

**Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta
Univerziteta u Beogradu**

Na redovnoj sednici Nastavno – naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 07.06.2016. godine, imenovana je Komisija u sastavu:

Prof. dr Ljiljana Stojčev- Stajčić, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Elena Kršljak, Stomatološki fakultet, Beograd

Doc. dr Jelena Roganović, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Branislav Bajkin, Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet, Novi Sad

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom **EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA SA KLONIDINOM KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2**

Kandidat: dr Marija Milić

Mentor: Prof. dr Dragica Stojić

Komentor: Prof. dr Božidar Brković

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

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Marije Milić pod nazivom **EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA SA KLONIDINOM KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2** napisana je na 111 strana, uz prikaz 9 tabela, 15 grafikona i 105 reference iz savremene, značajne naučne literature. Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, hipoteze, ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke i literaturu.

U **Uvodu** su definisane opšte i intraoralne komplikacije DM i faktori koji utiču na njihov nastanak. Takođe, opisana su i dosadašnja istraživanja mehanizmima nastanka dijabetičnih komplikacija, sa posebnim osvrtom na prisustvo neuropatije i endotelne disfunkcije u DM. Imajući u vidu da prisustvo neuropatije i mikroangiopatije može značajno da utiče na promenu osetljivosti senzitivnih nerava na delovanje lokalnog anestetika, predstavljene su dosadašnje *in vivo* eksperimentalne studije uticaja lokalnih anestetika na parametre lokalne anestezije, koje su pokazale značajno duži latentni period i trajanje anestetičkog efekta u DM. Ukazano je, nadalje, da zbog beta-adrenergičkog efekta epinefrina, posebno kod pacijenata rizika, u poslednje vreme se kao bezbednija zamena koristi klonidin, selektivni alfa-2 adrenergički agonist. S tim u vezi, prikazane su *in vivo* studije vazokonstriktornog efekta klonidina, kao i kontrolisane, komparativne kliničke studije njegovog efekta u anestetičkom rastvoru za lokalnu intraoralnu anesteziju kod zdravih pacijenata. S tim u vezi, dat je značaj bezbednosti primene lokalne anestezije kod DM, posebno sa aspekta promena kardiovaskularnih parametara i toksičnog efekta lokalnih anestetika u ovim uslovima. Imajući u vidu značaj postojanja kliničkih vodiča za primenu lokalne regionalne anestezije u medicini u uslovima DM, kao i nedostatak kliničkih vodiča kada je u pitanju intraoralna lokalna anestezija, na šta je ukazano u posebnom delu uvoda, postavljene su i **radne hipoteze** ove doktorske disertacije: 1. parametri lokalne anestezije su izmenjeni kod ispitanika sa DM tip 2 u odnosu na zdrave ispitanike; 2. lidokain sa klonidinom postiže stabilnije kardiovaskularne parametre u odnosu na lidokain sa epinefrinom posle infiltracione i sprovodne intraoralne lokalne anestezije kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani: Ispitati i uporediti kliničke parametre lokalne anestezije pulpe i mekog tkiva primenom 2% lidokaina sa klonidinom (15mcg/ml) (LC) i 2% lidokaina sa epinefrinom (1:80.000) (LE) za infiltracionu i sprovodnu intraoralnu anesteziju kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2; Ispitati i uporediti protok krvi kroz zubnu pulpu posle infiltracione maksilarne anestezije postignute primenom LC i LE kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2; Ispitati i uporediti parametre kardiovaskularne funkcije posle intraoralne anestezije postignute primenom LC i LE sa i bez oralnohirurške intervencije kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2; Ispitati i uporediti učestalost lokalnih neželjenih efekata posle intraoralne lokalne anestezije postignute primenom LC i LE kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2.

