

ПРОЦЕНА НА ФИБРИНОЛИТИЧКАТА АКТИВНОСТ НА КРВТА ВО ПЕРИОПЕРАТИВНИОТ ОРАЛНО-ХИРУРШКИ ПЕРИОД

Ас. д-р Цена Димова

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за орална хирургија

Апстракт

Суштинските венајќа улогата на фибринолитичкиот систем во процесот на хемостаза и учеството на активаторите и инхибиторите на фибринолизата во мнозубројните физиолошки процеси кај човекој, сè почесто се застапени во современата научна литература.

Во недостиг на соодветни сознанија во врска со оваа област претставуваше предизвик и насока за да се постават целиите на овој труд: да се одреди нивојќа на параметрите на фибринолитичкиот систем на крвта при оралнохируршките интервенции и да се утврди евалуациска поврзаност на вредностите на параметрите на фибринолитичкиот систем на крвта со постојатите клиничка слика.

За реализација на поставените цели на истражувањето, на Клиникајќа за орална хирургија при Стоматолошкиот факултет - Скопје, беа одфайдени 40 здрави испитаници, со негативна анамнеза за склоност кон соничано и продолжено крвавење, или тромбоза. Врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот, како и поспроведениот рендгенграфски и нивнајќа анализа, беа поставени индикации за орално-хирур-

шки интервенции. Како контролна група беа 35 испитаници - крводарители. Влијанието на орално-хируршките интервенции врз вредностите на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем беше оценето преку следење на лабораториски тестови во два временски периода: пред орално-хируршките интервенции и нејосредно по нив. Специфичниот и селективниот имуноензимски тест за истражување на фибринолитичката активност на крвта покажа зголемени вредности на t-Pa и PAI-1 по орално-хируршките интервенции и статистички висока значајна разлика ($p < 0.01$). Тоа зборува дека во некојќа на орално-хируршките интервенции настана ослободување на PAI-1 од ендотелот и делумна неутрализација на зголемените вредности на ослободениот t-Pa. Параметрите на фибринолитичкиот систем покажаа умерена и средно јака меѓусебна позитивна корелација. Контролните прегледи беа извршени 24, 48 часа и седум дена по интервенциите при што беше евидентирано присуството на едем, хематом. Постои позитивна корелација на повеќето параметри од контролните прегледи со параметрите на фибринолитичкиот систем.

Добиените резултати дозволуваат да се заклучи дека:

- оралнохируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со осло-

бодување на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем

- Исоочението параметри на фибринолитичкиот систем, *t-PA* и *PAI-1* може да се сметаат за најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес

- Истиот условеност меѓу вредностите на *t-PA* и *PAI-1* во интвенциите, од една страна, и клиничката слика на постопралнохируршкиот период, од друга страна.

Клучни зборови: Екстракција на заб, орална хирургија, фибринолиза, ткивен активатор на плазминогенот, инхибитор на ткивниот активатор на плазминогенот; стрес.

Вовед

Хемостазата претставува резултат на воспоставена природна контрола врз активирањето на функциите во процесите на создавањето на тромбоцитниот хемостатски чеп, коагулацијата и фибринолизата. Односно, активностите на системот на хемостаза се резултат на тенденцијата за воспоставување на рамнотежа меѓу коагулациониот и фибринолитичкиот систем - одржување на хомеостатската хемостаза - Miller, 1986 (10). Во таа смисла, хомеостатската хемостаза е еден од најдинамичните процеси во човечкиот организам на постојано и чувствително балансирање меѓу механизмите кои доведуваат до коагулација на крвта и оние кои ја инхибираат.

Современите научни сознанија за хемостазата даваат особено индикативна улога на фибринолизата. За тоа, од каде потекнува фибринолитичката активност на крвта дискутирано е многу, но како најчести примери се наведуваат состојбите на интензивната физичка активност, стресот, венската оклузија или состојбата непосредно по умирање (21).

Во испитувањата на некои автори (9, 17, 20, 22) проследено е влијанието на хируршкиот стрес и ојраивната траума врз одредени параметри на коагулацијата и фибринолизата на крвта. Така, повеќе автори (2, 4, 8, 19) во своите наоди укажуваат дека зголемените вредности на ткивниот активатор на плазминогенот (*tissue - type plasminogen activator; t-PA*) и инхибиторот на активаторот на плазминогенот (*Plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1*) може да послужат како најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес.

