

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

**INICIJALNI PRIJEDLOG**  
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **Mr sc stom Vukadin Bajagić**

2. Tema istraživanja: **«GOW- GATES ANESTEZIJA SA 0,25% BUPIVAKAINOM I DEKSAMETAZONOM ZA PRODUŽENJE POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE U HIRURGIJI MANDIBULARNIH ZUBA»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Doc. dr Mirjana Đuričković**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Nikola Burić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, (mentor)
- **Doc. dr Marija Antunović**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

**MEDICINSKI FAKULTET**  
**Komisija za doktorske studije**

Prof. dr Filip Vukmirović





| UNIVERZITET CRNE GORE<br>MEDICINSKI FAKULTET |      |        |            |
|----------------------------------------------|------|--------|------------|
| Primjerak: 12. 07. 2022                      |      |        |            |
| Org. jed.                                    | Broj | Prilog | Vrijednost |
| med                                          | 1009 |        |            |

UNIVERZITET CRNE GORE

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

| OPŠTI PODACI O DOKTORANDU  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Titula, ime i prezime      | Mr sc.stom.dr Vukadin Bajagić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Fakultet                   | Medicinski fakultet Podgorica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Studijski program          | Stomatologija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Broj indeksa               | 8/2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ime i prezime roditelja    | Slobodan Bajagić                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Datum i mjesto rođenja     | 24.10.1972.g., Sarajevo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Adresa prebivališta        | Podgorica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Telefon                    | 069 116 115                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| E-mail                     | dentalclinic@t-com.me                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Obrazovanje                | <p><b>Postdiplomske studije:</b><br/>Magistar medicinskih nauka<br/>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu 2007;<br/>Prosječna ocjena :10</p> <p><b>Specijalizacija:</b><br/>Specijalista Oralne Hirurgije<br/>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu 2005;</p> <p><b>Osnovne studije:</b><br/>Dr stomatologije<br/>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu 1999;<br/>Prosječna ocjena 8,06</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Radno iskustvo             | <p>2009 - danas :Saradnik u nastavi- Stomatološka anesteziologija<br/>Medicinski fakultet Podgorica.</p> <p>2008 – danas: PZU Dental Clinic, Bar.</p> <p>2007-2008 : OSA Apolonija, Podgorica.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Popis radova               | <p>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: 1324. <a href="https://doi.org/10.3390/ ( M21)">https://doi.org/10.3390/ ( M21)</a></p> <p>Vukadin Bajagić, Ana Pejčić, Vesna Živković i Aleksandar Petrović<br/>Histohemijsko ispitivanje gingivalnog epitela kod pušača i nepušača.<br/>Acta facultatis medicae Naissensis 2006;23:3. ( M52)</p> |