U poglavlju **Materijal i metode** za ovu randomizovanu, dvostruko slepu kliničku studiju, podeljenu na prvi deo studije, koji se odnosio na ispitanike bez oralnohirurške intervencije, i drugi deo studije na ispitanike sa oralnohirurškom intervencijom, dati su jasno definisani kriterijumi za uključivanje i isključivanje zdravih i ispitanika sa DM tip 2 u studiju, racionalan način randomizacije, kao i

statistički određena velika snaga prvog (100%) i drugog dela studije (80%). U kliničkim uslovima urađeno je, prvo, merenje protoka krvi kroz zubnu pulpu laser dopler floumetrom i praćenje parametara anestezije pulpe – latentni period, trajanje i uspešnost (aparatus za ispitivanje vitaliteta), i kardiovaskularne funkcije (monitoring aparatom) kod ispitanika bez oralnohirurške intervencije. Potom su praćeni parametri anestezije mekog tkiva – latentni period, širina anestetičkog polja, intenzitet, trajanje i uspešnost anestezije (subjektivni iskaz i *pinprick* test), parametri analgezije (postoperativni bol i njegova analgetička kontrola) i funkcije kardiovaskularnog sistema (monitoring srćane frekvencije, srćane radnje, arterijskog pritiska i EKG analiza) kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom. Takođe, registrovani su i mogući neželjeni efekti, sa posebnim osvrtom na registrovanje parestezije (monofilamentna vlakna za kvantitativno testiranje osetljivosti) i hiperalgezije (kvalitativni test osetljivosti na hladno). U statističkoj obradi podataka navedeni su svi racionalno upotrebljeni statistički testovi.

Rezultati su prikazani u 2 poglavlja. U prvom poglavlju su prikazani rezultati protoka krvi kroz zubnu pulpu, efekti anestezije pulpe i promene kardiovaskularnih parametara kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2 posle primene infiltracione maksilarne anestezije, kod kojih nije rađena oralnohirurška intervencija. U ovom poglavlju su, takođe, prikazane korelacije prisustva intraoralne i sistemske neuropatije sa protokom krvi kroz zubnu pulpu, parametrima pulpne anestezije i parametrima kardiovaskularne funkcije. U drugom poglavlju, pored demografskih karakteristika ispitanika i dijagrama toka istraživanja, analizirani su parametri intraoralne infiltracione i sprovodne anestezije mekog tkiva, kao i parametri postoperativne analgezije, kod zdravih i ispitanika sa DM tip 2, kod kojih je rađena oralnohirurška intervencija. Na istom kliničkom modelu, prikazani su i rezultati promena kardiovaskularnih parametara i lokalni neželjeni efekti. U poslednjem delu ovog poglavlja prikazana je korelacija demografskih karakteristika sa parametrima anestezije mekog tkiva i pojavom hiperalgezije i parestezije, kao i korelacija ovih neželjenih efekata i parametara anestezije.

U **Diskusiji** su naućnom analizom dobijenih rezultata objašnjeni efekti klonidina kao vazokonstriktora u odnosu na epinefrin, kao i uticaj klonidina u lokalnom anestetiku na stabilnost parametara kardiovaskularne funkcije, sa posebnim osvrtom na do sada poznate farmakološke mehanizme delovanja klonidina. S tim u vezi diskutovan je i znaćaj primene klonidina sa lidokainom za intraoralnu anesteziju kod ispitanika sa DM, kako sa aspekta postizanja efikasne, tako i povećanja bezbednosti primene intraoralne anestezije kod ove rizićne grupe ispitanika.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata uobličeni su **Zaključci** koji predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve.

Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 105 referenci iz savremene i značajne naučne literature koje su adekvatno citirane u radu.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Komparativna analiza kliničkih parametara anestezije je pokazala slične latentne periode anestezije zubne pulpe, kao i infiltracione i sprovodne anestezije mekih tkiva ispitanika sa DM tip 2 posle primene LC i LE, dok je trajanje infiltracione anestezije mekih tkiva bilo značajno duže posle primene LE u odnosu na LC i pozitivno je koreliralo sa prisustvom DM. Pokazano je, takođe, da postoji pozitivna korelacija između prisustva intraoralne neuropatije i periferne dijabetične neuropatije, kao i između trajanja anestezije zubne pulpe postignute sa LE i prisustva dijabetične intraoralne periferne neuropatije. Širina anestetičkog polja infiltracione anestezije mekih tkiva je bila značajno veća posle primene LE u odnosu na LC kod ispitanika sa DM tip 2 i pozitivno je korelirala sa prisutnim obiljenjem. U DM tip 2, intenzitet postignute sprovodne anestezije bio značajno manji posle primene LE u odnosu na LC. Značajno smanjenje protoka krvi kroz zubnu pulpu centralnih sekutića kod DM tip 2 ispitanika, uočeno je posle primene LE od 45. do 60. minuta u odnosu na LC. Učestalost postoperativne parestezije je značajno veća posle infiltracione primene LE u odnosu na LC kod DM tip 2 ispitanika. Pokazana je pozitivna korelacija između pojave parestezije mekih tkiva i DM, kao i pojave parestezije i hiperalgezije mekih tkiva i infiltracione primene LE.

Analiza kardiovaskularnih parametara je pokazala da posle infiltracione primene LC, sistolni pritisak kod ispitanika sa DM tip 2 bez oralnohirurške intervencije i stresa vezanog za intervenciju, bio je značajno niži u odnosu na početne vrednosti u 5., 15. i 30. minutu, kao i kod DM tip 2 ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom od 15. do 30. minuta. Komparativno, vrednosti sistolnog pritiska kod ispitanika sa DM tip 2 posle infiltracione primene LE u odnosu na LC bez oralnohirurške intervencije su bile značajno veće u 5. minutu. Vrednosti srčane frekvencije kod ispitanika sa DM tip 2 bez oralnohirurške intervencije su bile značajno više posle infiltracione primene LE u odnosu na LC od 15. do 30. minuta, kao i od 5. do 30. minuta kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom. Kod DM tip 2 ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom, posle sprovodne primene LC, sistolni pritisak je bio značajno niži u odnosu na početne vrednosti od 15. do 30. minuta, dok je dijastolni pritisak bio

značajno niži odnosu na početne vrednosti od 5. do 30. minuta. Vrednosti srčane frekvencije posle primene LC u odnosu na LE bile su značajno niže u 10. minutu.

C. Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ispitivanja latentnog perioda unutar grupe DM tip 2 ispitanika pokazala su da se ovaj parametar anestezije ne razlikuje posle primene LC i LE za infiltracionu anesteziju zubne pulpe, kao isprovodnu i infiltracionu anesteziju mekih tkiva. Poređenjem trajanja anestezije unutar grupe ispitanika sa DM tip 2, zapaženo je da je trajanje infiltracione anestezije mekih tkiva duže posle primene LE nego posle primene LC. U vezi sa tim, značajni su naši rezultati da postoji pozitivna korelacija između primene LE za infiltracionu anesteziju i pojave parestezije i hiperalgezije, kao i da je učestalost postoperativne parestezije bila značajno više zastupljena kod DM tip 2 ispitanika sa LE u odnosu na LC. Dosadašnje studije u kojima su ispitivani parametri anestezije u uslovima DM su komparativne studije rađene uglavnom na animalnim modelima, a u kliničkim uslovima ispitivana je sprovodna anestezija u medicinskoj hirurgiji. Tako na primer, na modelu eksperimentalno izazvanog dijabetesa kod pacova, značajno duže trajanje sprovodne anestezije je zapaženo kod životinja sa DM u odnosu na zdrave kontrolne životinje posle spinalne primene kako čistog 2% lidokaina, tako i 2% lidokaina sa epinefrinom. U istoj studiji spinalna anestezija je trajala značajno duže kod DM životinja u odnosu na zdrave i posle primene 0,75% bupivakaina, kako čistog, tako i sa epinefrinom (Kroin i sar., 2012b). U skorašnjoj studiji Lirka i sar. (2015) na modelu genetski izazvanog DM tip 2 pacova, primećeno je značajno duže trajanje motornog bloka shijatičnog nerva kod životinja sa dugotrajnim DM u odnosu na životinje sa kratkotrajnim DM, kao i u odnosu na zdrave kontrole posle primene 0,2 ml 2% lidokaina. Kroin i sar. (2010) su na modelu eksperimentalno izazvanog dijabetesa kod pacova, pokazali da kako 1% lidokain, tako i smeša 1% lidokaina i klonidina, kao i smeša 1% lidokaina sa epinefrinom (5 mcg/ml) značajno produžuju trajanje sprovodne anestezije shijatičnog nerva kod životinja sa DM u poređenju zdravim životinjama. Na istom animalnom modelu, pokazano je da kod životinja sa loše kontrolisanim DM i perifernom neuropatijom, sprovodna anestezija shijatičnog nerva postignuta smešom 1% lidokaina sa epinefrinom, traje značajno duže u odnosu na životinje sa dijabetičnom neuropatijom, kao i u odnosu na zdrave životinje (Kroin i sar., 2012a). Na modelu genetski izazvanog DM tip 2 kod pacova, sprovodna anestezija shijatičnog nerva traje značajno duže kod životinja sa DM udruženim sa subkliničkom neuropatijom u odnosu na kontrolne životinje, posle primene 2% lidokaina (Lirk i sar., 2012). Rezultati malobrojnih kliničkih studija u medicini, koje se odnose na primenu regionalne anestezije u uslovima DM potvrđuju nalaze pomenutih studija na