Имено, хируршката траума, нарушувајќи го интегритетот на васкуларното корито, влијае врз системот за хемостаза и е во состојба да доведе до преминација на една од спротивставените компоненти на хемостатниот систем. Честопати, таа преминација може да биде со препознатлива клиничка слика, но, може да остане и само во рамките на лабораториската верификација, односно да предизвика промени само во одделни параметри на хемостатниот одговор (1, 5).

Оралните хирурзи во својата секојдневна работа наидуваат на тешкотии во врска со периперативната проценка на функцијата на коагулацијата и фибринолизата (14). Следењето на хемостазата во овој период сè уште не претставува рутинска лабораториска практика. Затоа, особено е важно да се потенцира дека појавата на патолошки промени во која и да било компонента од системот на хемостазата, па и од фибринолитичкиот систем, односно нарушувањата кои доведуваат до дизбаланс на хемостатниот еквилибриум, може да резултираат со крварење или тромбоза (1, 10, 11, 23).

Мотивирани од сознанијата кои ја потенцираат суштествената важност на улогата на фибринолитичкиот систем во процесот на хемостазата, како и од значењето на релевантната партиципација на активаторите и инхибиторите на фибринолизата во многубројните физиолошки процеси кај човекот,

како и намерата за формирање сопствени сознанија, претставуваше предизвик и насока за да ги поставиме целите на ова испитување:

- да се одреди нивото на параметрите на фибринолитичкиот систем на крвта при оралнохируршките интервенции,

- да се утврди евентуалната поврзаност на вредностите на параметрите на фибринолитичкиот систем на крвта со постопертивната клиничка слика.

Материјал и метод

За реализација на поставените цели беа опфатени 40 испитаници на возраст од 18 - 53 години, кај кои врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот преглед, како и по спроведените рендгенграфии и нивната анализа, беа поставени индикации за оралнохируршки интервенции. Кај сите испитаници беа спроведени оралнохируршки интервенции од секојдневната казуистика, по случаен избор. Времето на изведувањето на интервенциите беше во утринските часови, најдоцна до 10 часот.

Наодите од испитуваната група беа споредувани со наодите од контролната група, која ја сочинуваа 35 испитаници-крводарители. Кај субјектите од контролната

група не беше извршена никаква стоматолошка интервенција.

За лабораториските анализите беше земена венска крв пред и по спроведената интервенција и во најкус рок дистрибуирани и анализирани на *Одделој за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија, Медицински факултет - Скопје.*

Со имуноензимската анализа, со методот *MIKRO-ELISSA* (со двојни антитела или сендвич-метод, меѓу кои е вметнат антигенот) извршивме селективно определување на:

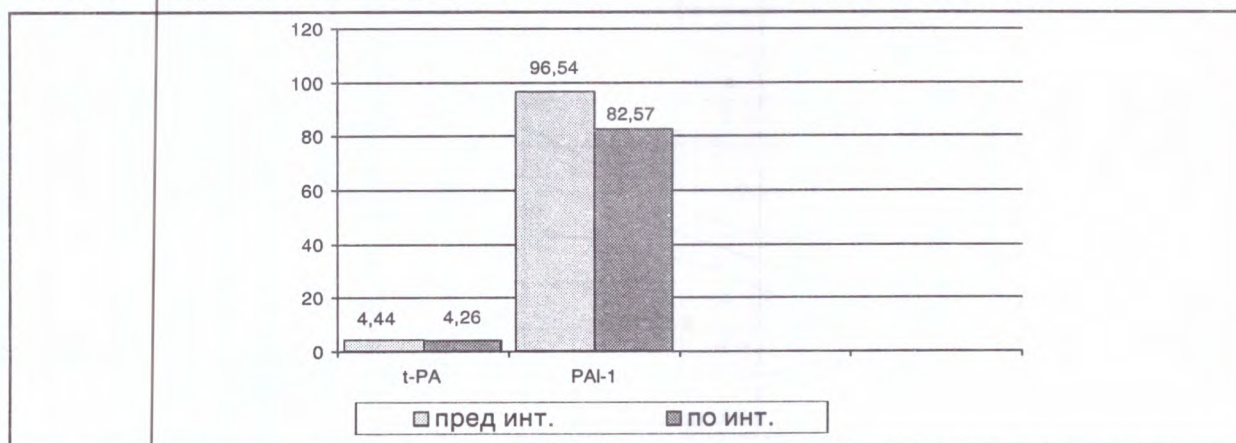
-активаторот на фибринолизата ткивен плазминоген активатор - *tissue - type plasminogen activator - t-PA antigen;* (t-PA-Ag) *INNOTEST t-PA,* и

