

**УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" - СКОПЈЕ  
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ**



**Д-р Блерим Муслиу**

**ПРОЦЕНКА НА ТЕРАПЕУТСКИТЕ ПРОТОКОЛИ  
КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ХЕМОФИЛИЈА ПРИ  
ОРАЛНО-ХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ**

**• МАГИСТЕРСКИ ТРУД •**

**Ментор,**

**Проф. Д-р Даница Поповиќ Моневска**

**Декември, 2016**

**UNIVERSITY "Ss. CYRIL AND METHODIUS" - SKOPJE  
FACULTY OF DENTAL MEDICINE**



**D-r Blerim Musliu**

**THERAPEUTIC PROTOCOL ASSESSMENT  
OF THE PATIENTS WITH HEMOPHILIA IN  
ORAL - SURGERY INTERVENTIONS**

**• MASTER'S THESIS •**

**Supervisor,**

**Prof. D-r Danica Popovic Monevska**

**December, 2016**

СОДЕРЖИНА .....	4
ЧАСТИ .....	4
ЧАСТЬ I .....	4
ЧАСТЬ II .....	5
ЧАСТЬ III .....	6
ЧАСТЬ IV .....	6
ЧАСТЬ V .....	7,8
ЧАСТЬ VI .....	8
ЧАСТЬ VII .....	9
ЧАСТЬ VIII .....	9
ЧАСТЬ IX .....	9
ЧАСТЬ X .....	10
ЧАСТЬ XI .....	10
ЧАСТЬ XII .....	12
ЧАСТЬ XIII .....	13
ГУРЕН ПРЕГЛЕД .....	23
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	34
ПРИЛОЖЕНИЕ I .....	35
ПРИЛОЖЕНИЕ II .....	37
ПРИЛОЖЕНИЕ III .....	71
ПРИЛОЖЕНИЕ IV .....	79
ПРИЛОЖЕНИЕ V .....	81,82,83

## СА СОДРЖИНА

тазата е одбранбен механизам на човечкиот организам со кој се заштитува васкуларниот интегритет, превенција од загуба на крв и овозможува нормалното струење на крвта во циркулаторниот систем.

Хемофилија е болест од група на наследни нарушувања на коагулацијата кои се предизвикани од недостаток на еден или повеќе фактори на коагулација, кои водат до продолжено време на крврење и тенденција на обилно крварење при неподобри или физиолошки активности. Хемофилија А, или исто така наречена хемофилја I, е предизвикана од недостаток на активноста и количеството на фактор VIII. Хемофилија Б е болест која се предизвикана на рецесивен начин преку половниот хромозом, тоа е нарушување на фактор IX, предизвикано од недостаток на IX фактор. Von Willebrand-ова болест (VWF) е една од најчестите наследни нарушувања на хемостазата се предизвикани со спонтани крварења од слузниците, прекумерно крварење при менорагија и продолжено време на крварење во присуство на нормален број на тромбоцити.

Болеста на пациентите со хемофилија зависи од формата на основното нарушување и од инвазивноста на денталната процедура. При изведување на инвазивни дентални процедури неопходно е да се внимава да не се повредат меките ткива, да не се употребуваат силни аспиратори на плунката и

да се избегнат стоматолошки процедури треба со внимание да бидат изведувани ; да се избегнат инвазивни дентални процедури како локална анестезија особено спроводни анестезии, екстракции и интервенции. Хируршки стоматолошки процедури може да се изведуваат под контрола на хируршките услови, но тие мора да бидат координирани од страна на хируршките специјалисти, трансфузиолог, хематолог и лекари од други специјалности. Инвазивни хируршки интервенции треба да се изведуваат со заместителна терапија со фактор VIII кој недостасува кај пациентот. Терапија со фактор за хемофилија треба да се координира хематологот во соработка со стоматологот.

## **трудот**

литература се среќаваме со нови протоколи за третманот на пациентите со хемофилија кои се дизајнирани да обезбедат максимално безбедна оперативна терапија во максилофацијална регија со минимум супституциона терапија.

Исполнета на антифибринолитичен агенс, системски хемостатици и локални мерки при дентални оперативни процедури кај пациентите со крвни болести ја редуцира инциденцата на постоперативни кварења.

Според на хипотезата ги поставивме следните цели:

• Утврдиме колку често сме евидентирале постекстракционо кварење при пациенти со хемофилија А,Б,vW-болест во зависност од:

- Типот и форма на заболувањето
- Дозите на системски хемостатици орденирани предоперативно и постоперативно
- Примена на локалните хемостатски мерки
- Обемот на хируршката интервенција

• Утврдиме колку често сме евидентирале постекстракционо кварење при пациенти со умерена и блага хемофилија кај кои е ордениран антифибринолитички агенс, транаксемична киселина(tranaxemic acid) како самостојна терапеутска постапка.

• Утврдиме колку дози од факторот кој недостасува се орденира кај пациенти со слаба или блага хемофилија А,Б, при дентални екстракции, во случајот кога не се ординаирана транаксемична киселина.

## **Материјал и метод**

Материјал за ова истражување се обработени медицинските истории на пациентите со хемофилија кои биле хоспитализирани на клиниката за молекуларна и класификацијална хирургија ( МФХ) во период од 2009 до 2015 година.

Пациентите се групирани по типот и форма на крвната дискразија. Најчести тестови кои се од интерес за испитувањето се евидентирани на пациентите, евидентирано се типот на орално хируршка интервенција, обемот на интervенцијата и институционалната терапија. Предмет на анализа се и локалните хемостатски методи кои се преземени кај секој пациент. Постоперативното крварење е регистрирано кај пациентите од аспект на обемност на крварење и периодна трајност на крварењето.

## **Резултати**

Вкупно пациентите кои се хоспитализирани во испитуваниот период во 2009-2015 година, 64.3% се регистрира минорна (5 - 40%) форма на болест, 33.9% е средна неозначена со 33.9% и кај еден пациент се регистрира тешка (1%). Умерената (1 - 5%) форма на болест не се регистрира во испитуваната група. Кај хемофилија А наследност се регистрира кај 62.5%, а кај хемофилија В - 37.5%. Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за  $p>0.5$ . Кај хемофилија Б наследност се регистрира кај 65.2% а не кај 34.8%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p<0.05$  ( $p=0.0392$ ). Кај Willebrand-ова болест наследност се регистрира кај 30.8%, а не кај 69.2%. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p<0.05$  ( $p=0.0001$ ). Гешкиот тип на болест (крварење) (<1%) се регистрира единствено кај пациенти од машки пол, болеста е дијагностицирана во внатрешността на организам, типот на орално-хируршка интервенција која е превземена е концентрат од хемостаза, типот на терапија која е дадена е концентрат од соодветен хемостатичен фактор. Кога се изврши концентрација на хемостаза, тоа е превземено хемостаза со сутура и постекстракционо и не е регистрирано. Во минорниот тип на болест (крварење) (5-40%) најголем број на пациенти се регистрира со хемофилија А со 13.9%, хемофилија В со 25.0% и хемофилија B синдром со Willebrand-ова болест со 25.0%. Во најголем процент кај пациенти

терапија е дадена концентрација на соодветен фактор, потоа кај 26.8% се употребува системска употреба на антибиотици, кај 21.4% е системски фактор, кај 11.4% транаксемична киселина, кај 5.4% употребен е криопреципитат и кај 1.4% е свежа смрзнатата плазма. Постекстракционо крварење се регистрира само кај 6 пациенти (10.7%), а кај 89.3% не се регистрира. Екстракционото крварење се регистрира, според типот на орално-хируршка терапија подеднакво кај некомплицирана екстракција на повеќекорен заб и комплицирана екстракција со подигнување на мукопериосталното ламбо. Екстракционото крварење во најголем процент се регистрира кај терапија со концентрат од соодветен фактор и кај еден пациент кој има конбинирана терапија со криопреципитат, концентрат од соодветен фактор и системско лечение на транаксемична киселина. Девет пациенти со минорна форма на хемофилија пред интервенцијата и по интервенцијата и кај ниеден пациент не е регистрирано постекстракционо крварење.

## Итак

Нежината на крварењето кај хемофилија е во директна корелација со нивото на недостасува факторот на коагулација. Хемофилијата во зависност од нивото на недостасува може да биде слаба со фактор од 6 до 40%, умерена со факторот е во ниво од 1 до 5% и изразена со ниво на факторот под 1%. Во испитувана група доминантно беше застапена умерена хемофилија кај само еден случај на тешка хемофилија. Кај пациентите хоспитализирани во клиника за максилофацијална хирургија во консултација со хематологот и минорни хируршки интервенции како екстракции или други интервенции со подигнување на мукопериостално ламбо и давање на спроводна анестезија нивото на недостасува предоперативно е подигнато од 50 -80% а постоперативно 30-80% во период од 1 до 5 дена. За пообсежни хируршки интервенции предоперативното ниво на недостасува факторот е подигнато на 80 - 100%. Со применетиот протокол сме имале постекстракционо крварење само кај 6 пациенти. Franchini објавил десет години постепено искуство во менацирање на пациенти со хемофилија, имал само десет

со крварење по примена на системски и локални хемостатски мерки. Препорачува покачување на факторот со заместителна терапија до 30% за ендодонтски третман а 50-75% за хируршки интервенции. Струка препорачува подигање на нивото на факторот до 30% за индуктивна анестезија и 50% за хируршка интервенција. Примена на хемостатски мерки кај пациенти со крвни дискразии постекстракционо е рекомендувана. Разни автори користат различни техники на локална хемостаза, а Струка препорачува ставање на сутури на екстракционата рана, Jakson и соавтори користат фибрински лепак, Kim JS пријавил добри резултати со желатински

шарени протоколи за третман на пациентите со крвни дискразии се рекомендуват да ги намалат колку што е можно повеќе потребните дози на заместителна терапија од соодветниот фактор а сепак хируршката процедура да биде максимално сигурно по пациентот. Редукција на бројт на заместителна терапија е од особено значање за пациентите, прво затоа што се намалува опасноста за создавање на инхибитори, состојба која се јавува дури кај пациентите со хемофилија и втора голема предност од редукција на заместителна терапија е намалување на ризикот од трансмисија на инфективни

## **FACT**

### **Introduction**

Hemostasis is a defense mechanism of the human body that protects vascular system from damage, it avoids blood loss and maintains blood fluidity throughout the circulatory system.

Hemophilia comprises a group of hereditary disorders; the blood does not clot normally due to the deficiency of one or more clotting factors leading to prolonged bleeding time and excessive bleeding tendencies after an small injury or physiological process.

Hemophilia A, known as classical hemophilia, is caused due to lack of activity or factor VIII deficiency. Hemophilia B is sex-linked recessive hereditary disease, it is a rare disorder caused by lack of IX factor. Von Will brand disease is considered to be the common hereditary hemorrhagic disorder; clinical manifestations: spontaneous mucous membrane bleeding, excessive bleeding, menorrhagia and prolonged bleeding in the absence of a normal number of platelets.

The management of patients with hemophilia depends on the form of the condition and the complexity of the planned dental procedure. It is essential to prevent accidental damage to the oral mucosa when carrying out any dental procedure by the cautious use of the instruments, protection of soft tissues during restorations.

Simple dental procedures should be carefully performed, local anesthetic application, non-intravenous anesthetic, extraction and other interventions.

Surgical dental procedures can be performed and in ambulatory conditions, but they should be coordinated by the dentist, hematologists, transfusologists and other specialists.

### **YES**

In the modern literature we come across new protocols for the treatment of patients with hemophilia that are designed to provide maximum safe operating procedures in maxillofacial surgery with a minimum replacement therapy.

application of antifibrinolytic agent, systemic and local hemostasis in dental surgical patients with blood disorders reduces the incidence of postoperative bleeding.

With this confirmation we postulated the following objectives:

To determine how often we recorded post extraction bleeding in hemophilia

in VW-disease patients depending on:

- Form and type of disease
- Doses of systemichemostaticcordained preoperatively and postoperatively
- Reception of local hemostatic measures
- Surgery extent

To determine how often we recorded post-extraction bleeding at patients with moderate and mildhemophilia to whom is ordained antifibrinolityc agent (tranexamic acid) as an independent therapeutic procedure.

To determine how much doses of missing factor was ordained in patients with mild hemophiliaA,B in dental extraction, in past when tranexamic acid was not ordinated.

## **Materials and methods**

The material for this research are processed medical histories of patients with bleeding disorders who were hospitalized at the clinic of maxillofacial surgery between 2009 -2015. Patients grouped by type and form of bleeding dyscrasias. Laboratory tests that are of importance for researches are recorded for all patients, it is recorded the type of oral surgery, type and extent of replacement therapy. Analysis subjects are systemic and local hemostatic measures that have been taken specifically for each patient. Postoperatively registered at patients in terms of bleeding volume and period of bleeding

Among the patients who are hospitalized during the investigated period the highest percentage of 64.3 % is registered minor (5 – 40) type of bleeding disease, followed by 29% and in one of the patients is registered sever hemophilia.Moderate (1 – 5%) bleeding is not registered in the investigated group. In the hemophilia A heredity is

at 62.5 %, but not at 37.5%, the percentage difference is statically insignificant for p>0.05 (p=0.3173) . In hemophilia B heredity is registered at 65.2% but not at 34.8%, the percentage difference is statically insignificant for p<0.05 (p=0.0392). In von Willebrand disease heredity is registered at 30.8% but not at 69.2%, percentage difference is statically significant for p<0.05 (p=0.050).

The type of bleeding disease (<1%) is registered only in A hemophilia (tab I graph). In the patient, the disease is diagnosed at early ages, oral surgery type of intervention equally in multiple extraction, type of given treatment is concentrate with an appropriate concentration factor, post intervention hemostasis with suture was taken locally after intervention bleeding is not registered. Patients with other type of disease (bleeding) (5 – 40%), were registered 36 patients, hemophilia A 33.3%, hemophilia B 61.1% and von Willebrad disease 25.0%. In the highest percentage of patients as a treatment was given appropriate concentration factor, at 26.8% of patients is registered systematic use of antibiotics , at 21.4% is systematically ordinated cryoprecipitate, at 5.4% is used cryoprecipitate and at 3.6% is used fresh frozen plasma. Post extraction bleeding is registered, by the type of oral surgery intervention equally in multiple tooth extraction and operational extraction by raising up the soft tissue flap. Post extraction bleeding in the highest percentage is registered in the therapy with appropriate concentrate factor 83.3% and in one of the patient with a combinational therapy cryoprecipitate, appropriate concentrate factor and systemic ordination of tranexamic acid. Patients with minor form of Von Willebrand disease are only with tranexamic acid given before the intervention, after intervention therapy receives 11 patients and no patient registered with post extraction bleeding .

Severity hemophilia bleeding is directly correlated with the level of coagulation factor. Depending on the missing factor hemophilia can be mild 6- 40 % factor, moderate factor level is 1 – 50% and expressed with the level factor below 1%.

In studied group moderate hemophilia was predominantly represented 64.3% and only 35.7% severe hemophilia.

Patients hospitalized at the Clinic of Maxillofacial Surgery in consultation with the hemophiliac prior to minor surgical procedures like extractions or other interventions by raising up the soft tissue flap and providing escort anesthesia, preoperatively factor level is raised up from 50 – 80% and postoperatively 30 – 80% for a period of 1 – 5 days. For major surgical interventions preoperative level factor is raised up 80 -100%. With the above protocol we had post extraction bleeding only at 6 patients.

Muchini published a 10 years' experience in managing patients with hemophilia he advised patients with bleeding after applying systemic and local hemostatic measures.

He recommended a factor raise of 30% for infiltration analgesia and 50 % for surgical interventions. Application of local and hemostatic measures at patients with blood extraction is obligatory. Various authors use different techniques of local hemostasis. Frachon recommends placing sutures to the extraction wound, Jackson uses fibrin glue, Kim JS reported good results with gelatin sponges.

## Conclusion

Replacement protocols for the treatment of patients with blood dyscrasias are designed to administer as possible needed doses of replacement therapy from appropriated factor yet some procedures to derive maximum safety at patients.

Further reduction of the replacement factor therapy is essential for patients first it reduces the possibility of creating inhibitor conditions that occurs in up to 28% of hemophiliac patients second major advantage of reducing the doses of replacement factor is to reduce the risk of transmission of infectious agents.

постапата е одбранбен механизам на човечкиот организам со кој се остварува вакуларниот интегритет, превенција од загуба на крв и овозможува вратување на крвта во циркулаторниот систем. При траума на крвните садови, оштетувања на ендотелниот слој настапува ослободување на протеини кои се активираат каскадата на коагулација. При повреда на крвниот сад се активираат три механизми;

1. фаза е вакуконструкција на крвниот сад со што се намалува крвниот поток и оштетениот крвен сад. Оваа фаза се нарекува вакуларна фаза на коагулација.

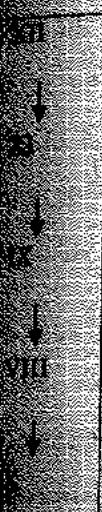
2. фаза е стварање на тромбоцитен чеп, тромбоцитите адхерираат со свояте колагени влакна на оштетениот вакуларен зид но адхерираат и формирајќи го тромбоцитниот чеп. Оваа фаза е наречена тромбоцитна фаза.

3. фаза е продукција на фибрин кој го стабилизира и појачува тромбоцитниот чеп и е наречена плазматична фаза. Во оваа фаза на коагулација тромбоцитниот чеп се трансформира во нерастворлив фибрин со помош на тромбинскиот ензим тромбин кој се генерира со помош на активација на тромбопластина. Трансформацијата на протромбинот во тромбин се одвива по две патишта: внатрешна (intrinsic) и надворешна (extrinsic). Внатрешниот пат се активира при контакт на VII фактор со субендотелиалното ткиво на оштетениот сад, а надворешниот пат се активира при контакт на XII фактор со тромбопластина кој се ослободува од оштетените ткива. По овие процеси настапува каскада од метаболични реакции во кои се активираат фактори на коагулација (Табела 1).

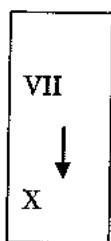
Последната фибринолитичка фаза се активира плазминогенот во тромбин кој го разградува фибринот и го деградира крвниот коагулум.

