>.

Gotovo paralelno sa ovim otkrićem, a bazirano na iskustvima južnoafrićkih domorodaca da žvakanje biljke koju su nazvali *khoka* dovodi do utrnulosti jezika i usana, kao i sugestiji španskog jezuita Cobo-a da žvakanje ove biljke može ublažiti zubobolju, nemaćki hemićar Albert Niemann je 1860. godine iz nje izolovao glavnu komponentu sa anestetićkim efektom – alkaloid koji je nazvao kokain<sup>123</sup>. Ipak, intezivna upotreba kokaina kao lokalnog anestetićkog sredstva kreće tek 1884. godine, kada ga je Karl Koller primenio kao lokalni anestetik pri operaciji oka. Ubrzo zatim zapoćinje njegova primena u stomatologiji. Dr Richard Hall i William Stewart Halsted su meću prvima objavili svoja iskustva sa kokainom pri stomatoloćkim intervencijama, uglavnom pri restaurativnim zahvatima, i zapazili da ubrizgavanje 0,5 mL 4% kokaina izazva anesteziju obraza i gornje usne, i ovim postupkom ostvorena je anestezija u trajanju od 26 minuta.<sup>130</sup> Prvog decembra 1884. godine, dr. Halsted je izvršio prvu sprovodnu

anesteziju kokainom, za n. alveolaris inferior, pacijentu koji je bio student medicine<sup>127</sup>. Prva operacija u stomatologiji izvedena pod dejstvom kokaina, 1846. godine, bila je uklanjanje tumora iz donje vilice<sup>130</sup>.

Temelje savremene lokalne anestezije je 1892. godine postavio nemački hirurk Karl Schleich, koji je primetio da se efikasnost kokaina kao lokalnog anestetika povećava kada se razredi fiziološkim rastvorom, i da je 0,1% kokain mnogo manje štetan, a istovremeno pogodniji za infiltriranje u tkiva u odnosu na do tada primenjivanje rastvora kokaina čije su koncentracije išle i do 30%<sup>123</sup>.

Upotreba kokaina kao lokalnog, ali i regionalnog anestetika brzo se širila Evropom i Amerikom, ali je paralelno sa porastom popularnosti raslo i razočaranje kada su registrovani brojni toksični efekti kokaina, pre svega na CNS i respiratorni sistem, i zabeležena zavisnost od njegove upotrebe, kao i mnogi smrtni ishodi među pacijentima, ali i medicinskim osobljem<sup>125</sup>. Tada razvoj lokalne anestezije ulazi u duboku krizu, koja je trajala do razvoja savremene organske hemije i sinteze čistog kokaina 1891. godine, a kasnije i brojnih drugih anestetika. U to vreme utemeljeno je i Američko udruženje anesteziologa, a naučnici i stručnjaci širom sveta nastavili su da tragaju za bezopasnijim i efikasnim lokalnim anestheticima. Nemački naučnik Alfred Einhorn je 1904.godine sintetisao novokain (nešto kasnije preimenovan u prokain), estarski lokalni anestetik, sa visokom sposobnošću sprovodne blokade živaca i značajno sigurnijim terapijskim indeksom u odnosu na kokain, a čija primena je i pored kratkog anestetičkog dejstva ubrzo omasovljena i dugo je predstavljala standard u lokalnoj anesteziji. Nekoliko decenija kasnije, iz prokaina su sintetisani i drugi anestetici estarskog tipa, poput cinhokaina, hlorpokaina, i najpotentnijeg tetrakaina, koji je sintetisan 1930. godine<sup>130</sup>.

Iako široko prihvaćen u svakodnevnoj praksi, prokain je pokazao jedno ozbiljno neželjeno dejstvo – visoki potencijal za izazivanje alergijskih reakcija, uglavnom uslovljen metabolitima paraamino-benzeove kiseline. Zbog toga su istraživanja u ovoj oblasti bila opet intezivirana, što je 1943. godine rezultiralo sintezom lidokaina, prvog lokalnog anestetika amidne grupe, od strane Nilsa Löfgrena i Bengta Lundquista, a koji je u široku kliničku praksu ušao 1948. godine. Iako je prvi lokalni anestetik amidne grupe bio sintetisan znatno ranije, na samom kraju 19. veka (nirvakain, čija je upotreba zbog jake iritacije tkiva prekinuta), sinteza druge generacije lokalnih anestetika zvanično kreće upravo sa sintezom lidokaina. Zbog bezbedne upotrebe, zadovoljavajućeg anestetičkog efekta i retkih alergijskih reakcija, lidokain je

našao široku primenu u stomatološkoj praksi, i još uvek predstavlja „zlatni standard“ u oblasti stomatološke struke. Posle lidokaina, usledila je sinteza i drugih anestetika amidne grupe: mepivakaina 1956. godine, bupivakaina i ropivakaina 1957. godine, koje je sintetisao Ekenstam. Godine 1960. sintetisan je prilokain, a zatim i etidokain i artkain – 1972. godine. Bupivakain je na tržištu postao dostupan 1965. godine, i zbog svog dugog delovanja privukao je veliku pažnju u oblasti oralne i maksilofacijalne hirurgije. Identifikacija optički aktivnih izomera porodice mepivakaina dovela je do istovremene sinteze ropivakaina, čija je toksikologija opsežno analizirana pre njegove pojave na tržištu 1996. godine. Ropivakain je sličnog hemijskog i anestetičkog dejstva bupivakainu, ali sa daleko manjom CNS i kardiotoksičnošću u poređenju sa njim<sup>131</sup>.

Ipak, strah od bola i realne bolne senzacije prilikom različitih stomatoloških intervencija, i dalje su prisutni kod velikog broja pacijenata. Strah od stomatologa, kao jedan od najvećih strahova u populaciji, prisutan je i u savremenom društvu, uključujući trepanofobiju (strah od uboda, strah od igle)<sup>132</sup>. Zbog toga su metode za suzbijanje bola i straha od stomatoloških intervencija – od onih rutinskih do složenih hirurških procedura, uvek aktuelno polje istraživanja. Procenjuje se da danas oko šest miliona ljudi svakodnevno primi neki lokalni anestetik<sup>133</sup>.

## 6.2. Hemijska struktura i mehanizam dejstva lokalnih anestetika

Prema hemijskoj strukturi, lokalni anestetici mogu biti: alkalni estri, estri, ketoni, amidi i anilidi<sup>134</sup>.

Molekul lokalnog anestetika koji se koriste u stomatologiji, sastoji se od tri glavne komponente: 1) lipofilni aromatični prsten, 2) intermedijarna amidna ili estarska veza, i 3) terminalni amin<sup>135</sup>. U molekulu lokalnog anestetika lipofilni aromatični prsten je vezan sa hidrofilnom amino grupom preko kratkog alkilnog središnjeg lanca<sup>136</sup>.

Primarna podela lokalnih anestetika na estraske i amidne izvršena je prema središnjem lancu koji ima amidnu (-HNC-) ili estarsku (-CO-) grupu. Osim što određuje tip lokalnog anestetika, središnja veza ima ulogu u biotransformaciji i aktivnosti lokalnog anestetika. Anestetici čija je dužina središnjeg lanca između 3 i 7 atoma ugljenika poseduju izraženu anestetičku aktivnost, dok u slučaju kraće ili duže veze anestetička aktivnost znatno opada<sup>137</sup>.

Središnji lanac, takođe, utiče na reverzibilnost dejstva lokalnog anestetika, pri čemu povećanje dužine ugljeničnog lanca (do četiri ili pet atoma ugljenika) povećava lipofilnost lokalnog anestetika<sup>138</sup>.

Lipofilni prsten, koji je aromatične strukture, zauzima proporcionalno najveći deo molekula lokalnog anestetika. Prema hemijskoj strukturi, aromatični lipofilni prsten izveden je iz benzoeve kiseline, anilina ili tiofena, i značajan je zbog lipofilnosti LA. Membrane nerava su najvećim delom sastavljene od lipida, pa veća lipofilnost LA u lipidima obezbeđuje brži prolazak kroz nervnu membranu, što dovodi do blokade više natrijumskih kanala i boljeg delovanja LA<sup>136</sup>.

Terminalni amin je hidrofilni deo molekula i derivat je etil alkohola ili sirćetne kiseline. Terminalni amin obezbeđuje mogućnost lokalnom anestetiku da postoji u tercijarnom obliku, rastvorljivom u lipidima, ili kvaternarnom, rastvorljivom u vodi. Hidrofilni deo lokalnog anestetika ima značaja u blokadi natrijumskih kanala<sup>139</sup>. Baza lokalnog anestetika napravljena je kao hidrohloridna so, koja je u kvaternarnom stanju, rastvorljivom u vodi za vreme ubrizgavanja. Ali u ovom obliku baza ne može penetrirati kroz neuron. Mogućnost lokalnog anestetika da se konvertuje iz kvaternarnog neanelektrisanog u tercijalni katjonski oblik određuje njegovu ulogu u blokadi nervne sprovodljivosti. Kada konvertovani tercijarni oblik molekula prođe kroz nervnu membranu do aksoplazme, za njega vezuje jon vodonika i on opet konvertuje u kvaternarnu formu. Ova kvaternarna forma molekula lokalnog anestetika odgovorna je za stvarni blok natrijumskog kanala, na unutrašnjoj strani aksoleme, bliže aksoplazmi<sup>134</sup>. Pozitivno naelektrisani joni molekula LA vezuju se za specifično receptorsko mesto na unutrašnjosti nervne membrane.

Disocijaciona konstanta predstavlja pH vrednost rastvora lokalnog anestetika, u kome se polovina molekula lokalnog anestetika nalazi u kvaternarnom nejonizovanom baznom obliku, dok se druga polovina nalazi u pozitivno naelektrisanom katjonskom tercijarnom obliku<sup>140</sup>. Disocijaciona konstanta je specifična vrednost za svaki lokalno-anestetički rastvor. Pri određenoj pH (pKa) za svaki LA, koncentracija lokalnog anestetika koji je u nejonizovanom obliku i koncentracija lokalnog anestetika u jonizovanom obliku – jednake su, što se može predstaviti jedinstvenom Henderson–Hasselbalch-ovom formulom:

**Log** (katjonska forma /nejonizovani oblik lokalnog anestetika) = pKa – pH

Promena pH rastvora prema nižim – kiselim vrednostima dovešće do pojave više pozitivnih jona rastvorljivih u vodi, i obrnuto, promena Ph rastvora prema višim – baznim vrednostima dovodi do pojave veće količine nejonizovane slobodne baze rastvorljive u lipidima<sup>141</sup>.

Kiselost sredine, odnosno tkiva u koje se ubrizga lokalni anestetik utiče na odnos u količini molekula nejonizovane slobodne baze i pozitivnog katjanskog tercijarnog oblika. U inflamiranom tkivu, u kome je pH pomerena prema nižim – kiselijim vrednostima u odnosu na fiziološku vrednost, koja iznosi 7.4, dolazi do slabijeg delovanja lokalnog anestetika, nelagodnosti u vidu peckanja prilikom ubrizgavanja lokalnog anestetika, i sporijeg nastupanja dejstva lokalne anestezije. Sa druge strane, povećanje vrednosti pH tkiva prema višim, baznim vrednostima, dovodi do manjeg bola prilikom ubrizgavanja lokalno-anestetičkog rastvora, bržeg početka delovanja lokalne anestezije i efikasnijeg delovanja lokalnog anestetika<sup>4</sup>. pH vrednost u unutrašnjosti nervnog tkiva ostaje konstantna bez obzira na promene pH u okolnom tkivu, tako da nema poremećaja nervne funkcije. Međutim, senzitivni nervni završeci, koji se nalaze u inflamiranom tkivu, više su nadraženi i podložniji ekscitaciji zbog delovanja proinflamatornih medijatora, a sposobnost lokalnog anestetika da onemogući sprovođenje bolnih senzacija je značajno smanjena zbog kiselosti sredine u koju se LA ubrizgava, jer dolazi do promene pH lokalnog anestetika<sup>142</sup>.

**Mehanizam delovanja lokalnih anestetika:** Lokalni anestetici dovode do reverzibilne blokade u sprovođenju nervnih impulsa, tako što onemogućavaju jonima natrijuma da prodru kroz aksolemu i izazovu depolarizaciju nervnog vlakna. Lokalni anestetici inhibiraju prodor jona natrijuma kroz natrijumske kanale ili jonofore, tako da nema naglog prodora dovoljne količine natrijumovih jona koji bi generisali akcioni potencijal<sup>143</sup>.

Natrijumski kanali mogu da se nalaze u tri stanja<sup>18</sup>:

- Zatvorena konfiguracija, koja se javlja u toku faze mirovanja nervnog vlakna;
- Otvorena (aktivna) konfiguracija, koja se javlja za vreme trajanja akcionog potencijala – faze depolarizacije;
- Inaktivna konfiguracija, koja se javlja za vreme refraktarnog (nenadražajnog) perioda

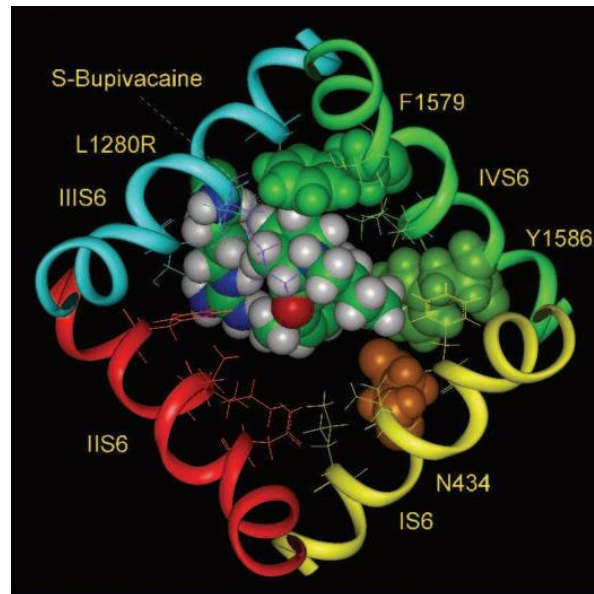


Kanali natrijuma se normalno nalaze u stanju mirovanja, tokom kojeg nema ulaska natrijumovih jona kroz aksolemu. Kada se javi stimulus dovoljno jakog intenziteta, kanal prelazi u aktivno ili otvoreno stanje, u kome joni natrijuma prodiru kroz membranu nerva, i pokreću proces depolarizacije. Posle promene u naboju nervne membrane, natrijumski kanal se vraća u inaktivirano stanje (faza repolarizacije), tokom kojeg je onemogućen dalji priliv dok aktivni transportni mehanizmi vraćaju jone natrijuma u spoljašnjost. Posle faze repolarizacije, nervna membrana se vraća u stanje mirovanja. Lokalni anestetici imaju veći afinitet prema receptorima unutar natrijumskih kanala tokom njihovog aktiviranja i u toku aktiviranog stanja nego kada su u kanali u stanju mirovanja, odnosno, LA deluju u aktivnom i inaktivnom stanju, ali ne u stanju mirovanja natrijumskih kanala<sup>135</sup>.

Natrijumski kanal je multimolekularni kompleks i sastavljen je od tri podjedinice ( $\alpha$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$ )<sup>18</sup>. Velika  $\alpha$  podjedinica sastavljena od približno 2000 aminokiselina, koje formiraju pore kanala (jonofore) koje se mogu zatvoriti. Ova podjedinica sastavljena je od četiri visoko homologna domena (I–IV), U svakom od četiri domena nalazi se po šest transmembranskih spiralnih segmenata (S1–S6)<sup>144</sup>. Ovi spiralni segmenti su poredani u smeru kazaljke na satu oko centralne pore. Segmenti S1–S3 su negativno naelektrisani. Segment S4 je pozitivno naelektrisan i za vreme depolarizacije se izmesti iz proteinskog kanala. U unutrašnjosti kanala se nalaze veze koje povezuju segmente S5 i S6. Ova veza pravi filter u unutrašnjosti pore, i predstavlja najuži deo pore, promera 4x6 Angstroma. Upravo ovaj deo segmenata S5 i S6 u stvari je receptor za lekove koji blokiraju natrijumski kanal.  $\beta_1$  podjedinica održava funkcionalnu stabilnost kanala, dok se efekat  $\beta_2$  podjedinice još uvek istražuje, s obzirom na to da  $\beta_2$  podjedinica ne utiče na funkciju natrijumskog kanala<sup>145</sup>.

Lokalni anestetici (LA) i strukturno srodna antiaritmijaska i antikonvulzivna jedinjenja imaju specifična mesta vezivanja na voltažno zavisnim Na kanalima, čime se smanjuje ekscitabilnost nervnog i srčanog tkiva. LA blok nastaje zbog visokog afiniteta vezivanja za kanale u otvorenom aktivnom i inaktivnom stanju, dok se molekuli LA ne vezuju za kanale u stanju mirovanja.<sup>146</sup> Zbog toga su nervna vlakna koja imaju niži prag osetljivosti, odnosno ona koja se lakše pobuđuju i prelaze iz zatvorenog u otvoreno stanje, najosjetljivija na delovanje lokalnih anestetika. Takođe, manja vlakna su generalno podložnija dejstvu lokalnog anestetika,

jer lokalna anestezija određenog volumena može lakše blokirati potreban broj natrijumskih kanala za prenos impulsa koji će biti u potpunosti prekinut.



Slika 3. Trodimenzionalni prikaz hemijske formule lokalnog anestetika<sup>145</sup>

Mijelinizovana vlakna većeg prečnika imaju veće internodalno rastojanje između Ranvijerovih suženja od manjih mijeliniziranih vlakana. Manja nervna vlakna, bilo mijelinizirana ili nemijelinizirana, tipično prenose bol i proprioceptivne impulse, dok veća mijelinizovana vlakna prenose motorne impulse. Brzo reagujuća autonomna vlakna su najosetljivija, zatim senzorna, i na kraju – somatomotorna vlakna. Nervna vlakna za bol su prva blokirana, zatim slede vlakna za temperaturu, dodir, pritisak i motorne funkcije<sup>136</sup>.

### 6.3. Teorije delovanja lokalnih anestetika

Postoje dve teorije delovanja lokalnih anestetika:

Terija ekspanzije membrane: lokalni anestetici su rastvorljivi u lipidima i mogu lako proći kroz deo aksoleme koji je lipidan, i tako dovesti do opšteg poremećaja strukture membrane, odnosno povećanja dimenzija specifičnih regiona u membrani, što će uticati na smanjanje permeabilnosti membrane za jone natrijuma<sup>147</sup>.

Lokalni anestetici koji su visoko lipofilni, prolazeći kroz lipidnu strukturu ćelijske membrane, izazivaju konformacione promene u lipoproteinskom delu nervne membrane. Zbog konformacione promene, prečnik natrijumovih kanala se smanjuje, što dovodi do inhibicije i natrijumske provodljivosti, i nervne ekscitacije. Teorija ekspanzije membrane služi kao moguće objašnjenje za lokalno anestetičku aktivnost leka kao što je benzokain, koji ne postoji u katjonskom obliku, ali pokazuje moćna lokalna anestetička svojstva<sup>13</sup>. Smatra se da proteinske petlje, odnosno veze između domena III i IV, mogu da dovedu do fizičke blokade kanala usled konfirmacione promene.

Teorija receptorskih mesta (specifičnih receptora): polazi od pretpostavke da lokalni anestetici deluju tako što se vezuju za specifične receptore u natrijumskom kanalu<sup>148</sup>. Delovanje leka je direktno, a ne posredovano nekom konformacionom promenom u opštim odlikama membrane nerava. Studije koje su se bavile bihemijskim i elektrofiziološkim odlikama nervne membrane pokazale su da specifično mesto receptora za lokalne anestetike postoji u natrijumskom kanalu na njegovoj spoljašnjoj površini ili na unutrašnjoj aksoplazmatskoj površini<sup>149,150</sup>. Kada lokalni anestetik dobije pristup receptorima, permeabilnost za natrijumove jone je smanjena ili eliminisana, a nervna provodljivost je prekinuta<sup>151</sup>.

Lokalni anestetici ostvaruju svoj efekat preko oba mehanizma, ali benzokain, koji nema hidrofilnu grupu, ostvaruje efekat samo preko prvog.

Zbog delovanja LA, prag stimulacije nervnih vlakana se podiže, tako da je potrebno da veća količina Na jona prođe kroz membranu da bi se postigao kritični nivo – prag stimulacije i razvoj akcionog potencijala.

#### **6.4. Hiralnost lokalnih anestetika**

Stereoizomerizam, ili hiralnost molekula lokalnih anestetika znači da molekuli lokalnog anestetika imaju istu strukturnu formulu, ali različitu prostornu orijentaciju oko specifičnog hiralnog centra<sup>152</sup>. Hiralni centar uglavnom je atom ugljenika (ili sumpora) koji je povezan sa četiri različita molekula. Enantiomeri su stereoizomeri koji postoje kao slike u ogledalu koje se ne mogu preklapati kada rotiraju ravan polarizovane svetlosti. Levorotatorni izomeri rotiraju polarizovanu svetlost suprotno od kretanja kazaljke na satu, dok dekstrorotatorni izomeri rotiraju

polarizovanu svetlost u pravcu okretanja kazaljke na satu. Enantiomeri imaju identične fizičko-hemijske osobine, istu pKa i liposolubilnost. Lokalni anestetici postoje uglavnom kao racemske smeše (rastvori koji sadrže jednake količine dva enantiomera). Dve izoforme mogu posedovati različita klinički važna farmakološka svojstva, kao što su potentnost, toksičnost, neželjeni efekti. Utvrđeno je da levorotatorni izomer (sinister -) ima manje mogućnosti da izazove sistemsku toksičnost u odnosu na dekstrorotatorni izomer (Rectus +) lokalnog anestetika<sup>153</sup>. Zbog ovih svojstava, razvijeni su čisti enantiomeri, kao što su levobupivakain koji je L enantiomer bupivakaina. Enantiomeri imaju identične fizičko-hemijske osobine, odnosno istu pKa i liposolubilnost. Ropivakain je (S) enantiomer, koji je sintetisan sa bupivakainom 1963. Uveden je u kliničku praksu 1996. godine, zbog veće toksičnosti bupivakaina. Bupivakain, koji je racemična smeša (S i D), ima veći potencijal za srčanu toksičnost od čistog enantiomera, levobupivakaina (S) i ropivakaina<sup>154</sup>. Razlike u hiralnosti dovode do razlika u afinitetu za natrijumove kanale miokarda<sup>155</sup>.

## **6.5. Kliničke osobine lokalnih anestetika**

Hemijske karakteristike molekula lokalnih anestetika utiču direktno na njihove kliničke karakteristike.

### **6.5.1. Vazoaktivnost lokalnih anestetika**

Svi lokalni anestetici poseduju određeni stepen vazoaktivnosti, koji može varirati od jake vazodilatacije do blage vazokonstrikcije. U određenoj meri, ovi efekti mogu zavisiti od koncentracije. Kokain, prirodni lokalni anestetik, izaziva produženu i intenzivnu vazokonstrikciju<sup>156</sup>. Ropivakain takođe pokazuje vazokonstriktorna svojstva<sup>157</sup>.

Svi lokalni anestetici su u manjoj ili većoj meri vazodilatatori. Klinički efekti lokalne vazodilatacije ogledaju se u značajno bržoj apsorpciji lokalnog anestetika, čime se skraćuje trajanje lokalne anestezije i kvalitet kontrole bola, a povećava se koncentracija lokalnog anestetika u krvi (ili plazmi) i potencijal za predoziranje, odnosno nastanak toksične reakcije. Zbog vazodilatatornih svojstava, skraćeno delovanje lokalnog anestetika na nerv produžava se dodavanjem vazokonstriktornih sredstava, najčešće adrenalina.

### 6.5.2. Brzina nastupanja anestezije (*onset time*)

Brzina nastupanja anestezije (*onset time*), odnosno vreme nastupanja anestezije, predstavlja raspon od vremena ubrizgavanja lokalnog anestetika do vremena pojave prvih simptoma anestezije tkiva<sup>4</sup>. Specifični znak nastupanja anestezije n. alveolaris inferiora, pojava je utrnulosti donje usne. Indukcioni period predstavlja period koji protekne od ubrizgavanja lokalnog anestetika u tkivo do potpune blokade sprovođenja bolnih impulsa. Faktori koji utiču na vreme nastupanja dejstva LA su: količina i koncentracija LA, pH lokalnog anestetika, konstanta difuzije lokalnog anestetika, i anatomske barijere u nervnom vlaknu koje utiču na difuziju. Perineurijum predstavlja najveću barijeru za difuziju LA. Najdublji sloj perineurijuma je perilema, pokrivena glatkom mezotelnom membranom. Perilema predstavlja glavnu barijeru za difuziju LA u nerv<sup>4</sup>. Povećanje koncentracije lokalnog anestetika omogućava većem broju molekula da stignu do nervne membrane i ubrzava nastupanje anestezije<sup>135</sup>.

Terminalni amin na kraju molekula lokalnog anestetika se može javiti u tercijalnoj formi (trovalentni) kada je liposolubiln, ili kvaternarni (četvorovalentni) kada je pozitivno naelektrisan i više hidrosolubiln. Radi stabilnosti lokalnog anestetika u vodenom rastvoru koji se upotrebljava za praktičnu primenu, lokalni anestetici se prave u vidu vodenog rastvora hidrohlorida. Zato molekuli postoje u kvaternarnom, hidrosolubilnom stanju u trenutku injiciranja i ne mogu prodrati kroz nervnu membranu. Posle ubrizgavanja se kiseli rastvor lokalnog anestetika puferuje sa tkivnom tečnošću i disocira u nejonizovanu slobodnu bazu rastvorljivu koja je lipofilna i katjonski oblik koji je hidrofilan. Step en jonizacije lokalnog anestetika posle ubrizgavanja u tkivo određuje brzinu nastupanja anestezije. Količina slobodne baze zavisi od pKa lokalnog anestetika i pH vrednosti tkiva. Kada je pKa lokalnog anestetika bliži pH tkiva, više baznog oblika je dostupno za difuziju, što rezultira bržim početkom. Kada je prisutno zapaljenje, pH tkiva postaje kiselije i lokalnu anesteziju je teže postići<sup>136</sup>. Vreme nastupanja anestezije je direktno zavisno od broja molekula koji se konvertuju iz kvaternarnog u tercijarno stanje, u uslovima izlaganja tkivnoj fiziološkoj pH (7.4). Kada jednom tercijarna forma prođe kroz nervno vlakno, onda ona rejonizuje u kvaternarnu formu, kojoj se pripisuje prava blokada natrijumskih kanala<sup>135</sup>. Lokalni anestetici koji imaju nižu disocijac ionu konstantu imaju brži početak od onih sa višom pKa.

To bi značilo da, ukoliko lokalni anestetik ima pKa 7.4 i ubrizgan je u tkivo koje ima pH 7.4, onda je 50% molekula lokalnog anestetika u nejonizovanom liposolubilnom obliku (kvaternarnom) i 50% molekula lokalnog anestetika je u jonizovanom hidrosolubilnom obliku (tercijarnom) obliku.

Veća rastvorljivost anestetika u lipidima omogućava bržu i lakšu difuziju kroz nervnu membranu. Liposolubilnost određuje potentnost lokalnog anestetika, jer je i sama membrana nerva sastavljena od 90% lipida. Zbog toga je za postizanje anestezije potrebna manja koncentracija i manji volumen liposolubilnijih lokalnih anestetika<sup>4</sup>. Sa druge strane, visoka rastvorljivost u lipidima može dovesti do vezivanja molekula lokalnog anestetika za masno tkivo ili mijelinske omotače, što dovodi do toga da manji broj molekula lokalnog anestetika stiže do membrane nerva koji treba blokirati lokalnim anestetikom i može usporiti početak anestezije.

Blizina nerva može biti značajan faktor u nastupanju lokalne anestezije, zbog čega je infiltraciona anestezija praćena brzim početkom, dok Gow-Gates<sup>158</sup> blok prilično sporo nastupa<sup>159</sup>.

Trigeminalni ganglion sadrži tela malih senzornih nerava, koja se brzo aktiviraju. Međutim, mnoge klase senzornih vlakana takođe se razlikuju po svojim prečnicima i brzini reagovanja. Na primer, vlakna za bol su osetljivija nego vlakna za pritisak i propriocepciju, zato osećaj pritiska može ostati prisutan i kada dođe do potpune anestezije vlakana za bol.

### **6.5.3. Dužina delovanja lokalne anestezije**

Dužina delovanja lokalnih anestetika zavisi od mogućnosti zadržavanja vezanog molekula lokalnog anestetika za proteinske receptore unutar natrijumskih kanala. U proseku, deset procenata nervne membrane sačinjeno je od proteina. Lokalni anestetici koji imaju visok stepen vezivanja za proteine, kao što su ropivakain ili bupivakain, za razliku od LA sa manjim stepenom vezivanja za proteine, kao što je prokain, bolje i duže ostaju vezani za proteinske receptore i imaju duže trajanje kliničke aktivnosti<sup>160</sup>. Dužina delovanja LA zavisi i od volumena i koncentracije ubrizganog lokalnog anestetika. Trajanje anestezije se povećava u oblastima smanjene vaskularnosti, npr. Gow-Gates blok<sup>158</sup> donjeg alveolarnog nerva traje duže u odnosu na Halstedovu tehniku<sup>161</sup>, jer se produžava vreme za koje lokalni anestetik ostaje u neposrednoj

blizini nerva. U plazmi se lokalni anestetici takođe vezuju za protein, pre svega za alfa-1-kiseloglikoprotein plazme.

Klinički početak i karakteristike oporavka nervnog vlakna od delovanja lokalnog anestetika su određene organizacijom nervnih vlakana u nervnom stablu. Pošto lokalni anestetik difunduje kroz nervni snop, spoljašnji ili pokrovni aksoni su najpre zahvaćeni. Zatim anestetik difunduje prema centralnom delu aksona, i strukture koje ovi aksoni inervišu su zahvaćene kasnije. U slučaju donjeg alveolarnog nerva, proksimalne strukture su inervisane pokrovnim aksonima, a distalne centralnim aksonima. Početak bloka donjeg alveolarnog nerva je zato prvo od proksimalnih prema distalnim delovima, do sekutića i donje usne, prema molarima. Inraneuralna koncentracija lokalnog anestetika ostaje stabilna za vreme za koje se ekstraneuralna koncentracija lokalnog anestetika konstantno smanjuje zbog njegove resorpcije. Tako dolazi do difuzije lokalnog anestetika kroz omotače u ekstraneuralno tkivo. Fascikuli u omotaču počinju da gube lokalni anestetik mnogo pre nego što to čine snopovi u centralnom delu. Lokalni anestetik unutar centralnih aksona difunduje u omotač, tako da su prva nervna vlakna koja potpuno vraćaju senzibilitet ona koja se nalaze u centralnom delu nerva. Vlakna pokrovnih aksona ostaju najduže anestetizirana, a centralna vlakna najkraće. Oporavak od anestezije je sporiji proces od indukcije, jer se lokalni anestetik vezuje za mesto receptora u natrijumskom kanalu i zato se otpušta sporije nego što se apsorbuje. Oporavak je takođe od proksimalnih prema distalnim delovima, pri čemu se senzibilitet mekih tkiva (donje usne) najsporije vraća<sup>4</sup>. Potpuna blokada provodljivosti svih nervnih vlakana u perifernom nervu zahteva adekvatnu zapreminu, kao i adekvatnu koncentraciju deponovanog lokalnog anestetika. Ni u jednoj kliničkoj situaciji nije blokirano 100% vlakana unutar perifernog nerva, čak ni u slučajevima klinički odlične kontrole bola<sup>4</sup>. Poznato je da lokalni anestetici dugog dejstva primenjeni supraperiostalnom injekcijom imaju kraće vreme delovanja nego kada se primenjuju tehnikom blokade nerava<sup>4</sup>.

#### **6.5.4. Toksične reakcije na lokalne anestetike**

Toksične reakcije na lokalni anestetik nastaju ukoliko se anestetik ubrizga intavaskularno (intrarterijski ili intravenski), u slučaju prekoračenja dozvoljenih maksimalnih doza, ili u slučaju metaboličkih poremećaja organizma. Intrapriodontalna i intraosealna tehnika lokalne

anestezije dovode do prodora lokalnog anestetika u sistemsku cirkulaciju približnu kao kod intravaskularnog ubrizgavanja<sup>164</sup>. Toksične reakcije na LA su, pre svega, neurološke (sinkopa i konvulzije), koje mogu biti praćene srčanim<sup>165</sup> sa rizikom od smrtnosti od 0,000002% posle infiltracije anestetika<sup>166</sup>.

Liposolubilnost lokalnog anestetika najvećim delom određuje toksičnost LA, jer se sa porastom liposolubilnosti povećava i toksičnost LA. Primenjeni u malim dozama, svi lokalni anestetici pokazuju antikonvulzivni i sedativni efekat a neki i antiaritmogeni (lidokain 1%). Za razliku od toga, lokalni anestetici sa većim koncentracijama mogu izazvati posledice opasne po život. Od ukupnog volumena ubrizganog LA, manje od tri procenata prolazi kroz nerv, dok gotovo sav ostatak stiže u sistemsku cirkulaciju u periodu manjem od 1 sat<sup>162</sup>. Sistemskim toksične reakcije na LA praćene su simptomima od strane centralnog nervnog sistema i kardiovaskularnog sistema. Početni simptomi ukazuju na ekscitaciju CNS-a i predstavljaju se se kao zujanje u ušima, metalni ukus u ustima ili peckanje po telu. Lokalni anestetici utiču na kalijumske kanale i mogu pojačati ekscitaciju nerava. Posledica toga je neuravnotežena aktivacija ekscitatornih puteva zbog selektivnog delovanja lokalnog anestetika na centralne inhibitorne puteve, što na kraju rezultira tremorom mišića i konvulzijama<sup>166</sup>. Kod visokih koncentracija javljaju se srčane aritmije i hipotenzija. Kako serumska koncentracija raste, veći deo puteva je blokiran, što dovodi do kome, zastoja disanja i na kraju kardiovaskularnog kolapsa. Zato lokalne anestetike treba uvek smatrati za depresore CNS-a.

Kada se uzme u obzir toksičnost bilo koje klase lekova, uvek treba imati na umu starost pacijenta, zdravstveno stanje, kao i metabolite lekova. U plazmi, LA su vezani za albumin, protein u izobilju sa slabim afinitetom za LA, i, što je još važnije, alfa-1-kiselog glikoprotein, manje obilan, ali moćan u vezivanju LA. Deca imaju niske koncentracije  $\alpha_1$ -kiselog glikoproteina u plazmi, što može dovesti do smanjenog klirensa lokalnih anestetika<sup>167</sup>. Niska koncentracija  $\alpha_1$  kiselog glikoproteina rezultira povećanjem koncentracije lokalnog anestetika u plazmi. Nivoi  $\alpha_1$ -kiselog glikoproteina u plazmi povećavaju se traumom, operacijom i drugim patofiziološkim stanjima, što utiče na koncentraciju prisutnog LA u plazmi<sup>168</sup>. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega može postojati neznatno povećan rizik od toksičnosti, jer ovi pacijenti obično imaju smanjen klirens LA, poremećaj cirkulacije, ali povećan alfa 1 kiselog



glikoprotein. Preporuka je, ipak, smanjiti standardnu dozu za 10%-20%, zavisno od težine bubrežne insuficijencije.

Kod zdravih ljudi starosti preko 65 godina dolazi do smanjenja hepatične funkcije koja je u proseku 60% ukupne funkcije u mladosti. Trudnoća je praćena pojačanom cirkulacijom i perfuzijom tkiva i organa, što dovodi do brže apsorpcije lokalnog anestetika, dok je vezivanje LA za proteine plazme značajno smanjeno, što potencira opasnost za ispoljavanje toksičnog efekta lokalnog anestetika. Povišeni nivoi progesterona povećavaju osetljivost nervnih vlakana na lokalni anestetik<sup>169</sup>.

Upotreba sedativa i opioida može izazvati depresiju disanja koja može biti opasna ako se kombinuje sa visokim dozama lokalnih anestetika. Koncentracije lokalnih anestetika koje mogu da izazovu konvulzivne napade su manje kod hiperkapnije (povećane koncentracije ugljen-dioksida u krvi) i prilikom upotrebe antihistaminika, pre svega kod dece<sup>159</sup>. Upotreba beta-blokatora smanjuje protok krvi kroz jetru, pa je metabolizam i eliminacioni poluživot lekova kod pacijenata koji koriste beta blokatore produžen.

Svi lokalni anestetici mogu izazvati toksične reakcije na CNS i KVS, a kardiotoksičnosti obično prethodi CNS faza koja je reverzibilna, ne dovodi do trajnog oštećenja CNS-a, osim u slučaju produžene hipoksije i konvulzija. Toksične doze za centralni nervni sistem približne su dozama koje dovode do ireverzibilnog kardiovaskularnog kolapsa. Supstance kao što su lidokain i mepivakain pretežno utiču na kontraktilnost, dok su ropivakain, levobupivakain i bupivakain deluju negativno jonotropno i aritmogeno<sup>152</sup>. Bupivakain pokazuje veći potencijal za direktnu srčanu toksičnost nego drugi lokalni anestetici. Levoenantiomeri su manje toksični od recemata i desno enantiomera. R+ enantiomer bupivakaina je sedam puta potentniji blokator natrijumovih kanala nego S – enantiomer, ali je zato znatno toksičniji<sup>134</sup>.

Određen mali broj pacijenata može posle primene LA razviti methemoglobinemiju. Ovo stanje nastaje zbog poremećaja u biohemijskim procesima, sa smanjenjem prenosa kiseonika u krv. Može se javiti kod osoba sa smanjenom oksigenacijom krvi, koja prati oboljenja kao što su idiopatska i kongenitalna methemoglobinemija, anemija srpastih ćelija, kardiovaskularna i respiratorna oboljenja. Lokalni anestetici kao što je prilokain imaju metabolički produkt orto-toluidin, koji oksidiše gvožđe u hemoglobinu iz dvovalentnog u trovalentni oblik, što dovodi do

nastanka hema koji ne može vezati kiseonik, niti otpustiti kiseonik na molekulu hemoglobina. Tako nastaje methemoglobin, koji u slučaju da premaši koncentraciji od 1%, dovodi do methemoglobinemije. Klinički simptomi se razvijaju kada koncentracija methemoglobina u krvi premaši 15%, usled čega nastaju mučnina, cijanoza sluzokoža, bledosiva boja kože i pospanost, hipoksija i poremećaj disanja, sa razvojem konvulzija i kome. Pacijent je životno ugrožen kada nivo methemoglobina u krvi premaši 50%.<sup>170</sup> Prvi simptomi razvoja methemoglobinemije uočavaju 3–4 sata nakon upotrebe više od uobičajenih količina prilokaina, artikaina ili posle lokalne primene benzokaina<sup>171</sup>. Dijagnoza methemoglobinemije se može postaviti na osnovu pojave cijanoze koja perzistira i posle tretiranja čistim kiseonikom, na koji pacijent ne reaguje, sa specifičnom braon bojom arterijske krvi<sup>172</sup>.

Osim methemoglobinemije, utvrđeno je da neki lokalni anestetici, kao artikain 4% i prilokain 4%, mogu imati određenu neurotoksičnost, koja može biti posledica povećane koncentracije alkohola u neuronu, koja nastaje za vreme hidrolize estarskog ili amidnog tipa lokalnih anestetika, ili zbog visoke koncentracije samog lokalnog anestetika<sup>159</sup>. Lidokain potencijalno deluje neurotoksično kod pacijenata sa dijabetesom, hipertenzijom, i kod pušača, a kod supraspinalne anestezije može dovesti do prolaznih neuroloških ispada<sup>173</sup>.

### **6.5.5. Metabolizam i eliminacija lokalnih anestetika**

Estarski lokalni anestetici se hidrolizuju u plazmi delovanjem pseudoholinesteraze u paraaminobenzojevu kiselinu i druge derivate. Kod pacijenata kod kojih postoji defekt ili nedostatak pseudoholinesteraze, imaju rizik za razvoj tosičnih reakcija na lokalni anestetik. Dalja biorazgradnja derivata nastavlja se u jetri, a mala količina leka – oko 2%, odstranjuje se nepromenjena. Vreme eliminacije (eliminacioni poluživot) lokalnih anestetika je različito, i može biti između 90 i 200 minuta, zavisno od lokalnog anestetika. Od momenta kada koncentracija LA u plazmi dostigne svoj maksimum, za šta je potrebno oko 20-30 minuta, eliminacioni poluživot počinje postepeno da opada<sup>174</sup>.

Amidni lokalni anestetici biotransformišu se u jetri dealkilacijom i hidrolizom uz pomoć hepatičnih enzima. Funkcionalno stanje jetre i cirkulacija utiču na stepen metabolizma lokalnih anestetika. U stanjima u kojima postoji smanjenje cirkulacije krvi u jetri, kao što su oboljenja jetre, kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, smanjuje se mogućnost biotransformacije

lokalnog anestetika. Upotreba estarskih lokalnih anestetika kod ovakvih pacijenata nema većih prednosti, jer se pseudoholinesteraza sintetizira u jetri<sup>159</sup>. Artikain ima jedinstvenu hemijsku strukturu, u odnosu na ostale lokalne anestetike, jer prema središnjem lancu pripada amidima, ali poseduje estarski bočni lanac na svom aromatičnom – tiofenovom prstenu, tako da se artikain eliminiše na način identičan estarskim anestheticima, delimično pseudoholinsetarazama a delimično enzimima jetre. Zbog takvog metabolizma njegov poluživot od 27 minuta je mnogo kraći od drugih amidnih lokalnih anestetika, čime se smanjuje njegov toksični potencijal. Nedostatak pseudoholinesteraze ne doprinosi toksičnosti artikaina<sup>136</sup>.

Određeni metaboliti lokalnih anestetika kao što je monoetilglicinoksilidid mogu izazvati letargiju, konfuziju, pospanost ili sedaciju posle primene lokalnog anestetika, što je opisano posle primene lidokaina<sup>175</sup>.

Ukoliko je neophodno kombinovati lokalne anestetike u jednoj seansi, potreban je oprez, jer sistemski efekti kombinacije anestetika funkcionišu po principu sabiranja, što bi značilo da posle polovine maksimalne doze jednog lokalnog anestetika, možemo upotrebiti drugi lokalni anestetik, ali njegovu maksimalnu dozu treba prepoloviti<sup>4</sup>.

#### **6.5.6. Pojava tahifilakse posle primene lokalnih anestetika**

Tahifilaksa je pojava tolerancije (nereagovanja) na lek koji je primenjen više puta. Posle primene lokalnih anestetika, povećane su šanse za razvoj tahifilakse ukoliko se nervna aktivnost delimično uspostavila pre ponovljene injekcije lokalnog anestetika, Intenzitet, dužina i polje anestezije sa ponovljenim injekcijama su znatno smanjeni<sup>142,176</sup>. Tahifilaksa je verovatno uzrokovana nekim od sledećih faktora: edem, lokalizovano krvarenje, stvaranje koaguluma, transudacija, hipernatriemija i smanjenje pH tkiva. Prva četiri faktora izoluju nerv od kontakta sa rastvorom lokalnog anestetika. Hipernatremija podiže gradijent natrijumskih jona, upravo suprotno od delovanja lokalnog anestetika. Smanjenje pH tkiva je izazvano prvom injekcijom kiselog rastvora lokalnog anestetika. Ukoliko je i pH tkiva u oblasti deponovanja LA nešto niža, manje molekula lokalnog anestetika se transformiše u slobodnu bazu prilikom ponovnog davanja lokalnog anestetika, tako da je efekat LA slab<sup>4,142</sup>.

### **6.5.7. Alergijske reakcije na lokalne anestetičke rastvore**

Alergijske reakcije na lokalne anestetičke rastvore su vrlo retke i javljaju se u manje od 1% slučajeva.<sup>177</sup> Lokalno anestetičko sredstvo je mogući, ali redak alergen, dok se metilparaben, stabilizator natrijum-metabisulfit, antiseptik, fungicid ili lateks iz opreme za anesteziju, okrivljuju za češće potencijalne alergene<sup>178</sup>. Drugo stabilizirajuće sredstvo, natrijum metabisulfit može izazvati hipersenzitivnost kod pacijenata koji boluju od astme. Ne može se sa sigurnošću potvrditi da li anestetici amidne grupe daju ukrštenu reakciju. Moguće je da metaksilen, koji ulazi u sastav aromatičnog prstena gotovo svih lokalnih anestetika amidne grupe, može imati antigeni potencijal. Artikain, koji u svom aromatičnom prstenu sadrži tiofen umesto metaksilena, može biti alternativa za pacijente koji prijavljuju alergije na lokalne anestetike<sup>179,180</sup>.

Neimunološki tip anafilakse (pseudoanafilaksa ili anafilatoidna reakcija) je brzi tip reakcije na amidne lokalne anestetike, koji nije posredovan Ig E i javlja se već prilikom prvog kontakta sa antigenom<sup>181</sup>. Po simptomima, ova reakcija dosta podseća na anafilaksu. Pacijenti koji boluju od sistemske mastocitoze češće razvijaju ovakav tip reakcije. Kod ovog oboljenja se javljaju mastocitni infiltrati u koštanoj srži i unutrašnjim organima i koži. Iz mase mastocita dolazi do otpuštanja velikih količina histamina, sa razvojem anafilaktoidne reakcije<sup>182</sup>.

### **6.5.8. Ostala zajednička svojstva lokalnih anestetika**

Osim blokade nervnih impulsa, lokalni anestetici koji se primenjuju za infiltracionu spinalnu i epiduralnu anesteziju, osim blokade natrijumskih kanala, ostvaruju i svoj sistemski efekat, jer se dopremaju putem cerebrospinalne tečnosti i neuroaksijalnim putem kroz kičmenu moždinu, tako da im je spektar dejstva značajno proširen. Ovo uvek treba imati u vidu prilikom izbora anestetika. Lokalni anestetici pokazuju niz drugih svojstava na ćelijske sisteme u manjim koncentracijama od onih koje izazivaju blokadu natrijumskih kanala. Dokazano je da su lokalni anestetici u interakciji sa receptorima drugih ćelija osim neurona. Oni deluju i kao antiinflamatorni agensi kroz niz biohemijjskih procesa<sup>183</sup>. Većina lokalnih anestetika ima antimetastatski potencijal<sup>184</sup>.

Pokazalo se da topikalno primenjeni lokalni anestetici kod opekotina smanjuju ekstravazaciju i edem tkiva.<sup>185</sup> Lokalni anestetici se koriste u terapiji hroničnog neuropatskog bola<sup>186</sup> i sindroma kompleksnog regionalnog bola<sup>187</sup>.

## 6.6. Lokalni anestetici koji se primenjuju u stomatologiji

Lokalni anestetici koji se primenjuju u stomatologiji mogu se podeliti na sledeće<sup>188</sup>:

1. Estarski umereno potentni anestetici sa kratkotrajnim dejstvom (prokain i hloroprokain) i dugim delovanjem (tetrakain);
2. Amidni umereno potentni anestetici sa srednje dugim dejstvom (lidokain, artikain i prilokain, mepivakain);
3. Amidni visoko potentni anestetici sa dugotrajnim efektima (bupivakain, ropivakain, etidokain, levobupivakain).

Koeficijent participacije (preraspodele) određuje relativnu rastvorljivost u lipidima. Kao pravilo, pKa određuje brzinu početka, rastvorljivost u lipidima određuje relativnu potentnost, a vezivanje za proteine određuje dužinu delovanja lokalnog anestetika. Amidni lokalni anestetici su slabe baze i relativno lipofilni lekovi i tako pokazuju dvofazni obrazac apsorpcije. U početku se brzo 'apsorbuju' ( $\alpha$ -faza) od strane visoko perfuziranih tkiva/organa (tj. grupa bogata krvim sudovima), a zatim sporija resorpcija ( $\beta$ -faza) u organe/tkiva koja su manje perfuzirana (tj. mišići i masno tkivo).

