

Ovisnost razine glukoze u krvi o adrenalinu pridodanom lokalnom anestetiku

Correlation of Blood-Glucose Level and Adrenaline-Added Local Anaesthesia

Zlatko Mihelčić
Jadranka Keros*
Vera Arko**

Dom zdravlja Donja Stubica,
ambulanta Jakovlje
* Zavod za morfologiju
Stomatološkog fakulteta
u Zagrebu

** Klinika za kirurgiju lica,
čeljusti i usta Medicinskog i
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak

Autori su nastojali procijeniti ovisnost razine GUK-a o koncentraciji adrenalina dodanog lokalnom anestetiku prigodom kirurških zahvata u ustima zdravih ljudi.

Istraživanje je obuhvatilo 60 ispitanika muškog i ženskog spola srednje životne dobi. Ispitanici su prigodom primitka u ustanovu imali normalne vrijednosti GUK-a i anamnestički nisu imali šećernu bolest. Prije kirurškog zahvata tridesetorici je bolesnika uštrcan lokalni anestetik s adrenalinom, a u usporedbenoj skupini s trideset ispitanika primijenjen je samo lokalni anestetik. Ukupno je obavljeno 180 mjerenja vrijednosti GUK-a i to: prije početka zahvata, petnaest minuta nakon početka zahvata, neposredno po završetku zahvata.

Podaci su statistički obrađeni i među istraživanim skupinama ispitanika nisu nađene statistički značajne razlike.

Rezultati dobiveni u obje skupine ispitanika upućuju na to da mala količina adrenalina (0,025 mg u 2 ml 2% Xylocaina) dodana lokalnom anestetiku ne utječe značajno na koncentraciju glukoze u krvi.

Ključne riječi: lokalna anestezija, adrenalin, GUK

Acta Stomatol. Croat.
1993; 27: 135-141

IZVORNI
ZNANSTVENI RAD

Primljeno: 8. prosinca 1992.

Uvod

Vazokonstriktori su danas sastavni dio većine otopina lokalnih anestetika. Braun je prvi dodao adrenalin kokainu, a do danas su korišteni i istraženi različiti vazokonstriktori (1).

Dodatak vazokonstriktora u lokalni anestetik omogućava dugotrajnije zadržavanje i djelovanje anestetika na mjestu primjene, što produžuje bezbolnost tijekom kirurškog zahvata i smanjuje mogućnost toksičnih reakcija. Istodobno

se smanji i krvarenje što rezultira čistim i preglednim operacijskim poljem (2, 3). Vazokonstriktori su omogućili i korištenje manjih količina lokalnog anestetika, koje se sporije apsorbiraju u krvni optjecaj. Tako je olakšana i enzimatska detoksikacija, jer je sposobnost metaboliziranja primjerena ovako usporenoj apsorpciji anestetika (4). Keeslong (5) navodi da je koncentracija adrenalina od 1:250.000 do 1:300.000 dostatna da poveća anestetički učinak a najprimjerenija je koncentracija 1:200.000.

Vrijednosti se sistoličkog krvnog tlaka i frekvencija srčanog rada značajno ne mijenjaju, što se tumači vrlo malim dozama, te i utjecajem refleksne aktivnosti živca vagusa (6–8). Pritom se i fiziološki oslobođeni i uštrceni kateholamini vrlo kratko vrijeme zadržavaju u krvnom optjecaju, te već nakon 10 do 30 sekundi iščezavaju (9). Adrenalin ima veći učinak na srčanu aktivnost, manje kontrahira krvne žile, manje povećava arterijski tlak i nekoliko puta je metabolički djelotvorniji (10, 11).

Klinička istraživanja Bechera i Roloffa (12) pokazala su da lokalna anestezija uz primjenu malih količina adrenalina i noradrenalina može utjecati na metaboličke uvjete bolesnika s kontroliranim dijabetesom. Pritom primijenjeni lokalni anestetik i vazokonstriktori nisu uzročili povećanje razine krvnog šećera. Međutim, stresno stanje prouzročeno jednostavnim stomatološkim zahvatom može biti opasno za dijabetičare jer izaziva endogeno oslobađanje adrenalina (12).