попуку контакт Тромбопластинско ткиво

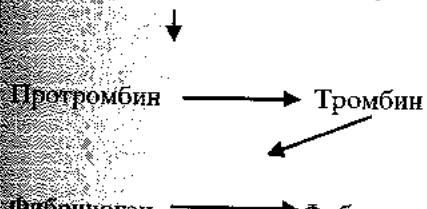
intrinsic патот



extrinsic пат



Фактор X + Ca + тромбоцит F3



Згрутчуван фибрин

Хемофилија е болест од група на наследни нарушувања предизвикани од дефицит на еден или повеќе фактори на коагулација, доведува до продолжено разрачнување на коагулација и тенденција на обилно крварење при мали повреди или повеќе активности.<sup>2</sup>

Родени со хемофилија имаат дефицит или потпол недостаток на фактори на коагулација. Факторот на коагулација е потребен протеин за

<sup>2</sup> Poveda-Roda, Rafael Poveda Roda, Jose V. Bagan, Yolanda Jimenez Soriano "Dental treatment with hemophiliac patients: dental alterations and management" : An update  
Baroudi K, Umar D. Hemophilia A: Dental considerations and management. J Int Soc Prev Communit Dent. 2014 Dec; 4 (suppl 3) : S147- 52

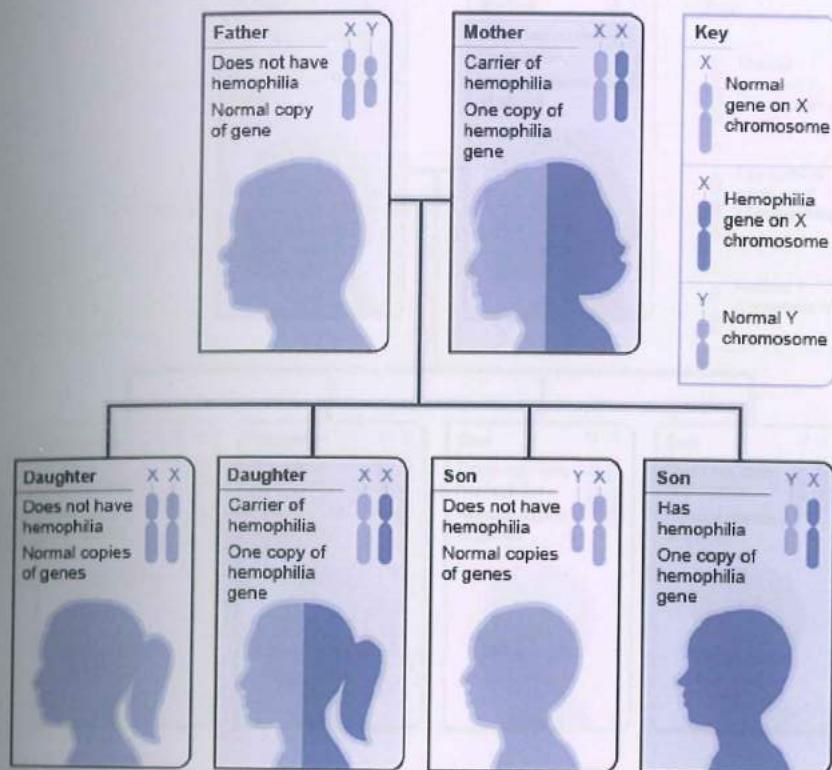
коагулација на крвта. Овие протеини во соработка со тромбоцитите помагаат при коагулација на крвта.<sup>3</sup>

Хемофилијата е наследена болест, нарушувањето се пренесува од мајката на децата преку половите хромозоми. Генот за хемофилија е локализиран на долгот крак на X хромозомот на Xq28. Хемофилијата како таква имала голем удел во историјата на Европа бидејќи била застапена во семејството на кралицата Victoria во Англија и се раширила во другите семејства преку нејзините наследници.<sup>4</sup>

Хемофилија страдат речиси исклучивно мажи, додека жените се носители (односно ја пренесуваат болеста на синовите). Само во некои случаи можат да заболат и жени ако таткото е заболен а мајката е нормална. Фреквенцијата на хемофилија е приближно 1 : 10 000 деца.<sup>5</sup>

Жените што имат ген за хемофилија на X хромозомот ќе заболат ако имат ген за хемофилија на само еден X хромозом, болеста може да ја имаат и нивните деца.<sup>6</sup>

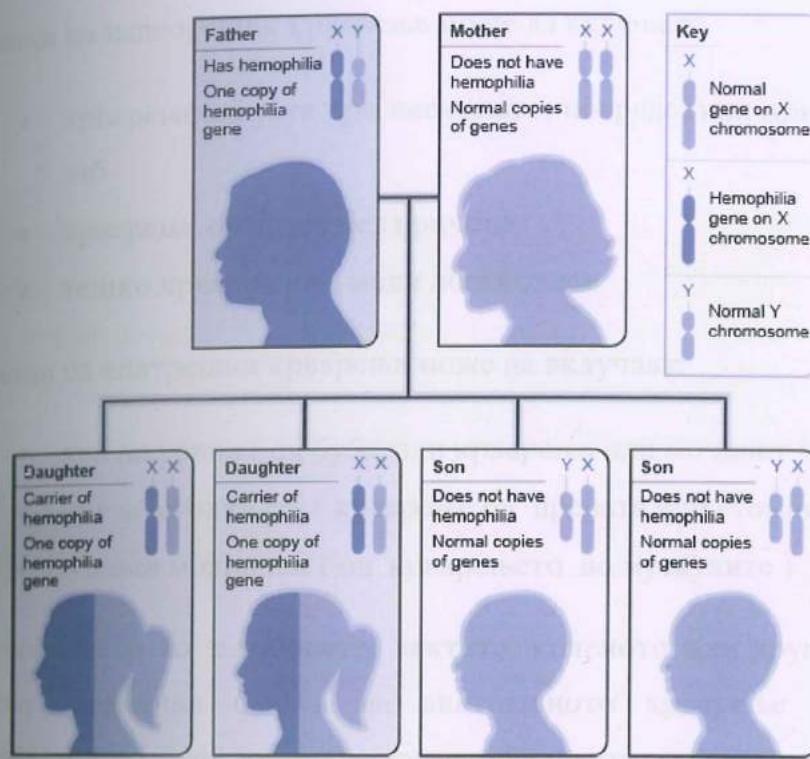
## Наследување на хемофилија - пример 1



Во овој пример таткото нема хемофилија ( нормални X - Y хромозоми ). Мајката е носител на хемофилија ( хемофилија ген на еден X хромозом и еден нормален X хромозом )

Секоја ќерка има 50 % шанси за наследување на хемофилија генот од нејзината мајка и да биде носител. Секој син има 50 % шанси за наследување на хемофилија генот и да биде болен.

## Наследување на хемофилија - пример 2



Во овој пример таткото има хемофилија ( хемофилија генот на X хромозомот ). Мајката не е носителка ( има две нормали хромозоми X ).

Секоја ќерка ќе го наследи генот од нејзиниот татко и ќе биде носител. Синовите ќе бидат здрави.<sup>7</sup>

<sup>7</sup> <http://www.nhlbi.nih.gov>

Главните знаци и симптоми на хемофилија се: прекумерно краварење и крвавки. Краварењето може да биде надворешно и внатрешно.

Знаци на надворешни краварења може да вклучуваат:

- краварење од уста при каснување, повреда, или при екстракција на заб
- краварење од носот без причина
- тешко краварење од мали посекотини

Знаци на внатрешни краварења може да вклучуваат:

- крв во урина ( од бубрезни краварења или мочниот меур )
- крв во стомицата ( краварење од цревата или стомакот)
- големи модринки ( од краварењето во мускулите )

Краварењето во зглобовите, лактите, коленото или другите зглобови е заедничка форма на внатрешното краварење кај луѓето со хемофилија, тоа може да доведе до траен инвалидитет од различен степен.

Крвавењето во мозокот е многу сериозна компликација на хемофилија, која се случи при сериозни повреди или мали удари на главата. Знациите на краварење во мозокот , вклучуваат:

- долготрајни, болни главоболки, болки во вратот, вкочнетост
- повторено повраќање
- поспаност или промени во однесувањето
- неизједна слабост или несмасност на рацете и нозете
- двојно гледање
- грчеви<sup>8</sup>

Светската федерација на хемофилија (WFH) проценува дека низ целиот свет 70% од пациентите со хемофилија се незабележани и нелекувани, а тоје живеат во неразвиените земји и земјите во развој. Иако во развиените земји животниот век на хемофиличарите е близок до онаа на здрави

он не е случај во земјите во развој каде животниот век на болните со значително покус.<sup>9</sup>

зависност од тоа кој фактор на коагулација недостасува се три вида на хемофилија : А, Б, Ц кои се јавуваат како резултат на недостасување на фактор : VIII, IX, XI.

**Хемофилија А**, или исто така познато како класична хемофилија, е болеста од недостаток на активноста или дефицитарно количство на фактор VIII. Ова хемофилија е наследно забулување на крвта која се пренесува по наследство за половиот хромозом - X рецесивно забулување, поради што мажите а жените се преносители . Инциденца на Хемофилија А е 1:5000, а во однос на хемостазата потребно е минимум 30% од факторот VIII да биде за хемостазата.<sup>10</sup>

**Хемофилија Б** е болест која се пренесува на рецесивен начин со хромозом, тоа е нарушување на хемостазата предизвикан од недостасување на IX фактор. Хемофилија Б е со помала инциденца 1 : 30000 мажи и 1 : 20000 жените.<sup>11</sup>

**Villebrand-ова болест (vWF)** е една од најчестите наследни дефекти на хемостазата; се манифестира клинички со спонтани крварења од непрекумерно крварење од рани, менорагија и продолжено време на крварење при присуство на нормален број на тромбоцити.

Во случаи тоа се пренесува како автозомно доминантна болест, со 3 главни варијанти:

1) намалени концентрации и циркулирачки Von Willebrand фактор

2) намалена активност на vWF

3) најтешка форма со комплетен недостаток на vWF.<sup>12</sup>

9. European Society of Hemophilia 2006 "Guidelines for the management of Hemophilia"  
10. Boyd A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, hemophilia A and

Australian Dental Journal 001;46: (1) :37-40

11. Brewer A,Creagh.D. "Guidance on the dental management of patients with hemophilia and  
vWD disorders" British Dental Journal: 22 Nov2013, 497-504

12. Palumbo. Dental Management of patients with Bleeding disorders. Continuing Dental  
Education number 319.

Светската федерација на Хемофилија објави годишен извештај за глобалната анкета во 2006 година, каде се вклучени избрани демографски и други податоци за лица со хемофилија (PWH), Von Willebrand-ова болест (VWD), други нарушувања, ретки крварења и тромбоцитни нарушувања низ целиот свет.

Според СЗФ хемофилијата е класифицирана според дефицитот на факторот на тешка умерена и лесна форма.

Тежината на заболувањето е прикажана во табелата 2.<sup>13</sup>

Табела 2

Тежина	Ниво на фактор на коагулација % на активност (IU/ml)	Епизоди на крварење
Тешка	1% (<0,01)	Спонтани крварења, претежно во зглобови и мускули
Умерена	1%-5% (0.01-0.05)	Повремено спонтани крварења, тешки крварења при траума и хир.интервенции
Минорна	5%-40% (0.05-0.40)	Тешки крварења при голема траума или хир.интервенции

Пациентите со хемофилија се сметат за посебна група на пациенти во денталната пракса. Првата задача на стоматологот е добра информираност и едукација на пациентите со хемофилија за најчестите дентални болести како кариссот и периодонтални заболувања. Пациентите со хемофилија често заболуваат од пародонтални заболувања поради отежнатото одржување на орална хигиена. Токму затоа овие пациенти треба да ги превенираат денталните заболувања со редовна профилакса, и редовна посета на стоматолог.<sup>14</sup>

Третманот на пациентите со хемофилија зависи од формата на основното заболување но и од инвазивноста на денталната процедура. При изведување на реставративни дентални процедури неопходно е да се внимава да не се

<sup>13</sup>World Federation of Hemophilia Report on the "Annual global survey 2006" December 2007.  
<sup>14</sup><http://medlineplus.gov>

така че ткива, да не се употребуваат силни аспиратори на плунката и

хируршки стоматолошки процедури треба со внимание да бидат спроведени под вливачка на локална анестезија особено спроводни анестезии, кои се користат при интервенции и други интервекции. Хируршки стоматолошки процедури може да се спроведат во амбулантни услови, но тие мора да бидат кординирани од страна на хематолог, трансфузиолог, хематолог и лекари од други специјалности.<sup>16</sup> Ако пациентот третман треба да биде испланиран добро да го редуцира рисикот и формирање на хематоми. Сите инвазивни хируршки интервенции треба да се спроведат со заместителна терапија од факторот кој недостасува кај пациентот.

Заместителната терапија со фактори за коагулација ординарира хематологот во соработка со пациентот. Светската здравствена федерација (WHO) препорачува користење на свежо смрзнатата плазма како заместителна терапија кај пациенти со хемофилија. Рекомбинантните продукти заместителна терапија имаат предност во однос на криопреципитатот и свежо смрзнатата плазма поради можноста да бидат термички обработени за вирусна инфекција. Криопреципитатот и свежо смрзнатата плазма неминовно носат рисикот на инфицирање и пренесување на вирусна инфекција.

Свежо смрзнатата плазма и свежо смрзнатата плазма се користат како додаток на стандардните концентрати на коагулационен фактор во терапијата на пациентите со хемофилија. Пациентите со хемофилија се користат и други лекови како: аминокапронова киселина, транаксемична киселина, епилон аминокапронска киселина. Епифилон е лек кој го подига нивото на факторот VIII и vWF повлекувајќи ги депоите на факторот VIII во ендотелијалните клетки.

Транаксемичната киселина и аминокапронската киселина се користат како инхибитори на коагулацијата кои комплетно го инхибираат активирањето на коагулационите ферменти во плазмин. Транаксемичната киселина се повеќе се користи при третманот на хемофилија и на мукозни мембрани како самостојна терапија или во комбинација со свежо смрзнатата плазма и свежо смрзнатата плазма са користени за третманот на хемофилија.

Според последните неколку децени, американската владина агенција поддржана од Националниот институт за здравје и медицина (NIH) и Национални центри за третман на хемофилија (HTC), обезбеди

"Management of hemophilia". World federation of hemophilia 2005

Mont LM. Hemophilia and dental treatment. J Am Dent Assoc. 1978 May; 96 (5):827-34

"Management of hemophilia" World federation of hemophilia 2005

дијагностички тимови за дијагноза, третман, превенција, едукација, надзор и услуги за подобрување на здравјето на луѓето со генетски дефекти на коагулацијата.<sup>18</sup>

Сред регистраторот на хемофилија на италијанската асоцијација на хемофилија (AICE) вкупниот број на пациенти кои страдат од нарушувања на коагулацијата во Италија е 9345 во првото полугодије на 2013 година. Од нив 1746 има хемофилија А, 293 тешка хемофилија Б, останатите имале поблаги или леки случаји на хемофилија.<sup>19</sup>

Унгарска се регистрирани повеќе од 1000 машки пациенти со хемофилија. Слично како и во Италија, ваквиот број е детектирано високо ниво на инхибиторниот фактор за хемофилија на Р.Македонија во 2011 година регистрирани се 100 пациенти со хемофилија. Од нив 209 хемофилија А; 104 хемофилија Б; и 47 имајат болеста von Willebrand - ова болест.<sup>21</sup>

<sup>18</sup> b. Drake JH, Forsberg AD, Atwood R, Voutsis M, Shearer R.

<sup>19</sup> Dent LM. Hemophilia and dental treatment. J Am Dent Assoc. 1978 May; 96 (5):827-34

<sup>20</sup> A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, hemophilia A and hemophilia B. Italian Dental Journal 2001;46( 1):37-40

<sup>21</sup> Kalovics I, Szalma J. "Dental and oral surgical treatment of B haemophilic patient with high inhibitor titer". Case report. Fogorv SZ. June 2015

<sup>22</sup> Ѓилковска. "Transfuziologija" (rakopis na ucebnikot) 2011 Skopje.

## УРЕН ПРЕГЛЕД

пациентите со наследно нарушување на крварење како што е хемофилија А ( дефицит на факторот VIII ) и хемофилија Б ( дефицит фактор IX ) се најголеми ризик од постоперативни крварења по хируршки зафати. Во случај на хемофилија А или Б ( < 1% фактор ) сеично со највисок ризик, а при хемофилија А или Б ( 1% - 5% фактор ) обично помалку, но всеистакнат ризик, и минорна хемофилија А или Б ( 5% - 25% фактор ) се сочувува. <sup>22</sup>

Исследувачите имат доволно докази од рандомизирани студии за проценка на риска на крварење при безбеден хемостатски третман кај лица со хемофилија или други нарушувања на коагулацијата при хируршки процедури. Стоматолозите се често среќаваат со пациенти со различни видови на нарушувања на хемостазата во сводната практика. Познавањето на таквите нарушувања на коагулацијата, како и познавање на терапеутските протоколи за тие заболувања, е важна улога во намалување на потенцијалните компликации.<sup>23</sup>

Автор Traore N.A. во својот труд нагласува дека пациентите се често среќаваат со грешкотии во пристапот до примарната дентална заштита како да тоа е примарната хемостатска болест, тоа може да доведе до лошо орално здравје и намалување на потребата за инвазивни стоматолошки третмани.<sup>24</sup>

Следувањето на терапија со коагулациони фактори, хемостатични агенси, внимание во изборот на оперативна техника и користење на локалните хемостатски агенси и зголемен интерес за оралното здравје.

---

1. Traore N.A. Management of dental procedures in patients with hemophilia A or B after removal of the third molar removal with a single dose of recombinant Factor IX ( Benefit ) and local hemostatic agents. Australian dental journal 2010.

2. Traore N.A, Huddart D, Huddart S, et al. National Haemophilia Treatment Center population trends 1990-2010 patient diagnoses, demographics, health care utilization and survival. Journal of Clinical Haemophilia. 2013 Jan; 19 (1):21-6

3. Huddart D, Traore N, Huddart S, et al. National Haemophilia Treatment Center population trends 1990-2010 patient diagnoses, demographics, health care utilization and survival. Journal of Clinical Haemophilia. 2013 Jan; 19 (1):21-6

поканува нова ера на стоматолошка заштита на пациенти со вродени хемостазни дефекти и хемофилија, со користење на хемостазата.<sup>25</sup>

Во литературата постојат податоци од автори кои применуваат различни протоколи при третирање на пациенти со крвни дискрази во првите ординации.

Авторот Roger Svensson во својата студија анализира постоперативно третирање на 124 пациенти (69 М и 55 Ж) со просечна возраст од 71 години (28-89). Пациентите кои биле упатени за екстракција на заб во период 2004-2009 година, ако било екстракција на забите, алвеолите биле исполнети со абсорбирачки матрици, коишто се композит, желатински сунѓер или колаген и потоа затворени со примарен шов. Пациенти од 124 (4%) се вратени со пост оперативни крварења.<sup>26</sup>

Авторите G. Lohmeier и G. Englehardt, во својата двојна групирана студија врши оцена на ефектот на транаксемична киселина користена локално како течност за намалување на крварењето по екстракција на заби кај 30 пациенти кои примале антикоагулантна терапија. Студијата беше изведена со намалување на нивото на антикоагулантна терапија во контролната група и без промени во нивото на антикоагулантна терапија во групата која примила транаксемична киселина.

При екстракција 5% раствор на транаксемична киселина е користен кај група од 15 пациенти, кај кои антикоагулантна терапија не била намалена, и кај група од 15 пациенти за кои е намалена антикоагулантна терапија. Пациентите биле обврзани да ја плакнат устата со 10 мл транаксемична киселина, 4 пати на ден за 7 дена.

Нашол значејна разлика помеѓу двете третирани групи во појавата на крварење по хируршката интервенција.<sup>27</sup>

Авторите E. M. Moore и Barbara B, во својот труд анализира постоперативно третирање на 45 г. пациент со тешка хемофилија А ( $\Phi$  VIII < 1%). Кај пациентот имало мултипни екстракции. Еден час пред хируршката интервенција на забите било орденирано активиран протромбински комплекс (FEIBA) 85 U/ml, а пациентот не имал администрација на локален анестетик Mepivacaine 3%, без

<sup>25</sup> Brewer A,Creagh D. "Guidance on the dental management of patients with hemophilia and other coagulation disorders" British Dental Journal: 22 Nov 2013, 497-504

<sup>26</sup> Lohmeier F,Englehardt S CH,Svensson J P, Becktor P J. "Treatment with local hemostatic agents and antifibrinolytic drugs after tooth extraction in warfarin treated patients". Sweed Dent J 2013;37:71-77.

<sup>27</sup> Moore E M, Moore B B. "Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant - treated patients undergoing oral surgery:An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy". J Oral Med Oral Pathol 1993

ација. По екстракција беа користени овие локални хемостатски агенти беа сошиени со не-абсорбирачки конци, желатински сунѓери и конци со транаксемична киселина течност.

