ВЛИЈАНИЕ НА ЗАБНАТА ЕКСТРАКЦИЈА КАКО СТРЕСОГЕН ФАКТОР ВРЗ ФИБРИНОЛИТИЧКИОТ ОДГОВОР НА КРВТА

Димова Ц[1], Костовска С[2], Ковачевска И[3], Јанев Е[1].

[1]СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за орална хирургија
[2]ИНСТИТУТ ЗА ТРАНСФУЗИОЛОГИЈА
[3]СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника на болести на заби и ендодонтот

Апстракт

Основната цел е да се испита дали оралнохируршките интервенции како психофизичка и оперативна травма влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем на крвта и дали промените во нивото на активаторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем ќе се манифестираат со препознатлива клиничка слика.

Беа вклучени 40 испитаници со типични екстракции и 35 крводарители како контролна група. Влијанието на оралнохируршките интервенции врз нивото на специфичните параметри на фибринолитичкиот систем беше определено пред и по екстракциите со Elissa *тестот. Како објективни параметри на физикалниот одраз на стресот беа евидентирани вредностите на крвниот притисок и пулсот пред интервенциите, по аплицираната локална анестезија и на крајот на интервенцијата.*

Контролните прегледи беа извршени по 24, 48 часови и по седум дни од интервенциите, регистрирајќи го присуството на едем, хематом, болка и алвеолитис. Измерени се намалени вредности на t-PA *и* PAI-1 *по екстракциите во однос на истите пред екстракциите, со статистички значајна разлика. Анализата на вредностите на дијастолниот притисок и пулсот покажаа статистички значајна разлика што укажува на психичката димензија на оралнохируршките интервенции. Постои умерена корелација на повеќето параметри од контролните прегледи со параметрите на фибринолитичкиот систем* (t-PA, PAI-1, *проактиватори и инхибитори*) *кај испитуваната група. Забната екстракција како стресоген фактор има влијание врз фибринолизата преку ослободување на на* t-PA *и* PAI-1 Ag, *коешто резултира со можна појава на едем во постекстракцискиот период. Параметрите на фибринолитичкиот систем на* t-PA *и* PAI-1 Ag, *претставуваат најсензитивни маркери на реакција кон оралнохируршкиот стрес.*

Клучни зборови: забна екстракција, систем на фибринолиза, стрес.

Вовед

Со намера да се проследи влијанието на хируршкиот стрес, повеќе автори (4-8, 25) во своите испитувања си поставиле цел да го евалуираат влијанието на стресот и оперативната травма врз определени параметри на коагулацијата и фибринолизата на крвта. Според *Grand (7)* акутниот физички стрес, како што е мајорната хирургија, инсулин

индуцираната хипогликемија и физичките вежби, се поврзуваат со акутно покачување на концентрација на фактор VIII во циркулацијата, како и зголемена фибринолитичка активност на крвта. Механизмите кои се вклучени во продукцијата на овие одговори делумно се под хормонска контрола и евидентно е дека промените се посредувани од неврохормоните адреналин и аргинин вазопресин.

Според *Kehlet (12)* хируршката травма и модифицираниот ефект на болката се причина за започнување на можни компликации, како што се инфекциите и хеморагијата. Поточно, како последица на активирање на хуморалните супстанци: простагландинот, кининот, леукотренот, интерлеукинот-1, како и тумор некротичен фактор, можно е настанување на споменатите компликации. Интерлеукинот - 1, како медијаторот на воспалителната реакција и тумор некротичниот фактор, доведуваат до прокоагулантни промени во ендотелните клетки. Тука спаѓаат синтезата и секрецијата на тромбопластинот, антигенската активност на *F VIII*: фактор *v. Willebrand*, потоа активност на инхибитор на активаторот на плазминогенот - 1 (*PAI -1*) со истовремено смалено создавање и секреција на ткивниот активатор на плазминогенот (*t - PA*).

Во достапните современи научни литературни сознанија (4,18,21) се елаборираат инцидентно откриени случаи со продолжено крвавење по извршена екстракција (9), при што честопати се откриваат ретките дефицити на одделни фактори на коагулација (17, 18, 21), или пак, на инхибиторите на фибринолизата (22- 24).