### 6.6.1. Kratak pregled estarskih lokalnih anestetika

Prokain je estarski lokalni anestetik koji je 1904. godine sintetisao Alfred Einhorn, sa ciljem da potisne kokain, zbog njegovih mnogobrojnih neželjenih svojstava, pre svega zahvaljujući manjoj toksičnosti<sup>14</sup>. Karakteriše ga spori početak anestezije, između 5 i 15 minuta, kratkotrajano delovanje i slaba potentnost. Zbog ovih osobina, ima malu toksičnost. Poluvreme eliminacije prokaina je 6 minuta, lokalno anestetičkog rastvora je oko 6, dok je pH rastvora sa vazokonstriktorom znatno manja, ispod 4. Prokain je najmoćniji vazodilatator među lokalnim anestheticima. Zbog ovog svojstva koristi se kod aretriospazma, za prevenciju nastanka gangrene ekstermiteta, usled accidentalnog intraarterijskog ubrizgavanja tiopentana u ekstremitet ili epinefrina u jagodicu prsta<sup>189</sup>. U niskim koncentracijama prokain pokazuje i antikonvulzivna

svojstva, zato je intravenski primenjivan kod pacijenata koji su doživljavali *grand mal* epileptične napade.

Hloroprokain je estarski lokalni anestetik, sintetisan 1952. godine kao derivat prokaina, kod koga su unapređena LA svojstva, pojačana potentnost i rastvorljivost u mastima.<sup>139</sup> Karakteriše ga brzo nastupanje anestezije i kratkotrajni LA efekti. Poluživot hloroprokaina u plazmi je kratkotrajan, sa malom sistemskom toksičnošću. Disocijaciona konstanta je visoka, približno 9, a pH lokalno anestetičkog rastvora oko 3. Trenutno se hloroprokain bez konzervansa koristi za epiduralnu anesteziju prilikom porođaja, zbog brze hidrolize i minimalne količine placentnog transfera. Hloroprokain u koncentraciji od 1% je odobren za intratekalnu upotrebu od strane FDA u Sjedinjenim Državama.

Tetrakain je estarski lokalni anestetik, sintetisan 1932. godine kao derivat prokaina. Karakteriše ga sporo nastupanje i duže delovanje anestezije od prokaina, u proseku između jednog i tri sata<sup>139</sup>. Tetrakain ima najveću potencijalnu toksičnost i najduže dejstvo među estarskim anestheticima<sup>137</sup>. Disocijaciona konstanta tetrakaina je oko 8, a pH anestetičkog rastvora može biti između od 4,5–6,5. Upotreba tetrakaina danas je rezervisana za površinsku anesteziju.

Benzokain je takođe derivat prokaina, sa razlikom u strukturi, jer ne sadrži amino grupu na kraju alifatičnog lanca. Većina lokalnih anestetika su terciarni amini, dok je benzokain sekundarni amin<sup>4</sup>, zbog čega je slabo rastvorljiv u vodi i pogodan samo za površinsku primenu. Toksičnost mu je mala jer se sporo resorbuje, pa se može bezbedno koristiti direktno na otvorenim ranjavim površinama. Disocijaciona konstanta je oko 3.5, a pH lokalno anestetičkog rastvora može biti između 4.5 i 6.0. Benzokain može izazvati methemoglobinemiju kod preosetljive dece, posle dugotrajne ili česte upotrebe<sup>170</sup>.

### **6.6.2. Kratak pregled amidnih lokalnih anestetika**

U grupu amida sa kratkotrajnim delovanjem spadaju lokalni anestetici amidne grupe kojima nije dodat vazokonstriktor, kao što su lidokain i mepivakain. Sa dodatkom vazokonstriktora, ovi LA spadaju u anestetike srednje dugog dejstva.

Lidokain (2-dietilamino-2',6-acetoxylidid hidrohlorid) predstavlja još uvek zlatni standard, od kada je ga je sintetisao Nils Löfgren 1943. godine. U kliničku praksu je uveden 1948. godine

kao prvi amidni lokalni anestetik. Lidokain ima brzo nastupanje delovanja i kratkom odnosno srednje dugom dužinom delovanja, zavisno od toga da li mu je dodat vazokonstriktor. Ima malu toksičnost i vrlo retko može dovesti do alergijskih reakcija. Ovakve osobine su mu obezbedile primarno mesto za upotrebu u stomatologiji, i u velikom broju medicinskih grana. Pokazalo se da lidokain, kao amid poseduje i analgetička i antihiperanalgetička svojstva. Mnoge studije su pokazale da perioperativne intravenske infuzije lidokaina imaju značajno blagotvorno dejstvo na postoperativnu analgeziju<sup>190</sup>. Intravenska infuzija lidokaina dovodi do ispoljavanja analgetičkih i antihiperanalgetičkih efekata, preko blokade kalijumskih i kalcijumovih kanala glicinergičkog sistema, NMDA receptora i receptora vezanih za G-protein<sup>191</sup>. U koncentraciji od 1% koristi se kao antiaritmik, antitusik, za adrenergičku stimulaciju i dr<sup>142</sup>. Svi trenutno korišćeni LA su hiralan, što znači da imaju asimetričnost atom ugljenika i dve potencijalne prostorne molekularne konfiguracije, nazvane enantiomeri. Jedini izuzetak od ovog pravila je lidokain koji je ahiralan<sup>192</sup>.

Artikain (3-N-propylamino-propionylamino-2-carbomethoxy-4-methylthiophene) je jedinstveni lokalni anestetik sintetizovan za upotrebu isključivo u stomatologiji. Sintetisao ga je Ruching 1969. godine pod imenom kartikain. U kliničku praksu u Evropi uveden je 1976. godine<sup>193</sup>, dok je u Americi primena počela znatno kasnije. Po strukturi se razlikuje od ostalih lokalnih anestetika po tome što kao aromatični prsten umesto benzenovog sadrži tiofenov prsten. Ovakva struktura mu povećava rastvorljivost u lipidima, a time i mogućnost prodiranja kroz lipidne membrane nerava. Početak dejstva mu je vrlo brz, dužina trajanja anestezije srednja, slična kao kod lidokaina. Difuzija artikaina je pojačana zbog linearne molekularne konfiguracije, sa više sferičnih molekula, koji sadrže piperidinski prsten u terminalnom aminskom delu molekula. Devedeset do devedeset pet procenata artikaina se metaboliše esterazama u plazmi<sup>194</sup>. Nedostatak pseudoholinesteraze ne doprinosi toksičnosti artikaina<sup>136</sup>. Pokazalo se da je poluvreme eliminacije artikaina kod odraslih, dece i starijih pacijenata između 18,5 minuta (deca) i 27 minuta (odrasli i stariji).

Mepivakain (1-methyl 2', 6'-piperidylidide hydrochloride) bio je drugi klinički primenjen lokalni anestetik. Sintetisan je istovremeno sa lokalnim anestheticima dugog dejstva (bupivakainom i ropivakainom) 1957. godine, od strane Eksentama i Edingera<sup>195</sup>. Disocijaciona konstanta (pKa) mepivakaina je 7.6, pH čistog rastvora 4.5, a pH rastvora sa vazokonstriktorom 3-3.5. Blagi vazodilatatorni efekat mepivakaina obezbeđuje duže dejstvo u odnosu na većinu

lokalnih anestetika kada se koriste u rastvoru bez vazokonstriktora: oko 20 minuta kod terminalne i 40 minuta kod sprovodne anestezije. Mepivakain bez vazokonstriktora se često koristi kao lokalni anestetik u dečijoj stomatologiji, kao i kod starijih pacijenata. Zbog manje vazodilatacije u poređenju sa ostalim LA i mogućnosti upotrebe bez vazokonstriktora, preporučuje se za upotrebu kod osoba kod kojih postoji alergijska konstitucija<sup>196</sup>.

Prilokain je amidni lokalni anestetik sintetisan 1953.godine. Spada u sekundarne amine sa brzim nastupanjem dejstva i srednje dužine trajanja anestezije. Prilokain retko dostiže toksične koncentracije u krvi u dozama koje se standardno primenjuju i ima nizak stepen toksičnosti u poređenju sa ostalim amidnim LA. Kao sekundarni amin prilokain se metaboliše u jetri, pri čemu metabolit u ortotoluidin može dovesti do methemoglobinemije, kod preosetljivih osoba. Prilokain u ukupno primenjenoj dozi 400 mg može dovesti do pojave cijanoze, zbog prisustva metabolita orto-toluidina pa ga je poželjno izbegavati kod pacijenata sa smanjenom količinom kiseonika u krvi. Takođe, kontraindikovano je kod osoba sa smanjenom oksigenacijom, kao i kod osoba koje uzimaju paracetamol ili fenacetin, jer uzrokuje povećanje količine methemoglobina. Poluvreme eliminacije prilokaina je oko 90 minuta. Može se primeniti sa vazokonstriktorom i bez njega, ili u lipozomalnom obliku, gde su mu efekti jednaki kao posle primene sa vazokonstriktorom<sup>197</sup>.

Centbukridin (4-N-butilamino- 1,2,3,4-tetrahydroakridin hidrohlorid) je derivat hinolona sa lokalnim anestetičkim svojstvima, razvijen u Indiji od strane Patnaika<sup>198</sup>. Posle multicentričnog ispitivanja na više od 2700 pacijenata različitih starosnih grupa, farmakoloških studija o neurotoksičnosti i teratogenosti<sup>199</sup>, odobren je za upotrebu od strane Centralnog instituta za istraživanje lekova Indije. Ovaj anestetik ima 4–5 puta veću potenciju od lidokaina, poseduje i svojstva vazokonstrikcije i duže vreme delovanja, pokazuje bolji efekat na kardiovaskularnu stabilnost, poseduje antihistaminsku aktivnost<sup>200</sup>. Centbukridin u poređenju sa lidokainom sa adrenalinom ne pokazuje efekte na KVS, pa je ideja bila da zameni lidokain kod KVS pacijenata. Međutim, njegova primena može biti praćena većim brojem neželjenih efekata, mučninom i povraćanjem, pa još uvek nema veliku primenu<sup>201</sup>.



### 6.6.3. Lokalni anestetici dugog dejstva

U ovu grupu lokalnih anestetika spadaju etidokain, bupivakain i ropivakain.

Etidokain (2-N-etilpropilamino-butiro-2,6-ksilidid hidrohlorid) ima hemijsku strukturu sličnu lidokainu, sa jednom više propil i etil grupom na aminskom kraju molekula i jednom više etil grupom u središnjem lancu. Sintetisan je 1971. godine, a u kliničku praksu je uveden 1972. godine. Rastvorljivost u lipidima mu je značajno veća od lidokaina, ali samim tim i toksičnost. Etidokain ima disocijacionu konstantu 7.7. Vezivanje etidokaina za proteine plazme (94%) je slično kao kod bupivakaina (95%). In vitro, etidokain je približno četiri puta potentniji od lidokaina kao lokalni anestetik<sup>142</sup>. Manje je toksičan od drugog poznatog dugodelujućeg anestetika – bupivakaina<sup>202</sup>. Dužina analgezije posle upotrebe etidokaina sa epinefrinom u proseku je 7,6 sati (opseg od 2 do 20 sati), sa dužim potpunim oporavkom i postepenijim vraćanjem senzacija nego posle primene bupivakaina. Duže vreme oporavka i postepeno vraćanje normalnog senzibiliteta mekih tkiva posle primene anestetika u postoperativnom periodu, sa postepenom pojavom bolova se smatra povoljnijim zbog lakše kontrole bola. Etidokain ne pokazuje adekvatne hemostatske osobine, jer je krvarenje posle primene etidokaina sa adrenalinom skoro dvostruko veće nego kod lidokaina<sup>203</sup>. Zbog izražene liposolubilnosti, postoji velika mogućnost za razvoj toksičnosti centralnog nervnog sistema, ali i intenzivne motorne blokade, zbog čega je prilično smanjena njegova upotreba.

Bupivakain i ropivakain su lokalni anestetici dugog dejstva, koji su prvi put sintetizovani 1957. godine, zajedno sa mepivakainom<sup>195</sup>. Svi zajedno pripadaju grupi piperidilksilidida, sa razlikom u strukturoj formuli koja je minimalna, ali razlika u biološkom ponašanju i ispoljavanju kliničkih svojstava je značajna. Hemijska struktura mepivakaina, bupivakaina i ropivakaina je kombinacija piperidinskog prstena kokaina i ksilidina iz lidokaina<sup>204</sup>. Piperidilksilididi su hiralni lekovi čiji molekuli poseduju asimetričan atom ugljenika i mogu imati levo (sinister) ili desno (rektus) konfiguraciju, što je od značaja za ispoljavanje bioloških efekata lokalnih anestetika. Ropivakain i bupivakain nastaju kada se metil-grupa (-CH<sub>3</sub>), koja se nalazi na jonu azota kod mepivakaina, zameni propil grupom (-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) kod ropivakaina (ropivakain = ropivakain), odnosno butil grupom (-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) kod bupivakaina. Dakle, jedine razlike između mepivakaina, ropivakaina, bupivakaina postoje u dužini bočnog lanca ugljenika

na terciarnom atomu azota, koja se odražava na liposolubilnost molekula anestetika koja se smanjuje proporcionalno smanjenju dužine bočnog lanca<sup>205</sup>.

Lokalni anestetici kao što su ropivakain i bupivakain inhibiraju brz unutrašnji protok natrijumskih jona u srčane ćelije tokom depolarizacije, čime se usporava brzina porasta akcionog potencijala tokom nulte faze. Poremećaj depolarizacije smanjuje kontraktibilnost srca i povećava širinu QRS-intervalu. Povećanje širine QRS-a je u korelaciji sa kardiotoksičnošću lokalnih anestetika<sup>206</sup>.

Tabela 2. Farmakokinetičke osobine i toksičnost mepivakaina, bupivakaina, ropivakaina i etidokaina

Lokalni anestetik	Disocijaciona konstanta	Koeficijent preraspodele u tkivima	Vezivanje		Poluživot	Početak delovanja	Delovanje	Toksičnost
			Rastorljivost pri pH 7.4	za proteine (%)				
Mepivakain	7.6	21	Srednja	78	2.0–3.0 h	Brz	Srednje	Mala
Bupivakain	8.1	346	Vrlo dobra	95	2.7–3.5 h	Spor	Dugo	Velika
Ropivacaine	8.1	115	Vrlo dobra	94	1.8 h	Spor	Dugo	Srednja
Etidokain	7.7	800	Vrlo dobra	94	2,7 h	Brz	Srednje	Srednja

**Bupivakain** (1-butyl-2',6'-pipekoloksilidid hidrohlorid) je prvi amidni lokalni anestetik dugog dejstva sintetisan 1957, a uveden u kliničku praksu 1963. godine. Razlikuje se od mepivakaina samo po zameni metil grupe butil grupom na aminskom delu molekula. Zbog veće dužine bočnog lanca, 35 puta je liposolubilniji od mepivakaina, ali i višestruko (oko četiri puta) toksičniji<sup>207</sup>. pH vrednost rastvora bupivakaina je 4.5 i 6, disocijaciona konstanta je 8.1, ali se u rastvoru nalazi u oko 83% u jonizovanom obliku pri fiziološkoj pH vrednosti tkiva (pH 7.4). Visoko vezivanje za proteine – 95%, obezbeđuje mu dugo vreme delovanja. Kako lokalni anestetici moraju biti u nejonizovanom (baznom) obliku da bi difundovali kroz nervnu membranu, ova relativna razlika u dostupnosti nejonizovanog oblika može doprineti sporijem nastupanju dejstva bupivakaina u odnosu na druge lokalne anestetike<sup>207</sup>. Dužina delovanja lokalne anestezije može biti 4–9 sati, zavisno od volumena, koncentracije i tehnike lokalne

anestezije<sup>208</sup>. Utvrđeno je da lokalni anestetici inhibiraju vezivanje supstancije P za NK1 receptore na nervnim membranama za koje se inače vezuje supstancija P, a bupivakain u tom smislu pokazuje najveću aktivnost<sup>209,210</sup>. Isto tako, uočeno je inhibitorno dejstvo bupivakaina na povećanje intracelularnog kalcijuma izazvano supstancom P kod miševa<sup>211</sup>.

Bupivakain je racematska smeša koja sadrži jednake količine S i D enantiomera. Čisti D enantiomeri pokazuju znatno veće toksične efekte na CNS i KVS, u poređenju sa čistim levo-enantiomerima (levobupivakain, ropivakain). Bupivakain se brzo vezuje za jonske kanale, ali sporo se otpušta. Ova činjenica nema velikog uticaja na blokadu nerva, dok ima značaj kada se govori o efektima na srčanu toksičnost<sup>212</sup>. Desno (R) i levo (S) enantiomeri lokalnih anestetika poseduju različiti afinitet za jonske kanale Na, K i Ca, kojim se objašnjava značajno smanjenje toksičnosti na CNS i KVS pri upotrebi (S)-enantiomera u poređenju sa (R)-enantiomerom<sup>213</sup>.

Neke *in vitro* studije potvrdile su značajnu depresiju srčane ekscitabilnosti i sprovodljivosti posle primene bupivakaina<sup>214</sup>. Srčane aritmije koje se mogu desiti posle primene bupivakaina teže se stabilizuju i slabije reaguju na konvencionalne mehaničke i farmakološke reanimacione tehnike. Objašnjenje verovatno leži u činjenici da bupivakain ima veći afinitet prema inaktivnoj konfiguraciji natrijumskih kanala i otpušta se (disocira) sa ovih kanala sporije. To znači da se bupivakain veoma brzo vezuje za veliki deo natrijumovih kanala tokom akcionog potencijala koji dovodi do kontrakcije, ali se polako oslobađa iz kanala tokom dijastole, što rezultira pojačanom srčanom frekvencom – do 150 otkucaja u minuti<sup>138</sup>. To dovodi do sporog oporavka akcionih potencijala, čineći srčano tkivo podložnim aritmijama. Smanjenje kontraktilnosti miokarda se može pripisati sledećim mehanizmima koji su rezultat složenih efekata lokalnog anestetika: smanjenje oslobađanja  $Ca^{2+}$  iz citoplazmatičnog retikuluma, poremećaj membranske pumpe za  $Na^{2+}$  i  $Ca^{2+}$ ; poremećaj metabolizma ćelijske energije i inhibicija bazalnih i epinefrinom stimulisanih proizvoda cikličnog adenzin monofosfata<sup>155</sup>.

Opisana je i mogućnost razvoja bradikardije i hipotenzije u slučaju kombinacije bupivakaina sa antiaritmikom verapamilom. Kardiotoksični potencijal bupivakainina u odnosu na ropivakain se kreće u rasponu 2:1 (do 6:1, u zavisnosti od vrste). Razlike u koeficijentu participacije (2,9 za ropivakain prema 10 za bupivakain), volumenu distribucije (59 L za ropivakain naspram 73 L za bupivakain), klirensu (0,82 L/min za ropivakain u poređenju sa 0,58

L/min za bupivakain) i kraći poluživot ropivakaina (111 min. prema 162 min za bupivakain) moguće su objašnjenje za ovakvo veće kardiotoksično delovanje bupivakaina<sup>155</sup>.

Posle podataka o smrtnom ishodu prilikom primene bupivakaina kao lokalnog anestetika, ropivakain, koji je istovremeno sa njim sintetisan, ali nije razvijan za komercijalnu primenu, počinje više da dobija na značaju za primenu u medicini.

Ropivakain (1-propil-2',6'-piperokolosilidid hidrohlorid monohidrat) je prvi put je korišćen 1992. godine u Kraljevskoj bolnici za žene u Sidneju. Posle prezentacije o upotrebi za epiduralnu analgeziju tokom porođaja 1995. godine<sup>215</sup>, zvanično je uveden u kliničku upotrebu 1996. godine. Ropivakain je po strukturi sličan mepivakainu i bupivakainu, odnosno to je N-propil homolog ovih LA. Ropivakain predstavlja S-enantiomer propivakaina (1-propil-2', 6'-piperokolosilidid hidrohlorid monohidrat), dok su bupivakain i mepivakain racemske mešavine. Skraćivanjem dužine ugljeničnog lanca, rastvorljivost lokalnog anestetika u lipidima se smanjuje, što utiče na potenciju različitih jedinjenja. Ropivakain se priprema kao tečna hidrohloridna so sa pH vrednošću oko 5.5 i disocijacionom konstantom od 8.2. Komercijalno dostupne koncentracije su između 0,2 i 1%. Sličnost sa bupivakainom pKa = 8.1, navodi da bi vreme nastupanja anestezije kod ovih anestetika trebalo da bude približno isto, ali je ropivakain slabije rastvorljiv u lipidima od bupivakaina, što mu smanjuje sposobnost prodiranja kroz nervne ovojnice, naročito kod onih nerava koji imaju debeli mijelinski omotač (A alfa i A beta vlakna)<sup>216</sup>. Vezivanje za proteine je 94%, što mu daje veliku dužinu anestezije i mogućnost produžene senzorne blokade, dok je blokada motornih vlakana manja nego kod bupivakaina, sa kojim pokazuje isti senzorni blok<sup>217</sup>. Iako je pKa vrednosti jednaka kao kod bupivakaina, ropivakain može imati brže nastupanje anestezije nego bupivakain, zbog slabijeg vezivanja na ekstraneuralna i submukozna tkiva, što olakšava bržu difuziju do ciljanog mesta delovanja. Dugo delovanje se pripisuje visokom vezivanju za proteine i blagom vazokonstriktornom efektu<sup>218,219</sup>.

Ropivakain je čisti S enantiomer, enantiomerne čistoće od 99,5% i dobija se alkilacijom S-enantiomera dibenzoil-l-triatnih kiselina<sup>219</sup>. Ima manju neurotoksičnost i kardiotoksičnost od bupivakaina<sup>131,213</sup>. Srčani natrijumski kanali su stereo-selektivni za lokalne anestetike koji imaju R konfiguraciju, što objašnjava kardiotoksičnost čistih R-enantiomera, i veću CNS i KVS toksičnost recemata nego S enantiomera. Oporavak od blokade natrijumovih kanala je brži posle primene ropivakaina nego posle bupivakaina<sup>220</sup> U ekvivalentnim dozama bupivakain izaziva

značajno veću incidencu ventrikularnih aritmija od ropivakaina. Kada su fatalne doze ropivakaina i bupivakaina procenjivane na životinjama, odnos fatalnih doza bio je 2 (ropivakain): 1 (bupivakain)<sup>221</sup>. Kardiodepresivni efekti ropivakaina su manje teški i kraćeg su trajanja od onih kod bupivakaina. Navodi se da ropivakain ima 70% do 75% veću granicu sigurnosti od bupivakaina<sup>222</sup>. Ropivakain ima veći plazma klirens u odnosu na bupivakain, kao i kraći poluživot. Metabolizam ropivakaina, kao i ostalih amidnih lokalnih anestetika, sa izuzetkom artikaina, uglavnom se odvija u jetri, procesom hidrosilacije uz pomoć enzima citohrom P450. Metaboliti ropivakaina, kao što su 3-hidroksi- i 4-hidroksi-ropivakain, omogućavaju dužu lokalno anestetičku aktivnost ropivakaina<sup>142</sup>.

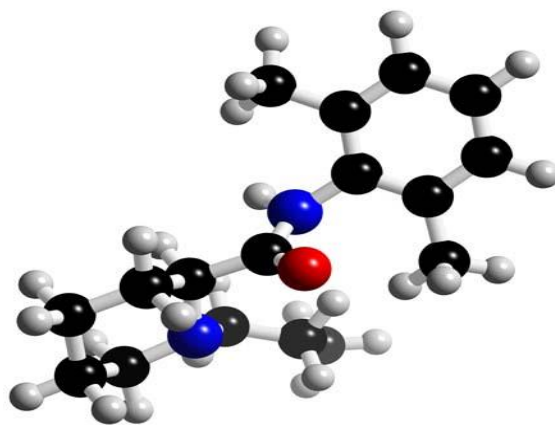
Osim kokaina, koji je prirodni lokalni anestetik, svi ostali lokalni anestetici izazivaju vazodilataciju. Možda najznačajnija osobina koja izdvaja ropivakain od ostalih sintetičkih lokalnih anestetika je određeni stepen vazokonstrikcije. Naime, dokazano je da čist ropivakain dovodi do vazokonstrikcije krvnih sudova kože<sup>223</sup>, cerebralnih arterija<sup>224</sup> i koronarne arterije<sup>225</sup> i da je lokalna anestezija kože postignuta ropivakainom duža nego sa bupivakainom<sup>223</sup>. Ropivakain ima dvofazni vaskularni efekat. U niskim koncentracijama (0,063–0,5%), ropivakain izaziva vazokonstrikciju kod ljudi, za razliku od viših koncentracija (1%), kod kojih se javlja vazodilatacija<sup>219</sup>, ali postoje studije koje govore u prilog vazokonstriktornom efektu ropivakaina i u većim koncentracijama (0,75%–1%)<sup>226</sup>. Dokazano je da ropivakain ima sporiju sistemska apsorpciju od bupivakaina posle epiduralne i spinalne anestezije<sup>227</sup>. Mehanizam vazokonstrikcije ropivakaina nije rasvetljen. Uočeno je da ropivakain može delovati na endotel krvnih sudova izazivajući vazokonstrikciju ciklooksigenaznim putem<sup>228</sup>, ili može dovesti do vazokonstrikcije nezavisno od efekata na endotel<sup>229</sup>. Ovo blago vazokonstriktorno svojstvo ropivakaina može biti objašnjenje za sličan kvalitet regionalne anestezije upotrebom ropivakaina sa adrenalinom ili bez njega<sup>230</sup>.

U studiji Figueroa–Fernández i sar.<sup>231</sup>, ropivakain u koncentraciji 0,75% i 1% pokazuje brže nastupanje anestezije u poređenju sa bupivakainom i artikainom, ali sporije u poređenju sa lidokainom. Pulparna anestezija prednjih zuba posle maksilarne infiltracije slična je kao kod ostalih lokalnih anestetika. Dužina anestezije je duža posle primene ropivakaina u poređenju sa lidokainom i artikainom, ali nešto kraća nego sa bupivakainom pri istim stomatološkim zahvatima. Ropivakain pokazuje bolji analgetički efekat u poređenju sa drugim lokalnim

anesteticima<sup>231</sup>. Vrlo uspešno se primenjuje u oralnoj hirurgiji već 20 godina i kod obimnijih hirurških procedura<sup>232</sup>. Kada se govori o dentalnoj anesteziji, dodatak vazokonstriktora nije produžio dužinu delovanja anestezije mekih tkiva, ali je doveo do produženog trajanja pulparne anetezije<sup>233</sup>.

Ropivakain je efikasan za tešku refraktornu migrenu kada se koristi za inaktivaciju triger zona<sup>203</sup>. Ropivakain je pokazao antiagregacionu trombocitnu aktivnost u koncentracijama 0,375% i 0,188%<sup>234</sup> i antibakterijsku aktivnost prema sojevima bakterija *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa*<sup>235</sup>. In vitro studije su pokazale antiinflamatornu aktivnost ropivakaina<sup>236</sup>. Ropivakain smanjuje migraciju leukocita i oslobađanje produkata lipoksigenaze, koji su važne komponente inflamatornog odgovora dok ovakvi efekti nisu pronađeni kod lidokaina<sup>237,238</sup>. Svi lokalni anestetici ispoljavaju toksični efekat na sve vrste tkiva, zavisno od volumena i koncentracije. U kliničkom smislu, neurotoksičnost i miotoksičnost su od velikog značaja, i u tom smislu ropivakain i bupivakain ispoljavaju manju toksičnost od lidokaina<sup>235</sup>.

Takođe, postoji i izražena hondrotoksičnost lokalnih anestetika kod intaartikularne primene, sa najmanje izraženim hondrotoksičnim efektima posle primene ropivakaina i najizraženijim toksičnim efektima kod upotrebe bupivakaina<sup>235,239</sup>. Iz tih razloga, neki autori zaključuju da je ropivakain najbezbedniji lokalni anestetik za hirurške intervencije<sup>240</sup>.



Slika 4. Strukturna formula ropivakaina<sup>241</sup>

## 6.7. Dodaci lokalnim anestheticima za produženje trajanja anestezije

### 6.7.1. VAZOKONSTRIKTORI

Svi lokalni anestetici koji se trenutno prodaju na tržištu izazivaju perifernu vazodilataciju, direktnim relaksirajućim dejstvom na glatke mišiće krvnih sudova. Vazokonstriktori su najčešći aditivi LA i dodaju se lokalnim anestheticima iz više razloga. Prvenstveno – zbog dužeg zadržavanja lokalnog anestetika u okolini nerva, što produžava delovanje LA i omogućava postizanje adekvatne dubine anestezije. Prosečno povećanje dužine anestezije posle perineuralne upotrebe adrenalina dodatog različitim lokalnim anestheticima je 66 minuta<sup>242</sup>. Drugi veoma značajan efekat je hemostaza, koja obezbeđuje detaljniji i precizniji hirurški zahvat. Treći značajan efekat je što vazokonstriktor smanjuje resorpciju anestetika u sistemsku cirkulaciju smanjujući incidencu sistemskih reakcija i toksične efekte lokalnog anestetika<sup>4</sup>.

Najčešće primenjivan vazokonstriktor je adrenalin, tako da, kada govorimo o lokalnoj anesteziji sa vazokonstriktorom, gotovo uvek podrazumevamo adrenalin. Ostali vazokonstriktori imaju više teoretski akademski značaj, jer se u maloj meri mogu naći na tržištu. Ali ne deluje vazokonstriktor jednako na dužinu delovanja svih lokalnih anestetika. Dodat lidokainu, vazokonstriktor značajno produžava vreme trajanja anestezije, dok dodat ropivakainu slabo utiče na dužinu anestezije<sup>243</sup>. Pored vazokonstriktornog efekta, adrenalin pokazuje blaga antinociceptivna svojstva posredovana aktivacijom  $\alpha_2$  adrenoreceptora<sup>244</sup>.

Adrenalin ima sistemske efekte, ali je još od 1955. godine Američko kardiološko udruženje preporučilo dozu od maksimalno dve ampule LA sa adrenalinom 1:100000, za bezbedne stomatološke intervencije kod pacijenata sa hipertenzijom ili KVS oboljenjima, jer nisu utvrđene značajne promene hemodinamskih parametara koje bi ugrozile zdravlje pacijenata<sup>245</sup>. Promene hemodinamskih parametara dešavaju se u periodu od 10 do 20 minuta, jer je maksimalni nivo adrenalina u krvi posle aplikovanja lokalnog anestetika u periodu 8–10 min<sup>159,246</sup>.

Međutim, merenjem kontinuiranih hemodinamskih parametara savremenom tehnologijom, utvrđeno je da dve ampule od 2% lidokaina sa adrenalinom 1:80.000 mogu

povećati srčanu funkciju do 40% i da efekat adrenalina može biti prisutan više od 50 minuta posle ubrizgavanja lokalnog anestetika<sup>247</sup>. Postoje značajni dokazi koji ukazuju na potencijalnu neurotoksičnost kod perineuralne upotrebe adrenalina, posebno kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hipertenzijom i kod pušača<sup>248</sup>. Kod pacijenata sa perifernom neuropatijom, Američko udruženje anesteziologa daje preporuku da tehnika anestezije bude modifikovana eliminacijom ili smanjenom koncentracijom adrenalina<sup>249</sup>. Primena insulina ili oralnih antidijabetika može u kombinaciji s adrenalinom dovesti do hiperglikemije, zbog glikogenolize izazvane adrenalinom.

### **6.7.2. DODATAK PUFERA LOKALNIM ANESTETICIMA**

Lokalni anestetici koji sadrže vazokonstriktore su kiseli rastvori, koji kada se ubrizgavaju, disociraju u nenaelektrisani bazni oblik i katjonski oblik. Nenaelektrisana baza difunduje u nerv, gde rejonizuje da bi se vezala za natrijumske kanale. To je dovelo do ideje puferovanja lokalnih anestetika i podizanje pH lokalnog anestetičkog rastvora. Dodatkom bikarbonata dobija se karbonizovani lokalno anestetički rastvor koji treba da poveća količinu nejoničevane baze dostupne za difuziju kroz nerv. Tada veća količina lokalnog anestetika prodire kroz nervnu membranu u obliku slobodne baze rastvorljive u lipidima i prelazi u aksoplazmu nerva, snižavajući intraneuronu pH i favorizuje jonizaciju lokalnog anestetika, koji vezuje atom vodonika iz aksoplazme i vraća se u naelektrisano stanje. U tom stanju se vezuje za receptore na unutrašnjem delu natrijumskog kanala<sup>250</sup>.

Ovo bi rezultiralo bržim početkom sa boljom efikasnošću lokalnog anestetika u poređenju sa standardnim rastvorom. Alkalizacija lokalnog anestetičkog rastvora takođe može umanjiti bol prilikom injekcije i povećati dubinu anestezije zbog povećanja koncentracije molekula lokalnog anestetika. Nekoliko autora je ukazalo na brže vreme nastupanja i jači intenzitet anestezije upotrebom puferovanih lokalnih anestetika<sup>251,252</sup>. Ipak, postoje studije koje nisu podržale ovakve rezultate, bar što se tiče bloka donjeg alveolarnog nerva<sup>253</sup>. Puferovanje lokalno anestetičkih rastvora u stomatologiji je otežano smanjenjem roka trajanja rastvora sa puferom i otežanim puferovanjem u ampulama. Razvijanjem određenih sistema za puferovanje u ampulama, neposredno pre primene anestetika, pokazalo se da ovakvi lokalni anestetični rastvori imaju benefita u stomatologiji.



### 6.7.3. DEKSAMETAZON DODAT LOKALNOJ ANESTEZIJI

Prvi upotrebljeni kortikosteroid kao dodatak lokalnom anestetiku bio je metilprednizolon<sup>254</sup>. Deksametazon je u te svrhe primenjen 2003 godine. U velikom broju hirurških grana utvrđeno je da dodatak deksametazona povoljno utiče na smanjenje perioperativnog bola i produžava senzornu i motornu blokadu kada se doda LA<sup>255</sup>. Dužina delovanja analgezije i anestezije može biti oko 1,4 puta do više nego dvostruko veća sa deksametazonom<sup>256-258</sup>. Deksametazon ostvaruje perineuralni efekat stimulacijom glukokortikoidnih receptora koji se nalaze na nervnoj membrani, povećanjem ekspresije inhibitornih kalijumskih kanala, odnosno smanjenjem ekscitabilnosti nemijelinizovanih C vlakana. Osim toga, poznato je da dovodi do lokalne vazokonstrikcije, a moguće je da deluje kroz sistemske antiinflamatorne procese posle vaskularne apsorpcije<sup>259</sup>. Ovaj poslednji efekat deksametazon verovatno ostvaruje poznatim indirektnom supresijom oslobađanja prostaglandina i citokina, putem smanjene produkcije ciklooksigenaze. Neki autori smatraju da je dodatak deksametazona kao pomoćnog sredstva za blokadu nerava najbolje pomoćno sredstvo za poboljšanje efekata regionalne anestezije<sup>260</sup>. Načini na koje deluje deksametazon na nerve su više puta komentarisani u literaturi, ali jedinstvenog stava još uvek nema. Postoje dokazi da deksametazon deluje na nerve tako što stimuliše glukokortikoidne receptore nervne membrane, povećava ekspresiju inhibitornih kanala za kalcijum i smanjuje ekscitabilnost nemijelinizovanih C vlakana<sup>258,261,262</sup>. Drugi autori govore o mogućem negenomskom delovanju deksametazona direktno na nervno vlakno, preko funkcionalno važnih proteina koji se specifično vezuju za glukokortikoide, među njima receptore za neurotransmitere, lipoproteine na sinaptičkoj membrani (koji utiču na vezivanje kalmodulina i voltažno zavisne kalcijumske kanale i tačno određene negenomske receptore za glukokortikoide)<sup>263</sup>. Ovakvo delovanje dovodi do ispoljavanja efekata glikokortikoida u vrlo kratkom periodu, u roku od nekoliko sekundi, pri čemu glikokortikoidi moduliraju bazalne intracelularne nivoe kalcijuma<sup>104</sup>. Pored toga, poznato je da deksametazon dovodi do lokalne vazokonstrikcije, tako da smanjuje apsorpciju lokalnog anestetika u okolno tkivo i produžavaju mu delovanje<sup>258</sup>. Lokalno primenjen deksametazon izaziva vazokonstrikciju arteriola koja nastaje kao rezultat senzibilizacije mišićnog sloja endotela na noradrenalin i deksametazon, tako da je moguće da deluje antagonistički sa vazodilatatorima kao što su bradikinin i prostaglandini<sup>264</sup>. Na ovaj način, isti lokalni anestetik, uz prisustvo

deksametazona menja svoj anetički potencijal i efekat na neoštećeno nervno vlakno. U slučaju oštećenja nerava, lokalna primena kortikosteroida je dokazano delotvorna<sup>265</sup>. Kod normalnog neoštećenog nervnog vlakna bez inflamacije, delovanje deksametazona nije do kraja ispitano, ali postoje navodi da deksametazon smanjuje citoksični efekat lokalnog anestetika<sup>110</sup>. Eksperimentalna studija u kojoj je rađena električna stimulacija A-vlakna i C-vlakna plantarnog nerva pacova pokazala je direktno delovanje kortikosteroida na nervnu membranu i smanjenje prenosa nervnih impulsa u tankim nemijelinizovanim C-vlaknima, ali ne i u mijelinizovanim A $\beta$  vlaknima<sup>261</sup>.

Zbog svojih efekata na smanjenje bola, deksametazon se koristi kao rastvor za injekcije ili u vidu mikrosfera. Zanimljivo je da perineuralna administracija deksametazona takođe smanjuje učestalost postoperativne mučnine i povraćanja, slično sistemske<sup>256</sup>. Pokazalo se da perineuralna primena deksametazona ostvaruje svoj efekat lokalno, odnosno da se analgetički efekat ostvaruje nezavisno od sistemskog delovanja deksametazona, kao i da doza preko 4 mg deksametazona, primenjena perineuralno, ne utiče značajno na efekat anestezije i analgezije<sup>266</sup>.

#### 6.7.4. ALFA 2 AGONISTI KAO DODATAK LOKALNIM ANESTETICIMA

**Klonidin** je neselektivni derivat imidazolina i agonist  $\alpha_2$ -adrenoreceptora. Njegov mehanizam delovanja posle perineuralne primene verovatno nije zbog aktivnost na  $\alpha_2$ -adrenoreceptore, jer oni nisu prisutni na aksonima perifernih nerava. Smatra se da klonidin blokira hiperpolarizacijom aktivirane kanale koji su odgovorni za stvaranje hiperpolarizacijom aktivirane katjonske struje. U refraktornoj fazi akcionog potencijala, ovi kanali olakšavaju pojavu potencijala mirovanja neurona i nastavak funkcionalne aktivnosti. Klonidin je, dakle, u stanju da održi A $\delta$  i C vlakna u hiperpolarizovanom stanju, čime se inhibira generacija akcionih potencijala<sup>259</sup>. Koristi se kod blokova perifernih nerava. Klonidin deluje na blokiranje sprovođenja A $\delta$  i C vlaknima, povećanjem nervne permeabilnosti za kalijum i produženjem delovanja lokalnog anestetika<sup>267</sup>. Klonidin može dovesti do vazokonstrikcije, koja je praćena dužim delovanjem lokalnog anestetika<sup>268</sup>. Male doze klonidina nemaju neželjena svojstva, ali se sa povećanjem mogu javiti ortostatska sinkopa i bradikardija.

**Deksametomidin** je osam puta selektivniji za  $\alpha_2$ -adrenoreceptore od klonidina<sup>269</sup>. Njegov mehanizam delovanja posle perineuralne primene je sličan kao kod klonidina, iako se, za razliku od klonidina, ne smatra da poseduje lokalizovanu vazokonstrikciju kroz  $\alpha_1$ -stimulaciju adrenoreceptora.

Deksametomidin dodat LA produžava trajanje senzornog i motornog bloka<sup>270</sup>. Takođe, deksmedetomedin pokazuje neke kliničke prednosti, među njima: antiinflamatorno, sedativno, analgetičko i anksiolitičko dejstvo<sup>271</sup>. Postoji određena opreznost zbog moguće neurotoksičnosti perineuralnog dexametodimina kod pacijenata sa dijabetičkom neuropatijom<sup>272</sup>. Osim toga, deksametomidin primenjen sistemski ili perineuralno može dovesti do bradikardije i hipotenzije<sup>273</sup>.

#### **6.7.5. Magnezijum sulfat**

Magnezijum sulfat je antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora i inhibitor voltažno zavisnih kalcijumskih kanala. Istraživan je zbog dokazanog analgetičkog svojstva u različitim kliničkim studijama<sup>274</sup>. Kombinacija magnezijum sulfata sa lokalnim anestetikom u perineuralnim nervnim blokovima obezbeđuje bolju analgetsku efikasnost, produžava postoperativno vreme trajanja analgezije, senzornog i motornog bloka. Magnezijum blokira kalcijumove kanale, što rezultira perifernom vazodilatacijom, bronhodilatacijom i relaksacijom materice preko njegovih efekata na glatke mišiće. Na modelu pacova, intratekalni magnezijum sulfat indukuje spinalnu anesteziju. Magnezijum sulfat se može koristiti kao analgetik za perineuralne nervne blokove<sup>275</sup>.

Pokazalo se da dodatak magnezijum sulfata lokalnom anestetiku smanjuje potrebe za analgetikom u postoperativnom periodu. Intratekalna primena magnezijum sulfata prigušuje nociceptivne impulse kod neuropatskog bola i potencira opioidnu antinocicepciju u studijama na životinjama<sup>276</sup>. Kod ljudi, posle dodatka magnezijum sulfata duboki senzorni blok traje od 3 do 27 sati posle primene u ortopedskoj i opštoj hirurgiji, kao i tokom ginekoloških procedura. Magnezijum sulfat je korišćen u dozama od 25 do 100 mg zajedno sa opioidima (fentanil/sufentanil) sa lokalnim anesticima ili bez njih (lidokain, bupivakain, levobupivakain i ropivakain)<sup>274</sup>. Magnezijum je NMDA receptor antagonista za koji se pokazalo da povećava prag ekscitacije, više u mijelinizovanim A $\delta$  nego nemijelinizovanim C vlaknima<sup>277</sup>. Neželjeni efekti

neuraksijalnog korišćenja magnezijuma su bradikardija, hipotenzija, sedacija, glavobolja, dezorijentacija ili periumbilikalno pečenje<sup>278</sup>.

#### **6.7.6. Hijaluronidaza**

Hijaluronidaza je enzim koji razgrađuje hijaluronsku kiselinu, „cementirajuću supstancu“ vezivnog tkiva. Dodatak hijaluronidaze LA olakšava prodor LA kroz vezivno tkivo i moguće je da doprinosi boljem anestetičkom učinku. Efekti ove kombinacije su nedovoljno ispitani<sup>279</sup>.

Od mogućih dodataka lokalnoj anesteziji u cilju postizanja boljih rezultata perineuralno su primenjivani i midazolam, fentanil, morfijum, tramadol, ketamin i neostigmine. Imajući u vidu nedosledne ili ograničene dokaze o njihovim efektima, kao i potencijalnu neurotoksičnost, perineuralna upotreba midazolama, fentanil, morfijum, tramadol, ketamin i neostigmin se ne preporučuje<sup>243</sup>.

#### **6.7.7. Lipozomalni oblici anestetika**

Lipozomi su vezikule u kojima je jezgro u potpunosti okruženo lipidnim dvoslojem. Zbog svoje sličnosti sa biološkim membranama ljudskog organizma, one ne predstavljaju antigene u organizmu<sup>280</sup>. Koriste se kao sistemi u kojima se koncentrišu depo preparati lokalnih anestetika za postepeno kontrolisano otpuštanje lekova. Ovakvi lipozomalni sistemi povećavaju dostupnost aktivnog jedinjenja, smanjuju njihovu sistemsku toksičnost i povećavaju njihov poluživot<sup>197</sup>. Povećanje anestetičkih efekata je primećeno posle primene lipozomalnih formulacija velikog broja lokalnih anestetika. Lipozomalni bupivakain ima dugo analgetičko trajanje – do 72 časa. Međutim, postoje i podaci da čak ni ovakvi depo preparati ne utiču značajno na intenzitet postoperativnog bola i upotrebu analgetika<sup>281</sup>. Tako 0,5% ropivakain u formulaciji lipozoma nije dao značajne anestetičke i analgetičke efekte u poređenju sa 0,5% rastvorom ropivakaina<sup>282</sup>.

## 7.0. ANALGETICI

Štetni stimulansi koji su dovoljno jaki da dovedu do oštećenja tkiva mogu izazvati preosetljivost, hiperalgeziju, alodiniju ili čak abnormalne parestezije koje dovode do pojave bola na neinvazivni stimulus. Ova pojava pripisuje se kombinaciji periferne senzibilizacije koja nastaje zbog sniženog praga nociceptora i centralne senzibilizacije koja je posledica povećane ekscitabilnosti centralnog nervnog sistema<sup>27,283</sup>. Smatra se da je uporan postoperativni bol posledica ovih senzornih smetnji. Lokalno oštećenje tkiva i zapaljenje, kao i različiti hemijski medijatori koji potiču iz nervnih završetaka i ćelija oštećenog tkiva (hidroksilni joni, noradrenalin, bradikinin, histamin, joni kalijuma, prostaglandini, purini, citokini, serotonin, leukotrieni, faktor rasta nerava i neuropeptidi) odgovorni su za perifernu senzibilizaciju, što povećava ekscitabilnost neurona dorzalnih rogova sa aktivacijom centralne senzibilizacije. Jednom kada se centralna senzibilizacija ustanovi, signali koji se prenose preko A $\beta$  vlakana mehanoreceptora niskog praga percipiraju se kao bol u neuronima visoke ekscitabilnosti, koji su smešteni u dorzalnom rogu kičmene moždine. Pored toga, pošto su A $\delta$  vlakna i C vlakna nociceptora pod konstantnom perifernom senzibilizacijom, bol je pojačan i dugotrajan. Dakle, kada je centralna senzibilizacija ustanovljena, pacijenti slabo reaguju na analgetike<sup>284</sup>.

Prevenција postoperativnog bola (preventivna analgezija) može se postići sprečavanjem pristizanja bolnih senzacija u nociceptore lokalnom anestezijom; sprečavanjem inflamacije i periferne senzibilizacije upotrebom antiinflamatornih lekova, kao što su kortikosteroidi i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), i prevencijom centralne senzibilizacije upotrebom narkotičkih analgetika<sup>284,285</sup>.