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

| <b>NASLOV PREDLOŽENE TEME</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Na službenom jeziku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>GOW - GATES ANESTEZIJA SA 0,25% BUPIVAKAINOM I DEKSAMETAZONOM ZA PRODUŽENJE POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE U HIRURGIJI MANDIBULARNIH ZUBA</b> |
| Na engleskom jeziku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>GOW- GATES ANESTHESIA WITH 0,25% BUPIVACAINE AND DEXAMETASONE FOR PROLONG OF POSTOPERATIVE ANALGESIA IN MANDIBULAR TEETH SURGERY</b>     |
| <b>Obrazloženje teme</b><br>(do 1000 karaktera)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                             |
| <p>U oralno-hirurškoj praksi, za praćenje efikasnosti delovanja lokalnih anestetika i tehnika sprovodnih anestezija, korišćeni su različiti "modeli bola" za procenu efikasnosti perioperativne anestezije i analgezije; do danas, u oralnoj hirurgiji, najčešće primenjivani klinički model procene bola, je u toku hirurške ekstrakcije mandibularnih zuba<sup>1</sup>, odnosno umnjaka<sup>2</sup>.</p> <p>Posle hirurškog vađenja mandibularnih zuba, nastaje trauma koštanog i mekog tkiva, i u toku od 3-6 sati od operacije, oslobađaju se medijatora bola kao što su prostaglandin, supstanca P, bradikinin<sup>3</sup>. S obzirom da je prosečno delovanje lokalnih anestetika 45-180 minuta od momenta ubrizgavanja u orofacijalnu regiju<sup>4</sup>, skoro po pravilu, pacijenti su primorani da postoperativni bol spreče ili umanje, sa primenom (oralno, parenteralno), ne-narkotičkih i narkotičkih analgetika (Tramadol®, Codexy®, Doreta®), koji ispoljavaju prosečno terapeutsko analgetičko dejstvo od 4-6 sati. Klinička praksa je pokazala, da postoperativna bolna stanja posle hirurške ekstrakcije mandibularnih zuba, odnosno umnjaka kao i ostale sekvele, su glavni uzroci za smanjenje radne sposobnosti pacijenata i predstavljaju značajan socio-ekonomski problem.</p> <p>U oralnoj hirurgiji, lokalni anestetik lidokain, se najčešće koristi i kao analgetik, ali sa nedovoljno dugim postoperativnim analgetičkim delovanjem, zbog čega je počeo da se primenjuje i bupivakain kao analgetik, koji je primarno lokalni anestetik dugog dejstva<sup>5</sup>.</p> <p>Mehanizam delovanja lokalnog anestetika dugog dejstva bupivakaina se zasniva na ometanju unutrašnjeg protoka natrijumovih jona kroz nervnu membranu, čime sprečavaju stvaranje akcionog potencijala, odnosno da se kompetitivno vezuje za mesta kalcijuma u spoljašnjem lipidnom sloju nervne membrane sa rezultujućim sekundarnim interferencijama mobilnih fosfatnih grupa, čime se prolaz natrijum jona blokira sprečavanjem rekonfiguracije molekularne membrane iz stanja mirovanja (nepropusno za natrijum) u aktivno (propustljivo za natrijum), sa povećanjem afiniteta za nervno tkivo koje dovodi do dužeg delovanja bupivakaina. Bupivakain je liposolubilniji jer sadrži duži lanac i butil grupu dok, ropivakain ima kraći lanac i propil grupu, i zato je bupivakain liposolubilniji, ali ima i veću kardiotoksičnost i neurotoksičnost (četiri puta veću nego lidokain i ova toksičnost se povećava sa dodatkom vazokonstriktora)<sup>6</sup>. Bupivakain ispoljava trajanja anestezije od 90-240 minuta<sup>7</sup>. Postoje podaci o teškim toksičnim reakcijama posle upotrebe bupivakaina, i zato se obazrivo primenjuje kod dece mlađe od 12 godina<sup>7</sup>.</p> <p>Iztraživanja su pokazala da perineuralna primena deksametazona u kombinaciji sa bupivakainom, produžava efekat anestezije i smanjuje bol u dužem periodu posle operacije<sup>8</sup>.</p> <p>Deksametazon je sintetički analog kortizola (prirodnog glukokortikoida), i mehanizam dejstva deksametazona na produženje anestezije, objašnjava se direktnim dejstvom na nerv i blokiranjem transmisije impulsa kroz nociceptivna C vlakna, uticajem na vaskularnu permeabilnost razređenjem oslobođenih inflamatornih medijatora, sprečavanjem ektopičnog neuralnog pražnjenja, i regulacijom otvaranja kalijumskih kanala<sup>9</sup>.</p> <p>U oralno-hirurškoj praksi kod znatnog broja pacijenata indikovana je hirurška ekstrakcija pojedinačnog ili više zuba, i ove intervencije stvaraju izuzetan stres i moguću anksioznost, pa je zato potrebno da sama operacija protekne bezbolno a da u postoperativnom periodu ne nastane</p> |                                                                                                                                             |

bol koji pacijenta primorava da koristi ne-narkotičke i narkotičke analgetike. Takođe, suzbijanje stvaranja otok i trizmus, sa kombinacijom primene bupivakaina sa jednokratnom lokalnom primenom deksametazona, može značajno da smanji dužu sistemska primenu kortikosteroida i analgetika.

### Pregled istraživanja

(do 7000 karaktera)

Klinička praksa u mnogim granama medicine, je pokazala, da se bupivakain uspešno koristi za intraoperativnu lokalnu anesteziju, postoperativnu analgeziju, i u lečenju hroničnog bola<sup>10</sup>.

Direktni uticaj deksametazona, na lokalnom nervnom tkivu, je istraživana na išijadičnom nervu na eksperimentalnim životinjama(miševima). Ispitivane su šest grupa išijadičnog nerva gde je direktno na nerv primenjen fiziološki rastvor kao kontrolna grupa, bupivakain (10mg/kg), deksametazona (0.5mg/kg), bupivakain(10mg/kg) kombinovan sa niskim dozama (0.14mg/kg) deksametazona, bupivakaina (10mg/kg) kombinovana sa visokim dozama (0.5mg/kg) dexametazona, i bupivakain (10mg/kg) kombinovanog sa intramuskularnim ubrizganim dexametazonom (0.5mg/kg). Dobijeni rezultati su pokazali da visoke doze perineuralnog deksametazona sa bupivakainom produžavaju trajanje senzorne i motorne blokade išijadičnog nerva. Nije uočena pojava cistein-aspartik proteaze( CASPASE) zavisne apoptoze<sup>11</sup>, na izolatima išijadičnog nerva. Autori su zaključili da direktno perineuralno, a ne sistemska, dejstvo deksametazona sa kliničkim dozama bupivakaina, produžavaju trajanje senzornog i motornog bloka, već i da sprečavaju bupivakain indukovanu reverzibilnu neurotoksičnost koja može da se javi kao "povratna hiperalgezija", posle prestanka dejstva anestezije na išijadični nerv<sup>12</sup>.

Na osnovu analize 11 randomiziranih studija koje su obuhvatile 914 pacijenta, kod kojih je lokalno, perineuralno ubrizgan deksametazon(dozu od 4, 5, 8, 10mg) zajedno sa bupivakainom, u odnosu na intravensko ubrizgavanje za različite hirurške intervencije, zabeleženo je da perineuralni put unošenja deksametazona i bupivakaina, utiče lokalnim mehanizmima na produženje analgezije bez ispoljavanja kliničkih štetnih posledica<sup>13</sup>.