Основната цел во ова испитување беше да се утврди дали оралнохируршките интервенции како психофизичка и оперативна травма влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем на крвта и дали вредностите на нивото на активаторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем коишто ќе се утврдат, ќе корелираат со клиничката слика во постекстракцискиот период.

Материјал и метода

Кај испитуваната група беше земена венска крв пред и по екстракцијата. Примероците беа во најкус рок дистрибуирани на Одделот за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија, Медицински факултет - Скопје. Беше извршено селективно определување на активаторот на фибринолизата ткивен активатор на плазминогенот - *tissue - type plasminogen activator - t-PA antigen;* (t-PA-Ag) INNOTEST t-PA, и на инхибиторите на активаторите на плазминогенот- антиген (*Plasminogen activator inhibitor-1- antigen;* PAI-1-Ag), со INNOTEST PAI-1, со имуноензимската анализа *MIKRO-ELISSA* метод со двојни антитела или сендвич-метод, меѓу кои е вметнат антигенот.

Како објективни параметри на физикалниот одраз на стресот беа евидентирани вредностите на крвниот притисок и пулсот и тоа во четири фази: пред интервенциите, по аплицираната локална анестезија, во текот на интервенцијата и на крајот на истата. Кај сите испитаници беше проследено присуството на страв според субјективните искази.

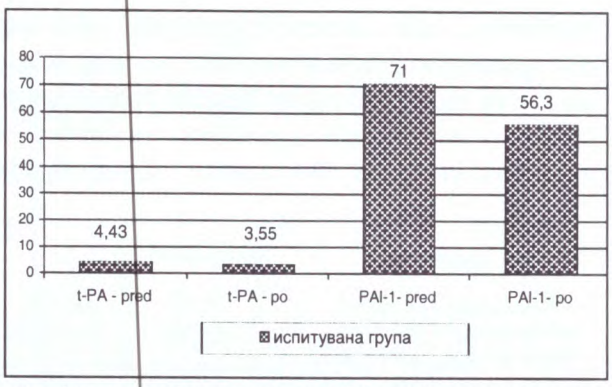
Контролните прегледи беа извршени по 24, 48 часови и по седум дни од интервенциите, регистрирајќи го присуството на едем, хематом, болка, алвеолитис и продолжено крвавење.

За статистичката обработка и анализа на добиените податоци беше користен статистичкиот програм "Statistica".

Резултати

Дистрибуцијата на вредностите за t-PA и PAI-1 кај испитуваната група, пред и по извршените екстракции, прикажана е на графикон 1.

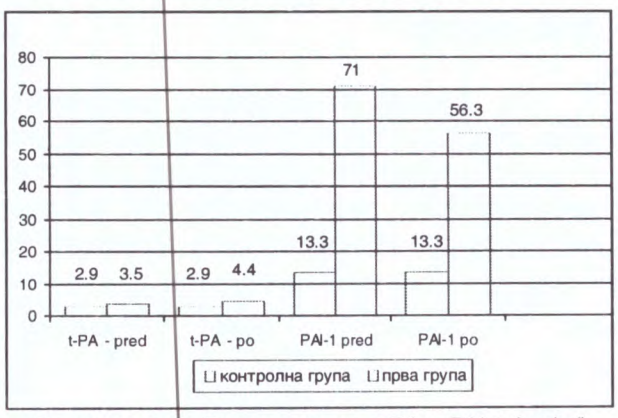
Вредноста на t-PA по екстракциите (3.55 ng/ml) е намалена во однос на вредноста пред екстракциите (4.43 ng/ml); анализирани со *"t"* тестот покажаа статистички значајна разлика (*t = 3.29; p < 0.01).*