**Neopoidni analgetici** svoj analgetski efekat ostvaruju uglavnom inhibicijom sinteze prostaglandina. Prostaglandini u inflamiranom tkivu dovode do preosetljivosti preifernih nervnih završetaka, dok u kičmenoj moždini olakšavaju ushodno sprovođenje bolnih senzacija prema CNS-u. Inhibicijom ciklooksigenaze dolazi do prekida u stvaranju prostaglandina, glavnih medijatora zapaljenja. Enzim ciklooksigenaza nalazi se u dva izooblika COX<sub>1</sub> i COX<sub>2</sub>. Enzim COX<sub>1</sub> prisutan je u različitim tkivima, želucu, bubrezima, trombocitima i ima zaštitnu ulogu, dok je enzim COX<sub>2</sub> prisutan samo u tkivima koja su zahvaćena inflamacijom. Dejstvo protiv bolova, upale i hiperpireksije NSAIL posledica je blokade enzima COX<sub>2</sub>, dok su neželjene pojave ovih

lekova posledica blokade enzima COX<sub>1</sub>. NSAIL (ibuprofen, naproksen, aspirin). I većina drugih analgetika su neselektivni inhibitori oba izoenzima, ali postoje i analgetici koji su selektivni inhibitori samo COX<sub>2</sub> (oksikami, koksibi i nimesulid). Neki stariji NSAIL (npr. diklofenak) dovode dominantno do inhibicije COX<sub>2</sub>. Neželjeni efekti povezani sa upotrebom NSAIL su brojni, ali se prvenstveno odnose na gastrointestinalne, hematološke i bubrežne poremećaje, kao i moguće reakcije kože i sluzokože<sup>286</sup>. Ova klasa lekova blokira oba enzima COX<sub>1</sub> i COX<sub>2</sub>, koji imaju zaštitnu ulogu sluzokože želuca koju daju prostaglandini, nastali od COX<sub>1</sub>. Ovo čini gastrointestinalni trakt podložnom ulkusima, dispepsiji i želučanom krvarenju<sup>157</sup>. Kod 15%-30% pacijenata koji u dužem vremenu koriste NSAIL, utvrđeno je da postoji ulkus na želucu i dvanaestopalačnom crevu<sup>287</sup>. Još jedan neželjeni efekat upotrebe NSAIL je povećan rizik od krvarenja intraoperativno i postoperativno. Inhibicija COX<sub>1</sub> u trombocitima konvencionalnim NSAIL dovodi do modulacije funkcije trombocita. i produženog krvarenja. NSAIL deluju i na bubrege, tako što dovode do retencije tečnosti i disbalansa elektrolita, što za posledicu ima povećanje krvnog pritiska. Kod upotrebe svih NSAIL, naročito iz grupe iz grupe koksiba, dokazan je povećan morbiditet i mortalitet od infarkta miokarda.

Posebna grupa NSAIL su pirazoloni kao što su metamizol (Novalgetol), u obliku monokomponentnih i propifenazon, u obliku kombinovanih preparata. Pretpostavlja se da analgetičko (i antipiretičko) dejstvo ostvaruju inhibicijom COX u centralnom nervnom sistemu<sup>288</sup>. Njihov analgetički učinak se može porediti sa analgetičkim delovanjem opioida, ali mogu dovesti do oštećenja kostne srži i agranulocitoze, koja može imati letalni ishod. Metamizol (Novalgetol) se povezuje sa rizikom od izazivanja agranulocitoze<sup>288</sup>.

Paracetamol deluje samo u centralnom nervnom sistemu. On je bezbedniji lek od NSAIL, ali postoje velike individualne razlike u odgovoru na njegov analgetički efekat, jer čak 50% pacijenata ne reaguje na paracetamol. U bolnim stanjima u kojima je prisutna inflamacija, paracetamol je manje delotvoran od NSAIL. Paracetamol ne izaziva gastrointestinalne i kardiovaskularne smetnje, ali može biti hepatotoksičan<sup>289</sup>.

**Opioidni analgetici** se dele na prirodne opioidne analgetike (alkaloide morfijuma, morfin, kodein, noskabin), polusintetske opioidne analgetike (heroin) i sintetske opioidne analgetike (metadon, petidin, pentazocin, fentanil, alfentanil, buprenorfin, tramadol). Oni svoje

dejstvo ostvaruju preko opioidnih receptora, na koje deluju i endogeni opioidi prisutni u CNS-u: enkefalini, endorfini, dinorfini (deluju analgetski poput morfina). Opioidni receptori su metabotropni receptori, vezani za G protein, i njihova aktivacija izaziva inhibiciju enzima adenilat ciklaze, i smanjenje koncentracije cAMP-a. Opioidi otežavaju otvaranje voltažnih kalcijumskih kanala, smanjuju koncentraciju kalcijuma u ćeliji i tako smanjuju oslobađanje mnogobrojnih neurotransmitera i neuromodulatora: dopamina, noradrenalina, acetilholina, serotonina i supstancije P. Opioidi su jaki analgetici: blokiraju puteve prenosa bola od periferije ka CNS, menjaju limbički sistem i povećavaju osećaj zadovoljstva. Neželjene reakcije na opioidne analgetike su, na prvom mestu – zavisnost, zatim pospanost, depresija disanja, nauzeja, povraćanje, uporna opstipacija, hipotenzija, retencija urina, svrab. Zato se preporučuju samo kada postoji opravdana medicinska indikacija za njihovu upotrebu<sup>290</sup>.

### **Magnezijum**

U poslednje vreme magnezijumu se posvećuje određena pažnja kao mogućem perioperativnom analgetiku. Implikacija magnezijuma u smanjenju bola leži u njegovoj sposobnosti da služi kao nekonkurentni NMDA antagonist, sprečavajući vanćelijsko kretanje kalcijuma u ćeliju i slabljenjem centralne senzibilizacije. Posebno, centralni mehanizam je blokada glutamata i aspartata na NMDA receptoru pomoću magnezijuma<sup>291</sup>. Magnezijum i receptori NMDA uključeni su u modulaciju bola<sup>292</sup>. Magnezijum je, takođe, fiziološki antagonist kalcijumskih kanala sa različitom voltažnom aktivnošću<sup>293</sup>, a ovi kanali mogu biti važni u mehanizmu antinocicepcije<sup>294</sup>. U kliničkim ispitivanjima, lečenje magnezijumom poboljšalo je simptome primarne dismenoreje menstrualne migrene ili glavobolje. Infuzija magnezijumom može smanjiti postoperativne bolove, što dovodi do štednje opijata. Osim toga, zanimljivo je napomenuti da kada je nastavljena primena magnezijuma u vidu postoperativne infuzije, uočeno je značajno smanjenje bola i redukcija svih vrsta analgetika<sup>295</sup>.

## 8.0. IMPAKTIRANI DONJI UMNJACI

### 8.1. Pojam, etiologija i klasifikacija impaktiranih umnjaka

Reč impakcija potiče od latinske reči „uticaj” koja označava da organ ili struktura, zbog abnormalnog mehaničkog stanja, nije mogla da zauzme svoj normalan položaj. Impaktirani zubi su oni koji nisu uspeli da izniknu i dostignu odgovarajuću funkcionalnu lokaciju u usnoj duplji posle vremena u koje se to očekuje<sup>296</sup>. Osim termina impaktiran, upotrebljavaju se još i termini retiniran i inkludiran zub, sa naglaskom da je retiniran zub onaj zub koji nije iznikao bez jasno uočljivih mehaničkih smetnji. Postoje poluimpaktirani zubi, koji su delimično prekriveni, i potpuno impaktirani zubi, koji su u celosti prekriveni mekim i koštanim tkivima.

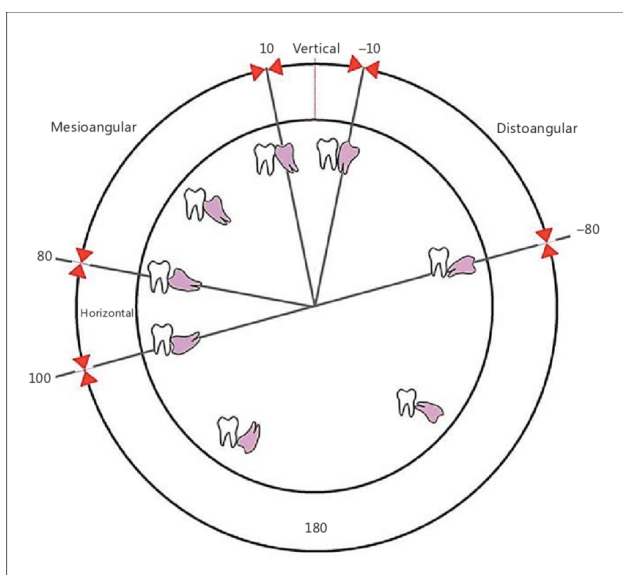
Etiologija pojave impaktiranih zuba vezuje se prvenstveno za nedostatak prostora, zbog anatomofunkcionalnih promena u stomatognatom sistemu tokom evolucije<sup>297</sup>. Uzroci impakcije mogu se podeliti na lokalne i opšte. Lokalni su: aberantna putanja erupcije zuba, abnormalni položaj zubnog zametka, pritisak susednog zuba, kompaktna kost koja stoji na putu nicanju zuba, dugotrajna zapaljenja, gubitak mlečnih zuba pre fiziološke smene, infekcija, oštećenje zametaka stalnog zuba (prilikom povrede ili zračenja), ili ostalim, manje čestim uzrocima, kao što su vilične ciste i tumori<sup>298</sup>. Pored lokalnih faktora vezanih za pojavu impakcije, postoje i sistemski faktori koji mogu dovesti do ove pojave, kao što su endokrini poremećaji, preležana oboljenja i hipovitaminoze u detinjstvu, pothranjenost, i nasledna oboljenja i sindromi<sup>299</sup>. Genetska etiologija impakcije trećeg molara igra važnu ulogu u procesu odontogeneze. Geni MSKS1 na hromozomu 4 kod ljudi i AKSIN2 se smatraju odgovornim genima za ovu pojavu a karakteriše ih promenljiva ekspresivnost. U koegzistenciji sa faktorima sredine zuba i drugim modulirajućim genetskim faktorima, dodatno povećavaju rizik za pojavu impakcije<sup>300</sup>. Poslednjih decenija primećuje se porast broja impaktiranih zuba. Obrazloženje ove pojave je, između ostalog, i veći nivo oralne higijene i smanjena učestalost ekstrakcija zuba i promenjene navike – sa manjim angažovanjem stomatognatog sistema. Početni procesi mineralizacije donjih trećih molara su individualni, ali je optimalno vreme između 8. i 9. godine, dok je vreme erupcije između 17. i 20. godine<sup>301</sup>.



Donji i gornji umnjaci su najčešće impaktirani zubi, a zatim slede gornji očnjaci i donji premolari<sup>302</sup>, Najčešći položaj impakcije donjeg umnjaka je mezioangularni<sup>303</sup>. Prevalencija impaktiranih trećih molara kreće se oko 73% u Evropi<sup>304</sup>.

Postoji veći broj klasifikacija koje su formirane kako bi se lakše predvidela težina operacije donjeg impaktiranog umnjaka, kao i moguće posledice koje je prate. Najstarije i najčešće korišćene su:

1. **Winterova klasifikacija iz 1926**<sup>305</sup>, koja klasifikuje umnjake prema uglu koji postoji između uzdužne osovine donjeg umnjaka u odnosu na uzdužnu osovinu drugog donjeg molara, tako da se razlikuju vertikalni, mezioangularni, horizontalni, distoangularni, bukoangularni, lingvoangularni, obrnut položaj, i ostali atipični položaji (Slika 5).



Slika 5. Winterova klasifikacija zasnovana je na uglu koji postoji između uzdužne ose trećeg molara i uzdužne ose drugog donjeg molara<sup>305</sup>. I Vertikalni položaj: 0° do 10°, II Mezioangularni položaj: 11° do 79°, III Horizontalni položaj: 80° do 100°, IV Distoangularni položaj: - 11° do - 79° .V Ostalo: 111° do -180°

Winterovim linijama, koje prate parametre vezane za donji umnjak, može se delimično proceniti težina impakcije. Osnovna prva linija pruža se od okluzalne površine drugog molara unazad prema ramusu i predstavlja razliku u visini okluzalnih površina drugog i trećeg molara. Druga linija pruža se od distalnog dela koštanog tkiva iza trećeg molara do vrha interdentalnog septuma između prvog i drugog molara<sup>142</sup>. Ovom linijom označena je ivica kosti kojom je prekriven donji umnjak i predstavlja količinu kosti koju treba ukloniti prilikom opracije. Treća linija se proteže

od druge linije upravno do tačke na koju bi trebalo osloniti polugu, na cementno-gleđnom spoju na mezijalnom delu impaktiranog trećeg molara. Ona je pokazatelj dubine impakcije i težine operativnog zahvata.

2. **Pelle i Gregori** klasifikuju donji umnjak u odnosu na prednju ivicu ramusa mandibule i okluzalnu površinu donjeg umnjaka prema okluzalnoj površini drugog donjeg molara<sup>306</sup>. Klasa I podrazumeva da se između grane donje vilice i drugog molara nalazi dovoljno prostora za smeštanje donjeg umnjaka, kada je horizontalni promer krunice umnjaka u celosti ispred prednje ivice ramusa. Klasa II je situacija kada u prostoru između ramusa i drugog molara nema dovoljno mesta za smeštaj trećeg molara, odnosno donji umnjak je postavljen više prema ramusu, delimično u ramusu mandibule, i klasa III je kada je deo veći umnjaka smešten u ramusu mandibule. Prema okluzalnoj površini donjeg drugog molara prema impaktiranom umnjaku, Pell i Gregory predlažu tri klase: A, B i C. Klasa A – okluzalna površina donjeg umnjaka je blizu nivoa okluzalne površine drugog molara. Klasa B – nivo grizne površine impaktiranog umnjaka je između nivoa grizne površine i linije vrata drugog donjeg molara. Klasa C – nivo grizne površine impaktiranog umnjaka je ispod nivoa linije vrata drugog molara. Stepen težine impakcije određen je debljinom kosti kojom je prekrivena kruna donjeg impaktiranog trećeg molara.

3. **Parant** je 1974. godine predložio jednostavnu klasifikaciju donjih umnjaka prema načinu ekstrakcije na: Stepen I: Ekstrakcija samo kleštima; Stepen II: Ekstrakcija osteotomijom; Stepen III: Ekstrakcija sa osteotomijom i separacijom krune; i Stepen IV: kompleksne ekstrakcije<sup>307</sup>.

4. **Killey i Kay** su 1979. godine klasifikovali umnjake prema stepenu erupcije na: 1. Iznikao; 2. Delimično iznikao; 3. Neiznikli umnjak<sup>308</sup>.

5. **Arčer**, 1975, i kasnije **Kruger**, 1984. godine, dali su klasifikaciju prema položaju, učestalosti i težini. Klasifikacija je prikazana u Tabeli 3<sup>296,309</sup>.

Tabela 3. Klasifikacija impaktiranih zuba prema Arčeru i Krugeru<sup>296,309</sup>

Položaj	Učestalost	Težina operacije
Mezioangularni položaj	43%	Najmanje teška operacija
Vertikalni	38%	Smatra se lakom operacijom
Horizontalni	3%	Umereno teška
Distoangularni	6%	Najteža za operaciju
Bukoangulirani	<10%	Teška
Lingvoangulirani	<10%	Teška
Ostali atipični položaji	<10%	Teška

6. **Tetsch i Vagner** su 1985. godine<sup>310</sup> predložili klasifikaciju donjih umnjaka prema angulaciji umnjaka i uglu koji uzdužna osovina umnjaka zaklapa sa okluzalnom ravni. Tako je: I- Vertikalni položaj umnjaka kada njegova uzdužna osovina zaklapa ugao sa okluzalnom ravni 90°; II - Horizontalni, kada je sa horizontalnom ravni jednak ugao 0°; III - sagitalni položaji: A: medio-angularni, B: disto-angularni; IV- poprečni položaji: A: bukoangularni, B: lingvoangularni; V- Kose impakcije- zub je nagnut u odnosu na okluzalnu ravan u različitim pravcima, i sa njom zaklapa različite uglove u rasponu od 0° do 90°: A: Medijalni ugao; B: Distalni ugao, C: Lingvalni ugao, D. Bukalni ugao; VI- Atipični položaj umnjaka.

7. **Klasifikacija prema Asanamiju i Kasazakiju** iz 1990. god. opisuje stepen impaktacije trećeg donjeg molara u vertikalnoj i horizontalnoj dimenziji prema dubini i količini kosti koja ga prekriva, i u smislu nagiba donjeg trećeg molara i njegovog odnosa prema osovini drugog molara<sup>311</sup>.

I – Vertikalna pozicija: a. mala impakcija; b. srednja c. duboka. 1. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice ramusa je veći nego horizontalna dimenzija

krune impaktiranog zuba; 2. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice ramusa je jednak horizontalnom promeru krune impaktiranog zuba; 3. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice ramusa je manji od horizontalnog promera krune impaktiranog zuba;

II – Distalna inklinacija: a. mala impakcija; b. srednja; c. duboka impakcija; 1. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice ramusa je veći nego horizontalna dimenzija krune impaktiranog zuba; 2. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice ramusa je jednak horizontalnom promeru krune impaktiranog zuba; 3. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice ramusa je manji od horizontalnog promera krune impaktiranog zuba;

III – Anteriorna inklinacija: a. mala impakcija; b. Srednja, c. duboka impakcija. Stepennagiba uzdužne osovine impaktiranog trećeg molara, u odnosu na uzdužnu osovinu drugog donjeg molara, u zavisnosti od veličine ugla, klasifikovan je u stepenima od 1 do 4;

IV – Distalna pozicija: a. mala impakcija; b. srednja c. duboka 1. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice grane donje vilice je veći nego horizontalna dimenzija krune impaktiranog zuba; 2. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice grane donje vilice je jednak horizontalnom promeru krune impaktiranog zuba; 3. Razmak između distalne površine drugog molara i prednje ivice grane donje vilice je manji od horizontalnog promera krune impaktiranog zuba;

V – Horizontalni lingvalni položaj;

VI – Lingvalna inklinacija;

VII – Horizontalni bukalni položaj;

VIII – Bukalna inklinacija;

IX – Obrnuti položaj.

8. **Peterson** je 1998. godine za određivanje težine impakcije predložio upotrebu parametara zavisno od angulacije, dubine i odnosa prema ramusu kojima je moguće izračunati ukupan broj bodova kojima se može meriti stepen težine operacije. Operacija se svrstava u laku ako je broj bodova 3–4 ; umereno tešku za broj bodova 5–6; veoma tešku za broj bodova od 7–10 (Tabela 4)<sup>312</sup>.

Tabela 4. Stepen težine impakcije donjeg trećeg molara prema Petersonu<sup>312</sup>

Prostorna orijentacija	Stepen dubine impakcije	Zbir
Mezioangularni		1
Horizontalni		2
Vertikalni		3
Distoangularni		4
	A	1
	B	2
	C	3
Klasa	I	1
Klasa	II	2
Klasa	III	3
Težina		
Vrlo teška		7-10
Umereno teška		5-7
Minimalno teška		3-4

9. **Klasifikaciju koja prati devet anatomskih parametara** i na osnovu njih procenjuje težinu operacije imaptiranog umnjaka dali su 2002.godine **Yuasa i sar.**<sup>313</sup> Oni smatraju da pol i starost nemaju velikog značaja na težinu operacije, dok su vodeći parametri za procenu težine relativna dubina, ugao i oblik korenova, broj korenova, odnos zuba prema ramusu, blizina mandibularnog kanala, nedostatak periodontalne membrane, položaj zuba u odnosu na uzdužnu osu drugog molara i relativno horizontalni položaj. Presudni faktori koji operaciju klasifikuju kao tešku su veći stepen dubine, maljičasti korenovi i situacija kada je veći deo imaktiranog zuba u ramusu. Ako je prisutan neki od ovih faktora ili kombinacija dva ili tri, impakcija se smatra teškom.

10. **Klasifikacija prema Neju** iz 2010. godine posmatra donji umnjak u odnosu na mandibularni kanal. U prvoj klasi nalaze se umnjaci koji su po položaju iznad mandibularnog kanala, druga klasa je podeljena na podklase gde je II/a kada se koren umnjaka nalazi ispod mandibularnog kanala do jedne trećine korena, odnosno II/b, kada se koren donjeg umnjaka proteže ispod mandibularnog kanala više od trećine dužine. Klasa III je situacija gde se umnjak u potpunosti nalazi ispod kanala<sup>314</sup>.

11. **Passi i sar.**<sup>303</sup> 2019. godine predložili su najnoviju kompleksnu objedinjenu klasifikaciju donjih umnjaka, koja se odnosi na najveći broj parametara koji objektivno utiču na težinu impakcije. U ovoj klasifikaciji objedinjeni su angulacija, odnos prema ramusu, mandibularnom kanalu, udružena patologija i moguće komplikacije koje prate operaciju donjeg umnjaka.

Na težinu i dužinu trajanja operacije donjeg umnjaka, osim položaja, dubine impakcije, blizina donjeg alveolarnog nerva, formiranosti i položaja korenova, obučenosti hirurga, utiču još i faktori kao što su starost pacijenata, etnička pripadnost, pol, povećana težina.

## **8.2. Dijagnoza, terapija i komplikacije kod operacije donjih impaktiranih umnjaka**

Dijagnoza impaktiranih umnjaka može se postaviti na osnovu simptomatologije koja ih prati, dok se definitivna dijagnoza potvrđuje rendgen snimkom. Nekada je impaktirani umnjak praćen bolovima, pojavom infekcije i perikoronitom, sekundarnom neuralgijom, ali može biti i potpuno asimptomatski. Vrlo često se dijagnoza postavlja slučajno, na 2D ortopanu, koji još uvek predstavlja osnovni dijagnostički postupak za utvrđivanje većine patoloških stanja zuba i vilica. Savremenim dijagnostičkim radiografskim metodama 3D ortopan i Cone Beam Computer Tomography, moguće je sa sigurnošću utvrditi odnos impaktiranog zuba sa susednim anatomskim strukturama, veličinu, oblik i položaj korenova, prisustvo patoloških promena koje mogu biti udružene sa impaktiranim umnjacima<sup>315</sup>.

Operacija donjeg impaktiranog umnjaka je jedna od najčešćih operacija u oralnoj hirurgiji. Težina operacije zavisi od većeg broja faktora: položaja zuba, starosti pacijenta, indeksa telesne

mase (BMI), otvaranja usta, veličine jezika, gonijalnog ugla, fleksibilnosti obraza, obučenosti hirurga, dužine operacije, načina zatvaranja rane itd.

Razlog operacije donjih umnjaka može biti simptomatski ili profilaktički. Simptomi koji dovode pacijenta lekaru su na prvom mestu bol, ređe razvoj infekcije, parestezije, parodontalni džep itd. Prema podacima, čak 68,29% od ukupnog broja operacija je bilo posledica prisutne simptomatologije<sup>316</sup>. Ova operacija često je udružena sa intraoperativnim i postoperativnim komplikacijama. Intraoperativne komplikacije uključuju krvarenje, oštećenje susednih zuba, povredu okolnih tkiva, oštećenje nerava, povredu krvnih sudova i intraoperativno krvarenje, translokaciju zuba u susedne anatomske prostore, prelom korena, frakturu mandibule. Poremećaj čula ukusa – hiposenzitivnost gustatornih vlakana u prvom postoperativnom preiodu, do čak 6 meseci posle operacije<sup>317</sup>.

Tipične postoperativne sekvele su disfagija, bol, otok, trzmus, koje su očekivane i prolaznog karaktera, tako da se ne mogu uvrstiti u komplikacije, nešto ređe se javljaju hematoma, alveolitis, infekcija rane, parodontalna oštećenja, fraktura vilice<sup>318</sup>. Osim ovih, mogu se javiti prolazno ili trajno oštećenje nerava, sa senzornim ispadima u regiji distribucije, najčešće n. lingualisa i n. alveolaris inferiora. Opisani su slučajevi pojave diplopije i Belove paralize posle ove operacije. Procenat komplikacija u zavisnosti od vrste i težine kreće se od 4,6–30,9%<sup>319</sup>. Alveolarni osteitis je jedna od najčešćih komplikacija operacije trećeg molara. Procenat infekcije ekstrakcione rane posle operacije donjeg umnjaka je od 0,8% do 4,2%. Prelom donje vilice posle operacije trećeg molara je retka pojava, a najčešće je povezana sa duboko impaktiranim donjim umnjacima kod pacijenata starijih od 40 godina<sup>319</sup>.

Postoperativni bol, otok i trizmus su očekivane posledice zapaljenskog procesa zarastanja koja prati operaciju donjeg impaktiranog umnjaka i imaju uticaj na kvalitet života pacijenata u prvim postoperativnim danima. Bol je gotovo uvek prisutan, u manjoj ili većoj meri posle operacije donjeg umnjaka. Ovaj bol predstavlja inflamatorni bol koji može dugo da perzistira. Prema podacima, 93% pacijenata ovaj bol definiše kao jak<sup>83</sup>. Najintenzivnij bol javlja se u periodu od 3-12 sati posle operacije, i može da perzistira još nekoliko do nedelju dana, u uslovima normalnog oporavka. Neki autori tumače da bol može nastati i zbog napetosti i osetljivosti tkiva usled otoka<sup>320</sup>.

Otok je posledica hirurške povrede tkiva i trakcije mukoperiostalnog režnja, sa posledičnom stazom. Veličina postoperativnog edema varira u zavisnosti od lokalnih faktora kao i položaja zuba, načina uklanjanja kosti, hemostaze, načina postavljanja sutura, delikatnosti rukovanja mekim tkivom i sistemskih faktora kao što su starost, sistemska oboljenja, sklonost krvarenju, ishrana, upotreba lekova. Iako su uloženi naponi za formiranje univerzalnog modela kojim se može predvideti veličina postoperativnog edema, ne postoji pouzdana vrsta proračuna u predviđanju nastanka i veličine postoperativnog edema. Očigledno, glavni razlog je to što je teško proceniti koja od varijabli u kojoj meri doprinosi nastanku edema. I dalje se procena edema svodi na iskustvo u radu, predviđanje i ličnu procenu oralnog hirurga. Otok je najintenzivnijij prvog i drugog dana posle operacije, sa postepenim povlačenjem do 7 dana<sup>321</sup>. Posthirurški edem lica je teško precizno kvantifikovati, jer uključuje 3 dimenzije, a merenje se vrši na nepravilnoj konveksnoj površini i može se manifestovati iznutra, kao i spolja. Postoje dijagnostičke metode poput ultrazvuka, skenera, samoprocene od strane pacijenta ili od strane lekara, kojima se može preciznije utvrditi veličina edema, moguće prisustvo hematoma ili infekcije. Najnovija tehnologija za pokušaj procene postoperativnog otoka je uz pomoć veštačke inteligencije – upotrebom veštačkih neuronskih mreža kojima je pokušano predviđanje medicinskog ishoda operacije. Kompjuterizovani sistem zasnovan na veštačkim neuronskim mrežama dao je povoljne rezultate u preoperativnom predviđanju veličine postoperativnog edema kod operacije donjih umnjaka. Još uvek se smatra da najbolju prognozu u nastanku i veličini edema može da da lekar na osnovu iskustva.

Trismus može nastati kao posledica subjektivnog ograničenja otvaranja usta zbog pokušaja da se smanji nelagodnost pri pokretanju vilice posle hirurškog zahvata ili može biti izazvan grčem mastikatornih mišića zbog miozitisa usled lokalne inflamacije, sa prisutnim edemom koji sprečavaju njihovu fleksibilnost. Trismus dostiže maksimum prvog ili drugog postoperativnog dana postepeno se smanjuje do 7. dana. Karakteristika uobičajneih sekvela (bola, otoka i trizmusa) je da su najintenzivnije prvog i drugog postoperativnog dana, da bi se posle toga postepeno smanjivale i prestale oko 7 dana posle operacije, ali mogu perzistirati i 10 i više dana. Postoje različiti načini za ublažavanje ovih najčešćih postoperativnih komplikacija. To su medikamentozna standardna analgetska i antiinflamatorna terapija, proteolitički enzimi, unapređene hirurške tehnike, primena lasera<sup>322</sup>.



Ipak, ove sekvele ostaju u sličnom obimu prisutne, bez obzira na nastojanje lekara da se eliminišu<sup>323</sup>.

Deksametazon se pokazao kao jedinstveni lek koji može u manjoj ili većoj meri uticati na sve ili neku od sekvela koje uobičajeno prate operaciju donjeg impaktiranog umnjaka, uzimajući u obzir način primene i dozu<sup>322,324</sup>.

Interesantno je da, pored ovih predvidivih nepoželjnih posledica operacije donjeg impaktiranog umnjaka, jedna studija ukazuje na poboljšanje čula ukusa nekoliko godina posle operacije. Pretpostavka je da se radi o remećenju tonusa n. facialis koji putem CNS-a vrši supresiju na n. glosofaringeus<sup>325</sup>.

## **II POSTAVKA PROBLEMA**

Operacija donjeg impaktiranog umnjaka spada u najčešće intervencije u oralnoj hirurgiji. Najintenzivniji bol, koji čak 93% pacijenata definiše kao jak bol<sup>83</sup>, javlja se u prvih 3-12 sati posle operacije<sup>83,174</sup>. Operacija dovodi do povrede tkiva sa posledičnom pojavom proinflammatoryh medijatora: prostaglanina (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) bradikininina, interleukina (IL1, IL 6, IL8), serotonina i drugih medijatora koji senzibilizuju nociceptivna A $\delta$  i C vlakana i dovode do neurooksidativne transmisije bolnih signala. Najizraženije delovanje proinflammatoryh i inflamatornih medijatora na nociceptore je u prvih 5 sati po prestanku delovanja lokalne anestezije<sup>174</sup>. Prvi postoperativni dan je praćen najintenzivnijim bolovima, čak i posle minimalnih hirurških procedura<sup>85</sup>. Značajno je da akutni posthirurški bol, može trajati ne samo prva 24 sata neposredno posle operacije, već i više dana i kategorizuje se kao umeren, jak ili ekstremno bol, a može dovesti do značajnih fizioloških, emocionalnih, mentalnih i ekonomskih posledica po pacijenta<sup>326</sup>. Operativna povreda tkiva za posledicu može imati pojavu patoloških bolnih stanja kao što su: bol u odsustvu štetnog stimulusa (spontani bol), produženo trajanje odgovora na kratak stimulans (hiperpatija), smanjen prag nadražaja na bol (primarna hiperalgezija), bolna reakcija na stimulus koji normalno ne izaziva bol (alodinija), kao i širenje bola i prema nepovređenom tkivu (sekundarna hiperalgezija)<sup>327</sup>.

Kontrola bola u kliničkoj hirurškoj praksi podrazumeva da bezbolni postoperativni period traje što je moguće duže, i da je ostvaren na najbezbedniji, najjednostavniji i najpraktičniji način, i po mogućstvu, lako ostvarljiv u ambulantnim uslovima. U ove svrhe postoje dokazi o upotrebi lokalnih anestetika dugog dejstva za produženje perioperativne lokalne anestezije u oralnoj hirurgiji<sup>232,328</sup> i kontrolu postoperativnog bola, čime se povećava rani postoperativni interval bez bola i minimizira uzimanje postoperativnih analgetika<sup>328</sup>. Različite tehnike kojima se poboljšava efikasnost lokalne anestezije<sup>329</sup>, unapređene formulacije lokalnih anestetika (liposomalni oblici), lokalni anestetici dugog dejstva sa različitim pomoćnim sredstvima, korišćeni su sa ciljem produženja efekata lokalne anestezije i postoperativne analgezije u kliničkoj praksi<sup>329-331</sup>. Medikamenti kao što su magnezijum sulfat, klonidin, petidin, morfijum, butorfanol i midazolam, dodaju se lokalnim anestheticima za intenzivnije, brže i dugotrajnije delovanje lokalne anestezije kao i neostigminom i  $\alpha_2$ -agonisti<sup>332-335</sup> i ketamin, ali sa slabijim rezultatima od očekivanih<sup>336</sup>. Svakodnevna upotreba nekih od mogućih lekova u ambulantnoj hirurgiji nije praktičana, pre

svoga zbog mogućih farmakoloških sporednih efekata, kao što je depresija disanja, teška sedacija i psihomotorni poremećaji<sup>337</sup>.

Osim bola, najčešće postoperativne sekvele operacije donjeg impaktiranog umnjaka su otok i trizmus. Pomenuti proinflamatorni medijatori stimulišu niz vaskularnih i neurogenih promena. Posledica povrede tkiva i manjih krvnih sudova je otok, koji je gotovo uvek, u određenoj meri prisutan kod ove operacije. Trizmus, otežano gutanje i govor, posledica su pokušaja da se ograniči otvaranje usta, kako bi se smanjili pokreti koji izazivaju bol, ili su posledica delovanja inflamatornih medijatora na mišićna vlakna.

Izazov u svakodnevnoj oralnohirurškoj praksi je ostvariti efektivno i dovoljno dugo delovanje periperativne anestezije i analgezije operisane regije, samo jednim ubodom, za blokadu donjeg alveolarnog nerva. Opisani su pokušaji da se postigne produženi efekat blokade nerva povećanjem doze lokalnog anestetika ili razvojem novih lekova za to svrhe, ali su ovi pokušaji bili neuspešni, uglavnom zbog mogućih toksičnih reakcija na primenjene medikamente.

Činjenica je da se deksametazon obično koristi za perioperativno kontrolu bola, mučnine i povraćanja, u svim hirurškim granama, obezbeđujući brži oporavak pacijenata<sup>338,339</sup>. Podaci iz literature sugerišu da kortikosteroidi pokazuju efikasnost u smanjenju postoperativnog bola u oralnoj, opštoj i ortopedskoj hirurgiji<sup>340-342</sup>. Kao selektivni glukokortikoid, deksametazon pokazuje visoku farmakodinamičku moć, tj. oko 40 puta veću od hidrokortizona i zato se koristi za lečenje raznih autoimunih i inflamatornih bolesti<sup>340</sup>. Upotreba deksametazona za produženje trajanja lokalne/regionalne anestezije pokazala je obećavajući rezultati u opštoj hirurgiji, potvrđujući da 8 mg deksametazona, perineuralno dodatog u sam lokalni anestetik, produžava trajanje analgezije perifernog nervnog bloka posle blokada supraklavikularnog brahijalnog pleksusa i interskalenskog nervnog bloka<sup>343,344</sup>.

Perineuralno primenjen deksametazon može direktno uticati na produženje blokade nerva, ometanjem prenosa bolnih impulsa duž nemijeliniziranog C vlakna, i redukcijom ektopičnog pražnjenja neurona, putem regulacije prenosa kalijuma kroz nervnu membranu i delovanjem na lokalno nervno vlakno<sup>345</sup>. Povećanje koncentracije kortikosteroida u cirkulaciji stimuliše sintezu polipeptida lipomodulina, velike molekularne mase 40 000 daltona, u istim ćelijama u kojima je bila povećana sinteza PGE<sub>2</sub><sup>346</sup>. Lipomodulin je snažan inhibitor aktivnosti

fosfolipaze A<sub>2</sub>, tako da smanjuje sintezu eikosanoida (prostaglandina, trombeksana i prostaciklina i drugih) i na taj način smanjuju se bolne senzacije delujući u svim fazama inflamacije tkiva, redukujući aktivnost cikooksigenaze i lipooksigenaze, smanjujući propustljivost kapilara i dijapedezu, i tako utiče na smanjenje otoka i trizmusa. Deksametazon pokazuje lokalna vazokonstriktorna svojstva koja moguće doprinose smanjenju apsorpcije lokalnog anestetika i produženju njegovog delovanja<sup>259,264</sup>.

U oralnoj hirurškoj praksi opisani su različiti putevi lokalne primene deksametazona u blizini operisane regije kao što su: submukozni<sup>347</sup>, intramaseterični<sup>111</sup>, sublingvalni<sup>111,348</sup>, pterigomandibularni<sup>132</sup>, endoalveolarni, koji su imali efekte na postoperativne sekvele vezane za operaciju donjeg impaktiranog umnjaka<sup>349</sup>.

Operacija impaktiranih umnjaka i druge oralnohirurške intervencije izazivaju intenzivniji strah kod pacijenata u poređenju sa drugim stomatološkim intervencijama<sup>350,351</sup>. Poznato je da stres pojačava bol<sup>352,353</sup>. Veoma uplašeni i anksiozni pacijenti imaju tendenciju da precene intenzitet očekivanog bola, čak i ako nikada nisu doživeli neko prethodno bolno iskustvo vezano za intervenciju koja ih očekuje. Stresni odgovor na hiruršku traumu definiše se kao sistemska reakcija organizma koja dovodi do stereotipnih promena neuroendokrinoloških, metaboličkih, imunoloških i hematoloških poremećaja u cilju očuvanja homesotaze<sup>354</sup>. Tada dolazi do lučenja endogenih hormona, pre svega kateholamina i kortizola, glavnih hormona stresa, koji ispoljavaju efekat na KVS, CNS i metaboličke procese u organizmu. Duža izloženost pacijenta stresu može povećati krvni pritisak i puls, smanjiti saturaciju, što može dovesti do komplikacija, posebno kod pacijenata sa već postojećim sistemskim oboljenjima.

Intenzitet bola u toku i neposredno posle operacije određuje mogućnost ranijeg uspostavljanja normalne homeostaze organizma posle operacije.

U dostupnoj literaturi nema podataka koji govore o perineuralnim efektima deksametazona, primenjenog Gaw Gates tehnikom mandibularne anestezije, u kombinaciji sa 0,5% ropivakainom, na produženje perioperativne anestezije i analgezije tkiva, u cilju smanjenja bola i potrebe za analgeticima u prvom postoperativnom periodu, a samim tim i na nivo perioperativnog stresa koji pacijenti doživljavaju prilikom operacije donjeg impaktiranog umnjaka.

### **III CILJ ISTRAŽIVANJA**

Nulta radna/klinička hipoteza je da ubrizgavanje 4ml ropivakaina 0,5% sa 1ml/4mg deksametazona produžava, statistički značajno, vreme trajanja sprovodne mandibularne anestezije i postoperativne analgezije, i smanjuje ili ukida potrebu za primenom narkotičkih i ne-narkotičkih analgetika u odnosu na lokalne ispitivane anestetike.

Nulta statistička hipoteza je da primena 4ml ropivakaina 0,5% sa 1ml/4mg deksametazona ne utiče satatistički značajno na vreme trajanja sprovodne mandibularne anestezije i postoperativne analgezije, i smanjenje ili ukidanje potrebe za primenom narkotičkih i ne-narkotičkih analgetika, u zavisnosti od primenjenih lokalnih anestetika.

Na osnovu postavljenih nultih hipoteza, cilj ove studije je da ispita da li ubrizgavanje anestetika dugog dejstva – 4ml ropivakaina 0,5% i 1ml/4mg deksametazona, perineuralno, u pterigomandibularni prostor, u predelu sve tri oralne grane n.mandibularisa, utiče na kvalitet i produženje perioperativne anestezije i postoperativne analgezije (smanjenje i eliminacija bola), kao i na smanjenje postoperativnih sekvela, kao što su otok i trismus, i stresni odgovor organizma koji oslobađa kortizol, kao hormon stresa, u toku hirurgije impaktiranih mandibularnih umnjaka.

#### **Primarni ciljevi istraživanja su:**

1. Ispitati efekat ropivakaina sa deksametazonom na uspešnost intraoperativne anestezije i produženje postoperativne analgezije;
2. Ispitati uticaj kombinacije ropivakaina i deksametazona ubrizganih perineuralno, u pterigomandibularni prostor, na smanjenje postoperativnog bola, otoka i trizmusa;
3. Ispitati stepen stresa merenjem salivarnog kortizola u tri vremenske tačke: pre anestezije, 15 minuta posle operacije, i na prvoj kontroli – 24 sata posle operacije.

#### **Sekundarni ciljevi istraživanja su:**

1. Proceniti intenzitet bola prilikom izvođenja sprovodne mandibularne anestezije u toku operacije upotrebom standardne vizuelno analogne skale ili numeričke skale za bol;

2. Ispitati promene senzibiliteta u dermatome n. alveolaris inferiora, koji je anesteziran ovom kombinacijom lekova, procenom numeričkih grubih parametara, kao što je ubodni test (eng. Pin Prick test), preciznih parametara dejstva lokalne anestezije pomoću testa razlikovanja dve tačke (eng. Two Points Discrimination test), praćenja brzine nastupanja anestezije;
3. Proceniti subjektivno kvalitet anestezije upotrebom upitnika za procenu kvaliteta anestezije Američkog udruženja za oralnu i maksilofacijalnu hirurgiju. Ovom procenom odrediti u kojoj je meri pacijent zadovoljan operacijom izvedenom u lokalnoj anesteziji, u zavisnosti od prisustva/odustva bola za vreme i posle operacije, što je indirektni pokazatelj stepena stresa i straha od anestezije i oralnohirurške operacije;
4. Proceniti objektivno kvalitet anestezije, upotrebom skale po Sisku;
5. Ispitati stepen stresa koji pacijenti imaju neposredno pre intervencije upotrebom modifikovane skale po Korah Normanu i saradnicima;
6. Evidentirati promene hemodinamskih parametara pulsa, arterijske tenzije, i saturacije krvi kiseonikom, pre, 15 minuta posle operacije i na prvoj kontroli.



## **IV MATERIЈAL I METODE**

Istraživanje delovanja i efikasnosti kombinacije lokalnog anestetika 0,5% ropivakaina sa 1ml/4mg deksametazona, u hirurgiji impaktiranih donjih urađeno je na Odeljenju oralne hirurgije Klinike za dentalnu medicinu Niš i Naučno-istraživačkom centru Medicinskog fakulteta u Nišu, a po odobrenju Etičkog odbora Klinike za dentalnu medicinu (odluka br. 20/4-2018-3 EO/06.09.2018.) i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Nišu (odluka br. 12-7476-2/2, od 1. jula 2019 god.), u periodu od 2019. do 2021. godine.

Pacijenti koji su dobrovoljno učestvovali u ovom istraživanju imali su impaktirani mandibularni umnjak, i na osnovu standardne radiološke dijagnostike ortopantomografskim snimanjem, dijagnostikovani su kao klasa II po Winterovoj klasifikaciji<sup>305</sup>, za impaktirane umnjake.

**Kriterijumi uključivanja pacijenata u ovu studiju bili su:** da imaju opšte zdravstveno stanje koje je zadovoljavalo kriterijume za klasu ASA 1 ili ASA II Američkog udruženja anesteziologa<sup>355</sup>(tabela 5), zatim da u periodu od 2 nedelje pre operacije nisu imali bolove, otok ili trismus, niti sistemsku infekciju ili perikoronitis, alergije na lokalne anestetike, analgetike i deksametazon. Pacijenti nisu smeli da koriste antibiotsku terapiju 14 dana pre operacije impaktiranog umnjaka.

**Kriterijumi isključivanja pacijenata u ovu studiju su bili:** pacijenti koji spadaju u ASA III-VI kategorizaciju, pacijenti sa osteoporozom, osteopenijom, glaukomom, ili nekim dijagnostikovanim psihijatrijskim oboljenjem; osobe koje su u poslednjih 6 meseci doživele veći stres, smrtni slučaj, razvod ili gubitak posla; pacijenti koji su koristili ili koriste psihoaktivne lekove; trudnice i dojilje, kao i žene koje koriste kontraceptivne pilule; pacijenti sa gingivitom, parodontitom ili nekim inflamatornim oboljenjem usne duplje.

Pacijentima je dato usmeno objašnjenje o vrsti i ciljevima istraživanja, kao i o proceduri koja će biti primenjena i lekovima koji će biti primenjeni, posle čega su ispitanici dali usmenu i pismenu saglasnost za učešće u ovom istraživanju.

Tabela 5. Klasifikacija Američkog udruženja anesteziologa o zdravstvenom stanju pacijenata

ASA KLASIFIKACIJA	OPIS PACIJNATA	OPIS OBOLJENJA
ASA I	Zdravi pacijenti	Potpuno zdravi pacijenti, nepušači, pacijenti koji ne konzumiraju alkohol
ASA II	Pacijenti sa diskretnim sistemskim oboljenjima	Pušači, pacijenti koji povremeno konzumiraju alkohol, dobro kontrolisana hipertenzija i diabetes mellitus
ASA III	Pacijenti sa izraženim sistemskim oboljenjima	Loše kontrolisana hipertenzija, dijabetes mellitus, pacijenti sa srčanim tegobama
ASA IV	Pacijenti sa teškim sistemskim oboljenjima	Bubrežna insuficijencija (pacijenti koji nisu na dijalizi), srčana insuficijencija, cerebrovaskularni inzult, sepsa, infarkt miokarda
ASA V	Morbididni pacijenti, kod kojih se preživljavanje ne očekuje bez preduzimanja procedure	Masivna intrakranijalna krvarenja, ruptura aorte, masivne traume
ASA VI	Pacijenti sa moždanom smrću  Mogući donori organa	

## STUDIJSKE GRUPE

Studija je obuhvatila ukupno 60 ispitanika, oba pola, uzrasta od 17 do 80 godina. Pacijenti su podeljeni u tri jednake grupe od po 20 pacijenata i svi ispitanici su primili testirane rastvore lekova, preoperativno pre početka operacije donjeg impaktiranog umnjaka.

**I grupa – ispitanici**, primili su lokalni anestetik 4 ml 0,5% ropivakain hlorid (ROPIvacain 5 mg/mL, B|Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Nemačka), i 1ml/4mg deksametazona(Dexason® , rastvor za injekciju, 4mg/1mL, GALENIKA a.d., 11 080 Beograd) neposredno posle ubrizgavanju lokalne anestezije.

**II grupa – ispitanici** (kontrolna grupa), primili su lokalni anestetik 0,5% ropivakain hlorid (ROPIvacain 5 mg/mL, B|Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Nemačka) u količini od 4 mL i sterilni 0,9% fiziološkog rastvor u količini od 1ml (NATRII CHLORIDI INFUNDIBILE (natrijum-hlorid), rastvor za infuziju, 0,9%, Hemofarm A.D., 26300 Vršac), neposredno posle ubrizgavanju lokalne anestezije.

**III grupa – ispitanici treće grupe** (kontrolna grupa), primili su lokalni anestetik 0,5% bupivakain 1ml (Marcaine®, 0,5% Astra Zeneca, Sodertalje, Švedska) u količini od 4 ml i sterilni 0,9% fiziološkog rastvor u količini od 1ml (NATRII CHLORIDI INFUNDIBILE (natrijum-hlorid), rastvor za infuziju, 0,9%, Hemofarm A.D., 26300 Vršac), neposredno posle ubrizgavanja lokalne anestezije.

## PRIPREMA ISPITANIKA ZA MERENJE PARAMETARA ISPITIVANJA

Svi ispitanici koji su obuhvaćeni studijom zakazani su za prijem u vremenskom periodu od 8:30h do 9h ujutru. Pacijenti su pre operacije dobili jasna i dovoljno duga objašnjenja od strane hirurga, da bi razumeli i odgovorili na svoje učešće u studiji. Pacijanti koji su se složili da učestvuju u studiji, dali su usmenu saglasnost i pisanu saglasnost na posebnom obrascu, koji je bio sasatavni deo medicinske dokumentacije, za učešće u ovoj studiji. Pre bilo kakve procedure, ispitanicima je izmerena arterijska tenzija, puls, saturacija (SpO<sub>2</sub>). Zatim su pacijenti dobili, štampani upitnik Norman Korahu<sup>356</sup> za procenu straha od intervencije, koji je deponovan u sastavu medicinske dokumentacije svakog pacijenta. Ove procedure su rađene pre operacije, 15 minuta posle operacije i sutradan, na prvom kontrolnom pregledu.

## POSTUPAK KOLEKCIJE NESTIMULISANE PJUVAČKE

Pacijentima je savetovano da dan pred intervenciju nemaju veći fizički napor, i da ne rade nikakve stomatološke intervencije, kao i da 12 sati pre dolaska na intervenciju ne koriste hranu sa visokim sadržajem šećera i kofeina (slatkiši, kafa, gazirana pića, alkohol). Od pacijenata je zahtevano da ne peru zube, ne jedu, piju ili puše, ne koriste čačkalice, kao i da se ne izlažu fizičkom naporu u periodu kraćem od 60 minuta pre uzimanja uzoraka pljuvačke. Trajanje pripreme za operaciju bilo je oko 30 minuta, i za to vreme je pacijent bio u drugoj mirnoj prostoriji. Pošto bi se pacijent prilagodio okruženju u operacionom prostoru, ispirao bi vodom, više puta, usnu šupljinu do 10 minuta, i 15 minuta nakon završetka ispiranja sterilnom plastičnom pipetom uziman je uzorak nestimulisane mešovite pljuvačke iz suprotne, neoperativne sublingvalne regije. Pljuvačka je sakupljena u ependorfe (male epruvete), i ostavljena na čuvanje za dalju analizu, u zamrzivač, na temperaturi od -20 stepeni. Izuzetno se vodilo računa da pljuvačka ne bude kontaminirana ostacima hrane, stranim materijalom, pastom za zube i krvlju<sup>357</sup>.