Treba istaći da je od značaja, za efikasno delovanje, put unošenja kortikosteroida; dokazano je da što je kortikosteroid bliže mestu traume to je efikasnije njegovo delovanje<sup>14</sup>.

Majid i Mahmood su objavili bolje rezultate smanjenja trizmusa i bola, submukoznim ubrizgavanjem kortikosteroida blizu mesta operacije, u odnosu na intramuskularno ubrizgavanje kortikosteroida<sup>15</sup>.

Deksametazon ispoljava primarno lokalno vazokonstriktorno perineuralno dejstvo na kapilare nerva<sup>16</sup>. Dokazano je da perineuralni, i to lokalni a ne sistemski efekat 4mg deksametazona, značajno produžava efikasnu postoperativnu analgeziju brahijalnog nervnog plexusa<sup>17</sup>.

Značajno je istaći, da kod hirurgije mandibularnih zuba, neuspeh u blokadi bolnih stanja u toku operacije i posle operacije može da dovede do stvaranja centralne bolne senzitivizacije<sup>18</sup>, kada je CNS u hiperekscitabilnom stanju koje se manifestuje bolom koji je rezistentan na standardne metode supresije bola i ova vrsta bola može da traje i do 30 dana<sup>19</sup>.

U cilju postizanja što duže post-operativne analgezije posle oralno-hirurških operacija različiti postupci su primenjivani u oralnoj hirurgiji, koji su pokazali, da primena bupivakaina značajno obezbeđuje postoperativnu analgeziju, kojom se smanjuje potreba za uzimanjem narkotičkih i ne-narkotičkih analgetika. Laskin i sar., su utvrdili da postoperativna analgezija postoji i kad se normalna osetljivost vrati u zonu operisanog dela mandibule<sup>20</sup>.

U nama dostupnoj literaturi nema podataka o upotrebi 0,25% bupivakaina sa deksametazonom za mandibularnu anesteziju sa Gow-Gates tehnikom anestezije, kao i o upotrebi ovakve kombinacije anestetčkih rastvora za produženje postoperativne analgezije.

Ovom studijom i kliničkim praćenjem efikasnosti anestetičkog i analgetičkog efekta kombinacije 0,25% bupivakaina i 1ml/4mg deksametazona, treba da se obezbedi efikasna intraoperativna anestezija i produženje trajanja delovanja lokalne anestezije radi obezbeđivanja postoperativne analgezije, sa značajnim smanjenjem primene narkotičkih i nenarkotičkih analgetika u postoperativnom periodu.

Ovo studija se kategoriše u grupu primenjenih (aplikativnih) istraživanja a u odnosu na postavljeni problem, pripada i grupi konfirmativnih istraživanja, s obzirom na postavljenju cilj studije koji do sada je slabo istraživan, u Oralnoj hirurgiji.

### **Cilj i hipoteze**

(do 700 karaktera)

Osnovni cilj istraživanja je ispitivanje kvaliteta i dužine lokalne anestezije za n.alveolats inferior, n.lingualis i n.buccalis, primenom lokalnog anestetika dugog dejstva 0,25% bupivakaina sa 4mg deksametazonom, ubrizganim perineuralno direktno u pterigomandibularni prostor, kao i obezbeđivanje produženja postoperativne anestezije za postizanje analgezije, da bi se smanjila ili eliminisala upotreba ne-narkotičkih i narkotičkih analgetika, kod pacijenata koji su imali hirurške intervencije na mandibularnim zubima.

- Nulta hipoteza je, da će sa primenom 0, 25% bupivakaina sa 4mg deksametazonom, postići uspešnija i duža intraoperativna anestezija i postoperativna analgezija u odnosu na druge testirane anestetike bez lokalnog perineuralnog ubrizgavanja deksametazona.
- Nulta statistička hipoteza je, da sa primenom 0,25% bupivakaina sa 4mg deksametazonom neće biti statističke razlike u pogledu uspešnosti i dužine intaoperativne anestezija i postoperativna analgezije u odnosu na druge testirane anestetike bez lokalnog perineuralnog ubrizgavanja deksametazona.

Zbog navedenog cilja, ispitićće se:

1. Anestetičke varijable 0,25% bupivakaina sa 4mg deksametazonom, na efikasnost i dužinu intraoperativne anestezije i produženje trajanja postoperativne analgezije, kao i na smanjenje ukupnog perioperativnog bola.
2. Uticaj bupivakaina i deksametazona na hemodinamske parametre.

U toku istraživanja primeniće se sledeće naučne metode:

- Procena intenziteta bola u toku i posle operacije mandibularnih zuba, upotrebom standardizovane vizuelno analogne skale<sup>21</sup>.
- Objektivna procena kvaliteta anestezije primenom skale po Sisku<sup>22</sup>.
- Evidentiranje anestetičkih i analgetičkih varijabli.
- Evidentiranje promena hemodinamskih parametara.