Poznato je da duševni procesi mogu značajno utjecati na percepciju boli. Ugođaj u svezi sa stomatološkom ordinacijom i zahvatima uzrokuje situacijsku tjeskobu i smanjenu podnošljivost boli. U zadnje vrijeme autori sve više usmjeravaju pozornost na neurotičnost i anksioznost koje značajno utječu na postekstrakcijsku bol (13–15).

U stresnim stanjima povećava se hipotalamička aktivnost, što rezultira povećanjem sadržaja glukoze u krvi. To je povećanje uzročeno izravnom stimulacijom jetre cirkulirajućim hormonima (adrenalin, kateholamini) (16). Bol i općenito stresne situacije uključuju adrenohipofizni kompleks što uzrokuje povećanje sadržaja glukoze u krvi (17). Smanjenjem psihomocijske napetosti i straha smanjuje se i količina cirkulirajućih kateholamina, što posljedično dovodi i do smanjenja sadržaja glukoze u krvi (18). Pod utjecajem stresa pak izlučuju se kateholamini na membranama stanica (adrenergični receptori), te osim drugih navedenih učinaka povećavaju sadržaj glukoze u krvi (19, 20).

Zbog straha od neželjenih posljedica primjene adrenalina u lokalnom anestetiku, možda se prečesto daje čisti anestetik, što uvelike otežava rad zbog lošije preglednosti radnog polja. Anestetik se brže otplavljuje s mjesta primjene, a to uzrokuje bolne senzacije što pridonosi povećanju sadržaja šećera u krvi.

Izložena su nas iskustva i istraživanja potaknula da i u naših bolesnika provjerimo povećava li se razina krvnog šećera u zdravih ljudi nakon davanja lokalne anestezije s adrenalinom, te kakva su kolebanja razine GUK-a tijekom stomatološkog zahvata.

Ispitanici i postupak

U radu smo odlučili istražiti koliko i da li uopće uobičajena koncentracija adrenalina dodana anestetiku u svrhu vazokonstrukcije utječe na razinu glukoze u krvi zdravih ljudi.

Istraživanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika liječenih u Klinici za kirurgiju čeljusti lica i vrata Stomatološkog fakulteta u Zagrebu. Pritom je u 30 bolesnika (skupina A) primijenjena lokalna anestezija uz dodatak adrenalina, a u usporedbenoj je skupini bilo 30 ispitanika (skupina B) u kojih je kirurški zahvat načinjen u lokalnoj anesteziji bez adrenalina.

Istraživanu skupinu činilo je 19 žena prosječne životne dobi 57,8 godina ili muškaraca prosječne životne dobi 52,3 godine. U usporedbenoj je skupini bilo 17 žena i 13 muškaraca uz prosječnu životnu dob u žena 48,9 godina, te 50,3 godine u muškaraca.

Za lokalnu smo anesteziju upotrijebili po 2 ml lidokaina (Xylocain) uz dodatak 0,025 mg adrenalina.

Kirurški su zahvati bili vađenje umnjaka, cistektomije, plastike alveolarnih grebena, ekscizije hipertrofične gingive, plastike antrooralnih komunikacija, šivanje rada, ekstirpacija stranih tijela.

U anamnezi prije primjene lokalne anestezije pozornost smo pridali eventualnoj bolesti srca i krvnih žila, povećanju arterijskog krvnog tlaka, bolestima štitaste žlijezde te drugim kroničnim bolestima.

Gotovo svi ispitanici bili su uzbuđeni pred zahvat, što je povećalo sadržaj šećera u krvi, ali to nismo mogli posve otkloniti kako bismo mogli pratiti samo utjecaj egzogeno dodatnog adrenalina. Stoga smo pretpostavili da su svi bili jednako uzbuđeni. Bolesnici su prije kirurških zahvata dobivali Diazepam (apaurin dražeje od 10 mg) radi smanjenja tjeskobe.