## PRAĆENI PARAMETRI ANESTEZIJE I ANALGEZIJE

Ispitanici su imali individualni istraživački karton, u koji su beleženi svi podaci o ispitanicima i praćenim parametrima, kao i pojava neželjenih lokalnih ili sistemskih reakcija, perioperativno. Upitnici o proceni kvaliteta anestezije<sup>358</sup>, koje su ispitanici nosili kući, vraćeni su na prvoj kontroli, narednog dana.

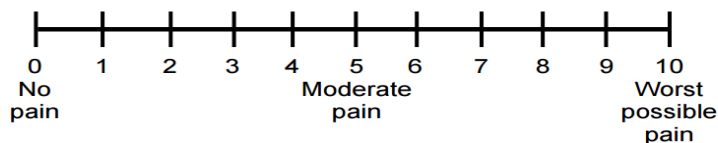
**I Dužina trajanja operacije (u min)**, računala se od momenta ubrizgavanja anestetika do trenutka završetka operacije, odnosno postavljanja poslednjeg šava i stavljanja kompresivne gaze na operativnu ranu.

**Procena i evidencija anestetičkog dejstva primenjenih lokalnih anestetika vršena je prema analizi sledećih parametara:**

**II Vreme nastupanja anestezije (engl. onset time):** mereno u minutima vreme od momenta ubadanja iglom i deponovanja anestetika u pterigomandibularni prostor do momenta nastanka utrnulosti donje usne na strani operacije.

**III Intenzitet bola prilikom aplikovanja anestezije** meren je korišćenjem numeričke skale za bol (Numerical Rating Scale), koju predstavlja linija sa 11 podeljaka (0-10), na kojoj su ispitanici zaokružili vrednost od 0-10<sup>120</sup>, gde 0 označava situaciju potpuno „bez bola“, vrednosti do 4 označavaju blagi bol, vrednosti od 4 do 6 označavaju umereni bol, i vrednosti veće od 7 označavaju jak bol, pri čemu vrednost 10 označava najjači mogući bol koji je pacijent doživeo. Ispitanici su odmah posle ubrizgavanja anestezije dobili upitnik sa nacrtanom duži sa podeocima 0-10, na kome su zaokružili bol koji su osetili u toku ubrizgavanja navedenih anestetika (Slika 6) .

#### **0–10 Numeric Pain Rating Scale**



Slika 6 . Prikaz primenjene numeričke skale za bol (engl. Numerical Rating Scale)<sup>120</sup>

**IV Objektivna procena dejstva anestezije i količina anestetika** vršena je uz pomoć Pin Prick testa, na anesteziranoj i kontralateralnoj strani, po tri puta, sterilnom zalomljenom iglom u predelu gingive donjih premolara i gingive oko impaktiranog umnjaka<sup>359</sup> . U slučaju pozitivnog pin prick testa, odnosno bolnog reagovanja pacijenta na ubod, dodata je dopunska anestezija, u količini od 2ml čistog prethodno primenjenog testiranog lokalnog anestetika. Ukupna količina upotrebljenog anestetika u slučaju pozitivnog pin prick testa ili u slučaju pojave bola u toku operacije, beležena je u istraživački karton.

**V Objektivna procena kvaliteta anestezije** izvršena je procenom hirurga, upotrebom skale za procenu kvaliteta anestezije po Sisku<sup>360</sup>:

1. uspešna – pacijent ne oseća bol;
2. uspešna – pacijent oseća minimalan bol u toku intervencije, ali nije neophodno dodavati dopunske anestezije posle početka operacije;
3. uspešna – pacijent oseća minimalan bol u toku intervencije, koji potpuno prestaje sa dodavanjem dopunske anestezije;
4. ograničen uspeh – pacijent oseća bol u toku intervencije posle date prve i posle dopunske anestezije, ali operacija završena bez dodavanja treće anestezije;
5. ograničen uspeh – pacijent oseća bol u toku intervencije koji počinje posle dve anestezije, ipak intervencija se završava bez treće anestezije;
6. neuspešna – pacijent oseća bol u toku intervencije posle prve anestezije; pacijent oseća bol u toku intervencije posle druge anestezije; neophodno je dodati treću anesteziju;
7. neuspešna – pacijent oseća bol u toku intervencije; počinje posle dve anestezije, potrebna treća anestezija;
8. neuspešna – anestezija tkiva izostaje posle date dve lokalne anestezije, potrebna treća anestezija ili je operacija odložena;

Uspeh anestezije u apsolutnim vrednostima izražen u broju uspešnih anestezija bez dopunskih anestezija i izračunat u procentima, kao i broj dopunskih anestezija izražen u istim vrednostima, po kategorizaciji po Sisku<sup>360</sup>, i taj broj je izražen u procentima (%).

**VI Procena delovanja anestezije na mehanoreceptore i ostatak senzacija (Test razlikovanja dve tačke)** u dermatomu n.alveolaris inferiora na donjoj usni izvršena je metodom testa razlikovanja dve tačke (TRDT) (eng. Two points discrimination test)<sup>361</sup>. Diskriminacija u dve tačke – najmanja razdaljina na kojoj dva stimulusa mogu biti diskriminisana od jednog stimulusa, i predstavlja meru za somatosenzornu prostornu diferencijaciju.



Slika 7. Upotrebljen test diskriminator

Test razlikovanja dve tačke (TRDT) sproveden je u tišini, u hirurškoj sali, 10 minuta po ubrizgavanju lokalnog anestetika. Pacijent je postavljen u polusedeći položaj, sa zatvorenim očima i relaksiranim zatvorenim usnama. Za izvođenje testa korišćen je diskriminator (Neuro 7, Medical Instruments, J&R Enterprises Inc. 540 Indian Trail, Billings, MT 59105 USA) (Slika 7). Bazična, normalna vrednost statički TRDT testa je utvrđena od 2-4 mm, prema prihvaćenom standardu za donju usnu<sup>361</sup>. Ovaj test je izveden uz pomoć dve zatupljene igle na diskriminatoru, sa početnom razdaljinom od 2 mm za donju usnu prema prethodno utvrđenim standardnim merama za određene dermatome lica. Ako pacijent nije mogao ispravno uočiti početnu udaljenost, određivana je duža razdaljina na iglama diskriminatora, sa svakom narednom udaljenošću po 2 mm više od prethodne. Na ovaj način ispitivanje se odvijalo sve dok pacijent nije odgovorio tačno, tj. dok nije osetio dva uboda u određenom dermatomu donje usne, odnosno polovini usne na anesteziranoj strani počevši od ugla donje usne ispitivane strane. Kada je pacijent odgovorio tačno, test je ponavljen još tri puta na istoj i još tri puta na kontralateralnoj



strani, koja je služila kao kontrola. Konačni tačan odgovor beležio se kao krajnja tačka za TRDT test. Ako je pacijent kontinuirano imao nedosledne i nesigurne odgovore, isključuje se iz testa.

**VII Subjektivna (pacijentova) ocena o kvalitetu anestezije u toku operacije,** procenjivana je na osnovu intenziteta bola koji su pacijenti doživeli u toku operacije (subjektivan osećaj), beležeći osećaj bola na numeričkoj skali za bol (eng. Numerical Rating Scale)<sup>120</sup>; kasnijom analizom je vrednost numeričke skale za bol upoređivana sa dobijenom vrednošću salivarnog kortizola posle operacije (objektivna analiza), između testiranih grupa pacijenata.

**VIII Dužina trajanja anestezije:** mereno u minutima vreme od momenta postizanja utrnulosti usne na strani operacije do momenta prestanka utrnulosti usne.

**IX Postoperativna procena kvaliteta anestezije** izvršena je upotrebom Upitnika za procenu kvaliteta anestezije Američkog udruženja za oralnu i maksilofacijalnu hirurgiju, koji su ispitanici popunjavali postoperativno<sup>358</sup>. Originalni upitnik uključuje pitanje br. 2, gde se prate efekti posle primenjene i.v sedacije ili opšte anestezije, koje je isključeno iz bodovanja, zbog toga što je u ovoj studiji primenjena samo lokalna anestezija. Bodovanje je izvršeno dodeljivanjem bodova na sledeći način: a)1 b)2 c)3 d)4 e)5

**Upitnik za procenu kvaliteta anestezije Američkog udruženja za oralnu i maksilofacijalnu hirurgiju (AAOMS)<sup>358</sup>**

1. Čega se od sledećeg navedenog pacijent seća u vezi sa iskustvom sa anestezijom?

a) Saveta posle intervencije

b) Ničega od gore navedenog

c) Bola koji je osetio u toku hirurške procedure (posle date anestezije)

2. Ako je pacijent bio u sedaciji ili opštoj anesteziji, u snu ili uz primenu relaksantnih lekova, čega se od navedenog u vezi sa anestezijom seća?

a) Budan je i sposoban za komunikaciju u toku procedure

- b) Budan je i nije sposoban za komunikaciju u toku procedure
- c) Ne seća se bilo čega u vezi sa procedurom
- d) Upotrebljena je samo lokalna anestezija ili blaga sedacija

3. Kako je pacijent bio zadovoljan u toku dobijanja anestezije?

- a) Ekstremno zadovoljan
- b) Delimično zadovoljan
- c) Delimično nezadovoljan
- d) Ekstremno nezadovoljan

4. Da li bi pacijent predložio da koristi istu vrstu anestezije nekome ko mu je drag?

- a) Da
- b) Ne

5. Koliko bi se pacijent plašio ako bi on/ona trebalo da dobiju istu vrstu anestezije u budućnosti?

- a) Ne bi bio uplašen
- b) Malo bi bio uplašen
- c) Umereno bi bio uplašen
- d) Ekstremno bi se plašio
- e) Bio bi u panici

**Procena i evidencija analgetičkih svojstava primenjenih lokalnih anestetika urađena je praćenjem sledećih parametara:**

**X Dužina trajanja analgezije (u minutima)** odnosno pojava prvog postoperativnog bola (u minutima), su izražavali ispitanici, koji su beležili vreme od momenta završetka operacije do trenutka kada su prvi put osetili bol posle operacije, rezultat zapisali u upitnik koji su nosili sa sobom.

**XI Vreme upotrebe prve doze analgetika (u minutima) po završetku operacije** – ispitanici su u upitniku beležili vreme kada se javio bol koji je zahtevao primenu prve doze analgetika posle završene operacije.

**XII Broj upotrebljenih analgetika (u procentima)** do prve kontrole – ispitanici su beležili broj uzetih analgetika u prvih 24 sata, do trenutka javljanja na kontrolni pregled.

**XIII Broj pacijenata (u procentima)** koji su uzimali analgetike.

#### **PRAĆENJE I MERENJE OTOKA I TRIZMUSA**

**XIV** Merenje otoka (u mm) vršeno je preoperativno i prvog postoperativnog dana, fleksibilnim metrom u predelu mekih tkiva sa operisane strane. Prvo merenje je podrazumevalo merenje dužine između kefaometrijskih tačaka, od tragusa do ugla usana koja je sabirana sa dužinom od lateralnog kantusa oka do ugla mandibule. Zbir rastojanja između navedenih kefalometrijskih tačaka predstavljao je ukupnu bazičnu vrednost  $S_1$ . Prvog postoperativnog dana merenje je izvršeno na isti način i nova vrednost sabranih rastojanja između kefalometrijskih tačaka činila je meru  $S_2$ . Povećanje dimenzija lica sa operisane strane, predstavljalo je veličinu postoperativnog otoka, i izračunato je oduzimanjem druge od prve vrednosti, koja je predstavljena u procentima pomoću formule<sup>349</sup>:

$$\frac{(S_2 - S_1)}{S_1} \cdot 100\%$$

**XV** Trizmus (u mm) je meren rastojanjem između interincizalnog otvora od sečivnih ivica vrha gornjeg do vrha donjeg lateralnog sekutića sa leve strane uz pomoć metalnog šestara<sup>318</sup>. Preoperativna prva interincizalna vrednost ( $T_1$ ), bila je bazična vrednost, izražena u mm (normalna vrednost 45–55mm). Na prvoj kontroli, sutradan, trizmus je meren na isti način, i dobijena druga vrednost ( $T_2$ ) je beležena a trizmus je izražen oduzimanjem druge od prve vrednosti i predstavljen u mm, odnosno izražen u procentima primenom formule:

$$T_2 \cdot \frac{100\%}{T_1}$$

### **PERIOPERATIVNA PROCENA STRAHA (ANKSIOZNOSTI)**

**XVI Preoperativna procena anksioznosti** procenjivana je na osnovu revidiranog upitnika po Norman Korahu<sup>356</sup>, koji su pacijenti popunjavali neposredno pred intrvenciju, u čekaonici ispred hirurškog bloka. Upitnik se sastoji od 4 pitanja, sa po 5 mogućih odgovora, pri čemu se odgovor 1 boduje 1 bodom, odgovor pod 2 sa 2 boda, i tako do mogućih 5 bodova. Maksimalan broj bodova je 20, minimalan 4.

Zbir bodova označava nivo anksioznosti kod pacijenata: 9–12 = umerena anksioznost; 13–14 = visoka anksioznost; 15–20 = teška anksioznost (ili fobija)

#### **Stomatološki upinik po Norman Korahu (revidiran)<sup>356</sup>**

1. Ako biste sutra imali zakazani pregled kod stomatologa, kakav biste osećaj imali?
  - a) Radovao bih se tom razumljivo prijatnom iskustvu
  - b) Ne bih tome pridavao pažnju
  - c) Osećao bih blagu nelagodnost
  - d) Bio bih uplašen, s obzirom na to da može biti neprijatno i bolno iskustvo
  - e) Bio bih mnogo uplašen u vezi sa procedurama koje stomatolog može preduzeti
2. Dok čekate u stomatološkoj ordinaciji na svoj red u stolici, kako se osećate?
  - a) opušteno
  - b) malo uznemireno
  - c) napeto

- d) uplašeno
  - e) uplašeno do te mere da me obliva znoj i skoro se osećam fizički bolesno
3. Kada sedite u stomatološkoj stolici, čekajući da stomatolog namontira borer, kako bi počeo da sređuje vaše zube, kako se osećate?
- a) opušteno
  - b) malo uznemireno
  - c) napeto
  - d) uplašeno
  - e) uplašeno do te mere da me obliva znoj i skoro se osećam fizički bolesno
4. Zamislite da ste u stomatološkoj stolici i čekate na čišćenje zuba. Dok čekate da stomatolog ili dentalni higijeničar pripreme instrumente, kojima će škripati po vašim zubima oko gingive, kako se osećate?
- a) opušteno
  - b) malo uznemireno
  - c) napeto
  - d) uplašeno
  - e) uplašeno do te mere da me obliva znoj i skoro se osećam fizički bolesno

Bodovanje Skale za anksioznost po Norman Korahu (ova informacija se ne stavlja u upitnik koji dobija pacijent, kako je ne bi video)

a)1 bod, b)2 boda c) 3 boda d) 4 boda e) 5 bodova

### **Procena stepena anksioznosti**

9-12 BODOVA- blaga anksioznost izazvana specifičnim stresorima, o kojima bi trebalo razgovarati i tretirati

13-14 BODOVA- visok stepen ansioznosti

15-20 BODOVA- ozbiljna anksioznost ili fobija. Može biti tretirana od strane stomatologa ili zahteva psihoterapiju

## XVII OBJEKTIVNA PROCENA NIVOVA STRESA

Ovaj parametar je podrazumevao da je merena količina salivarnog kortizola, u tri vremenske tačke – 15 minuta pre anestezijske, 15 minuta posle operacije i na prvoj kontroli, 24 časa posle operacije. Sterilnim Pasterovim pipetama uzeti su uzorci pljuvačke koji su potom, u polistirenskim mikrotubama, čuvani u frižideru, na temperaturi od +4 °C, u trajanju do 30 min, a zatim transportovani do Naučno-istraživačkog centra za biomedicinu Medicinskog fakulteta u Nišu, gde su zamrznuti na temperaturi od -20 °C do sprovođenja daljih analiza. U prikupljenim uzorcima sprovedeno je određivanje nivoa kortizola ELISA metodom (engl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) primenom komercijalnog kompleta (engl. *Cortisol Parameter Assay Kit*) prema uputstvima proizvođača (engl. *R&D Systems, Biotechnology company, Minneapolis, MN, USA*). U cilju postizanja veće senzitivnosti i specifičnosti metode korišćeni su ELISA kompleti čiji se metod detekcije analita zasniva na principima kompetitivnosti. Prema ovom principu, nepoznata količina kortizola u uzorku i poznata količina kortizola konjugovanog enzimom konkurišu za ista vezna mesta na antitelima koja su prethodno adsorbovana za zidove bunara (polumikrosfera) mikrotitarske ploče. Nakon isteka inkubacionog perioda, bunari (polumikrosfere) se ispiraju u cilju zaustavljanja kompetitivne reakcije i potom se dodaje hromogeni supstrat. Delovanjem enzima na supstrat dolazi do razvijanja boje čiji se intenzitet određuje kolorimetrijskom metodom. Intenzitet dobijene boje je obrnuto proporcionalan koncentraciji kortizola u uzorku, koja se određuje očitavanjem sa krive, konstruisane na osnovu standarda, odnosno rastvora poznatih, rastućih koncentracija kortizola. Merni opseg koncentracija kortizola korišćenih kompleta kretao se od 0,75 µg/ml do 50 µg/ml. Normalna prosečna koncentracija salivarnog, slobodnog kortizola je u prepodnevnom satima 8,4 µg/ml (1,26-9,78 µg/ml), dok se u kasnim večernjim satima kreće oko 2,2 µg/ml<sup>362</sup>.

Procedura je, ukratko, sprovedena na sledeći način. Nakon razmrzavanja na sobnoj temperaturi, uzorci pljuvačke su vorteksirani a potom centrifugirani na 3000 rpm u trajanju od 5 min kako bi došlo do precipitacije mucina sadržanih u pljuvački. Prikupljeno je 50 µL supernatanta, koji je razblažen u odnosu 1:5 predviđenim diluentom (engl. *Calibrator Diluent RD5-43*). Ovako pripremljeni uzorci u zapremini od 100 µL su naneti na bunare mikrotitarske ploče čiji su zidovi obloženi kozjim, anti-mišjim IgG antitelima. Potom je dodato 50 µL kortizola konjugovanog peroksidazom rena (HRT), kao i 50 µL rastvora primarnog antitela (mišjeg

monoklonalnog antitela specifičnog prema kortizolu). Usledila je inkubacija na orbitalnoj mešalici (500 rpm), u trajanju od 2 sata na sobnoj temperaturi. Prilikom inkubacije, kortizol iz uzorka i dodati kortizol konjugovan HRT-om konkurišu za ista vezna mesta na primarnom antitelu koje se pak vezuje za antitela fiksirana za zidove „bunara” (polumikrosfera) mikrotitarske ploče. U cilju odstranjivanja nevezanih komponenti sprovedena su ukupno četiri ispiranja ploče na automatskom ispiraću (engl. *Biochrom Asys Atlantis Microplate Washer, Biochrom Ltd, Cambridge, UK*) sa po 400  $\mu\text{L}$  rastvora po bunaru (engl. *Wash Buffer*). Po ispiranju dodato je 200  $\mu\text{L}$  substrata (tetrametilbenzidina) i sprovedena je inkubacija u trajanju od 30 min na sobnoj temperaturi u mraku, kako bi HRP delovao na hromogeni supstrat i omogućio razvijanje boje. Razvijanje boje je prekinuto dodavanjem 50  $\mu\text{L}$  2N rastvora sumporne kiseline (engl. *Stop Solution*). Optička gustina dobijene boje pročitana je primenom ELISA čitača (engl. *Multiskan Ascent 354 Microplate Photometer, Thermo Labsystems, Waltham, MA, USA*) na talasnoj dužini od 450 nm uz korekciju na talasnoj dužini od 540 nm. Na osnovu optičkih gustina primenjenih standarda, konstruisana je standardna kriva u kompjuterskom programu (engl. *TableCurve2D, AISN software, USA, ver. 4.0.0.0*) u kome su očitane koncentracije kortizola uzoraka u jedinicama ng/ml koje su potom množene sa 5 zbog inicijalnog razblaženja. Vrednosti koncentracije salivarnog kortizola mogu se predstaviti različitim mernim jedinicama nmol/l;  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; u ovoj studiji je koncentracija salivarnog kortizolka označavana sa  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>363</sup>.

Svi dobijeni podaci iz istraživačkog kartona i upitnika preneti su exel tabele, zavisno od grupe i prosleđeni na dalju statističku obradu.

## **XVIII HEMODINAMSKI PARAMETRI**

Ovi parametri su praćeni merenjem arterijske tenzije, pulsa, i oksigenacije krvi, u tri vremenske tačke, pre anesteziranja, 15 min posle operacije i na prvoj kontroli, sutradan.

Arterijska tenzija i puls mereni su na nadlaktici leve ruke sa aparatom Tensoval Comfort Classic (Paul Hartmann AG, Paul-Hartmann-Straße 12, 89522 Heidenheim, GERMANY). Saturacija krvi kiseonikom/SpO<sub>2</sub>, merena je puls-oksometar Oxy-5 FINGER OXIMETER (Gima S.p.A. Via Marconi, 1 - 20060 Gessate, MI, Italy) aparatom, na prstima leve ruke. Ove procedure vrednovanja hemodinamskih parametara rađene su pre operacije, 15 minuta posle operacije i sutradan, na prvom kontrolnom pregledu.

### **TEHNIKA SPROVODNE ANESTEZIJE I PERINEURALNOG UBRIZGAVANJA DEKSAMETAZONA**

Kod svih ispitanika je mandibularna sprovodna anestezija data na identičan način, primenjujući tehniku Gow-Gates sprovodne mandibularne anestezije<sup>158</sup>. Ova tehnika sprovodne anestezije je primenjena jer se jednim ubodom anesteziraju sve tri oralne grane mandibularnog nerva (n.alveolaris inferior, n.lingualis, n.buccalis); sa ciljem da se vrhom igle (21 G × 1 1 2 “ 0.8 × 40 mm ; Nipro needle, Nipro Europe N.V., Weihoek 3H,B-1930 Zaventem, Belgium), dostigne vrat kondila i početni deo sulcus-a colli mandibule, gde su smeštene sve tri oralne grane mandibularnog nerva. Posle obaveznog testa aspiracije (koji bi trebalo da bude negativan), ubrizgavan je anestetik u količini od 4ml. U slučaju pozitivne aspiracije, igla je blago pomerenjena kaudalno, test aspiracije je ponovljen, i ako je bio negativan, ubrizgan je lokalni anestetik, a incident je zabeležen u istraživački karton. Posle završenog ubrizgavanja testiranog lokalnog anestetika, brizgalica je odvojena od igle zadržane u prethodnom položaju, u pterigomandibularnom prostoru, sa 18 cm dugim Rochester peanom. Potom je igla u prethodno fiksiranom „položaju“, ponovo spojena sa novom brizgalicom, u kojoj se nalazilo 1 ml deksametazona ili sterilnog 0,9% fiziološkog rastvora, a zatim povučena za 3-5 mm prema medijalnoj liniji usne duplje, i kaudalno preusmerena ka unutrašnjoj strani mandibule do kontakta sa perilingualnim predelom mandibularne kosti. Sledeći manevar uključio je izvlačenje nove igle sa brizgalicom za 1 mm, uz još jedan obavezan negativan test aspiracije, i konačno perineuralno ubrizgavanje deksametazona ili sterilnog 0,9% fiziološkog rastvora, zavisno od



testirane grupe. Preoperativno testiranje efikasnosti lokalne anestezije izvršeno je vrhom tupe igle (*Pin Prick test*)<sup>360</sup> i u slučajevima kada nije nastupila dovoljno efikasna anestezija, koja se manifestovala bolnom reakcijom na tupo ubadanje usne ili vestibularne mukoze, na strani operacije, prethodno opisanom procedurom, dodat je testirani anestetik u količini od 2ml, što je takođe zabeleženo u istraživački karton. Ukoliko pacijent nije osetio ubode vrhom tupe igle u zoni testiranja, onda se smatralo da je postignuta kompletna anestezija<sup>364</sup>.

## **TEHNIKA OPERACIJE DONJEG IMPAKTIRANOG UMNJAKA U HORIZONTALNOM POLOŽAJU**

Operacija impaktiranog umnjaka u donjoj vilici izvedena je istom standardnom hirurškom tehnikom kod svih pacijenata. Preoperativno, za ekstraoralnu antisepsu, korišćen je antiseptički rastvor od 10% joda za čišćenje kože u trajanju od 3 minuta. Intraoralna antisepsa sa izvršena je upotrebom 20 mL 0,12% hlorheksidina glukonata, u trajanju od 3 min. Pristup impaktiranom trećem molaru je izveden linearnim sukusnim „envelop“ rezom korišćenjem skalpela br. 15 (SMI AG Steinberg, 8.4780 ST.VITH/BELGIUM), bukalnim pristupom kroz gingivalni sulkus, sa početnim rezom od interdentalnih papila prvog molara, koji je intrasulkularno produžen bočno i distalno od drugog molara vertikalnim rezom ka prednjoj ivici ramusa u dužini do 5 mm. Po odizanju mukoperiostalnog režnja impaktirani umnjak je oslobođen uklanjanjem kosti oko krune zuba upotrebom sterilnog okruglog borera (No 167-141, Meisinger HM, Neuss, Nemačka) uz stalno obilno hlađenje sterilnim 0,9% fiziološkim rastvorom temperature oko (8°C); odontektomija krune izvršena je u nivou vrata zuba, separacijom krune od korenova, a onda su po potrebi odvojeni i korenovi. Postekstrakciona hirurška rana je irigirana i očišćena od detritusa, dok je „envelop“ rezanj pažljivo repozicioniran u prethodni anatomski položaj. Rez je ušiven pojedinačnim šavovima pomoću resorptivnog konca (Marline rapide USP 5/0, Catgut GmbH, Geverbepark 18, 08258 Markneukirchen, Nemačka). Šavovi su uklonjeni sedmog postoperativnog dana. Svim pacijentima je ordinirana antibiotska terapija per os, tbl. Klinamicin (Clindamicin MIP 600, St Ingberg, Nemačka), 3 × 600 mg (svakih 8 sati) dnevno, u trajanju od 5 dana. Za eliminaciju bola, pacijentima je savetovano da koriste nesteroidni antiinflamatorni lek Brufen (Brufen 400, Galenika, Beograd, Srbija), 400 mg – do 4 puta dnevno.

## STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobijeni rezultati se statistički obrađuju i analiziraju pomoću statističkog programa pomoću SPSS (verzija 15.0; SPSS, Čikago, IL, SAD). Podaci o primarnim ciljevima analizirani su Kruskal-Volisovim testom i Man-Vitnijevim testom (post hoc analiza) za poređenje vrednosti između grupa. Sekundarni ciljevi kao što su: početak anestezije, količina anestezije po pacijentu, trajanje analgezija, trajanje analgezije kada su analgetici korišćeni prvi put, količina analgetika 24 sata postoperativno, NRS bola tokom operacije i NRS bola kada su korišćeni prvi analgetici, analizirani su Kruskal-Volisovim testom. Takođe, drugi sekundarni ciljevi, kao što su dodatna anestezija, potpuni uspeh LA postignut jednom lokalnom anestezijom, analizirani su hi-kvadrat testom ili Fišerovim testom (po potrebi). Svi podaci su prikazani u obliku aritmetičke sredine  $\pm$  standardna devijacija ili kao broj i procenti u obliku apsolutnih i relativnih brojeva. Prag značajnosti za datu hipotezu, a za sva statistička poređenja, bila je p vrednost  $< 0,05$ .

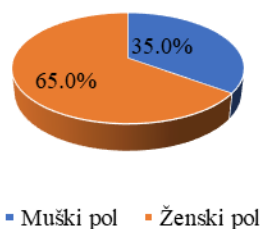
### VELIČINA UZORKA (*engl.sample size*)

Veličina uzorka obuhvata 3 jednake grupe, sa po 20 učesnika, za statističko testiranje za produženo trajanje i kvalitet anestezije, korišćenih za poređenje lokalnog anestetika (0,5% ropivakain, sa dodatkom 1mL/4 mg deksametazona, čistog 0,5% ropivakaina i čistog 0,5% bupivakaina). Praćeni su i analizirani primarni i sekundarni ciljevi, odnosno varijable sprovedne anestezije. Određivanje veličine uzorka rađeno je softverskim paketom G pover 3.1.9.2. (verzija 3.1.9.2)<sup>365</sup>. Početni parametri su definisani za studiju od 80%, a verovatnoća prvog tipa greške ( $\alpha$ ) bila je 0,05 za dvosmerno testiranje nulte hipoteze, dokazano u prethodnom istraživanju<sup>344</sup>. Procenjena statistički značajna veličina uzorka je 20 ispitanika po grupi.

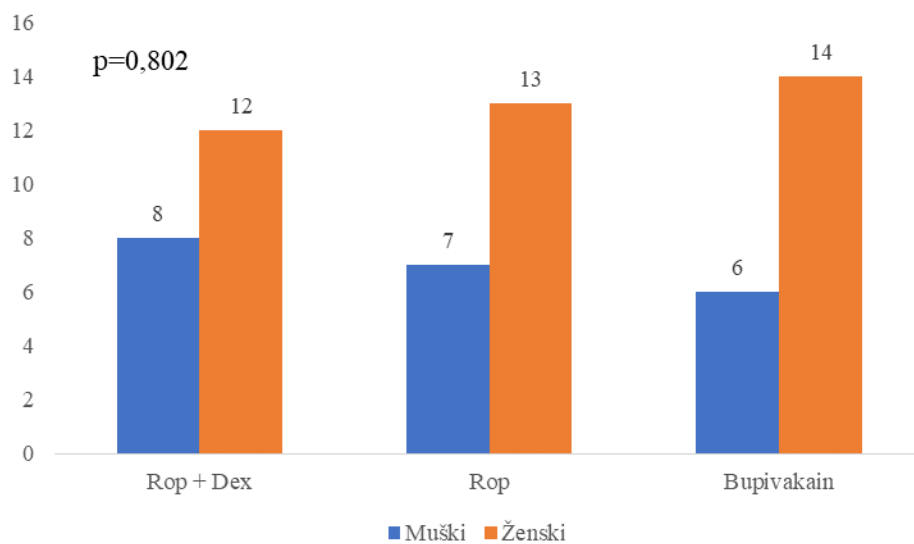
Posthodna analiza snage je dobijena pomoću G Power programa za statističko izračunavanje (verzija 3.1.9.2)<sup>365</sup>, uz potvrdu da je veličina uzorka od 20 pacijenata po grupi omogućila minimalno 80% nivoa snage studije (0,80).

## **V    REZULTATI**

U istraživanju je učestvovalo 60 ispitanika, kojih je bilo 21 muškog (35%) i 39 ženskog pola (65%) (Grafikon 1). Rezultati demografskih podataka su pokazali da je prosečna starost ispitivane populacije bila  $26,51 \pm 7,56$  god. (min 17 godina, max 57 godina). Prosečna starost ispitanika I grupe (R+D) bila je  $28,15 \pm 6,94$  god. Prosečna starost ispitanika II grupe (R) grupe bila je  $24,05 \pm 5,43$  god. Prosečna starost ispitanika III grupe (B) bila je  $27,33 \pm 9,47$  god. Ispitanici su bili ujednačeni prema starosti u ispitivanim grupama ( $p=0,194$ ). Struktura ispitanika prema polu bila je ujednačena u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,802$ ) (Grafikoni 1 i 2).



Grafikon 1. Distribucija ispitivane populacije prema polu



Grafikon 2. Distribucija ispitanika prema polu i po grupama

Svi operativno izvađeni donji umnjaci bili su u horizontalnom položaju, u potpunosti prekriveni mekim i koštanim tkivom.

**I Dužina trajanja operacije**, u I grupi (R+D) ispitanika bila je  $30,70 \pm 6,95$  min, u II (R) grupi  $34,20 \pm 6,04$  min i u III grupi (B)  $34,30 \pm 4,58$  min. Dužina trajanja operacije nije se statistički značajno razlikovala među ispitivanim grupama –  $p=0,101$ .

## **II Vreme nastupanja anestezije**

**Vreme nastupanja anestezije (*onset time*)** bilo je najbrže u I grupi (R+D) ispitanika –  $3,95 \pm 1,36$  min., nešto duže u III grupi (B)  $4,20 \pm 1,28$  min., i najduže u II (R) grupi ispitanika  $5,30 \pm 2,08$  min. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu nastupanja anestezije među ispitivanim grupama ( $p= 0,088$ ).

## **III Intenzitet bola prilikom aplikovanja anestezije**

Intenzitet bola prilikom aplikovanja anestezije, na numeričkoj skali za bol, bio je najveći u III (B) grupi ispitanika  $3,90 \pm 1,65$ , nešto manji u I (R+D) grupi  $3,55 \pm 1,40$  i najmanji u II (R) grupi ispitanika (R)  $3,25 \pm 1,83$ . Nije bilo statistički značajne razlike u intenzitetu bola prilikom dobijanja anestezije između ispitivanih grupa ( $p=0,407$ ).

## **IV Količina anestetika i objektivna procena početka delovanja anestezije**

Količina primenjenih anestetika je bila ujednačena u ispitivanim grupama. Pacijentima je dodavan anestetik u slučaju pozitivnog pin prick testa, posle pojave utrnulosti donje usne, odnosno u slučaju bola u toku intervencije. U svim grupama je posle početka utrnulosti, odnosno nastupanja anestezije donje usne, pin prick test bio negativan na anesteziranoj strani. Lokalna anestezija je dodata u slučaju bola u toku intervencije. U I grupi (R+D) ispitanika, dopunski su date još 3 anestezije, a ukupna prosečna količina anestetika bila je  $4,30 \pm 0,73$  ml po ispitaniku; u II grupi (R) dopunski je dodato još 6 anestezija, ukupna količina lokalnog anestetika bila je  $4,60 \pm 0,94$  ml po ispitaniku; i u III grupi (B) dopunski je dodato još 7 anestezija, što je bilo  $4,70 \pm 0,98$  ml po ispitaniku. Nije bilo statistički značajne razlike u količini primenjenog anestetika među ispitivanim grupama ( $p=0,342$ ).

## V Kvalitet anestezije procenjivan po skali po Sisku

Najbolji kvalitet anestezije utvrđen je u I (R+D) grupi ispitanika, u poređenju sa II (R) grupom ispitanika ( $p=0,008$ ) i III (B) grupu ispitanika ( $p=0,013$ ). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u kvalitetu anestezije u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,007$ ), da su najniže vrednosti bola, odnosno najbolji rezultati ostvareni u I (R+D) grupi ispitanika, sa navedenim ispitivanim anestetičkom varijablama (Tabele 6 i 7).

Tabela 6. Siskova skala kvaliteta lokalne anestezije

Lokalni anestetik	1	2	3	4	5	6	7	8		p <sup>1</sup>
0.5% Ropivakain + Deksametazon	15	2	3	0	0	0	0	0	1,40±0,76	0,007
0.5% Ropivakain+ fiziološki rastvor	5	9	3	2	1	0	0	0	2,25±1,12 <sup>a</sup>	
0.5% Bupivakain+ fiziološki rastvor	6	7	4	2	1	0	0	0	2,25±1,09 <sup>a</sup>	

<sup>1</sup> Kruskal–Wallis test, <sup>a</sup> vs Ropivacaine plus dex,  $p < 0.05$

Napomena: numeričke vrednosti kvaliteta lokalne anestezije : 1. uspešna – pacijent ne oseća bol 2. uspešna – pacijent oseća minimalan bol u toku intervencije, ali nije neophodno dodavati dopunske anestezije posle početka operacije 3. uspešna – pacijent oseća minimalan bol u toku intervencije, koji potpuno prestaje sa dodavanjem dopunske anestezije 4. ograničen uspeh – pacijent oseća bol u toku intervencije posle date prve i posle dopunske anestezije, ali operacija završena bez dodavanja treće anestezije 5. ograničen uspeh – pacijent oseća bol u toku intervencije koji počinje posle dve anestezije, ipak intervencija se završava bez treće anestezije 6. neuspešna – pacijent oseća bol u toku intervencije posle prve anestezije; pacijent oseća bol u toku intervencije posle druge anestezije; neophodno je dodati treću anesteziju 7. neuspešna – pacijent oseća bol u toku intervencije počinje posle dve anestezije, potrebna treća anestezija 8. neuspešna – anestezija tkiva izostaje posle date dve lokalne anestezije, potrebna treća anestezija ili je operacija odložena

Tabela 7. Praćeni anestetićki i analgetićki parametri

	Ropivakain Dexametazon	Ropivakain	Bupivakain	p
Dužina operacije (min)	30,70±6,95	34,20±6,04	34,30±4,58	0,101
Vreme nastupanja anetezije (min)	3,95±1,36	5,30±2,08	4,20±1,28	0,088
Kolićina anestetika (ml)	4,30±0,73	4,60±0,94	4,70±0,98	0,342
Intenzitet bola u toku anestezije	3,55±1,40	3,25±1,83	3,90±1,65	0,407
Intenzitet bola u toku operacije	1,70±0,92 <sup>a,b</sup>	2,95±1,19	2,55±1,40	0,003
Dužina trajanja anestezije (min)	534,30±245,78 <sup>a,b</sup>	279,25±56,76	332,75±109,03	<0,001
Dužina trajanja analgezije (min)	571,15±176,21 <sup>a,b</sup>	286,30±74,64	350,67±149,03	<0,001
Vreme uzimanja prvog analgetika (min)	592,62±176,48 <sup>a,b</sup>	305,25±64,10	368,44±143,64	<0,001
Vreme proteklo od pojave prvog bola do uzimanja prvog analgetika(min)	21,46±23,37	18,40±34,40	17,78±23,86	0,620
Broj tableta analgetika	1,92±0,64 <sup>a</sup>	2,95±0,76	2,33±0,91 <sup>a</sup>	0,001

<sup>a</sup> vs ROP p<0,05, <sup>b</sup> vs Bupivakain p<0,05

## **VI Procena delovanja anestezije na mehanoreceptore i ostatak senzacija (Test razlikovanja dve tačke)**

Vrednost statičkog testa razlikovanja dve tačke tupom iglom, deset minuta po ubrizgavanju anestetika, I grupi (R+D) ispitanika, na strani na kojoj je primenjena lokalna anestezija sa ropivakainom i deksametazonom bila je  $7,20 \pm 2,78$  mm, dok je na kontrolnoj neanesteziranoj strani bila  $4,30 \pm 0,73$  mm. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ispitivanim vrednostima ovog testa na strani na kojoj je primenjena anestezija i kontralateralnoj, neanesteziranoj strani ( $p < 0,001$ ).

U II grupi (R) ispitanika vrednost testa diskriminacije u dve tačke na strani gde je primenjen ropivakain i fiziološki rastvor bila je  $7,00 \pm 2,29$  mm, dok je na kontrolnoj, neanesteziranoj strani bila  $4,20 \pm 0,62$ . Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ispitivanim vrednostima TRTD testa na strani na kojoj je primenjena anestezije i kontralateralnoj, neanesteziranoj strani ( $p < 0,001$ ).

U III grupi (B) ispitanika vrednost testa diskriminacije u dve tačke na strani koja je anestezirana bupivakainom sa dodatkom fiziološkog rastvora iznosila je  $8,00 \pm 1,59$  mm, dok je na kontrolnoj neanesteziranoj strani ta vrednost bila  $4,10 \pm 0,45$  mm. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u ispitivanim vrednostima TPD testa na strani na kojoj je primenjena anestezija i kontralateralnoj, neanesteziranoj strani ( $p < 0,001$ ).

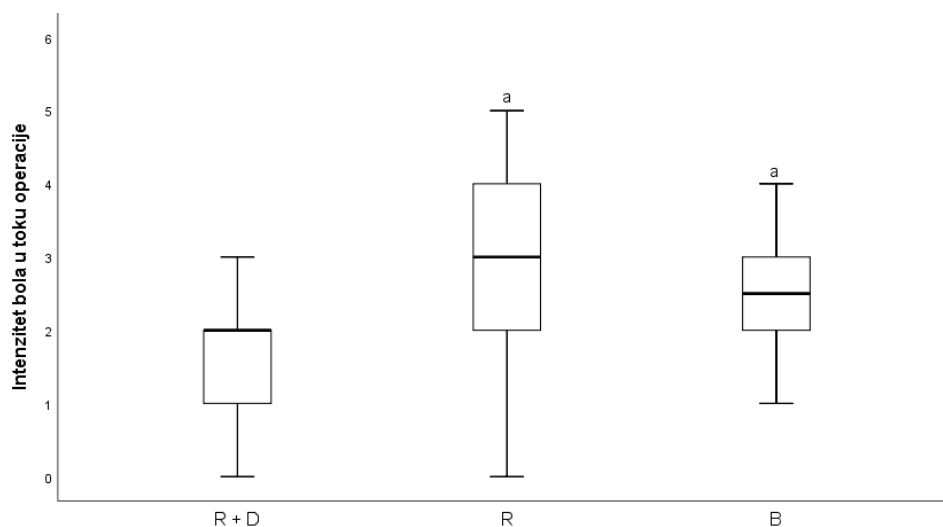
Vrednosti testa diskriminacije u dve tačke, na neanesteziranoj kontrolnoj strani bile su približne u prvoj  $4,30 \pm 0,73$  mm, drugoj  $4,20 \pm 0,62$ , i trećoj grupi  $4,10 \pm 0,45$  mm, bez statističke značajnosti među ispitivanim grupama ( $p = 0,587$ ).

Vrednosti testa diskriminacije u dve tačke posle primenjene anestezije nisu se statistički značajno razlikovale između prve  $7,20 \pm 2,78$  mm, , druge  $7,00 \pm 2,29$  mm i treće grupe  $8,00 \pm 1,59$  mm ispitanika ( $p = 0,346$ ).



## VII Intenzitet bola u toku operacije

Na numeričkoj skali za bol intenzitet bola u toku operacije, pacijenti su utvrdili da je bol bio najmanji u I (R+D) grupi ispitanika  $1,70 \pm 0,92$ , veći u III (B) grupi ispitanika  $2,55 \pm 1,40$ , dok je najintenzivniji bol bio prisutan u II (R) grupi ispitanika  $2,95 \pm 1,19$ . Intraoperativni bol se statistički značajno razlikovao između ispitivanih grupa ( $p=0,003$ ). Intenzitet bola u toku operacije bio je statistički značajno manji u I (R+D) grupi ispitanika u odnosu na II (R) grupu ( $p=0,001$ ) i III grupu (B) ispitanika ( $p=0,033$ )(Grafikon 3).



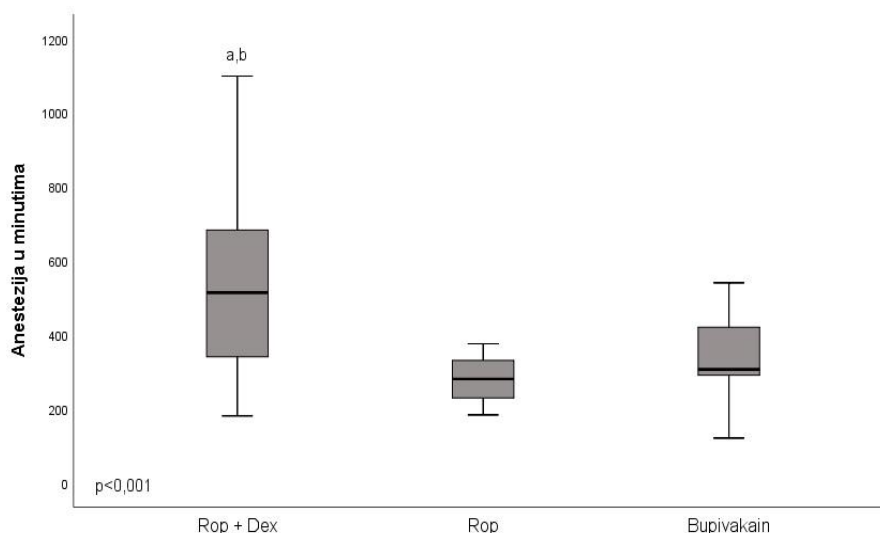
Grafikon 3. Intenzitet bola u toku operacije u odnosu na ispitivane grupe

**Napomena:** I (R+D) grupi ispitanika bol u toku operacije bio je manji sa statistički značajnom razlikom u odnosu na II (R) grupu ispitanika ( $p=0,001$ ) i u odnosu na III (B) grupu ispitanika ( $p=0,033$ ).

## VIII Dužina trajanja anestezije

Dužina trajanja anestezije bila je najveća u I (R+D) grupi ispitanika  $534,30 \pm 245,78$  min; sa najvećom dužinom trajanja od 1040 min. i najkraćom dužinom trajanja od 240 min. Kraće vreme trajanja anestezije bilo je prisutno u II (R) grupi –  $279,25 \pm 56,76$  min (najduže 400 min, najkraće 130 min.) i III (B) grupi ispitanika  $332,75 \pm 109,03$  min (najduže 540 min, najkraće 120 min). Dužina trajanja anestezije se statistički značajno razlikovala u odnosu na ispitivane grupe

( $p < 0,001$ ), sa statistički značajno dužim delovanjem u I grupi (R+D) ispitanika u odnosu na II (R) grupu ( $p = 0,001$ ) i III (B) grupu ispitanika ( $p = 0,001$ ) (Grafikon 4).

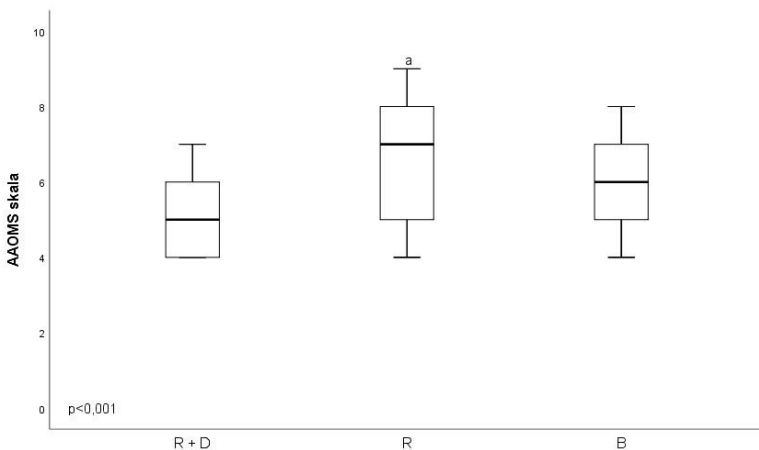


Grafikon 4. Dužina trajanja anestezije u odnosu na ispitivane grupe

**Napomena:** u I grupi (R+D) postoji statistički značajno duže vreme trajanja anestezije ( $534,30 \pm 245,78$  min.), odnosu na II (R) grupu ( $279,25 \pm 56,76$  min.) ( $p = 0,001$ ) i u odnosu na III (B) grupu ispitanika ( $332,75 \pm 109,03$  min.) ( $p = 0,001$ ).