animalnim modelima. Naime, Echevarria i sar. (2008) su zapazili značajno duže trajanje spinalne anestezije kod pacijenata sa DM u odnosu na pacijente bez dijabetesa, posle primene 0,5% bupivakaina sa epinefrinom. Takođe, sprovodna anestezija shijatičnog nerva je značajno duže trajala kod pacijenata sa DM tip 2 u odnosu na zdrave pacijente posle primene ropivakaina (Cuvillon i sar., 2013). Kod pacijenata sa dobro i loše kontrolisanim DM, Sertoz i sar. (2013) su uočili značajno duže trajanje anestezije kod pacijenata sa loše kontrolisanim DM u odnosu na ostale dve grupe, poređenjem ovog parametra posle sprovodne anestezije shijatičnog nerva postignute smešom lokalnih anestetika (2% prilokaina i 0,5% bupivakaina). Dosadašnje komparativne studije o anestetičkim efektima rastvora lokalnih anestetika sa epinefrinom i klonidinom kao vazokonstriktorima u intraoralnoj anesteziji se odnose na kliničku populaciju pacijenata bez DM. Brković i sar. (2005, 2008) su u dvostruko-slepom kliničkom istraživanju poredili parametre intraoralne infiltracione i sprovodne mandibularne anestezije postignute 2% lidokainom sa klonidinom i 2% lidokainom sa epinefrinom, kod pacijenata sa hirurškim vađenjem impaktiranih umnjaka, i zaključili da nema značajne razlike u dužini latentnog perioda i trajanju anestezije mekih tkiva posle primene 2% lidokaina sa klonidinom ili epinefrinom.

Analiza kardiovaskularnih parametara kod ispitanika sa DM tip 2, u ovoj doktorskoj disertaciji, pokazala je značajno sniženje sistolnog pritiska posle infiltracione i sprovodne primene LC u odnosu na LE u opservacionom periodu od 30 minuta, bez obzira na prisutnu oralnohiruršku intervenciju. Srčana frekvencija kod ispitanika sa DM tip 2 bez oralnohirurške intervencije, bila je značajno povećana posle infiltracione primene LE u odnosu na LC od 15. do 30. minuta, kao i od 5. do 30. minuta kod ispitanika sa oralnohirurškom intervencijom. Zapaženo povećanje srčane frekvencije posle infiltracione primene rastvora LE već od 5. minuta posle primene može se pripisati dejstvu resorbovanog egzogeno primenjenog epinefrina (Lipp i sar., 1993), kao i mogućem povećanju endogenog epinefrina usled straha od intervencije i injekcione primene anestezije. Klinička studija Lippa i sar. (1993) na zdravim stomatološkim pacijentima je pokazala da se, posle primene 4% artikaina sa epinefrinom (1:100 000) za infiltracionu i sprovodnu anesteziju, prva maksimalna koncentracija egzogeno unetog epinefrina u krvi zapaža od 4. do 6. minuta posle primene. Unutar grupe ispitanika sa DM tip 2 vrednosti srčane frekvencije su bile značajno niže u 10. minutu posle sprovodne primene LC u odnosu na LE. Rezultati koji pokazuju stabilnije kardiovaskularne parametre kod DM tip 2 ispitanika posle intraoralne infiltracione i sprovodne anestezije postignute LC u odnosu na LE su u saglasnosti sa istraživanjima izvedenim u populaciji pacijenata bez DM. Tako na primer, primena 2% lidokaina sa klonidinom kod zdravih pacijenata za intraoralnu sprovodnu mandibularnu anesteziju, praćena je značajno nižim vrednostima srčane frekvencije 5 minuta posle anestezije i u