Пациент (FEIBA) била ординарирана 8 и 16 часа по хируршката интервенција со 65 U/kg. Во текот на следниве 5 дена пациентот беше третиран со 65 U/kg (FEIBA) на секои 12 часа. Постоперативно крварења, тромбоза и други компликации не биле евидентирани.<sup>28</sup>

Целта на ова истражување беше да се проценат потенцијалните и клиничките ризикови фактори на терапии во корелација со сериозноста на хемофилија и да се определат ризиковите фактори за крварење. Групата на студијата беше составена од пациенти со хемофилија кои беа третирани во Орална и Максилофацијална Хирургија во Скопје и центар Сава во периодот помеѓу 1996 и 2012. Собраните податоци вклучуваат историја на болест, периоперативна фактор концентрат терапија, системска и локална хемостатични агенси, системска употреба на транаксемична киселина и резултати. Крварењето е дефинирано како прекумерно крварење за кој се смета крварење кој продира во рок од 20 дена по постапката. Се анализираат (n=1968) 1968 пациенти кои имале и претходни хемостатични процедури од 125 пациенти. Резултатите од ризик на крварење биле оценети според тежината на хемофилија со или без присуство на коагулопатии и присуство на коморбидни коагулопатии и видот на соматолошката терапија. Трите групи пациенти подложени на вкупно 1088 нискоризични и 890 високоризични постапки резултира со вкупно 40 постоперативни крварења. Надворешните постапки биле неопходни за понатамошни стоматолошки процедури или хируршките интервенции. Помеѓу ризик факторите за одложено крварење, најголемиот ризик бил со присуство на фибрин лепакот беше значително ( $P=0.027$ ) се поврзани со постоперативно крварење веројатно поради тоа што се применуваат високоризични постапки и пациенти со висок ризик. Раниот третман ( $P=0.55$ ), пост постапка терапија ( $P=0.039$ ) и "високоризични" стоматолошки процедури биле исти така го зголемуваа ризикот од крварење. Пациентите со хемофилија може безбедно да се третират ако се применува прецизна хемостаза, фибрински лепак и системска терапија. Фактор трансфузииите не се

<sup>28</sup>Dara B,Graziella S,Christian B."Complex dental extractions in a patient with severe haemophilia A treated with activated prothrombin complex concentrate"Blood Transfus 2012.

и треба да се применуваат со оглед на ризикот поврзани со пресметувањето на хематолошки ризик од крварење кај

хематолошки процедури често предизвикуваат повреди на усната празнина, што резултира со локализирано крварење.<sup>30</sup> Интервенците во орална хирургија и стоматолошките процедури можат да приспират и да предизвикаат тешко орално крварење, особено кај пациентите со хемофилија и Von Willebrand-ова болест. Доколку не се користат антифибринолитички агенти или хемостатски мерки, постоперативното крварење е евидентирано кај 73% на пациентите со хемофилија.<sup>31</sup>

von Willebrand-овата болест е најчестото наследено заболување на хемостазата. Најголемиот предизвик во управувањето со von Willebrand-овата болест е вршење на хируршки процедури поради крварењето. Терапевтите третманот препорачуваат употреба на чист von Willebrand-ов фактор / фактор VIII (vWF/ FVIII) концентрат кај пациентите со тип 2 и тип 3 vWD како припрема за операција, кај пациентите со подложени на операција кои не реагираат, и кај пациенти за кои третманот е контраиндикован. Сепак до денес не постои консензус за оптимални нивоа. Целта на оваа студија била да се оцени ефектот на третманот кај пациентите со von Willebrand-ова болест во текот на хируршките процедури. Податоците кои се однесуваат на хируршките процедури кои се изведуваат во тој центар од 2003-2014 биле ретроспективно набљудени. Сите хируршки интервенции, освен едно на слепото црево, биле планифицирани. За секој пациент бил подготвен план за управување со хемостазата. Вкупно биле извршени 37 хируршки процедури ( големи, мали и дентални) 23 кои биле со von Willebrand-ова болест. Само кај 4 од сите 37

Horn A, Lubetsky A, Bashari D, Kenet G. "Oral-surgery-associated postoperative bleeding in hemophiliacs-a tertiary centre's two decade experience" 2015 Mar;11 (2):234-40,do:  
/doi:10.1111/j.1365-2710.2014.02444.x, Epub 2014 Dec 4.

Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Ugolotti G, Dell'aringa C, et al. "Oral procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders" 10 years' experience in Hemophilia Centers. Hemophilia 2005; 11:504-509  
"Therapy for preventing oral bleeding in patients with hemophilia or Von Willebrand disease during dental procedures." 2005, Quintessence Publishing Co, Inc.

(10.8%) било евидентирано крварење. Резултатите од оваа студија укажуваат дека операцијата може безбедно да се врши бездување на соодветна и навремена хемостаза за време и постоперативно на интервенците кај пациентите со von Willebrand-ова болест.<sup>32</sup>

да се спречи периоперативното квартене кај лубето со вродени дефекти на квартенето при интервенциите се користи антифибринолитични хемостатични киселини или ипсилон аминокапропроична киселина.<sup>33</sup>

транаксемичната киселина и неговиот претходник ипсидон киселина се користат за лекување на пост-оперативно здрави возрасни лица над 30 години. Транаксемичната киселина користи во профилакса и третман на пациенти со висок ризик од оперативните квартрења како што се хемофиличарите и пациенти на антикоагулантна терапија, со многу добри резултати, без значителни несакани

Иифбринолитичната терапија е евтина, безбедна и потенцијално  
терапија за спречување на компликации на крварење во дентална  
Најчесто се користи како дополнка на другите најчесто користени  
мерки, како што се терапија со субстационен фактор,  
и локални хемостатички мерки. И покрај потенцијално корисни  
ко е вообичаена практика во третман во центрите за хемофилија ,  
литичната терапија се уште не стана дел од стандардниот  
пристап по орална хирургија во оваа категорија на пациенти.  
Литичните агенси локално може да се користат како течости за  
устата, или системски како орална или интравенозна терапија,  
табелата број 3.

Ak G, Dikici F, Karaman I, Atalar Ac, Bezgal F. "Surgery in patients with von Willebrand Disease. 2016 Oct; 27 (7); 812-816  
is therapy for preventing oral bleeding in patients with hemophilia or Von Willebrand Disease during oral or dental procedures" ( Protocol ) The cochrane collaboration 2014.

and M.Harris "the effect of tranexamic acid (cyclokapron) on blood loss after third molar extraction under a day case general anaesthetic" British Dental journal, Volume 186, 1999.

### антифибринолитични агенси

Спецификации	Постапна сила	Доза (взрасли)	Доза (деца)
	50 mg / ml	10 ml, 4 пати на ден	≥ 1 година 20 mg / kg телесна тежина/ 2 до 3 дози на ден
	100 mg / ml полека IV (1 ml/min)	500 mg до 1000 mg 2 до 3 пати на ден	≥ 1 година: 20 mg/kg телесна тежина/ 2 до 3 пати на ден
	500 mg	1 до 1.5 g, 2 до 3 пати на ден	≥ 1 година: 20 mg/kg телесна тежина/ 2 до 3 пати на ден
	250 mg / ml	Почетна доза 4 до 5 полека IV ( повеќе од еден час) проследена со континуирана од 1 g / на час	100 mg / kg , или 3 g / m <sup>2</sup> полека IV за време на првиот час, проследена со континуирана инфузија 33.3 mg/kg/ на час или 1 g / m <sup>2</sup> на час
	500 mg и 1000 mg	Почетна доза 4 до 5 g, проследена од 1 до 1.25 g / час. Максималната доза 24 g за 24 часа	На почеток 100 mg / kg, проследено со 3g / m <sup>2</sup> во првиот час, проследено со 33.3 mg / kg или 1 g / m <sup>2</sup> на час , максимум 18 g / m <sup>2</sup> (600 mg / kg) за 24 часа.

гамилон аминокапроична киселина

гамаксемична киселина<sup>35</sup>

инциенти со наследени нарушувања на хемостазата може да дојде до рано крварење при стоматолошките процедури особено при екстракции. Авторите Brewer.A и Correa.Me советуваат за мерки пред-оперативни, супституциона терапија, периодични и пост-оперативни мерки како локални хемостатици и гамаксемична киселина.<sup>36</sup>

Втората улога на хемостазата е да се чува интегритетот на коагулацијата на крвта. Откако крвниот коагулум е формиран, треба да се следи за тоа што на раните, формирањето на крвниот коагулум е комплексен

"Therapy for preventing oral bleeding in patients with hemophilia or Von Willebrand disease during dental procedures" ( Protocol ) The cochrane collaboration 2014.  
Correa ME, "Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders"  
Hemophilia monograph no. 40 , World Federation of Hemophilia. 2006

физиолошки процес кој во себе вклучува интеракција помеѓу два главни процеси, агрегација на тромбоцитите и коагулација на крвта.<sup>37</sup>

Литературата во ова област обезбеди за лекарите јасни насоки за тоа какви мерки се соодветни за пациентите со наследени нарушувања на кемостазата, повеќе тераписки протоколи и упатства се објавени, базирани на клинички студии. Протоколот за третман на Хемофилија А е представен во табела 4, протоколот за третман на Хемофилија Б е представен во табела 3, протокол за Von Willebrand-ова болест е представен во табела 4.<sup>38</sup>

### Протокол за хемофилија А

Табела 4.

Хемофилија А Ниво на VIII фактор	Лесна >5 U/dl	Умерена 5-2 U/dl	Тешка <2U/dl
Процедури Локална анестезија (инфилтративна)	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман
Локална анестезија (блок)	Нема потреба за третман	Фактор VIII 10 U / kg	Фактор VIII 10 U / kg
Супрагингивални интервенции	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Потребна подготвока доза од 1 g орална транаксемична киселина (капс) проследен со 1 g 3 дена
Супраконгивални интервенции	Пред третман 1 g орална транаксемична киселина проследена 1 g 24 часа пост	Фактор VIII 7 U / kg и пред третман доза 1 g орална транаксемична киселина (капс) проследен со 1 g 3 дена	Фактор VIII 7 U / kg и предтретман доза 1 орална транаксемична киселина (капс) проследен со 1 g 3 дена
Мали интервенции на меки тела (апсцес и оток)	Фактор VIII 10 U / kg предтретман	Фактор VIII 10 u / kg предтретман	Фактор VIII 10 U / kg Предтретман

<sup>37</sup>Traore A.N , Chan A K C, Webert K E, Heddle N. First analysis of 10 year trends in national factor concentrates usage in haemophilia: data from CHARMs, the Canadian Haemophilia Assesment and resource Management System. Haemophilia. 2014 Jul;20(4):e251-e259  
<sup>38</sup>M Stubbs, J Lloyd. A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, hemophilia A and hemophilia B. Australian Dental Journal 001;46( 1)37-40

## Протокол за хемофилија Б

Табела 5

Хемофилија Б ниво на IX фактор	Лесна >5 U/ dl	Умерена 2-5 U/ dl	Тешка<2 U/ dl
Процедури Локална анестезија (инфилтративна)	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман
Локална анестезија (блок)	Нема потреба за третман	Протромбин - НТ 20 U/ kg предтретман	Протромбин - НТ 20 U/ kg предтретман
Супрагангивални интервенциј	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Потребна подготвока доза од 1 g орална транаксемична киселина (капсули)
Субгангивални интервенции	Пред третман 1 g орална транаксемична киселина 1g 24 часа пост.	Протромбин -НТ 14U/ kg предтретман доза 1 g орална транаксемична киселина (капс) проследен со 1 g 3 дена	Протромбин - НТ 14 U/ kg предтретман доза 1 g орална транаксемична (капс) проследен со 1 g 3 дена
Мали интервенции на меки ткива (нос и оток)	Протромбин -НТ 20 U / kg	Протромбин -НТ 20 U / kg	Протромбин -НТ 20 U / kg

Табела 6.

## Протокол за Willebrando-ова болест

Willebrand-ова болест vWF-ниво на фактор VIII	Лесно >30 U / dl	Умерена 10- 30 U/dl	Тешка < 10 U / dl
Процедури Локална анестезија (инфилтративна)	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман
Локална анестезија (блок)	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Фактор VIII 10 U/ kg предтретман
Супрагангивални интервенциј	Нема потреба за третман	Нема потреба за третман	Потребна подготвока доза од 1 g орална транаксемична киселина (капс)
Субгангивални интервенции	Пред третман 1g орална транаксемична киселина проселедена 1 g 24 часа пост.	Пред третман 1 g орална транаксемична киселниа проследена 1 g 24 часа пост.	Фактор VIII 7 U / kg И предтретман доза 1 g орална транаксемична киселина (капс) проследена со 1 g 3 дена
Мали интервенции на меки ткива	Дезмопресин предтретман	Фактор VIII 10 U / kg или дезмопресин предтретман	Фактор VIII 10 U/ kg предтретман

Светската Федерација за Хемофилија во прирачникот издаден во 2005 година (WFH) препорачува употреба на концентриран фактор, криопреципитат или свежо замрзната плазма за супстициона терапија кај пациенти со хемофилија. Хируршкиот третман мора да се планира и да се минимализира ризикот од крварење. Пациентот мора да се консултира со хематолог пред почеток на третманот за проверка на нивото на факторот и да се ординира терапија во зависност од типот на операцијата и очекуваното крварење.

Во табелата е прикажано концентрацијата на фактор VIII неопходна да се орднира во зависност од тежината на планираната интервенција и очекуваното крварење.<sup>39</sup>

**Табела: 7.**

Состојба на дозата на фактор VIII	
Лесно крварење	Доза: 15 U/ kg фактор VIII секое 8-12 ч за 1-2 дена Цели: 30 % од нормалното ниво
Големи крварење	Доза: 50 U/ kg фактор VIII секое 8-12 ч за 7-14 дена Цели: 80-100% од нормалното ниво
Помошна терапија	Дезмопресин, транаксемична киселина или аминокапроична киселна (кај блага форма на болест)

Неопходно е да се превземат мерки за намалување на ризикот од инфекција поради што се орднираат антибиотици. Дополнителни мерки за контрола на постекстракционите крварења се аплицирање локални хемостатски препарати како антифибринолитичките агенси. Транаксемична киселина се препорачува во доза за возрасни 1 гр. три пати на ден се користи пред почетокот од операцијата, и треба да се продолжи вкупно 7 дена постоперативно.<sup>40</sup>

Авторот Zanone E и соработниците анализира постекстракционо крварење кај група од 77 пациенти со хемофилија. Сто и осумдесет и четири

<sup>39</sup>World federation of Hemophilia report on the "GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA' 2005  
<sup>40</sup>Shetty SP, Kaul R, Baroudi K, Umar D. Hemophilia A: Dental considerations and management. J Int Soc Prev Community Dent. 2014 Dec; 4 (suppl 3) : S147- 52

пациенти кај кои е индицирана стоматолошка екстракција ја имале контролната група. На сите пациенти со хемофилија им било внесено 10mg/kg-1 транаксемична киселина и инфузија со фактор VIII или IX до постигне околу 30% нивото на факторот VIII или IX *in vivo* пред екстракција. Евидентирани се четириест и пет од 98 (45.9%) пациенти кај пациентите со хемофилија и 110 од 239 (46%) кои беа со контролна група во контролната група. Регистрирани се две компликации, една кај пациентите со хемофилија (кај единиот постекстракционо крварење на местото на ињектирањето на анестезија кај другиот), и едно крварење на еден од пациентите во контролната група. Статистички компликации на крварење во двете групи пациенти не е значајна ( $P=0,2; 0,2; CL 0, 0,1-2,22$ ).<sup>41</sup>

Според некои автори како Harrington при спроводна анестезија супституциона терапија со факторот кој недостасува за подигнување ниво над 50% од нормалните вредности.<sup>42</sup>

Според Kumar J.N за спроводна анестезија потребно е ниво на факторот

кој на факторот кое треба да се постигне при дентални екстракции. Студии варира од 30% до 50% (Zanon.E.).<sup>44</sup>

На крварењето при обработка на тврди и меки наслаги според SP може да се користи само транаксемична киселина во форма на спреј.<sup>45</sup>

Според автори имаат заеднички став дека е неопходно да се редуцира ризикот на пациенти кај кои е неопходна примена на супституциона терапија со факторот VIII кај 28% од пациентите се развиваат инхибитори на факторот VIII. При терапијата со фактор можни се трансмисии на инфективни

Bell F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. "Proposal of a standard approach to dental care in hemophilia patients". A case control study with good results. Hemophilia, 2000 Sep;6 (5):533-6  
"Management of dental care in hemophiliac patients: a case control study". Hemophilia. 2000;6(suppl 1): 7-12. [PubMed]  
Varadarajan R, Sharma N. "Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol?". Dent Res. 2007;18:48-54

Bell F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. " Proposal of a standard approach to dental extraction in hemophiliac patients" A case control study with good results. Hemophilia 2000; 6: 533-536

Savidge GF, Fiske J. "Effectiveness' in controlling haemorrhage after dental scaling in people using tranexamic acid mouthwash". Br Dent J 2005; 198:33-38.

хепатитис Б вирусот ХБВ, хепатитис Ц вирусот ХЦВ, хепатитис А  
ХИВ и други.<sup>46</sup>

## **РУДОТ**

литературата се среќаваме со нови протоколи за третманот на хемофилија кои се дизајнирани да обезбедат максимално безбедна дентална процедура со минимум супституциона терапија.

локални хемостатски мерки, примена на антифибринолитички агенти можува употреба на помалку дози од неопходниот коагулационен фактор. Денталните протоколи исто така се редуцираат и пациентите кои имаат слаба ефикасност на супституциска терапија, тоа се најчесто пациентите со слаба и форма на хемофилија. Потикнати од објавените резултати во научните списанија поставивме работна хипотеза.

на антифибринолитичен агенс, системски хемостатици и локални мерки при дентални оперативни процедури кај пациенти со крвни заболувања ќе редуцираат инциденцата на постоперативни крварења.

Според хипотезата ги поставивме следните цели:

Изучиме колку често сме евидентирале постекстракционо крварење при пациенти со хемофилија А, Б, vW-болест во зависност од:

а) информата на заболувањето

б) користење на системски хемостатици орденирани предоперативно и постоперативно

в) користење на локалните хемостатски мерки

г) користење на хируршката интервенција

Изучиме колку често сме евидентирале постекстракционо крварење при пациенти со умерена и блага хемофилија кај кои е ордениран антифибринолитички агенс, транаксемична киселина (tranaksemik acid) и вакуум-коагулатор како компоненти на постојна терапеутска постапка.

Изучиме колку дози од факторот кој недостасува се орденирани кај пациенти со слаба или блага хемофилија А, Б при дентални екстракции, во случајот кога не се орденирала транаксемична киселина.

## **ДЛИ МЕТОД**

Цел за ова истражување се обработени медицинските истории на пациенти со хемофилија кои биле хоспитализирани на клиниката за матна хирургија (МФХ) во период од 2009 до 2015 година.

Сите се групирани по видот и тежината на крвната дискразија

### **до Хемофилија А**

форма со фактор VIII до 5 % - 40 %

форма со фактор VIII од 1-5 %

форма со фактор VIII под 1 %

### **до хемофилија Б**

форма со фактор IX до 5 % - 40%

форма со фактор IX од 1-5 %

форма со фактор IX под 1%

### **до Von Willebrand- ова болест**

WD

CD

HD

Клинички тестови кои се од интерес за испитувањето се спроведени на пациенти:

тромбикско време

кортико тромболастинско време

тест за крварење

International normalization ration

тест за коагулација

матнохируршка интервенција:

антиклицирана екстракција на еднокорен заб

делицирана екстракција на повеќекорен заб  
тавна екстракција со подигнување на мукопериостално ламбо  
заштита екстракција, екстракција на две до три заби  
орално-хируршки интервенции, цистектомии, апикотомии,  
вегастози.

Пациент посебно се евидентира типот и обемот на супституционата

и

замрзнатата плазма

реципитат

штрант од соодветниот фактор

ако ординирање на транаксемична киселина

длъготрајна употреба на антибиотици

При извршувањето на анализа се и локалните хемостатски мерки кои се преземени

пациент посебно ;

на хемостаза со сутура

употреба на желатински сунгери или сургицел газа

употреба на антифибринолитички течности локално

При извршувањето на оперативното квартарење се евидентирало кај пациентите од аспект на  
локалното квартарење и период на појава на квартарењето. Обемно квартарење  
се дефинира како најмал обем крв вкупно соодветен за заполнување на свежа крв континуирано во текот на еден ден, а умерено  
квартарење како најмал обем крв вкупно соодветен за заполнување на свежа крв плунка во устата во текот на денот после оперативната  
интервенција. Сите податоци се статистички обработени и прикажани са во следниот резултати.