Bolesnicima je uzimana debela krvna kap iz jagodice prsta, neposredno prije kirurškog zahvata (I. mjerenje), te 15 minuta nakon početka operacije (II. mjerenje) i na kraju zahvata (III. mjerenje). Krv smo stavljali na posebnu

celuloidnu traku s jastučićem za upijanje krvi (Dextrostrix traka tvrtke Miles Laboratories), koja se potom stavlja u uređaj za mjerenje količine GUK-a (Dextrometar), prilagođen za kompenziranje varijacije na Dextrostrix reagent trakama. U istraživanjima smo rabili i Dextrostrix reagent traku sa 130 mg/dl (7,2 mmol/l), jer je to blizu gornjoj normalnoj granici za GUK i pomaže pri identifikaciji abnormalnih vrijednosti.

Podaci su statistički obrađeni testom dvosmjerne analize varijance s opetovanjem (21) koji je primijenjen za utvrđivanje različitosti među skupinama ispitanika i razlika po vremenu mjerenja.

Pritom je promjenljiva vrijednost bila razina GUK-a, mjerena u tri različita vremenski određena razdoblja. Broj ispitanika i stanje (životna dob, zdravstveno stanje) bili su podjednaki.

Rezultati istraživanja

Rezultate mjerenja glukoze u krvi upisivali smo u posebne tablice.

Bolesnici koji su dobili anestetičku tekućinu s adrenalinom

U muškaraca (tablica 1) pri I. mjerenju najmanja je vrijednost GUK-a bila 4,7 mmol/L, a najveća 7,6 mmol/L, uz srednju vrijednost 5,5 mmol/L. U II. mjerenju registrirana je najma-

Tablica 1. *Koncentracija GUK-a (mmol/L) u bolesnika u kojih je primijenjen lokalni anestetik s dodatkom adrenalina*

Table 1. *Blood-glucose concentration level in male patients administered adrenaline-enriched local anaesthetic*

Bolesnici	Razina GUK-a pred kirurški zahvat	Razina GUK-a 15 min. nakon početka zahvata	Razina GUK-a neposredno po završetku zahvata
1.	7,6	7,0	5,6
2.	5,0	6,7	6,6
3.	5,5	5,9	5,7
4.	4,7	5,2	5,0
5.	5,0	5,3	5,2
6.	6,3	7,7	7,0
7.	6,4	8,1	6,8
8.	6,3	6,7	5,0
9.	5,3	5,0	4,0
10.	5,7	5,3	4,8
11.	4,7	7,0	6,3

nja vrijednost GUK-a 5,0 mmol/L, najveća 8,1 mmol/L, uz srednju vrijednost 6,4 mmol/L. U III. mjerenju registrirana je najmanja vrijednost dosezala 4,8 mmol/L, a najveća 7,0 mmol/L, uz srednju vrijednost 5,7 mmol/L.

Uočljivo je da se nakon početne vrijednosti GUK povećao a u zadnjem se mjerenju opet vratio gotovo na početne vrijednosti.

U žena (tablica 2) I. mjerenje pokazuje da je GUK bio najmanji u jedanaeste bolesnice (2,8 mmol/L), a najveći u četvrte bolesnice (7,7 mmol/L). Srednja je vrijednost bila 4,6 mmol/L. U II. mjerenju u istih ispitanica najmanja je vrijednost bila 3,4 mmol/L, a najveća 7,5 mmol/L uz srednju vrijednost 5,3 mmol/L. U III. mjerenju iste populacije najmanja je vrijednost bila 3,8 mmol/L, a najveća 8,9 mmol/L uz srednju vrijednost 6,2 mmol/L.

Ukupno je srednja vrijednost GUK-a bila najmanja pri I. mjerenju, povećana u II. mjerenju te još veća u III. mjerenju, gdje smo očekivali da se sadržaj glukoze u krvi smanji na početnu vrijednost.