- инхибиторите на активаторите на плазминогенот- *antigen, (Plasminogen activator inhibitor-1- antigen;* PAI-1-Ag) *INNOTEST PAI-1.*

За статистичката обработка и анализа на добиените податоци беше користен статистичкиот програм "Statistica" применувајќи ги стандардните статистички методи.

Резултати

Резултатите ги прикажуваме табеларно и графички. Изработени се и коефициентите на корелација коишто се добиени со корелирање на одредени параметри.



Графикон 1. - Вредности на t-PA и PAI-1 пред и по интервенција кај испитуваната група

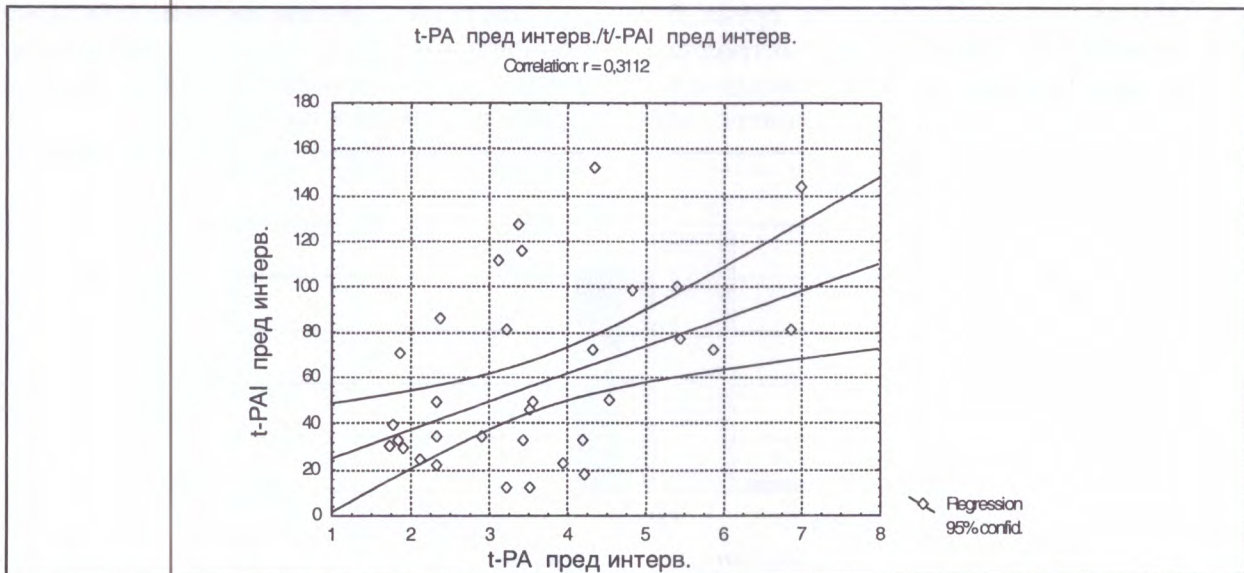


Графикон 2. - Вредности на t-PA и PAI-1 пред и по интервенција, кај испитувана и контролната група