## IX Postoperativna procena kvaliteta anestezije

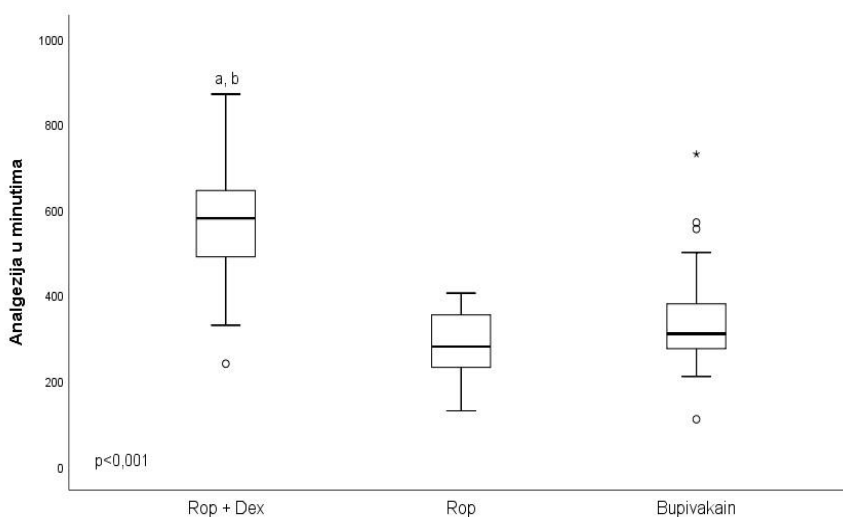
Primenom Upitnika za procenu kvaliteta anestezije Američkog udruženja za oralnu i maksilofacijalnu hirurgiju (AAOMS), pokazalo se da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u kvalitetu anestezije procenjenom od strane pacijenata ( $p = 0,007$ ). Utvrđena je statistički značajna razlika u ovom ocenjivanju, sa statističkom značajnošću između I (R+D) grupe ispitanika ( $5,20 \pm 1,06$ ) i II (R) grupe ( $6,60 \pm 1,54$ ) ispitanika ( $p = 0,005$ ) (Grafikon 5). III (B) grupa ispitanika je imala manje vrednosti ( $5,85 \pm 1,39$ ) od grupe II (R) ( $6,60 \pm 1,54$ ), pri čemu nije bilo statistički značajne razlike između II (R) i III (B) grupe ispitanika ( $p = 0,247$ ).



Grafikon 5. Postoperativna procena kvaliteta anestezije – u odnosu na ispitivane grupe

### X Dužina trajanja analgezije

Dužina trajanja analgezije je statistički značajno duža u I (R+D) grupi ispitanika ( $571,15 \pm 176,21$  min.), sa najdužom analgezijom od 870 min i najkraćim bezbolnim periodom 240 min; u poređenju sa II (R) grupom ( $286,30 \pm 74,64$  min) sa najdužom analgezijom 415 min. i najkraćim 130 min. ( $p=0,001$ ); i III (B) grupom ( $350,67 \pm 149,03$  min) ispitanika, sa najdužom analgezijom 730 min. i najkraćim bezbolnim periodom 110 min. ( $p=0,002$ ) (Grafikon 6).

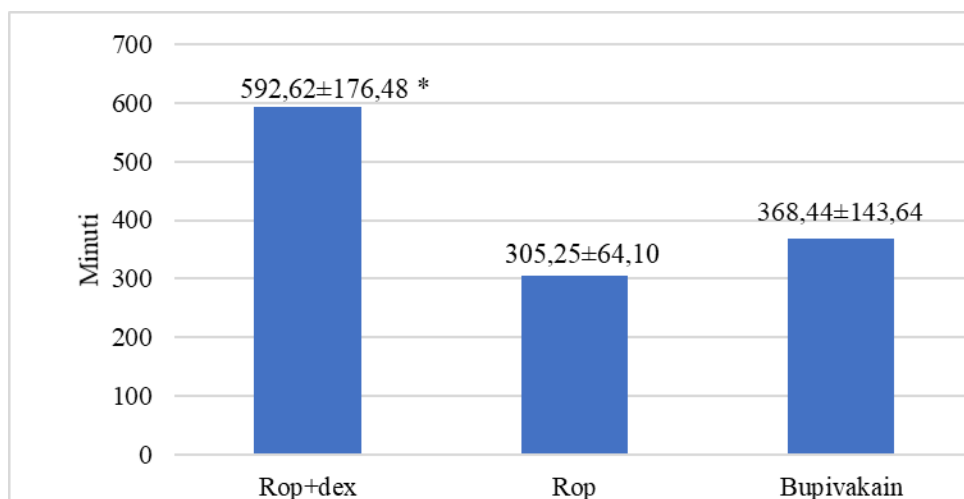


Grafikon 6. Dužina trajanja analgezije u odnosu na ispitivane grupe

**Napomena:** dužina trajanja analgezije je statistički značajno veća u I (R+D) grupi ispitanika ( $571,15 \pm 176,21$  min), u poređenju sa II (R) grupom ( $286,30 \pm 74,64$ ) ( $p=0,001$ ) i III (B) grupom ispitanika ( $350,67 \pm 149,03$ ) ( $p=0,002$ ). U I (R+D) grupi bol se javio kod 13 (65%) ispitanika, u drugoj kod 20 (100%) i u trećoj kod 18 (90%) ispitanika.

## XI Vreme uzimanja prvog analgetika

**Potreba za uzimanjem lekova protiv bolova** (izraženo u minutima posle završene operacije) javila se u I (R+D) grupi znatno kasnije, i to posle  $592,62 \pm 176,48$  min, u odnosu na II (R) –  $305,25 \pm 64,10$  min i III (B) grupu –  $368,44 \pm 143,64$  min. ispitanika. Vreme uzimanja prvog analgetika se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ). Vreme proteklo od nastupanja anestezije do uzimanja prvog analgetika je statistički značajno duže u grupi I pacijenata koji su dobili ropivakain i deksametazon u odnosu na II grupu, koja je dobila ropivakain i fiziološki rastvor ( $p < 0,001$ ), i u odnosu na III grupu, koja je dobila bupivakain i fiziološki rastvor ( $p=0,002$ ). Grafikon 7.

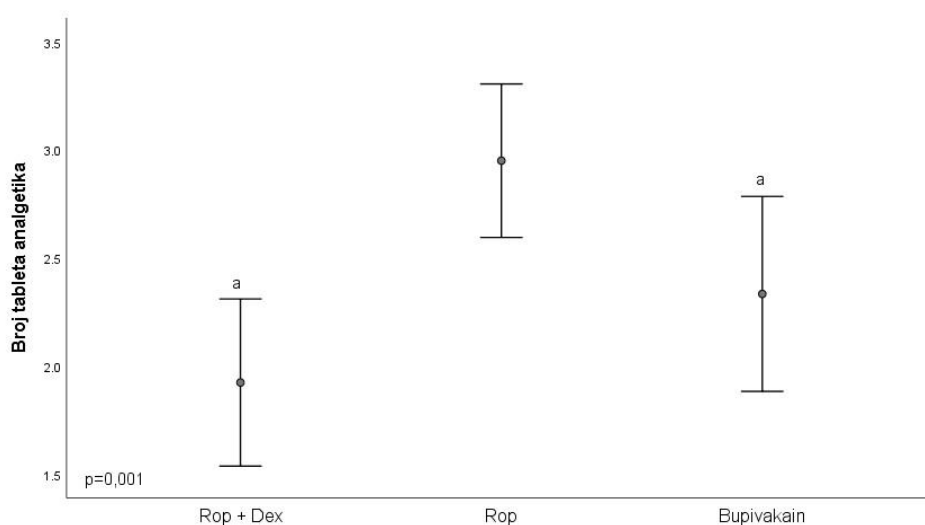


Grafikon 7. Analiza dužine trajanja (minuti) analgezije pre uzimanja prvog analgetika posle završene operacije

**Napomena:** statistički značajno duže vreme analgezije u prvoj grupi u odnosu na drugu (R) ( $p < 0,001$ ) i treću (B) grupu ispitanika ( $p=0,002$ ).

## XII Broj upotrebljenih analgetika

Broj uzetih analgetika u prvih 24 sata, izražen prema broju ispitanika koji su koristili analgetike, bio je najmanji u I (R+D) grupi ispitanika  $1,92\pm 0,64$  (broj analgetika), dok je u II (R) i III (B) grupi broj upotrebljenih analgetika bio  $2,95\pm 0,76$  i  $2,33\pm 0,91$ . Broj uzetih tableta analgetika se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe  $p=0,001$ . Prosečan broj tableta koje su pacijenti popili za prvih 24 sata je statistički značajno manji ( $p=0,001$ ) u I (R+D) grupi ispitanika, u poređenju sa II (R) grupom ispitanika. U II (R) grupi ispitanika upotrebljen je statistički veći broj analgetika u poređenju sa III (B) grupom ( $p=0,035$ ) (Grafikon 8).



Grafikon 8. Broj tableta analgetika u odnosu na ispitivane grupe

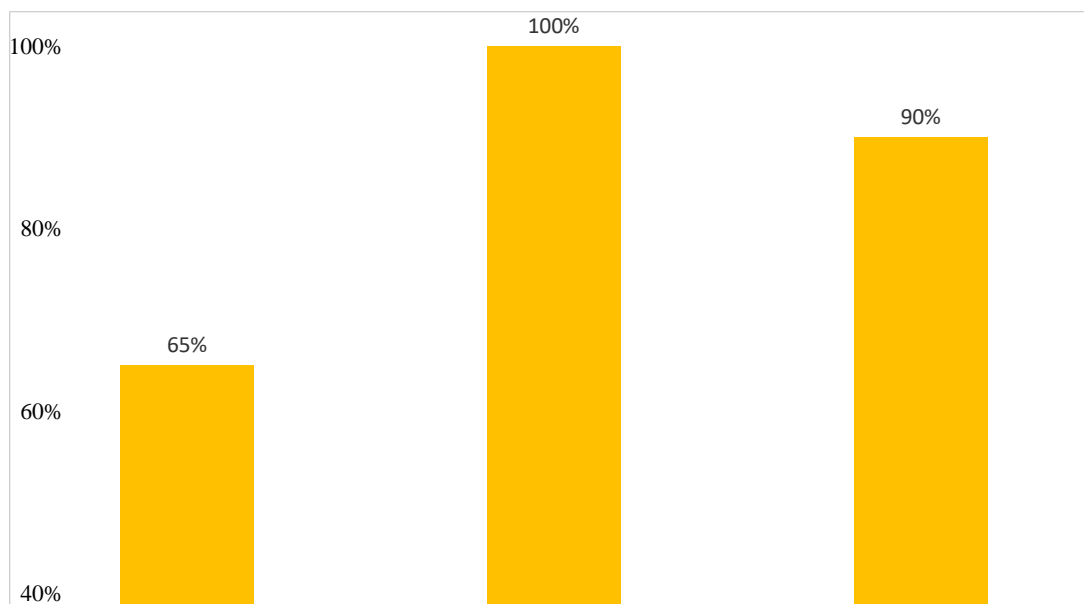
**Napomena:** broj uzetih analgetika je statistički značajno manji u I grupi (R+D) u odnosu na II (R) i III (B) grupu ispitanika ( $p=0,001$ ); II grupa (R) ima statistički viši broj uzetih analgetika u odnosu na III (B) grupu ispitanika ( $p=0,035$ ).

Posle pojave prvog bola, prosečno vreme koje je proteklo do uzimanja prvog analgetika, u I (R+D) grupi bilo je  $21,46\pm 23,37$  min, u II (R) grupi  $18,40\pm 34,40$  min. i u III (B)  $17,78\pm 23,86$  min. Vreme proteklo od pojave prvog bola do uzimanja prvog analgetika ne razlikuje se statistički značajno među grupama ( $p=0,620$ ).

### **XIII Broj pacijenata (u procentima) koji su uzimali analgetike**

U I (R+D) grupi pacijenata 13 (65%) ispitanika osetilo je postoperativni bol; 7 (35%) ispitanika ove grupe nije imalo bolove i nije koristilo analgetike, što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ); potreba za prvim analgetikom javila se  $592,62 \pm 176,48$  min. posle operacije; U II (R) grupi ispitanika svih 20 (100%) je osetilo postoperativni bol i koristilo je analgetike, a potreba za prvim analgetikom javila se posle  $305,25 \pm 64,10$  min; dok je u III grupi 18 (90%) ispitanika osetilo postoperativni bol, a potreba za analgetikom javila se posle  $368,44 \pm 143,64$  min, dok je 2 (10%) ispitanika bilo bez bolova i nije koristilo analgetike (Grafikon 9).

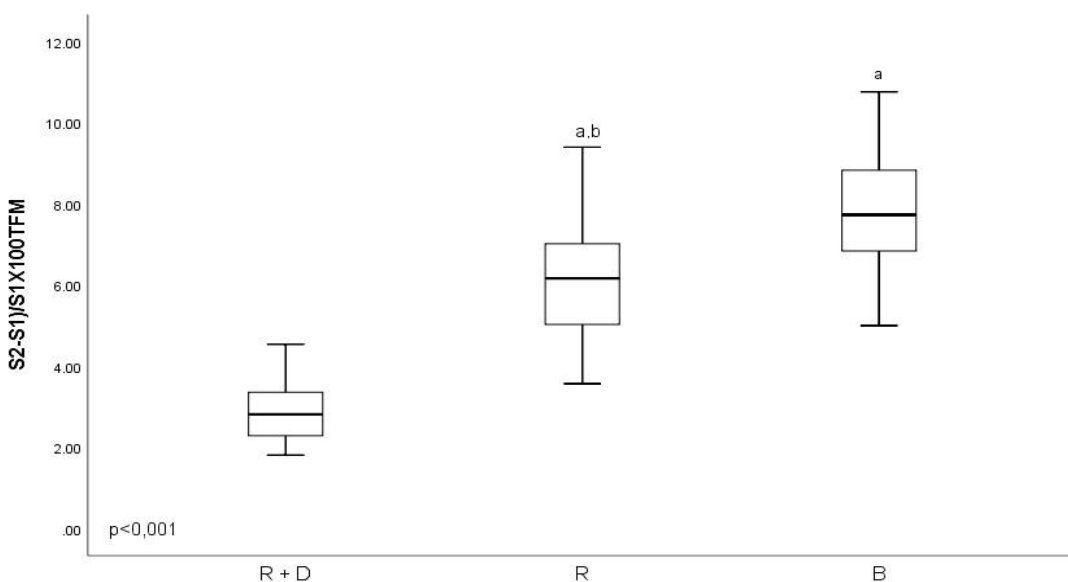
Utvrđeno je da postoji razlika u učestalosti bola između poređenih grupa sa statističkom značajnošću ( $p = 0,005$ ).



Grafikon 9. Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama u odnosu na pojavu postoperativnog bola i potrebu za uzimanjem analgetika

**XIV Veličina postoperativnog otoka** izražena aritmetičkom sredinom preoperativne S1 i postoperativne S2 vrednosti, značajno je manja u I (R+D) grupi ( $3,02 \pm 1,14$  mm), u poređenju sa II (R) grupom ( $6,68 \pm 2,00$  mm), i III (B) grupom ( $8,58 \pm 2,28$  mm), sa statističkom značajnošću  $p < 0,001$ .

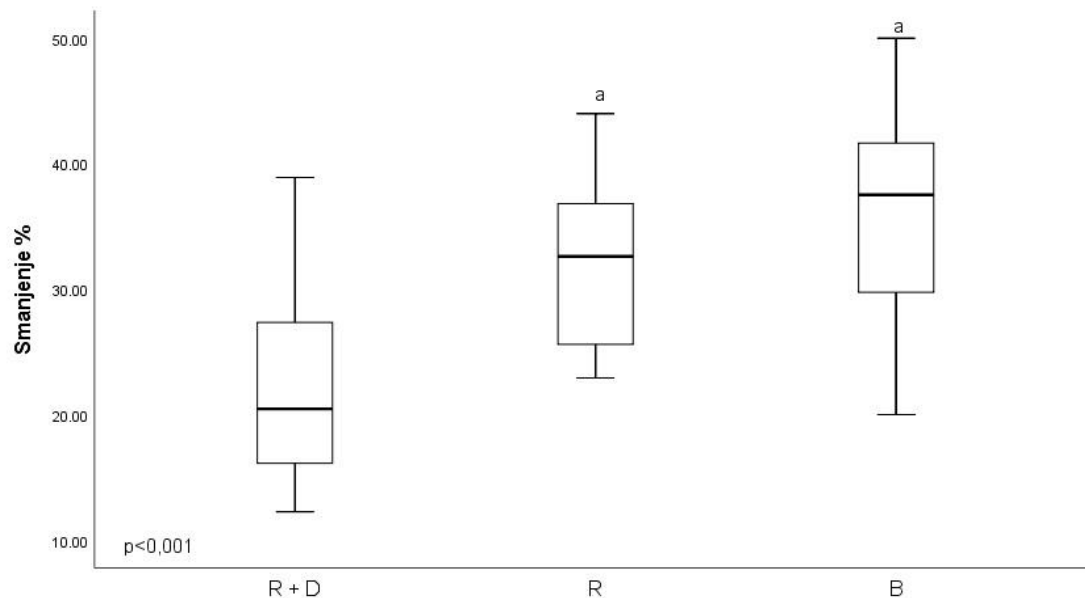
Veličina postoperativnog edema izražena u procentima je znatno manja u I (R+D) grupi  $2,84 \pm 1,03\%$  u poređenju sa II (R) grupom  $6,33 \pm 1,74\%$  i III (B) grupom  $7,89 \pm 1,98\%$ , sa statističkom značajnošću ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 10).



Grafikon 10. Veličina postoperativnog edema kod ispitivanih grupa (<sup>a</sup>vs ROP  $p < 0,05$ )

**XV Smanjenje interincizalnog (medusečivnog) otvora**, koji određuje trizmus (mereno u mm), kao rastojanje od sečivne ivice gornjeg lateralnog sekutića do sečivne ivice donjeg lateralnog sekutića, značajno je manje u I (R+D) grupi i iznosi  $9,15 \pm 2,74$  mm, u odnosu na II (R) grupu  $14,85 \pm 2,99$  mm i III (B) grupu ispitanika  $16,65 \pm 3,79$  mm, sa statističkom značajnošću ( $p < 0,001$ ).

Smanjenje interincizalnog otvora je izraženo u procentima i značajno je manje u I grupi (R+D)  $22,45 \pm 7,49\%$  u poređenju sa II (R)  $32,02 \pm 6,41\%$  i III grupom (B) ispitanika  $36,38 \pm 8,47\%$ , sa statističkom značajnošću između poređenih grupa i u korist (R+D) grupe ( $p < 0,001$ ) (Grafikon 11).



Grafikon 11. Smanjenje interincizalnog otvora kod ispitivanih grupa

Napomena: Statistički značajno manje smanjenje interincizalnog otvora u grupi I (R+D) u odnosu na II (R) i III (B) grupu ispitanika ( $p < 0,001$ ).

### Rezultati subjektivne i objektivne procene periperativnog stresa

**XVI Numeričke vrednosti dobijene testiranjem pacijenata upotrebom Norman Korah upitnika, za procenu nivoa straha** svih ispitanika, pred stomatološku intervenciju, pokazuju da su ispitanici I (R+D) i III (B) grupe ispoljili blagu anksioznost  $8,50 \pm 1,24$  i  $8,70 \pm 1,34$ , dok vrednosti testiranja u II (R) grupi pokazuju da su ispitanici bili na donjoj granici umerene anksioznosti  $9,00 \pm 1,75$ . Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima Norman Korah upitnika, među ispitivanim grupama ( $p < 0,555$ ).



**XVII Preoperativne vrednosti kortizola** (izražene u  $\mu\text{g/ml}$ ) su bile ujednačene i približnih vrednosti u svim grupama: u I (R+D) grupi  $16.47 \pm 10.07$ , u II (R) grupi  $16.05 \pm 11.77$ , i u III (B) grupi  $15.65 \pm 10.13$  bez statistički načajne razlike među grupama  $p=0,936$  (Tabela 7).

**Vrednosti kortizola** (izražene u  $\mu\text{g/ml}$ ) **15 minuta posle operacije** u I (R+D) grupi ispitanika bile su niže  $11.10 \pm 7.68$   $\mu\text{g/ml}$  u poređenju sa II (R) grupom  $20.53 \pm 14.15$   $\mu\text{g/ml}$  i III (B) grupom  $19.43 \pm 12.93$   $\mu\text{g/ml}$ , sa statističkom značajnošću od  $p=0,050$ . U ovom trenutku praćenja (posle operacije) nivoa kortizola, samo je u I (R+D) grupi ispitanika došlo do pada vrednosti kortizola  $11.10 \pm 7.68 < 16.47 \pm 10.07$   $\mu\text{g/ml}$ , u poređenju sa druge dve grupe, gde je došlo do porasta koncentracije  $20.53 \pm 14.15 > 16.05 \pm 11.77$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno  $19.43 \pm 12.93 > 15.65 \pm 10.13$   $\mu\text{g/ml}$ . Vrednosti kortizola u I (R+D) grupi ispitanika 15 minuta posle operacije je znatno manja u odnosu na vrednosti kortizola u II (R) grupi ispitanika ( $p=0,035$ ) i III (B) grupi ispitanika ( $p=0,035$ ), sa statističkom značajnošću između poređenih grupa ( $p=0,5$ ) (Tabela 7).

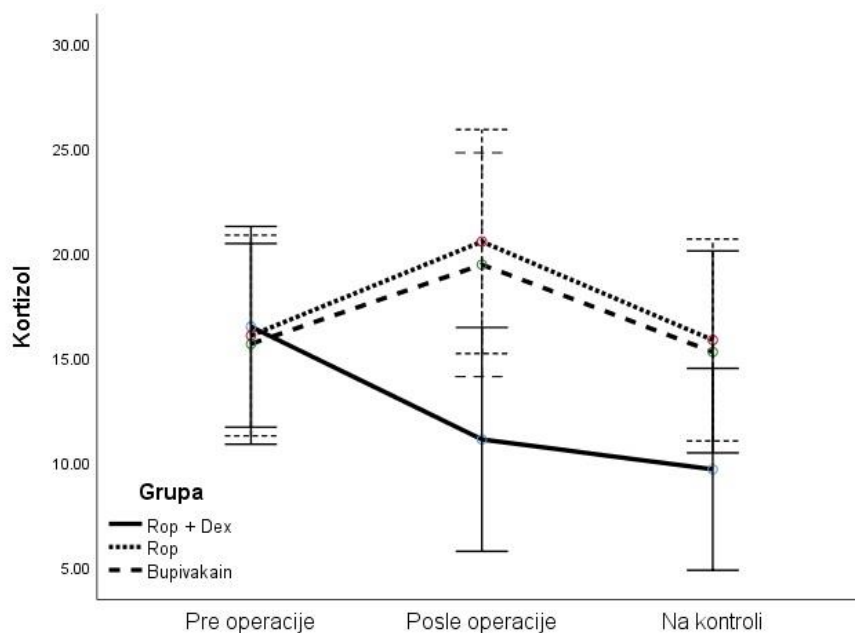
**Vrednosti kortizola** (izražene u  $\mu\text{g/ml}$ ) **na prvom kontrolnom pregledu**, 24h posle operacije, bile su takođe najniže u I (R+D) grupi ispitanika  $9.67 \pm 8.68$   $\mu\text{g/ml}$ , dok su približne vrednosti kortizola bile registrovane u II (R) grupi  $15.84 \pm 11.87$   $\mu\text{g/ml}$  i III (B) grupi ispitanika  $15.27 \pm 11.41$   $\mu\text{g/ml}$  ( $p=0,179$ ). I u ovom trenutku praćenja, u I (R+D) grupi ispitanika vrednosti kortizola bile su niže u poređenju sa vrednostima ove grupe pre operacije  $9.67 \pm 8.68 < 16.47 \pm 10.07$   $\mu\text{g/ml}$  i 15 minuta posle operacije  $9.67 \pm 8.68 < 11.10 \pm 7.68$   $\mu\text{g/ml}$ , dok su u druge dve grupe vrednosti kortizola manje u poređenju sa vrednostima 15 minuta posle operacije,  $15.84 \pm 11.87 < 20.53 \pm 14$   $\mu\text{g/ml}$ . odnosno  $15.27 \pm 11.41 < 19.43 \pm 12.93$   $\mu\text{g/ml}$ , ali vrlo bliske, skoro jednake vrednostima pre operacije, u II(R)  $15.84 \pm 11.87 \leq 16.05 \pm 11.77$   $\mu\text{g/ml}$  odnosno III(B) grupi ispitanika  $15.27 \pm 11.41 \leq 15.65 \pm 10.13$   $\mu\text{g/ml}$ , kada je nivo kortizola povišen zbog iščekivanja operacije. Vrednosti kortizola na prvom kontrolnom pregledu nisu se statistički značajno razlikovale između poređenih grupa  $p=0,179$  (Tabela 8, Grafikon 12). Ipak, nivo kortizola na prvom kontrolnom pregledu vratio se u okvire fizioloških vrednosti salivarnog kortizola u ranim jutarnjim satima ( $1,26-9,78$   $\mu\text{g/ml}$ ).

Tabela 8. Vrednosti (izražene u  $\mu\text{g/ml}$ ) kortizola u odnosu na ispitivane grupe

Kortizol	Ropivakain + Deksametazon	Ropivakain	Bupivakain	P
pre operacije	16.47 $\pm$ 10.07	16.05 $\pm$ 11.77	15.65 $\pm$ 10.13	0,936
posle operacije	11.10 $\pm$ 7.68 <sup>a,b</sup>	20.53 $\pm$ 14.15	19.43 $\pm$ 12.93	0,050
kontrola	9.67 $\pm$ 8.68	15.84 $\pm$ 11.87	15.27 $\pm$ 11.41	0,179
p <sup>2</sup>	0,054	0,212	0,358	

<sup>1</sup> ANOVA, <sup>2</sup> ANOVA za ponovljena merenja, <sup>a</sup> vs ROP p<0,05, <sup>b</sup> vs Bupivakain p<0,05

U okviru grupa, vrednosti kortizola se se smanjuju u I (R+D) grupi ispitanika (16.47 $\pm$ 10.07; 11.10 $\pm$ 7.68; 9.67 $\pm$ 8.68  $\mu\text{g/ml}$ ), II (R) grupi (16.05 $\pm$ 11.77; 20.53 $\pm$ 14.15; 15.84 $\pm$ 11.87  $\mu\text{g/ml}$ ) i III (B) grupi (15.65 $\pm$ 10.13, 19.43 $\pm$ 12.93; 15.27 $\pm$ 11.41  $\mu\text{g/ml}$ ) bez statističke značajnosti tokom perioda praćenja u okviru samih grupa I (R+D) p=0,054; II(R) p=0,212; III (B) (p=0,358) (Grafikon 12).



Grafikon 12. Vrednosti kortizola u ispitivanim grupama u periodu praćenja

## XVIII Hemodinamski parametri

Vrednosti sistolnog krvnog pritiska operacije (SKP) su bile ujednačene među grupama. I grupa (R+D) ispitanika imala je preoperativno vrednost SKP  $129.75 \pm 6.73$  mmHg, II grupa (R) je imala vrednost SKP  $130.1 \pm 12.55$  mmHg i III grupa (B) je imala preoperativnu vrednost SKP  $131 \pm 10.01$  mmHg, bez statistički značajne razlike između ispitivanih grupa ( $p=0,921$ ).

Posle operacije vrednosti SKP se statistički značajno razlikuju u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,021$ ). Vrednosti SKP posle operacije se statistički značajno razlikuju između I (R+D) grupe koja je prilikom anesteziranja dobila ropivakain i deksametazon  $121.55 \pm 4.94$  mmHg u odnosu na II (R) grupu koja je dobila ropivakain i fiziološki rastvor  $127.7 \pm 7.61$  mmHg ( $0,018$ ) (Tabela 9).

Na kontrolnom pregledu narednog jutra, vrednosti SKP su se statistički značajno razlikovale u odnosu na ispitivane grupe  $p=0,025$ . Vrednosti SKP na kontrolnom pregledu se statistički značajno razlikuju između I (R+D) grupe koja je dobila ropivakain i deksametazon  $119.15 \pm 4.82$  mmHg u odnosu na II (R) grupu koja je dobila ropivakain i fiziološki rastvor  $125.6 \pm 9.09$  mmHg ( $p=0,022$ ) (Tabela 9).

Tabela 9. Vrednosti sistolnog pritiska u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

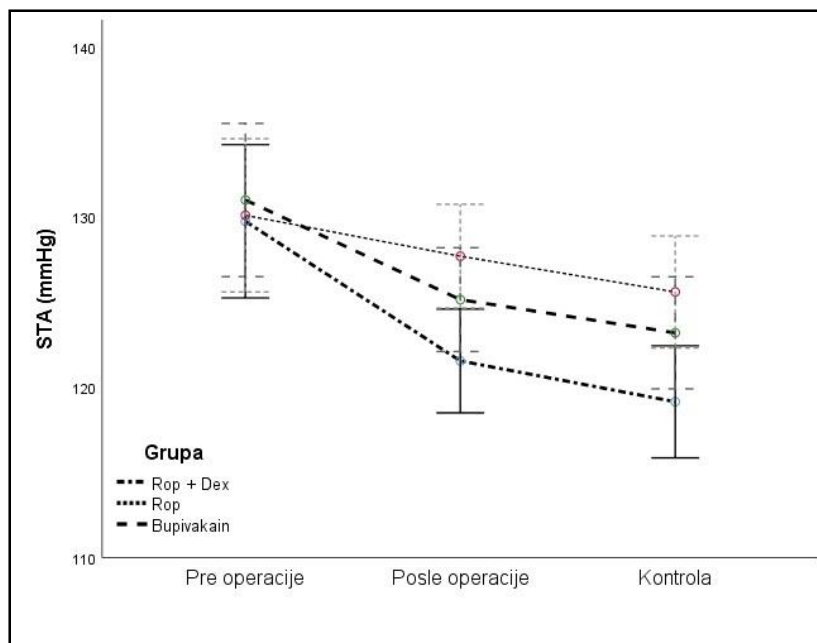
SKP mmHg	Ropivakain + Deksametazon	Ropivakain	Bupivakain	$p^1$
Pre operacije	$129.75 \pm 6.73$	$130.1 \pm 12.55$	$131 \pm 10.01$	0,921
Posle operacije	$121.55 \pm 4.94^a$	$127.7 \pm 7.61$	$125.15 \pm 7.53$	0,021
Prvi kontrolni pregled	$119.15 \pm 4.82^a$	$125.6 \pm 9.09$	$123.2 \pm 7.49$	0,025
$p^2$	<0,001	0,007	0,009	

<sup>1</sup> ANOVA, <sup>2</sup> ANOVA za ponovljena merenja, <sup>a</sup> vs ROP  $p < 0,05$

Vrednosti SKP se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja u I grupi (R+D) ( $p < 0,001$ ). Vrednosti pre operacije  $129.75 \pm 6.73$  mmHg se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti posle operacije  $121.55 \pm 4.94$  mmHg ( $p < 0,001$ ) i u odnosu na vrednosti SKP na prvom kontrolnom pregledu  $119.15 \pm 4.82$  mmHg u okviru ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ).

Vrednosti SKP se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja u II grupi (R) koja je prilikom anestezije dobila ropivakain i fiziološki rastvor ( $p = 0,007$ ). Vrednosti pre operacije  $130.1 \pm 12.55$  mmHg se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti na kontrolnom pregledu  $125.6 \pm 9.09$  mmHg u okviru ispitivane grupe ( $p = 0,018$ ).

Vrednosti SKP se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja u III grupi (B) koja je dobila bupivakain i fiziološki rastvor ( $p = 0,009$ ). Vrednosti pre operacije  $131 \pm 10.01$  mmHg se statistički značajno razlikuju u odnosu na posle operacije  $125.15 \pm 7.53$  mmHg ( $p = 0,007$ ) i u odnosu na kontrolom pregledu  $123.2 \pm 7.49$  mmHg u okviru ispitivane grupe ( $p = 0,016$ ) (Grafikon 13).



Grafikon 13. Vrednosti SKP u ispitivanim grupama u periodu praćenja

Napomena: Normalne vrednosti SKP su 120 mmHg

**Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (DKP)** pre operacije su bile približne u sve tri grupe ispitanika, sa vrednostima u I (R+D) grupi  $79,50 \pm 7,76$  mmHg u II (R) grupi  $76,80 \pm 7,83$  mmHg i u III (B) grupi  $77,50 \pm 10,31$  mmHg, bez statistički značajne razlike pre operacije, između ispitivanih grupa ( $p=0,599$ ).

Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (DKP) posle operacije su se smanjile u sve tri grupe. U I grupi ispitanika (R+D) vrednost DKP posle operacije bila je  $73,15 \pm 5,94$  mmHg, u II grupi (R) dijastolni pritisak iznosio je  $74,55 \pm 8,06$  mmHg i u III grupi (B) dijastolni pritisak iznosio je  $74,70 \pm 6,75$  mmHg. Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima dijastolnog krvnog pritiska 15 minuta posle operacije između ispitivanih grupa ( $p=0,742$ ).

Na prvom kontrolnom pregledu, vrednosti DKP su se statistički značajno razlikovale u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,014$ ). Vrednosti DKP su se na kontrolnom pregledu se statistički značajno razlikovale u I (R+D) grupi –  $69,55 \pm 7,09$  mmHg, u odnosu na II (R) grupu –  $76,60 \pm 7,58$  mmHg ( $p=0,013$ )(Tabela 10).

Tabela 10. Vrednosti dijastolnog pritiska u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

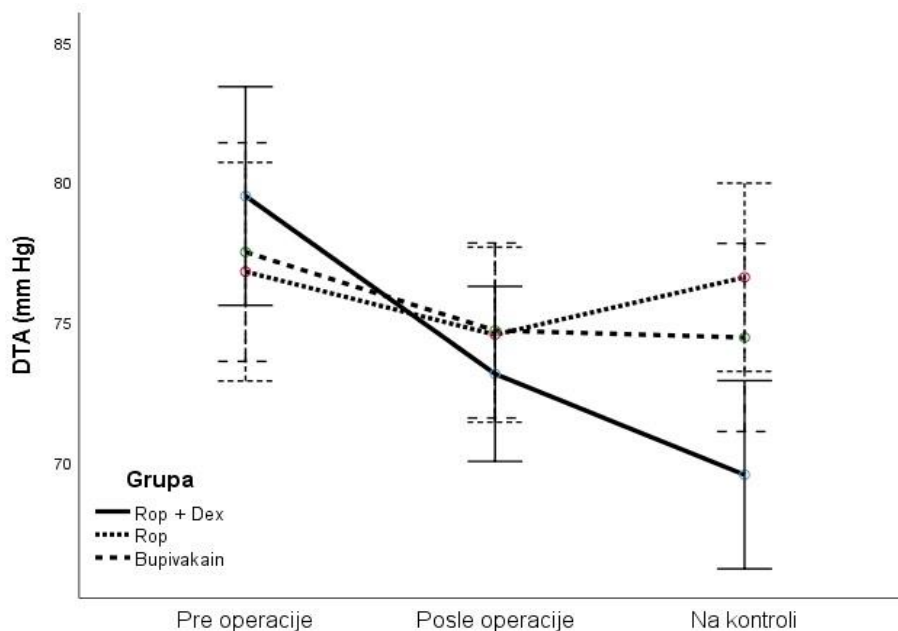
<b>DKP(mmHg)</b>	<b>Ropivakain+ Deksametazon</b>	<b>Ropivakain</b>	<b>Bupivakain</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
Pre operacije	$79,50 \pm 7,76$	$76,80 \pm 7,83$	$77,50 \pm 10,31$	0,599
Posle operacije	$73,15 \pm 5,94$	$74,55 \pm 8,06$	$74,70 \pm 6,75$	0,742
Prvi kontrolni pregled	$69,55 \pm 7,09^a$	$76,60 \pm 7,58$	$74,45 \pm 7,81$	0,014
p <sup>2</sup>	<0,001	0,523	0,173	

<sup>1</sup> ANOVA, <sup>2</sup> ANOVA za ponovljena merenja, <sup>a</sup> vs ROP  $p < 0,05$ ,

Vrednosti DKP u I grupi (R+D) razlikovale su se pre operacije  $79,50 \pm 7,76$  mmHg u odnosu na vrednosti DKP posle operacije  $73,15 \pm 5,94$  mmHg ( $p=0,003$ ) i u odnosu na vrednosti DKP na

prvom kontrolnom pregledu  $69,55 \pm 7,09$  mmHg: sa statističkom značajnošću u okviru ispitivane grupe ( $p < 0,001$ ).

Vrednosti DKP su se statistički značajno smanjile u periodu praćenja u I (R+D) grupi ( $p < 0,001$ ), dok u II (R) i III (B) grupi nije bilo statistički značajne razlike u periodu praćenja u okviru ispitivane grupe ( $p = 0,523$ , odnosno  $p = 0,173$ ) (Grafikon 14)



Grafikon 14. Vrednosti DKP u ispitivanim grupama u periodu praćenja

Napomena: Normalne vrednosti DKP su 80 mmHg

**Vrednosti pulsa (broj otkucaja srca u minuti)** pre operacije bile su približne u ispitivanim grupama. U I grupi (R+D) preoperativna vrednost pulsa bila je  $83,90 \pm 12,43$ , u II grupi (R) bila je  $84,50 \pm 8,44$  i u III grupi (B) bila je  $85,80 \pm 6,72$ . Nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti pulsa između ispitivanih grupa ( $p = 0,812$ ).

Posle operacije vrednosti pulsa su se smanjile u I (R+D) grupi i III (B) grupi pacijenata ( $77,90 \pm 9,64$ , odnosno  $81,05 \pm 8,17$ ), dok je u II (R) grupi ispitanika došlo je do blagog porasta pulsa u odnosu na preoperativne vrednosti  $85,25 \pm 6,84$ . Vrednosti pulsa posle operacije se statistički značajno razlikuju u odnosu na ispitivane grupe ( $p = 0,014$ ). Vrednosti pulsa posle

operacije se statistički značajno razlikuju između I (R+D) i II (R) grupe ispitanika ( $p=0,012$ )(Tabela 11).

Na prvom kontrolnom pregledu, u I (R+D) grupi vrednost pulsa bila je  $69,90\pm 6,97$ ; u II (R) grupi  $78,50\pm 6,64$ ; i u III (B) grupi  $77,80\pm 8,43$ . Vrednosti pulsa na prvom kontrolnom pregledu se statistički značajno razlikuju u odnosu na ispitivane grupe ( $p=0,001$ ). Vrednosti pulsa na prvoj kontrolnom pregledu se statistički značajno razlikuju između I (R+D) i druge grupe (R) ispitanika ( $p=0,002$ ), kao i između I (R+D) i III (B) grupe ispitanika ( $p=0,004$ ) (Tabela 11).

Tabela 11. Vrednosti pulsa u odnosu na ispitivane grupe

<b>Puls</b>	<b>Ropivakain+ Deksametazon</b>	<b>Ropivakain</b>	<b>Bupivakain</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
Pre operacije	83,90±12,43	84,50±8,44	85,80±6,72	0,812
Posle operacije	77,90±9,64 <sup>a</sup>	85,25±6,84	81,05±8,17	0,014
Prvi kontrolni pregled	69,90±6,97 <sup>a,b</sup>	78,50±6,64	77,80±8,43	0,001
p <sup>2</sup>	<0,001	0,014	0,007	

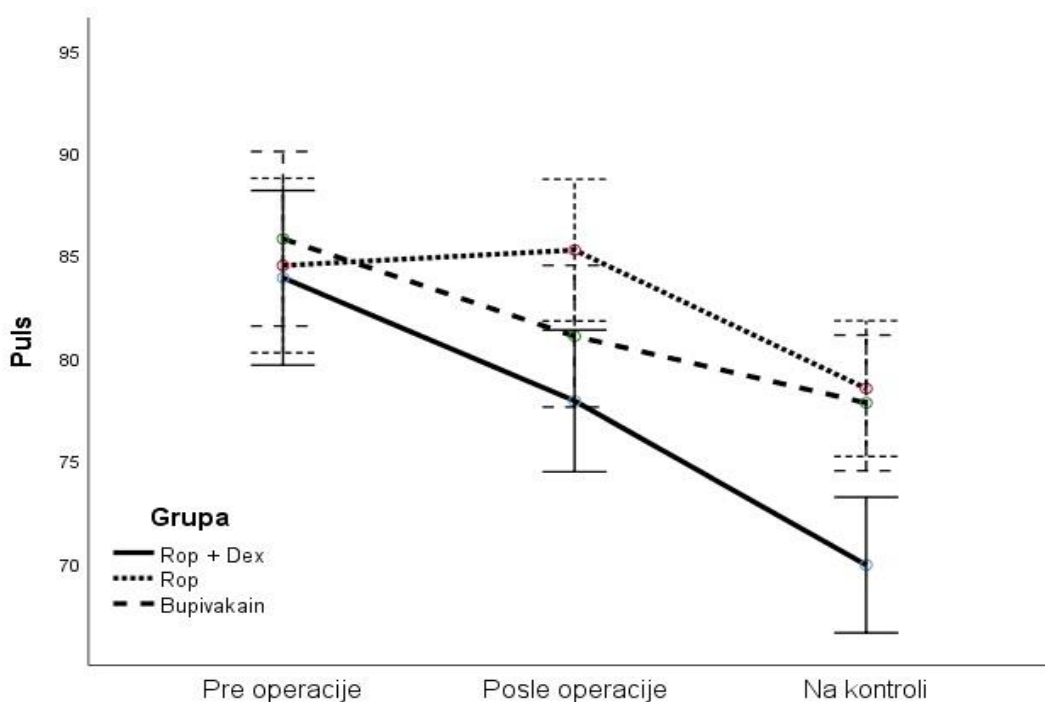
<sup>1</sup> ANOVA, <sup>2</sup> ANOVA za ponovljena merenja, <sup>a</sup> vs ROP  $p<0,05$ , <sup>b</sup> vs Bupivakain  $p<0,05$

U I (R+D) grupi, vrednosti pulsa se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja ( $p<0,001$ ). Vrednosti pre operacije  $83,90\pm 12,43$  se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti posle operacije  $77,90\pm 9,64$  ( $p=0,001$ ) i u odnosu na vrednosti na prvom kontrolnom pregledu  $69,90\pm 6,97$  ( $p<0,001$ ) (Grafikon 15).

Vrednosti pulsa se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja u II (R) grupi ispitanika ( $p=0,014$ ). Vrednosti pre operacije  $84,50\pm 8,44$  se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti pulsa na kontrolnom pregledu  $78,50\pm 6,64$  ( $p=0,027$ ), kao i vrednosti posle

operacije  $85,25 \pm 6,84$  u odnosu na vrednosti na kontrolnom pregledu  $78,50 \pm 6,64$  ( $p=0,010$ ) (Grafikon 15).

Vrednosti pulsa se statistički značajno smanjuju u periodu praćenja u III (B) ispitanika ( $p=0,007$ ). Vrednosti pre operacije  $85,80 \pm 6,72$  se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti posle operacije  $81,05 \pm 8,17$  ( $p=0,014$ ) i u odnosu na vrednosti na prvom kontrolnom pregledu  $77,80 \pm 8,43$  ( $p=0,007$ ) (Grafikon 15).



Grafikon 15. Vrednosti pulsa u ispitivanim grupama u periodu praćenja

Napomena: Normalne vrednosti pulsa su 60-80 otkucaja u minuti



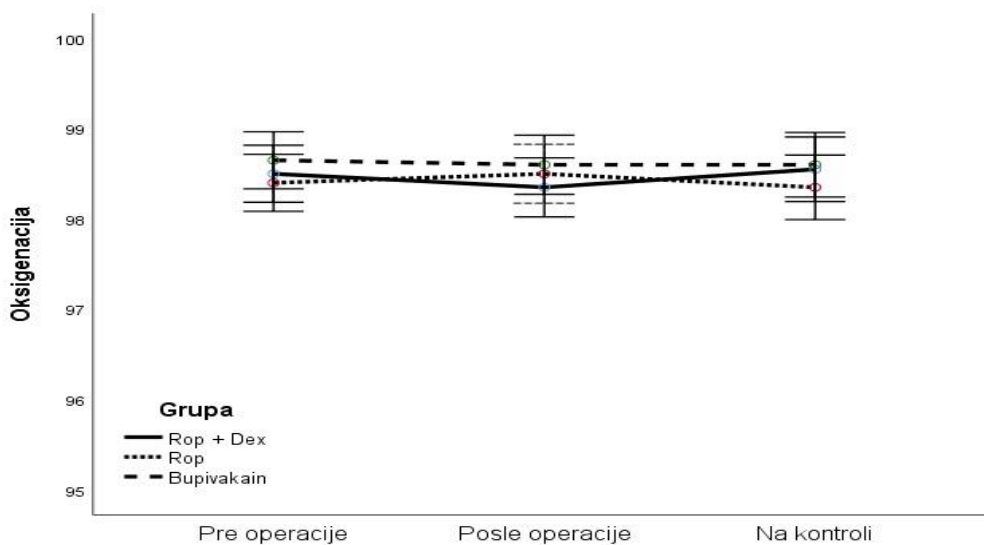
**Vrednosti oksigenacije krvi (SpO<sub>2</sub>)** za sve vreme praćenja, u sve tri grupe pacijenata, bile su stabilne, bez većih promena. Vrednosti oksigenacije ne razlikuju se statistički značajno između ispitivanih grupa pre operacije, posle operacije i na prvom kontrolnom pregledu (p=0,533; p=0,555; p=0,580) (Tabela 12).

Tabela 12. Vrednosti oksigenacija u odnosu na ispitivane grupe u periodu praćenja

Oksigenacija	Rop + Dex	Rop	Bupivakain	P
Pre operacije	98,50±0,76	98,40±0,75	98,65±0,59	0,533
Posle operacije	98,35±0,81	98,50±0,69	98,60±0,68	0,555
Prvi kontrolni pregled	98,55±0,69	98,35±0,99	98,60±0,68	0,580
p <sup>2</sup>	0,232	0,671	0,666	

<sup>1</sup> ANOVA, <sup>2</sup> ANOVA za ponovljena merenja, <sup>a</sup> vs ROP p<0,05, <sup>b</sup> vs Bupivakain p<0,05

Oksigenacija krvi se tokom perioda praćenja ne menja statistički značajno u I (R+D) grupi (p=0,232); II (R) grupi (0,671) i III (B) grupi (p=0,666) ispitanika, pre operacije, posle operacije i na prvom kontrolnom pregledu (Grafikon 16).



Grafikon 16. Vrednosti oksigenacije u ispitivanim grupama u periodu praćenja

## Neželjene reakcije u toku perioperativnog perioda

Od ukupnog broja ispitanika koji su učestvovali u studiji (60) , neželjene reakcije su se javile kod 8 pacijenata (kod 13,3%) ispitanika. Od toga se vrtoglavica posle primene lokalne anestezije javila kod 1 ispitanice I (R+D) grupe (1,66%) i jednog ispitanika III (B) grupe (1,66%) što čini 3, 33% neželjenih reakcija u vidu vrtoglavice od ukupnog broja ispitanika uključenih u studiju. Pospanost se javila kod jednog pacijenta III (B) grupe, odnosno 1,66% u odnosu na ukupan broj ispitanika uključenih u studiju. Pospanost je trajala 2 dana, posle čega je došlo do potpunog oporavka ovog pacijenta. Hematom se javio u sve tri grupe ispitanika, iako je izvršena obavezna aspiracija pre anesteziranja. U I (R+D) grupi, postoperativni hematom dijagnostikovao je na prvom kontrolnom pregledu kod jednog ispitanika I (R+D grupe (1,66%), u II (R) grupi kod jedne ispitanice (1,66%) i u III (B) grupi kod jedne ispitanice 1(1,66%). Ova komplikacija je ujedno i najzastupljenija od ostalih komplikacija u ovoj studiji, i javila se kod ukupno 3 ispitanika (5%) prema ukupnom broju učesnika studije. Prolazna parestezija n.lingulisa javila se kod jednog pacijenta druge grupe (1,66%) u odnosu na ukupan broj ispitanika, sa potpunim oporavkom posle 3 nedelje.

Prikaz i procentualna zastupljenost svih neželjenih komplikacija u ovoj studiji dat je u tabeli 13.

