

# Sistemske komplikacije lokalnih anestetika u dentalnoj medicini

Ivona Kandić<sup>1</sup>, Anica Kljajić<sup>1</sup>  
Luka Morelato, dr. med. dent.<sup>2</sup>  
doc. dr. sc. Dragana Gabrić<sup>3</sup>

[1] studentice pete godine

[2] Katedra za oralnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

[3] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Hitna i po život opasna stanja u ordinaciji dentalne medicine najčešće su uzrokovana sistemskim komplikacijama nakon primjene lokalnih anestetika (LA). Većina se istraživanja slaže da mnoge komplikacije nastale prilikom aplikacije LA ipak nisu direktno povezane s djelovanjem samog anestetika te se većina odnosi na sinkopu i hiperventilaciju zbog straha i anksioznosti pacijenta (Slika 1) (1, 2). Broj pacijenata koji zahtijevaju hitnu medicinsku obradu povećava se sukladno dobi pacijenta i podležućim kroničnim bolestima (3). Prevencija komplikacija važan je dio svakog stomatološkog zahvata, a postiže se detaljnom anamnezom i prilagodbom stomatološkog zahvata ako se radi o rizičnim pacijentima. U slučaju gotovo svih hitnih stanja najvažnije je osigurati adekvatnu opskrbu srca i mozga kisikom (1). Bitno je naglasiti da je većina reakcija na LA samograničena i prolazna. Današnji LA koriste sastojke koji su vrlo sigurni te približno odgovaraju zahtjevima idealnog LA kada

se primjenjuju s maksimalnim oprezom i znanjem (4, 5).

## Sinkopa

Sinkopa označava iznenadni gubitak svijesti te se najčešće pojavljuje kod odraslih. U znatno manjem broju slučajeva pojavljuje se kod djece, a najčešće nastaje uslijed straha i anksioznosti (1, 7). U ordinacijama dentalne medicine najčešće su vazovagalna sinkopa i sinkopa zbog hiperventilacije.

Vazovagalna je sinkopa češća, a osim strahom i anksioznošću može biti uzrokovana srčanim aritmijama, ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnim bolestima, posebno kod starijih pacijenata (8). Tijekom vazovagalne sinkope aktivira se parasimpatički, a inaktivira simpatički sustav. Posljedično tome, otkucaji srca se smanjuju, u skeletnom se mišićju dilatiraju arteriole, a arteriole se u središnjem živčanom sustavu (SŽS) kontrahiraju, što dovodi do smanjenog i nedovoljnog protoka krvi kroz mozak i gubitka svijesti (3, 9). Zna-

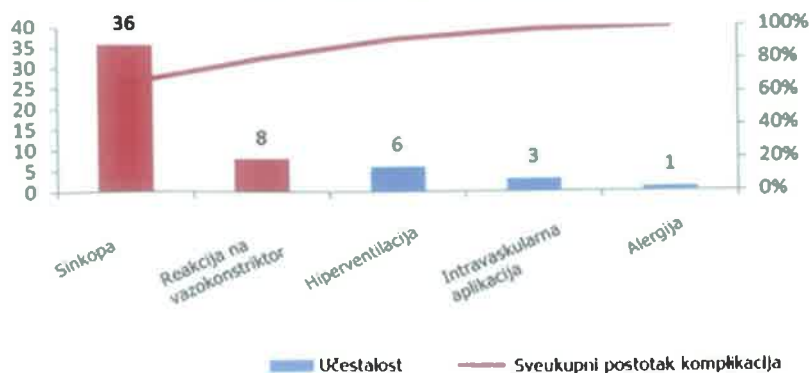
kovi i simptomi uključuju anksioznost, hipotenziju, bradikardiju, bljedilo usnica i lica, znojenje i palpitacije. Pacijenta je potrebno postaviti u Trandelenburgov položaj (horizontalni položaj pacijenta s uzdignutim nogama oko 45° te primijeniti kisik (5 do 6 L/min) (1).