Графикон 1 *Вредности на t-PA и PAI-1(ng/ml) пред и по екстракција*

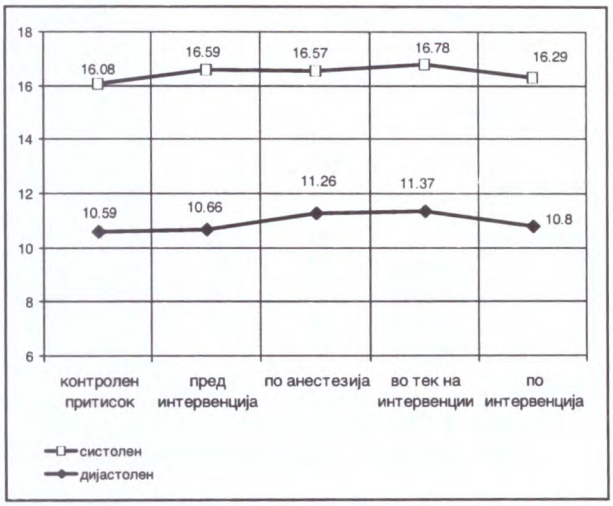
Вредноста на PAI-1 по екстракција (56.3 ng/ml) е значајно намалена во однос на средната вредност na PAI-1 пред интервенции (71 ng/ml). Нивната анализа покажа статистичка сигнификантна разлика (t=2.59; p<0.05).

Вредностите на *t-PA* и *PAI-1* пред и по екстракциите кај испитуваната група се значајно поголеми во однос на истите параметри кај контролната група, така што анализата на средните вредности покажа статистички сигнификантна разлика во сите испитувани релации (t-PA - контр / t-PA - пред t = 4.26, p < 0.01; t-PA - контр / t-PA - по t = 2.21, p < 0.05; PAI -1- контр / PAI -1- пред t = 7.89, p < 0.01; PAI -1- контр / PAI -1- по t = 6.60, p < 0.01; графикон 2).



Графикон 2 *Вредности на t-PA и PAI-1 (ng/ml) пред и по екстракција кај испитуваната и контролната група*

Средните вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок кај испитуваната група се прикажани на графикон 3. Анализата на средните вредности на систолниот притисок меѓу испитуваната и контролната група во сите испитувани фази покажа дека не постои статистички значајна разлика (t = 1.77; 0.09; 0.66 1.47 и p >0.05). Анализата на средните вредности на дијастолниот притисок меѓу испитуваната и контролната група во сите испитувани фази покажа дека не постои статистички значајна разлика (t = 0.25; 0.40 1.9 и p >0.05) освен во релацијата пред интервенцијата / по анестезија t = 2.76, p<0.001).



Графикон 3 *Вредности на систолен и дијастолен крвен притисок (kPa) кај испитуваната група*

Средните вредности на пулсот кај испитуваната група се прикажани на графикон 4. Анализата на средните вредности на пулсот меѓу испитуваната и контролната група по-

Графикон 4 *Приказ на вредностите на пулсот кај испитуваната*

кажа висока статистичка разлика во релацијата контролен пулс / пред интервенција (t = 4.33, p<0.001). Во останатите испитувани релации се покажа дека не постои статистички значајна разлика (t = 0.33; 0.87; 0.95 i p >0.05).

Субјективните искази за присуството на страв кај испитаниците со екстракции го прикажуваме на табела 1. Пред екстракциите кај 13 испитаници (32.5%) отсуствува појава на страв додека кај 27 (67.5%) постои страв, но во текот на интервенциите стравот се намалува (22 или 55%).

страв	n = 40			
	пред инт.	%	во тек	%
отсуство	13	32.5	18	45
присуство:	27	67.5	22	55
малку	12	30	9	22.5
средно	7	17.5	9	22.5
многу	8	20	1	2.5
се зголемува	0	0	3	7.5
разлики	**Chi Sqr.=1.74**			

Табела 1 *Појава на страв пред и во тек на екстракциите кај испитуваната група*

По 24 и 48 часа од извршената екстракција кај сите испитаници не е забележано продолжено крварење. Податоците за појавата на едем, хематом, болка и алвеолитис кај испитуваната група, при извршените контролни прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажани се на табела 2.