### **Materijali, metode i plan istraživanja**

(do 7000 karaktera)

Istraživanje će biti obavljeno u Stomatološkoj poliklinici Kliničkoj centra u Podgorici, i u Dentalnoj klinici u Baru, Naučno-istraživačkom centru za biomedicinu, Medicinskog fakulteta u Nišu i Klinici za dentalnu medicinu u Nišu (Srbija).

Pacijenti, životne starosti od 18-80 godina, će biti izabrani za ovu studiju, od onih pacijenata kojima je potrebna mandibularna sprovodna anestezija za hirurgiju mandibularnih zuba a koji sa procenom zdravstvenog stanja po klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa o zdravstvenom stanju pacijenata (ASA), pripadaju grupi ASA I i II (zdravi pacijenti i pacijenti sa blagim sistemskim bolestima).

**Kriterijumi zdravstvenog stanja pacijenata za uključivanje** u ovu studiju su: da imaju opšte zdravstveno stanje koje je zadovoljavalo kriterijume za klasu ASA 1 ili ASA II, zatim da u periodu od pacijenti bez bolova pre operacije, otoka u zoni operacije ili trismus, zatim pacijenti koji nisu imali perikoronitis, aktivni infekciju koja ima tendenciju širenja, alergije na lokalne anestetike i medikamente koji se primenjuju u ovoj studiji, kao i analgetike i deksametazon. Pacijenti nisu smeli da koriste antibiotsku terapiju 14 dana pre operacije impaktiranog umnjaka.

**Kriterijumi pacijenata za neuključivanje** u ovu studiju su: pacijenti koji se kategorise kao ASA III-VI kategorizaciju, pacijenti sa osteoporozom, osteopenijom, glaukomom, ili nekim dijagnostikovanim psihijatrijskim oboljenjem. Takođe 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 akutnim gingivitisom, parodontitisom ili nekim drugim 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 ispitanici daju usmenu i pismenu saglasnost za učešće u ovim istraživanjima.

Kod svih pacijenata primeniće se Gow Gates<sup>23</sup> tehnika sprovodne mandibularne anestezije za anesteziju sve tri oralne grane n.mandibularis (n.alveolaris inferior n. buccalis i n.lingualis), uz korišćenje jedne brizgalice i igle, za ubadanje i ubrizgavanje u predeo oko vrata zglobove glave mandibule, ispitivanog lokalnog anestetika dugog dejstva bupivakaina 0,25%(2,5mg/ml) (DELTAMEDICA GMBH, Ernst-Wagner-Weg 1-5, Reutlingen, Nemačka), zajedno sa 1ml/4mg deksametazonom (Dexason 4mg, Galenika, Srbija) ili destilovanom vodom.

Ova istraživanja će uključiti 60 pacijenata, koji su podeljeni u 3 grupe od po 20 ispitanika, sa indikacijom za hiruršku ekstrakciju mandibularnih zuba, kod kojih će se primeniti sprovodna Gow-Gates mandibularna anestezija.

Kod svih ispitanika koristiće se jednaki volumen (5ml), rastvora za anesteziju.

**U I grupi (20 pacijenata)**, koristiće se lokalni anestetik bupivakain 4ml 0,25%(2,5mg/ml) (DELTAMEDICA GMBH, Ernst-Wagner-Weg 1-5, Reutlingen, Nemačka), zajedno sa 1ml/4mg deksametazonom (Dexason 4mg, Galenika, Srbija);

**u II (20 pacijenata) grupi**, koristiće se bupivakain 4ml 0,25%(2,5mg/ml) (DELTAMEDICA GMBH, Ernst-Wagner-Weg 1-5, Reutlingen, Nemačka), i 1ml sterilne destilovane vode (Voda za injekcije, Galenika, Srbija);

**u III grupi (20 pacijenata)**, koristiće se 4ml 0,25% ropivakaina (Ropivacaine Cabi 0,5%, Phresenius, Greece) i 1ml sterilne destilovane vode (Voda za injekcije, Galenika, Srbija).

Primeniće se kliničko praćenje parametara lokalne anestezije, kao što su:

- vreme dužine trajanja anestezije, koje predstavlja vreme od momenta ubrizgavanja anestetika do momenta prestanka delovanja anestezije (min), koje se ispoljava prestankom utrnulosti donje usne i osetljivosti u dermatomima n. alveolaris inferiora (n. mentalis), n.lingualisa i n.buccalis (min);
- objektivno merenje (operator) kvaliteta lokalne anestezije metodom po Sisku<sup>22</sup>, korišćenjem skale za procenu kvaliteta anestezije po Sisku<sup>28</sup>: 1. uspešna – bez bola; 2. uspešna – minimalan bol u toku

procedure, bez dodatne anestezije posle početka operacije; 3. uspešna – minimalan bol posle 1.anestezije, bez bola posle 2.anestezije; 4. ograničen uspeh – bol u toku operacije posle 1.anestezije i posle 2.anestezije, ali operacija završena bez treće anestezije; 5. ograničen uspeh – bol u toku operacije počinje posle dve anestezije ali operacija završena bez treće anestezije; 6. neuspeh – bol u toku operacije posle 1.anestezije; bol u toku operacije posle 2.anestezije, potrebna treća anestezija; 7. neuspeh – bol u toku operacije počinje posle dve anestezije, potrebna treća anestezija; 8. neuspeh – bez anestezije posle dve lokalne anestezije, potrebna treća anestezija ili operacija odložena. Procenu kvaliteta anestezije radi operator<sup>22</sup>;