Druga česta reakcija je sinkopa uslijed hiperventilacije. Nastaje zbog poremećaja u acido-baznom sustavu moždane cirkulacije. Strah aktivira limbički sustav koji podražuje respiratorni centar uzrokujući hiperventilaciju i posljedičnu hipokapniju (sniženi parcijalni tlak CO<sub>2</sub> u krvi) i porast pH u krvi. Pacijent unatoč promjenama u moždanoj cirkulaciji ne gubi svijest u potpunosti nego se javlja osjećaj mučnine, dispneja, znojenje, bljedilo i bradikardija. Takvom pacijentu treba pomoći tako da ga se uputi da udiše u vlastite ruke ili u kartonsku vrećicu kako bi se povećao udio udahnutog CO<sub>2</sub> i ispravila poremećena acido-bazna ravnoteža (9).

## Kardiovaskularne komplikacije

Najčešće su kardiovaskularne komplikacije u ordinaciji dentalne medicine različite vrste aritmija, akutna bol u prsima, asimptomatske ishemijske promjene i hipertenzijska kriza (10, 11, 12). Takve su se reakcije često povezivale s utjecajem vazokonstriktora u otopini LA, međutim postoje prijavljeni slučajevi kod kojih je kardiovaskularna komplikacija nastupila upotrebom LA bez vazokonstriktora (3% mepivakain) (10). Anesteticima u dentalnoj medicini najčešće se kao vazokonstriktor dodaje adrenalin, u koncentracijama (1:80 000, 1:100 000, 1:200 000). Iako se trenutno ne upotrebljavaju u praksi, ane-

Vrste komplikacija- sistemske



Slika 1. Učestalost sistemskih komplikacija pri primjeni lokalnih anestetika (LA). Preuzeto iz (6).

stetici sa smanjenim udjelom adrenalina (1 : 400 000), u istraživanjima pokazuju jednaku učinkovitost kod kraćih stomatoloških zahvata kao i anestetici s višim udjelom adrenalina (13, 14). Adrenalin iz LA unutar pet minuta od primjene uzrokuje prolazno povišenje koncentracije adrenalina u krvi. Upotreba LA s adrenalinom kod kardiovaskularnih bolesnika zabrinjavala je mnoge doktore dentalne medicine pa tako pojedine klinike čak i danas zabranjuju upotrebu adrenalina kod hipertoničara (15). Istraživanja su pokazala da se skupina ispitanika kod koje nije bio primijenjen vazokonstriktor često žalila na bol tijekom zahvata, budući da LA bez adrenalina često nemaju zadovoljavajući analgetski učinak kod dužih zahvata (16). Poznato je da prilikom stresa pacijent može otpustiti i do 40 puta više adrenalina od fiziološke razine, stoga je uz stresan zahvat i sama bol čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija (17). To navodi većinu liječnika na zaključak da je primjena doze od maksimalno 4 ampule anestetika s adrenalinom u koncentraciji 1 : 100 000, odnosno 40-80 µg adrenalina, relativno sigurna za kardiovaskularne bolesnike te su šanse za nastanak kardiovaskularnih komplikacija vrlo male (10, 18). Unatoč tome, stomatolozi bi trebali biti na oprezu te ne koristiti LA s vazokonstriktorima kod: hipertoničara s tlakom višim od 160/110 mmHg, pacijenata s nestabilnom anginom pectoris te pacijenata koji su preboljeli srčani infarkt prije manje od 6 mjeseci (19).

Dodatni oprez treba posvetiti i lijekovima koje pacijent koristi. Neselektivni beta blokatori, (oksiprenolol, sotolol, propranolol) koji se koriste kod srčanih aritmija, boli u prsima i hipertenzije, mogu u interakciji s adrenalinom uzrokovati refleksnu bradikardiju i hipertenziju (20). Takav pacijent najprije treba primiti inicijalnu dozu LA s vazokonstriktorom u omjeru 1:100 000 (otprilike polovicu ampule), nakon čega se pet minuta opservira, a ako nema nikakvih promjena daje se ostatak anestetika (17, 21).

U slučaju hitnih stanja kao što su an-

gina pectoris, nužna je primjena tablete ili spreja nitroglicerina u dozi od 0,3 ili 0,4 mg sublingvalno. Popuštanje boli trebalo bi uslijediti nakon par minuta od primjene, a po potrebi se doze mogu ponoviti još dva puta u razmaku od pet minuta (1).