Со примена на *Spearman-овиот коефициент на корелација* беше утврдена линеарната поврзаност меѓу вредноста на t-PA по екстракциите и вредноста на *PAI-1* по екстракциите, како серии со нумерички белези, со параметрите од контролните прегледи, како серии со атрибутивни белези. *Коефициентите на корелација* прикажани на *табела* 3 покажаа умерена поврзаност. Доминираат

параметри	Spearman R.	p
t-PA по интерв. / едем 24 ч.	- 0.049	p = 0.76
t-PA по интерв. / едем 48 ч.	0.043	p = 0.79
t-PA по интерв. / едем 7 дена	/	/
t-PA по интерв. / хемат. 24 ч.	/	/
t-PA по интерв. / хемат. 48 ч.	/	/
t-PA по интерв. / хем. 7 дена	/	/
t-PA по интерв. / алвео. 24 ч.	/	/
t-PA по интерв. / алвео. 48 ч.	0.005	p = 0.97
t-PA по интерв. / алвео. 7 дена	0.101	p =0.53
PAI-1 по интерв. / едем 24 ч.	- 0.357	p = 0.02
PAI-1 по интерв. / едем 48 ч.	- 0.233	p = 0.14
PAI-1 по интерв. / едем 7де на	/	/
PAI-1 по интерв. / хемат.24 ч.	/	/
PAI-1 по интерв. / хемат.48 ч.	/	/
PAI-1 по интерв. / хем.7 дена	/	/
PAI-1 по интерв. / алвео.24 ч.	/	/
PAI-1 по интерв. / алвео.48 ч.	- 0.32	p = 0.04
PAI-1 по интерв. / алв. 7 дена	- 0.167	p = 0.30

Табела 3 *Приказ на вредностите на коефициентите на корелација меѓу t-PA и PAI-1 по екстракции и параметрите од контролните прегледи кај испитуваната група*

вредностите на односот на *PAI-1* по / едем 24 часа; *PAI-1 по / едем 48 часа; PAI -1 по / алвеолит 7 дена; t-PA по / алвеолит 7 дена.*

Дискусија

Во нашето истражување направен е обид да се даде одговор на прашањето, дали оралнохируршките интервенции, слични по интензитет на хируршка травма, изведени под локална анестезија, кај пациенти со

(n=40)	24 часа				48 часа				7 дена			
	едем		хематом		едем		хематом		едем		хематом	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр	%	бр.	%
отсуство	19	47.5	40	100	30	75	40	100	40	100	40	100
присуство	21	52.5	-	-	10	25	-	-	-	-	-	-
	болка		алвеолит		болка		алвеолит		болка		алвеолит	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр	%	бр.	%
отсуство	17	42.5	40	100	22	55	30	75	40	100	35	87.5
присуство	23	57.5	-	-	18	45	10	25	-	-	5	12.5

Табела 2 *Појава на едем, хематом, болка и алвеолитис по екстракции*

интактен систем на хемостаза, може да предизвикаат промени на одделни параметри на хемостатскиот, односно во фибринолитичкиот одговор.

Имајќи ја предвид комплексноста и сложеноста на системот за хемостаза, сметаме дека нашето испитување овозможува да се добие реална клиничка проценка за физиолошката активност на фибринолитичкиот систем на крвта во тек на секојдневни типични екстракции.

Сознанијата за локалниот хемостатски баланс значително се проширени со проучувањето на пациентите со конгенитални и стекнати дефекти на коагулациониот систем (9, 21, 23, 24). Во таа смисла, познавањето на специфичниот тип и јачината на продолженото крвавење е решавачко во планирањето на сигурен и соодветен оралнохируршки третман, а се со цел да се минимизира ризикот од пролонгирано крвавење (3).

Во истражувањата на *Emeis, Prowse & MacGregor, Rånby & Brandström (1)*, се наведува дека во циркулацијата кај индивидуи кои не се под стрес, *t-PA* циркулира како комплекс со *PAI-1*. Индикативен е наодот дека во нормалната плазма во состојба на мирување, поголемиот дел или целокупниот *t-PA* е присутен во комплекс со *PAI-1*. Стимулациите како што се физичките активности, доведуваат до ослободување на *t-PA*, така што *t-PA* тогаш слободно циркулира и привремено го спречува ефектот на *PAI-1*.