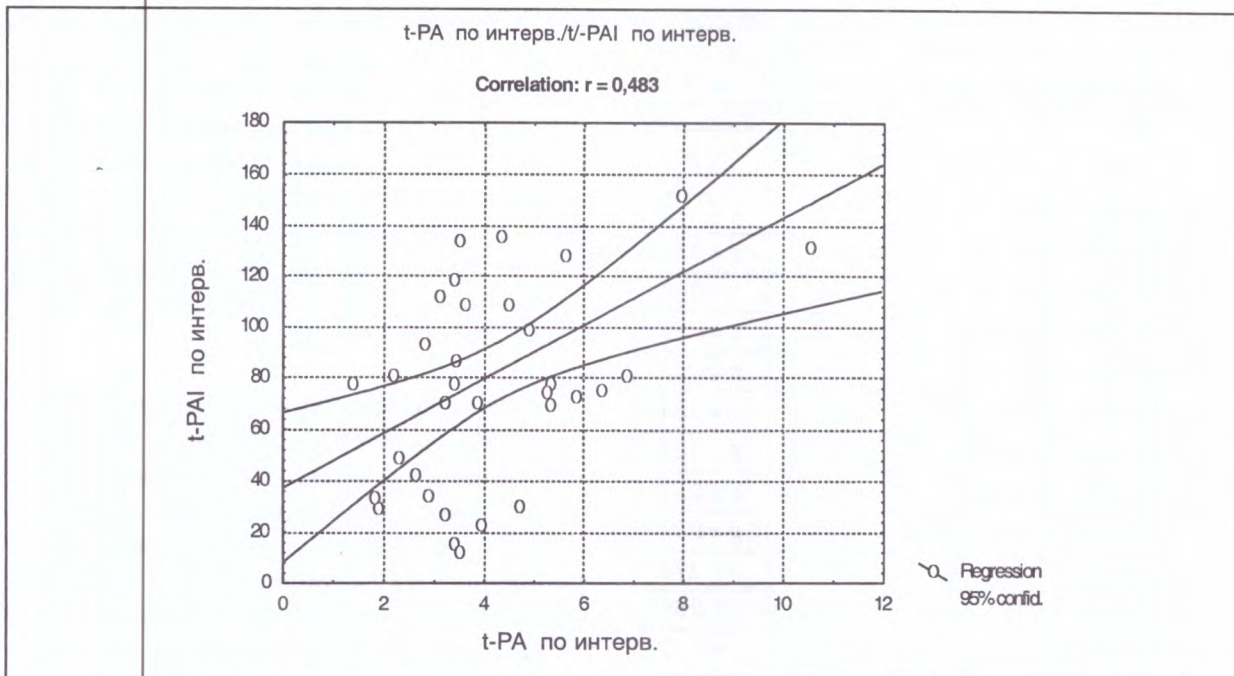
На графикон 1. прикажана е дистрибуција на вредностите за t-PA и PAI-1 кај испитуваната група пред и по извршените интервенции. Средните вредности на t-PA пред интервенции кај испитуваната група и средните вредности по интервенции анализирани со "t" тествот не покажаа статистички значајна разлика ($t=0.90$ и $p>0.05$). Анализата на средната вредност на PAI-1 по интервенции е значајно намалена во однос на средната вредност пред интервенции и покажа висока статистичка сигнификантна разлика ($t=2.95$ и $p<0.01$).

Вредностите на t-PA и PAI-1 пред и по оралнохируршките интервенции кај испитуваната група значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група, така што анализата на средните вредности покажа висока статистички сигнификантна разлика во сите испитувани релации ($t=4.39$; $t=3.90$; $t=12.2$; $t=10.2$ и $p<0.01$; графикон 2.)

Со цел да се утврди линеарната поврзаност на добиените вредности беа определени коефициенти на корелација. Утврдувањето на линеарната поврзаност помеѓу вредноста



Графикон 3. - Корелација меѓу t-PA и PAI-1 пред оралнохируршка интервенција



Графикон 4. - Корелација меѓу *t-PA* и *PAI-1* по оралнохируршка интервенција

ТАБЕЛА 1. - НАОД НА ЕДЕМ И ХЕМАТОМ ВО ТЕК НА КОНТРОЛНИТЕ ПРЕГЛЕДИ КАЈ ИСПИТУВАНАТА ГРУПА

n=40	24 часа				48 часа				7 дена			
	едем		хематом		едем		хематом		едем		хематом	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
отсуство	21	52.5	0	0	21	52.5	0	0	0	0	39	97.5
присуство	15	37.5	4	10	15	37.5	4	10	0	0	1	2.5

на *t-PA* и вредноста на *PAI-1* пред и по интервенциите, како серии со нумерички белези кај испитуваната група, го направивме со примена на *Pirson-овиоѝ коефициентѝ на корелација*. Добиените резултати прикажани се на графиконите 3, 4. Испитаниот однос покажа умерена *позитивна поврзаносѝ*, односно порастот на *t-PA* е следен со пораст на *PAI-1* кај испитаниците со оралнохируршки интервенции.