Ukoliko se sumnja na infarkt miokarda, preporuča se acetilsalicilna kiselina u dozi od 300 mg da bi spriječilo daljnje širenje ishemije miokarda (9). Dušikov oksidul, ako je dostupan u ordinaciji, može poslužiti kod jakih bolova koji prate infarkt miokarda u koncentraciji 35%. U slučaju srčanog aresta, preporučljivo je da ordinacija raspolaže automatskim vanjskim defibrilatorom (AVD) te je nužno primijeniti mjere kardiopulmonalne reanimacije (KPR) (1).

Ukoliko je krvni tlak viši od 180/110 mmHg, a pacijent pokazuje simptome hipertenzivne krize (glavobolja, krvarenje iz nosa, dispneja, bol u prsima, anksioznost), zahvat treba biti odgođen te je potrebna hitna konzultacija s nadležnim liječnikom, kao i primjena lijekova za sniženje krvnog tlaka (npr. vazodilatator, *nitroglicerina* 1-2 tablete sublingvalno ili Ca-antagonist *nifedipin* 10-20 mg sublingvalno) (9, 22, 23).

#### Reakcija na vazokonstriktor (kateholaminska reakcija)

Prednosti vazokonstriktora dodanih LA-u uključuju: smanjenu apsorpciju anestetika u krvnu cirkulaciju, dulje trajanje anestezije, sprječavanje vazodilatacijskog učinka samog anestetika i smanjeno krvarenje, čime se omogućuje suho i pregledno radno polje (24, 25). Reakcije na vazokonstriktor (RV) često prođu nezamijećeno jer se pripisuju nečem drugom, a uzrokuju ekscitaciju kardiovaskularnog i živčanog sustava (9). Znakovi RV očituju se kao povišen sistolički krvni tlak, povišen puls, aritmije, poremećaji provođenja srčanog impulsa ili srčani zastoj. Simptomi koje pacijent navodi prilikom RV su: šum u ušima, rastresenost, glavobolja, tremor, vrtoglavica, znojenje, bljedilo, palpitacije i respiratorne tegobe (25). Većina je nuspojava kratkog trajanja i blago se manifestiraju (26). Ako pak sumnjamo da se radi o RV, dobro je dati 5- 10 mg benzodiazepina

intramuskularno (9). Zaključno, otpuštanje je visokih doza endogenog adrenalina puno štetnije za organizam nego primjena ograničenih doza egzogenog adrenalina u LA-u (24).

#### Toksične reakcije

U osnovi se toksične reakcije (TR) na LA pojavljuju zbog previsoke koncentracije LA u cirkulaciji (9). Najčešći je uzrok slučajna intravenska primjena LA. Ostali čimbenici koji mogu pridonijeti nastanku TR su: ubrzana apsorpcija anestetika iz upaljenog tkiva, ponovljene doze anestetika bez prikladne eliminacije istog iz organizma, izbor anestetika, pacijentovo zdravstveno stanje, pacijentova dob te interakcija lijekova (27). Vjerojatnost je pozitivne aspiracije tijekom anesteziranja donjeg alveolarnog živca relativno visoka, čak 15,3%, a nešto je veća kod indirektnih tehnika (28). Iako je vjerojatnost lažno negativne aspiracije 2%, vrlo je važno aspirirati prije svake primjene LA (29).

Većina se LA, pogotovo amidnih, metabolizira u jetri. Bolesti jetre uzrokuju usporenu eliminaciju LA zbog manjka jetrenih enzima ili vezujućih proteina plazme. Zbog povećanog rizika od nakupljanja LA u organizmu, koji je posebno izražen među starijom populacijom, pacijenti s oštećenom funkcijom jetre i/ili bubrega te pacijenti sa blažim i srednje teškim poremećajima srčanog minutnog volumena mogu primiti punu prvu dozu LA, međutim, svaka bi sljedeća doza, ovisno o težini bolesti, trebala biti smanjena za 10-50% (30). Treba imati u vidu i povećanu toleranciju na LA kod alkoholičara i ovisnika te se maksimalne dopuštene doze kod takvih pacijenata trebaju smanjiti za 30% (23).