Стресот, болката, физичките вежби, инјектирањето адреналин или венската оклузија се одамна познати како состојби кои резултираат со сигнификантно зголемување на нивото на активаторите на плазминогенот(2,10,11). *Mullertz, Gram, Aoki* во презентираните истражувања на *Sprengers, Kluft* и сор.(22) соопштуваат идентични резултати. Се зборува за тоа дека количеството на *t-PA* во крвта може акутно да се зголеми со стимуланси како што се радијацијата, травмата и хируршката интервенција. Тоа може да се објасни со неколкуте механизми: зголемена синтеза на *t-PA*, намалена чистота на *t-PA* и ослободување на *t-PA* од целуларните и екстрацелуларните депоа. Ослободувањето *t-PA* од депоата, најверојатно најмногу придонесува за акутните промени на нивото на *t-PA*. Активирањето на плазминогенот со *t-PA* е засилено со фибринот кој формира матрикс. Во него *t-PA* и плазминогенот се во соодветна позиција, вклучувајќи ги конформациските промени кои го прават активирањето погодно. За време на резолуцијата на фибринот, поврзувањето и на плазминогенот и на *t-PA* со делумно деградираниот фибрин е засилено, осигурувајќи високо ефективна фибринолиза наспроти намалените концентрации на инволвираните компоненти. Во исто време, *t-PA* се појавува во комплекс со C1-инхибиторот и α_2-*MG* (13,14).

Takahashy и сор.(23) и Tanimura LK и сор.(24) презентираат случаи со парцијален квантитативен дефицит на плазминоген активатор инхибитор-1 *(PAI-1)*, на членови на семејства од Јапонија кои имале продолжени епизоди на крвавење по травма и екстракција на заби. Карактеристичните нарушувања на фибринолизата кај нив биле: скратено времето на еуглобулинска лиза, ниско ниво на активност на *PAI-1* со ниски нивоа на антигените на *PAI-1* во плазмата и серумот. Кај овие пациенти била употребена транегземичната киселина во облик на раствор за испирање на устата, со цел да се намали крвавењето за време и по екстракциите.

Резултатите од спроведените статистички анализи несомнено укажуваат дека во текот на екстракциите кај испитувана група дошло до промени на вредностите на испитуваните параметри од фибринолитичкиот систем. Сепак, потребно е да се напомене, дека сите повисоки или пониски вредности на испитуваните параметри од фибринолизата, кај двете испитувани групи, не се енормно повисоки или пониски. Тие се во рамките на физиолошките, нормални граници.

Selye(10) смета дека стресната реакција е секогаш иста, т.е. стереотипна, без разлика на тоа за каков стресор се работи. Секоја

фаза на стресот е проследена со биолошки модификации и прилично стереотипни и карактеристични клинички манифестации предизвикани со осцилации на регулаторните биолошки механизми.

Но, најсовремените истражувања сепак покажале дека стресните реакции не можат да се опишат како стереотипни промени и процеси. Повеќето автори (15,19,20) се согласуваат во едно, дека човечката психолошка, биолошка и социјална природа е единствена и неделива,. Затоа *стресот* најдобро и најточно може да се дефинира како *целосен психосоциобиолшки одговор на организмот кон дејството на било кои стресори кои ја загрозуваат неговата хомеостаза.* Со стресот и емоциите се поврзуваат концептите кои на некој начин меѓу себе се прекриваат. Затоа се смета дека емоцијата е психичка димензија на стресот. Стресната реакција е поинтензивна доколку емоцијата е појака. Емоциите укажуваат на тоа колку некој настан е од централна, а колку од периферна важност за личноста. Невровегетативниот, ендокриниот и имунолошкиот систем се чувствителни на емоционалните фактори. Постои голема индивидуална разлика на реагирањето дури и кај исти стресори, па и кон оние со ист интензитет. Затоа, со право се истакнува дека стресот е високо персонализиран процес, односно процес кој е во зависност од психолошките карактеристики на личноста.

Raikkonen и сор.(16) го испитувале ефектот на хроничниот стрес во однос на нивото на *t-PA* и *PAI-1* кај 69 здрави мажи, во средна возраст. Наодите ја потврдуваат хипотезата дека хроничниот стрес создава промени во фибринолитичкиот систем и сугерира дека дебелината, нивото на инсулинот и триглицеридите се во многу блиска корелација со фибринолитичките параметри, односно зголемената синтеза на *t-PA* и *PAI-1.*

Мерењата на крвниот притисок и пулсот беа направени со цел да се објективизира присуството на стравот како можен причинител за промените на виталните параметри. Во наведените испитувања од прикажаните резултати и дистрибуции на средните вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок некои поголеми разлики не се забележани.