Податоците за наод на едем и хематом кај испитуваната група, при извршените контролни прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажани се на табела 1. По 24 и 48 часа од извршената оперативна интервенција кај 21 (52.5%) испитаник не е забележан едем, а видлив хематом е забележан кај 4 (0.1%) испитаници. По 7 дена од интер-

венциите знаци за хематом во повлекување е забележан само кај 1 (2.5%) испитаник.

Утврдувањето на линеарната поврзаност помеѓу вредноста на *t-PA* по интервенциите и вредноста на *PAI-1* по интервенциите, како серии со нумерички белези, и параметрите од контролните прегледи, како серии со атрибутивни белези, го извршивме со примена на *Spearman-овиоѝ коефициентѝ на корелација*. Добиените резултати се прикажани на табела 2. Во основа, испитаниот однос покажа умерена поврзаност со појака изразеност во релациите на *t-PA*, отколку кај *PAI-1*. Доминираат вредностите на односот *t-PA / едем 24 часа*; *t-PA / хематом 24 часа*; како и вредностите на односот *PAI-1 / едем 24 часа*; *PAI-1 / хематом 7 ден*.

ТАБЕЛА 2. - ПРИКАЗ НА ВРЕДНОСТИТЕ НА КОЕФИЦИЕНТИТЕ НА КОРЕЛАЦИЈА МЕЃУ t-PA И ПАИ-1 ПО ИНТЕРВЕНЦИИТЕ И ПАРАМЕТРИТЕ ОД КОНТРОЛНИТЕ ПРЕГЛЕДИ КАЈ ИСПИТУВАНАТА ГРУПА

параметри	Spearman R.	ρ
t-PA по интерв. / едем 24 ч.	- 0.20*	$\rho = 0.128$
t-PA по интерв. / едем 48 ч.	- 0.125	$\rho = 0.43$
t-PA по интерв. / едем 7дена	- 0.159	$\rho = 0.32$
t-PA по интерв. / хемат. 24 ч.	0.158 *	$\rho = 0.32$
t-PA по интерв. / хемат. 48 ч.	0.030	$\rho = 0.85$
t-PA по интерв. / хемат. 7дена	0.020	$\rho = 0.89$
PAI-1 по интерв. / едем 24 ч.	- 0.141 *	$\rho = 0.38$
PAI-1 по интерв. / едем 48 ч.	- 0.0017	$\rho = 0.99$
PAI-1 по интерв. / едем 7дена	- 0.034	$\rho = 0.83$
PAI-1 по интерв. / хемат. 24 ч.	0.055	$\rho = 0.73$
PAI-1 по интерв. / хемат. 48 ч.	- 0.064	$\rho = 0.69$
PAI-1 по интерв. / хемат. 7дена	- 0.243 *	$\rho = 0.13$

Дискусија

Надворешниот фибринолитички систем е зависен од активаторите сврзани во ткивата, додека пак внатрешниот фибринолитички систем од хуморалните прекурсори кои циркулираат во крвта (10,13). Активирањето на патиштата резултира со конверзија на *плазминогеној* во плазмин. Современите научни сознанија (5,6,7,10) особено го респектираат надворешниот пат на активирање на фибринолитичкиот систем (*extrinsic pathway*), при кој активаторите на плазминоген се создаваат во ткивото и во ендотелните клетки. Исто така, активаторите на плазминоген може да се активираат под влијание на катехоламини, хипоксија, при стимулација на β -адренергични рецептори, при повреди и траума, и при состојби на стрес (8,9). За време на состојби на мирување нивото на инхибиторот во крвта е вообичаено повисоко од нивото на t-PA.

Поголемиот дел од досегашните научни сознанија се резултат на испитувањата направени *in vitro*, на изолирани делови од плаз-

ма или крв, на системите на хемостазата како што се коагулацискиот, фибринолитичкиот или целуларниот. Најголем дел од литературните сознанија за хемостазата произлегуваат од два извора: експериментални податоци и клинички искуства (10, 13). Сознанијата и од двата извора имаат еден заеднички недостаток - тие не претставуваат непосредни сознанија за тоа што станува и какви се настаните *in vivo* (20).