Povećani srčani minutni volumen u trudnoći uzrokuje bržu apsorpciju LA, a smanjena koncentracija vezujućih proteina plazme uzrokuje povećanu razinu slobodnog LA u krvi, što ima za posljedicu povećani rizik od nastanka TR (27). Potencijalnu štetnost djelovanja LA na plod moguće je provjeriti u „registru lijekova u Hrvatskoj“ prema klasifikaciji Američke

agencije za hranu i lijekove (eng. FDA), gdje se lidokain i prilokain nalaze na B listi, a mepivakain, bupivakain i artikain na C listi (31).

Vjerojatnost TR veća je kod djece zbog njihove manje tjelesne težine te moguće pogreške kod izračunavanja maksimalnih doza, prikazanih u tablici 1. One ovise o djetetovoj tjelesnoj težini. Poseban oprez odnosi se na topikalne anestetike zbog njihove više koncentracije, čestog neadekvatnog doziranja i nepostojanja vazokonstriktora (9, 27). Kod svakog je pacijenta s iznenadnom pojavom srčanih i/ili neuroloških smetnji, a koji je prethodno primio LA, nužno posumnjati na mogućnost TR. Klasični je početak opisan kao progresija neuroloških smetnji u vidu ekscitacije SŽS zbog supresije suprakortikalnih inhibitornih puteva (uznemirenost, šum u ušima, metalan okus u ustima, promjena ponašanja, konvulzije), a slijede ih znakovi kardiotoksičnosti (hipertenzija, tahikardija, ventrikularna aritmija). Nastanak depresije SŽS (pospanost, koma, respiratorni arrest) te posljedična depresija kardiovaskularnog sustava (bradikardija, A-V blok, smanjena kontraktilnost i asistolija) potvrđuju dijagnozu TR. Unatoč klasičnom opisu u praksi se mogu pojaviti simultani znakovi ekscitacije i depresije kao i znakovi kardiotoksičnosti bez neuroloških smetnji. Vrijeme pojave simptoma je varijabilno. Moguća je pojava simptoma za manje od 60 sekundi, kao i nakon 1-5 minuta. Budući da se TR može dogoditi i nakon 15 minuta od primjene anestetika, pacijenti koji su primili potencijalno toksične doze LA moraju biti promatrani pola sata od zadnje doze (29).

U slučaju TR ključno je što prije osigurati dišni put da se spriječi hipoksija i acidoza. U slučaju konvulzija, pomaže brza primjena benzodiazepina (5 mg midazolama, 4 mg lorazepama ili 10-50 mg diazepam) intramuskularno (1). U slučaju srčanog aresta primjenjuju se mjere kardiopulmonalne reanimacije (KPR). Iako mehanizam djelovanja još uvijek nije poznat, primjena infuzije tvorničkog pri-

pravka *Intralipida*<sup>®</sup> (mješavina prirodnih ulja, fofolipida, glicerola te omega 3 i 6 masnih kiselina) daje dobre rezultate kao antidot u slučaju letalne kardiotoksičnosti (32). Infuzija *Intralipida*<sup>®</sup> primjenjuje se nakon osiguranja dišnog puta u dozi od 1,5ml/kg/min (29).

#### Alergijske reakcije

Alergijske se reakcije (AR) mogu manifestirati kao blage, odgođene i umjerene promjene ali i kao rapidne i životno ugrožavajuće reakcije (33). AR se mogu očituвати kao dermatološke i/ili respiratorne reakcije te kao generalizirana anafilaksija. Od svih navedenih najčešće su dermatološke reakcije na koži, urtikarija i angioedem te uglavnom nisu životno ugrožavajuće ako se pravovremeno liječe. Životno su ugrožavajuće AR relativno rijetke nakon početka uporabe amidnih LA (34, 35). Alergija na jedan od amidnih LA ne isključuje mogućnost primjene drugih amidnih LA jer ne postoji ukrižena AR unutar amidne skupine anestetika (35, 36). Unutar otopine LA potencijalni alergeni su: sam LA, parabeni i konzervansi (sulfiti i stabilizatori). Alergija na sam adrenalin, najčešći vazokonstriktor u LA, nije moguća (37). Stabilizatori se dodaju da bi produljili vijek trajanja LA, ali i kao antioksidansi da stabiliziraju vazokonstriktor (9). Najčešće korišteni stabilizatori su: natrijev metabisulfit i kalijev bisulfit. Ukoliko postoji alergija na neki od navedenih sulfita preporu-

čuje se koristiti LA bez vazokonstriktora.