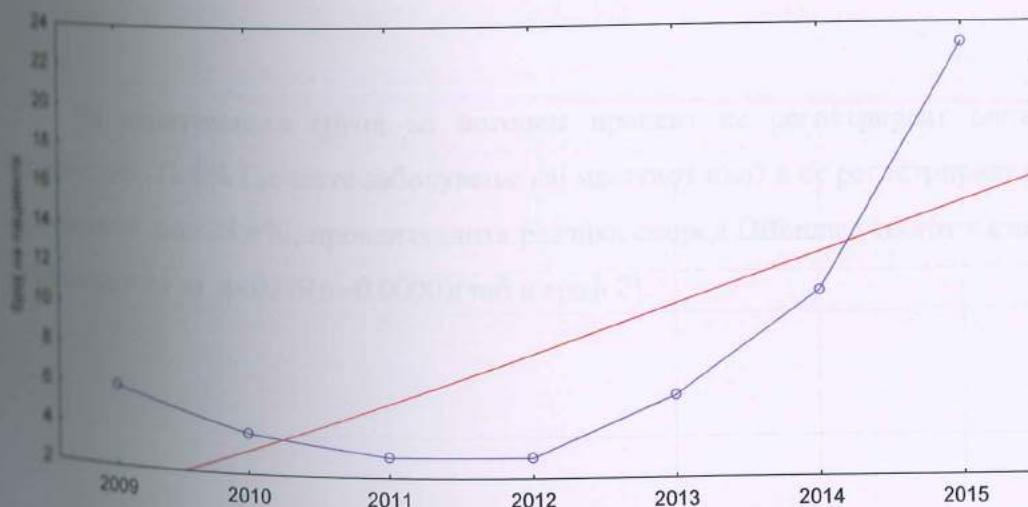
## РЕЗУЛТАТИ

Материјал на ова истражување преставува обработување на 56 медицински истории на пациенти со хемофилија кои биле хоспитализирани на Клиниката за МФХ во периодот од 2009 -2015 год. Најмал број 3(5.4%) на хоспитализирани пациенти со хемофилија регистрирани се во 2011 година и 2012 година, а најголем број 23(41.1%) пациенти во 2015 година. Во периодот 2009-2015 г. бројот на хоспитализирани пациенти со хемофилија покажува тенденција на пораст.

Табела бр.1 Приказ на бројот на пациентите според годината

Година	Број	%
2009	6	10.7
2010	4	7.1
2011	3	5.4
2012	3	5.4
2013	6	10.7
2014	11	19.6
2015	23	41.1
вкупно	56	100.0

Графикон бр.1 Приказ на бројот на пациентите според годината

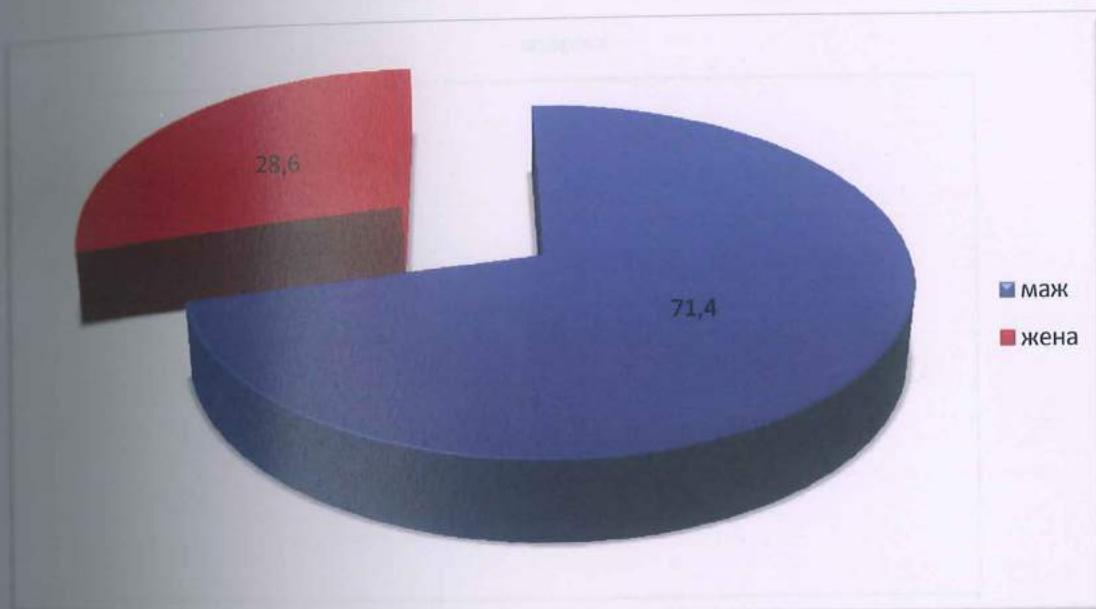


Социо-демографски податоци на пациентите

Табела бр.2 Приказ на пациентите според полот

	број	%
маж	40	71,4
жена	16	28,6
вкупно	56	100.0

Графикон бр.2 Приказ на пациентите според полот

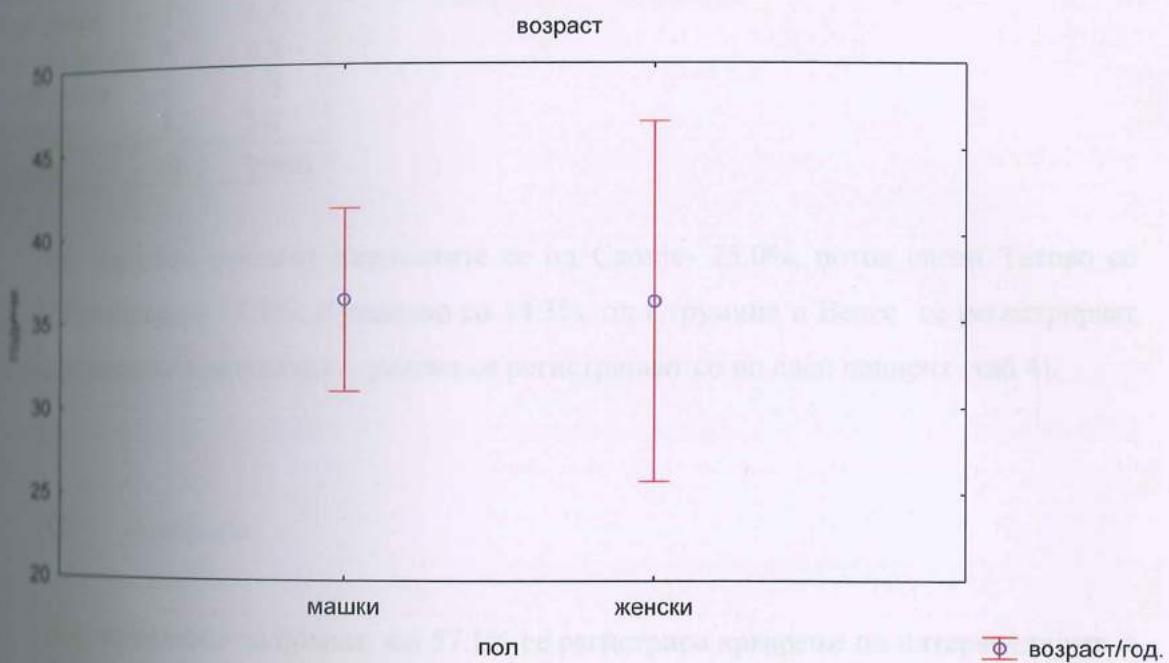


Во испитуваната група во поголем процент се регистрираат пациенти од машкиот пол-71.4% (почесто заболување кај машкиот пол) и се регистрираат пациенти од женскиот пол-28,6%, процентуалната разлика според DffERENCE тестот е статистички статистички значима за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф 2).

Табла бр.3 Приказ на просечната возраст на пациентите според полот и вкупно

пол	просек	број	Стд.Дев.	минимум	Максимум
машки	36,3	40	16,61356	9,0	79,0
женски	36,2	16	19,62046	9,0	73,0
вкупно	36,3	56	17,34096	9,0	79,0

Графикон бр.3 Приказ на просечната возраст на пациентите според полот



Просечната возраст на пациентите изнесува  $36.3 \pm 17.3$  г., минималната возраст изнесува 9, а максималната возраст изнесува 79 г. Просечната возраст кај машкиот пол изнесува  $36.3 \pm 16.6$  г., а кај женскиот пол изнесува  $36.2 \pm 19.6$  г.(таб и граф 3). Разликата која се регистрира според DffERENCE тестот помеѓу просечната возраст кај двета пола е статистички несигнификантна за  $p>0.05(p=0.9846)$ , групата во однос на половата возраст е хомогена.

Табела бр.4 Приказ на пациентите според местото на живеење(општина)

град	број	%
Куманово	8	14,3
Скопје	14	25,0
Тетово	13	23,2
Гостивар	10	17,9
Струмица	2	3,6
Велес	2	3,6
Кавадарци	1	1,8
Кочани	1	1,8
Кратово	1	1,8
Гевгелија	1	1,8
Кр. Паланка	1	1,8
Св.Николе	1	1,8
Кичево	1	1,8
<b>вкупно</b>	<b>56</b>	<b>100.0</b>

Во најголем процент пациентите се од Скопје- 25.0%, потоа следи Тетово со 23.2%, Гостивар со 17.9%, Куманово со 14.3%, од Струмица и Велес се регистрираат по два пациенти, а останатите градови се регистрираат со по еден пациент (таб 4).

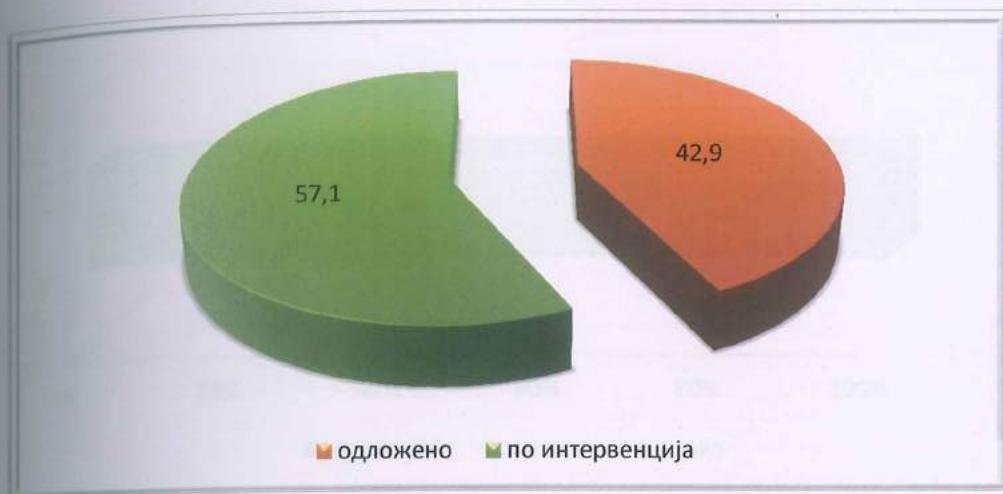
## II. Анамнеза

Кај пациентите за првпат кај 57.1% се регистрира крварење по интервенцијата, а одложено крварење се регистрира кај 42.9%, процентуалната разлика според Dfference тестот е статистички не сигнификантна за  $p>0.05(p=0.1329)$ (таб и граф 5).

Табела бр.5 Приказ на пациентите во однос кога прв пат крвареле

крварење	број	%
одложено	24	42,9
по интервенција	32	57,1
<b>вкупно</b>	<b>56</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.5 Приказ на пациентите во однос кога прв пат крвареле



Кај пациентите кои се хоспитализирани во испитуваниот период во најголем процент од 64.3% се регистрира минорна (5-40%) тип на болест-крварење, потоа следува неозначена со 33.9 % и кај еден пациент се регистрира тежок тип(<1%). Умерениот (1-5%) тип на болест-крварење не се регистрира во истражуваната група. Процентуалната разлика според Dference тестот помеѓу минорната верзус неозначената е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=0.0013)$  (таб и граф 6).

Табела бр.6 Приказ на пациентите во однос на тип на болеста-крварењето

Тип на болеста/крварење	број	%
неозначена	19	33.9
Минорна(5-40%)	36	64.3
Тешка(<1%)	1	1.8
<b>Вкупно</b>	<b>56</b>	<b>100.0</b>

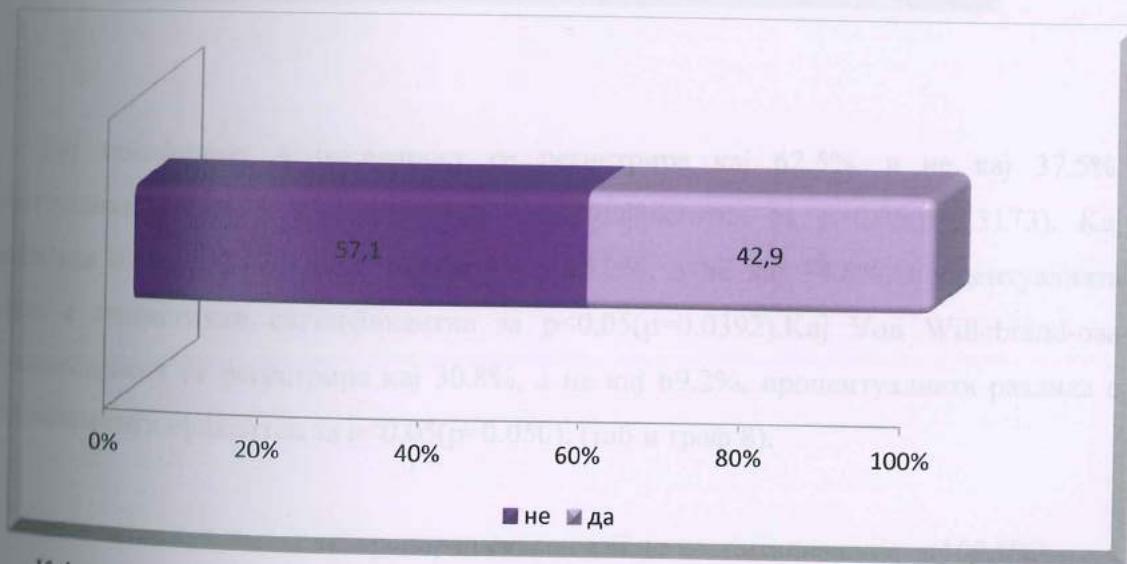
Графиконбр.6 Приказ на пациентите во однос на тип на болеста-крварењето



Табела бр.7 Приказ на пациентите во однос дали заболувањето е наследно

Наследна/фамилијарна болест	број	%
Не	32	57.1
Да	24	42.9
<b>Итого</b>	<b>56</b>	<b>100.0</b>

Графиконбр.7 Приказ на пациентите во однос дали заболувањето е наследно

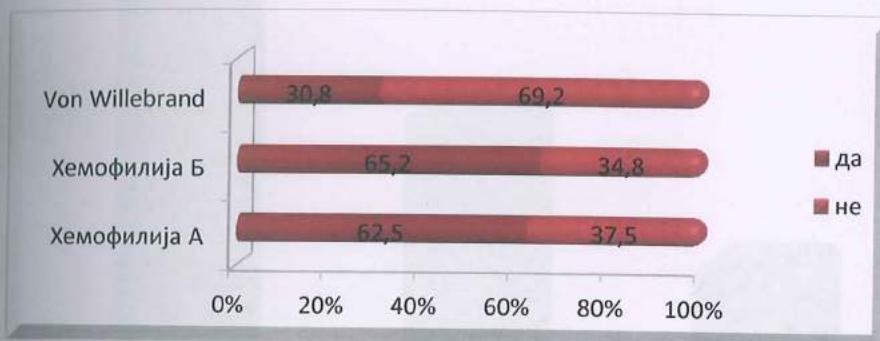


Кај пациентите 57.1% заболувањето не е наследно, а наследно се регистрира кај 42.9%, процентуалната разлика според Difference тестот е статистички не значајна за  $p>0.05(p=0.1329)$ (таб и граф 7).

Табела бр.8 Приказ на пациентите во однос дали заболувањето е наследни типот на хемофилија

Тип/наследна	да		не		вкупно	
	број	%	број	%	број	%
Хемофилија А	5	62.5	3	37.5	8	100.0
Хемофилија Б	15	65.2	8	34.8	23	100.0
Von Willebrand	4	30.8	9	69.2	13	100.0

Графикон бр.8 Приказ на пациентите во однос дали заболувањето е наследни типот на хемофилија



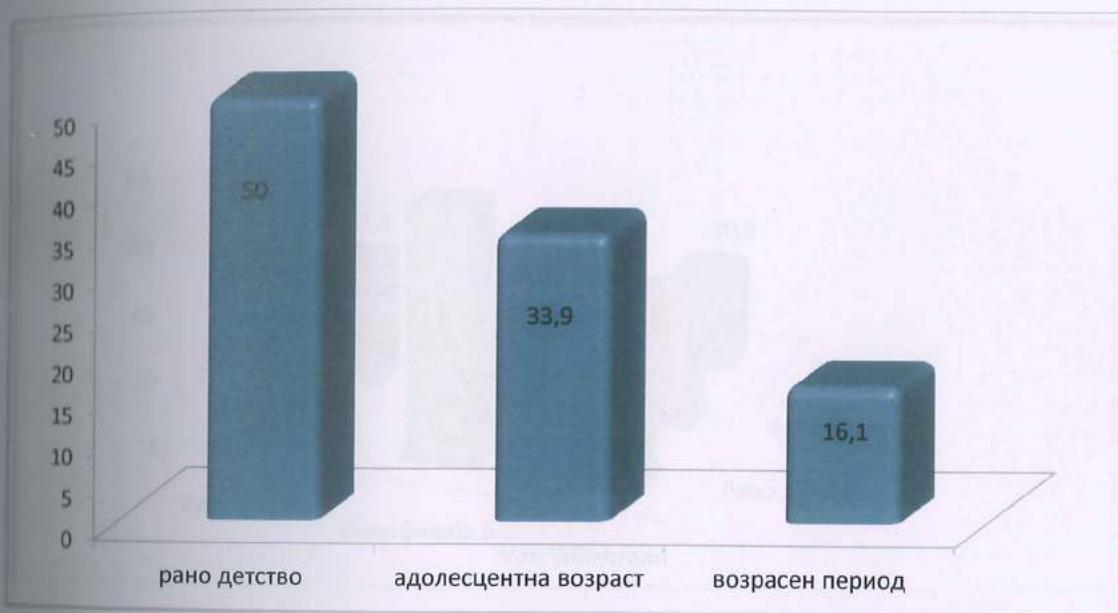
Кај хемофилија А наследност се регистрира кај 62.5%, а не кај 37.5%, процентуалната разлика е статистички несигнификантна за  $p>0.05(p=0.3173)$ . Кај хемофилија Б наследност се регистрира кај 65.2%, а не кај 34.8%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=0.0392)$ . Кај Von Willebrand-ова болест наследност се регистрира кај 30.8%, а не кај 69.2%, процентуалната разлика е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=0.050)$ . (таб и граф 8).

Сите пациенти имаат екстракиран стален заб до хоспитализацијата(100.0%).

Табела бр.9 Приказ на пациентите во однос кога за првпат е дијагностицирано заболувањето

возраст	број	%
Рано детство	28	50.0
Адолесцентна возраст	19	33.9
Возрасен период	9	16.1
вкупно	56	100.0

Графикон бр.9 Приказ на пациентите во однос кога за првпат е дијагностицирано заболувањето



Кај половина од пациентите заболувањето е дијагностицирано во раната возраст-50.0%, потоа со 33.9% следува дијагностиката во адолесцентната возраст и кај 16.1% во возрасниот период. Според Dfference тестот процентуалната разлика помеѓу рана возраст верзус возрасен период и адолесцентна возраст верзус возрасен период е статистички сигнификантна за  $p<0.05$ ( $p=0.0001$ ;  $p=0.0296$ ), останатите процентуални разлики се статистички несигнификантни за  $p>0.05$ (таб и граф 9).