Tablica 2. *Koncentracija GUK-a (mmol/L) u bolesnica u kojih je primijenjen lokalni anestetik s dodatkom adrenalina*

Table 2. *Blood-glucose concentration level in female patients administered adrenaline-enriched local anaesthetic*

Bolesnice	Razina GUK-a pred kirurški zahvat	Razina GUK-a 15 min. nakon početka zahvata	Razina GUK-a neposredno po završetku zahvata
1.	4,7	7,5	7,9
2.	4,4	4,0	3,8
3.	6,0	5,8	5,5
4.	7,7	7,5	7,3
5.	4,0	4,2	6,1
6.	4,2	5,8	8,9
7.	4,9	5,0	4,8
8.	4,2	5,0	6,0
9.	5,3	4,7	4,4
10.	3,5	6,5	5,5
11.	2,8	3,4	4,2
12.	3,0	4,4	4,3
13.	2,9	4,1	5,1
14.	4,1	5,0	4,8
15.	5,2	5,3	5,0
16.	5,5	6,9	7,5
17.	5,6	4,7	6,3
18.	4,9	5,1	5,1
19.	5,7	5,2	5,0

Usporedbena skupina bolesnika

U muškaraca (tablica 3) I. su mjerenja pokazala najmanju vrijednost GUK-a 3,9 mmol/L, a

Tablica 3. Koncentracija GUK-a (mmol/L) u bolesnika koji nisu dobili adrenalin u anestetiku

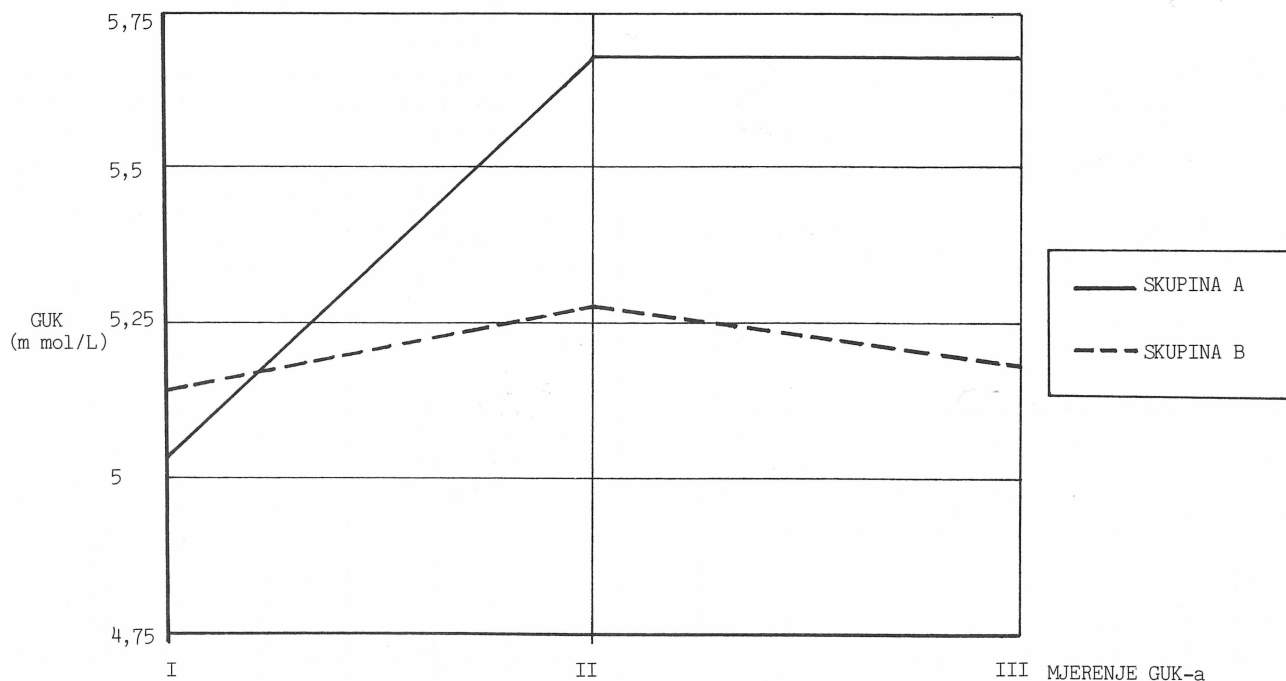
Table 3. Blood-glucose concentration level in male patients administered adrenaline-free anaesthetic