Topikalni anestetici također mogu dovesti do AR u vidu epitelijalne deskvamacije zbog lokalne apsorpcije i aplikacije kroz mukoznu membranu (9,38).

Alergija na lateks moguća je ukoliko igla probije membranu ampule na strani koja sadrži lateks (37). Rizik za razvoj alergije na lateks ima čak 5 - 10% populacije (34). Kod tih je osoba potreban oprez, iako nema dokaza koji bi ukazali na AR zbog lateksa porijeklom iz ampule (39).

Respiratorni simptomi obuhvaćaju ozbiljne promjene kao što su bronhospazam i laringelani edem. Za razliku od bronhospazma koji zahvaća donje dišne putove, laringealni edem zahvaća gornje dijelove dišnog sustava.

Jedna od životno ugrožavajućih i opasnih komplikacija je generalizirana anafilaksija. Reakcija se razvija brzo, a maksimum postiže nakon 5 do 30 min. Klinički simptomi zahvaćaju više organskih sustava, kaskadnom reakcijom iz jednog sustava u drugi ili simultano (35). Primarno zahvaća kožu, mukozne membrane, gastrointestinalni trakt, respiracijski te kardiovaskularni sustav. Na koži se uočavaju lokalizirane blage promjene praćene svrbežom. Promjene na koži prati spazam glatkih mišića gastrointestinalnog, respiratornog i genitalnog sustava. Simptomi kardiovaskularnog sustava obuhvaćaju srčane aritmije i srčani arrest (36). Klinički znako-

Tablica 1. Maksimalne preporučene doze lokalnih anestetika za djecu i odrasle. Preuzeto iz (9).

Lokalni anestetik	Max. doza za odrasle	Max. doza za djecu	Max. br. ampula >70kg	Max. br. ampula 50kg	Max. br. ampula 30kg	Max. br. ampula 10kg
2% lidokain s adrenalinom 1:100 000	500 mg	7 mg/kg	11	8	4	1
2% lidokain s adrenalinom 1:80000	500 mg	7 mg/kg	7	5	3	1
2% lidokain bez adrenalina	300mg	4,4 mg/kg	7	5	3	1
4% artikain s adrenalinom 1:100 000 / 200 000	500 mg	7 mg/kg	5,5	4	2,3	-
3% mepivakain bez adrenalina	400 mg	5 mg/kg	6	5	2,5	1
0,5% bupivakain s adrenalinom 1:200 000	90 mg	1,5 mg/kg	10	8	-	-

\* ampule sadrže 1,8 ml otopine lokalnog anestetika, samo ampula artikaina sadrži 1,7 ml otopine lokalnog anestetika



vi su: bljedilo, hipotenzija, palpitacije, tahikardija, smetenost i gubitak svijesti. Prema TGA (eng. *Therspeutics Goods Administration*) prijavljeno je 16 slučajeva anafilaksije u posljednjih 35 godina. Incidencija anafilaksije je jedan na dva milijuna ampula LA (8). Smrt nastupa naglo, unutar par minuta stoga je pravovremena reakcija iznimno važna (36). Postupak liječenja alergijskih reakcija prikazan je u tablici 2.

Postoje testovi koji potvrđuju alergiju na LA, kao što je ubodni test, te kožni i potkožni testovi ili lijekovima inducirani test koji predstavlja zlatni standard u dijagnostici alergija (9, 40). U nedavnom istraživanju provedenom na Sveučilištu u Rijeci, alergološkim je testovima potvrđena sumnja na AR kod svega 3 od 331 pacijenta (0,91%) (41).