- subjektivna merenje(ocena), perioperativnog bola(pacijent), na vizuelno analognoj skali (VAS)<sup>21</sup>, prilikom izvođenja ubrizgavanja sprovodne anestezije sa testiranim anestetima kao i ocena bola same operacije;

-vreme početka anestezije koje se definiše kao vreme od ubrizgavanja lokalnog anestetika u pterigomandibularni prostor do trenutka kada pacijent počinje da oseća utrnulost donje usne i mukoze u zoni operacije mandibularnih zuba(n.alveolaris inferior), kao i utrnulost mukoze u dermatomima n.lingvalisa i n.buccalisa(min); za objektivnu procenu delovanja anestezije je proba sa tupim instrumentom( vrhom stomatološke pincete) u zoni anestezije, koja treba da je neosetljiva na ubode i suprotne strane mandibule gde pacijent oseća ubode u mukozi;

- dužina trajanja sprovodne anestezije;

- dužina trajanja analgezije(min), koja se definiše od momenta završetka operacije do trenutka kada pacijent oseti prvi bol koji beleži na VAS<sup>21</sup>.

-broj datih dodatnih anestezija;

-količina(u ml) ubrizgane kombinacije anestetika i drugih testiranih lekova;

-broj uzetih analgetika i kada je analgetik prvi put uzet(min), i koja je VAS kategorizacija bola zbog koga se uzima analgetik;

-evidencija i analiza pacijentove subjektivne procene bola(VAS)<sup>21</sup>, (uspeh anestezije se smatra uspešnim ako je pacijent označio osećaj bola na vizuelno analognoj skali(VAS) – bez bola( do 4mm) ili bol do 44mm<sup>24</sup>, za period u toku operacije i 1,3,7 dana posle operacije kao i merenje bola (VAS) prilikom prve upotrebe analgetika;

-dužina trajanja operacije(min), koja se računa od momenta ubrizgavanja anestetika do trenutka završetka operacije, koje se računa sa završetkom poslednjeg šava i stavljanja kompresivne gaze na operativnu ranu.

- procentualni uspeh anestezije izražen kroz broj uspešnih anestezija bez dopunskih anestezija i, kao i broj dopunskih anestezija izražen u istim procentualnim vrednostima.

Drugi parametri koji manifestuju lokalne i opšte neželjene efekte u odnosu na primenjene anestetike će se evidentirati, kao što su:

-primena i beleženja testa pozitivne aspiracije krvi( beleži se broj pozitivnih aspiracija po pacijentu);

-pojava sinkope, mučnine, zujanja u ušima, hematoma, palpitacija srca, nesvestice, pospanosti kao i drugih neželjenih dejstava lokalnih anestetika.

-promena hemodinamskih parametara: pulsa i saturacije krvi kiseonikom/SpO2 merenim sa puls-oksometar Oxy-5 FINGER OXIMETER(Gima S.p.A. Via Marconi, 1 - 20060 Gessate,MI, Italy), aparatom na prstima ruke, arterijskog pritiska na nadlaktici sa aparatom Tensoval Comfort Classic(Paul Hartmann AG, Paul-Hartmann-Straße 12, 89522 Heidenheim, GERMANY. ); ovi parametri su podložni promenama zbog bola i stresa u toku operacije.

Normalan fiziološki neuroendokrini odgovor na traumu, odnosno na operaciju u ovoj studiji, uključuje stimulaciju hipotalamusno-hipofizno-nadbubrežnu osovinu i stimulaciju simpatičkog nervnog sistema, što rezultira povećano oslobađanje kateholamina (adrenalina i noradrenalina), kao i adenokortikotropnog hormona (ACTH), koji stimuliše veće stvaranje i oslobađanje kortizola iz kore nadbubrežne žlezde. U Naučno-istraživačkom centru za biomedicinu, Medicinskog fakulteta