Табела бр.10 Приказ на пациентите во однос кога за првпат е дијагностицирано заболувањето и типот на хемофилија

Тип/дијагностицирано- взраст	Рано детство		адолесцентна		Возрасен период	
	број	%	број	%	број	%
Хемофилија А	5	62.5	3	37.5		
Хемофилија Б	17	73.9	6	26.1		
Von Willebrand	4	30.8	5	38.4	4	30.8

Табела бр.10 Приказ на пациентите во однос кога за првпат е дијагностицирано заболувањето и типот на хемофилија

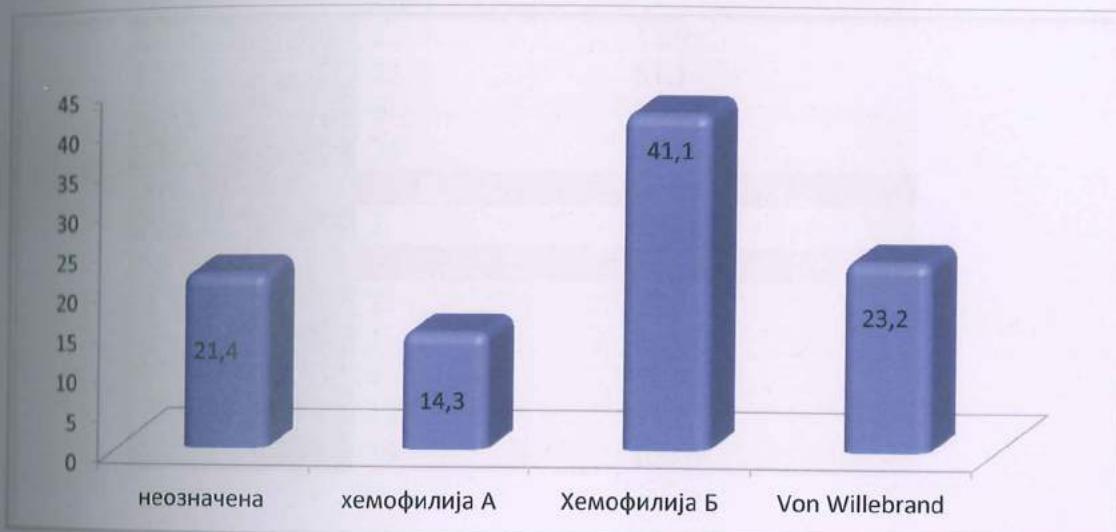


Хемофилија А и хемофилија Б во најголем процент(62.5% и 73.9) се дијагностиирани во рано детство, а Von Willebrand-овата болест скоро во подеднаков процент се регистрира во трите периоди(30.8%, 38.4% и 30.8%)(таб и граф 10). Процентуалната разлика кај Хемофилија А е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ , процентуалната разлика кај хемофилија Б е статистички сигнификантна за  $p<0.05(p=0.0012)$ , процентуалната разлика кај Von Willebrand-овата болест е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ .

Табела бр.11 Приказ на пациентите во однос на типот на хемофилија

Тип	број	%
неозначена	12	21.4
Хемофилија А	8	14.3
Хемофилија Б	23	41.1
Von Willebrand	13	23.2
вкупно	56	100.0

Графикон бр.11 Приказ на пациентите во однос на типот на хемофилија



Од вкупно 56 пациенти, во најголем процент се регистрира со 41.1% хемофилија Б, потоа следи VonWillebrand-ова болест со 23.2%, со 21.4% неозначена, и хемофилија А со 14.3%

Според Dfference тестот процентуалната разлика помеѓу хемофилија Б верзус хемофилија А и хемофилија Б верзус VonWillebrand-ова болесте статистички значificantна за  $p < 0.05$  ( $p=0.0245$ ;  $p=0.0426$ ) (таб и граф 11).

Тешкиот тип на болест (крварење) (<1%) се регистрира единствено кај хемофилија А (таб и граф 12), кај пациент од машкиот пол, болеста е дијагностицирана во рана возраст, типот на орално-хируршка интервенција која е превземенна е џултишна екстракција, типот на терапија која е дадена е концентрат со соодветен

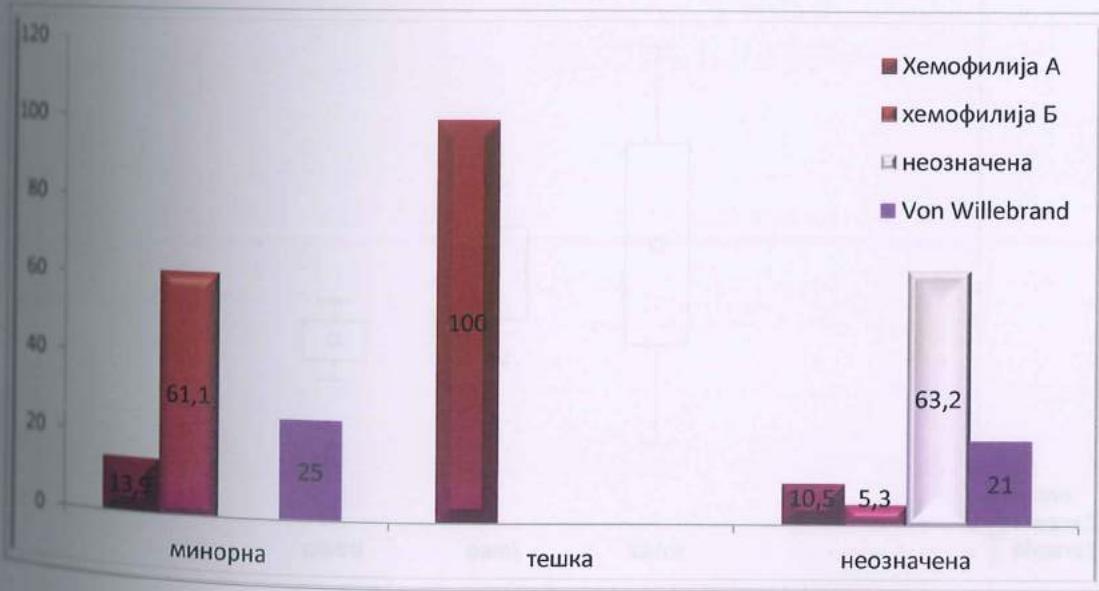
фактор, локално е превземено хемостаза со сутура и поинтервенционо крварење не е регистрирано.

Во минорниот тип на болест (крварење) (5-40%) вкупно 36 пациенти се регистрира Хемофилија А со 13.9%, хемофилија Б со 61.1% и Von Willebrand-ова болест со 25.0%(таб и граф 12)

Табела бр.12 Приказ на пациентите во однос на типот на хемофилија и типот на болеста(крварење)

минорна	број	%
Хемофилија А	5	13.9
Хемофилија Б	22	61.1
Von Willebrand	9	25.0
вкупно	36	100.0
<b>Тешка</b>		
Хемофилија А	1	100.0
Неозначена		
Хемофилија А	2	10.5
Хемофилија Б	1	5.3
Von Willebrand	4	21.0
неозначена	12	63.2
вкупно	19	100.0

Графикон бр.12 Приказ на пациентите во однос на типот на хемофилија и типот на болеста(крварење)



### III. Лабораториски анализи

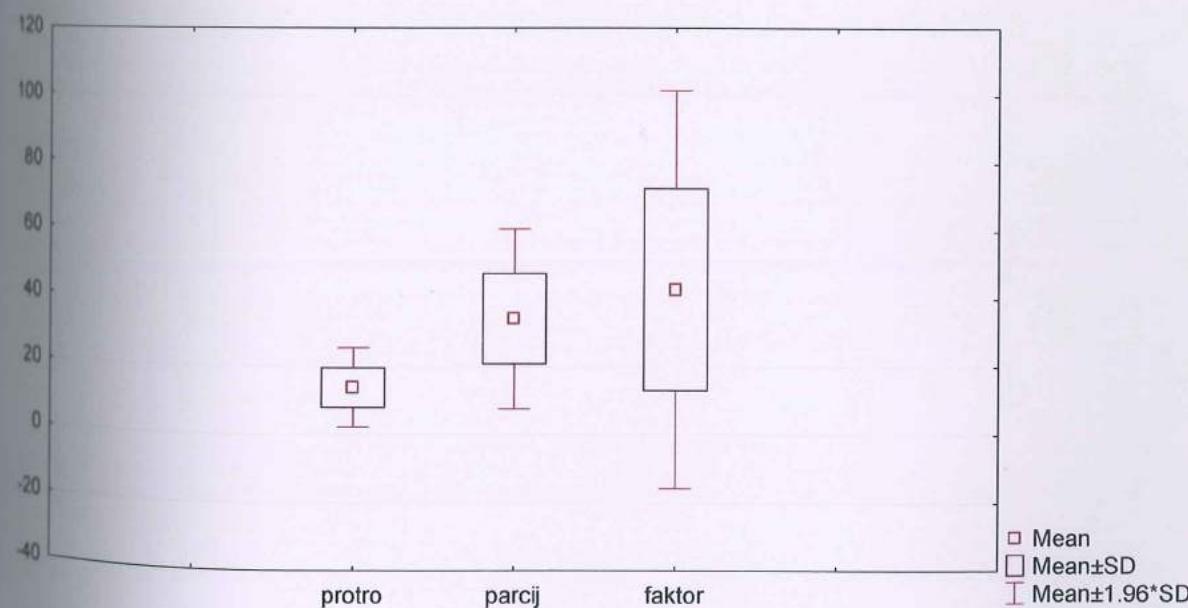
Просечната вредност на протормбинското време кај пациентите изнесува 13.9 сек. и е повисока од референтните вредности кои изнесуваат от 10 до 13 сек. (таб и граф 11). Просечната вредност на парцијалното тромбопластинско време кај пациентите изнесува 34.2 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат от 18 до 45 сек. (таб и граф 13).

Просечните вредности на коагулационите фактори се пониски од референтните вредности (50-100) изнесува 42.8 (таб и граф 13).

Табела бр.13 Приказ на просечните вредности на лабораториските анализи кај пациентите

	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
Протромбинско време	37	13.9	11.0	38.0	5.95428
Парцијално тромбопластинско време	37	34.2	3.0	57.0	13.51098
Фактори на коагулација	33	42.8	0.24	135.0	29.89691

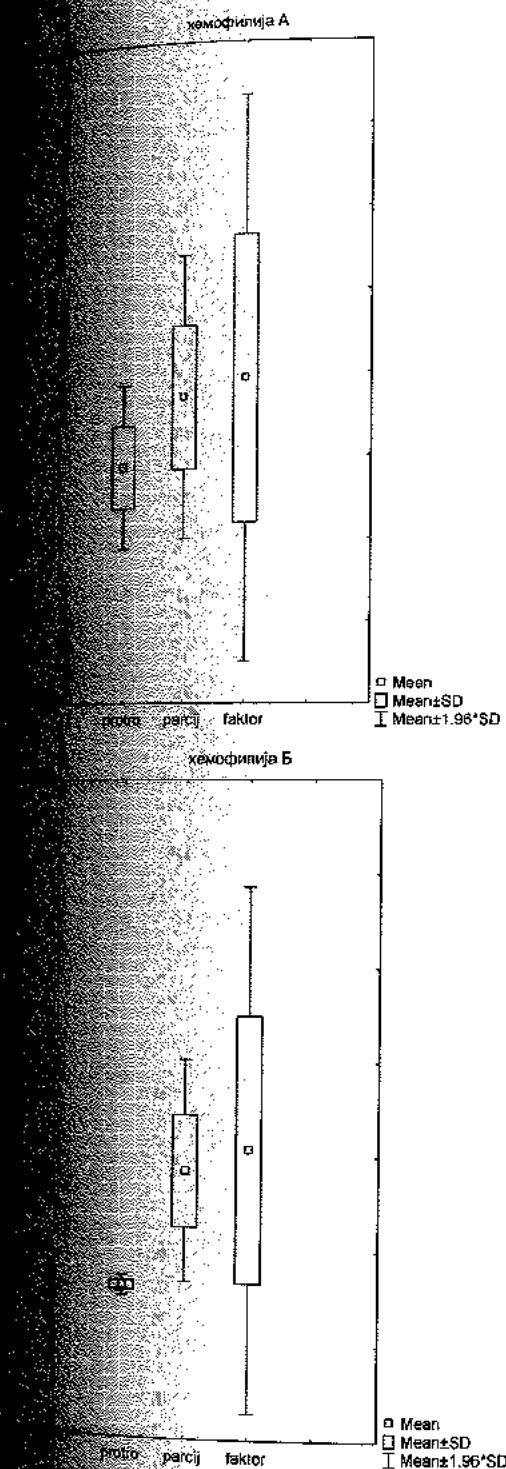
Графикон бр.13 Приказ на просечните вредности на лабораториските анализи кај пациентите

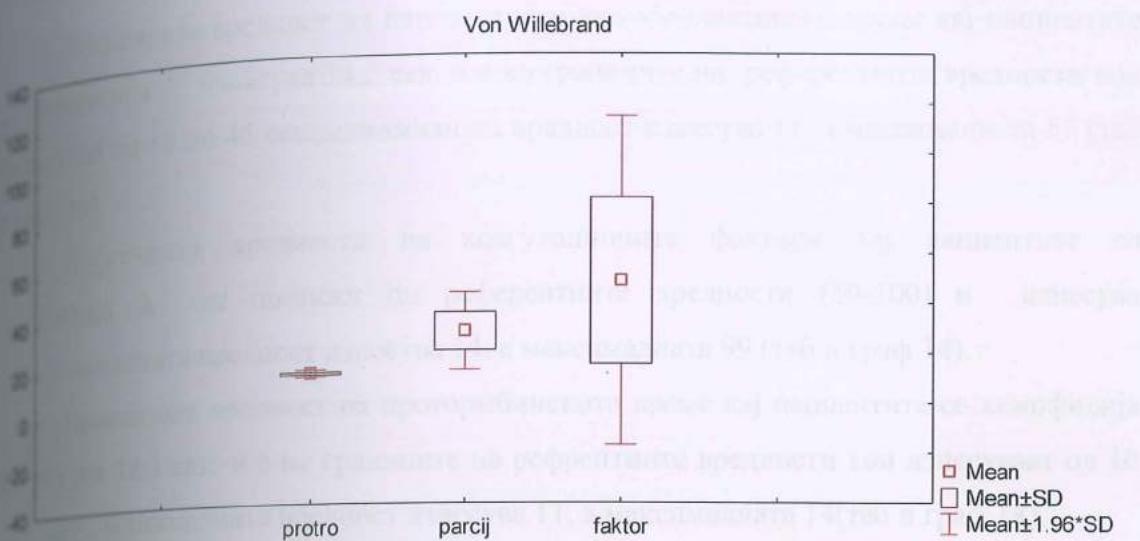


Табела бр.14 Приказ на просечните вредности на лабораториските анализи кај пациентите според тип на Хемофилија

<i>Хемофилија А</i>	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
Протромбинско време	6	17.5	11.0	38.0	10.1734 9
Парцијално тромбопластинско време	6	34.2	11.0	57.0	17.4861 9
Фактори на коагулација	5	38.6	14.0	99.0	34.9041 5
<i>Хемофилија Б</i>	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
Протромбинско време	20	12.3	11.0	14.0	1.06992
Парцијално тромбопластинско време	20	36.9	4.0	54.0	12.0012 1
Фактори на коагулација	20	41.5	0.24	135.0	28.4467 3
<i>Factor VIII</i>	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
Протромбинско време	8	12.5	11.0	13.0	0.75593
Парцијално тромбопластинско време	8	28.9	11.0	36.0	7.93613
Фактори на коагулација	8	48.9	7.0	85.0	33.6682 9

4 Приказ на просечните вредности на лабораториските анализи кај според тип на Хемофилија





Табла бр.15 Приказ на Analysis of Variance тестот на лабораториските анализи кај пациентите помеѓу типовите на Хемофилија

	SS – Effect	df – Effect	MS – Effect	SS – Error	df – Error	MS – Error	F	p
Протромбинско време	132.8676	2	66.43382	543.2500	31	17.52419	3.790978	0.033663
Бериланто тромбоцитарно време	404.7507	3	134.9169	6166.925	33	186.8765	0.721957	0.546072
Фактор на коагулација	419.2285	2	209.6142	28183.18	30	939.4395	0.223127	0.801329

Табла бр.16 Приказ на Post hoc Tukey HSD тест за протромбински време

	{1} - M=17.5	{2} - M=12.3	{3} - M=12.5
Хемофилија А {1}		0.029651	0.085027
Хемофилија Б {2}	0.029651		0.988919
Von Willebrand {3}	0.085027	0.988919	

Просечната вредност на протромбинското време кај пациентите со хемофилија А изнесува 17.5 сек. и е повисока од референтните вредности кои изнесуваат од 10 до 12 сек., минималната вредност изнесува 11, а максималната 38 (таб и граф 14).

ната вредност на парцијалното тромбопластинско време кај пациентите со хемофилија А изнесува 34.2 сек. и е во границите на референтните вредности кои се од 18 до 45 сек.,минималната вредност изнесува 11, а максималната 57 (таб и граф 14).

Сличните вредности на коагулационите фактори кај пациентите со хемофилија В се поински од референтните вредности (50-100) и изнесуваат од 10 до 20 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат од 10 до 15 сек.,минималната вредност изнесува 14, а максималната 99 (таб и граф 14).

Сличната вредност на протормбинското време кај пациентите со хемофилија Ј изнесува 3.5 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат од 10 до 15 сек.,минималната вредност изнесува 11, а максималната 14(таб и граф 14).

Сличната вредност на парцијалното тромбопластинско време кај пациентите со хемофилија Џ изнесува 36.9 сек. и е во границите на референтните вредности кои се од 18 до 45 сек.,минималната вредност изнесува 4, а максималната 54 (таб и граф 14).

Сличните вредности на коагулационите фактори кај пациентите со хемофилија ЈА се поински од референтните вредности (50-100) и изнесуваат од 10 до 20 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат од 10 до 15 сек.,минималната вредност изнесува 0.24, а максималната 135 (таб и граф 14).

Сличната вредност на протормбинското време кај пациентите со Von Willebrand- ова болест изнесува 12.5 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат от 10 до 15 сек.,минималната вредност изнесува 11, а максималната 13 (таб и граф 14).

Сличната вредност на парцијалното тромбопластинско време кај пациентите со Von Willebrand- ова болест изнесува 28.9 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат од 18 до 45 сек.,минималната вредност изнесува 11, а максималната 36 (таб и граф 14).

Сличните вредности на коагулационите фактори кај пациентите со Von Willebrand- ова болест се поински од референтните вредности (50-100) и изнесуваат от 10 до 20 сек. и е во границите на референтните вредности кои изнесуваат от 10 до 15 сек.,минималната вредност изнесува 7, а максималната 85 (таб и граф 14).

Сличните просечните вредности на протормбинското време помеѓу трите групи пациенти со хемофилија според АНОВА тестот е статистички сигнификанта за  $p<0.05$  (таб.15).

При целем избор на така наречени post hoc т.е. тестови кои се изведуваат помеѓу групите, тоа е АНДИФИКАЦИЈА тестот кога дава статистички значајни резултати. Се нарекуваат уште и ПОСЛЕКРАТНА СПОРЕДБА. Цел на овие тестови им е да ја откријат разликата (која е наречена примероци) која е "заслужна" за вкупниот статистички значаен

результат. Според post hoc тестот-Tukey HSD тест за протромбинско време вкупната значимост се должи на статистичката сигнификантност помеѓу хемофилија А и хемофилија Б за  $p < 0.05$  ( $p=0.029651$ ) (таб.16).

Разликата помеѓу просечните вредности на парцијално тромбопластинското време помеѓу трите типови на хемофилија според АНОВА тестот е статистички несигнификанта за  $p > 0.05$  ( $p=0.546072$ ) (таб.15).