Bolesnici	Razina GUK-a pred kirurški zahvat	Razina GUK-a 15 min. nakon početka zahvata	Razina GUK-a neposredno po završetku zahvata
1.	5,4	5,7	5,3
2.	6,1	5,7	5,8
3.	4,7	4,6	4,9
4.	5,3	4,9	5,0
5.	4,3	4,6	4,7
6.	5,0	5,8	5,6
7.	4,8	5,3	5,6
8.	5,2	4,8	4,9
9.	6,7	7,0	7,1
10.	4,8	5,0	5,0
11.	3,9	4,0	4,2
12.	5,3	5,2	5,0
13.	6,2	6,0	6,0

Tablica 4. Koncentracija GUK-a (mmol/L) u bolesnica koje nisu dobile adrenalin u anestetiku

Table 4. Blood-glucose concentration level in female patients administered adrenaline-free anaesthetic

Bolesnice	Razina GUK-a pred kirurški zahvat	Razina GUK-a 15 min. nakon početka zahvata	Razina GUK-a neposredno po završetku zahvata
1.	5,0	4,7	4,9
2.	3,9	4,5	4,2
3.	4,7	5,1	5,3
4.	4,3	4,2	3,8
5.	5,9	5,7	5,7
6.	4,9	5,9	5,4
7.	6,6	5,9	5,7
8.	5,5	5,6	5,2
9.	4,5	4,4	4,2
10.	4,2	4,7	4,5
11.	6,0	5,9	5,6
12.	5,7	5,9	5,3
13.	4,3	4,0	3,7
14.	5,8	5,9	6,3
15.	5,5	5,7	5,4
16.	5,9	7,1	6,3
17.	4,0	4,2	3,9



Slika 1. Promjene sadržaja GUK-a pri I., II. i III. mjerenju u ispitanika koji su uz anestetik dobivali i adrenalin (skupina A) i u ispitanika usporedbene skupine (skupina B)

Figure 1. Blood-glucose changes in patients administered adrenaline – enriched local anaesthetic (group A) as in patients administered adrenaline – free anaesthetic (group B)

A and B group adjusted arithmetic mean (\bar{X}) of blood-glucose concentration in three various measuring times

najveća je bila 6,7 mmol/L uz srednju vrijednost 5,3 mmol/L. U II. mjeranju za muškarce najmanja vrijednost bila je 4,0 mmol/L, a najveća 7,0 mmol/L uz srednju vrijednost 5,5 mmol/L. U III. mjeranju najmanja je vrijednost bila 4,2 mmol/L, a najveća 7,1 mmol/L uz srednju vrijednost 5,6 mmol/L.

Dakle nakon početne vrijednosti GUK se tijekom istraživanja malo povećao i potom se zadržao na istoj razini.

U žena (tablica 4) I. su mjerenja pokazala najmanju izmjerenu vrijednost GUK-a 3,9 mmol/L, a najveća je vrijednost bila 6,6 mmol/L uz srednju vrijednost 5,2 mmol/L. U II. mjeranju najmanja je vrijednost bila 4,0 mmol/L, a najveća 7,1 mmol/L uz srednju vrijednost 5,5 mmol/L. U III. mjeranju najmanja je vrijednost bila 3,7 mmol/L, a najveća 6,3 mmol/L uz srednju vrijednost 5,0 mmol/L. Zaključujemo da se nakon početne vrijednosti GUK malo povećao, pa se potom u III. mjeranju smanjio na gotovo početne vrijednosti. Na slici 1 prikazali smo grafički kako se u skupini A (svi ispitanici koji su uz anestetik dobivali i adrenalin) i skupini B (svi ispitanici usporedbene skupine) mijenja GUK u I., II. i III. mjeranju. Iz slike je očito da se vrijednosti GUK-a u obje skupine bolesnika nakon početnih nalaza povećavaju pa zatim u istraživanoj skupini ostaju uglavnom na istoj razini, a u usporedbenoj se skupini smanjuju gotovo na početne vrijednosti. Statističkom obradom pomoću analize varijance utvrđeno je da razlike među skupinama nisu statistički značajne ($F = 1,31$; $DF = 1,58$; N.S.), dok su razlike po vremenima mjerenja statistički značajne ($F = 6,87$; $DF = 2,116$; $P < 0,01$).