u Nišu(Srbija), meriče se **koncentracija salivarnog, slobodnog i aktivnog kortizola**. Kao hormon stresa, kortizol koji nastaje u toku hirurških intervencija, odražava kvalitet postignute anestezije i u direktnoj je korelaciji sa eliminacijom bola u perioperativnom periodu; merenje koncentracije salivarnog kortizola, radiće se u tri vremenska trenutka i to, 15 minuta pre davanja Gow-Gates introralne anestezije, 15 minuta posle operacije i na prvoj kontroli, sutradan. Normalna prosečne koncentracija salivarnog, slobodnog, kortizola su u prepodnevnom satima 8,4(1,26-9,78 µg/ml), µg/ml(mikrograma / mililitru), dok se u kasnim večernjim satima kreće oko 2,2 µg/ml; svako odstupanje u dobijenim vrednostima u ovoj studiji u odnosu na referentne normalne vrednosti, smatraće se povećanjem stresa. Sterilnim Pasterovim pipetama sakupiće se uzorci nestimulisane pljuvačke, poštujući protokol o očuvanju pljuvačke od salivarne kontaminacije, i u polipropilenskim mikrotubama čuvaće se pljuvačka u frižideru na temperaturi od +4 °C u trajanju do 30 min, a zatim će se izvršiti transport do Naučno-istraživačkog centra za biomedicinu, Medicinskog fakulteta u Nišu, gde će se dalje zamrznuti na temperaturi od -20 °C do sprovođenja daljih analiza. U prikupljenim uzorcima pljuvačke, određivanje nivoa salivarnog slobodnog kortizola, radiće se ELISA metodom (engl. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), koristeći komercijalni komplet reagenasa za analizu salivarnog kortizola (engl. Cortisol Parameter Assay Kit), prema uputstvima proizvođača R&D Systems( Biotechnology company, Minneapolis, MN, USA). Minimalne i maksimalne moguće koncentracije izolovanog kortizola po opisanom postupku izolacije salivarnog kortizola, su definisane od 0,75 µg/ml do 50 µg/ml. Dobijene vrednosti salivarnog kortizola će se upoređivati sa anestetičkim varijablama u testiranim grupama.

#### Očekivani naučni doprinos

(do 500 karaktera)

**Zbog prethodno navedenih naučnih činjenica, očekivani naučni doprinos bi se odnosio na:**

- efikasniju i sigurnu intraoperativnu anesteziju zbog smanjene koncentracije bupivakaina(0,25%) uz eliminaciju adrenalina u anestetiku, i njegovoj zameni sa deksametazonom, jer je do sada standardna koncentracija bupivakaina bila 0,5% uz dodatka adrenalina(1:200000);
- pacijente da budu bez bola ili sa značajnim smanjenjem intraoperativnog bola, u odnosu na primenu drugih anestetika u toku operacija mandibularnih zuba;
- dovoljno dugo delovanje anestezije, i postoperativne analgezije tkiva mandibule, čime se smanjuje ili ukida, potreba za primenom ne-narkotičkih i narkotičkih analgetika u neposrednom postoperativnom periodu;
- značajno smanjenje bola i manji morbiditet, u toku postupka izvođenja lokalne anestezije sa Gow-Gates tehnikom anestezije, s obzirom da se sa samo jednim ubodom igle u ciljno mesto, ubrizgavaju perineuralno anestetik i deksametazon u pterigomandibularni prostor za n.alveolaris inferior, n.lingualis, n.buccalis, potrebni za perioperativnu anesteziju i postoperativnu analgeziju, bez potrebe za dodatnim ubodima iglom u region operativnog polja( kojih može da bude od 2-5 uboda kod drugih tehnika), kao i odsustvo dodatnih pokreta iglom kroz pterigomandibularno tkivo kao kod standardnih tehnika lokalne anestezije; na ovaj način se obezbeđuje dovoljna količina anestetika i deksametazona koji dovoljno dugo u pterigomandibularnom prostoru natapaju n.alveolaris inferior, n.lingualis i n.buccalis, za obezbeđivanje dubine anestezije i produženja dejstva lokalne anestezije koja obezbeđuje dovoljno dugu postoperativnu analgeziju;
- kombinacija bupivakaina sa deksametazonom, treba da omogući bolje subjektivne i objektivne parametre anestezije predviđene za procenu kvaliteta anestezije, dubinu(efikasnost) anestezije, odustvo bola za vreme operacije, i dovoljno dugo bezbolno stanje posle intervencije koje smanjuje

ili ukida, potrebu za primenom nenarkotičkih i narkotičkih analgetika u neposrednom postoperativnom periodu.

-ova studija ima elemente originalnosti, jer analizira drugačiji put perineuralnog unošenja bupivakaina sa deksametazonom u prerigomandibularni prostor u odnosu do sada opisane postupke, kao i nižu koncentraciju samog anestetika od koncentracija koje su do sada bile u kliničkoj praksi..

Predviđenim istraživanjem se očekuje efikasnost i produženje intraoperativne anestezije, produženje postoperativne analgezije, manji morbiditet na anatomskom mestu ubadanja u pterigomandibularni prostor, manji perioperativni bol, stabilnost hemodinamskih parametara i smanjenje ili odsustvo uzimanja ne-narkotičkih i narkotičkih analgetika; sve ove anestezičke i hirurške varijable sa pozitivnim rezultatima su potvrđene u prethodnim istraživanjima poslednjih godina na drugim kliničkim anatomskim modelima u odnosu na ova istraživanja<sup>16,25-29</sup>.

Još jedna specifičnost ove studije koja ukazuje na značajnost problema efikasne anestezije u mandibuli su i istraživanja Tanake i sar.<sup>30</sup>, o efikasnosti eksterno unetog adrenalina kao vazokonstriktora u lokalnom anestetiku, koji treba da poboljša kvalitet lokalne anestezije i spreči brzu i nekontrolisanu resorpciju lokalnog anestetika posle ubrizgavanja u tkivo; autori su zaključili da u 30% eksperimentalnih životinja, ima u mekim tkivima mandibule vazokonstriktornog efekta eksterno ubrizganog adrenalina, dok u mandibularnoj kosti nije zabeležen vazokonstriktorni efekat. Ova biološka okolnost, ukazuje na izuzetan značaj postizanja, efikasne i duge perioperativna anestezije i analgezije na siguran i što jednostavniji klinički način, kao što je opisan u ovoj studiji sa 0,25% bupivakainom i deksametazonom, koji zamenjuje adrenalin kao vazokonstriktor u lokalnom anestetiku.