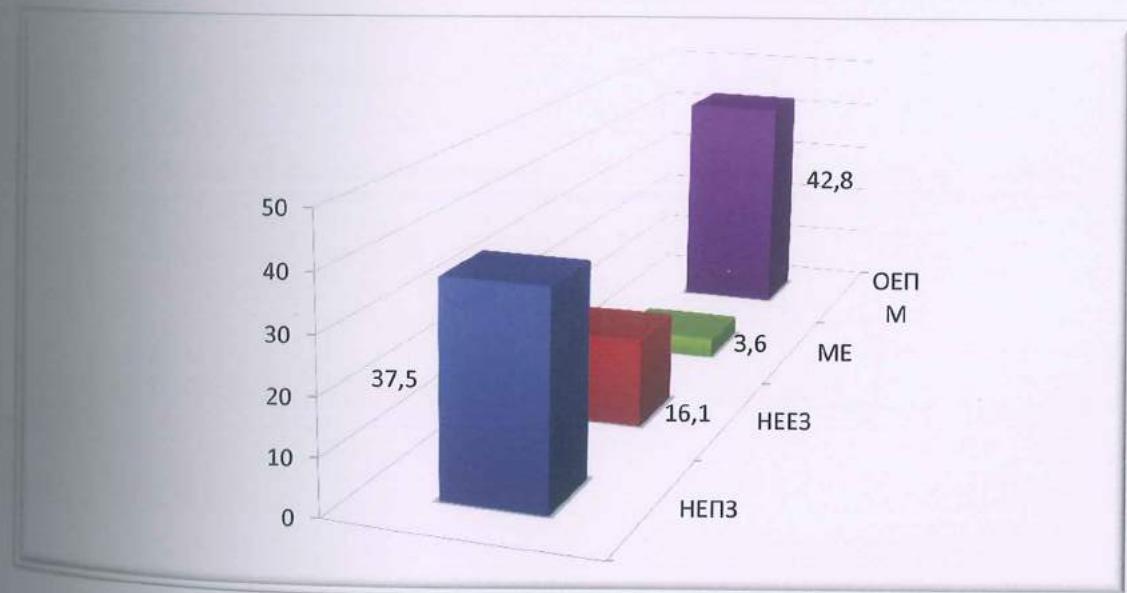
Разликата помеѓу просечните вредности на факторите на коагулација помеѓу трите типови на хемофилија според АНОВА тестот е статистички несигнификанта за  $p > 0.05$  ( $p=0.801329$ ) (таб.15).

#### IV. Типови на терапија

Табела бр 17 Приказ на типот на орално-хируршката интервенција

Тип	број	%
Некомплицирана екстракција на повеќекорен заб(НЕПЗ)	21	37.5
Некомплицирана екстракција на еднокорен заб(НЕЕЗ)	9	16.1
Мултипна екстракција(МЕ)	2	3.6
Оперативна екстракција со подигнување мукопериостален ламб(ОЕПМ)	24	42.8
Вкупно	56	100.0

Графикон бр 17 Приказ на типот на орално-хируршката интервенција



Во најголем процент кај пациентите - 42.8% применета е оперативната екстракција со подигнување на мукопериосталниот ламбо, потоа следува со 37.5% применета некомплицирана екстракција на повеќе корен заб, со 16.1% примана на некомплицирана екстракција на едно корен заб и 3.6% мултилпна екстракција. Според difference тестот процентуалната разлика помеѓу применета на оперативната екстракција со подигнување на мукопериосталниот ламбо и некомплицирана екстракција на повеќе корен заб верзус останатите два модалитети на оперативно-хируршка интервенција е статистички сигнификантна за  $p<0.05$  (таб и граф 17).

Табела бр 18 Приказ на типот на орално-хируршката според типот на хемофилија

Тип*	Хемофилија А		Хемофилија Б		Von Willebrand	
	број	%	број	%	број	%
1. (НЕПЗ)	4	50.0	8	34.8	6	46.1
2. (HEE3)	2	25.0	1	4.3	1	7.7
3. (МЕ)			2	8.7		
4. (ОЕПМ)	2	25.0	12	52.2	6	46.2
вкупно	8	100.0	23	100.0	13	100.0

1. Некомплицирана екстракција на повеќекорен заб(НЕПЗ)

2. Некомплицирана екстракција на еднокорен заб(HEE3)

3. Мултилпна екстракција(МЕ)

4. Оперативна екстракција со подигнување мукопериостален ламб(ОЕПМ)

Графикон бр 18 Приказ на типот на орално-хируршката според типот на хемофилија

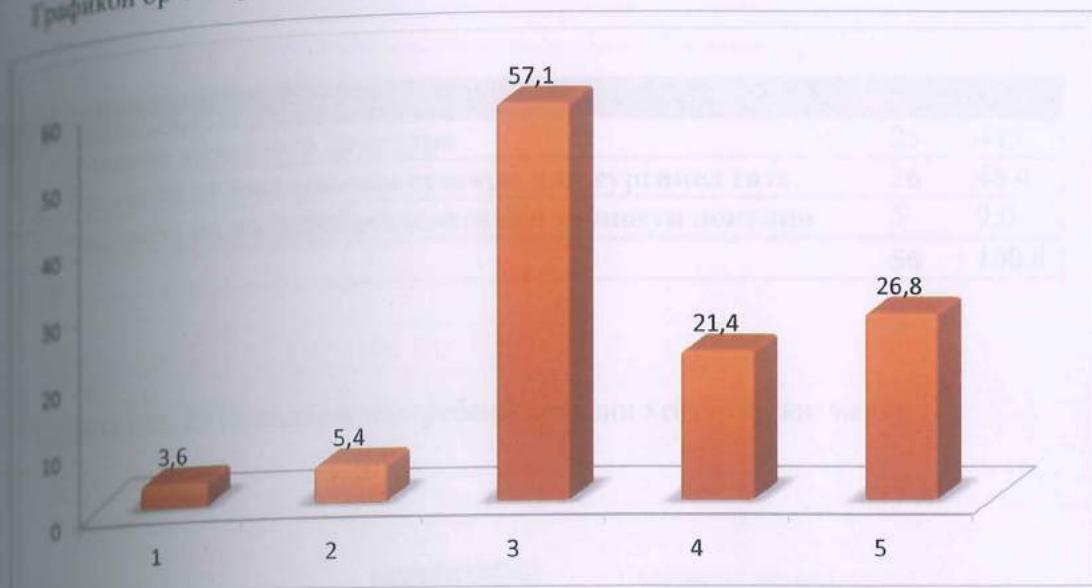


Кај хемофилија А во најголем процент кај пациентите-50.0% применета е некомплицирана екстракција на повеќекорен заб, кај хемофилија Б со 52.2% применета е оперативна екстракција со подигнување мукопериостален ламбо, и кај Von Willebrand –ова болест со 46.1% применети се некомплицирана екстракција на повеќекорен заб и оперативна екстракција со подигнување мукопериостален ламбо (таб и граф 18).

Табела бр 19 Приказ на типот на терапија

Тип на терапија	број	%
1. Свежа срзнатата плазма	2	3.6
2. Криопреципитат	3	5.4
3. Концентрат од соодветниот фактор	32	57.1
4. Системско ординарирање на транксемична киселина	12	21.4
5. Системска употреба на антибиотици	15	26.8

Графикон бр 19 Приказ на типот на терапија



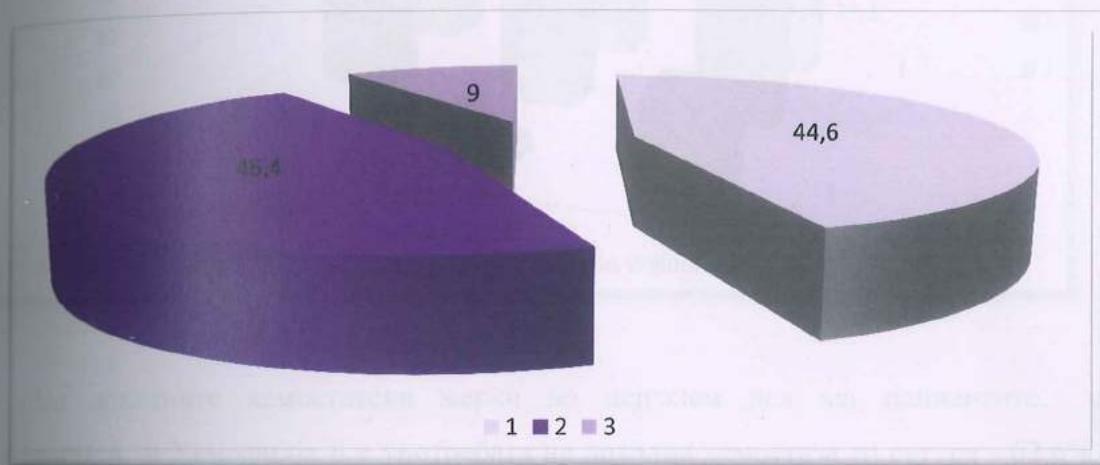
Во најголем процент кај пациентите кај 57.1% како терапија е дадена концентрација на соодветен фактор, потоа кај 26.8% се регистрира системска употреба на антибиотици, кај 21.4% е системски ординарирана транксемична киселина, кај 5.4% употребен е криопреципитат и кај 3.6% користена е свежа смрзнатата плазма (таб и граф 19)

Кај 7 (12.5%) од пациентите е дадена комбинација на терапија. Кај двајца (1.8%) од пациентите е дадена комбинација на концентрат на соодветен фактор и системска употреба на антибиотици. Кај четворица (7.1%) пациенти е дадена комбинација на системско ординарирање на транаксемична киселина и системска употреба на антибиотици. Кај еден (1.8%) пациент дадена е комбинација на криопреципитат, концентрат на соодветен фактор и системско ординарирање на транаксемична киселина.

Табела бр 20 Приказ на употребени локални хемостатски мерки

Локални хемостатски мерки	број	%
1. Локална хемостаза со сутура	25	44.6
2. Употреба на желатински сунгери или сургицел газа	26	46.4
3. Употреба на антифибринолитички течности локално	5	9.0
ИТОВО	56	100.0

Графикон бр 20 Приказ на употребени локални хемостатски мерки

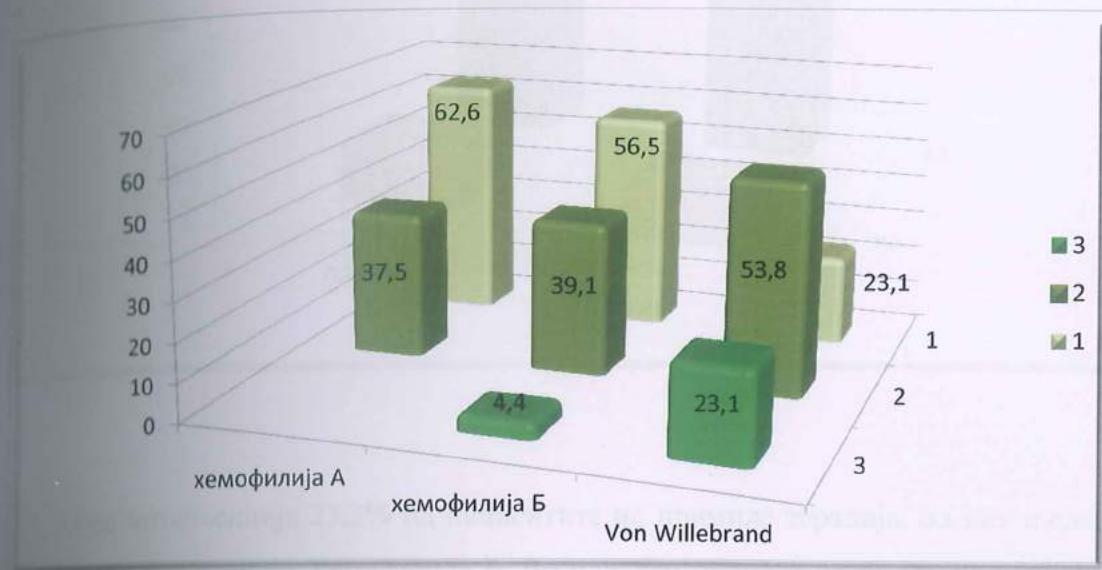


Од локалните хемостатски мерки во најголем дел кај пациентите со 46.4% е употребата на желатински сунгери или сургицел газа, со 44.6% е користена локална хемостаза со сутура и со 9.0% е употребата на антифибринолитички течности локално (таб и граф 20).

Табела бр 21 Приказ на употребени локални хемостатски мерки според типот на хемофилија

Тип/локални хемостатски мерки	Хемофилија А		Хемофилија Б		Von Willebrand	
	број	%	број	%	број	%
1. Со сутура	5	62.5	13	56.5	3	23.1
2. Желатински сунгери или сургицел газа	3	37.5	9	39.1	7	53.8
3. Антифибринолитички течности			1	4.4	3	23.1

Графикон бр 21 Приказ на локални хемостатски мерки според типот на хемофилија

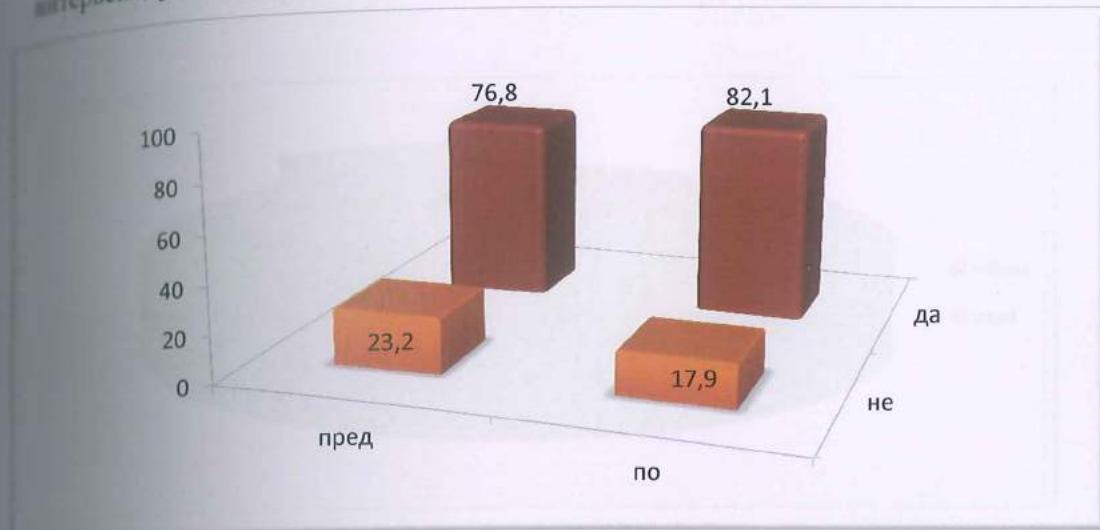


Од локалните хемостатски мерки во најголем дел кај пациентите со Хемофилија А и Хемофилја Б е употребата на локална хемостаза со сутура - 62.6% и 56.5%, а кај Von Willebrand-овата болест е употребата на желатински сунгери или сургичел газа- 53.8%. (таб и граф 21). Процентуалната разлика која се регистрира во употребата на локални хемостатски мерки кај Хемофилија А, кај хемофилија Б и кај Von Willebrand-овата болест е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ .

Табела бр 22 Приказ на бројот на пациентите кои примиле терапија пред и по интервенција

премијце терапија	пред интервенција		по	
	број	%	број	%
не	13	23.2	10	17.9
да	43	76.8	46	82.1
вкупно	56	100.0	56	100.0

Графикон бр 22 Приказ на бројот на пациентите кои примиле терапија пред и по интервенција



Пред интервенција 23.2% од пациентите не примиле терапија, од нив е еден со Хемофилија А и еден со Хемофилија Б. Во поголем процент од 76.8% од пациентите примиле терапија пред интервенцијата. Процентуалната разлика помеѓу оние кои примиле верзус оние кои не примиле терапија пред интервенцијата е статистички значificantна за  $p<0.05$  ( $p=0.0000$ ).

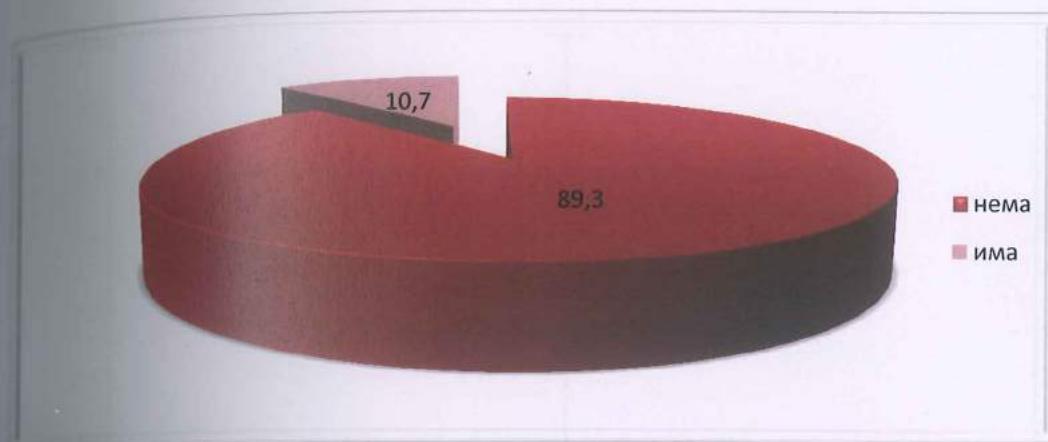
По интервенција 17.9% од пациентите непримиле терапија, од нив е еден со Von Willebrand-овата болест. Во поголем процент од 82.1% од пациентите примиле терапија по интервенцијата(таб и граф 22). Процентуалната разлика помеѓу оние кои примиле верзус оние кои не примиле терапија по интервенцијата е статистички значificantна за  $p<0.05$ ( $p=0.0000$ )

## V. Постекстракционото крварење и терапија

Табела бр 23 Приказ на присаство или не на постекстракционото крварење

постекстракционо крварење	број	%
пака	50	89.3
нетака	6	10.7
вкупно	56	100.0

Графикон бр 23 Приказ на присаство или не на постекстракционо крварење

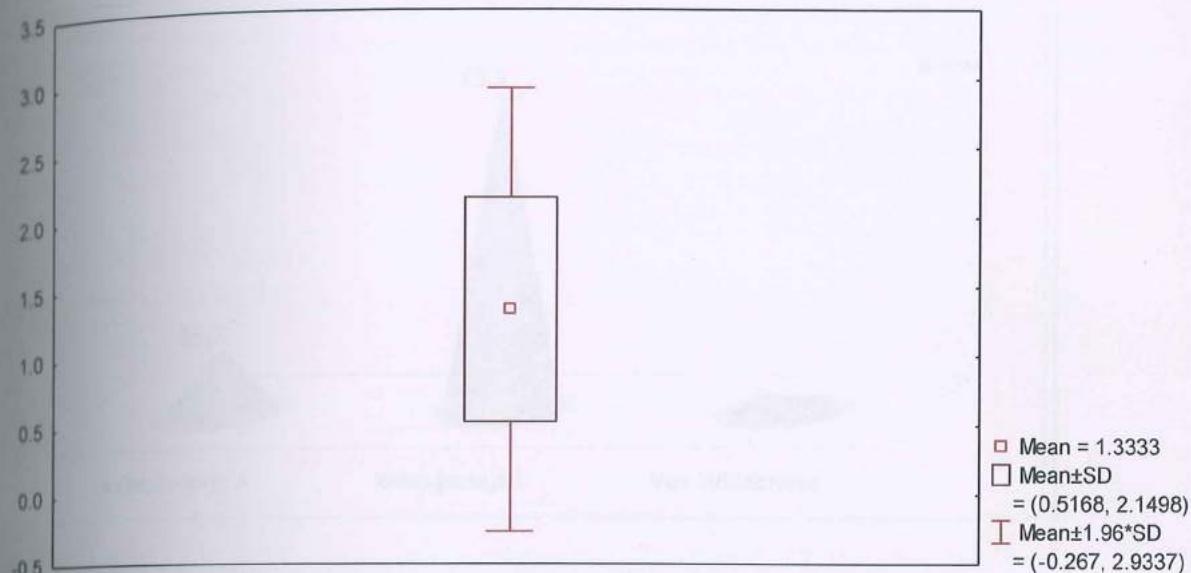


Постекстракционото крварење се регистрира само кај 6 пациенти (10.7%), а кај 89.3% не се регистрира. Според Dffference тестот процентуалната разлика помеѓу немањето верзус имањето на постоперативно крварење е статистички сигнификантна и  $p<0.05(p=0.0000)$  (таб и граф 23).