Tablica 2. Postupak liječenja alergijskih reakcija


KOŽNE ALERGIJSKE REAKCIJE	RESPIRATORNI SIMPTOMI BRONHOSPAZAM i LARINGEALNI EDEM:	ANAFILAKSIJA
TREKUTNA REAKCIJA:		Prestanak aplikacije anestetika
Histaminski blokatori H1 : Synopen 20 mg IV ili 50 mg IM ili Phenergan 50 mg IM H2 : Ranitidin 50 mg IV/IM	Administracija kisika (5-6 L/min)  Pozvati 112	Pacijenta položiti u horizontalni položaj
Kortikosteroidi protahiranog djelovanja Deksametazon 16-20 mg ili Solu Medrol 80 mg IV/IM *uz liječnički nadzor 24 sata	Adrenalin, nerazrijeđen (1 : 1 000) Odrasli: 0,3 ml IM Djeca: 0,15 ml IM/sublingvalno	Pozvati 112
Naknadno alergološko testiranje	Osloboditi dišni put i držati ga otvorenim; kod laringealnog edema potrebna hitna konikotomija	Adrenalin, nerazrijeđen (1 : 1 000) Odrasli: 0,3 – 0,5 ml duboko IM Djeca: 0,15 ml IM/sublingvalno ili Adrenalin, razrijeđen (1 : 10 000, 1 ml u 9 ml fiziološke otopine) 0,2 – 0,5 ml IV * ponavljati do normalizacije tlaka svakih 5 - 10 minuta
ODGOĐENA REAKCIJA:		
Adrenalin, nerazrijeđen (1 : 1 000) Odrasli: 0,3 ml IM Djeca: 0,15 ml IM/sublingvalno	Histaminski blokatori H1 i H2 ( v. trenutna reakcija)	Histaminski blokatori H1 i H2 (v. trenutna reakcija)
Histaminski blokatori H1 i H2 ( v. trenutna reakcija)	Kortikosteroidi protahiranog djelovanja (v. trenutna reakcija)	Administracija kisika (5-6 L/min)
Pozvati 112	Aminofilin 5-6 mg/kg IV * ukoliko se adrenalinom ne suzbiju respiratorni sindromi	Kortikosteroidi protahiranog djelovanja Deksametazon 16-20 mg ili Solu Medrol 80 mg IV/IM ili Lemod-Solu 125 mg IV/IM ili Urbason 20 mg IM/IV
Liječnički nadzor pacijenta 1 sat nakon reakcije		
Propisivanje oralnih histaminskih blokatora 3 dana	Liječnički nadzor pacijenta	Kardiopulmonalna reanimacija i otvaranje dišnog puta ako nema znakova pulsa i disanja
	Propisivanje oralnih histaminskih blokatora	

### Maligna hipertermija

Maligna je hipertermija (MH) genetski poremećaj skeletnih mišića koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Faktor rizika za MH povezan je s nižom životnom dobi i muškim spolom (42). Komplikacija nastaje ako se tim osobama aplicira snažni inhalacijski opći anestetik ili mišićni relaksans (9). Nekad se takvim pacijentima preporučivalo primjeniti esterske LA, ali danas je poznato da su svi lokalni anestetici sigurni kod pacijenata s predispozicijom za MH (40). MH se očituje simptomima hipermetabolizma kojeg uzrokuje otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma po kojoj je ova bolest dobila ime (9, 2,43). Povećana potrošnja kisika i povećano nakupljanje CO<sub>2</sub> uzrokuju cijanozu, tahikardiju i tahipneju (9). Javlja se i uko-

čenost mišića te respiratorna i metabolička acidoza (42). Smrtni je ishod moguć kod neliječene komplikacije, dok liječene komplikacije imaju fatalan ishod u 4 do 10% slučajeva. Liječenje obuhvaća intravensku primjenu dantrolena, hospitalizaciju i pothlađivanje pacijenta kako bi se snizila povišena tjelesna temperatura (42).