toku hirurškog vađenja donjih impaktiranih umnjaka u poređenju sa 2% lidokainom sa epinefrinom, koji značajno povećava srčanu frekvenciju u pomenutom opservacionom periodu (Brković i sar., 2005). Značajno smanjene vrednosti srčane frekvencije uočene su kod zdravih pacijenata 10 minuta posle primene iste količine 2% lidokaina sa klonidinom za intraoralnu maksilarnu infiltracionu anesteziju, u poređenju sa 2% lidokainom sa epinefrinom (Brković sar., 2008). Kod pacijenata sa kontrolisanom hipertenzijom, Patil i sar. (2012) su pokazali da u periodu od 10 minuta posle primene za intraoralnu maksilarnu infiltracionu anesteziju, 2% lidokain sa epinefrinom značajno povećava vrednosti sistolnog pritiska i srčane frekvencije u odnosu na početne vrednosti, i u odnosu na 2% lidokain sa klonidinom, dok u grupi pacijenata koji su primili lidokain sa klonidinom nije bilo značajnih promena kardiovaskularnih parametara u odnosu na početne vrednosti. S druge strane, dos Santos-Paul i sar. (2015) su ustanovili da u periodu od 60 minuta, primena iste količine 2% lidokaina sa epinefrinom za infiltracionu anesteziju u gornjoj vilici kod pacijenata sa kontrolisanim DM tip 2 i koronarnom bolesti srca, ne dovodi do značajnih promena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvencije u odnosu na pacijente koji su dobili 2% lidokain bez vazokonstriktora.

D. Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

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

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **EFIKASNOST I BEZBEDNOST INTRAORALNE LOKALNE ANESTEZIJE PRIMENOM LIDOKAINA SA KLONIDINOM KOD PACIJENATA SA DIJABETES MELITUSOM TIP 2** dr Marije Milić predstavlja značajan klinički i naučni doprinos za definisanje elemenata protokola primene intraoralne lokalne anestezije kod pacijenata sa DM tip 2. Rezultati istraživanja jasno ukazuju na prednosti klonidina, kao vazokonstriktora u odnosu na epinefrin, i mogućnost da bude efikasna zamena za epinefrin kada su u pitanju klinički parametri intraoralne lokalne anestezije. Pored kliničke efikasnosti, klonidin stabilizuje hemodinamske parametre i smanjuje učestalost intraoralnih hirurških komplikacija u DM – dijabetičnih parestezija i hiperalgezija. Sve to ukazuje, za sada, na bolji bezbednosni profil klonidina u odnosu na epinefrin za

intraoralnu lokalnu anesteziju. Doktorska disertacija dr Marije Milić urađena je prema svim principima naučnog, kliničkog, dobro kontrolisanog istraživanja, sa originalnim istraživačkim pristupom. Istovremeno, doktorska disertacija je napisana sa precizno postavljenim ciljevima, originalnim naučnim pristupom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličenim zaključcima. Na osnovu svega napred navedenog, Komisija predlaže Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marije Milić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora stomatoloških nauka.

U Beogradu, 13.06.2016. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Ljiljana Stojčev- Stajčić
Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Elena Kršljak
Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. dr Jelena Roganović
Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

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