Tabela 13. Neželjene reakcije u toku i posle operacije

Neželjena reakcija	Ropivakain+ Deksametazon	Ropivakain	Bupivakain	p <sup>1</sup>
Vrtoglavica	1 (1,66%)	0 (0,0%)	1(1,66%)	0,999
Pospanost	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1(1,66%)	1,000
Pozitivna aspiracija	1(1,66%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,000
Hematom	1(1,66%)	1(1,66%)	1(1,66%)	1,000
Prolazna parestezija n.lingualis	0 (0,0%)	1(1,66%)	0 (0,0%)	1,000

U odnosu na ukupan broj ispitanika, <sup>1</sup> Fisher-ov test egzaktne verovatnoće.

Učestalost vrtoglavice, pospanosti, pozitivne aspiracije, hematoma, i prolazne parestezija n. lingualis se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ( $p>0,05$ ;Tabela).

## **VI DISKUSIJA**

U ovoj studiji dokazano je da je radna hipoteza tačna, jer je dodavanje deksametazona lokalnom anestetiku dugog dejstva, imalo direktan uticaj na statistički duže trajanje perioperativne anestezije i postoperativne analgezije u I (R+D) grupi u odnosu na II (R) i III (B) grupu ispitanika. Statistička hipoteza, nije potvrđena, jer su rezultati postignuti u ovoj studiji suprotni ovoj hipotezi. Ova studija je pokazala da su dužina trajanja perioperativne anestezije i postoperativne analgezije statistički duže u I (R+D) grupi u odnosu na ostale poredene grupe.

Za svakodnevni klinički rad važno je da se određenim tehnikama mandibularne anestezije i izborom lokalnog anestetika obezbedi dovoljno dobar kvalitet lokalne anestezije, koji će omogućiti efikasnu i dugu anesteziju, i postoperativnu analgeziju u prvim, najboljim satima posle operacije. Perineuralno dodavanje 1ml/mg deksametazona jednim ubodom u pterigomandibularni prostor sa 4ml 0,5% ropivakina, omogućilo je statistički bolje parametre kvaliteta anestezije i ostale anestetičke varijable u odnosu na ropivakin 0,5%, uz dodat fiziološki rastvor i bupivakain 0,5% i fiziološki rastvor, u hirurgiji impaktiranih zuba. U ovoj studiji su dobijeni rezultati potvrdili izuzetnu kliničku efikasnost mandibularne anestezije, odnosno produženje trajanja anestezije, postignute postoperativne analgezije, što ukazuje na efikasnost sinergističke primene perineuralno dodatog deksametazona anestetiku dugog dejstva – 0,5% ropivakainu. Samo jednim ubodom u pterigomandibularni prostor, za vreme davanja Gow-Gates sprovodne mandibularne anestezije, postignuti su statistički bolji rezultati anestetičkih varijabli, u poređenju sa čistim 0,5% ropivakainom i čistim 0,5% bupivakainom, za vreme hirurgije donjeg umnjaka. Dužina trajanja intraoperativne anestezije i obezbeđene postoperativne analgezije, zbog eliminacije ili smanjenja postoperativnog bola, bila je statistički značajno veća kod grupe sa ropivakainom 4ml/0,5% i deksametazonom 1ml/4mg, u poređenju sa druge dve grupe.

Rezultati ove studije, o produženju intraoperativne anestezije i postoperativne analgezije, ohrabrujući su za buduću oralnohiruršku i anesteziološku praksu. Postoje podaci o dodavanju deksametazona dugotrajnim anestheticima u hirurškim specijalnostima, sa vrlo dobrim efektima na postoperativni tok u različitim hirurškim modelima za ispitivanje dužine trajanja anestezije i smanjenje perioperativnog bola, kao što je blokada supraklavikularnog brahijalnog pleksusa<sup>366</sup>, kao i u orofacijalnoj hirurgiji za smanjenje morbiditeta posle operacije trećeg molara<sup>367-369</sup>. Ova kombinacija lekova u ovoj studiji, pokazuje značajno poboljšanje rezultata u smanjenju bola i produženju postoperativne anestezije, koja obezbeđuje postoperativnu analgeziju. Razlika u

postupku unošenja anestetika sa deksametazonom u odnosu na slične studije, je očigledna, jer u ovoj studiji je korišćen jedinstven način ubrizgavanja deksametazona sa ropivakainom u pterigomandibularni prostor, primenom Gow-Gates sprovodne mandibularne anestezije kojom se anesteziraju sve tri oralne grane n.mandibularisa.

Za uspešnu intraoperativnu anesteziju i postoperativnu analgeziju, od važnosti je i vreme nastupanja punog dejstva lokalne anestezije. U ovoj studiji, dobijeno vreme početka mandibularne sprovodne anestezije (*eng.onset time*), sa testiranim rastvorima anestetika su pokazali približno iste rezultate i bili su u rasponu od 3-5 min za sve tri grupe ispitanika; klinički, najbrži srednji rezultati vremena početka mandibularne sprovodne anestezije, zabeleženi su u grupi I (R+D) ( $3,95 \pm 1,36$ min) u poređenju sa grupama III (B) ( $4,20 \pm 1,28$ min) i II (R) ( $5,30 \pm 2,08$ min), ali bez statističke značajnosti. Dobijeni rezultati nisu u saglasnosti sa prethodnom studijom<sup>328</sup> koja je zabeležila kraće vreme početka anestezije kod primene 0,75% ropivakaina ( $\approx 2,5$  min). Postignuto brže vreme početka delovanja u prethodnoj studiji<sup>328</sup> je verovatno posledica više koncentracije testiranog anestetika ropivakaina (0,75%) koji je u njoj ispitivan. Farmakodinamika lokalnih anestetika veće koncentracije, omogućava da se veći broj slobodnih molekula ropivakaina poveže sa membranom nervnog stabla, olakšavajući brže nastupanje i trajanje lokalne anestezije<sup>370</sup>. Zbog ovih farmakoloških činjenica, sporije nastupanje dejstva lokalne anestezije (*engl.onset time*), za čist 0,5% ropivakain može da bude i standardna i prihvatljiva vrednost, jer je u ovoj studiji korišćena manja koncentracija u odnosu na standardnu koncentraciju ropivakaina (0,75%), u hirurgiji donjih impaktiranih umnjaka<sup>328</sup>. Farmakodinamska svojstva lokalnog anestetika zavise i od disocijacione konstante-pKa, koja je kod ropivakaina veća (8.1) u odnosu na fiziološke vrednosti pKa okolnog tkiva (7.4). Osim toga kod ropivakaina je prisutna i niža rastvorljivost lokalnog anestetika u lipidima, u poređenju sa bupivakainom, kao i ograničenje farmakohemijske sposobnosti povezivanja ropivakaina sa neuralnim lipidima. Zabeleženo je da, neuralne masne ćelije van nerva mogu da ometaju brže vreme početka lokalne anestezije sa jedne strane, a sa druge strane, ovaj nedostatak može da doprinese ropivakainu, koji će osloboditi dovoljno dostupnih i slobodnih molekula LA za prodor kroz nervni omotač za klinički uspešnu anesteziju<sup>370-372</sup>, kao što su pokazali dobijeni rezultati u ovoj studiji.

Kraće vreme početka 0,5% bupivakaina, u odnosu na 0,5% ropivakain, ali ne i odnosu na 0,5% ropivakain sa deksametazonom u ovoj studiji, može biti u vezi sa visokom liposolubilnošću bupivakaina. Paradoksalno, visoka liposolubilnost lokalnih anestetika može dovesti do usporavanja nastupanja anestezije u kliničkoj praksi jer bi visoka rastvorljivost u lipidima mogla doprineti sekvestraciji molekula lokalnog anestetika u susednim masnim tkivima i mijelinskim omotačima, što bi odložilo početak dejstva anestezije<sup>371,372</sup>. Ipak, ovako nešto se nije dogodilo u ovoj studiji, što upućuje na delovanje deksametazona u postizanju boljih rezultata, po pitanju vremena nastupanja anestezije. Upotreba deksametazona u različite svrhe u medicini je dobro poznata, jer je on među najčešće primenjivanim kortikosteroidima sa antiinflamatornim i imunogenim delovanjem<sup>373</sup>. Postoji veći broj studija o efikasnom delovanju deksametazona dodatog lokalnom anestetiku na produženje lokalne anestezije i odlaganja pojave postoperativnog bola, čime se smanjuje upotreba opioidnih i neopiodnih analgetika u postoperativnom periodu<sup>374</sup>. Deksametazon je pokazao visoku liposolubilnost, što bi moglo uticati na lakši prodor molekula lokalnog anestetika (ropivakaina) kroz omotač nerva<sup>375</sup>, što se verovatno dogodilo u ovoj studiji i dovelo do bržeg nastupanja anestezije posle primene ropivakaina 0,5% sa deksametazonom u odnosu na 0,5% bupivakain.

Rezultati neurološkog statičkog testa diskriminacije u dve tačke, tupom iglom, koji se smatra najosetljivijim modalitetom testiranja preostale osetljivosti polimodalnih C vlakana i mehanoreceptora anestezirane regije, koji je sproveden u ovoj studiji deset minuta od ubrizgavanja lokalnog anestetika<sup>376</sup>, ukazuju na gubitak taktilnih senzacija na blagi pritisak i diskretni efekat anestezije u svim ispitivanim grupama bez statističke značajnosti među grupama. Ipak, najveći gubitak taktilnih senzacija zabeležen je u III (B) grupi pacijenata  $8,00 \pm 1,59$  mm, zatim u I (R+D) grupi  $7,20 \pm 2,78$  mm, sa najmanjim vrednostima u II (R) grupi pacijenata  $7,00 \pm 2,29$  mm. U svim grupama, u vremenu od 10 minuta od primene lokalnog anestetika, postoji značajan gubitak taktilne percepcije u odnosu na kontralateralnu, neanesteziranu stranu. Uzevši u obzir činjenicu da je normalna vrednost TRDT u dermatomu n. mandibularisa 2-4 mm za vermilion donje usne<sup>361,377</sup>, pri čemu je u ovoj studiji ova vrednost na neanesteziranoj kontralateralnoj strani bila između 4,1-4,3 mm (normalna), može se zaključiti da je deksametazon doprineo boljem prodoru lokalnog anestetika kroz nerv na samom početku delovanja anestezije u grupi sa 0,5% ropivakainom, ali ne i u odnosu sa 0,5% bupivakainom.

Studije koje su ispitivale pouzdanost TRDT testa na oralnim tkivima posle primene lokalne anestezije pokazale su vrlo diskretne promene posle primene lokalne anestezije<sup>378,379</sup>.

Test diskriminacije u dve tačke se pokazao kao adekvatna dijagnostička metoda kod nerava sa degenaretivnim promenama i neuropatijom. Ipak, u studijama koje se bave primenom ovog testa na neoštećene nerve utvrđeno je da su se vrednosti TRDT testa razlikovale od subjektivnog osećaja dizestezijske posle operacije donjeg impaktiranog umnjaka. Testiranjem je otkriveno dvostruko više poremećaja u nervnoj sporovodljivosti u odnosu na subjektivni doživljaj pacijenata<sup>378</sup>. Dokazano je da somatosenzornoj zoni kore velikog mozga mnogi neuroni imaju preklapajuća receptivna (prihvatajuća) polja koja predstavljaju ili iste ili susedne male delove kože. Da bi dva stimulusa sa malom udaljenošću između njih mogla da se diskriminišu kao odvojena, oni moraju aktivirati neurone sa najmanje dva različita kortikalna receptivna polja koja se razlikuju jedno od drugog<sup>380,381</sup>. To bi značilo da ako neki neuroni inervišu mali deo kože pre nervne blokade, dolazi do uključivanja receptivnih polja iz susednih delova somatosenzornog korteksa posle blokade. Stimulansi primenjeni na usnu, sa malim rastojanjem između njih, aktivirali bi susedne neurone koje sada imaju šira receptivna polja, omogućavajući razliku dva stimulusa slično kao i pre anestezije. Obostrano testiranje – anestezirane, i neanestezirane strane kao kontrole, opet ne mora dati najobjektivnije rezultate, jer postoji takozvani fenomen „čulne strane“, gde oralne strukture jednog pacijenta, u normalnim uslovima, pokazuju različiti prag nadražaja, odnosno jedna strana je superiornija, „čulnija“ od druge<sup>382</sup>. Moguće je da iz svih ovih razloga rezultati koji su dobijeni u ovoj studiji nisu pokazali značajne razlike posle primene različitih lokalnih anestetika. U toku ove studije zapaženo je da se vrednost TRDT testa povećava sa protokom vremena, odnosno postoji veća distanca, na anesteziranoj strani usne u svim grupama, jer se dejstvo povećalo sa protokom vremena, obuhvatajući preostale senzacije i mehanoreceptore.

Opravdani medicinski razlog za perineuralno dodavanje deksametazona lokalnom anestetiku ogleda se postignutoj najdužoj anesteziji i analgeziji u grupi I (R+D) u ovoj studiji. Grupa I (R+D) imala je statistički značajno najduže trajanje lokalne anestezije ( $534,30 \pm 245,78$  min.  $\approx 9$ h) u odnosu na II (R) i III (B) grupu ( $279,25 \pm 56,76$  min. i  $332,75 \pm 109,03$  min.). U prethodno objavljenoj studiji sa većom koncentracijom čistog ropivakaina (0,75%), trajanje anestezije n.alveolaris inferiora bilo je skoro 7 sati ( $412,17 \pm 110,04$  min)<sup>328</sup> što je kraće u

poređenju sa rezultatima ove studije, gde je 0,5% ropivakain sa deksametazonom imao dužinu trajanja anestezije od  $\approx 9$  sati ( $534,30 \pm 245,78$  min), što su i autori potvrdili u svojim rezultatima iz najnovije studije, iz 2022. godine<sup>364</sup>. Ovi podaci jasno ukazuju na to da je deksametazon povećao trajanje perioperativne anestezije, obezbeđujući dugu postoperativnu analgeziju, koja je, sa druge strane, umanjila postoperativne potrebe za upotrebom opioidnih ili neopioidnih analgetika u ranoj kontroli bola, što je bio čest slučaj u prethodnim studijama<sup>367,369,383,384</sup>. Rezultati ove studije su pokazali da je u I grupi (R+D), operacija izvedena sa statistički najmanjim intraoperativnim bolom, analizirajući ocene na skali za numeričku ocenu bola ( $1,70 \pm 0,92$ ), u odnosu na II (R) grupu ( $2,95 \pm 1,19$ ) i III (B) grupu ( $2,55 \pm 1,40$ ), sa istovremeno statističkom najdužom postoperativnu analgezijom u I (R+D) grupi ( $571,15 \pm 176,21$  min.  $\approx 9,5$ h) u odnosu na II (R) i III (B) grupu ( $286,30 \pm 74,64$  min i  $350,67 \pm 149,03$  min), što je direktna posledica perineuralnog ubrizgavanja deksametazona sa čistom 0,5% ropivakaina za mandibularnu anesteziju. Sa druge strane, treba istaći da u ovoj studiji, nije bilo statističke razlike u grupama u vremenu proteklom od pojave prvog bola do uzimanja prvog analgetika, odnosno da su svi ispitanici u vremenu od 30 minuta posle pojave bola uzeli prvi analgetik, pri čemu je broj uzetih analgetika od  $1,92 \pm 0,64$  tablete, kod pacijenata koji su ispoljili potrebu za uzimanjem analgetika (65%) bio statistički najmanji u grupi I (R+D), u odnosu na testirane grupe.

Podaci iz literature govore da je moguće postići steroidima indukovanu analgeziju i da kortikosteroidi obezbeđuju analgetički efekat putem svog antiinflamatorno ili imunosupresivnog delovanja. Analgezija steroidima postiže se blokiranjem prenosa signala u nociceptivnim C-vlaknima i prekidom ektopičnog pražnejnja neurona<sup>342,385</sup>, dok drugi autori smatraju da analgetički efekat deksametazona, može biti rezultat modulacije normalne funkcije kalijumskih kanala u ćelijama pogođenim bolnim stimulusima<sup>345</sup>. Sa druge strane, podaci iz literature ukazuju da sami steroidi, kao monoterapija, ne mogu samostalno izazvati analgeziju<sup>93,94,386</sup> ili čak da male doze (0,1; 0,32; ili 1,0; mg) i.v primenjenog deksametazona mogu potencirati reakciju pacijenta na bol supresijom nivoa  $\beta$ -endorfina, jer je njegovo oslobađanje kao najjačeg endogenog analgetika potisnuto prilikom sistemske primene malih doza deksametazona<sup>387</sup>. U ovoj studiji je perineuralno ubrizgan 1 ml (4mg) deksametazon u pterigomandibularni prostor sa 4ml 0,5% ropivakaina (I grupa), omogućio statistički najbolji kvalitet intraoperativne anestezije ( $p=0,007$ ) u odnosu na ostale grupe u ovoj studiji. Kvalitet anestezije procenjivan Siskovom



numeričkom skalom<sup>359</sup>, kod I (R+D) grupe bio je statistički značajno bolji  $1,40 \pm 0,76$ , (u rasponu: uspešno – bez bola i uspešno - minimalan bol tokom procedure bez dodatne anestezije posle početka operacije), u poređenju sa ubrizganim čistim 0,5% ropivakainom (grupa II) (post hoc  $p=0,008$ ) i čistim 0,5% bupivakainom (grupa III) (post hoc  $p=0,013$ ). Poznato je da perineuralno ubrizgani deksametazon, potencira sintezu endogenog proteina lipokortina, odnosno aneksina I, molekula sa velikim molekulskom masom  $\approx 37$  kDa u istim ćelijama u kojima dolazi do sinteze eikosanoida (prostaglandina, leukotriena i trombeksana), supstanci koje senzibilizuju tkiva na bol; među ovim poznatim algezičnim supstancama prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) je najznačajniji član i ispoljava visoku nociceptivnu aktivnost<sup>345,388</sup>. Lipokortin snažno inhibira sintezu fosfolipaze  $A_2$ , koja je prekursor u sintezi navedenih eikosanoida.  $PGE_2$  deluje preko specifičnih receptora sistema adenil ciklaze (AC)/cAMP (cAMP-vezujući proteini, tj. faktori transkripcije, enzimi, npr. cAMP zavisne kinaze), oslobađajući supstancu P iz nervnih završetaka koji izazivaju osećaj bola. Smanjenje nivoa  $PGE_2$  smanjuje nivo supstance P i prenos bola na više neurone u CNS-u<sup>345</sup>. Kortikostroidi blokiraju ciklooksigenazni i lipooksigenazni put upale kojima inhibiraju sintezu glavnih produkata te upale: prostaglandine i leukotriene. Blokirajući sintezu prostaglandina na nivou fosfolipaze  $A_2$  i ciklooksigenaze/ $PGE$  izomeraze ( $COXS_1$  i  $COXS_2$ ), deluju slično nesteroidnim antiinflamatornim lekovima<sup>388</sup>, što može biti medicinsko objašnjenje za blagotvorno dejstvo deksametazona kao pomoćnog sredstva za produžene efekte lokalne anestezije sa ropivakainom, odnosno za njegov doprinos postoperativnoj analgeziji u ovoj studiji. Doza deksametazona koja se koristi kao pomoćno sredstvo dodato lokalnim anestheticima za periferne blokade nerava je diskutabilna, jer tačna doza za tu svrhu još nije opisana. Međutim, u ovoj studiji odabrana početna doza od 1 mL/4 mg deksametazona za direktno perineuralno ubrizgavanje je subfiziološka, i sigurna jednokratna doza za odrasle pacijente i bez neželjenih efekata, što su u kliničkoj praksi dokazali i drugi autori<sup>389</sup>. Farmakodinamsko delovanje deksametazona dodatog lokalnim anestheticima, ispoljava se značajnim produženjem trajanja anestezije postignute lokalnim anestheticima<sup>390</sup>. U ovoj studiji statistički značajno produženje anestezije je takođe zabeleženo kao i bezbedno produženje trajanja anestezije za postoperativnu analgeziju, što se pokazalo klinički opravdano. Veoma interesantan podatak je, da perineuralno ubrizgani deksametazon izaziva vazokonstrikciju arteriola koja je rezultat postignute preosetljivost vaskularne muskulature na noradrenalin i deksametazon, što smanjuje vazodilatatorno dejstvo bradikinina i prostaglandina<sup>264,340,391</sup>, čime

se obezbeđuje efikasnija anestezija i analgezija. U kliničkoj praksi postoji oprez u pogledu perineuralne primene deksametazona na integriteta nervnog tkiva, jer se deksametazonu može ponašati kao “nosač” polietilen glikola i konzervansa-benzil alkohola, koji mogu biti dodati u proizvodnji sintetičkih steroida<sup>392</sup>. Deksametazon koji se proizvodi u vidu deksametazon natrijum fosfata, nema ovaj potencijalni rizik i ne odnosi se na deksametazon upotrebljen u ovoj studiji. Drugi podaci ukazuju na to da deksametazon, zahvaljujući liposolobilnosti i anticiklooksigenaznom i antilipooksigenaznom dejstvu, može poslužiti i kao neuroprotektivni lek i ima široku primenu u kliničkoj praksi<sup>108-112</sup>. U prilog činjenici da 0,5% ropivakain kombinovan sa minimalnom dozom deksametazona deluje i na neoštećene nerve, kao i na produženje anestezije i analgezije i u tkivu koje nije operisano, odnosno nije imunološki „provocirano”, govori studija Jaeger i sar.<sup>393</sup>, koji su zdravim pacijentima davali blokade sa ropivakainom i deksametazonom za n. saphenous, i dobili produženje anestezije, i analgezije noge gde je primenjen i deksametazonom. Ova studija, bez obzira na diskretno produženje anestezije i analgezije, govori u prilog činjenici da kombinacija ropivakaina sa deksametazonom, ima direktan lokalni efekat na nerv, jer je istovremeno anestezirana druga noga a praćeni parametri su sagledavani istovremeno. Da se radi samo o sistemskom efektu deksametazona, anestezija i analgezija bi bile jednake obostrano. Autori sugerišu da su ovako diskretni rezultati postignuti zbog krajnje minimalne doze deksametazona od 2mg<sup>393</sup>. Veoma važan literaturni podatak ukazuje na to da deksametazon dodat lokalnom anestetiku ima neuroprotektivno dejstvo na sam nerv, odnosno štiti ga od citotoksičnog delovanja raznih supstanci<sup>110</sup>.

Analizirajući literaturne podatke, uočava se da ne postoji saglasnost autora o najboljem putu i vremenu primene deksametazona. Majid<sup>394</sup> je zabeležio smanjenje postoperativnih sekvela (uključujući bol), posle operacije trećeg molara, koristeći 4 mg deksametazona kao intramuskularnu injekciju, intravensku injekciju, submukoznu injekciju, oralne tablete, ili endoalveolarni prah. Pedersen je deksametazon primenio intraoralno u maseterični mišić pre početka operacije trećeg molara u cilju smanjenja postoperativnog bola<sup>395</sup>. Preoperativno ubrizgavanje 2 ml ropivakaina u koncentraciji od 1% u pterigomandibularni prostor tokom operacije trećeg molara i 2 ml lidokaina 2% sa adrenalinom 1:80.000 kao primarni lokalni anestetik, sa dodatnim injekcijom 2 ml ropivakaina 1% u pterigomandibularni prostor postoperativno, u cilju kontrole postoperativnog bola, pokazalo je da je ropivakain postigao veće smanjenje bola u odnosu na lidokain sa adrenalinom i produženo trajanje postoperativnog

perioda analgezija, bez obzira na to da li je ropivakain bio primarni ili dodatni lokalni anestetik<sup>364,396</sup>. Predloženi metod „twin-miks“ mešavine pripremljene direktnim mešanjem 1,8 ml lidokaina 2% sa 1:200,000 adrenalina i 1 ml/4 mg deksametazona u špricu i davanje u pterigomandibularni prostor za anesteziju n.alveolaris inferiora i n.lingualisa, pokazalo je dobar klinički efekat na postoperativni kvalitet života, u odnosu na konvencionalni metod ubrizgavanja kortikosteroida u intraoralno, u submukozno tkivo, intramuskularno tkivo, kao i intravenski ili peroralni put primene<sup>364,397,398</sup>. U ovoj studiji, je primenjen jedinstveni način ubrizgavanja deksametazona i ropivakaina sa jednim ubodom, visoko u pterigomandibularni prostor (Gow-Gates tehnika sprovodne mandibularne anestezije). Tako je ubrizgavanje 0,5% ropivakaina sa dodatkom 1 ml/4 mg deksametazona u I (R+D) grupi ispitanika, uticalo na statistički značajnu visoku stopu ukupne uspešnosti samo jedne lokalne anestezije, bez dopunskih anestezija kod 85% ispitanika, sa statističkom značajnošću ( $p=0,007$ ), 70% u II (R) grupi (post hoc  $p=0,008$ ), i 65% u III (B) grupi (post hoc  $p=0,0013$ ), sa produženim delovanjem mandibularne anestezije ~9 , i značajno dugom postoperativnom analgezijom ~ 9,5 h. U ovoj studiji u grupi I (R+D) 35% ispitanika nije ispoljilo potrebu za uzimanjem analgetika. Broj uzetih analgetika u I (R+D) grupi je bio statistički značajno manji ( $1,92\pm 0,64$  tableta) u odnosu na II ( $2,95\pm 0,76$  ) i III grupu ( $2,33\pm 0,91$ ). Drugi autori zabeležili su postoperativnu analgeziju skoro 6 h kod primene 0,75% ropivakaina i nešto duže od 5 h kod primene 0,5% bupivakain za mandibularnu anesteziju<sup>328</sup>. Opisana tehnika sprovodne anestezije i ubrizgavanja deksametazona u pterigomandibularni prostor, u ovoj studiji, omogućila je da jedna trećina pacijenata (>35%) u I grupi nije uzimala analgetike, što je statistički značajno ( $p<0,005$ ), sa najmanjim prosečnim brojem uzetih analgetika postoperativno manje od dve tablete analgetika , kod pacijenata koji su ih upotreбили. Takođe, postignuti najbolji kvalitet anestezije i iskustvo najnižeg intenziteta bola kod pacijenta u I grupi, izraženo preko NRS skale, postignuti su ubrizgavanjem 0,5% ropivakaina i 1ml deksametazona, u odnosu na II i III grupu. Svi ovi podaci značajno ukazuju na to da opisana tehnika ubrizgavanja deksametazona sa ropivakainom obezbeđuje uspešnu i efikasnu mandibularnu anesteziju na jednostavan i lak način, zatim dovoljno dugu anesteziju kojom se postiže uspešna postoperativna analgezija, a efikasna je i primenljiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Anksioznost ili strah mogu delovati na to da se bol zaista doživi jače ili da se stimulus koji se može tumačiti kao bolan (ekartiranje tkiva, pokreti i pritisak) tumači kao bol. Umereno

anksiozni i veoma anksiozni pacijenti bol doživljavaju intenzivnije i duže i posle operacije<sup>350,351</sup>. Veoma uplašeni pacijenti imaju tendenciju da precene intenzitet očekivanog bola i neprijatnost stomatološke intervencije čak i ako nikada nisu doživeli neko prethodno bolno iskustvo vezano za takvu vrstu intervencije. Nelagodnost koju pacijent doživljava pre vađenja zuba može izazvati psihofizičke smetnje uzrokovane stresom koji dovode do većeg stresa nego sama intervencija.

U ovoj studiji vrednosti dentalne anksioznosti (procenjivane Norman Korahovim upitnikom<sup>356</sup>) kod ispitanika I (R+D) i III (B) grupe bile su u gornjim granicama blage anksioznosti  $8,50 \pm 1,24$  i  $8,70 \pm 1,34$ , dok su ispitanici II (R) grupe na donjoj granici umerene anksioznosti  $9,00 \pm 1,75$ . Sličnosti sa ovim rezultatima nalazimo i u drugim studijama, gde su pacijenti neporedno pred intervenciju bili u donjim granicama umerene anksioznosti nezavisno od pola<sup>399</sup>. Liliani i sar.<sup>399</sup> su potvrdili da visoka anksioznost (procenjena Norman Korah skalom), mlađe životno doba i prethodna traumatska iskustva vezana za stomatološke zahvate dovela do povećane anksioznosti praćene i povećanjem srčane frekvencije pre stomatološkog tretmana.

Postoperativni otok, koji predstavlja povećanje dimenzija lica u predelu operisane regije, je statistički značajno manji u I grupi (R+D) ispitanika,  $3,02 \pm 1,14$  mm, ( $2,84 \pm 1,03\%$ ), u odnosu na II (R)  $6,68 \pm 2,00$  mm ( $6,33 \pm 1,74\%$ ) i III grupu  $8,58 \pm 2,28$  mm ( $7,89 \pm 1,98\%$ ). Otok je izmeren posle 24 sata, jer kortikosteroidi funkcionišu u svom punom potencijalu tokom prvih 24 sata posle operacije, sa efektima koji potencijalno traju tri i više dana<sup>400</sup>. Rezultati ove studije su saglasni sa rezultatima studije Guar i sar.<sup>132</sup>, gde je kombinacija ropivakaina sa deksametazonom pokazala bolji efekat na otok u poređenju sa ostalim lokalnim anestheticima dugog dejstva sa ili bez perineuralno dodatog deksametazona. Postoji niz studija koje su pratile kombinaciju različitih anestetika kao što su lidokain, artikain ili mepivakain sa deksametazonom primenjenim istovremeno, u istoj brizgalici, u pterigomandibularni prostor i dobili vrlo dobre efekte na postoperativni edem<sup>132,400-402</sup> koji nije zavisio od doze primenjenog deksametazona<sup>403</sup>. Bhagava i sar.<sup>404</sup> dobili su bolje rezultate u pogledu smanjenja postoperativnog otoka prilikom pterigomandibularne primene lidokaina sa adrenalinom uz dodat deksametazon u istoj brizgalici, nego kod intramuskularne primene deksametazona. U istoj studiji navedeno je da su koncentracije deksametazona u plazmi posle oba načina primene postigle sličnu koncentraciju leka u plazmi, tako da su se mogli očekivati slični klinički efekti<sup>404</sup>. Pterigomandibularni prostor je uzan

fascijalni prostor, gde bi deksametazon uz ropivakain kao lokalni anestetik mogao da ispolji depo efekat na nerv i lokalne krvne sudove vezivnog tkiva i mišića koji ga okružuju<sup>405</sup>, jer i sam ropivakain pokazuje antilipooksigenazna svojstva<sup>236,238</sup> koja doprinose anticiklooksigenaznim i antilipooksigenaznim efektima deksametazona, zbog čega bi delovanjem na smanjenje inflamacije i vazodilatacije mogli dovesti do smanjenja postoperativnog otoka.

Veliki broj studija upućuje na to da i sama lokalna infiltracija deksametazona u blizini operisane regije može vrlo efikasno delovati na sporiju apsorpciju i produženo vreme trajanja leka nego kada bi se primenio sistemski<sup>406-411</sup>. Da bi se pojačani inflamatorni odgovor organizma posle operacije stavio pod kontrolu medikamenta, kortikosteroidi sistemski primenjeni moraju moraju biti u dozama većim od fizioloških količina kortikosteroida koje telo oslobađa u takvim situacijama, (10–25 mg kortizola u normalnim uslovima), ali i do 300 mg u vreme pojačanog stresnog odgovora, na dnevnom nivou. Sistemski ubrizgan deksametazon bi antiinflamatorne efekte ostvario samo ako se primeni u dozi većoj od ove, kako bi terapija potisnula inflamatorni proces više nego što bi ga i sam organizam ograničio<sup>412,413</sup>. Izračunato je da je oko 213 mg kortizola jednaka količini 8 mg deksametazona, odnosno 106,5 mg kortizola jednako dozi od 4 mg deksametazona<sup>414</sup>. Deksametazon lokalno primenjen sa ropivakainom, pokazuje značajan lokalni efekat, jer je za sistemsko delovanje potrebno minimum 2 sata od primene deksametazona<sup>415</sup>. Moguće da je deksametazon u slučaju otoka vrlo efikasan jer i ovako primenjen posle nekoliko sati pokazuje i lokalno i sistemsko delovanje. Antiedematozni efekat koji se postiže lokalnom primenom deksametazona pripisuje se prethodno navedenim svojstvima kortikosteroida, ali i izraženom inhibitornom delovanju deksametazona na transduksciju signala preko IL-2 receptora, pa se pretpostavlja da zbog toga deksametazon pokazuje bolje rezultate u poređenju sa drugim kortikosteroidima. Betametazon lokalno primenjen nije doveo do smanjenja postoperativnog otoka, kao ni bola ni trizmusa<sup>416</sup>. Deksametazon takođe pokazuje vazokonstriorna svojstva, kao i sam ropivakain. Ropivakain izaziva vazokonstrikciju direktnim delovanjem na endotel krvnih sudova i pokazuje sinergistički efekat se anticiklooksigenaznim i antilipooksigenaznim lekovima<sup>417</sup>. Lokalna primena deksametazona izaziva vazokonstrikciju arteriola koja nastaje kao rezultat senzibilizacije mišićnog sloja endotela na noradrenalin i deksametazon i smanjuje transudaciju tečnosti u kapilarima<sup>259,391</sup>. U studiji Jaeger i sar.<sup>393</sup> koja prati efekat deksametazona i fiziološkog rastvora na bedreni nerv, utvrđeno je da primena fiziološkog rastvora nije značajno promenila protok krvi u nervima, dok je perineuralni

deksametazon smanjio smanjio protok krvi u nervu<sup>393</sup>. Deksametazon uzrokuje statistički značajno smanjenje normalnog nervnog krvotoka 30 minuta posle lokalne primene; međutim, smanjenje je u proseku ispod praga za izazivanje ishemijskih promena u strukturi perifernih nervnih vlakana<sup>418</sup>. Ova važna karakteristika deksametazona da izazove vazokonstrikciju, ukazuje na to da on može smanjiti apsorpciju lokalnog anestetika i produžiti vreme kontakta lokalnog anestetika sa nervom<sup>264</sup>.

Stepen trizmusa direktno se povezuje sa veličinom postoperativnog edema, na čije je smanjenje perineuralna primena deksametazona vrlo dobro uticala. U ovoj studiji perineuralna primena deksametazona sa ropivakainom dala je značajno bolje rezultate u poređenju sa grupama gde lokalnoj anesteziji nije dodat deksametazon. U I grupi (R+D) smanjenje interincizalnog otvora bilo je značajno manje, za  $9,15 \pm 2,74$  mm ( $22,45 \pm 7,49\%$ ) u poređenju sa II grupom (R)  $14,85 \pm 2,99$  mm ( $32,02 \pm 6,41\%$ ) i III grupom (B)  $16,65 \pm 3,79$  mm ( $36,38 \pm 8,47\%$ ). Rezultati ove studije su saglasni sa rezultataima ostalih autora<sup>132</sup>, koji su primenjivali perineuralni deksametazon u hirurgiji donjih molara u kombinaciji sa drugim lokalnim anestheticima<sup>419,420</sup>. Neki autori su mišljenja da je deksametazon najefikasnija terapijska opcija za smanjenje trizmusa posle ekstrakcije donjeg trećeg molara<sup>400,419,421,422</sup>. Ograničeno otvaranje usta može biti posledica inflamacije koja zahvata mastikatorne mišiće i edema koji sprečavaju njihovu fleksibilnost i može da komprimuje nervne strukture<sup>419</sup>, ili je posledica pokušaja da se smanji nelagodnost pri pomeranju vilice posle hirurškog zahvata<sup>423</sup>. Norholt veruje da se radi o voljnom činu kako bi se izbegao bol<sup>424</sup>. Kako je u ovoj studiji posle perineuralne primene deksametazona sa ropivakainom u I (R+D) grupi pacijenata došlo do značajnog ublažavanja perioperativnog bola i produženja anestezije i analgezije, trizmus koji je sa njima povezan posledično se smanjio.

Sa druge strane, Bexendale i sar.<sup>425</sup> sugerišu da je otvaranje usta prvenstveno funkcija kretanja temporomandibularnog zgloba, i da postoperativni otok nije direktno proporcionalan stepenu trizmusa posle operacije. Međutim, i ako steroidi nemaju direktan uticaj na kontrakciju mišića, oni smanjuju trizmus kao sekundarnu posledicu putem smanjenja lokalne upale mišića.

U studiji Bhagava i sar. iz 2016. godine, gde je urađeno poređenje postoperativnih sekvela posle perineuralno i intramuskularnog ubrizgavanja deksametazona od 4mg, i lidokaina sa adrenalinom, dokazano je da je perineuralna (petrigomandibularna) primena deksametazona

pokazala bolji efekat na otok, dok je trizmus bio bez veće razlike među grupama<sup>404</sup>. U istoj studiji navedeno je da su koncentracije deksametazona u plazmi posle oba načina primene postigle sličnu koncentraciju leka u plazmi tako da se mogu očekivati slični klinički efekti. Neosporivo je da kombinacija deksametazona i lokalnih anestetika, ovoj studiji sa ropivakainom, pokazuje značajan lokalni efekat, jer je za sistemsko delovanje potrebno minimum 2 sata od primene deksametazona<sup>415</sup>. Moguće da je deksametazon u slučaju otoka vrlo efikasan jer i ovako primenjen posle nekoliko sati pokazuje sistemsko delovanje. Mišićno tkivo je dobro prokrvljeno, tako da ubrizgavanje deksametazona u blizini pterigoidnog mišića može dati i sistemske efekte, iako je pterigomandibularni fascijalni prostor uzan i deksametazon je ubrizgavan u neposrednoj blizini nerva, odmah posle njegove blokade.

Međutim, brojne studije navode na to da lokalno submukozno ili lokalno intramuskularno primenjen deksametazon sa različitim lokalnim anesticima nisu pokazali značajne efekte na trizmus<sup>111,200, 426</sup>, iako se i ovakva primena može povezati sa odloženim sistemskim delovanjem. U ovoj studiji, ropivakain sa perineuralno dodatim deksametazonom omogućio je pacijentima bolje otvaranje usta, odnosno manju kontrakciju mastikatornih mišića, koja je verovatno povezana sa njihovim sinergističkim antiinflamatornim lokalnim delovanjem i produženim analgetičkim delovanjem.

Smanjenje postoperativnog trizmusa povezano je sa zadovoljstvom i udobnošću pacijenata, jer može ometati govor i ishranu, pa direktno utiče na kvalitet života u prvim danima posle operacije<sup>112,427</sup>. Rezultati upitnika o zadovoljstvu pacijenata anestezijom posle operacije pokazali su najbolje vrednosti u I (R+D) grupi pacijenata, jer je deksametazon dodat lokalnom anestetiku olakšao najteži postoperativni period i smanjujući postoperativne sekvele poboljšao kvalitet života u prvom postoperativnom periodu.

U ovoj studiji svi postignuti pozitivni efekti sprovodne mandibularne anestezije sa primenom 0,5% ropivakaina sa perineuralno dodatim deksametazonom, zabeleženi su i od strane autora koji su primenili koncentraciju od 0,75% ropivakaina<sup>132</sup>. Postignuti povoljni rezultati u našoj studiji, uz perineuralno dodat deksametazon 0,5% ropivakainu, direktno deluju na smanjenje bola, kao i ublažavanje gotovo uvek prisutnih postoperativnih sekvela kao što su otok i trizmus<sup>368,394,397</sup>.

Među mnogim varijablama koje utiču na prag za bol, smatra se da iščekivanje i strah najviše deluje na sniženje praga za bol<sup>428</sup>. Odlazak u stomatološku ordinaciju kod pacijenata izaziva osećaj anksioznosti, čak je više od 50% od pacijenata uplašeno pred stomatološku intervenciju<sup>429</sup>. Oralno-hirurški zahvati su povezani sa intenzivnijim strahom u poređenju sa drugim stomatološkim intervencijama<sup>350,351</sup>.

Somatske promene izazvane anksioznošću mogu dovesti do aktivacije HPA osovine, sa povećanim lučenjem kortizola. Brand i sar.<sup>430</sup> su utvrdili da je oslobađanje kateholamina izazvano stresom više od 10 puta veće od bazalnih vrednosti, dovodeći do porasta krvnog pritiska i pulsa<sup>431</sup>. Ovakve studije sugerišu na učešće simpatikusa u stvaranju odgovora kardiovaskularnog sistema u toku oralnohirurških intervencija. Nivo doživljenog stresa koji je meren nivoom anksioznosti od strane pacijenta pomoću Norman Korahove skale je strogo subjektivna mera; rezultati objektivne procene stresa kod pacijenata, od strane hirurga prilično se razlikuju od utiska pacijenata<sup>432,433</sup>. Zato smo za utvrđivanje stresa koristili fiziološke mere kao što je nivo kortizola i hemodinamske promene, kao objektivnije, jer pacijenti ne mogu svesno kontrolisati reakciju autonomnog nervnog sistema. Smatra se da su trajanje i stepen težine postupaka direktno proporcionalni porastu koncentracija kortizola<sup>434</sup>. U našoj studiji nije bilo razlike u trajanju operacije, a svi umnjaci su pripadali istoj klasi, tako da je težina operacije bila slična kod svih pacijenata. Aher i sar.<sup>435</sup> i Kanegane i sar.<sup>436</sup> utvrdili su da nivo kortizola ne zavisi od pola, što je utvrđeno i u ovoj studiji. U studiji Umeanuka i sar.<sup>437</sup> prikazali su da nivo stresa/kortizola ne zavisi od starosti pacijenata.

Prosečne vrednosti salivarnog kortizola su u prepodnevnim satima 8,4 mikrograma po mililitru, (1,26-9,78 µg/ml), dok su kasno uveče oko 2,2 mikrograma po mililitru<sup>362</sup>. Značajno povećanje koncentracije kortizola u pljuvački pre ekstrakcije pokazuju stepen uznemirenosti pacijenta<sup>438</sup>. U ovoj studiji nivo kortizola pre operacije bio je bez razlike među grupama, sa vrednostima 16.47±10.07 µg/ml u I grupi, 16.05±11.77 µg/ml u II grupi i 15.65±10.13 µg/ml u III grupi ispitanika, što ukazuje na to da među ispitanicima nije bilo razlike u preoperativnom stresu, odnosno nivou straha od intervencije. Preoperativne vrednosti kortizola su u saglasnosti sa vrednostima subjektivne dentalne anksioznosti merene Norman Korah skalom, bez značajne razlike među grupama. Slične vrednosti preoperativnog kortizola ima veći broj studija, koje ukazuju da kod svih pacijenata nivo kortizola raste pre oralnohirurške intervencije<sup>435,439,440</sup>.



Razlika u količini oslobođenog kortizola pojavila se već neposredno posle hirurške intervencije, kada I (R+D) grupa ispitanika ove studije pokazala je smanjenje vrednosti kortizola neposredno posle operacije  $11.10 \pm 7.68 < 16.47 \pm 10.07$   $\mu\text{g/ml}$ , što je povezano sa najmanjim intenzitetom bola tokom operacije u ovoj grupi, odnosno sa najboljim kvalitetom anestezije koji je postignut u I grupi ispitanika kojoj je perineuralno dodat deksametazon.

Nivo kortizola 15 minuta posle operacije je u I (R+D) grupi bio je statistički značajno manji  $11.10 \pm 7.68$   $\mu\text{g/ml}$ , dok su znatno veće vrednosti kortizola bile prisutne u II (R) i  $20.53 \pm 14.15$   $\mu\text{g/ml}$  i III (B) grupi pacijenata  $19.43 \pm 12.93$   $\mu\text{g/ml}$ . Rezultati koju su dobijeni u II i III grupi ispitanika, odnosno povećanje nivoa kortizola posle operacije, saglasni su sa navodima određenih autora koji su u studijama dobili povećanje vrednosti kortizola posle oralnohirurške intervencije<sup>435,437,439,441</sup>. U studiji Gadicheria i sar.<sup>439</sup> nivo kortizola pre ekstrakcije bio je  $24.67 \pm 8.31$   $\mu\text{g/ml}$ , dok je 15 minuta posle iznosio  $27.94 \pm 7.94$   $\mu\text{g/ml}$ , što je u korelaciji sa nivoom kortizola i stepenu njegovog povećanja u ovoj studiji u grupama kojima nije dodat deksametazon. Kareem<sup>442</sup> i Miller<sup>443</sup> navode da se maksimalne koncentracije kortizola javljaju 15 minuta posle ekstrakcije, i da mogu ostati visoke još dugo posle operacije.<sup>437,442-444</sup> Ovakav nalaz ukazuje na to da su pacijenti, bez obzira na adekvatnu lokalnu anesteziju, imali određeni nivo bola i nelagodnosti tokom inetrvencije, koja se odrazila na homeoastazu organizma i dovela do povećanja stresa, koja se ispoljila u II (R) i III (B) grupi ispitanika ove studije. Intraoperativna anestezija koja je u ovoj studiji objektivno procenjena na Siskovoj skali<sup>360</sup> i najmanji intenzitet bola u toku operacije koji su pacijenti pokazali, kao subjektivnu meru kvaliteta anestezije, u korelaciji su sa najnižom koncentracijom salivarnog kortizola, 15 minuta posle intervencije ( $11.10 \pm 7.68$   $\mu\text{g/ml}$ ) u I grupi ispitanika koji su uz lokalni anestetik dobili jednu dozu perineuralnog deksametazona.

Na prvom kontrolnom pregledu, takođe postoji razlika u nivou salivarnog kortizola u I (R+D) grupi ispitanika, koji su imali niži nivo salivarnog kortizola ( $9.67 \pm 8.68$   $\mu\text{g/ml}$ ) nego pre operacije ( $16.47 \pm 10.07$ ) i neposredno posle operacije ( $11.10 \pm 7.68$   $\mu\text{g/ml}$ ) dok su II (R) i III (B) grupa imale veće vrednost od I (R+D) grupe,  $15.84 \pm 11.87$   $\mu\text{g/ml}$  u II grupi i  $15.27 \pm 11.41$   $\mu\text{g/ml}$  u III grupi ispitanika, što ukazuje na veći postoperativni komfor kod ispitanika koji su dobili LA sa deksametazonom. Od velike je važnosti je da se nivo salivarnog kortizola, u I (R+D) grupi

ispitanika već na prvom kontrolnom pregledu, vratio na normalne vrednosti (1,26-9,78 µg/ml)<sup>362</sup>, koje postoje u ranim jutarnjim satima.

Postoperativni bol povećava anksioznost pacijenata i može poremetiti homeostazu cirkulatornog i endokrinog sistema. Povećanje kortizola, podiže glikemiju, odlaže uspostavljanje redovnog metaboličkog statusa i narušava odbrambene mehanizme organizma i utiče na usporeno zarastanje rana<sup>445</sup>. Chyun i sar.<sup>446</sup> su pokazali u svojoj studiji inhibitorski efekat kortizola na formiranje kosti i dokazali usporeno formiranje kosti kod povišenih vrednosti kortizola. Kortizol inhibira formiranje kostiju i proces remineralizacije tako što smanjuje funkcionalnu aktivnost osteoblasta, utiče na smanjenu depoziciju jona kalcijuma i fosfora u kostima, što rezultira koštanom resorpcijom, i na kraju smanjenjem gustine kostiju<sup>447</sup>. Nekoliko studija govori da dugotrajna izloženost kortizolu može imati uticaj na zdravlje parodonta i može ubrzati resorpciju koštanog tkiva vilica<sup>448,449</sup>. Ovakve efekte može pokazati i dugotrajna sistemska primena većih doza kortikosteroida. Međutim, jedna subfiziološka doza deksametazona od 4 mg perineuralno datog u ovoj studiji objektivno je dovela do smanjenja perioperativnog i postoperativnog stresa i značajnog pada vrednosti kortizola odmah posle operacije, a koji se nastavio i dalje u postoperativnom periodu, tako da je izbegnut ovakav negativan efekat endogenih i egzogenih kortikosteroida na neuroendokrini i osteomišićni sistem.