### Methemoglobinemija

Methemoglobinemija (MetHB) je rijetka komplikacija primjene LA. Methemoglobin je abnormalni hemoglobin proizveden kao rezultat oksidacije željeza, čime se mijenja normalan Fe<sup>2+</sup> oblik željeza u Fe<sup>3+</sup> oblik. U takvom je stanju smanjeno otpuštanje kisika iz cirkulacije u tkiva. Oksidacija hemoglobina u methemoglobin događa se u prisutnosti egzogenih toksina ili oksidacijskih tvari. Oksidacijske tvari u dentalnoj medicini su topikalni anestetik benzokain i lokalni anestetik prilokain. Dugo se vremena smatralo da lidokain i dušikov oksidul imaju isti učinak, međutim nakon detaljnih analiza ipak nije dokazano njihovo oksidacijsko djelovanje na hemoglobin (44). Čimbenici rizika za nastanak MetHB uključuju: anemiju, acidozu, kardiopulmonalne bolesti, bolesti jetre i/ili bubrega, visoku životnu dob, dojenačku dob te urođeni nedostatak zaštitnih mehanizama (45). Kod apliciranja oralnog EMLA gela (mješavine 2,5% prilokaina i lidokaina) preporučeno je primijeniti maksimalno 5 aplikatora u jednom posjetu (36, 46). Kada pacijent pokazuje znakove cijanoze i ne reagira na standardnu terapiju kisikom (6-10 L/min), a u anamnezi ne navodi nikakve kardiovaskularne ili pulmonalne bolesti, svakako treba posumnjati na MetHB. Dijagnoza se sa sigurnošću može potvrditi laboratorijskim pretragama pacijentove krvi ili novijim generacijama CO-oksimetara (44). Učinkovita terapija uključuje intravensku primjenu metilenskog modtrila, hospitalizaciju, transfuziju krvi, primjenu askorbinske kiseline te konzervativne medicinske mjere (47). 