Табела бр 24 Приказ на просечното време траење на постекстракционото крварење

брoj	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
1	1.3	1.0	3.0	0.816497

Графикон бр 24 Приказ на просечното време траење на постекстракционото крварење



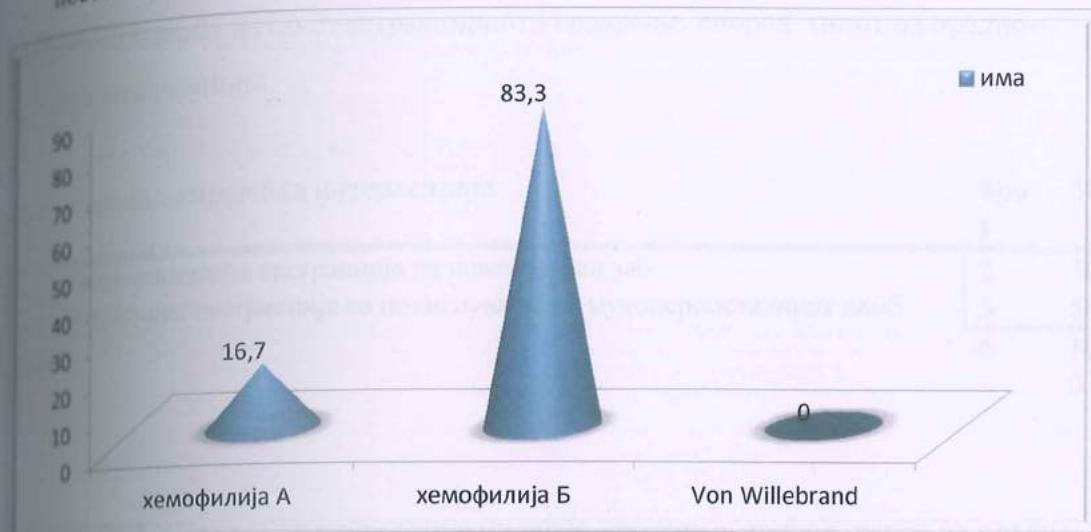
Кај шесте пациенти постекстракционото крварење траело во просек 1.3 дена, минимум еден ден а максимум 3 дена (таб и граф 24).

Во најголем процент постекстракционото крварење се регистрира кај Хемофилија Б со 83.3%, кај Хемофилија А се регистрира кај еден пациент -16.7% , а иту кај еден пациент со Von Willebrand-овата болест (таб и граф 25).

Табела бр 25 Приказ на пациентите според типот на хемофилија и имањето на постекстракционото крварење

тип	број	%
Хемофилија А	1	16.7
Хемофилија Б	5	83.3
Von Willebrand	0	

Табела бр 25 Приказ на пациентите според типот на хемофилија и имањето на постекстракционото крварење

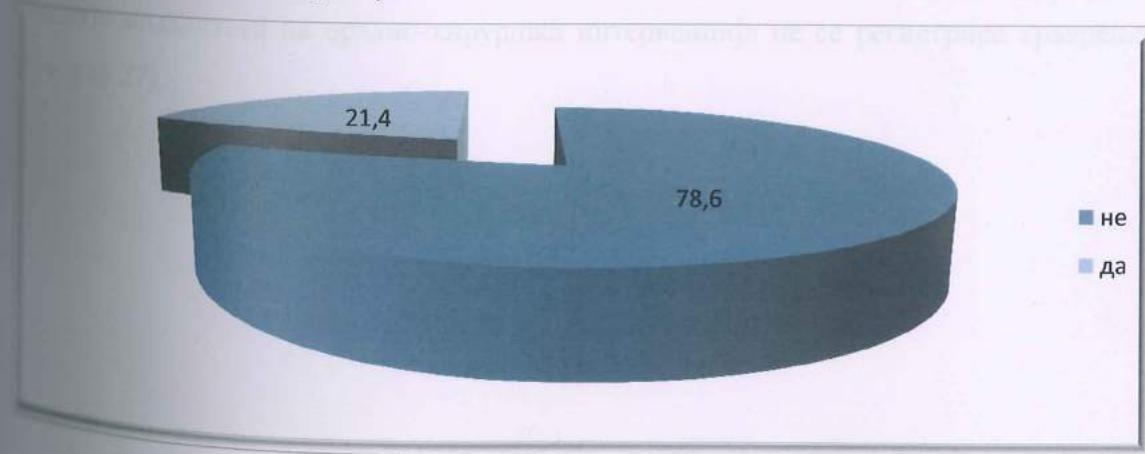


Примале терапија само 21.4%, а не 78.6%, процентуалната разлика е статистички значificantна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0000$ ) (таб и граф 26).

Табела бр 26 Приказ на пациентите во однос на примање на постекстракциона терапија

Прима терапија	број	%
не	12	21.4
да	44	78.6
вкупно	56	100.0

Графикон бр 26 Приказ на пациентите во однос на примање на постекстракциона терапија

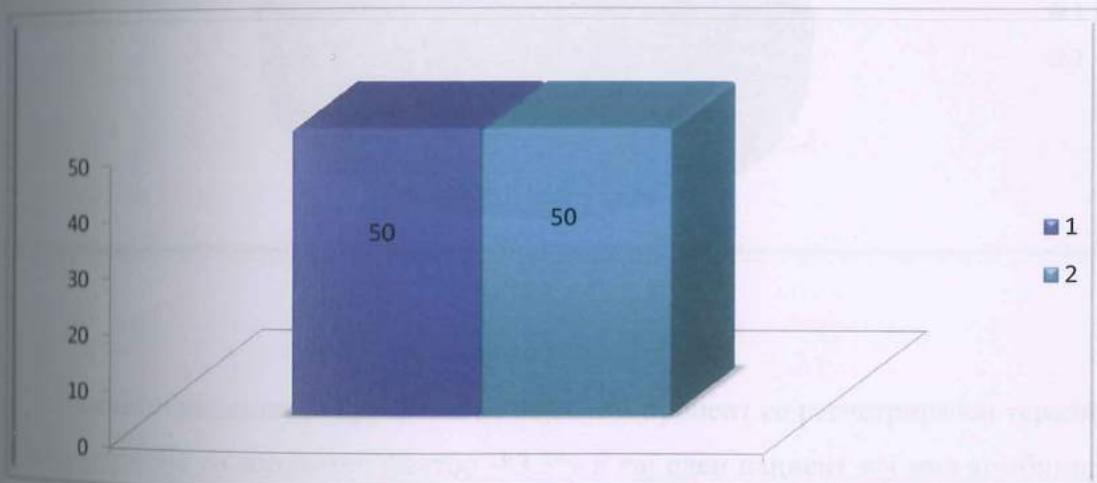


Табела бр.27 Приказ на постекстракционото квартрење според типот на орално-хируршка интервенција

типот на орално-хируршка интервенција

	број	%
1. Некомплицирана екстракција на повеќекорен заб	3	50,0
2. Оперативна екстракција со подигнување на мукопериосталниот ламб	3	50,0
вкупно	6	100.
	0	0

Графикон бр.27 Приказ на постекстракционото квартрење според типот на орално-хируршка интервенција

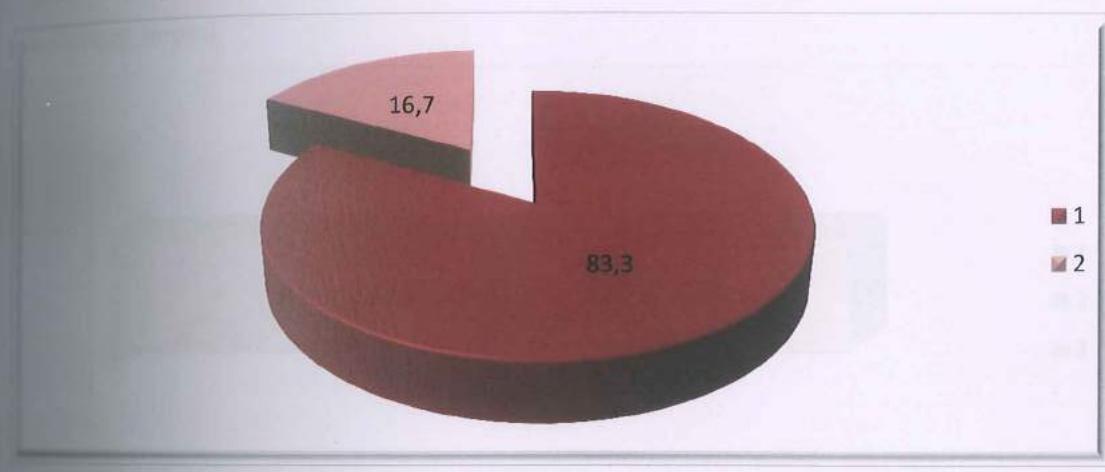


Постекстракционото квартрење се регистрира, според типот на орално-хируршка интервенција подеднакво кај некомплицирана екстракција на повеќекорен заб и оперативна екстракција со подигнување на мукопериосталниот ламб, кај останатите модалитети на орално-хируршка интервенција не се регистрира квартрење (таб и граф 27)

Табла бр.28 Приказ на постекстракционото крварење според типот на терапија

типот на терапија	број	%
1. Концентрација со соодветен фактор	5	83,3
2. Криопреципитат, Концентрација со соодветен фактор и Системско ординарирање на трансксемична киселина	1	16,7
вкупно	6	100.0

Графикон бр.28 Приказ на постекстракционото крварење според типот на терапија



Постекстракционото крварење во најголем процент се регистрира кај терапијата со концентрација со соодветен фактор - 83.3% и кај еден пациент кој има комбинирана терапија со криопреципитат, концентрација со соодветен фактор и системско ординарирање на трансксемична киселина (16.7%), кај останатите модалитети на терапија не се регистрира (таб и граф 28). Процентуалната разлика е статистички статистички значима за  $p < 0.05$  ( $p = 0.0210$ ).

Табела бр.29 Приказ на постекстракционото крварење според локалните хемостатски мерки

Локални хемостатски мерки	број	%
Хемостаза со сутура	3	50,0
Желатински сунѓери или сургицел газа	2	33,3
Антифибринолитички течности локално и мешавина	1	16,7
	6	100.0

Графикон бр.29 Приказ на постекстракционото крварење според локалните хемостатски мерки

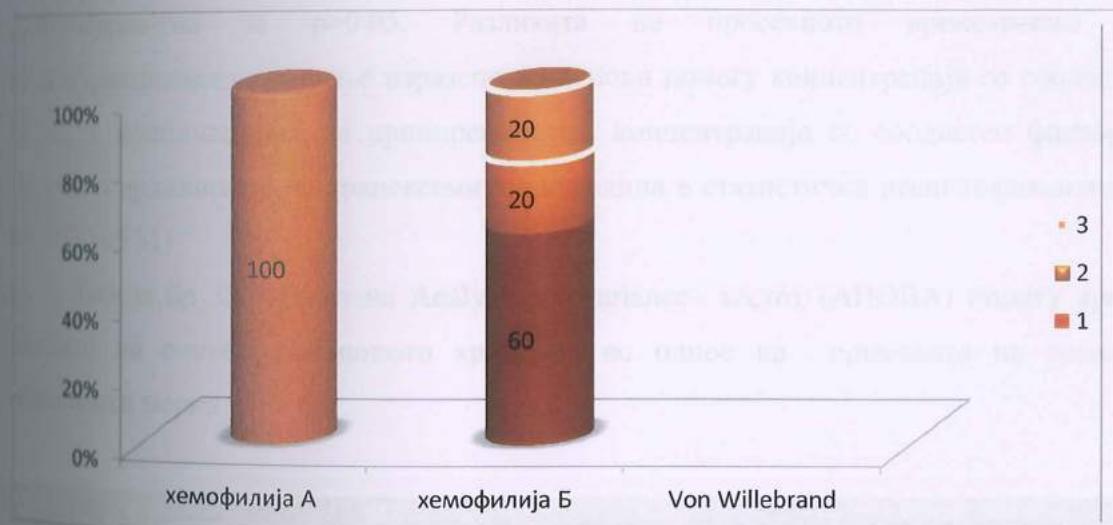


Постекстракционото крварењето се регистрира кај хемостаза со сутура -50.0%, 33.3% кај употреба на желатински сунѓери или сургицел гази кај еден пациент кај кој се употребени антифибринолитички течности локално (16.7%) (таб и граф 29). Процентуалната разлика е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ .

Табела бр.30 Приказ на присатното постекстракционото крварење според употребените локални хемостатски мерки и типот на хемофилија

Мерка/тип	Хемофилија А		Хемофилија Б		Von Willebrand	
	број	%	број	%	Број	%
Хемостаза со сутура	0		3	60.0	0	
Желатински сунѓери или сургицел газа	1	100.0	1	20.0	0	
Антифибринолитички течности локално	0		1	20.0	0	

Графикон бр.30 Приказ на присатното постекстракционото крварење според употребените локални хемостатски мерки и типот на хемофилија



Кај Хемофилија А се регистрира постекстракционо крварење кај еден пациент кој е употребена локална хемостатска мерка желатински сунѓери или сургицел газ. Кај Хемофилија Б се регистрира постекстракционо крварење кај 60.0% од пациентите кај кои е употребена локална хемостаза со сутура, и кај 20.0% од пациентите кај кои се употребени желатински сунѓери или сургицел газа и антифибринолитични течности локално (таб и граф 30).

Табела бр 31 Приказ на t-тест помеѓу време траењето на постекстракционото квартрење во однос на типот на орално-хируршка интервенција и типот на терапијата

t-тест/ Некомплицирана екстракција на повеќекорен заб/ Оперативна екстракција со подигнување на мукопериосталниот ламб		p
t-тест		0.373901
t-тест/ Концентрација со соодветен фактор / Криопреципитат, Концентрација со соодветен фактор и Системско ординарирање на трансксемична киселина		p
t-тест		0.704000
	0.408248	

Разликата на просечното време траење на постекстракционото квартрење изразено во денови помеѓу некомплицирана екстракција на повеќекорен заб и оперативна екстракција со подигнување на мукопериосталниот ламбо е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ . Разликата на просечното времетраење на постекстракционото квартрење изразено во денови помеѓу концентрација со соодветен фактор и комбинацијата на криопреципитат, концентрација со соодветен фактор и системско ординарирање на трансксемична киселина е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ . (таб 31)

Табела бр 32 Приказ на Analysis of Variance – тестот (АНОВА) помеѓу време траењето на постекстракционото квартрење во однос на примената на локални хемостатски мерки

ANOVA	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
	1.33333	2	0.666667	2.000000	3	0.666667	1.00000	0.46475

Разликата на просечното време траење на постекстракционото квартрење изразено во денови помеѓу локална хемостаза со сутура и употребата на желатински супери или сургицел газа и употребата на антифибринолитични течности локално е статистички несигнификантна за  $p>0.05$ . (таб 32).

Пред интервенцијата примиле терапија 7 пациенти (од една до 4 дози), а еден не примил со хемофилија А (таб 33).

По интервенцијата примиле терапија 7 пациенти (од 2 до 4 дози) со хемофилија А и 1 пациент примил 10 дози (таб 33).

Кај еден пациент со Хемофилија А се регистрира постекстракционо крварење, кој не примил терапија пред интервенцијата, а по интервенцијата примил 3 дози терапија (таб 33).

Според Yates corrected Chi-square тестот (1.47, p=0.2252), не се регистрира асоцијација помеѓу дозите пред интервенција и постекстракционото крварење.

Според Yates corrected Chi-square тестот (3.0, p=0.0833), не се регистрира асоцијација помеѓу дозите по интервенција и постекстракционото крварење.

Табела бр 33 Приказ на бројот на пациенти во однос на Хемофилија А, дози и присатно кај не постоперативно крварење

Хемофилија А дози/предоперативно	крварење	
	има	нема
0	0	1
2	0	6
4	0	0

Хемофилија А дози/постоперативно	крварење	
	има	нема
0	0	0
2	1	6
4	0	1

Пред интервенцијата примиле терапија 22 пациенти (од една до 8 дози), а еден не примил со хемофилија Б (таб 34).

Постекстракционо крварење се регистрира кај 5 пациенти со хемофилија Б и тоа кај един пациент кој примил една доза, кај двајца кои примиле 3 дози и кај двајца кои примиле 5 и 7 дози.

По интервенцијата примиле терапија 23 пациенти (од 2 до 12 дози) со хемофилија Б (1 една доза, 17 пациенти од 2 до 4 дози, и 5 пациенти примиле над 4 дози) (таб 34).

Сај 5 пациенти со Хемофилија Б се регистрира постекстракционо крварење, и тоа кај 3 пациенти кои примиле 3 дози терапија по интервенција, и кај 3 пациенти кои примиле по интервенцијата 5,6 и 7 дози терапија.

Според Fisherexact тестот( $p=0.8750$ ), не се регистрира асоцијација помеѓу пациентите по интервенција и постекстракционото крварење кај хемофилја Б.

Табела бр 34 Приказ на бројот на пациенти во однос на Хемофилија Б, дози и присатно или не постоперативно крварење

Хемофилија Б		крварење	
		има	нема
даш/предоперативно			
0	1	0	
14	2	16	
4	2	1	
даш/постоперативно		има	нема
0	0	1	
14	2	15	
4	3	2	

Кај пациентите со Von Willebrand-овата болест кај сите е дадена терапија пред и по интервенцијата и не се регистрира крварење(таб 35).

Табела бр 35 Приказ на бројот на пациенти во однос на Von Willebrand-овата болест според терапијата со транаксемична киселина и дози

#### Von Willebrand-ова болест

доза mg	број	%	број	%
500	6	50.0	5	45.5
750	1	8.3	1	9.1
1000	4	33.4	4	36.4
1500	1	8.3	1	9.1
вкупно	12	100.0	11	100.0

Еден пациент со Von Willebrand-овата болест е на терапија со криопреципитат, кој промнал пред и по интервенцијата 10 дози.

Von Willebrand-овата болест се на терапија со транаксемична киселина, пред интервенцијата. Од нив 50.0% примаат доза од 500мг, 4 (33.4%) примаат 1000мг, а по еден (8.3%) пациент примаат 750мг и 1500мг (таб35).  
После интервенцијата со транаксемична киселина ја примаат 11 пациенти, од нив 45.5% примаат доза од 500мг, 4 (36.4%) пациенти примаат 1000мг, а по еден (8.3%) пациент примаат 750мг и 1500мг. Еден пациент со Von Willebrand-овата болест пред интервенцијата примил доза од 500мг., по интервенцијата е без болест (таб35).

## ХЕМОФИЛИЈА

Хемофилија е наследно заболување кое се пренесува преку Х хромозомот и претставува генетичка аномалија со пролонгирано крварење. Пролонгирано крварење е настанок на дефицит на факторот VIII кај хемофилија А, или факторот IX кај хемофилија В. Хемофилија А е многу почеста и е застапена со 80% до 90% од случаите со преваленца од 1 во 5000 во машката популација. Хемофилија В е застапена со 10% и е со преваленца од 1 во 20000 во машката популација. Две генетички разликуваат по клиничката слика затоа се неопходни лабораториски методи за тешка дистинкција.<sup>47</sup>

Случајот на хемофилија А е најчеста заболувања уште преди да се открие случајот на пациенти со хемофилија В и покарај тоа што истата е далеку по редоследување и е со инциденца од 1 во 5000 мажи. Машката популација е застапена со 80% и беше далеку по афектирана и тоа кај 74% од испитаните.

Нивото на крварењето кај хемофилијата е во директна корелација со нивото на дефицит на коагулација. Хемофилијата во зависност од нивото на дефицит на факторот VIII може да биде слаба со фактор од 6% до 40%, умерена со фактор од 40% до 60% и тешка со фактор под 40%.<sup>48</sup>

Случајот на хемофилија В е најчеста заболувања уште преди да се открие случајот на пациенти со хемофилија А и покарај тоа што истата е далеку по редоследување и е со инциденца од 1 во 20000 мажи. Машката популација е застапена со 80% и беше далеку по афектирана и тоа кај 74% од испитаните.

Von Willebrand е наследено заболување најчесто нарушување на коагулација кое е застапено со 1% од целата популација , најчесто клинички случај со орално хируршки интервенции. Ова заболување е резултат на количествени и квантитативен дефицит на Von Willebrand-овиот фактор, тој

47. Syd "A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, Haemophilia A and B" Australian dental Journal 2001; 46: (1): 37-40

48. Collier BS. Von Willebrand's disease. In: Coleman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice, 3rd edn. Philadelphia:Lippincott, 1994: 134-

носител на факторот VIII на коагулација поради што кај ова недостасува и факторот VIII.<sup>49</sup>

von Willebrand-овото заболување има три форми, првата и третата форма сопираат со делумен или целосен недостаток на vWF. Првиот тип на болест е најчест дури кај 80% од пациентите со vWD.