Патофизиолошката улога на фибринолизата за развојот на крвавењето по оралната операција кај пациенти со дефекти на коагулацискиот систем првпат била предложена од *Bjorlin i Nilsson* во 1965, а подоцна потенцирана и од *Rogerson* (14). Во подоцнежните студии се потврдила сигнификантноста на хемостатскиот механизам при настанувањето на физичка повреда, како баланс помеѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција.

Корелацијата меѓу фибринолитичката активност на крвта и на саливата била предложена од *Schulte, Sorg, Wedgwood*, посочено во истражувањата на *Sindet - Pedersen i cop.*(19). Во понатамошните испитувања на *Sindet - Pedersen* (20) се изнесуваат податоци дека актуелната фибринолитичка активност на плунката е генерирана само во локалната орална средина. Слични резултати соопштува *Gersel-Pedersen* (3,4) потенцирајќи дека постои заемна условеност на фибринолитичката активност на крвта и на саливата.

Резултатите од спроведените статистички анализи несомнено укажуваат дека во текот на орално-хируршките интервенции дошло до промени на вредностите на испитуваните параметри. Сепак, потребно е да се напомене, дека сите повисоки вредности на испитуваните параметри од фибринолизата не се еномно зголемени, туку се во рамките на физиолошките граници.

Познато е дека при секоја состојба, проследена со физичка траума и стрес, настануваат промени, најчесто пораст на вредностите

на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA*). Во таа насока, како последица на повишоките вредности на *t-PA* пред интервенциите, настанува компензаторен пораст на *PAI-1*, кој има за цел да ја намали вредноста на ткивниот активатор на плазминогенот. Затоа, *PAI-1* има важна улога во регулацијата на фибринолизата и постоперативната тромбоза (6).

При хируршките интервенции, најчесто настанува интраоперативен пораст на *t-PA*, а потоа и на *PAI-1*, со максимални вредности во текот на првите осум часа, постоперативно, и враќање на предоперативните вредности во вториот постоперативен ден (21). Се смета дека, интраоперативниот пораст на *PAI-1* е во директна врска со оперативната траума, паралелно со порастот на *t-PA*. Порастот на *PAI-1* во текот на хируршките интервенции потекнува во најголем дел од количествата на *PAI-1* излачени од ендотелот, и делумно од тромбоцитите, додека пак, порастот на овој параметар во постоперативниот период има само тромбоцитно потекло (13,14, 16, 17, 21).

Во клиничките испитувања на *Umino* и *cor.*(22) се анализираат наодите за настанатите промени на коагулацијата и фибринолитичката активност кај пациенти со извршени екстензивни хируршки интервенции. Мерени се бројот на тромбоцитите, вредностите на фибриногенот, плазминогенот и плазмин - инхибиторниот комплекс во предоперативниот и постоперативниот период. Нивните резултати укажуваат дека оперативните интервенции во оралната и максилофацијалната хирургија се проследени со промени на именуваните параметри. Наодите на *Shimada* и *cor.*(16) укажуваат дека хируршките интервенции значајно ги активираат факторите на коагулацијата и фибринолизата, така што промените перзистираат и во текот на следниот ден, со постепено нормализирање до седмиот ден, а најдоцна до две недели по хируршката интервенција. Во наодите на истите автори се потврдува дека зголемените вредности на

tPA и *PAI-1* може да послужат како најсензитивни маркери за виталната реакција на организмот кон хируршкиот стрес.

Некои автори (6,8,13) укажуваат на современиот *Selye*-ев концепт за стресот (1976), кој ги анализира општите, неспецифични реакции на организмот. Во тој концепт се заклучува дека општиот адаптациски синдром може да биде предизвикан од разни фактори (*инфекции, инјекции, ѓубреда, ѓеешка физичка работа, ниска или висока ѓемпература, ѓубење на крв, сѓрав, болка и др.*). Новиот холистички, мулти и интердисциплинарен приод во проучувањето на стресот, именуван како *ѓсихо-неуро-ендокрино-имунологија* на стресот, кој се применува во последниве десетина години, сѓ повеќе ги објаснува сложените процеси и реакциите кои се одвиваат во текот на стресот. Постои голема индивидуална разлика на реагирањето дури и кај исти стресори, па и кон оние со ист интензитет. Затоа, со право се истакнува дека стресот е високо персонализиран процес, односно процес кој е во зависност од психолошките карактеристики на личноста. *Raikkonen* и *cor.* (12) го испитувале ефектот на хроничниот стрес во однос на нивото на *t-PA* и *PAI-1*, укажувајќи дека хроничниот стрес создава промени во фибринолитичкиот систем и сугерира дека дебелината, нивото на инсулинот и триглицеридите се во многу блиска корелација со фибринолитичките параметри, односно зголемената синтеза на *t-PA* и *PAI-1*.