LITERATURA

- Haas D. A. Management of medical emergencies in the dental office: conditions in each country, the extent of treatment by the dentist. *Anesth Prog.* 2006;53(1):20-4.
- Okawa K, Ichinohe T, Kaneko Y. Anxiety may enhance pain during dental treatment. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2005;46(3):51-8.
- Anders PL, Comeau R L, Hatton M, Neiders M E. The nature and frequency of medical emergencies among patients in a dental school setting. *J Dent Educ.* 2010;74(4):392-96.
- Brand HS, Bekker W, Baart JA. Complications of local anaesthesia. An observational study. *Int J Dent Hyg.* 2009;7(4):270-72.
- Balakrishnan R, Ebenezer VIJAY. Contraindications of vasoconstrictors in dentistry. *Biomed Pharmacol J.* 2013;6(2):409-14.
- Akifuddin S, Khatoun F. Reduction of complications of local anaesthesia in dental healthcare setups by application of the six sigma methodology: a statistical quality improvement technique. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):ZC34.
- Facco E, Zanette G. The Odyssey of Dental Anxiety: From Prehistory to the Present. A Narrative Review. *Front Psychol.* 2017;8:1155.
- Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aus dent J.* 2011;56(2):148-53.
- Gabrić D. i suradnici. Lokalna anestezija u dentalnoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
- Godziewa A, Smektała T, Jędrzejewski M, Sporniak-Tutak K. Clinical assessment of the safe use local anaesthesia with vasoconstrictor agents in cardiovascular compromised patients: a systematic review. *Med Sci Monit.* 2014;20:393.
- D'Eramo EM, Bontempi WJ, Howard JB. Anesthesia morbidity and mortality experience among Massachusetts oral and maxillofacial surgeons. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(12):2421-33.
- Manani G, Facco E, Casiglia E, Cancian M, Zanette G. Isolated atrial fibrillation (IAF) after local anesthesia with epinephrine in an anxious dental patient. *Br dent J.* 2008;205(10):539.
- Daubländer M, Kämmerer P W, Willershausen B, Leckel M, Lauer HC, Buff S, Rösl, B. Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments—a multicenter study. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1289-95.
- Kämmerer PW, Seeling J, Alshihri A, Daubländer M. Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4% articaine for dental local infiltration anesthesia. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):415-21.
- Ezmek B, Arslan A, Delilbasi C, Sencift K. Comparison of hemodynamic effects of lidocaine, prilocaine and mepivacaine solutions without vasoconstrictor in hypertensive patients. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(4):354-59.
- Laragnoit AB, Neves RS, Neves III, Vieira JE. Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1: 100,000). *Clinics.* 2009;64(3):177-182.
- Bavitz JB. Dental management of patients with hypertension. *Dent Clin North Am.* 2006;50(4):547-62.
- Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2):90-102.
- Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MÁ, Machuca-Portillo G, Corcuera-Flores JR, Machuca-Portillo C, Castillo-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL. Cardiovascular effect of dental anesthesia with articaine (40 mg with epinephrine 0, 5 mg% and 40 mg with epinephrine 1 mg%) versus mepivacaine (30mg and 20 mg with epinephrine 1 mg%) in medically compromised cardiac patients: A cross-over, randomized, single blinded study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(4):e655-60.
- Hersh EV, Moore PA. Three serious drug interactions that every dentist should know about. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36:408-13(6).
- (21) Halužan K, Kuna T. Kontraindikacije za primjenu vazokonstriktora u lokalnim anestetikima. *Sonda.* (2015);04(30):90-92.
- Par M, Španović N, Filipović-Zore I, Rizićni pacijenti (prvi dio). *Sonda.* (2009);10(18):85-89.
- Čatović A. i suradnici. Dentalna medicina starije životne dobi u praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
- Ciurcanu OE, Stefanescu O, Scutariu MM, Stelea CG. Importance of the Chemistry of Local Anesthetic in Modulation of Cardio-vascular Response. *Rev. Chim. (Bucharest).* 2016;67(3):566-69.
- Boyce RA, Kirpalani T, Mohan, N. Updates of topical and local anesthesia agents. *Dent Clin North Am.* 2016;60(2):445-71.
- Singh, P. An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review. *Dental research journal.* (2012);9(2):127.
- Ciechanowicz S, Patil V. Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012.
- Zenouz AT, Ebrahim H, Mahdipour M, Pourshahidi S, Amini P, Vatankhah M. The incidence of intravascular needle entrance during inferior alveolar nerve block injection. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2008; 2(1):38.
- Neal JM, Bernardis CM, Butterworth IVJ F, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):152-61.
- Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J*
- Anesth.* 2010;57(4):368-80. Naseem M, Khurshid Z., Khan HA, Niazi F, Zohaib S, Zafar MS. Oral health challenges in pregnant women: Recommendations for dental care professionals. *Saudi J Dent Res.* 2016;7(2):138-46.
- Cave G, Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med.* 2009;16(9):815-24.
- Allen G, Chan D, Gue S. Investigation and diagnosis of an immediate allergy to amide local anaesthetic in a paediatric dental patient. *Aust Dent J.* 2017;62(2):241-45.
- (34) Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog.* 2018;65(2):119-23.
- Malamed, S. F. Handbook of local anesthesia, 5th ed. Elsevier Health Sciences 2014.
- Lee J, Lee JY, Kim HJ, Seo KS. Dental anesthesia for patients with allergic reactions to lidocaine: two case reports. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016;16(3):209-12.
- Rosenberg MB, Phero JC, Giovannitti JJ. Management of allergy and anaphylaxis during oral surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2013;25(3):401-6.
- Lee HS. Recent advances in topical anesthesia. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016;16(4):237-44.
- Dermata A, Arhakis A. Latex allergy in dental care. *Balkan Med J.* 2014;18(2):70-77.
- Trautmann A, Goebeler M, Stoevesandt J. Twenty Years' Experience with Anaphylaxis-Like Reactions to Local Anesthetics: Genuine Allergy is Rare. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018.
- Batinac T, Sotošek Tokmadžić V, Peharda V, Brajac I. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: analysis of 331 patients. *J Dermatol.* 2013;40(7):522-527.
- Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001–2005. *Anesth Analg.* 2009;109(4): 1162-1166.
- Di Croce DE, Trinks PW, de La Cal C, Sánchez GA, Takara D. Amide-type local anesthetics action on the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase from fast-twitch skeletal muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2014;387(9):873-881.
- Trapp L, Will J. Acquired methemoglobinemia revisited. *Dent Clin Nort Am.* 2010;54(4):665-75.
- Adams V, Marley J, McCarroll C. Prilocaine induced methaemoglobinaemia in a medically compromised patient. Was this an inevitable consequence of the dose administered?. *Br dent J.* 2007;203(10):585-7
- Daneshkazemi A, Abrisham SM, Daneshkazemi P, Davoudi A. The efficacy of eutectic mixture of local anesthetics as a topical anesthetic agent used for dental procedures: A brief review. *Anesth Essays Res.* 2006;10(3):383-387
- Doko Y, Iranami H, Fujii K, Yamazaki A, Shimogai M, Hatano Y. (2010). Severe methemoglobinemia after dental anesthesia: a warning about propitocaine-induced methemoglobinemia in neonates. *J Anesth.* 2010;24(6):935-7.