Кога ја испитувана група von Willebrand - овото заболување беше испитана 13 пациенти, за разлика од пациентите со хемофилија А и Б регистрираме наследност од 65% од случаевите кај пациентите со vWD - овото заболување регистрираме само 31% наследност. Тоа можи да се должи на слабата информираност, незнание и постоење на минорни клинички форми од заболувањето како и на асимптоматски форми на ова заболување кај некои членови од семејството.<sup>50</sup>

Измените најчесто наоди корелират со ставовите на Andre Peisker кој вели дека една третина хемофилиите се резултат на спонтани мутации и две третини имаат положителна фамилјарна историја на болеста.

Делумното настапување на дијагноза на нарушената коагулација се користат повеќе лабораториски тестови со кои се диференцира типот на болеста и формата на болеста. Најчесто користени лабораториски тестови се:

акрварење

ингибиторно тромбопластицко време

протромбинско време и

коагулационите фактори.

Ингибиторното тромбопластицко време е тест за евалуација на тромбокондензацијата ( intrising ) пат на коагулација а протромбинското време е тест за евалуација на надворешниот ( extrising ) пат на коагулација.

49. D'Amato C, Baforova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. European Society of Thrombosis and Haemostasis Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia A: a literature review, European survey and recommendations. Haemophilia 2009;15:639-58  
50. Peter Gregor-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau "Management of dental extraction in hemophiliacs: Hemophilia A and B: A report of 58 extractions"

тиското време е многу вариабилно па затоа со цел да се стандардизира токото време ( ПТ ) светската здравствена организација ( WHO ) во 1978 година предложи параметрот International Normalized Ratio ( INR ), кој претставува соотношето ПТ на пациентот во секунди во однос на контролен ПТ кој е стандардизиран.<sup>51</sup>

Групата испитаници кои беа анализирани само кај пациентите со хемофилија А и B, пациентите со хемофилија А имаше значајно поголеми вредности од референтните, додека пациентите со хемофилија B и von Willebrand-ова болест имаа незначајни разлики. Стандардизираното тромбопластинско време во трите групи пациенти не одстапуваше од референтните вредности кај сите пациенти со крвни дискразии, а вредностите кај пациентите со хемофилија B.

Пациентите со хемофилија се со голем ризик од секундарни крварења и орално-хируршки интервенции. Блиска соработка помеѓу хематологот, стоматологот, оралниот и максилофацијалниот хирург е неопходна за праведување на орално-хируршките интервенции.<sup>52</sup>

Светската Федерација за хемофилија - WFH препорачува ординирање на концентриран фактор, свежа смрзнатата плазма или криопреципитат како терапија кај пациентите со хемофилија при изведување на стоматолошки интервенции и орално хируршки интервенции. Терапија со концентриран фактор се препорачува секогаш, а свежа смрзнатата плазма и криопреципитат се препорачува ако не се достапни концентрати од соодветниот производ (ФИГИ). Комерцијално подготвен, лиофилизиран фактор VIII и IX се достапни под различни заштитни имиња. Сите овие продукти на концентрати и смрзната плазма се положни на вирусна инактивација што е голма предност на свежата смрзнатата плазма и криопреципитатот.<sup>53</sup>

51. Kinney L, Glickman R. Using the international normalized ratio to standardize prothrombine time. *Arch Intern Med* 1978; 128: 327-35.

52. Gregor-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau "Management of dental extraction in hemophilia A and B: A report of 58 extractions"

53. Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, care and assessment. Editoin 2, update 2. 1999

шишенцата со концентрат од факторот VIII се достапни во дози од 250 до 1000 единици. Секоја единица на факторот VIII на килограм телесна тежина подига интравенски го подига нивото на факторот околу 2%. Полуживот на факторот VIII е 8 - 12 часа. Потребната доза за секој пациент се пресметува со поминување на нивото на факторот кјо треба да се постигне по килограмите и то гоминично помножено со 0.5. Шишенцата со концентрат од факторот IX се достапни во дози од 300 - 1200 единици. Секоја единица од факторот инфудирана под кожата го зголемува нивотот на факторот за 1%. Полуживотот на факторот IX е 18 - 24 часа. Потребната доза се пресметува со множење на факторот на бараниот фактор по килограми телесна тежина.<sup>54</sup>

Следи прикажаната на пациентите која беше предмет на нашето истражување 32 пациенти кои имале заместителна терапија со соодветен концентрат од факторот VIII. Два пациенти примиле свежа смрзнатата плазма, три пациенти имале а един пациент конбинација на крипреципитат и соодветен концентрат. Постојат различни ставови за нивото на факторот кое треба да се подигне при заместителна терапија пред инвазивни стоматолошки интервенции како екстракции на заби, давање локална анестезија и некои орално хируршки операции. Кај пациентите хоспитализирани на клиниката за орална хирургија во консултација со хематолог пред минорни стоматолошки интервенции како екстракции или други интервенции со подигање на кръвна плазма и давање на спроводна анестезија нивото на факторот VIII се подигнато од 50% - 80% а постоперативно 30% - 80% во текот на 24 до 5 дена. За пообсежни хируршки интервенции предоперативното ниво на факторот е подигнато на 80% - 100%.

---

54. Gultman BA! "An audit of a protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment" Journal of disability and oral health (2009) 10/4:151-155  
55. Gregor-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau "Management of dental extraction in hemophiliac patients with Factor VIII and Factor IX deficiency: A report of 58 extractions"

Нивото на плазма факторот и време траењето на заместителната потребна за хируршки интервенции кај пациентите со хемофилија<sup>55</sup>

	Хемофилија А		Хемофилија Б	
Група	Ниво на факторот	Времетраењето (дена)	Ниво на факторот	Времетраењето (дена)
Хируршки тим				
активно	80 - 100		60 - 80	
активно	60 - 80	1 - 3	40 - 60	1 - 3
	40 - 60	4-6	30 - 50	4 - 6
	30 - 50	7 - 14	20 - 40	7 - 14
Хируршки тим				
активно	50 - 80		50 - 80	
активно	30 - 80	1 - 5	30 - 80	1 - 5

Peisker ги застапува истите принципи на заместителна терапија со на потребниот фактор како и во нашата испитувана група (табела 8). Кај 15 пациенти кај кои биле изведени 58 екстракции имало само два пациенти и тоа одложено после петиот и седмиот ден од екстракција.

Нашата група на пациенти од 56 само кај 6 имало постекстракционо крварење пациенти имале крварења кај некомплицирана екстракција и хируршка интервенција со подигнување на мукопериостално ламбо.

<sup>55</sup> Stegor-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau "Management of dental extraction in hemophilia A and B: A raport of 58 extractions

Frederick Freedman во серија од 52 пациенти кај кој се изведувани различни процедури и екстракции имал само 3 пациенти со мало крварење во вако по интервенцијата. Franchini објавил десет годишно искуство во вако пациенти со хемофилија, имал само 10 пациенти со крварење по вако системски и локални хемостатски мерки. Kumar препорачува вако факторот со заместителна терапија до 30% проценти за ендодонтски третман а 50% - 75% за хируршки интервенции. препорачува подигање на нивото на факторот до 30% за вако анестезија, други автори не го делат неговото мислење сметаат заместителна терапија не е неопходна при инфилтрациона анестезија. Ако сметаат дека кај спроводна анестезија потребна е заместителна форма фактор кај умерена и тешка хемофилија но и за субгингивални третмани и периодонтални процедури. Тие пријавиле дека со протоколот не имале немале ниту едно крварење кај 46 пациенти.

Over Cervero сугерира дека кај пациентите со блага и умерена форма хемофилија може да се изведуваат не инвазивни дентални процедури само со заместителична терапија а обработка на тврди и меки наслаги и мали интервенции можат безбедно да се изведат со терапија на DDAVP. Кај тешки форми на хемофилија неопходно е консултација на пациентот и консултација со хематологот. Тој пред анестезија обезбедува ниво на фактор VIII или IX од 50% нај малку.

Нашата група пациенти ни еден не бил третиран со Desmopressin-

Desmopressin-од е синтетички васопресин аналог кој го покачува нивото на VIII и FvW преку нивно ослободување од ендотелните клетки и ја активира инхибициската на тромбоцитите. Пациентите кои имаат одредено ниво на тромбоцити подобро реагираат на овој третман. Се ординира интравенски во доза од 0.33 мг на килограм телесна тежина.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> Hemophilia Clin Directors of Canada."Clinical practice guidelines.Hemophilia and von Willebrand disease" 2 MAnagement. Edition 2,update 2. 1999

"Guidelines for the assessment of clotting factor concentrates for the treatment of hemophilia" World Federation of Hemophilia. 2003

дноста од неговата примена е избегнување на ординирање терапија од центрат. Терапијата со десмоплазмин ја препорачува и Andre Peisker чите со блага и умерена хемофилија со што би се избегнале терапии со фактор кои се ризични за трансмисија на вируси и тоа можат да предизвикуват развој на инхибитори и резистентност кон терапијата.<sup>57</sup>

Лап Г. објавил дека терапија со дезмоплазмин го зголемува нивото на фактор за три до шест пати кај некои пациенти. Оваа терапија според него ефикасна и помалку ризична , но бидејќи разни пациенти различно реагираат на оваа терапија неопходно е да се направи тестирање на секој пациент преди порано.<sup>58</sup>

Среди пациенти кои беа предмет на нашето истражување 13 пациенти имале Willebrand-ова заболување и тоа 9 од нив со минорна форма. Von Willebrand-ово заболување се карактеризира со дефицит или дисфункција на тромбоцитната адхезија и на стабилизација на фактор VIII. Дефицитот на овој фактор доведува до комбиниран дефект проблем во тромбоцитен чеп и формирање на фибрин.<sup>59</sup>

Ховард Cervero, Michael Freedman, Mannucci и други автори објавиле терапија кај овие пациенти со desmopressin бидејќи на тој начин се користат природните депои на Willebrand-овиот и VIII фактор и се компенсираат дефицитот на саканите фактори. Заместителна терапија е неопходна кога нема соодветен одговор на Desmopressinot. <sup>60</sup>

<sup>57</sup> Grego-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau. "Management of dental extraction in hemophilia A and B: A report of 58 extractions".

<sup>58</sup> Incuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to factor VIII in adult patients with mild hemophilia A. J Thromb Haemost 2009;7(11):1824-31.

<sup>59</sup> Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Clinical care and assessment. edition 2, update 2. 1999

<sup>60</sup> Guidelines for the assessment of clotting factor concentrates for the treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2003.

<sup>61</sup> Cervero, Rafael Poveda Roda, Jose V. Bagan, Yolanda Jimenez Soriano "Dental treatment with hemophilic patients: "factor alterations": An update

<sup>62</sup> Mowbray BA. "An audit of a protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment" Journal of disability and oral health (2009) 10/4:151-155

ако автори Brown DL, Sans - Sabrafen J, Besses C, Vivens JL, Mannucci и др. добри резултати со примена на антифибринолитички агенси како транаксемична киселина.

Транаксемичната киселина го превенира квартрењето преку стабилизација на вршејќи инхибиција на трансформација на плазминогенот во

постекстракционо квартрење во групата на пациенти со von Willebrand болест. Од вкупно 13 пациенти 9 беа со минорна форма на оваа болест. Тие со минорна форма на болеста беа третирани со транаксемична кондирирана интравенски пред и после хируршката интервенција. На локани хемостатски мерки кај пациенти со крвни дискразии постојано е облигаторно. Разни автори користат различни техники на хемостаза, Frachon препорачува ставање на сутури на екстракционата рана препорачува фибрински лепак, Kim JS пријавил добри резултати со фибрински сунгери.<sup>62</sup>

Нашата испитувана група пациенти најчесто користена локална хемостатска мерка е сутура кај 21 пациенти, кај другите пациенти е аплициран во видеоформ дрен или желатински сунгер. Квартрење сме имале кај три пациенти кои имало сутури и заместителна терапија од кои едниот со тешка болест. Piot објавил добри резултати со комбинирана локална терапија со колаген и сутури, тој имал постекстракционо квартрење само кај пациенти од вкупно 93. Zanon користел исто така комбинирана терапија за хемостаза од фибрински сунгери, сутури и транаксемична киселина кај пациенти кои и имал квартрење само кај два пациенти. Andre Peisker најдобри резултати со локална хемостаза постигнува со ресорбтивни сутури.<sup>63</sup>

Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, et al "Dental procedures in adult patients with hereditary hemophilia: 10 years' experience in three Italian Hemophilia Centres.Haemophilia. 2005;11:504-9  
Lambereuil M, Bertheir AM et al. "Management options for dental extractions in hemophiliacs: a retrospective study of 100 extractions (2000 - 2002) Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99: 270-5  
Grego-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau. "Management of dental extraction in hemophiliacs with factor VIII and IX: A report of 58 extractions  
Baudouin Fils M, Huet P, Fressinaud E, Trossaërt M, Mercier. Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;99: 270-5

## ДК

Всичкият менаџмент на пациентите со вродени крвни дискразии треба да включва основна превенција, добра информираност за мерки на орална хигиена, употреба на флуор, начин на исхрана, периодични контроли и навремена санација със цел избегнување на поагресивни дентални процедури.

Едно потребен дентален третман при кој се очекува керварење неопходно е да се консултира со хематологот да се диференира точно за кој поединечно кое заболување и во која форма е присутна.

Новите протоколи за третман на пациентите со крвни дискразии се базират на да ги намалат колку што е можно повеќе потребните дози на хемотерапија од соодветниот фактор а сепак денталната процедура треба да биде максимално сигурно по пациентот. Редукција на бројот на фактор терапија е од особено значење за пациентите, прво затоа што дава можноста за создавање на инхибитори состојба која се јавува често при пациентите со хемофилија. Втора голема предност од редукција е заместителна терапија е намалување на ризикот од трансмисија на вируси особено Хепатите Б и Ц.

Пациентите со слаба и умерена форма на хемофилија неинвазивни дентални процедури можат да се изведат само со примена на консервативни медикаменти. Обработка на меки и тврди наслаги и мали интervенции кај пациенти со слаба форма на хемофилија можат да се изведат со терапија desmopressin DDAVP.

Апликација на спроводна анестезија неопходно е кај пациентите со подигање на нивотот на соодветниот фактор на коагулација до 50% при не-хируршки процедури и дентални екстракции факторот кој е потребно е да се надомести од 50% до 80% предоперативно и да се подаде 30% до 80% 1 до 5 дена постоперативно.

---

Miheli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. "Proposal of a standard approach to dental extraction in hemophiliac patients". A case control study with good results. Hemophilia, 2000 Sep;6 (5):533-6  
Grego-Franziskus Raschke, Stefan Schultze-Mosgau. "Management of dental extraction in hemophiliac patients with hemophilia A and B: A report of 58 extractions"

у пациентите со слаба и умерена von Willebrand-ова болест спроводна екстракција може безбедно да се изведе со терапија со трнаксемична киселина ординарирана системски и локално. Кај форми на ова заболување неопходна е субституциона терапија пред и по екстракција со соодветниот фактор.

Атифирбинолитички третман со трнаксемична киселина е одличен превенција на постекстракционо квартрење, се ординарира системски но и во форма на течност. Системски се орденира 1 гр 60 минути пред екстракција и три до седум дена по екстракција, може да се орденира и кај благи форми на хемфилија или во комбинација со фактор VIII при умерени и тешки хемофилии.

Измената на разните локални хемостатски мерки како ресорптивни компреси, фибрински сунгери и други се многу значајни во превенција на постоперативното квартрење и редукција на постоперативните дози на хемотерапија.

## **ATYPA**

Corvera, Rafael Poveda Roda, Jose V. Bagan, Yolanda Jimenez Soriano "Dental management of patients with coagulation factor alterations" : An update

Kaul R, Baroudi K, Umar D. Hemophilia A: Dental considerations and treatment. J Int Soc Prev Community Dent. 2014 Dec; 4 (suppl 3) : S147- 52

[www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)

"Guidelines for the management of Hemophilia" World federation of hemophilia 2005

[www.hrw.m.wikipedia.org](http://www.hrw.m.wikipedia.org)

[www.medlineplus.gov](http://www.medlineplus.gov)

International Federation of Hemophilia 2006 "Guidelines for the management of Hemophilia"

Lloyd. A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, hemophilia A and hemophilia B. Australian Dental Journal 001;46: (1) :37-40

Anderson, Brewer.A,Creagh.D. "Guidance on the dental management of patients with hemophilia and congenital bleeding disorders" British Dental Journal: 22 Nov2013,

Amato-Palumbo. Dental Management of patients with Bleeding disorders. Dental Education; course number 319.

International Federation of Hemophilia Report on the "Annual global survey 2006" December 2006

Aledort LM. Hemophilia and dental treatment. J Am Dent Assoc. 1978 May: 96

Riske B, Drake JH, Forsberg AD, Atwood R, Voutsis M, Shearer R.

Nagy A, Kalovics J, Szalma J. "Dental and oral surgical treatment of B patient with high inhibitor leve" Case report: Fogorv SZ. June 2015

Mihaila Billagoevska: "Transfuziologija" (rakopis na ucebnikot) 2011 Skopje.

Management of the third molar removal with a single dose of recombinant Factor IX (F9) in dental measurees in severe haemophilia B.

Makhmaloaf. Australian dental journal 2010.

Hemophilia TREATMENT Center population trends 1990-2010 pacient diagnoses, complications, health services utilization. Haemophilia. 2013 Jan; 19 (1):21-6

Chan A K C, Webert K E, Heddle N. "First analysis of 10-year trends in factor concentrates usage in hemophilia: data from CHARMS, the Canadian Assessment and resource Management System. Hemophilia.2014 ;20:e251-e259.

R.Hallmer F,Englesson S CH,Svensson J P, Becktor P J. "Treatment with local agents and primary closure afeter tooth extraction in warfarin treated patients". *J 2013;37:71-77.*

C. Oral surg oral med oral pathol 1993 Tranexamic acid as a mouthwash in ant - treated patients undergoing oral surgery. An anlternative method to using anticoagulant therapy.

E. Barbara B,Graziella S,Christian B."Complex dental extractions in a patient with hemophilia A and inhibitors treated with activated prothrombin complex Blood Transfus 2012.

Hirschhorn A, Lubetsky A, Bashari D, Kenet G. "Oral-surgery-associated bleeding in haemophilia patients-a tertiary centre's two decade experience" (2):234-40,do: 10.1111/hae.12573. Epub 2014 Dec 4.

M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lorenz C, Del Dot L, Dell'aranga C, Gandini G. "Dental procedures in adult patients with hereditary disorders" 10 years' experience in three Italian hemophilia Centers. *Hemophilia* 2004;5:599

Thrombolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with hemophilia or Von Willebrand disease undergoing oral or dental procedures. *Churchill Livingstone* and Sons, Ltd.

B, Koc B, Ak G, Dikici F, Karaman I, Atalar Ac, Bezgal F. "Surgery in patients with hemophilia or von Willebrand disease" *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Oct; 27 (7): 812-816

Thrombolytic therapy for pervingent oral bleeding in patients with hemophilia or von Willebrand disease undergoing oral or dental procedures" ( Protocol ) The Collaboration 2014.

more and M.Harris "the effect of tranexamic acid (cyclokapron) on blood loss after extraction under a day case general anaesthetic" British Dental journal, Volume 2006

Correa ME. "Guidelines for dental treatment of pacients with inherited disorders" Treatment of hemophilia monograph no. 40 , World Federation of 2006

Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. "Proposal of a standard dental extraction in haemophilia patients".A case control study with good hemophilia,2000 Sep;6 (5):533-6

B. "Primary dental care of patients with hemophilia" *Hemophilia*. 2007;13:7-12. [PubMed]

Kumar RA, Varadarajan R, Sharma N. "Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol in place?" *Indian J Dent Res*. 2007;18:48-54

Boyle CA, Savidge GF, Fiske J. "Effectiveness' in controlling haemorrhage after dental procedures in people with hemophilia by using tranexamic acid mouthwash". *Br Dent J* 2005;198:35-38.