Пред интервенцијата, по анестезијата, во текот и на крајот на екстракциите и анализата на средните вредности на систолниот притисок не покажа статистичка значајна разлика и тоа во сите анализирани релации; додека средните вредности на дијастолниот притисок покажаа статистичка значајна разлика и тоа во одделни анализирани релации. Анализата на средните вредности на пулсот покажа значајна статистичка разлика и тоа во одделни анализирани релации.

Во испитувањата на Димова (3) се потенцира дека стресот е поприсутен кај испитаниците со екстракции во однос на испитаниците со оперативни интервенции. Ова се потврдува и субјективно, според личните искази на испитаниците и објективно, преку вредностите на дијастолниот притисок и пулсот. Ваквите наоди одат во прилог на предоперативната психолошка подготовка на испитаниците пред оралнохируршките интервенции која значително придонесува за намалување на стресот пред и за време на оперативните интервенции отколку на појавата на стравот пред екстракциите .

Нашите наоди за присуството на едем, хематом, болка и алвеолитис во периодот по извршените интервенции укажуваат дека постои умерена корелација на истите со вредностите на *t-PA* и *PAI-1* по екстракциите. Во периодот по извршените интервенции, кај сите пациенти не беше забележано продолжено крварење, што беше потврдено при контролните прегледи. Ваквиот наод е нормален бидејќи испитаниците се интактен систем на хемостаза.

Заклучок

Испитувањата овозможија прецизно да се определи фибринолитичката активност на крвта во тек на екстракциите на заби и да ги изведеме следниве заклучоци:

1. Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со ослободување на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем.
2. Имуноензимскиот тест на фибринолитичката активност покажа зголемени вредности на *t-PA* пред интервенциите во однос на вредностите кај контролната група и извесно намалување по екстракциите. Овие вредности корелираат со зголемените вредности на *PAI-1*.
3. Од вредностите на испитаните витални параметри, крвениот притисок и пулсот, како и од податоците за присуството на стравот, пред, и во тек на извршените интервенции, се доби јасна слика за стресната реакција кај нашите испитаници. Промените на вредностите на дијастолниот крвен притисок и пулсот ја потврдуваат психичката димензија на орално-хируршките интервенции.
4. Корелација на параметрите од фибринолитичкиот систем со параметрите од контролните прегледи (едем, хематом, алвеолит), укажува дека постои корелација помеѓу вредностите на *t-PA* и *PAI-1* по екстракциите од една страна, и клиничката слика на постекстракцискиот период, од друга страна.

INFLUENCE OF THE TOOTH EXTRACTION AS A STRESS FACTOR UPON THE RESPONSE OF THE BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY

Dimova C., Kostovska S., Kovacevska I., Janev E.

Abstract

The primary task was to investigate how the oral surgical interventions, as psychophysical and operative trauma, influence upon the response of the blood fibrinolytic system, and whether the possible changes in the level of the activators and inhibitors of the fibrinolytic system could be specified by clinical results from the laboratory tests. Four healthy subjects with typical tooth extractions were included in the investigations and 35 subjects, blood donors, as a control group. The influence of the oral surgical intervention over the parameters of the blood fibrinolytic system were examined prior to the tooth extraction and immediately after the extraction with Elissa test. The values of the blood pressure and the pulse, prior to the tooth extraction; after the applying of the local anesthesia and immediately after the performed extraction were the only objective parameters for the evident physical reflections of the stress.

At the control examinations, after 24, 48, hours or seven days, certain changes like edema hematoma, pain and dry socket have been presented. Decreased values of t-Pa and PAI-1 after the oral surgical intervention were found high statistically significant difference. The analysis of the values of the diastolic blood pressure and pulse showed statistic significance and hence to the psychological dimension of the oral surgical interventions. There is a positive correlation between most of the parameters from the control examinations and the parameters (t-Pa, PAI-1, pro-activators and inhibitors) of the fibrinolytic system in the examined group. The tooth extraction, as a stress factor, has influence and affects the fibrinolysis through the effect upon the proactivators and inhibitors of the fibrinolytic system, and the severity of the clinical outcome after tooth extraction. Parameters of fibrinolytic system-t-PA and PAI-1 can be the most sensitive markers of reaction to oral surgical stress.