Duža izloženost pacijenta stresu može povećati krvni pritisak i puls, promeniti saturaciju, što može dovesti do komplikacija, posebno kod pacijenata sa već postojećim sistemskim oboljenjima.

Neuroendokrini odgovor na operaciju uključuje stimulaciju simpatičkog nervnog sistema i HPA sistema, što rezultira oslobađanjem hormona, pre svega kateholamina (adrenalin i noradrenalin), adenokortikotropnog hormona (ACTH), kortizola, što dovodi do tahikardije porasta krvnog pritiska. Povećanje koncentracije ovih hormona u cirkulaciji dovodi i do supresije proinflammatoryh medijatora<sup>450,451</sup>, što se povoljno odražava na imuni sistem u postoperativnom periodu. Nadražaj nociceptora, bez obzira na stanje svesti, angažuje endogene mehanizme i dovodi do nadražaja simpatikusa sa sledstvenim promenama hemodinamike. Na to ukazuje studija Mamiya i sar.<sup>452</sup> koji su ispitivali efekat blok anestezijske procedure kod pacijenata kod kojih su oralnohirurške procedure rađene u opštoj anesteziji i zaključili su da blok anestezija utiče na

stabilizaciju hemodinamskih parametara kod pacijenata koji su bili u opštoj anesteziji tokom oralnohirurških procedura, za razliku od pacijenata koji nisu dobili blok anesteziju za vreme oralnohirurške intervencije u opštoj anesteziji. Eliminacija nadražaja simpatikusa sedacijom u studiji Goldstein i sar.<sup>453</sup> nije dovela do smanjenja pulsa i sistolnog pritiska, što ukazuje na to da osim simpatičkog, i drugi sistemi utiču na kardiovaskularni odgovor. Kod operacija koje uključuju osteotomiju, adekvatna blok anestezija povoljno utiče na kontrolu hemodinamskih promena.

Kod svesnih, nesediranih pacijenata postoji dvostruki strah, od uboda iglom (tripanofobija) i od same hirurške procedure<sup>132</sup>. U ovoj studiji pre operacije bio je prisutan blago povećani sistolni pritisak u svim ispitivanim grupama, bez statističke značajnosti, što je u korelaciji sa stepenom preoperativne blago naglašene subjektivne anksioznosti i vrednostima salivarnog kortizola. Posle završene operacije došlo je do pada vrednosti sistolnog pritiska, sa statistički značajnom razlikom između I (R+D) grupe (121.55±4.94 mmHg; 119.15±4.82 mmHg) i II (R) grupe (127.7±7.61 mmHg; 125.6±9.09 mmHg) ispitanika, što je u korelaciji sa nižom koncentracijom salivarnog kortizola u I grupi 11.10±7.68 ng/ml u odnosu na II grupu (20.53±14.15 µg/ml) i III (19.43±12.93 µg/ml) grupi u ovom trenutku merenja. Dijastolni krvni pritisak je bio u granicama normalnog i stabilan za sve vreme praćenja.

Posle operacije, dijastolni krvni pritisak se smanjio u svim grupama, bez statističke značajnosti među grupama. Na prvom kontrolnom pregledu postoji pad krvnog pritiska u odnosu na prethodne vrednosti, sa statistički značajnom razlikom između I (R+D) 69,55±7,09 mmHg i II (R) grupe 76,60±±7,58 mmHg pacijenata, što je u korelaciji sa nižim vrednostima salivarnog kortizola u I grupi 9.67±8.68 µg/ml, u poređenju sa II i III grupom ispitanika (15.84±11.87 µg/ml i 15.27±11.41 µg/ml). Rezultat ove studije u saglasnosti je sa studijom Liu i sar.<sup>266</sup> u kojoj je kombinacija ropivakaina sa deksametazonom, ubrizganim intraartikularno, dovela do pada krvnog pritiska, sa 122±19 mmHg na 111±18 mmHg. Ropivakain se i u drugim studijama pokazao kao bezbedan i bez većih promena hemodinamskih parametara,<sup>229,328</sup> dok je dodatak adrenalina ropivakainu doveo do većeg povećanja krvnog pritiska i pulsa posle sprovodne anestezije za n. alveolaris inferior<sup>230</sup>. Ipak, dodatak deksametazona nije uticao na povećanje krvnog pritiska, jer je njegovo vazokonstriorno dejstvo lokalno. Osim deksametazona, i sam ropivakain pokazuje vazokonstriktorni efekat, a smanjen protok krvi u

predelu ubrizgavanja smanjuje brzina apsorpcije, nivo serumske koncentracije i incidencu sistemskih reakcija na ropivakain.

Rezultati ove studije su u korelaciji sa rezultatima studije Tijanić i Burić<sup>328</sup>, gde su poređene promene hemodinamskih parametara prilikom upotrebe dugodelujućih anestetika ropivakaina 0,75%, i bupivakaina 0,5% i pokazali da vrednosti svih hemodinamskih parametara bile su diskretno smanjene posle operacije. U studiji Brković i sar.<sup>229</sup>, praćenjem hemodinamskih efekata posle primene različitih koncentracija ropivakaina, rezultati pokazuju da su srednji arterijski pritisak, posle primene različitih koncentracija ropivakaina ostaje relativno konstantan tokom anestezije i operacije., osim sa koncentracijom od 0,5%, gde je došlo do blagog smanjenja srednje vrednosti krvnog pritiska 10 minuta posle operacije. Nastale hemodinamske promene mogle bi biti u vezi sa ili sa hirusrškim zahvatom ili sa anestetikom. Zasićenost krvi kiseonikom je sve vreme praćenja bila stabilna (~98%), u sve tri grupe pacijenata, bez značajnih razlika unutar i razlike među grupama pre i postoperativno, što znači da nije bilo slučajeva hiperventilacije zbog straha ili doživljenog stresa u toku operacije. Rezultati ove studije saglasni su i sa rezultatima sa studijom Mishra i sar.<sup>454</sup>, u kojoj su praćeni hemodinamski parametri posle primene 0,5% ropivakaina, u kojoj nije došlo do značajnih promena hemodinamskih parametara, kao ni oksigenacije u toku operacije, kod pacijenata tokom perioperativnog praćenja.

Vrednosti pulsa pre operacije u ovoj studiji se nisu značajno razlikovale pre operacije i nalazile su se u gornjim granicama normalnih vrednosti, (83-85 otkucaja u minuti), dok je neposredno posle operacije registrovan pad vrednosti pulsa u grupi I (R+D) i grupi III (B), i diskretni porast pulsa u II (R) grupi pacijenata. Povišene vrednosti pulsa u drugoj grupi su u korelaciji sa intenzitetom intraoperativnog bola, koji je bio najveći u ovoj grupi pacijenata, ali moguće i sa preoperativnom anksioznošću ispitanika, koja je bila najveća u ovoj grupi ispitanika. Na prvom kontrolnom pregledu došlo je do pada vrednosti pulsa u svim grupama, sa statistički značajnom razlikom u poređenju sa preoperativnim vrednostima u svim ispitivanim grupama, što korelira sa nižim vrednostima postoperativnih od preoperativnih koncentracija kortizola kod sve tri grupe ispitanika. Ovi rezultati su u korelaciji sa studijom Houston i sar.<sup>455</sup> koji su dobili znatno povećan broj otkucaja srca pre intervencije i studijom Meyer i sar.<sup>456</sup> i Goldstein i sar.<sup>453</sup> koji su potvrdili takođe da je najviši nivo pulsa prisutan neposredno pre primene lokalnog anestetika. U studiji Agani i sar.<sup>457</sup> navodi se da preoperativne vrednosti

krvnog pritiska znatno rastu, a postoperativne značajno padaju, bez obzira na korišćeni anestetik, sa ili bez vazokonstriktora, dok puls ostaje stabilan za vreme perioperativnog praćenja. Različiti hemodinamski status kod iste vrste intervencije Gregg i sar.<sup>458</sup>, objašnjavaju činjenicom da ove promene prilikom uklanjanja donjeg trećeg molara ne treba smatrati klinički značajnim jer se mogu pripisati invazivnoj hirurškoj tehnici koja uključuje osteotomiju a ne toliko vrsti korišćenog anestetika. Za razliku od ovih studija, rezultati sprovedene studije u kojoj smo imali niže vrednosti krvnog pritiska i pulsa i stabilnu oksigenaciju ( $SO_2 \approx 98\%$ ) kod svih pacijenata dokazuju značaj lokalne anestezije, ali i posredni doprinos perineuralno dodatog deksametazona, koji je delovanjem na perioperativnu anesteziju, analgeziju i postoperativne sekvele, omogućio očuvanje homeostaze organizma, smanjenjem bola i stresa, koje prate operaciju donjeg impaktiranog umnjaka. Ovo potvrđuje i najbolji rezultat dobijen na osnovu upitnika o zadovoljstvu pacijenata anestezijom (AOOMS<sup>358</sup>), koji je u I (R+D) grupi sa skorom  $5,20 \pm 1,06$  bio statistički značajno bolji u poređenju sa II (R) grupom ( $6,60 \pm 1,54$ ) i III (B) grupom ( $5,85 \pm 1,39$ ).

U ovoj studiji nije primećen bilo kakav štetan neuralni efekat deksametazona u kombinaciji sa ropivakainom na n.alveolaris inferior, n.lingualis i n.buccalis. Izbegnuto je direktno mešanje ropivakaina i deksametazona u istoj brizgalici, jer postoje navodi da ropivakain u kombinaciji sa deksametazonom precipitira, stvara okom vidljive flokule, koje ukoliko se zadesno, intravaskularno ubrizgaju, mogu dovesti do embolije<sup>459</sup>. U literaturi, nema opisanih embolijskih događaja posle ovakve primene u oralnoj hirurgiji, dok je mnogo veća količina ove kombinacije ubrizgavana za regionalne blokove nerava u različite anatomske prostore, gde se nalaze krvni sudovi mnogo većeg promera nego što su u pterigomandibularnom prostoru.

U ovoj studiji zabeležene neželjene reakcije ispitivanih rastvora anestetika su zabeležene u niskom procentu (13,3%), i javile su se u svim grupama tokom ovog istraživanja, što se može smatrati uobičajenom pojavom posle primene mandibularne anestezije<sup>329</sup>. Kaufman i sar.<sup>285</sup> zabeležili su da je učestalost neželjenih reakcija posle primene lokalnog anestetika čak 26,2%, od toga 45% pacijenata sa pojavom neželjene reakcije za vreme ubrizgavanja i 29% u roku od 2 sata od primene anestezije, što je znatno više nego u ovoj studiji. U ovoj studiji kratkotrajna, prolazna vrtoglavica javila se kod 3,33% pacijenata, slično navodima Kaufmana i sar.<sup>285</sup>, koji prijavljuje učestalost od 4,4% pacijenata sa vrtoglavicom posle primene lokalnog

anestetika. Vrtoglavica se javila posle primene anestetika u grupi I i grupi III, u vremenu kraćem od 5 minuta od primene lokalnog anestetika, sa brzim oporavkom u roku od 5-10 min od nastupanja neželjene reakcije i bez uticaja na opšti zdravstveni status i dalji tok operacije. Pozitivna aspiracija krvi u brizgalici u toku davanja anestezije, desila se kod jednog ispitanika grupe I, što čini 1,66% u odnosu na celi uzorak ispitanika. Roberston<sup>460</sup> je registrovao učestalost od 15-17% pozitivnih aspiracija prilikom primene Gaw Gates tehnike mandibularne anestezije, dok su Donkor i sar.<sup>461</sup> registrovali je 22% pozitivne aspiracije primenom Halsteadove tehnike mandibularne anestezije. Ovakvi podaci predstavljeni su u 14 studija koje su citirali Watson i Gow-Gates<sup>462</sup>. Zabeleženi nizak procenat testa pozitivne aspiracije u ovoj studiji, je posledica je izuzetne pažnje za vreme davanja anestezije i manipulacije sa iglom zbog ubrizgavanja deksametazona, kao i mogućeg dopunskog vazokonstriktornog efekta deksametazona zajedno sa ropivakainom. Hematom se javio kod 1 (1,66%) pacijenata I grupe i II grupe(1,66%), kod 1 pacijenata III(1,66%)grupe, ukupno u sve tri grupe, hematom se javio kod 5%pacijenata; ova neželjena reakcija odnosno događaj nije uticao na rezultate ove studije i ne može se smatrati značajnom, jer je zabeleženu i u prethodnim studijama u mnogo većem procentu (22%)<sup>461,462</sup>. Sve zabeležene neželjene reakcije koje se odnose na CNS-a, mogu nastati u kliničkoj praksi kada se upotrebljavaju lokalni anestetici. Neki od neželjenih reakcijanjih (vrtoglavica, pospanost) su povezani sa nekoliko faktora: put primene lokalnih anestetika, izbora anestetika i fizičkog statusa pacijenta, a javljaju se i kao depresija CNS usled toksične reakcije ubrizganih lekova<sup>263</sup>. Moguće objašnjenje za neželjenu reakciju posle primene anestetika (odnosi se na sve anestetike), može biti povezano sa molekularnim neurotoksičnim efektima lokalnih anestetika, uzrokovanih povećanom toksičnom koncentracijom alkohola u neuronu, koja nastaje za vreme hidrolize estarskog ili amidnog tipa lokalnih anestetika<sup>161,463</sup>. Zabeležena toksična reakcija predstavljene u ovoj studiji (pospanost) u III grupi kod jednog pacijenta (1,66%), javlila se kao redak slučaj i kao prolazna manifestacija i bez ikakvih medicinskih posledica po pacijenta. Prolazna parestezija lingvalnog nerva se desila se kod 1 (1,66%) pacijenta u II grupi u našoj studiji, za razliku od studije Garisto i sar<sup>463</sup>. Ovu komplikaciju nije bilo moguće povezati sa datim lokalnim anestetikom u ovoj studiji, već sa primenjenom tehnikom lokalne anestezije. Ipak, treba istaći da neki lokalni anestetici, kao što su artikain 4% i prilokain 3-4%, mogu izazvati toksične efekte na n.alveolaris inferior i n.lingualis, sa senzornim poremećajima<sup>464</sup> zbog visoke koncentracije anestetika<sup>465</sup>. Parestezija izazvana artikainom može dostići čak 71% posle

date anestezije<sup>465</sup>. Prisutan jedan slučaj parestezije lingvalnog nerva u II (R) grupi u ovoj studiji, doživeo je potpuni povratak senzibiliteta, u roku od tri nedelje posle operacije. Pretpostavljamo da je pacijent doživeo senzorni poremećaj povezan sa povredom nerva po tipu neurapraksije<sup>466</sup>, jer je trajala tri nedelje i završila se potpunim oporavkom lingvalne senzorne funkcije. Osim toga, ova promena funkcije n. lingualisa može i da nastane zbog same operacije trećeg molara<sup>463,466</sup>. Produžena lingvalna parestezija se takođe primećuje u kliničkoj svakodnevnoj hirurškoj praksi, odnosno hirurgiji donjeg umnjaka, i zabeležena je u literaturi<sup>467</sup>.

Ova studija je jasno pokazala da je jednostavno, praktično i sigurno ubrizgavanje 0,5% ropivakaina sa 1ml/4mg deksametazona, Gow-Gates mandibularnom anestezijom, kojom se postiže dužina trajanja anestezije ~ 9h i postoperativne analgezije od ~ 9,5h, pri čemu je moguće da se postoperativno smanji upotreba analgetika kod više od 1/3 operisanih pacijenata posle operacije donjih impaktiranih umnjaka.

## **VII ZAKLJUČAK**



U ovoj studiji potvrđena je klinička hipoteza da ropivakain 0,5% u kombinaciji sa 1ml/4mg jednom dozom preineuralno primenjenog deksametazona, Gaw Gates tehnikom sprovodne mandibularne anestezije, statistički značajno produžava trajanje perioperativne anestezije i analgezije tkiva operisane regije i smanjuje potrebu za korišćenjem postoperativnih analgetika u prvom postoperativnom periodu.

Nije potvrđena statistička hipoteza da ropivakain 0,5% u kombinaciji sa 1ml/4mg deksameatazona, perineuralno ubrizgavanog primenom Gaw Gates tehnike mandibularne anestezije, ne produžava statistički značajno vreme trajanja anestezije i analgezije tkiva operisane regije, odnosno ne smanjuje potrebu za korišćenjem postoperativnih analgetika u prvom postoperativnom periodu.

Na osnovu sprovedene studije, i postavljenih primarnih ciljeva studije, izvedeni su sledeći zaključci:

1. Perineuralna direktna kombinacija ropivakaina 4ml 0,5% sa 1ml/4mg deksametazonom, je statistički produžila dužinu trajanja anestezije ( $534,30 \pm 245,78$  min/ $8,9 \pm 4,08$ h), u odnosu na ropivakain 0,5% ( $279,25 \pm 56,76$ min/ $4,65 \pm 0,93$ h) i bupivakain 0,5% ( $332,75 \pm 109,03$  min/ $5,53 \pm 1,81$ h).
2. Perineuralna direktna kombinacija ropivakaina 4ml 0,5% sa 1ml/4mg deksametazona, je statistički produžila dužinu trajanja postoperativne analgezije ( $571,15 \pm 176,21$  min/ $9,51 \pm 2,93$ h), u odnosu na ropivakain 0,5% ( $286,30 \pm 74,64$  min/ $4,76 \pm 1,23$ h) i bupivakain 0,5% ( $350,67 \pm 149,03$  min/ $5,83 \pm 2,48$ h).
3. Najmanji bol u toku operacije donjeg imaptiranog umnjaka na NRS skali bio je u grupi ispitanika koji su kao lokalni anestetik primili 4ml ropivakaina 0,5% sa 1ml/4mg deksametazona ( $1,70 \pm 0,92$ ), u odnosu na grupu koja je dobila ropivakain ( $2,95 \pm 1,19$ ) i grupu koja je dobila bupivakain ( $2,55 \pm 1,40$ ). U pogledu upotrebe postoperativnih NSAIL, grupa ispitanika koji su primili 4ml ropivakaina 0,5% sa 1ml/4mg deksametazonom je omogućila da 35% ispitanika nije uzimalo NSAIL analgetike, dok je kod ispitanika koji su koristili NSAIL analgetike, statistički značajno smanjena količina upotrebljenih analgetika u grupi koja je primila

ropivakain i deksametazon ( $1,92 \pm 0,64$  tablete) u odnosu na grupu koja je primila ropivakain ( $2,95 \pm 0,76$  tablete) i bupivakain ( $2,33 \pm 0,91$  tablete)

4. Najmanji nivo kortizola, koji je pokazatelj stresnog odgovora organizma, prilikom operacije donjeg imapkiranog umnjaka, imala je grupa ispitanika koji su kao lokalni anestetik primili ropivakain i deksametazon, sa statistički nižom vrednošću salivarnog kortizola odmah posle operacije ( $11,10 \pm 7,68$   $\mu\text{g/ml}$ ), u odnosu na grupu koja je dobila ropivakain ( $20,53 \pm 14,15$   $\mu\text{g/ml}$ ) i grupu koja je dobila bupivakain ( $19,43 \pm 12,93$   $\mu\text{g/ml}$ ). Na prvom kontrolnom pregledu, prva grupa ispitanika imala je normalne vrednosti kortizola ( $9,67 \pm 8,68$   $\mu\text{g/ml}$ ), koje su prisutne u normalnim okolnostima u ranim jutarnjim satima.
5. Prilikom operacije donjeg imapktiranog umnjaka kombinacija ropivakaina 0,5% i deksametazona obezbedila je statistički najmanji postoperativni otok ( $2,84 \pm 1,03\%$ ) i kao i najmanje smanjenje interincizalnog otvora ( $22,45 \pm 7,49\%$ ) u odnosu na ostale grupe.

### **SVEUKUPNI KLINIČKI ZAKLJUČAK**

Rezultati ispitivanja upućuju da kombinacija 4ml 0,5% rastvora ropivakaina sa 1ml/4mg perineuralno ubrizganog deksametazona direktno u pterigomandibularni prostor, povoljno utiče na perioperativnu anesteziju i njeno produženje trajanja, omogućujući statistički dužu postoperativnu analgeziju, kao i manji otok i trizmus, koji su obavezne sekvele operativnog vađenja donjeg imapktiranog umnjaka. Ovi rezultati potvrđeni su statističkim manjim perioperativnim bolom, boljim kvalitetom anestezije ropivakaina sa deksametazonom mereno objektivnim parametrima, i trajanjem anestezije i analgezije koja je skoro dvostruko duža u poređenju sa čistim rastvorom ropivakaina 0,5%. Praćenjem vrednosti salivarnog kortizola, potvrđeno je, da kombinacija 4ml 0,5% rastvora ropivakaina sa 1ml/4mg deksametazona, direktno utiče na statistički manji intraoperativni i postoperativni stres kod operisanih pacijenata u I grupi u odnosu na II (R) i III (B) grupu, kao i na stabilnost hemodinamskih parametara kod ispitivanih grupa.

## **VIII LITERATURA**

1. Luengo-Sanchez S, Bielza C, Benavides-Piccione R, Fernaud-Espinosa I, DeFelipe J, Larrañaga P. A univocal definition of the neuronal soma morphology using Gaussian mixture models. *Front Neuroanat* 2015; <https://www.researchgate.net/publication/283975819>.
2. Ilić A. Anatomija centralnog nervnog sistema. Beograd: Savremena administracija; 1996. pp 3-22.
3. Debanne D, Campana E, Bialowas A, Carlier E, Alcaraz G. Axon Physiology. *Psychol Rev* 2011;91(2):555-602.
4. Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia - 6th Edition. St. Louis Missouri. Elsevier Health Sciences; 2013:1-43.
5. Todorović Lj. Lokalni anestetički rastvori. U: Todorović Lj, urednik. Anestezija u stomatologiji. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1990. pp 35-45.
6. Woessner J. A Conceptual Model of Pain. *Practical Pain Management. PPM Communications* 2002;2(5):8-16.
7. Lien RJ, Naidich TP, Delman BN. Embryogenesis of the peripheral nervous system. *Neuroimaging Clin* 2004;14(1):1-42.
8. Zalc B, Goujet D, Colman D. The origin of the myelination program in vertebrates. *Curr Biol* 2008;18(12):R511-R512.
9. Ritter AM, Lewin GR, Kremer NE, Mendell LM. Requirement for nerve growth factor in the development of myelinated nociceptors in vivo. *Nature* 1991;350(6318):500-502.
10. Billings SM. Concepts of nerve fiber development, 1839–1930. *J Hist Biol* 1971;4(2):275-305.
11. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 2010;105(suppl 1):i69-i85.
12. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Saunders; 1986. p. 1148.
13. Strichartz GR. Current concepts of the mechanism of action of local anesthetics. *J Dent Res* 1981;60(8):1460-1467.
14. McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 2005;71(3):59-74.

15. Ritchie JM. Physiological basis of conduction in myelinated nerve fibers. U: Morell P, urednik. Myelin. Boston: Springer; 1984. pp 117-145.
16. Brady ST, Tai L. Cell Biology of the Nervous System. U: Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, Price DL. Basic Neurochemistry. Academic Press 2012; pp 3-25.
17. Fenton BW, Shih E, Zolton J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. *Pain Management* 2015;5(4):297-317.
18. Hrvaćanin S. Lokalna anestezija, analgezija i sedacija u stomatologiji. Banja Luka: Medicinski fakultet Banja Luka; 2003. pp 3-23.
19. Mujović VM, Starčević PV. Bol. Fiziološka osnova i mehanizmi kontrole. Beograd: AZ Book; 2005. pp 9-41.
20. Wei H, Viisanen H, Pertovaara A. Descending modulation of neuropathic hypersensitivity by dopamine D2 receptors in or adjacent to the hypothalamic A11 cell group. *Pharmacol Res* 2009;59(5):355-363.
21. Kaye AD, Ali SIQ, Urman RD. Perioperative analgesia: Ever-changing technology and pharmacology. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28(1):3-14.
22. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389(4):237-243.
23. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008;137(3):473-477.
24. Kruger L, Kavookjian AM, Kumazawa T, Light AR, Mizumura K. Nociceptor structural specialization in canine and rodent testicular “free” nerve endings. *J Comp Neurol* 2003;463(2):197-211.
25. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013;109(1):5-12.
26. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992;38(4):397-421.
27. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306(5944):686-688.
28. Cousins, MJ. Acute pain and the injury response: immediate and prolonged effects. *Reg Anesth Pain Med* 1989;14(4):162-179.

29. Higgs G. Arachidonic acid metabolism, pain and hyperalgesia: the mode of action of non-steroid mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10(Suppl 2):233S-235S.
30. Jang Y, Kim M, Hwang SW. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. *J Neuroinflammation* 2020;17(1):30.
31. Williams TJ. Prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub> and the vascular changes of inflammation. *Br J Pharmacol* 1979;65(3):517-524.
32. Pethő G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 2012; 92:1699 -177.
33. Capuano A, De Corato A, Lisi L, Tringali G, Navarra P, Dello Russo C. Proinflammatory-activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology. *Mol Pain* 2009;5(1):43.
34. Aleksić E, Tomin J, Stanković S, Živanov Ćurlis J, Bašić D. Leukotrieni kao medijatori alergijske inflamacije. *Opšta medicina* 2005;1(2):33-38.
35. Jensen K, Tuxen C, Pedersen-Bjergaard U, Jansen I, Edvinsson L, Olesen J. Pain and tenderness in human temporal muscle induced by bradykinin and 5-hydroxytryptamine. *Peptides* 1990;11(1):1127-1132.
36. Costa FWG, Esses DFS, de Barros Silva PG, et al. Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Prog* 2015;62(2):57-63.
37. Offermanns S, Rosenthal W. Local Anesthetic Drugs. U: *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer International Publishing 2021:936-936.
38. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci* 1993;16(3):99-104.
39. Cheng JK, Ji RR. Intracellular Signaling in Primary Sensory Neurons and Persistent Pain. *Neurochem Res* 2008;33(10):1970-1978.
40. Donkin JJ, Turner RJ, Hassan I, Vink R. Substance P in traumatic brain injury. U: *Weber JT, Maas AIR. Progress in Brain Research. Neurotrauma: New Insights into Pathology and Treatment*. Elsevier; 2007. pp 97-109.

41. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983;304(5922):129-135.
42. Mason RT, Peterfreund RA, Sawchenko PE, Corrigan AZ, Rivier JE, Vale WW. Release of the predicted calcitonin gene-related peptide from cultured rat trigeminal ganglion cells. *Nature* 1984;308(5960):653-655.
43. Gibbins IL, Furness JB, Costa M, MacIntyre I, Hillyard CJ, Girgis S. Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous, vascular and visceral sensory neurons of guinea pigs. *Neurosci Lett* 1985;57(2):125-130.
44. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985;313(5997):54-56.
45. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2014;94(4):1099-1142.
46. Schwartz LB. Mast cells: function and contents. *Curr Opin Immunol* 1994;6(1):91-97.
47. Averill S, McMahon SB, Clary DO, Reichardt LF, Priestley JV. Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically identified subgroups of adult rat sensory neurons. *Eur J Neurosci* 1995;7(7):1484-1494.
48. McMahon S, Bennett D, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. Wall and Melzack's textbook of pain. Elsevier Churchill Livingstone 2006:49-72.
49. Pezet S, Onténiente B, Jullien J. Differential regulation of NGF receptors in primary sensory neurons by adjuvant-induced arthritis in the rat. *Pain* 2001;90(1):113-125.
50. Mizumura K, Murase S. Role of Nerve Growth Factor in Pain. U: Schaible HG, urednik. *Pain Control Springer*; 2015. pp 57-77.
51. Kasai M, Mizumura K. Increase in spontaneous action potentials and sensitivity in response to norepinephrine in dorsal root ganglion neurons of adjuvant inflamed rats. *Neurosci Res* 2001;39(1):109-113.
52. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003;24(4):488-522.

53. Mazzitelli M, Palazzo E, Maione S, Neugebauer V. Group II Metabotropic Glutamate Receptors: Role in Pain Mechanisms and Pain Modulation. *Front Mol Neurosci* 2018;11.
54. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97(4):1108-1116.
55. Pereira V, Goudet C. Emerging Trends in Pain Modulation by Metabotropic Glutamate Receptors. *Front Mol Neurosci* 2019;4(11):464.
56. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to perception distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. *Mol Psychiatry* 2001;6(3):256-258.
57. Enna SJ, McCarson KE. The Role of GABA in the Mediation and Perception of Pain. In: *Advances in Pharmacology. GABA*. Academic Press 2006:1-27.
58. Kaufman DL, Houser CR, Tobin AJ. Two forms of the  $\gamma$ -aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. *J Neurochem* 1991;56(2):720-723
59. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J. Clin. Neurophysiol* 1997;14:2–31.
60. Bu DF, Erlander MG, Hitz BC, Tillakaratne NJ, Kaufman DL, Wagner-McPherson CB, & Tobin AJ. Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89(6):2115-2119.
61. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology* 2009;56(1):303-309.
62. Mitchell K, Spike RC, Todd AJ. An immunocytochemical study of glycine receptor and GABA in laminae I- III of rat spinal dorsal horn. *J Neurosci* 1993;13(6):2371-2381.
63. Von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 2012;73(4):638-652.
64. Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987;325(6104):529-531.
65. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science* 1965; 150(3699):971-979.



66. Fields HL. Central nervous system mechanisms of pain modulation. Textbook of Pain. Published online 1999. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10019595317>
67. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*. 2009;27(12):507-511.
68. Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD. Understanding Endorphins and Their Importance in Pain Management. *Hawaii Med J* 2010;69(3):70-71.
69. Sharp B, Linner K. What do we know about the expression of proopiomelanocortin transcripts and related peptides in lymphoid tissue? *Endocrinology* 1993;133(5), 1921A-1921B.
70. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995; 332(25):1685-1690.
71. Przewlocki R. Opioid abuse and brain gene expression. *Eur J Pharmacol* 2004;500(1):331-349.
72. Land BB, Bruchas MR, Lemos JC, Xu M, Melief EJ, Chavkin C. The Dysphoric Component of Stress Is Encoded by Activation of the Dynorphin  $\kappa$ -Opioid System. *J Neurosci* 2008;28(2):407-414.
73. Henry MS, Gendron L, Tremblay ME, Drolet G. Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience. *Neural Plasticity* 2017;2017:e1546125.
74. Aicher SA, Mitchell JL, Swanson KC, Zadina JE. Endomorphin-2 axon terminals contact  $\mu$ -opioid receptor-containing dendrites in trigeminal dorsal horn. *Brain Res* 2003;977(2):190-198.
75. Hawes BE, Graziano MP, Lambert DG. Cellular actions of nociceptin: transduction mechanisms. *Peptides* 2000;21(7):961-967.
76. David G. Lambert. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(8):694-710.
77. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD 11. *Pain* 2019;160:45–52.

78. Althaus A, Arránz Becker O, Neugebauer E. Distinguishing between pain intensity and pain resolution: Using acute post-surgical pain trajectories to predict chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2014;18(4):513-521.
79. Berge TI. Incidence of chronic neuropathic pain subsequent to surgical removal of impacted third molars. *Acta Odontol Scand* 2002;60(2):108-112.
80. McWilliams LA, Cox BJ, Enns MW. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 2003;106(1):127-133.
81. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011;93(3):385-404.
82. Gagliese L, Katz J. Medically unexplained pain is not caused by psychopathology. *Pain Res Manag* 2000;5(4):251-257.
83. Falci SGM, Lima TC, Martins CC, dos Santos CRR, Pinheiro MLP. Preemptive Effect of Dexamethasone in Third-Molar Surgery: A Meta-Analysis. *Anesth Prog* 2017;64(3):136-143.
84. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1988;164(11):351-354.
85. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology* 2013;118(4):934-944.
86. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57(1):1-164.
87. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 2005;95(1):43-51.
88. McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(4):602-610.
89. De Jongh A, Fransen J, Oosterink-Wubbe F, Aartman I. Psychological trauma exposure and trauma symptoms among individuals with high and low levels of dental anxiety. *Eur J Oral Sci* 2006;114(4):286-292.

90. Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic Integration: Organization of the Paraventricular and Supraoptic Nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983;6(1):269-324.
91. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(8):1201-1213.
92. Van de Kar LD, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS. Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology* 1991;54(2):89-95.
93. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care* 2018;63(6):655-670.
94. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr* 2008;75(10):1039.
95. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994;19(4):313-333.
96. Hench P. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone : compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis ; preliminary report. *Proc Staff Meetings Mayo Clin* 1949;24(8):181-197.
97. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1975;40(5):594-598.
98. Fanu JL. Rise and fall of modern medicine. *The Lancet* 1999;354(9177):518.
99. Arth GE, Johnston DBR, Fried J, Spooncer WW, Hoff DR, Sarett LH. 16-Methylated steroids. I. 16 a-Methyl analogues of cortisone, a new family of anti-inflammatory steroids. *J Am Chem Soc* 1958;80:3160.
100. Tantisira KG, Damask A, Szeffler SJ, Schuemann B, Markezich A. SHARP Investigators. Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1286-1291.
101. Phipatanakul W, Mauger DT, Sorkness RL, Gaffin JM, Holguin F, Woodruff PG. Severe Asthma Research Program. Effects of age and disease severity on systemic

- corticosteroid responses in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(11):1439-1448.
102. Suraj S, Anu S, Ashutosh S, Rahul S. Corticosteroids and their Therapeutic Applications in Dentistry. *J Res Adv Dent* 2015;4(3):350-358.
  103. Song IH, Buttgereit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246(1):142-146.
  104. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci* 2019;40(1):38-49.
  105. Kong F, Liu Z, Jain VG, Shima K, Suzuki T, Muglia LJ, Bhattacharyya S. Inhibition of IRAK1 ubiquitination determines glucocorticoid sensitivity for TLR9-induced inflammation in macrophages. *J Immunol* 2017;199(10):3654-3667.
  106. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin- mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm* 1998;7(3):183-193.
  107. Didonato JA, Saatcioglu F, Karin M. Molecular Mechanisms of Immunosuppression and Anti-inflammatory Adivitles by Glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2):S11-S15.
  108. Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48(2):168-178.
  109. Spies TD, Dreizen S, Stone RE, Garcia-Lopez G, Lopez-Toca R, Reboredo A. A clinical appraisal of ACTH and cortisone as therapeutic agents in dental medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1952;5(1):25-40.
  110. Ma R, Wang X, Lu C, Li C, Cheng Y, Ding G, Liu L, Ding, Z. Dexamethasone attenuated bupivacaine-induced neuron injury in vitro through a threonineserine protein kinase B-dependent mechanism. *Neuroscience* 2010;167(2): 329–342.
  111. Graziani F, D’Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(3):241-246.

112. Sununliganon, L. The Effects of 4 mg Dexamethasone on Anti-inflammation and Quality of Life after Surgical Removal of The Lower Third Molar: A Split-mouth Triple-blind Randomized Placebo-controlled Study. *J Dent Assoc Thai* 2020; 70(1):72-82
113. <https://www.alamy.com/dexamethasone-glucocorticoid-medication-molecule-3d-render-chemical-structure-image-425013677.html>.
114. Kakigi R, Inui K, Tamura Y. Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol* 2005;116(4):743-763.
115. Gordon SM, Brahim JS, Dubner R, McCullagh LM, Sang C, Dionne RA. Attenuation of pain in a randomized trial by suppression of peripheral nociceptive activity in the immediate postoperative period. *Anesth Analg* 2002;95(5):1351-1357.
116. Shannon IL, Prigmore JR. Parotid fluid as a medium for the determination of human adrenocortical status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1960;13(7):878-882.
117. Cook NJ, Read GF, Walker RF, Harris B, Riad-Fahmy D. Salivary cortisol and testosterone as markers of stress in normal subjects in abnormal situations. U: Kirschbaum C, Read GF, Hellhammer DH (urednici) *Assessment of hormones and drugs in saliva in biobehavioral research*. Seattle: Hogrefe & Huber; 1992. pp147-162.
118. D. Clements A, Richard Parker C. The relationship between salivary cortisol concentrations in frozen versus mailed samples. *Psychoneuroendocrinol* 1998;23(6):613-616.
119. Hayes MH. Experimental development of the graphics rating method. *Physiol Bull* 1921;18:98-99.
120. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978;37(4):378-381.
121. Baeyer VLC. Children's Self-Report of Pain Intensity: What We Know, Where We Are Headed. *Pain Res Manag* 2009;14(1):39-45.
122. Ronald Melzack, Srinivasa N, Raja MD. The McGill Pain Questionnaire: From Description to Measurement. *Anesthesiology* 2005; 103(1):199-202.

123. Keros J, Mihelčić Z, Kobler P. Razvoj anestezije u stomatologiji. *Acta Stomatol Croat* 1997;31(4):397-400.
124. Vučićević Boras V. Povijesni razvoj lokalnih anestetika. Lokalna anestezija u dentalnoj medicini. Published online 2015. [https://www.bib.irb.hr > index.php > 761146](https://www.bib.irb.hr/index.php/761146)
125. Calatayud J, González Á. History of the Development and Evolution of Local Anesthesia Since the Coca Leaf. *Anesthesiology* 2003;98(6):1503-1508.
126. Biscopring J, Bachmann-Mennenga MB. Lokalanästhetika: Vom Ester zum Isomer. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35(5):285-292.
127. Leonard M, Carl Koller. Mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. *J Den Res* 1998;77(4):535-538.
128. Simpson JY. Account of a New Anesthetic Agent, as a Substitute for Sulphuric Ether in Surgery and Midwifery. *Am J Dent Sci* 1848;8(2):147-158.
129. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001;1(3):175-182.
130. Tijanić M. Istorijski razvoj lokalnih anestetika koji se koriste u stomatologiji. *Acta Stomatol Naissi* 2003;19(44):173-177.
131. Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in Cardiotoxicity of Bupivacaine and Ropivacaine Are the Result of Physicochemical and Stereoselective Properties. *Anesthesiology* 2002;96(6):1427-1434.
132. Gaur S, Marimuthu M, Wahab A, Krishnan N, Ramasubbu S. Twin Mixed Local Anesthesia in Third Molar Surgery - Randomized Controlled Trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(1):63-69.
133. Lukawska J, Caballero MR, Tsabouri S, Dugué P. Hypersensitivity to local anaesthetics-6 facts and 7 myths. *Curr Allergy Clin Immunol* 2009;22(3):117-120.
134. Tomin J, Živanov-Čurlis J, Popović D, Glogovac S, Bašić D. Differences in Local Anesthetic Effects of Optically Active Isomers of local Anesthetic Compounds *Biotechnol Biotechnol Equip* 2006;20(3):9-14.
135. Becker DE, Reed KL. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. *Anesth Prog* 2006;53(3):98-109.

136. Giovannitti JA, Rosenberg MB, Phero JC. Pharmacology of Local Anesthetics Used in Oral Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013;25(3):453-465.
137. Ahlstrom KK, Frodel JL. Local Anesthetics for Facial Plastic Procedures. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(1):29-53.
138. Whizar-Lugo VM, Hernández-Cortez E. Topics in Local Anesthetics. BoD – Books on Demand; 2020: [https://www.academia.edu/44302398/Topics in Local Anesthetics](https://www.academia.edu/44302398/Topics_in_Local_Anesthetics)
139. Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18(2):217-233.
140. Butterworth J, Strichartz G. Molecular Mechanisms of Local Anesthesia: A Review *Anesthesiology* 1990;72:711–734.
141. Jackson T, McLure HA. Pharmacology of local anesthetics. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(2):155-161.
142. Tijanić M. Ropivakain kao lokalni anestetik u operaciji donjeg impaktiranog umnjaka u horizontalnom položaju. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Niš. 2014:21.
143. Wongsirichat N. Contemporary Trends in Dental Local Anaesthesia: A Review of Literature. *J Dent Assoc Thai* 2021;71(2):84-92.
144. Fozzard HA, Hanck DA. Structure and function of voltage-dependent sodium channels: comparison of brain II and cardiac isoforms. *Physiol Rev* 1996;76(3):887-926.
145. Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular modeling of local anesthetic drug binding by voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2006;68(6):1611-1622.
146. Nau C, Wang GK. Interactions of Local Anesthetics with Voltage-gated Na<sup>+</sup> Channels. *J Membrane Biol* 2004;201(1):1-8.
147. Lee AG. Model for action of local anaesthetics. *Nature* 1976; 262(5569):545-548.
148. Strichartz GR., Ritchie JM. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In *Local anesthetics* Springer, Berlin, Heidelberg.1987:21-52.
149. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990;72(4):711-734.
150. Ritchie JM. Mechanism of action of local anaesthetic agents and biotoxins. *Br J Anaesth* 1975;(Suppl 47):191-198.

151. Weiniger CF, Golovanevski M, Sokolsky-Papkov M, Domb A. Review of prolonged local anesthetic action. *Expert Opin Drug Deliv* 2010;7(6):737-752.
152. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anesth* 2010;57(4):368-380.
153. Zapata-Sudo G, Trachez MM, Sudo RT, Nelson TE. Is Comparative Cardiotoxicity of S(-) and R(+) Bupivacaine Related to Enantiomer-Selective Inhibition of L-Type Ca<sup>2+</sup> Channels? *Anesth Analg* 2001;92(2):496-501.
154. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(5):645-650.
155. Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, Lavand P, De Kock M. The Comparative Toxicity of Ropivacaine and Bupivacaine at Equipotent Doses in Rats. *Anesthesia Analgesia* 2000;(91):489-1492.
156. Benowitz NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. *Pharmacol Toxicol* 1993;72(1):3-12.
157. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effect of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71(1):69-74.
158. Gow-Gates GAE. Mandibular conduction anesthesia: A new technique using extraoral landmarks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1973;36(3):321-328.
159. Haas DA. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. *J Can Dent Associ* 2002;68(9):6.
160. Tucker GT. Plasma binding and disposition of local anesthetics. *Int Anesth Clin* 1975;13(4):33-60.
161. Olch PD. William S. Halsted and local anesthesia: contributions and complications. *J Am Soc Anesthesiol* 1985;42(4):479-486.
162. Danielsson K, Evers H, Nordenram Å. Long-Acting Local Anesthetics in Oral Surgery: An Experimental Evaluation of Bupivacaine and Etidocaine for Infiltration Anesthesia. *Anesth Prog* 1985;32(2):65-68.
163. Harmatz A. Local Anesthetics: Uses and Toxicities. *Surg Clin* 2009;89(3):587-598.
164. Meechan J. How to avoid local anesthetic toxicity. *Br Dent J* 1998;184(7):334-5.



165. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog* 2018;65(2):119-123.
166. Renton T. Optimal local anaesthesia for dentistry. *Prim Dent J* 2018;7(4):51-61.
167. Berde, C. Local anesthetics in infants and children: an update. *Pediatr Anesth* 2004; 14(5):387-393.
168. Hansen TG. Ropivacaine: a pharmacological review. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(5):781-791.
169. Butterworth JF, Walker FO, Lysak SZ. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990;72(6):962-965.
170. Wilburn-goo D, Lloyd LM. When patients become cyanotic: acquired methemoglobinemia. *J Am Dent Assoc* 1999;130(6):826-831.
171. Dahshan A, Donovan GK. Severe methemoglobinemia complicating topical benzocaine use during endoscopy in a toddler: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2006;117(4): e806-e809.
172. Moos DD, Cuddeford JD. Methemoglobinemia and Benzocaine. *Gastroenterol Nurs* 2007;30(5):342–345.
173. Forget P, Borovac JA, Thackeray EM, Pace NL. Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics in adult surgical patients: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12(12):CD003006.
174. Fisher SE, Frame JW, Rout PG, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J* 1988;164(11):351-354.
175. Strong JM, Parker M, Atkinson AJ. Identification of glycinexylidide in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin Pharm Therap* 1973;14(1):67-72.
176. Cohen EN, Levine DA, Colliss JE, Gunther RE. The Role of pH in the Development of Tachyphylaxis to Local Anesthetic Agents. *Anesthesiology* 1968;29(5):994-1001.
177. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997;25(6):611-614.

178. Lee J, Lee JY, Kim HJ, Seo KS. Dental anesthesia for patients with allergic reactions to lidocaine: two case reports. *J Dent Anesth Pain Med* 2016;16(3):209-212.
179. Lorenzini KI, Chabry FGC, Piguet C, Desmeules J. Metaxylene: identification of a new antigenic entity in hypersensitivity reactions to local anesthetics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(1):162-164.
180. Al-Dosary K, Al-Qahtani A, Alangari A. Anaphylaxis to lidocaine with tolerance to articaine in a 12 year old girl. *Saudi Pharm J* 2014;22(3):280-282.
181. Russell WJ, Smith WB. Pseudoanaphylaxis. *Anaesth Intensive Care* 2006;34(6):801-803.
182. Tijanić M, Stojanović S, Burić K, Todorović K, Spasić M. Sistemske neželjene reakcije na lokalne anestetike *Acta Stomatol Naissi* 2019;35(80):1990-2001.
183. Zhang XW, Thorlacius H. Inhibitory actions of ropivacaine on tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced leukocyte adhesion and tissue accumulation in vivo. *Eur J Pharmacol* 2000;392(1):R1-R3.
184. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G. Antimetastatic Potential of Amide-linked Local Anesthetics: Inhibition of Lung Adenocarcinoma Cell Migration and Inflammatory Src Signaling Independent of Sodium Channel Blockade. *Anesthesiology* 2012;117(3):548-559.
185. Hollmann MW, Durieux ME, Fisher DM. Local Anesthetics and the Inflammatory Response: A New Therapeutic Indication? *Anesthesiology* 2000;93(3):858-875.
186. Schwartzman RJ, Patel M, Grothusen JR, Alexander GM. Efficacy of 5-Day Continuous Lidocaine Infusion for the Treatment of Refractory Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med* 2009;10(2):401-412.
187. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR. The Analgesic Response to Intravenous Lidocaine in the Treatment of Neuropathic Pain. *Anesth Analg* 1996;82(1):91-97.
188. Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. *Integrated Pharmacology*, Updated Second edition. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto:2005; p. 557.

189. U.S. Food and Drug Administration: Center for Drug Evaluation and Research: Approval letter for phentolamine mesylate, 1998 Available at [www.fda.gov / cder / foi / anda / 98 / 40235 ap . pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/anda/98/40235ap.pdf), Accessed November 6, 2007.
190. Omote K. Intravenous Lidocaine to Treat Postoperative Pain Management: Novel Strategy with a Long-established Drug. *Anesthesiology* 2007;106(1):5-6.
191. Van Der Wal SEI, Van Den Heuvel SAS, Radema SA, Van Berkum BFM, Vaneker M, Steegers MAH, Vissers KCP. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain* 2016;20(5):655-674.
192. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anesthesiol* 2007;20(4):336-342.
193. Kambalimath DH, Dolas RS, Kambalimath HV, Agrawal SM. Efficacy of 4 % Articaine and 2 % Lidocaine: A clinical study. *J Maxillofac Oral Surg* 2013;12(1):3-10.
194. Cazaubon Y, Mauprivez C, Feliu C. Population pharmacokinetics of articaine with 1:200,000 epinephrine during third molar surgery and simulation of high-dose regimens. *Eur J Pharm Sci* 2018;114:38-45.
195. af Ekenstam B, Egnér B, Pettersson G. Local Anesthetics I. N-Alkyl Pyrrolidine and N-Alkyl Piperidine Carboxylic Acid Amides. *Acta Chem Scand* 1957;11:1183-1190.
196. Jovanović G. Stanković D. Problematika bolesti rizika u stomatološkoj praksi. Niš: Medicinski fakultet Niš; 2001. p.84.
197. Cereda CMS, De Araujo DR, Brunetto GB, De Paula E. Liposomal prilocaine: preparation, characterization, and in vivo evaluation. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7(2):235-240.
198. Patnaik GK, Dhawan BN. Pharmacological study of 4-N-butylamino-1,2,3,4-tetrahydroacridine hydrochloride (Centbucridine)-a new local anaesthetic agent. *Indian J Exp Biol* 1982;20(4):330-333.
199. Sethi N, Mukherjee SK. Teratogenic studies on 4-N-butylamino-1,2,3,4-tetrahydroacridine hydrochloride (Centbucridine)- a new local anaesthetic agent. *Indian J Exp Biol* 1982;20(4):337-338.