Стресот, болката, физичките вежби, инјектирањето адреналин или венската оклузија се одамна познати како состојби кои резултираат со сигнификантно зголемување на нивото на активаторите на плазминогенот (19). Индикативен е наодот дека во нормалната плазма во состојба на мирување, поголемиот дел или целокупниот *t-PA* е присутен во комплекс со *PAI-1*. Стимулациите како што се стресот и физичките активности, доведуваат до ослободување на *t-PA*, така што *t-PA* тогаш слободно циркулира.

Со изработените анализи на параметрите од реализираните контролни прегледи во текот на 24, 48 часа и седум дена добивме резултати кои покажуваат статистичка сигнификантна разлика во одделни релации. Преку нив јасно се покажува дека вредностите на испитуваните параметрите на фибринолитичкиот систем (*t-PA* и *PAI-1*) по извршените интервенции влијаеле врз појавата на одделни параметри од контролните прегледи (едем, хематом).

Во периодот по извршените интервенции, кај испитуваната група, не беше забележано продолжено крвавење, што беше потврдено при контролните прегледи. Ваквиот наод сметаме дека е разбирлив бидејќи испитаниците се здрави индивидуи, а интервенциите беа внимателно извршени.

Со испитувањата и анализите кои ги направивме кај здравите испитаници, добивме резултати коишто овозможува прецизно да се определи фибринолитичката активност на крвта во периперативниот орално-хируршки период и да ги изведеме следниве заклучоци:

- орално-хируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со ослободување на проактиватори и инхибитори на фибринолитичкиот систем на крвта.

- специфичниот и селективниот имуноензимски тест на фибринолитичката активност покажа зголемени вредности на *t-PA* пред интервенциите во однос на вредностите кај контролната група и извесно намалување по орално-хируршките интервенции. Овие вредности корелираат со зголемените вредности на *PAI-1*, што укажува за компензаторно зголемување на *PAI-1*, со цел да се неутрализираат вредности на ослободениот *t-PA*. Компонентите на фибринолитичкиот систем покажаа умерена и средно јака меѓусебна позитивна корелација.

- со респект кон современите сознанија, посочените параметри на фибринолитичкиот систем, *t-PA* и *PAI-1* може да се сметаат за најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес.

- постои условеност меѓу вредностите на *t-PA* и *PAI-1* по интервенциите, од една страна, и клиничката слика на посторално-хируршкиот период, од друга страна.

EVALUATION OF THE BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY DURING PERIOPERATIVE ORAL SURGICAL PERIOD

As. d-r Cena Dimova

Abstract

The contemporary scientific literature, more frequently, emphasize the essential role of the fibrinolytic system in the process of hemostasis and the participation of the activators and inhibitors in the fibrinolysis within the physiological processes into the human.

The lack of personal knowledge, in this domain, has been the challenge and the direction to state the aim in this investigation: to determine the level during the oral surgery interventions and the correlation of the blood fibrinolytic system parameters with recognizable clinical outcome of oral surgery interventions during control examinations.

For the realization of the aims of the investigation, 40 healthy subjects, with negative anamnesis of tendency for spontaneous and prolonged bleeding, or thrombosis, have been examined in the Clinic for Oral Surgery, at the Faculty of Dentistry in Skopje.

The indications for oral surgical interventions have been based on the findings of: the anamneses, clinical control, as well as, the findings and analy-

ses of X-ray examinatoins. The group of 35 subjects, blood donors, was as a control group.

The influence of the oral surgical interventions over the pro-activators and inhibitors of the fibrinolytic system was evaluated with tracking laboratory tests performed in two different intervals: prior the oral surgical interventions and immediately after the surgical interventions.

At the control examinations, after 24, 48 hours and seven days, certain changes like edema, hematoma have been presented.