Key words: tooth extraction, fibrinolytic system and stress.

Литература

1. Bloom AL,Thomas DP. Hemostasis and Thrombosis. Cherchill Livingstone, I Ed., Edinburg - London - Melburne - New Jork , 1981.
2. Cenic D, Lekic D. Patofiziologija bola. Medicinska knjiga, Beograd,1994; 51-2, 82.

3. Dimova C. Klinička evaluacija na fibrinolitičkata aktivnost na krvta pri oralnohirurški intervencii. (magisterski trud) Skopje, Makedonija: Stomatološki fakultet, 2002: 120.
4. Gersel-Pedersen N. Fibrinolytic activity of blood and saliva before and after oral surgery. Int J Oral Surg 1981; 10(1): 114 - 21.
5. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Stroop D, Tracy T, Wang P, Rabinovich B. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81 (5): 557 - 66.
6. Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE,Tracy T, Sieve-Smith L, Wang P. A preliminary pilot study of treatment of trombophilia and hypofibrinolysis and ameloration of the pain of osteonekrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85 (1): 64 - 73.
7. Grant PJ. Hormonal regulation of the acute haemostatic response to stress. Blood Coagul Fibrinolysis 1990; 1(3): 299 - 306.
8. Grant PJ.The fibrinolytic system in health and disease. Thrombosis 1992; 2:12 - 9.
9. Herold J, Falwort MA. Disseminated intravascular coagulopathy presenting as a bleeding tooth socket. Br Dent J 1994; 177 (1): 21 - 2.
10. Kalicanin P, LecIc - Toševski D. Knjiga o stresu. Medicinska knjiga, Beograd, 1994: 14 - 8, 55 - 70.
11. Kamat GS, Michelson DA et al. Fibrinolysis Inhibits Shear Stress - Induced Platelet Aggregation. Circulation 1995; 92 (06): 1399 - 1407.
12. Kehlet H. The stress respons to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. Acta Chir Scand Suppl 1989; 550: 22 - 8.
13. Kostovska S. Hemostaza, vo Nikodievič B. i sor., Sovremena dijagnostika i terapija vo medicinata - 2000 - (priraènik za lekari), Medicinski fakultet, Skopje, 2000; 213 - 24.
14. Kostovska S. Trombotièni zaboluvanja vo Fiziologija i patologija na hemostazata. Univerzitet " Sv. Kiril i Metodij" , Skopje, 2003.
15. Nazzaro P. Stress response and high blood pressure. Mosby - Wolf Medical Communication, London, 1996.
16. Raikkonen K, Lassila R, Keltikangas-Jarvinen L, Hautanen A. Association of hronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-age men. Aterioscler Thromb Vasc Biol 1996 ; 16 (3): 363 - 7.
17. Ratnoff O, Forbes Ch. Disorders of Hemostasis. 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto, Motreal, Sydney, Tokio, 1991.
18. Rogerson KC. Hemostasis for dental surgery. Dent Clinic N Amer 1995; 39 (3): 649 - 62.
19. Rosenfeld BA, Nguyen ND, Sung I, Faraday N. Neuroendocrine stress hormones do not recreate the postoperative hypercoagulabile state. Anesth Anolg 1998; 86(3): 640 - 5.
20. Savic C, Belkic K. Centralni mehanizmi stresa i kardiovaskularni odgovor. Savremena administracija, Beograd, 1995: 3 - 4, 20 - 2.
21. Sindet-Pedersen S. Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and chlinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. Dan Med Bull 1991; 38(6): 427 - 43.
22. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. Blood 1987; 69: 381 - 7.
23. Takahashi Y, et al. Hereditary partial deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 associated with a lifelong bleeding tendency. Int J Hematol 1996; 64 (1): 61 – 8
24. Tanimura LK, Weddell JA , McKown CG, Shapiro AD, Mulherin J. Oral management of patient with a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) deficiency: case report. Pediatr Dent 1994; 16 (2): 133 - 5.
25. Umino M, Ohwatari T, Masuda T, Kubota Y. Efects of extensive oral surgery and hemorrhage on coagulation and fibrinolysis. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51(5): 499 - 505.