Interakcija skupina pomnožena s vremenom značajna je ($F = 4,25$; $DF = 2,116$; $P < 0,01$).

Rasprava

Primjena lokalne anestezije u svrhu suzbijanja boli prigodom ekstrakcije zuba ili drugih zahvata u ustima među svakodnevnim je osnovnim stomatološkim zahvatima.

Lokalni anestetik koji se pritom primjenjuje najčešće je 2 ml ksilokain s dodatkom 0,025 mg adrenalina (1:80.000) ili je pak ksilokain bez adrenalina. U našem istraživanju također smo primjenjivali taj anestetik s istovjetnom koncentracijom adrenalina.

Adrenalin u sklopu reakcija koje prouzrokuje povećava i sadržaj glukoze u krvi.

U kliničkim istraživanjima o promjeni sadržaja glukoze u punoj krvi vrijedno je spomenuti O'Driscolla (22) koji tvrdi da adrenalin mobilizira glikogen iz jetre.

Bacher i Roloff (12) su utvrdili da ksilokain s adrenalinom i noradrenalinom ne utječe na razinu glukoze u krvi dijabetičara. Oni pak navode da stresna stanja uzrokuju oslobađanje endogenog adrenalina i zato daju veliku prednost psihičkoj pripremi dijabetičara pred stomatološki zahvat.

U kliničkom istraživanju Tolasa i sur. (23) također pridaju značenje učincima straha, boli i stresa prigodom kirurškog zahvata, koji mogu rezultirati povećanim izlučivanjem adrenalina iz moždine nadbubrežne žlijezde.

U našem istraživanju (slika 1) razina GUK-a u obje skupine ispitanika pokazuje gotovo istovjetne rezultate, i to da se vrijednost GUK-a nakon početka zahvata povećava u bolesnika kojima je uz anestetičnu otopinu uštrcan adrenalin, a zatim se u III. mjeranju zadržava na toj razini (skupina A) ili se pak smanjuje na početnu vrijednost u bolesnika koji su primili samo anestetik (skupina B).

Rezultati su naših istraživanja potvrdili očekivanu pretpostavku da će se sadržaj glukoze u krvi nakon primjene anestetika s adrenalinom povećati. No, to se dogodilo i u skupini bolesnika koja nije dobila vazokonstriktor u anestetiku. Prema tome, uzrok povećanju sadržaja glukoze u krvi nije dodatak adrenalina u anestetik.

U istraživanjima Summersa i Tolasa (23, 24) pridaje se veliko značenje psihičkim učincima straha, boli i stresa. Oni daju prednost ksilokainu s dodatkom adrenalina jer tvrde ono što je pokazalo i naše istraživanje, da mala koncentracija adrenalina u lokalnoj anesteziji ne može naglo povećati razinu glukoze u krvi da bi time bilo ugroženo zdravlje bolesnika.

Prema Milamu i Giovanittiju (25) uštrcavanje lokalnog anestetika s adrenalinom uzrokuje alfa adrenergički učinak. Regionalni protok krvi se smanjuje pa taj učinak nastaje trenutno i traje oko trideset do devedeset minuta nakon davanja anestezije. Potom se postupno smanjuje lokalna koncentracija adrenalina u tkivu do stupnja na kojem više nema alfa adrenergičnog učinka (vazokonstrikcija) i prevladava beta adrenergična reakcija (vazodilatacija), lokalno

protjecanje krvi se povećava i učinak se adrenalina gubi. Tako se smanjuje sadržaj glukoze u krvi što se očitivalo i u našem istraživanju.