#### Spisak objavljenih radova kandidata

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, 1324. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031324>. (M21)

**Vukadin Bajagić**, Ana Pejčić, Vesna Živković i Aleksandar Petrović Histoheмиjsko ispitivanje gingivalnog epitela kod pušača i nepušača. *Acta facultatis medicae Naissensis* 2006;23:3. (M52)

#### Popis literature

1. Singla NK, Desjardins PJ, Chang, PD. A comparison of the clinical and experimental characteristics of four acute surgical pain models: Dental extraction, bunionectomy, joint replacement, and soft tissue surgery. *Pain* 2014 ; 155: 441-456.
2. Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:360-5 .
3. Todorović Lj. Stomatološka anestezijologija. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu 2012.
4. Haas AD. An Update on Local Anesthetics in Dentistry. *Journal of the Canadian Dental Association*.2002;(68)9:546-551.
5. Bouloux GF, Punnia-Moorthy A: Bupivacaine versus lidocaine for third molar surgery: A double-blind, randomized, crossover study. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:510.
6. Malamed SF. Clinical actions of specific agents. In: *Handbook of local anesthesia* 4th ed. St Louis, Mosby 1997: 49-73.
7. Mazoit JX. Cardiac arrest and local anaesthetics *Presse Med.* 2013 Mar;42(3):280-6.

8. Jacques T, Leonardo P, Kara G . Addition of Dexamethasone and Buprenorphine to Bupivacaine Sciatic Nerve Block: A Randomized, Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2015 ; 40(4): 321–329.
9. Woo H.A., Kim J.Y., Kim Y.D., Cho S. Regional dose dependency dexamethasone on the analgesic effect of interscalene block for arthroscopic shoulder surgery using 0,5% ropivacaine. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32(9):1–6.
10. Babst CR, Gilling BN. Bupivacaine: A Review. *Anesthesia Progress* 1978;25 : 87-91.
11. Saleh, Maya; Vaillancourt, John P; Graham, Rona K; Huyck, Matthew; Srinivasula, Srinivasa M; Alnemri, Emad S; Steinberg, Martin H; Nolan, Vikki; Baldwin, Clinton T; Hotchkiss, Richard S; Buchman, Timothy G; Zehnbauser, Barbara A; Hayden, Michael R; Farrer, Lindsay A; Roy, Sophie; Nicholson, Donald W. "Differential modulation of endotoxin responsiveness by human caspase-12 polymorphisms". *Nature* 2004;429 (6987): 75–9. doi: 10.1038/nature02451.
12. An K, Elkassabany NM, Liu J. Dexamethasone as Adjuvant to Bupivacaine Prolongs the Duration of Thermal Antinociception and Prevents Bupivacaine-Induced Rebound Hyperalgesia via Regional Mechanism in a Mouse Sciatic Nerve Block Model. *PLoS ONE* 2015;10(4): e0123459. doi:10.1371/journal.pone.0123459.
13. Baeriswyl M., Kirkham K. R., Jacot-Guillarmod A., Albrecht E. Efficacy of perineural vs systemic dexamethasone to prolong analgesia after peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2017 ; 119 (2): 183–91.
14. Herrera-Briones FJ, Sánchez EP, MD, Botella CR, Capilla. 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:e342-e351.
15. Majid OW, Mahmood WK. Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010;49:647-52
16. 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;35:241-6.
17. 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 and Regional Anesthesia* 2014;7:5-9.
18. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288(5472): 1765-8.
19. Denis Brajković, Vladimir Biočanin, Marija Milić, Milan Vučetić, Renata Petrović, Božidar Brković. Quality of analgesia after lower third molar surgery: A randomised, double-blind study of levobupivacaine, bupivacaine and lidocaine with epinephrine. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(1): 50–56.
20. Laskin J L Wallace W R, De Leo B. Use of bupivacaine hydrochloride in oral surgery - a clinical study *J Oral Surg* 1977;35:25-29.
21. Briggs M, Closs JS. A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(6): 438-46.
22. Sisk AL. Evaluation of Gow-Gates mandibular block for oral surgery. *Anesth Prog* 1985; 32(4):143-146.
23. Gow-Gates GAE. Mandibular conduction anaesthesia; a new technique using extra oral landmarks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973;36(3):321-330.
24. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analogue scale ratings and scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003;4:407-414.
25. Quesada-Bravo, F.J.; García-Carricondo, A.R.; Espín-Gálvez, F.; Fernández-Sánchez, C.; Fernández-Ginés, D.; Requena-Mullor, M.d.M.; Alarcón-Rodríguez, R. Comparative Study between

the Combination of Dexamethasone and Bupivacaine for Third Molar Surgery Postoperative Pain: A Triple-Blind, Randomized Clinical Trial. J. Clin. Med. 2021, 10, 5081. <https://doi.org/10.3390/jcm10215081>.