200. Neupert EA, Lee JW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(11):1177-1182.
201. Arora SS, Phull T, Kumar I, Kumar A, Kumar N, Singh H. A comparative study of the effect of two dosages of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;22(2):225-230.
202. Adams, HJ, Kronberg GH, Takman BH. Local anesthetic activity and acute toxicity of ( $\pm$ )-2-(N-ethylpropylamino)-2', 6'-butyroxylidide, a new long-acting agent. *J Pharm Sci* 1972; 61(11):1829-1831.
203. Sisk AL. Comparison of etidocaine and lidocaine for control of intra- and post-operative bleeding and pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44(1):16-20.
204. Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs* 2005;65(18):2675-2717.
205. Zink W, Graf BM. Benefit-Risk Assessment of Ropivacaine in the Management of Postoperative Pain. *Drug-Safety* 2004;27(14):1093-1114.
206. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agents. *British Journal of Anaesthesia* 1986;58:736-746.
207. Sisk AL. Long-acting local anesthetics in dentistry. *Anesth Prog* 1992;39(3):53-60.
208. Volpato MC, Ranali J, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Ambrosano GMB, Groppo FC. Anesthetic Efficacy of Bupivacaine Solutions in Inferior Alveolar Nerve Block. *Anesth Prog* 2005;52(4):132-135.
209. Schwarz W, Palade PT, Hille B. Local anesthetics. Effect of pH on use-dependent block of sodium channels in frog muscle. *Biophys J* 1977;20(3):343-368.
210. Li YM, Wingrove DE, Too PH. Local Anesthetics Inhibit Substance P Binding and Evoked Increases in Intracellular Calcium  $\text{sup } 2+$ . *Anesthesiology* 1995;82(1):166-173.
211. Li YM, Marnerakis M, Stimson ER, Maggio JE. Mapping Peptide-binding Domains of the Substance P (NK-1) Receptor from P388D 1 Cells with Photolabile Agonists (\*). *J Biol Chem* 1995;270(3):1213-1220.

212. Tsuchiya H, Mizogami M, Takakura K. Reversed-phase liquid chromatographic retention and membrane activity relationships of local anesthetics. *J Chromatogr A* 2005;1073(1):303-308.
213. Åberg G. Toxicological and Local Anaesthetic Effects of Optically Active Isomers of Two Local Anaesthetic Compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 1972;31(4):273-286.
214. Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990;72(2):322-329.
215. Budharapu A, Sinha R, Uppada UK, Subramanya Kumar AVSS. Ropivacaine: a new local anaesthetic agent in maxillofacial surgery. *Br J Oral and Maxillofac Surg* 2015;53(5):451-454.
216. Bader AM, Datta S, Flanagan H, Covino BG. Comparison of bupivacaine- and ropivacaine- induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg* 1989;68(6):724-727.
217. Owen MD, Dean LS. Ropivacaine. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1(2):325-336.
218. El-Sharawy E, Yagiela JA. Anesthetic Efficacy of Different Ropivacaine Concentrations for Inferior Alveolar Nerve Block. *Anesth Prog* 2006;53(1):3-7.
219. Åkerman B, Hellberg IB, Trossvik C. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32 (7):571-578.
220. Arlock P. Actions of three local anaesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels ( $V_{max}$ ). *Pharmacology and Toxicology* 1988;63:96-104.
221. Nancarrow C, Rutten AJ, Runciman WB, Mather LE, Carapetis RJ, McLean CF, Hipkins SF. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 1989;69(3):276-283.
222. Reiz S, Häggmark S, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine—a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989;33(2):93-98.

223. Cederholm I, Akerman B, Evers H. Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without addition of adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38(4):322-327.
224. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y. The effects of topical and intravenous ropivacaine on canine pial microcirculation. *Anesth Analg* 1997;85(1):75-81.
225. Burmester MD, Schlüter KD, Daut J, Hanley PJ. Enantioselective actions of bupivacaine and ropivacaine on coronary vascular resistance at cardiotoxic concentrations. *Anesth Analg* 2005;100(3):707-712.
226. Sung HJ, Sohn JT, Park JY, Hwang EM, Baik JS, Ogawa K. Direct effect of ropivacaine involves lipoxygenase pathway activation in rat aortic smooth muscle. *Can J Anesth* 2009;56: 298-306.
227. Ala-Kokko TI, Partanen A, Karinen J, Kiviluoma K, Alahuhta S. Pharmacokinetics of 0.2% ropivacaine and 0.2% bupivacaine following caudal blocks in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1099-1102.
228. Timponi CF, Oliveira NE, Arruda RM, Meyrelles SS, Vasquez EC. Effects of the local anaesthetic ropivacaine on vascular reactivity in the mouse perfused mesenteric arteries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(5):518-520.
229. Brković B, Zlatković M, Jovanović D, Stojić D. Maxillary infiltration anaesthesia by ropivacaine for upper third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(1):36-41.
230. Oliveira NE, Lima Filho NS, Lima EG, Vasquez EC. Effects of regional anesthesia with ropivacaine on arterial pressure and heart rate in healthy subjects. *Eur J Oral Sci* 2006;114(1):27-32.
231. Figueroa-Fernández NP, Hernández-Miramontes YA, Alonso-Castro AJ, Isiordia-Espinoza MA. A meta-analysis on the efficacy of the ropivacaine infiltration in comparison with other dental anesthetics. *Clin Oral Invest* 2021;25(12):6779-6790.
232. Burić N. The assessment of anesthetic efficacy of ropivacaine in oral surgery. *New York State Den J* 2006;72(3):36-39.
233. Kennedy M, Reader A, Beck M. An evaluation of the anesthetic efficacy of 0.5% ropivacaine, 0.5% ropivacaine with 1:200,000 epinephrine, and 0.5%

- bupivacaine with 1:200,000 epinephrine in human maxillary anterior infiltration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 2001;91(4):406-412.
234. Porter J M, Crowe, B, Cahill, M, Shorten, GD. The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: an assessment using the platelet function analyser (PFA-100). *Anaesthesia* 2001;56(1):15-18.
235. Aps J, Badr N. Narrative review: the evidence for neurotoxicity of dental local anesthetics. *J Dent Anesth Pain Med* 2020;20(2):63-72.
236. De Iuliis A, Zanatta L, Vincenti E, Galzigna L. Differences of ropivacaine and bupivacaine relevant to antiinflammatory activity, platelet aggregation and antioxidant activity in vitro. *Il Farmaco* 2001;56(3):153-157.
237. Goel RK, Tavares IA, Nellgard P, Jonsson A, Cassuto J, Bennett A. Effect of lignocaine on eicosanoid synthesis by pieces of human gastric mucosa. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(4):319-320.
238. Martinsson T, Haegerstrand A, Dalsgaard CJ. Effects of ropivacaine on eicosanoid release from human granulocytes and endothelial cells in vitro. *Inflamm Res* 1997;46(10):398-403.
239. Kreuz PC, Steinwachs M, Angele P. Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018;26(3):819-830.
240. Ahilasamy N, Dinesh Kumar R, Nayagam HA, Shanmuganandam O, Vaibhavi KR, Modak V. Ropivacaine: A Novel Local Anaesthetic Drug to Use in Otorhinolaryngology Practice. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;73(2):267-270.
241. <https://www.3dchem.com/Ropivacaine.asp>
242. Tschopp C, Tramèr MR, Schneider A, Zaarour M, Elia N. Benefit and harm of adding epinephrine to a local anesthetic for neuraxial and locoregional anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Anesth Analg* 2018;127(1):228-239.
243. Prabhakar A, Lambert T, Kaye RJ. Adjuvants in clinical regional anesthesia practice: A comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2019;33(4):415-423.

244. Collins JG, Kitahata LM, Matsumoto M, Homma E, Suzukawa M. Spinally administered epinephrine suppresses noxiously evoked activity of WDR neurons in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 1984;60(4):269-275.
245. 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* 2001;92(6):610-616.
246. Sisk AL. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesth Prog* 1992;39(6):187-193.
247. Wakita R, Ito T, Fukayama H. Small doses of adrenaline contained in the local anaesthetic may result in prolonged increased cardiac function even after the vital signs return to normal. *Advances in Oral and Maxillofacial Surgery* 2021;3:100-104.
248. Swain A, Nag DS, Sahu S, Samaddar DP. Adjuvants to local anesthetics: Current understanding and future trends. *World J Clin Cases* 2017;5(8):307-323.
249. Neal JM, Barrington MJ, Brull R. The Second ASRA Practice Advisory on Neurologic Complications Associated With Regional Anesthesia and Pain Medicine: Executive Summary 2015. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(5):401-430.
250. MacKenzie TA, Young ER. Local anesthetic update. *Anesth Prog* 1993;40(2):29-34.
251. Galindo A. pH-adjusted local anesthetics. Clinical experience. *Reg Anesth* 1983;8:35-36.
252. Benzon HT, Toleikis RJ, Dixit P, Goodman I, Hill JA. Onset, Intensity of Blockade and Somatosensory Evoked Potential Changes of the Lumbosacral Dermatomes After Epidural Anesthesia with Alkalinized Lidocaine. *Anesth Analg* 1993;76(2):328-332.
253. Whitcomb M, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Anesthetic Efficacy of Sodium Bicarbonate Buffered 2% Lidocaine With 1 : 100,000 Epinephrine in Inferior Alveolar Nerve Blocks. *Anesth Prog* 2010;57(2):59-66.
254. Thomas S, Goodman EJ, Bravo-Fernandez C, Holbrook CR. Adding methylprednisolone to local anesthetic increases the duration of axillary block. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29(4):380-381.



255. Lee MJ, Koo DJ, Choi YS, Lee KC, Kim HY. Dexamethasone or Dexmedetomidine as Local Anesthetic Adjuvants for Ultrasound-guided Axillary Brachial Plexus Blocks with Nerve Stimulation. *Korean J Pain* 2016;29(1):29-33.
256. Sakae TM, Marchioro P, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ. Dexamethasone as a ropivacaine adjuvant for ultrasound-guided interscalene brachial plexus block: A randomized, double-blinded clinical trial. *J Clin Anesth* 2017;38:133-136.
257. Huynh TM, Marret E, Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(11):751-758.
258. Pehora C, Pearson AM, Kaushal A, Crawford MW, Johnston B. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011770.
259. Desai N, Kirkham KR, Albrecht E. Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia* 2021;76(Suppl. 1):100–109.
260. Choi S, Rodseth R., McCartney C.J. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2014;112(3):427-439.
261. Johansson A, Hao J, Sjolund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34(5):335-8.
262. Kawanishi R, Yamamoto K, Tobetto Y, Nomura K, Kato M, Go R, Tsutsumi YM, Tanaka K, Takeda Y. Perineural but not systemic low-dose dexamethasone prolongs the duration of interscalene block with ropivacaine: a prospective randomized trial. *Local Reg Anesth* 2014;5(7):5-9.
263. Makara GB, Haller J. Non-genomic effects of glucocorticoids in the neural system: Evidence, mechanisms and implications. *Progress in Neurobiology* 2001;65(4):367-390.
264. Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone Decreases Blood Flow in Normal Nerves and Dorsal Root Ganglia. *Spine* 2002;27(6):581-586.
265. Eker HE, Cok OY, Aribogan A, Arslan G. Management of neuropathic pain with methylprednisolone at the site of nerve injury. *Pain Med* 2012;13(3):443-51.

266. Liu J, Richman KA, Grodofsky SR, Bhatt S, Huffman GR, Kelly JD, Glaser DL, Elkasabany N. Is there a dose response of dexamethasone as adjuvant for supraclavicular brachial plexus nerve block? A prospective randomized double-blinded clinical study. *J Clin Anesth* 2015;27(3):237-242.
267. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin* 2017;35(2):233-245.
268. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramèr MR, Warner DS, Warner MA. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009;111(2):406-415.
269. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. In *Baylor University Medical Center Proceedings*. Taylor & Francis. 2001;14(1):13-21.
270. El-Boghdadly K, Brull R, Sehmbi H, Abdallah FW. Perineural dexmedetomidine is more effective than clonidine when added to local anesthetic for supraclavicular brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2017; 124(6):2008-2020.
271. Li J, Yan HT, Che JX, Bai SR, Qiu QM, Tang, LJ. Effects of neurolytic celiac plexus block on liver regeneration in rats with partial hepatectomy. *PloS One* 2013;8(9): e73101.
272. Lirk P, Brummett CM. Regional anaesthesia, diabetic neuropathy, and dexmedetomidine: a neurotoxic combination? *Br J Anaesth* 2019;122(1):16-18.
273. Koyyalamudi V, Sen S, Patil S, et al. Adjuvant Agents in Regional Anesthesia in the Ambulatory Setting. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21(1):6.
274. Morrison AP, Hunter JM, Halpern SH, Banerjee A. Effect of intrathecal magnesium in the presence or absence of local anaesthetic with and without lipophilic opioids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110(5):702-712.
275. Li M, Jin S, Zhao X, Xu Z, Ni X, Zhang L, Liu Z. Does Magnesium Sulfate as an Adjuvant of Local Anesthetics Facilitate Better Effect of Perineural Nerve Blocks? *Clin J Pain* 2016;32(12):1053-1061.

276. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B, Tuman KJ, Ivankovich AD. Magnesium Sulfate Potentiates Morphine Antinociception at the Spinal Level. *Anesth Analg* 2000;90(4):913–917.
277. Vastani N, Seifert B, Spahn DR, Maurer K. Sensitivities of rat primary sensory afferent nerves to magnesium: implications for differential nerve blocks. *Euro J Anaesthesiol* 2013;30(1):21–28.
278. Goodman EJ, Haas AJ, Kantor GS. Inadvertent administration of magnesium sulfate through the epidural catheter: report and analysis of a drug error. *Int J Obstetric Anesth* 2006;15(1):63-67.
279. Rüschen H, Aravinth K, Bunce C, Bokre D. Use of hyaluronidase as an adjunct to local anaesthetic eye blocks to reduce intraoperative pain in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 2018 Mar 2;3(3):CD010368.
280. Malinovsky JM, Benhamou D, Alafandy M. Neurotoxicological Assessment After Intracisternal Injection of Liposomal Bupivacaine in Rabbits. *Anesth Analg* 1997;85(6):1331–1336.
281. Pichler L, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Sun EC, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Liposomal bupivacaine does not reduce inpatient opioid prescription or related complications after knee arthroplasty: a database analysis. *Anesthesiology* 2018; 129(4):689-699.
282. Franz-Montan M, de Paula E, Groppo FC, Ranali J, Volpato MC. Efficacy of liposome-encapsulated 0.5% ropivacaine in maxillary dental anaesthesia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(5):454-458.
283. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(Supplement 3):S2-S15.
284. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362-379.
285. Kaufman E, Epstein JB, Gorsky M, Jackson DL, Kadari A. Preemptive Analgesia and Local Anesthesia as a Supplement to General Anesthesia: A Review. *Anesth Prog* 2005;52(1):29-38.
286. Bannwarth B. Comparative safety of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors. *Presse Med* 2002;7(31):4S7-9.

287. Laine L. Gastrointestinal Effects of NSAIDs and Coxibs. *J Pain Symptom Manag* 2003;25(Supplement 2):32-40.
288. Costa D, Marques AP, Reis RL, Lima JLFC, Fernandes E. Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives. *Free Radic Biol Med* 2006;40(4):632-640.
289. Tomić, M, Pecikoza U, Micov A. Neopioidni analgetici u savremenom lečenju bola. *Arh farm* 2018;68(6):1021-1031.
290. Stepanović-Petrović R, Tomić M. Opioidni i adjuvantni analgetici u savremenom lečenju bola. *Arh farm* 2018;68:1009 -1020.
291. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by  $Mg^{2+}$  of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984;309(5965):261-263.
292. Begon S, Pickering G, Eschalier A, Mazur A, Rayssiguier Y, Dubray C. Role of spinal NMDA receptors, protein kinase C and nitric oxide synthase in the hyperalgesia induced by magnesium deficiency in rats. *Br J Pharmacol* 2001;134(6):1227-1236.
293. Iseri LT. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108(1):188-193.
294. Mantyh PW, Allen CJ, Rogers S, DeMaster E, Ghilardi JR, Mosconi T, Vigna SR. Some sensory neurons express neuropeptide Y receptors: potential paracrine inhibition of primary afferent nociceptors following peripheral nerve injury. *J Neurosci* 1994;14(6):3958-3968.
295. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2013;119(1):178-190.
296. Archer WH. *Oral and maxillofacial Surgery*. WB Saunders. Published online 1975:1045-1087.
297. Tompkins RL. Human population variability in relative dental development. *Am J Phys Anthropol* 1996;99(1):79-102.
298. Ishihara Y, Kamioka H, Takano-Yamamoto T, Yamashiro T. Patient with nonsyndromic bilateral and multiple impacted teeth and dentigerous cysts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;141(2):228-241.

299. W-vander L, Cleaton-Jones P, Lownie M. Diseases and lesions associated with third molars: Review of 1001 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1995;79(2):142-145.
300. Trybek G, Jaroń A, Grzywacz A. Association of Polymorphic and Haplotype Variants of the MSX1 Gene and the Impacted Teeth Phenomenon. *Genes* 2021;12(4):577.
301. Zandi M, Shokri A, Malekzadeh H, Amini P, Shafiey P. Evaluation of third molar development and its relation to chronological age: a panoramic radiographic study *Oral Maxillofac Surg* 2015;19:183–189.
302. Peterson LJ. Principles of management of impacted teeth. U: Peterson, Ellis, Hupp, Tucker. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery* 3rd ed. St Louis, Mosby 1993: 225-260.
303. Passi D, Singh G, Dutta S. Study of pattern and prevalence of mandibular impacted third molar among Delhi-National Capital Region population with newer proposed classification of mandibular impacted third molar: A retrospective study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2019;10(1):59-67.
304. Elsej MJ, Rock WP. Influence of orthodontic treatment on development of third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38(4):350-353.
305. Winter GB. Principles of exodontias as applied to the impacted third molar. 1st ed. St. Louis: American Medical Books; 1926. pp 225-260.
306. Pell GJ. Impacted mandibular third molars : classification and modified techniques for removal. *Dent Digest* 1933;39:330-338.
307. Parant M. *Petite Chirurgie de la Bouche*. Paris: Expansion Cientifique, 1974. U: Garcia GA, Sampedro GF, Rey GJ, Torreira GM. Trismus and pain after removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55(11):1223–1226.
308. Kay LW, Killy HC. The impacted wisdom tooth. E&S Livingstone Ltd. London. 1979;3(4):157-161.
309. Kruger GO. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 6 th ed. St. Louis (MO): Mosby; 1984. p.33.
310. Tetsch P, Wagner W. *Operative Extraction of Wisdom Teeth*. Wolfe Medical Publication: London, UK, 1985. U: Jaroń, A. Trybek, G. The Pattern of Mandibular Third Molar Impaction and Assessment of Surgery Difficulty: A Retrospective Study

- of Radiographs in East Baltic Population. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6016.
311. Asanami S, Kasazaki Y. *Expert Third Molar Extractions*; Quintessence Publishing: Tokyo, Japan, 1990. U: Jaroń, A.; Trybek, G. The Pattern of Mandibular Third Molar Impaction and Assessment of Surgery Difficulty: A Retrospective Study of Radiographs in East Baltic Population. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6016.
312. Peterson LJ. *Principles of management of impacted teeth*. St. Louis: Mosby; 1998. p.442.
313. Yuasa H, Kawai T, Sugiura M. Classification of surgical difficulty in extracting impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(1):26-31.
314. Naaj IAE, Braun R, Leiser Y, Peled M. Surgical Approach to Impacted Mandibular Third Molars - Operative Classification. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(3):628-633.
315. Matzen LH, Wenzel A. Efficacy of CBCT for assessment of impacted mandibular third molars: a review - based on a hierarchical model of evidence. *Dentomaxillofac Radiol* 2015;44(1):20140189.
316. Jaroń A, Trybek G. The Pattern of Mandibular Third Molar Impaction and Assessment of Surgery Difficulty: A Retrospective Study of Radiographs in East Baltic Population. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(11):6016.
317. Shafer DM, Frank ME, Gent JF, Fischer ME. Gustatory function after third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1999;87(4):419-428.
318. Kumar B. Comparative Evaluation of Immediate Post Operative Sequelae after Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar with or without Tube Drain - Split-Mouth Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016;10(12): ZC46-ZC49.
319. Haug RH, Perrott DH, Gonzalez ML, Talwar RM. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Age-Related Third Molar Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(8):1106-1114.
320. Klongnoi B, Kaewpradub P, Boonsiriseth K, Wongsirichat N. Effect of single dose preoperative intramuscular dexamethasone injection on lower impacted third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(3):376-379.

321. Majid OW. Submucosal Dexamethasone Injection Improves Quality of Life Measures After Third Molar Surgery: A Comparative Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(9):2289-2297.
322. Marković A, Todorovic Lj. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(3):226-229.
323. Fatahi Vanani N, Golestaneh A, Maleki Gorji M. Comparison of Pain, Wound Healing, Facial Edema, and Surgeon's Comfort in Surgical Extraction of Impacted Third Molars: Surgical Scalpel Versus Radiofrequency Incision. *J Res Dent Maxillofac Sci* 2020;5(2):2-6.
324. Shoohanizad E, Parvin M. Comparison of the Effects of Dexamethasone Administration on Postoperative Sequelae Before and After "Third Molar" Extraction Surgeries. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20(3):356-364.
325. Kim D, Doty RL. Positive Long-Term Effects of Third Molar Extraction on Taste Function. *Chemical senses* 2021: 46.
326. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97(2):534-540.
327. Coderre T, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 1997;20(3):404-19.
328. Tijanić M, Burić N. A randomized anesthetic potency comparison between ropivacaine and bupivacaine on the perioperative regional anesthesia in lower third molar surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2019;47(10):1652-1660.
329. Tijanić M, Burić K, Stojanović S, Burić N. Assessment of conduction anesthesia effectiveness using the angulated needle approach for the inferior alveolar nerve block. *J Craniomaxillofac Surg* 2020;48(6):607-615.
330. Kumar S, Palaria U, Sinha AK, Punera DC, Pandey V. Comparative evaluation of ropivacaine and ropivacaine with dexamethasone in supraclavicular brachial plexus block for postoperative analgesia. *Anesth Essays Res* 2014;8(2):202-208.
331. Møiniche S, Jørgensen H, Wetterslev J, Dahl JB. Local anesthetic infiltration for postoperative pain relief after laparoscopy: a qualitative and quantitative systematic

- review of intraperitoneal, port-site infiltration and mesosalpinx block. *Anesth Analg* 2000;90(4):899-912.
332. Labarrere CA, Woods JR, Hardin JW, Campana GL, Ortiz MA, Jaeger BR, Wozniak TC. Early prediction of cardiac allograft vasculopathy and heart transplant failure. *Am J Transplant* 2011;11(3):528-535.
333. De Beer DAH, Thomas ML. Caudal additives in children- solutions or problems?. *Br J Anaesth* 2003;90(4):487-498.
334. Ansermino M, Basu R, Vandebek C, Montgomery C. Nonopioid additives to local anaesthetics for caudal blockade in children: a systematic review. *Pediatr Anesth* 2003;13(7):561-573.
335. Engelman E, Marsala C. Bayesian enhanced meta-analysis of post-operative analgesic efficacy of additives for caudal analgesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56(7):817-832.
336. Lee IO, Kim WK, Kong MH, Lee KM, Kim NS, Choi JS, Ho S. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(7):821-826.
337. Bazin JE, Massoni C, Bruelle P, Fenies V, Groslier D, Schoeffler P. The addition of opioids to local anaesthetics in brachial plexus block: the comparative effects of morphine, buprenorphine and sufentanil. *Anaesthesia* 1997;52(9): 858-862.
338. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Anesthesiolog* 2011;115(3):575-588.
339. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110(2):191-200.
340. Greaves MW. Anti-inflammatory action of corticosteroids. *Postgrad Med J* 1976; 52(612):631-633.
341. Dar FA, Najar MR, Jan N. Effect of addition of dexamethasone to ropivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Indian J Pain* 2013;27(3):165-9.
342. Pathak RG. Anand PS. Rajendra NK. Supraclavicular brachial plexus block with and without Dexamethasone - A Comparative Study. *Int J Sci Res* 2012;2(12):1-7.



343. Parrington SJ, O'Donnell D, Chan VWS. Dexamethasone Added to Mepivacaine Prolongs the Duration of Analgesia After Supraclavicular Brachial Plexus Blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(5):422-426.
344. Cummings III KC, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, Kurz A, Dalton JE, Brems JJ, Sessler DI. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011;107(3):446-453.
345. Attardi B, Takimoto K, Gealy R, Severns C, Levitan ES. Glucocorticoid induced up-regulation of a pituitary K<sup>+</sup> channel mRNA in vitro and in vivo. *Recept Channels* 1993;1(4):287-293.
346. Smyth DG . "60 YEARS OF POMC: Lipotropin and beta-endorphin: a perspective". *Journal of Molecular Endocrinology* 2016;56(4):T13-25.
347. Shad S, Mahmud A, Shah Nawaz A. Use of Preoperative Submucosal Dexamethasone in Third Molar Surgery: A Step towards Improvement in Quality of Life. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020;32(Suppl 1)(4):S607-S611.
348. Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(9):693-698.
349. Abu Mustafa NA. The effect of primary and secondary wound closure following surgical extraction of the lower third molars on postoperative morbidity. A prospective randomized clinical trial. *J Dent Oral Hyg* 2015;7(10):168-174.
350. Soh G, Yu P. Phases of Dental Fear for Four Treatment Procedures among Military Personnel. *Military Med* 1992;157(6):294-297.
351. Eli I, Schwartz-Arad D, Baht R, Ben-Tuvim H. Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. *Clin Oral Implant Res* 2003;14(1):115-118.
352. Bell DM, Halliburton JR, Preston JC. An evaluation of anesthesia patient satisfaction instruments. *AANA J* 2004;72(3):211-217.
353. Bement MA, Weyer A, Keller M, Harkins AL, Hunter SK. Anxiety and stress can predict pain perception following a cognitive stress. *Physiology & Behavior* 2010;101(1):87-92.

354. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73(2):308-327.
355. Knuf KM, Maani CV, Cummings AK. Clinical agreement in the American Society of Anesthesiologists physical status classification. *Perioper Med* 2018;7(1):14.
356. Corah NL, Gale EN, Illig SJ. Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc* 1978;97(5):816-819.
357. Granger DA, Kivlighan KT, Fortunato C. Integration of salivary biomarkers into developmental and behavioural-oriented research. Problems and solutions for collecting specimens. *Physiol Behav* 2007;92(4):583-90.
358. [https://www.aaoms.org/images/uploads/pdfs/patient\\_satisfaction\\_survey.pdf](https://www.aaoms.org/images/uploads/pdfs/patient_satisfaction_survey.pdf).
359. Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher A, Campbell A. Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992;55(1):56-59
360. Sisk AL. Evaluation of the Akinosi mandibular block technique in oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg* 1986;44(2):113–115.
361. Renton T, Van der Cruyssen F. Diagnosis, pathophysiology, management and future issues of trigeminal surgical nerve injuries. *Oral Surgery published by British Association of Oral Surgeons and John Wiley & Sons.* 2020;13:389-403.
362. Aardal E, Holm AC. Cortisol in Saliva- Reference Ranges and Relation to Cortisol in Serum *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33(12):927-932.
363. Božović Dj, Racić M, Ivković N. Salivary Cortisol Levels as a Biological Marker of Stress Reaction *Med Arh* 2013;67(5):371-374.
364. Stojanović S, Burić N, Tijanić M, Todorović K, Burić K, Burić N, Jovanović M, Bajagić V. The Assessment of Prolonged Inferior Alveolar Nerve Blockade for Postoperative Analgesia in Mandibular Third Molar Surgery by a Perineural Addition of Dexamethasone to 0.5% Ropivacaine: A Randomized Comparison Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1324.
365. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39(2):175-191.

366. Shrestha BR, Maharjan K, Tabedar S. Supraclavicular brachial plexus block with and without dexamethasone- A comparative study. Randomized Control Trial. Kathmandu Univ Med J 2003;1(3):158-160.
367. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 1992;50(3):270-277.
368. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg 1990;48(2):179–187.
369. Ustun Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2003;96(5):535–539.
370. Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. Anesth Prog 2012;59(2):90-102.
371. Casati A, Fanelli, G, Aldegheri G, Berti M, Colnaghi E, Cedrati V, Torri G. Interscalene brachial plexus anesthesia with 0.5%, 0.75% or 1% ropivacaine: Double-Blind comparison with 2% mepivacaine. Br J Anaest 1999;83(6):872–875.
372. Akerman B, Hellbetg IB, Trossvik C. Primary evaluation of the local anesthetics properties of the amino amide agent ropivacaine (lea 103). Acta Anaesthesiol Scand 1988;32(7):571–578.
373. McClellan KJ, Faulds D. Ropivacaine: An update of its use in regional anaesthesia. Drugs 2000;60(5):1065-1073.
374. Liisanantti O, Luukkonen J, Rosenberg PH. High-dose bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in axillary brachial plexus block. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 48(5):601-606.
375. Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. Indian J Anaesth 2011;55:104–110.
376. Dellon AL. Management of peripheral nerve problems in the upper and lower extremity using quantitative sensory testing. Hand Clin 1999;15(4):697-715.
377. Engelen L, van der Bilt A, Bosman F. The relationship between oral sensitivity and masticatory performance. J Dent Res 2004;83(5):388–392.

378. Beukelaer JG. Is short-term neurosensory testing after removal of mandibular third molars efficacious? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 1998;8(4):366-370.
379. Gardner EP, Palmer CI. Simulation of motion on the skin. III. Mechanisms used by rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the primate hand for spatiotemporal resolution and two-point discrimination. *J Neurophysiol* 1990;63(4):841–859.
380. Tinazzi M, Zanette G, Polo A, Volpato D, Manganotti P, Bonato C, Testoni R, Fiaschi A. Transient deafferentation in humans induces rapid modulation of primary sensory cortex not associated with subcortical changes: a somatosensory evoked potential study. *Neurosci Lett* 1997;14(223):21–24.
381. Weiss T, Wolfgang HR, Miltner L, Liepert J, Meissner W, Taub E. Rapid functional plasticity in the primary somatomoto cortex and perceptual changes after nerve block. *European Journal of Neuroscience* 2004;20(12):3413–3423.
382. Lass NJ, Kotchek CL, Deem JF. Oral two-point discrimination: further evidence of asymmetry on right and left sides of selected oral structures. *Percept Mot Skills* 1972; 35(1):59–67.
383. McCormack, K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 1994; 47(Suppl 5):28-45.
384. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48(9):945-52.
385. Devor M, Lippmann RG, Raber P. Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain* 1985;22(2):127-13
386. Beirne OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61(2):134-138.
387. Hargreaves KM, Schmidt EA, Mueller GP, Dionne RA. Dexamethasone alters plasma levels of beta-endorphin and postoperative pain. *Clin Pharm Ther* 1987;42(6):601–607.

388. Goppelt-Struebe M, Wolter D, Resch K. Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclooxygenase/PGE isomerase. *Br J Pharmacol* 1989;98(4):1287–1295.
389. Splinter WM, Rhine EJ. Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decreases vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology* 1998;88(1):72–75.
390. Lau AAL, De Silva RK, Thomson M, de Silva H, Tong D. Third molar surgery outcomes: a randomized clinical trial comparing submucosal and intravenous dexamethasone. *J Oral Maxillofac Surg* 2021;79(2):295-304.
391. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone *Cardiovascular Research* 1999;(41)1:55–64.
392. Benzon HT, Gissen AJ, Strichartz GR, Avram MJ, Covino BG. The effect of polyethylene glycol on mammalian nerve impulses. *Anesth. Analg* 1987;66(6):553-559.
393. Jaeger P, Grevstad U, Koscielniak-Nielsen ZJ, Sauter AR, Sørensen JK, Dahl JB. Does dexamethasone have a perineural mechanism of action? A paired, blinded, randomized, controlled study in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2016;117(5):635-641.
394. Majid OW, Mahmood WK. Use of dexamethasone to minimise post-operative sequelae after third molar surgery: Comparison of five different routes of administration. *Oral Surg* 2013;6(3):200-208.
395. Pedersen A. Decadron phosphate in the relief of complaints after third molar surgery: A double-blind, controlled trial with bilateral oral surgery. *Int J Oral Surg* 1985;14(3):235-40.
396. Brković B, Andrić M, Čalasan D, Milić M, Stepić J, Vučetić M, Brajković D, Todorović Lj. Efficacy and safety of 1% ropivacaine for postoperative analgesia after lower third molar surgery: A prospective, randomized, double-blinded clinical study. *Clin Oral Investig* 2017;21(3):779–785.
397. Bhargava D, Sreekumar K, Deshpande A. Effects of intra-space injection of Twin mix versus intraoral-submucosal, intramuscular, intravenous and per-oral administration of dexamethasone on post-operative sequelae after mandibular

- impacted third molar surgery: A preliminary clinical comparative study. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18(3):293-296.
398. O'Hare EP, Wilson BJ, Loga MG, Ariyawardana A. Effect of submucosal dexamethasone injections in the prevention of postoperative pain, trismus, and oedema associated with mandibular third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019;48(11): 1456-1469.
399. Liliani FL, Kok SH, Lee JJ, Kuo RC, Hwang CR, Yang PJ, Lin CP, Kuo JP. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(1):16-26.
400. Herrera-Briones FJ, Prados Sánchez E, Reyes Botella C, Vallecillo Capilla M. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(5):e34251.
401. Brucoli M, De Andreis M, Bonaso M, Boffano P, Benech A. Comparative assessment of dexamethasone administration routes for the management of postoperative symptoms following third molar surgery. *Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial surgery* 2019;120(6):529-533.
402. Albert D, Gouthaman SS, Muthusekhar MR. Comparison of twin mix and revamped twin mix in mandibular third molar surgery - A randomised controlled double blinded study. *Int J Res Pharm Sci* 2020;1(4):5821-5827.
403. Arora SS, Phull T, Kumar I, Kumar A, Kumar N, Singh H. A comparative study of the effect of two dosages of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective randomized study. *Oral Maxillofac Surg* 2018;22(2):225-230.
404. Bhargava D, Deshpande A, Thomas S. High performance liquid chromatography determination of dexamethasone in plasma to evaluate its systemic absorption following intra-space pterygomandibular injection of twin-mix (mixture of 2 % lignocaine with 1:200,000 epinephrine and 4 mg dexamethasone): randomized control trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;20(3):259-264.
405. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery, 3rd ed. St. Louis: Mosby; pp 1998:251.

406. Ramadan N. Efficacy of various routes of dexamethasone administration on postoperative complications following impacted mandibular third surgeries. Comparative clinical study. *Egyptian Dent J* 2021;67:267-275.
407. Beena S, Bhargava D, Gurjar P, Shrivastava S, Dalsingh V, Koneru G: Comparison of latency and efficacy of twin mix and modified twin mix in impacted mandibular third molar surgery - a preliminary randomized triple blind split mouth clinical study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;121(3):248-253.
408. Grossi GB, Maiorana C, Garamone CA. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery; a prospective study. *Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2218-2226.
409. Sahu S, Patley A, Kharsan V, Madan RS, Manjula V, Tiwari RVC. Comparative evaluation of efficacy and latency of twin mix vs 2% lignocaine HCL with 1:80000 epinephrine in surgical removal of impacted mandibular third molar. *J Family Med Prim Care* 2020;9(2):904-908.
410. Moore PA. Innovations in Local Anesthesia are Easing the Pain of Dentistry. *Compend Contin Educ Dent* 2018;39(4):256-257.
411. Priyanga R, Balamurugan R, Santhosh Rajan R. Comparison of dexamethasone administration through sublingual and intramuscular routes for evaluation of pain, swelling, and trismus after impacted mandibular third molar surgery-a prospective randomized controlled study. *Oral Maxillofac Surg* 2022;26(1):155-159.
412. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E, Lauderdale F. The use of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(5):630–64.
413. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;50(3):270–277.
414. Linenberg WB. The clinical evaluation of dexamethasone in oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965;20(1):6–28.
415. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;110(2):191-200.

416. Marques J, Pié-Sánchez J, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda K. Effect of the local administration of betamethasone on pain, swelling and trismus after impacted lower third molar extraction. A randomized, triple blinded, controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(1):e49-54.
417. Martinsson T, Oda T, Fernvik E, Roempke K, Dalsgaard CJ, Svensj E. Ropivacaine inhibits leukocyte rolling, adhesion and CD11b/CD18 expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(1):59-65.
418. Hiroaki S, Shinichi K, Heidi H, Robert H. Dexamethasone Decreases Blood Flow in Normal Nerves and Dorsal Root Ganglia. *Spine* 2002;27(6):581-586.
419. Moore PA, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(2):1-7.
420. White RP, Shugars DA, Shafer DM, Laskin DM, Buckley MJ, Phillips C. Recovery after third molar surgery: Clinical and health-related quality of life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(5):535-544.
421. Gupta M. Twin Mix Inferior Alveolar Nerve Anaesthesia for Transalveolar Extraction of Mandibular Third Molar Surgery: Review of Current Evidence *Enviro Dental Journal* 2021;(3)2:27-34.
422. Atalay B, Abdullah TS, Onur O, Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Articaine and Perineural Dexamethasone for Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Double-Blind Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2020;78(4):507-514.
423. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(9):1881–1894.
424. Nørholt SE, Aagaard E, Svensson P, Sindet-Pedersen S. Evaluation of trismus, bite force, and pressure algometry after third molar surgery: A placebo-controlled study of ibuprofen. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56(4):420-427.
425. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993;48(11):961-964.
426. Warraich R, Faisal M, Rana M, Shaheen A, Gellrich NC, Rana M. Evaluation of postoperative discomfort following third molar surgery using submucosal



- dexamethasone – a randomized observer blind prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(1):16-22.
427. Vallerand WP, Vallerand AH, Heft M. The effects of postoperative preparatory information on the clinical course following third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52(11):1165-1170.
428. Liau FL, Kok SH, Lee JJ. Cardiovascular influence of dental anxiety during local anesthesia for tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2008;105(1):16-26.
429. Touthard ME, Hoogstraten J. Prevalence of dental anxiety in the Netherlands. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1990;18(3):139-142.
430. Brand HS, Abraham-Inpijn L. Cardiovascular responses induced by dental treatment. *Eur J Oral Sci* 1996;104(3):245-252.
431. DiAngelis N, Luepker RV. The effect of the dental setting on blood pressure measurement. *Am J Public Health* 1983;73(10):1210-1212.
432. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res* 2008;17(9):1125.
433. Ogden GR, Bissias E, Ruta DA, Ogston S. Quality of life following third molar removal: a patient versus professional perspective. *Br Dent J* 1998;185(8):407-410.
434. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fletcher JR. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Internall Med* 1987;147(7):1273-1278.
435. Aher S, Waknis P, Shah S, Saha A, Bhujbal P, Gupta D. Evaluation of Presurgical Serum Cortisol Level in Patients Undergoing Major Maxillofacial Surgery. *Ann Maxillofac Surg* 2020;10(1):25-30.
436. Kanegane K, Penha SS, Munhoz CD, Rocha RG. Dental anxiety and salivary cortisol levels before urgent dental care. *J Oral Sci* 2009;51(4):515-520.
437. Umeanuka OT, Saheeb BD, Uguru CC, Chukwuneke FN. Evaluation of cortisol concentrations in saliva as a measure of stress in patients having routine dental extractions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(6):557-560.

438. Thayumanavan B, Krithika C, Mohideen K. Assessment of Salivary Cortisol Concentrations as a Level of Stress Indicator among Individuals Undergoing Dental Extraction Procedure. *J Pharm Bioallied Sci* 2021;13(Suppl 1):S735-S740.
439. Gadicherla S, Shenoy RP, Patel B, Ray M, Naik B, Pentapati KC. Estimation of salivary cortisol among subjects undergoing dental extraction. *J Clin Exp Dent* 2018;10(2):e116-e119.
440. Alfayad DW, Al-Hadithy EM. Dental anxiety and its relation to serum cortisol level before dental surgical treatment. *Anb Med J* 2012;10(1):35-40.
441. Patil SJ, Shah P, Patil JA, Shigli A, Patil A, Tamagond SB. Assessment of the changes in the stress-related salivary cortisol levels to the various dental procedures in children. *J Ind Soc Pedodont Preven Dent* 2015;33(2):94.
442. Kareem DJJ, Radhi DH, Hassan DAF. Influence of dental extraction on patient's stress and anxiety levels by assessing the salivary cortisol concentration at different time points during the extraction procedure. *Assessment* 2012;9(2):10-16.
443. Miller CS, Dembo JB, Falace DA, Kaplan AL. Salivary cortisol response to dental treatment of varying stress. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1995;79(4):436-441.
444. Banks P. The adreno-cortical response to oral surgery. *Br J Oral Surg* 1970;8(1):32-44.
445. Hemenstall PD, Campbell JPS, Bajurnow AT, Reade PC, McGrath B, Harrison LC. Cardiovascular, biochemical, and hormonal responses to intravenous sedation with local analgesia versus general anesthesia in patients undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44(6):441-446.
446. Chyun YS, Kream BE, Raisz LG. Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* 1984;114(2):477-480.
447. Chiodini I, Scillitani A. Role of cortisol hypersecretion in the pathogenesis of osteoporosis. *Recenti Prog Med* 2008;99(6):309-313.
448. Buduneli N, Saygan BH, Karaduman U, Saraç F, Karaduman M, Ayçelik N. Calcium, vitamin D supplements with or without alendronate and supragingival calculus formation in osteoporotic women: a preliminary study. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(12):2015-2020.

449. Sewón LA, Karjalainen SM, Söderling E, Lapinleimu H, Simell O. Associations between salivary calcium and oral health. *J Clin Periodontol* 1998; 25(11): 915-919.
450. Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990;73(2):308-327.
451. Alhayyan A, McSorley S, Roxburgh C, Kearns R, Horgan P, McMillan D. The effect of anesthesia on the postoperative systemic inflammatory response in patients undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surgery Open Science* 2020;2(1):1-21.
452. Mamiya H, Ichinohe T, Kaneko Y. Effects of block analgesia on attenuating intraoperative stress responses during oral surgery. *Anesth Prog* 1997;44(3):101-105.
453. Goldstein DS, Dionne R, Sweet J. 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 Med* 1982;44(3):259-272.
454. Mishra A, Lalani Z, Kalakonda B, Krishnan P, Pandey R, Reddy K. Comparative evaluation of hemodynamic, vasoconstrictive, and SpO<sub>2</sub> variability during different stages of periodontal surgery performed using 0.5% ropivacaine or 2% lignocaine HCl (1:80,000 adrenaline) local anesthesia: A randomized, double-blind, split-mouth pilot study. *J Indian Soc Periodontol* 2018;22(3):243-248.
455. Houston JB, Appleby RC, DeCounter L, Callaghan N, Funk DC. Effect of r-epinephrine-impregnated retraction cord on the cardiovascular system. *J Prosth Dent* 1970;24(4):373-376.
456. Meyer FU. Haemodynamic changes under emotional stress following a minor surgical procedure under local anaesthesia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16(6):688-694.
457. Agani ZB, Benedetti A, Krasniqi VH, et al. Cortisol Level and Hemodynamic Changes During Tooth Extraction at Hypertensive and Normotensive Patients. *Med Arch* 2015;69(2):117-122.
458. Gregg ME, James JE, Matyas TA, Thorsteinsson EB. Hemodynamic profile of stress-induced anticipation and recovery. *Int J Psychophysiol* 1999;34(2):147-162.

459. Tow BA. Implications of dexamethasone and ropivacaine in peripheral nerve blocks  
J Hosp Manag Health Policy 2020; 4:4
460. Robertson WD. Clinical evaluation of mandibular conduction anesthesia. Gen Dent  
1979;27(5):49-51.
461. Donkor P, Wong J, Punnia-Moorthy A. An evaluation of the closed mouth  
mandibular block technique. Int J Oral Maxillofac Surg 1990;19(4):216-219.
462. Watson JE, Gow-Gates GA. Incidence of positive aspiration in the Gow-Gates  
mandibular block. Anesth Pain Control Dent 1992;1(2):73-76.
463. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of  
paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. J Am  
Dent Assoc 2010;141(7):836-844.
464. Haas DA, Lennon D. A 21year retrospective study of reports of paresthesia following  
local anesthetic administration. J Can Dent Assoc 1995;61(4):319-330.
465. Hopman AJ, Baart JA, Brand HS. Articaine and neurotoxicity: A review. Br Dent J  
2017;223(7):501–506.
466. Seddon HI. Three types of nerve injury. Brain 1943;66: 237-288.
467. Smith MH, Lung KE. Nerve injuries after dental injection: A review of the literature.  
J Can Dent Assoc 2006;72(6):559–564.

## **IX BIOGRAFIJA AUTORA**

Dr Simona (Milijan) Stojanović, devojačko Tarana, rođena je 06.08.1981. godine u Nišu, udata je i majka dvoje dece. Živi u Nišu, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju „Stevan Sremac“ sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, studijska grupa Stomatologija upisala je školske 2000/2001. godine, a diplomirala 2007. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 9,05 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Specijalistički ispit iz Oralne hirurgije položila je 2019. godine sa ocenom „odličan“. Zaposlena je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu od 2011. god. u svojstvu saradnika a zatim asistenta na UNO Oralna hirurgija-pretklinika, i od 2019. god. Klinici za dentalnu medicinu u Nišu kao lekar specijalista na odeljenju Oralne hirurgije.

Akadske doktorske studije, smer „Bazična istraživanja u stomatologiji“ na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu je upisala školske 2008/2009. godine. Odlukom Nastavno naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu odobren joj je prelaz na Doktorske akademske studije – Stomatološke nauke, gde je položila sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom . Odlukom Naučno stručnog veća Univerziteta u Nišu za medicinske nauke broj:8/19-01-001-/20018 од 29.1.2020. god. odobrena joj je tema za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje efikasnosti lokalne anestezije primenom ropivakaina sa deksametazonom u hirurgiji donjeg impaktiranog umnjaka“.

Dr Simona Stojanović je sekretar naučno-stručnog časopisa Acta Stomatologica Naissi, autor i koautor većeg broja naučnih i stručnih radova objavljenih u vodećim i značajnim inostranim i domaćim časopisima, kao i saopštenja na internacionalnim i domaćim skupovima.

# **X IZJAVE AUTORA**

## 1.0 ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ПРИМЕНОМ РОПИВАКАИНА СА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ У ХИРУРГИЈИ ДОЊЕГ ИМПАКТИРАНОГ УМЊАКА**

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивала на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредила ауторска права, нити злоупотребила интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

---

Др Симона М. Стојановић



## **2.0 ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ПРИМЕНОМ  
РОПИВАКАИНА СА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ У ХИРУРГИЈИ ДОЊЕГ  
ИМПАКТИРАНОГ УМЊАКА**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предала за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

---

Др Симона М. Стојанови

### 3.0. ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

#### **ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ ЛОКАЛНЕ АНЕСТЕЗИЈЕ ПРИМЕНОМ РОПИВАКАИНА СА ДЕКСАМЕТАЗОНОМ У ХИРУРГИЈИ ДОЊЕГ ИМПАКТИРАНОГ УМЊАКА**

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучила.

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

У Нишу, \_\_\_\_\_.

Потпис аутора дисертације:

\_\_\_\_\_  
Др Симона М. Стојановић