Ksilokain s adrenalinom u razrjeđenju 1:80.000 u našim istraživanjima očito nije dostatan da poveća razinu glukoze u krvi, a također je to vidljivo i iz rezultata istraživanja drugih autora. No, veća količina adrenalina vjerojatno bi bitnije povećala razinu GUK-a pa u svakodnevnom stomatološkom radu ne treba primijeniti istodobno više od dvije ampule anestetika s adrenalinom.

Zaključak

Rezultati su našeg istraživanja pokazali da se različite vrijednosti glukoze u krvi ne mogu izravno povezati s primjenom male količine adrenalina u lokalnom anestetiku (1:80.000). U skupini bolesnika koji su dobivali anestetik bez adrenalina razina se glukoze u krvi podjednako povećavala bez značajnih statističkih razlika prema kojima bismo mogli utvrditi da je tome uzrok egzogeno dodani adrenalin.

Statistički je pokazano da razlike među skupinama nisu značajne ($F = 1,31$; $DF = 1,58$; N.S.), a razlike po vremenima mjerenja stati-

stički su značajne ($F = 6,86$; $DF = 2,116$; $P < 0,01$), ali se one ne mogu pripisati egzogeno unesenom adrenalinu. To znači da je količina adrenalina koja se dodaje lokalnom anestetiku premalena da bitno utječe na sadržaj glukoze u krvi najvjerojatnije stoga što se adrenalin daje lokalno u tkivo.

Stoga je pogrešno opće uvriježeno davanje »čistog« anestetika bolesnicima s malo povećanim vrijednostima glukoze u krvi. U sva tri mjerenja i u obje skupine ispitanika povećanje sadržaja glukoze u krvi ne može se pripisati dodatku adrenalina u anestetičku tekućinu, nego obrnuto, adrenalinu endogeno izlučenom zbog stresa.

Zaključujemo da variranje vrijednosti glukoze u krvi zdravih ljudi nije uzročeno egzogeno unesenim adrenalinom u lokalnom anestetiku, nego je tome uzrok endogeno izlučeni adrenalin pod utjecajem stresa.

Za stomatologa praktičara to znači slobodniji izbor anestetika te bolji učinak anestezije za bolesnika.

Istodobno uklanjanje napetosti pred stomatološki zahvat verbalnim kontaktom ima veliko značenje jer se osim svega suzbija i povećanje količine adrenalina u krvnom optjecaju.

CORRELATION OF BLOOD-GLUCOSE LEVEL AND ADRENALINE-ADDED LOCAL ANAESTHESIA

Summary

The aim of this study is an evaluation of the interdependence of blood-glucose level and concentration of adrenaline added to a local anesthetic normally used in oral surgery.

The study includes 60 middle-aged examinees of both sexes. At the admission, the blood-glucose level was found normal in all persons and according to their anamnesis, there were no records of diabetes mellitus. Prior to the surgery, 30 patients were injected adrenaline-enriched local anaesthetic, while another 30 controls were administered local anaesthetic alone. Totally 180 measurements of blood-glucose level were performed prior to the surgical operation, 15 minutes following the onset of the surgical operation, and immediately after the operation.

The recorded data were statistically processed and no statistically significant differences were found between two investigated groups.

Adresa za korespondenciju:
Address for correspondence:

Jadranka Keros
Zavod za morfologiju
Stomatološki fakultet
Sveučilišta u Zagrebu
Gundulićeva 5
41000 Zagreb

The results obtained in both groups indicate that a small quantity of adrenaline added to the local anesthetic (0,025 mg per 2 ml) does not significantly influence the concentration of glucose in the blood.