The specific and selective immunoenzymatic test on the fibrinolytic activity of blood showed increased values of t-Pa and PAI-1 after the oral surgical intervention and a high statistically significant difference ($p < 0.01$) which proves release of PAI-1 from the endothelium and neutralization of increased values of released t-Pa. The parameters of the fibrinolytic system are characterized by moderate inter-positive correlation. There is a positive correlation between most of the parameters from the control examinations and the parameters of the fibrinolytic system (t-Pa, PAI-1, pro-activators and inhibitors) in both examined groups.

The results obtained lead to the following conclusions:

- oral surgical interventions also affect the fibrinolysis through the effect upon the proactivators and inhibitors of the fibrinolytic system.
- parameters of the fibrinolytic system, t-Pa and PAI-1, can be used as the most sensitive markers of reaction to surgical stress during the oral surgical interventions.
- correlations of the parameters showed correlation between the values of the t-Pa and PAI-1 after the interventions and the severity of the clinical outcome after oral surgery.

Key words: tooth extraction, oral surgery, fibrinolysis, tissue type of Plasminogen Activator Plasminogen Activator Inhibitor -1 and stress.

Литература

1. Bloom AI, Thomas D. Hemostasis and Thrombosis. Cherrill Livingstone, I Ed., Edinburg - London - Melbourne - New York , 1981.
2. Димова Ц. Клиничка евалуација на фибринолитичката активност на крвта при оралнохируршки интервенции. (магистерски труд) Скопје, Македонија: Стоматолошки факултет, 2002: 120.
3. Gersel-Pedersen N. Fibrinolytic activity of salivary euglobulin fractions precipitated at pH 5.9 or 6.4 before and after mixing with blood. Int J Oral Surg 1980; 9 (3):190 - 7.
4. Gersel-Pedersen N. Fibrinolytic activity of blood and saliva before and after oral surgery. Int J Oral Surg 1981; 10(1): 114 - 21.
5. Grant PJ. The fibrinolytic system in health and disease. Thrombosis 1992; 2:12 - 9.
6. Hoffmann R. The trombo-embolic risk in surgery. Hepatogastroenterology 1991; 38 (4): 272-8.
7. Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Danish Med Bulletin 1988; 35: 1 - 33.
8. Kalièanin P, LeèIæ - Toševski D. Knjiga o stresu. Medicinska knjiga, Beograd, 1994: 14 - 8, 55 - 70.
9. Kehlet H. The stress respons to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. Acta Chir Scand Suppl 1989; 550: 22 - 8.

10. McCance K, Huether S. Pathophysiology, The Biologic Basis for Disease in adults and Children. Mosby, II ed. St. Louis. 1994.
11. Miller RD. Anesthesia, Churchill Livingstone, II ed. New York - Melbourne, 1988.
12. Raikkonen K, Lassila R, Keltikangas-Jarvinen L, Hautanen A. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-age men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 (3): 363 - 7.
13. Ratnoff O, Forbes Ch. Disorders of Hemostasis. 2nd ed. Philadelphia, 1991.
14. Rogerson KC. Hemostasis for dental surgery. *Dent Clin N Amer* 1995; 39 (3): 649 - 62.
15. Savić È, Belkić K. Centralni mehanizmi stresa i kardiovaskularni odgovor. *Savremena administracija*, Beograd, 1995: 3 - 4, 20 - 2.
16. Shimada M, i sor. Initiation of a fibrinolytic system in hepatic resection: the roles of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1. *Surg Today* 1994; 24(9): 780 - 4.
17. Shinohara M, Kurokawa H, Yoshihava Y, Kokubu S. et al. Responses to surgical stress in blood coagulation and fibrinolysis, platelet counts and thromboxane B2 after esophageal cancer operation. *Rinsho Byori* 1997; 45 (2): 179 - 84.
18. Shira BR. Epsilon aminokaproic acid in hemophiliacs undergoing dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51 (2): 115 - 20.
19. Sindet-Pedersen S, Gram J, Jespersen J. Characterization of plasminogen activators in unstimulated and stimulated human whole saliva. *J Dent Res* 1987; 66(6): 1199 - 203.
20. Sindet-Pedersen S. Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. *Dan Med Bull* 1991; 38(6): 427 - 43.
21. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69: 381 - 7.
22. Umino M, Ohwatari T, Masuda T, Kubota Y. Effects of extensive oral surgery and hemorrhage on coagulation and fibrinolysis. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51 (5): 499 - 505.
23. Verstaete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29 (3): 236 - 61.