26. Moshari M, Hosseini B, Mohammad S, Alshohadaei S, Baghizadeh F. Archives of Anesthesiology and Critical Care 2021; 7(1): 38-43.

27. Gozali P, Boonsiriseth K, Kiattavornchareon S, Khanijou M, Wongsirichat N. Decreased post-operative pain using a sublingual injection of dexamethasone (8 mg) in lower third molar surgery. J Dent Anesth Pain Med 2017;17(1):47-53, <https://doi.org/10.17245/jdamp.2017.17.1.47>.

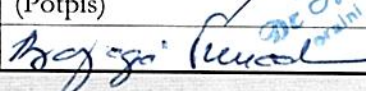
28. Koganti C, Hariharan S, Chen D. Low-Dose Dexamethasone as an Adjuvant for Prolonging the Duration of Brachial Plexus Block with Bupivacaine—a Prospective Randomised Controlled Study. CMJ 2021, DOI: 10.48107/CMJ2021.05.001.

29. 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, 1324. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031324>.

30. Tanaka K, Kudo K, Ambe K, Kawaai K, Yamazaki S. Histological Study of Vasoconstriction by Local Anesthetics in Mandible. Anesth Prog 2018; 65:244–248.

#### SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

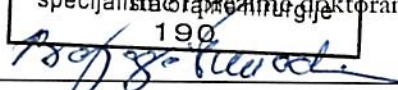
|              |                              |                                                                                      |
|--------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Prvi mentor  | Prof.dr.sci. dr Nikola Burić |  |
| Drugi mentor | (Ime i prezime)              | (Potpis)                                                                             |
| Doktorand    | Mr sci dr Vukadin Bajagić    |  |

#### IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici, (navesti datum)

12.07.2022

Mr sc. stom. dr **Vukadin Bajagić**  
specijalista stomatološke kirurgije  
1990  
  
Mr sci dr Vukadin Bajagić

КЛИНИКА ЗА ДЕНТАЛНУ МЕДИЦИНУ НИШ  
Булевар др Зорана Ђинђића 52  
18000 Ниш, Србија  
Тел./Централа 018 4226-216  
4222-403  
Тел./Факс 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsns.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax +381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsns.rs

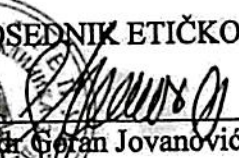
Broj: 14/10-2019-2 EO  
Datum 08.07.2022. godine

Na osnovu čl.38 Statuta Klinike za dentalnu medicinu Niš, čl. 4 st.1 tač.2 Poslovnika o radu Etičkog odbora br. 2069/2-E-P od 18.11.2008.godine, na sednici održanoj dana 08.07.2022. godine Etički odbor Klinike za dentalnu medicinu Niš doneo je

### ODLUKU

Odobrava se realizacija istraživanja u okviru projekta „GOW-GATES ANESTEZIJA SA 0,25% BUPIVAKAINOM I DEKSAMETAZONOM ZA PRODUŽENJE POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE U HIRURGIJI MANDIBULARNIH ZUBA“, glavnog istraživača dr Vukadina Bajagića pod mentorstvom prof.dr Nikole Burića

Odluka je doneta u vezi sa podnetim Zahtevom koji je u svakom pogledu kompletan.

PREDSEDNIK ETIČKOG ODBORA  
  
Prof. dr Goran Jovanović

КЛИНИКА ЗА ДЕНТАЛНУ МЕДИЦИНУ НИШ  
Булевар др Зорана Ђинђића 52  
18000 Ниш, Србија  
Тел./Централа 018 4226-216  
4222-403  
Тел./Факс 018 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs



CLINIC OF DENTISTRY NIŠ  
Bulevar dr Zorana Đinđića 52  
18000 Niš, Srbija  
Tel./Centrala +381 18 4226-216  
4222-403  
Tel./Fax +381 18 453-6736  
e-mail: stomatolog\_nis@ptt.rs  
www.kzsnis.rs

Broj: 01- 455/2022  
Datum: 08.07.2022.godine

**SAGLASNOST  
ZA ODOBRENJE OBAVLJANJA PROJEKTA/ISTRAŽIVANJA  
NA KLINICI ZA DENTALNU MEDICINU NIŠ**

Na osnovu Odluke Etičkog odbora Klinike za dentalnu medicinu Niš br. 14/10-2019- 2 EO od 08.07.2022. godine, **dajem saglasnost** za sprovođenje i realizaciju istraživanja u okviru projekta „GOW-GATES ANESTEZIJA SA 0,25% BUPIVAKAINOM I DEKSAMETAZONOM ZA PRODUŽENJE POSTOPERATIVNE ANALGEZIJE U HIRURGIJI MANDIBULARNIH ZUBA“, glavnog istraživača dr Vukadina Bajagića pod mentorstvom prof.dr Nikole Burića

**VD Direktora  
Klinike za dentalnu medicinu Niš**



**Prof. Aleksandar Mitić**