Key words: *local anaesthesia, adrenaline, blood-glucose level*

Literatura

1. WALL P D, MELZAK R. Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh – London – Melbourne and New York 1989.
2. LINDORF H H. Investigation of the vascular effects of newer local anesthetics and vasoconstrictors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol; 1979; 48:292–7.
3. JASTAK T H J, YAGIELA J A. Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. J Am Dent Assoc, 1983; 107:632–70.
4. ROBERTS D H, SOWRAY J H. Local analgesia in dentistry. Bristol: John Wright and Son Ltd. 1970.
5. KEESLONG G R, HINDS E C. Optimal concentration of epinefrine in lidocaine solutions. J Am Dent Assoc, 1963; 66:337–40.
6. SIMOVIĆ A, ATANACKOVIĆ D, BRKIĆ N. Utjecaj noradrenalina i adrenalina na djelovanje lidokaina tijekom lokalne anestezije. Acta Stomatol Croat 1986; 20:153–9.
7. BOAKES A J, LAURENCE D R, LOVEL K W, O NEIL R, VERIL P J. Adverse reactions to local anesthetic vasoconstrictor preparations. Br Dent J 1972, 133:137–40.
8. LILIENTHAL N, REYNOLDS A K. Cardiovascular response to intraosseus injection containing catecholamines. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975; 40: 574–82.
9. RICHARD H, WEINSHILBOUM M D. Biochemical genetics of catecholamines in humans. Res Review 1983; 58:319–30.
10. KNOLL-KOHLER E, FRIE A, BACKER J, OHLENDORF D. Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. J Dent Res 1989; 68: 1098–1101.
11. THORU SHIBUTANI i sur. Die Wirkungen von Epinephrin und Norepinephrin in einer 2%-igen Lidocainlösung auf die Hemodynamik (I.). Anästhesie 1989; 10:(7227):1–5.
12. BECHER G, ROLOFF B. Das Verhalten des Blutzuckerspiegels beim Diabetiker unter Einfluss adrenalinhaltiger Lokalanesthetika. Stomatol DDR 1982; 32:191–8.
13. DWORKIN S F, CHEN A C N. Pain in clinical and laboratory contexts. J Dent Res 1982; 61:772–4.
14. DWORKIN S F, SCHUBERT M, CHEN A C N, CLARK D W. Psychological preparation influences nitrous oxide analgesia: Replication of laboratory findings in a clinical setting. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61:208–12.
15. KREMER E, ATKINSON J G, IGNELZI R J. Measurement of pain: Patient preference does not confound pain measurement. Pain 1981; 10:241–8.
16. SMYTHE G A, GRUNSTEIN H S, BRADSHAW J E, NICHOLSON M V, COMPTON P J. Relationships between brain noradrenergic activity and blood glucose. Letters to Nature 1984; 308:65–7.
17. WALTON J G, THOMPSON J W. Pharmacology for dental practitioner. Br Dent J 1969; 127:421–3.
18. EDMONDSON H D, ROSCOE B, VICKERS M D. Biochemical evidence of anxiety in dental patients. Br Med J 1972; 4:7.
19. GALIZIA G F, MAZZEO R, SODANO R, AMATO M, BASILE V. I farmaci anestetici locali in odontostomatologia. Minerva Stomatol 1990; 39:287–91.
20. HOFFMAN B. Regulation of alpha and beta adrenergic receptors in man. Clinics in Endocrinology and Metabolism 1983; 12:1–13.
21. WINER B J. Statistical principles in experimental design. New York: McGraw-Hill Book, 1970; 514:99.
22. O'DRISCOLL P M. The incidence and management of diabetes in oral surgery. Br J Oral Surg, 1966; 4:38–45.
23. TOLAS A G, PFULG A E, HALTER J B. Arterial plasma epinephrine concentrations and hemodynamic responses after dental injection of local anesthetic with epinephrine. J Am Dent Assoc, 1982; 104:41–3.
24. SUMMERS L. An investigation into the effects of surgical stress on the fit and poor-risk patient including the modifying effects of relative analgesia and B-blockade. Part I, II, III, Br J Oral Surg 1981; 19:3–12, 13–23, 81–7.
25. MILAM S B, GIOVANNITTI J A jr. Local anesthetics in dental practice. Dent Clin North Am, 1984; 28:493–508.